

RETINOBLASTOMA

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y CLINICO PATOLOGICO DE 40 CASOS (1956-1970)

José Fernando Bernal* Jairo Zapata R** Alfonso López Villegas*** Carlos García Ch. ****

Servicios de Oftalmología, Medicina Social y Patología de la Universidad del Valle
División de Ciencias de la Salud y Hospital Universitario del Valle.

Se revisan las historias de 40 casos de Retinoblastoma encontrados en un período de 14 años en el Hospital Universitario del Valle y se analizan los datos epidemiológicos. Se encontró que afecta predominantemente a niños varones menores de 3 años de zona urbana y nivel socioeconómico bajo. Sólomente un caso presentaba antecedentes familiares. Se encontró una baja incidencia de lesiones bilaterales. Al momento de consulta se encontraron los casos en estado muy avanzado lo cual junto con las deficiencias en el tratamiento, hace que la supervivencia sea pobre en nuestro medio. Se comparan los datos con los de la literatura médica y se hace énfasis en la posible relación del estado socioeconómico y nutricional con los casos esporádicos de este tumor.

INTRODUCCION

El término retinoblastoma fue adoptado por la American Ophthalmological Society en 1926¹ para designar un tumor intraocular que se origina posiblemente de células embrionarias de la retina². Es el tumor intraocular más frecuente en niños y es el segundo tumor, después del melanoma maligno de la uvea entre todos los tumores intraoculares. Algunos autores³ consideran que el tumor es siempre congénito aunque clínicamente puede aparecer tan tardíamente como al 5o. año de vida o más. Aunque hay una tendencia hereditaria en los hijos de los que han tenido el tumor⁴ la mayoría de los casos son esporádicos⁵. La frecuencia de este tumor varía de acuerdo a diferentes autores⁶ pero últimamente se ha observado un aumento, posiblemente debido a factores tales como la disminución de la tasa de mortalidad por mejores métodos terapéuticos y también debido a que la lesión se diagnóstica más tempranamente.

El presente trabajo tiene por objeto estudiar las historias clínicas de los 40 casos encontrados en el Hospital Universi-

tario del Valle (H.U.V.) en un período de 14 años (1956-1970) y hacer el análisis de las variables epidemiológicas que pueden estar relacionadas con la presencia del tumor. Por otra parte se hace un estudio histopatológico de los casos estudiados y se analizan los aspectos histológicos con relación a comportamiento biológico.

METODOLOGIA

1. Se revisaron las historias clínicas correspondientes a los 40 casos de Retinoblastoma atendidos en el Hospital Universitario del Valle en un período de 14 años, (1956-1970). La información se obtuvo en formularios previamente codificados y el análisis se hizo por medios electromecánicos.
2. Se revisaron las preparaciones histológicas existentes en el archivo de patología y se clasificaron según aspectos histológicos de la lesión y estructuras invadidas, sin conocer ningún dato clínico del paciente.

RESULTADOS

Datos epidemiológicos. Al hacer el análisis de los casos por edad y sexo se observó que entre en nacimiento y los 3 años de edad se encuentran las tres cuartas partes de los casos y que hay una predominancia del sexo masculino (62.5 %), en casi todas las edades. Llamo la atención que la casi totalidad de los casos tuvieran ingresos económicos muy bajos, sin encontrarse nada especial-

* Residente de Tercer año de Oftalmología
** Residente de Segundo año de Medicina Social.
*** Profesor asociado de Oftalmología y Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario del Valle.
**** Profesor Asociado de Patología y Neurología.

CUADRO 1
DISTRIBUCION DE 40 CASOS DE RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN EL SERVICIO
DE OFTALMOLOGIA DEL H.U.V. DURANTE LOS AÑOS DE 1956 A 1970 SEGUN INGRESO
MENSUAL Y RAZA

Ingresos Económicos	No.	%	Blanca	Negra	Mestiza	Mulata	India	Sin Dato
> de 500	37	92.5	5	2	25	1	1	3
500 - 900	2	5	1	—	1	—	—	—
Desconocido	1	2.5	1	—	—	—	—	—
TOTAL	40	100.0	7/17.5%	2/5.0%	26/65%	1/2.5%	1/2.5%	3/7.5%

mente llamativo en la distribución por raza.

Más del 85 % de los casos procedían del Valle y de estos, el 64% de la zona urbana de Cali. El resto en su mayoría eran de procedencia rural. De los 40 retinoblastomas, 35 (87.5 %) eran unilaterales, sin encontrar diferencias para ojo derecho o izquierdo. Sólomente 5, (12.5%) presentaban bilateralidad sin tener esta predominancia relación a la edad de la aparición.

A la primera consulta el mayor número de retinoblastomas tenía una evolución de 3 a 18 meses. Solamente cinco casos consultaron dentro de los 30 primeros días de aparición de los síntomas y dos después de 25 meses.

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE 40 CASOS DE RETINOBLASTOMA
UNI Y BILATERAL SEGUN GRUPOS DE EDAD

CUADRO No. 3

TIEMPO ENTRE APARICION DEL PRIMER
SINTOMA O SIGNO HASTA LA CONSULTA
DE 40 CASOS DE RETINOBLASTOMA UNI Y
BILATERAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
U.V. DURANTE LOS AÑOS 1956 - 1970

Grupo de edad en meses	Unilateral		Bilateral	
	D	I	No.	%
0 - 6	-	1	5.2	
7 - 12	2	12.5	2	10.5
13 - 18	1	6.2	1	5.2
19 - 24	4	22.5	8	42.1
25 - 36	5	31.2	4	21.0
37 - 48	2	12.5	1	10.5
49 - 72	2	12.5	1	5.2
TOTAL	16	99.9	19	99.7

Tiempo de aparición en meses	Unilateral		Bilateral	
	No.	%	No.	%
0 - 2	9	25.6	2	40.0
3 - 6	12	34.2	1	20.0
7 - 18	11	31.4	1	20.0
19 - 24	2	5.7	-	-
25 y más	1	2.8	1	20.0
TOTAL	35	99.7	5	100.0

En orden de aparición los signos más importantes fueron: Ojo de Gato Amaurótico, (40 %); proptosis (22.5 %); de gran interés ya que este signo sólo se observa en los estados avanzados del tumor; estrabismo (10 %); visión disminuída (10 %) y congestión conjuntival (10 %).

CUADRO No. 4

DISTRIBUCION DE 40 CASOS DE RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN H.U.V. DURANTE LOS AÑOS DE 1956 - 1970

SEGUN SINTOMAS Y SIGNOS INICIALES

SIGNOS Y SINTOMAS INICIALES	TUMOR	
	No.	%
Ojo de Gato "amaurótico"	16	40.0
Estrabismo	4	10.0
Proptosis	9	22.5
Visión disminuída	4	10.0
Congestión conjuntival	4	10.0
Trauma	2	5.0
Otros	1	2.5
TOTAL	40	100.0

ESTADO CLINICO Y TRATAMIENTO

En relación al Estado Clínico y su Tratamiento se observó lo siguiente:

De los 35 casos unilaterales, 21 eran estado II, 10 estado III y 2 estado IV. Dos unilaterales no fueron clasificados clínicamente pero recibieron tratamiento mixto (cirugía-radioterapia). De los 33 clasificados, 12 recibieron tratamiento mixto; 12 tratamiento triple (cirugía-quimioterapia-radioterapia); 7 cirugía solamente y 2 no recibieron tratamiento. De los 5 bilaterales, 2 recibieron tratamiento triple; 2 tratamiento mixto y 1 grado IV, cirugía solamente.

La relación entre el tipo de tratamiento y el promedio de estancia hospitalaria fue de 74.6 días para tratamiento triple y 10.3 días para cirugía y de 37.8 días para cirugía y radioterapia.

De los 40 casos, 29 asistieron a control y 11 no. De estos 29, presentaron recidivas 15 (48.4 %) especialmente invasión cerebral, 9 (31 %) no presentaron complicaciones y de los 5 (17.2 %) restantes no se encontraron datos.

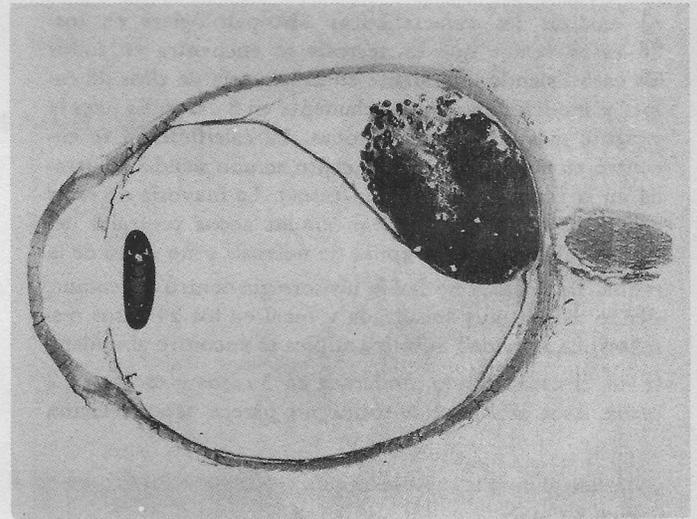
Al momento de efectuar el estudio se observó que de los 35 casos unilaterales, 15, (42.8 %) habían muerto (3.5 %) estaban vivos y en 17 (48.5 %) no se pudo obtener ningún dato.

De los tumores bilaterales 2 (40 %) murieron y de 3 (60 %) no existían datos.

A pesar de que el porcentaje de pérdida en el seguimiento es muy grande, podemos decir que la tasa de mortalidad es muy alta, 42.

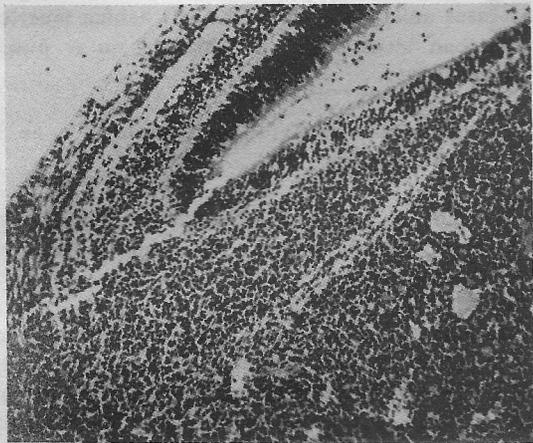
La supervivencia de los 17 casos con muerte comprobada está comprendida en los primeros 6 meses. De allí en adelante la supervivencia disminuye encontrándose un sólo caso que duró 30 meses. Respecto a los tumores bilaterales sólo podemos anotar que un caso duró 4 meses y el otro 25 meses.

DATOS HISTOPATOLOGICOS.



Gráfica 1 (M60-578) Globo ocular del caso No. 7 mostrando tumor en el polo posterior. Obsérvese las áreas de necrosis y collares perivascularares. Hay desprendimiento de retina. No hay invasión del nervio óptico. H.E. 25X.

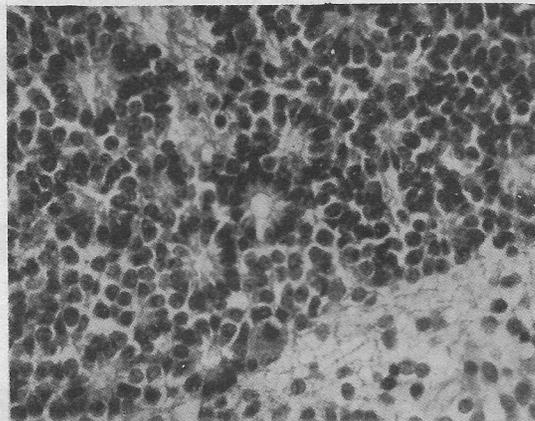
El diagnóstico de retinoblastoma se confirmó en todos los casos con el estudio histopatológico del tejido obtenido por enucleación. Se descartaron sin embargo, 14 casos del presente trabajo por no haber material suficiente para el análisis total de invasión, complicaciones o variaciones histológicas. Para el estudio de estas variantes se siguió el esquema adoptado por Bech y Jensen⁷



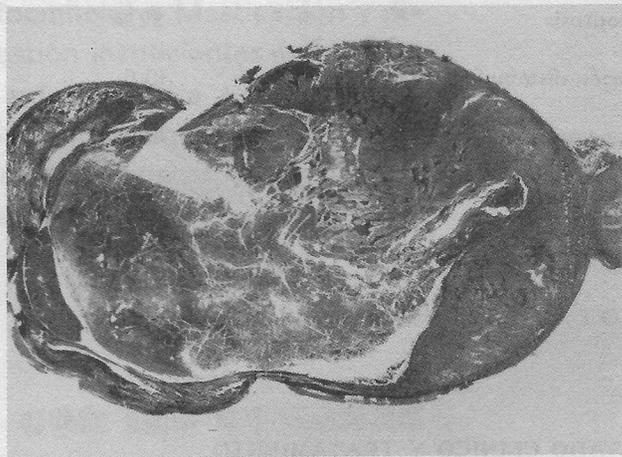
Gráfica 2
(M60-578) Igual caso de la Gráfica 1 mostrando el lugar de origen del tumor en la retina. En la parte inferior derecha se pueden observar algunas rosetas. H & E. 150X.

Al analizar las características histopatológicas en los 26 casos vemos que la necrosis se encuentra en todos los casos, siendo abundante en la mayoría de ellos (18 casos) y moderada y escasa solamente en 8 casos. Es pues la variante más constante de todas. La calcificación se encontró en todos los casos, excepto en uno siendo moderada en la mayoría de ellos (15 casos). La mayoría de estas calcificaciones se encuentran en las zonas centrales del tumor y cercanas a las zonas de necrosis y no cerca de la retina. En 2 casos no había hemorragia dentro del tumor, siendo escasa muy localizada y focal en los 24 casos restantes. La actividad mitótica atípica se encontró abundante en 21 casos siendo moderada en 3 casos y escasa en 2 casos. Esta actividad mitótica no parece tener relación

Gráfica 3
(M60-578) Detalle celular del tumor con células redondas con escaso citoplasma y tendencia a formar rosetas con canal central.



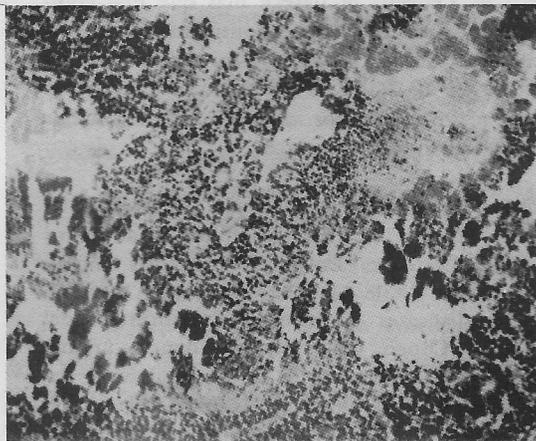
con la cantidad de necrosis o calcificación y si más bien con la capacidad invasiva. Las rosetas se encuentran siempre en las áreas cercanas a la retina, se hacen más escasas a



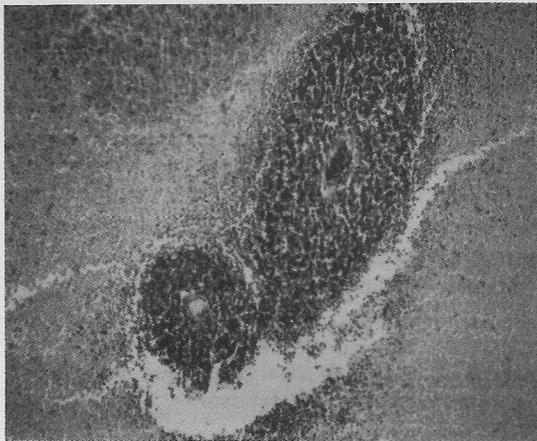
Gráfica 4
(M58-4116). Caso No.3 con invasión total del tumor a todas las estructuras oculares excepto el cristalino. Hay extensas áreas de necrosis, calcificaciones e invasión del nervio óptico.

medida que se alejan de ella y no se observaron lesiones tumorales por fuera del globo ocular. Los collares perivasculares están relacionados estrechamente con la presencia de rosetas y ambas se encontraron en todos los casos menos en cinco. Se analizaron también 2 complicaciones que se pueden comprobar histológicamente el desprendimiento de retina y el glaucoma;

Gráfica 5
(M58-4116). Extensas áreas de calcificación y necrosis. En el escaso tejido tumoral viable se observan rosetas.



en 25 casos había desprendimiento de retina y en 22 casos había evidencia de glaucoma, siendo pues estas 2 complicaciones frecuentes en nuestra serie. En 6 casos las coroides estaban invadidas principalmente alrededor de las estructuras vasculares. Sólomente en 3 casos el disco estaba libre de tumor encontrándose en la mayoría de los casos células en la porción anterior



Gráfica 6
(M58-4116). Collares perivasculars de células tumorales y áreas extensas de necrosis.

a la lámina cribosa. La infiltración tumoral en el axis del nervio se encontró 14 casos no pudiéndose determinar en un caso y estando libre de tumor en los 11 casos restantes. En un sólo caso el borde de resección del nervio estaba invadido. En 7 casos había invasión a músculos y estructuras extraoculares vecinas.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Este estudio tiene las limitaciones del método retrospectivo. Además la mayoría de los pacientes no regresaron a control al hospital y fue difícil encontrarlos por falsedad de la dirección dada o porque habían emigrado, dando como resultado datos muy pobres para valorar la acción del tratamiento. Con todo hay hallazgos muy objetivos por la poca variabilidad presentada entre diferentes observadores.

Hechas las aclaraciones anteriores, encontramos en los 40 casos estudiados, que esta enfermedad neoplásica en nuestro medio, afecta predominantemente niños menores de 3 años de edad, preferentemente varones de raza mestiza provenientes de la zona urbana y de familias de nivel socio-económico muy bajo, Solamente el 1 caso había antecedentes familiares y el resto parecen ser vasos espontáneos. La lesión bilateral es rara y al llegar al hospital el estado clínico de los casos es avanzado. Esto explica por qué en el 22.5 % de los pacientes se observa proptosis al hacer la primera consulta en Hospital. El tratamiento varió de acuerdo a las disponibilidades del Hospital. En los primeros años se hizo solamente cirugía, posteriormente se adicionó radioterapia y durante unos pocos años se hizo tratamiento con cirugía, radioterapia y quimioterapia. El 30 % recibió tratamiento quirúrgico consistente en enucleación del ojo sin ninguna otra terapia. La radioterapia se hizo empleando pequeñas dosis a largo plazo y en forma intermitente. Con frecuencia es difícil aplicar este tratamiento por tratarse de niños a los cuales hay que anestesiar. En los casos que recibieron tratamiento múltiple se observó que 4 presentaron leucopenia, 3 anemia y uno meningitis y no hubo complicaciones en los casos de cirugía únicamente. Los casos de mayor sobrevivencia recibieron cirugía y radioterapia. Parece que el estado avanzado de la lesión al llegar al hospital hace que la supervivencia no se modifique.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos vemos como la necrosis es el hallazgo constante en todos los casos seguidos por las clasificaciones intravasculares o libres en el tumor y la presencia de rosetas y/o collares vasculares. Ninguna de las variantes histológicas parecen

tener relación con el estado del tumor o su evolución posterior pero esto puede ser debido a que en la mayoría de los casos la lesión es avanzada. Sin embargo, en los pocos casos localizados no hay relación entre su aspecto histológico y comportamiento. Las calcificaciones son siempre intraoculares así como también las rosetas, siendo estas últimas estructuras más frecuentes en las áreas cercanas a la retina. Al invadir las estructuras vecinas el tumor se vuelve más anaplásico y en algunas áreas semeja un sarco a células reticulares.

DISCUSION

El retinoblastoma es un tumor neuroectodérmico que se deriva de células primitivas de la retina. El "retinoblasto" no es una célula que se encuentra como tal en la retina pero el uso ha hecho que se siga empleando el término de retinoblastoma dado por Verhoeff² y no otros que fueron dados posteriormente^{9,3}. Russel y Rubinstein¹⁰ y Hogan & Zimmerman¹ no hacen ninguna diferenciación en variedades histológicas del tumor. Jensen¹¹, también sigue el mismo criterio y describe solamente la presencia de rosetas, calcificaciones y propiedades invasivas del tumor sin darle nombre distinto. Este es el criterio que nosotros acogimos en el presente análisis.

Los datos obtenidos en nuestros casos concuerdan en su mayoría con los informados por la literatura médica. Así Taktikos⁸ muestra que la incidencia de estos tumores, decrece después de los 4 años y es muy raro de los 7 en adelante. También menciona la mayor incidencia en hombres que en mujeres. La bilateralidad de la lesión está de acuerdo también a lo informado por Bech y Jensen⁷ y Jensen¹¹ quienes encontraron que el 12.5 % de los casos eran bilaterales y que se encontraban en niños menores de 4 años, datos que concuerdan con nuestros 5 casos bilaterales encontrados en niños menores de 3 años. En nuestra serie no hubo casos en adultos aunque se han informado por Rasmussen¹¹ Hern and Heath¹³ Makley¹⁴, Lasch¹⁵ y Kremetz¹⁶ en pacientes hasta de 52 años de edad.

En nuestra serie encontramos solamente un caso con antecedente familiar de tumor ocular en la infancia en el padre y un hermano del paciente. Mcklein¹⁹ menciona que el 10.5 % de los casos reportados como esporádicos inicialmente tenían relación familiar con casos de retinoblastoma en líneas colaterales.

Waltillan et al²⁰ describen una familia en la cual 5 pacientes en 3 generaciones sucesivas fueron afectados por el tumor y Schappert-Kimmijser et al²¹ refiere

que la proporción de tumores unilaterales y bilaterales es de 75: 25 en la forma esporádica y 40: 60 en la forma familiar. El bajo nivel socioeconómico que se encontró en nuestra serie ha sido mencionado previamente por Van Leuven⁶ y parece más que una coincidencia al menos en los casos espontáneos. La distribución geográfica de la lesión es universal con una predominancia en la China¹⁷. Desafortunadamente los datos de la mayoría de los países subdesarrollados y en desarrollo son muy escasos.

Mork¹⁸ señala que en Noruega no hay diferencia significativa en cuanto a la relación urbana rural en los casos de retinoblastoma. En nuestro análisis encontramos que el 47 % de los casos provenían de Cali y el resto de distantes ciudades o zonas rurales del Valle, Cauca y Chocó. Esta alta incidencia urbana posiblemente sea errónea por la falta de algunos datos por los pacientes al llegar al Hospital. El tiempo de evolución de la lesión al llegar el paciente al Hospital es menor en países desarrollados en donde el 30 % de los casos consultan en 1 mes y el 50 % en los primeros 3 meses y contrasta con nuestros datos que muestran la tardanza con que llegan nuestros pacientes al Hospital al punto que 2 de ellos consultaron 2 años después de iniciada la sintomatología. La aparición de los signos y síntomas sí concuerdan con lo descrito por Jensen¹¹ lo cual nos confirma la negligencia y/o ignorancia de los padres de nuestros pacientes con retinoblastoma. Es bien conocido el hecho de que mientras más temprano se trate el tumor, más posibilidad hay de curación. Esto nos explica por qué la alta mortalidad en nuestros casos contrasta con la alta supervivencia 77 % de los casos seguidos por Jensen¹¹. También esto puede estar influenciando la pobreza de los resultados con los diversos tipos de tratamiento.

CONCLUSIONES

1. El retinoblastoma es un tumor relativamente frecuente en nuestro medio.
2. La edad, sexo y bilateralidad de los casos descritos en este trabajo están de acuerdo con lo informado en la literatura médica.
3. La mayoría de los pacientes son llevados muy tardíamente al Hospital lo cual hace que cualquier tipo de tratamiento sea inefectivo.
4. La combinación de tratamiento hace la estadía muy prolongada con un costo elevado para el hospital y poco beneficio para el paciente. En estos casos sería aconsejable solamente la cirugía.

5. Las variaciones histológicas del tumor no mostraron relación con el comportamiento ni el pronóstico pero esto puede ser debido al avanzado estado en que fueron estudiados nuestros casos.
6. La mayoría de los casos son esporádicos y solamente en un caso se encontró historia familiar.
7. En todos los casos el nivel socio-económico fue muy bajo, con ingresos de \$500.00 mensuales en la mayoría de las familias lo cual hace pensar que este dato sea más que coincidental y que tenga que ver de alguna manera con la causa del tumor en los casos esporádicos. Debe estudiarse más a fondo la relación de nivel socio-económico, desnutrición y otros factores epidemiológicos que puedan estar desencadenando tasas elevadas de mutación.
8. Deben planearse campañas educativas en los grupos socio-económicos menos favorecidos para la búsqueda y detención temprana de casos.
9. Debe hacerse un plan combinado de cirugía y radioterapia con definición muy clara de tipo de cirugía, hallazgo histológico y cantidad de radioterapia, sitio, intensidad y frecuencia. Esto hará un tratamiento más efectivo para el paciente y menos costoso para el hospital.

REFERENCIAS

1. Hogan, M.J. & Zimmerman, L.E.: Ophthalmic Pathology and Atlas textbook 2ed. Philadelphia, W.S. Saunders Company 1962 pag. 156.
2. Verhoeff, P.H. & Jackson, E.: Minutes of the proceedings, Sixty-second Annual meeting. Trans. Amer. Ophthal Soc. 24: 33, 1926.
3. Reese, A. B.: Atlas of tumor Pathology, Section X, Fascicle 38, Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
4. Reese, A.B.: Frequency of retinoblastoma in the progeny of parents who have survived the disease. Arch. Ophthal. 52: 815, 1954.
5. Benedict, W.L & Parkhill, E.M. Glioma of retina in successive generations. Amer. J. Ophthal. 26 511, 1943.
6. Van Leuvan, Malton, M.T. et al.: Retinoblastoma symposium on surgical and Medical Management of congenital anomalies of the eye. Saint Louis. The C.V. Mosby Company, 1968 pag. 205-246.
7. Bech, K., and Jensen, D.A.: Bilateral retinoblastoma in Denmark 1928 to 1957. Acta Ophthal (Kobenhavn),
8. Taktikos, A.: Investigation of retinoblastoma with special reference to histology and prognosis. Brit. J. Ophthal. 50: 225, 1966.
9. Elexner, S.A. Peculiar glioma (neuroepithelioma) of the retina. Johns Hopkins Hospital Bull 2: 115, 1891.
10. Russel, D.S. & Rubinstein, L.J.: Pathology of tumors of the nervous system. Eduard, Arnold. Led. 1959, pag. 185.
11. Jensen, D.A.: Retinoblastoma en Denmark (1943-1958) A clinical histopathological and prognosis study, Acta Ophthal. 43: 821, 1961.
12. Rasmussen: Retinoblastoma in a man aged 45 years. Acta Ophthal. (Kovenhavh) 21: 210, 1944.
13. Herm, R.J. and Heath, P.: A study of retinoblastoma. Amer. J. Ophthal. 41: 22, 1956.
14. Makley: Retinoblastoma in a 52 year old man. Arch. Ophthal (Chicago) 69: 325, 1963.
15. Lasch, H.: Ein Retinoblaston Rezidiv in Erwach Senalter, Klin. MBL angenheilk 144: 248, 1964.
16. Krementz, E.J. et al.: Retinoblastoma, behaviour and treatment with fractional irradiation and inter-arterial triethylene melanine. Ann. N.Y. Acad. Scien. 114: 903, 1964.
17. Fuchs, E.: Die verbreitung von leiligen augentumoren und des Pterygium-Kapitel ous "des geographic des augen Kran Kheitten" Klin. Augenheit 137: 99, 1960.
18. Mork, T.: Maghignant neoplasias of the eye in Norway; incidence, treatment and prognosis. Acta Ophthal. 39: 824, 1961.
19. Macklin, M.P.: Inheritance of retinoblastoma in Ohio, Arch. Ophthal (Chicago) 62: 843, 1959.
20. Waltillan, M., Weekers, R. Mairiane, E., and Joachin, M.: Hereditary retinoblastoma. Arch. Ophthal (Paris) 24: 279, 1964.
21. Schappert Kimmijser, J. et al.: The hereditary of retinoblastoma. Ophthalmological (Basel) 151: 197, 1966.