

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE TESIS

(LLENADO A MAQUINA POR EL GRUADO)

CONTROL DE INGRESO DE TESIS

AUTOR:

Higueros	García	Angel Estuardo
<u>Primer apellido</u>	<u>Segundo apellido,</u>	<u>Nombres</u>

Dirección: 6ta. ave. 2-10 z.1 Chimaltenango Tel.: 0391277

Título de la tesis: ESTUDIO CLINICO-GENETICO DEL RETINOBLASTOMA

Sub-título: Estudio Observacional Descriptivo de 21 pacientes con
Diagnostico de Retinoblastoma menores de 12 años tratados en
la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt de 1987 a 1993

Fecha de impresión de la tesis (mes y año) _____

Fecha de graduación _____

Nombre Asesor: Dra. Myriam Juárez Vielman.

Nombre Revisor: Dr. Julio Cabrera Valverde.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ESTUDIO CLINICO-GENETICO DEL RETINOBLASTOMA

Estudio observacional descriptivo realizado en 21
pacientes menores de 12 años con diagnóstico de
retinoblastoma que acudieron a la Unidad de
Hematología del Hospital Roosevelt en el
período comprendido de Enero de 1987 a
Diciembre de 1993, Guatemala.

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

P O R

ANGEL ESTUARDO HIGUEROS GARCIA

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MAYO DE 1994.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DJ
05
+ (6931)

HOSPITAL ROOSEVELT

AREA DE SALUD GUATEMALA SUR

TELEFONOS: 713384 - 713387

Guatemala, C. A.

DIRECCION CABLEGRAFICA

"HOSPVELT"

Al contestar el presente oficio sírvase
hacer referencia al

No. _____

10 de mayo de 1994

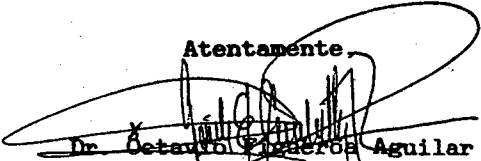
Doctor Raúl Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud
Universidad de San Carlos
Guatemala, Guatemala.

Estimado Doctor Castillo:

Por medio de la presente certificamos que el INFORME FINAL del Tema de Investigación "ESTUDIO CLINICO-GENETICO DEL RETINOBLASTOMA", realizado por Br. ANGEL ESTUARDO HIGUEROS GARCIA, fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por el Departamento de PEDIATRIA del Hospital, el cual reúne todos los requisitos exigidos para su divulgación.

En base al Artículo 110. del Reglamento de Investigaciones del Hospital, se extiende la presente constancia.

Atentamente


Dr. Octavio Escobar Aguilar

Presidente

Comité de Docencia e Investigación



OFA/edb



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 12 de mayo
DIF-038-94

de 1994

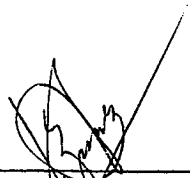
Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS ANGEL ESTUARDO
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
HIGUEROS GARCIA Carnet No. 88-12537
completos

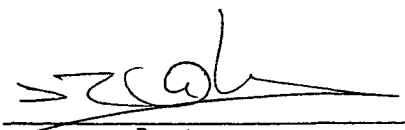
Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"ESTUDIO CLINICO-GENETICO DEL RETINOBLASTOMA"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal

Dra. Myriam E. Juárez V.
Hematología-Oncología
Cat. 3268


Revisor
Firma y sello
Registro Personal 2798

Dr. Julio R. Cabrera V.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 1527

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE :

El Bachiller: ANGEL ESTUARDO HIGUEROS GARCIA

Carnet Universitario No. 88-12537

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"ESTUDIO CLINICO GENETICO DEL RETINOBLASTOMA"

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
ORDEN DE IMPRESION

Guatemala, 12 de Mayo de 1994

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castilla Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

IMPRIMASE



Dr. Jafeth Ernesto Cabrera Aronco
DECANO

I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	5
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	6
VI.	METODOLOGIA	30
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	37
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	52
IX.	CONCLUSIONES	54
X.	RECOMENDACIONES	55
XI.	RESUMEN	56
XII.	BIBLIOGRAFIA	58
XIII.	ANEXOS	60

I. INTRODUCCION

En el presente trabajo se realizó un estudio Clínico y Genético del Retinoblastoma en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala, mediante la revisión de historias clínicas y la realización de entrevista a los padres de los niños con este tipo de enfermedad.

Para la realización de éste estudio, se acudio a la Unidad de Hematología del hospital, y se revisaron a todos los pacientes tratados con diagnostico de Retinoblastoma menores de 12 años durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 1993; se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se citó al hospital para entrevistar a los padres de los niños y evaluar si existía historia familiar del tumor, y en algunos casos esta entrevista se hizo visitado personalmente a las familias de los niños incluidos en el estudio.

Los datos recabados fueron: edad, sexo, localización del tumor, edad de aparecimiento de los síntomas, signos y síntomas más frecuentes, historia familiar del tumor, historia familiar con algún otro tipo de tumor, y si se había recibido orientación genética de la enfermedad, para lo que se utilizó una boleta de recolección de datos elaborada para el efecto.

Durante el estudio se encontraron 21 pacientes que habian sido tratados en la Unidad de Hematología por problema de Retinoblastoma que eran menores de 12 años, se revisaron los registros médicos de los 21 pacientes, y se citó a los padres de familia para que se presentaran al hospital para ser entrevistados. De los 21 pacientes sólomente se presentaron los padres de 10 de los niños a los cuales fue posible entrevistar.

Lo que motivo a realizar el presente estudio es el hecho de conocer que en los últimos años ha habido un aumento en el número de casos de esta enfermedad, y que en nuestro país no se conoce el comportamiento genético ni clínico de la enfermedad, ya que conociendo dicho comportamiento, será posible dar un mejor tratamiento temprano y una mejor sobrevida a estos niños.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA.

Las neoplasias malignas en los niños son un problema muy amplio y muchas veces desconocido, en nuestro país es más común de lo que pareciera; al mismo tiempo, no se le ha dado la importancia que merece, prueba de ello es la falta de estudios relacionados con el tema. El Retinoblastoma, es una neoplasia maligna común en la infancia, de origen embrionario, representa la 9na malignidad más frecuente en esta época de la vida. Actualmente la incidencia reportada en Estados Unidos es de 1 por cada 20,000 niños nacidos vivos. (4) Esta neoplasia se puede presentar en forma unilateral o bilateral, especialmente durante los primeros 5 años de vida, con un patrón hereditario muy característico, que en algunos casos, con consejo genético, se puede predecir.

Por estudios de pedigree, se ha podido demostrar que del 10 al 15% de los tumores unilaterales y el 100% de los bilaterales (en algunas series, 30% del total), tienen un patrón de herencia autosómica dominante que se puede predecir, el 70% restantes, que en este caso se trata de las formas unilaterales, son solamente eventos genéticos aislados. Con los métodos actuales de diagnóstico y tratamiento (radioterapia, quimioterapia y enucleación) se ha reportado una supervivencia de hasta el 91% cuando el nervio óptico no está tomado y 51% cuando está ya tomado. Por el momento en nuestro país se desconoce el comportamiento clínico y genético del tumor, y por ende la influencia de la herencia sobre el mismo.

III. JUSTIFICACION.

Actualmente en nuestro país se desconocen los patrones del comportamiento clínico y genético relacionados con el Retinoblastoma y no existe por el momento ningún estudio sobre dicho tema. En base a que actualmente en la consulta pediátrica se ha visto un aumento en la frecuencia de niños que presentan este tipo de neoplasia, y al advenimiento de nuevas terapéuticas para el tratamiento del cancer, que viene a dar una mejor sobrevida a los pacientes con este tipo de padecimientos, decidimos realizar el presente estudio que conlleva aspectos clínicos y genéticos del Retinoblastoma para conocer de que manera la herencia influye en Retinoblastoma, al mismo tiempo conocer las principales características clínicas de presentación del tumor.

La investigación se llevará a cabo en la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt de Guatemala e incluirá a todos los pacientes menores de 12 años con diagnóstico de Retinoblastoma, ya que creemos que al terminar la investigación esta nos revelara el comportamiento clínico y genético del tumor, algo muy importante para el tratamiento y la prevención del mismo.

IV. OBJETIVOS.**GENERAL:**

Conocer las características clínicas y genéticas del Retinoblastoma en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

ESPECIFICOS:

- 1.- Determinar la presentación unilateral o bilateral del tumor.
- 2.- Determinar en que edad y sexo es más frecuente este tipo de tumor.
- 3.- Conocer la presentación clínica del tumor
- 4.- Conocer la influencia y el comportamiento del factor genético en la población a estudiar.
- 5.- Determinar si hubo algún tipo de orientación genética a los padres de los niños con este tumor.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA.**RETINOBLASTOMA.**

El Retinoblastoma es una neoplasia maligna de origen embrionario que afecta la retina de uno o ambos ojos y es multicentrico.

(1). El tipo hereditario es bilateral, multifocal y se desarrolla comúnmente antes del primer año de vida. El no hereditario que es de origen espontaneo y comúnmente unilateral y aislado y se presenta comúnmente alrededor de los 3 ó 4 años de edad. (10).

INCIDENCIA:

El Retinoblastoma es un tumor relativamente raro, representa la 9na neoplasia más frecuente en la infancia (2.5 - 4%) y la incidencia reportada en Estados Unidos es de 1 por cada 20,000 nacidos vivos. (8) El Retinoblastoma es usualmente diagnosticado antes de los 2 años de edad, con un promedio a los 18 meses. Recientemente han sido descubiertos en las primeras 6 semanas de vida, como resultado de evaluaciones rutinarias a los recién nacidos. Se han reportado algunos casos excepcionales del aparecimiento del tumor en la edad adulta, aunque estos en la mayoría de los casos presentan una regresión espontanea del tumor y son de bajo grado de malignidad.

FACTORES HEREDITARIOS:

El rol de un defecto hereditario en los genes de los pacientes con Retinoblastoma ha sido ampliamente estudiado. Un patrón de herencia autosómica dominante, ha sido observado en algunos de los pacientes, pero no en todos. En 1951 Falls y Neel, sugirieron que el Retinoblastoma puede ser atribuido a 2 mutaciones germinales o somáticas. Pacientes con Retinoblastoma bilateral tienen un 50% de probabilidad de transmitir el tumor a sus descendientes, mientras que los pacientes con Retinoblastoma unilateral tienen mucha menor probabilidad de hacerlo.(4)

En vista de ello, la posibilidad de que descendientes de los pacientes con Retinoblastoma bilateral o unilateral desarrollen la enfermedad, sugieren que algún gen está implicado en la transmisión de esta neoplasia. En 1971 Knudson, desarrolló un modelo para explicar la ocurrencia de algunos tumores hereditarios y no hereditarios, teoría que se ha aplicado a algunos tumores de tejidos blandos y especialmente al Retinoblastoma, y que actualmente es la más aceptada y estudiada. (4,9)

Knudson sugiere que todos los Retinoblastomas pueden ser atribuidos a 2 eventos mutacionales, pero que en la forma hereditaria, el primer evento ocurre en una célula germinal, que puede estar presente en todas las células del embrión resultante, y que el apareamiento del segundo evento mutacional en cualquier tejido blanco puede ser el responsable del cáncer. (4) En vista de ello los tumores pueden ocurrir a cualquier edad y ser múltiples.

En los casos no hereditarios, estos mismos eventos pueden ser necesarios, pero siempre en la misma línea de células somáticas. Los genes portadores para las mutaciones germinales pueden no desarrollar un tumor, desarrollar solamente uno o varios tumores, de acuerdo al número de segundos eventos. (9) Todos los Retinoblastomas bilaterales y algunos de los unilaterales (15-20%) son atribuidos a un origen hereditario, como la mayoría de los unilaterales no se les atribuye un origen genético. (2,4)

La penetrancia para el gen del Retinoblastoma parece ser más alta para los pacientes con la variedad hereditaria. Sin embargo, padres sin historia familiar del tumor pueden tener más de un niño afectado más frecuentemente que si es expuesto a un gen de alta penetrancia. Estos patrones de herencia han sido observados en animales y otras enfermedades del hombre y pueden ser atribuidos a un mosaicismo gonadal o premutaciones (una delección mutacional que requiere más de un gen para ser expresada).

En 40% de los enfermos surgen múltiples focos de crecimiento tumoral, que por lo general afectan ambos ojos, porque el niño tiene un alelo, el RB1 (M1) en la línea germinal. Así una mutación somática única (M2) en cualquier célula retiniana puede inactivar el alelo normal restante, de modo que haya probabilidad alta de que se formen otras neoplasias. (9) El Retinoblastoma no hereditario

causa alrededor del 60% de los casos en que surge una neoplasia (siempre unilateral) porque ambos alelos RB1 quedaron inactivados en una sola célula retiniana en desarrollo. Los sujetos con mutaciones en RB1 tienen un riesgo relativo de presentar Retinoblastoma de alrededor de 40,000 , en comparación con la población general (1:40,000 lactantes presentan Retinoblastoma hereditario y en 90% aparecerán más de un Retinoblastoma), y un riesgo relativo de 400 de presentar neoplasias mesenquimatosas al inicio de la edad adulta. (9) Sin embargo, el riesgo de enfermedades malignas hematológicas es de 1, puesto que la incidencia de leucemia en pacientes con Retinoblastoma es igual al de la población normal. Las segundas neoplasias más frecuentes son Sarcomas Osteógenos, fibrosarcomas y melanomas. (9,16) La radioterapia aumenta el riesgo de esas segundas neoplasias hasta alrededor de un 35% en comparación con un 3 a 6% en quienes no la han recibido. Es probable que la radiación induzca el fenómeno de M2 (mutación somática en la célula mesenquimatosa ya predispuesta a la enfermedad maligna), por medio de una mutación de RB1 en la línea germinal; actualmente no se conoce el mecanismo de esta transformación inducida por la radiación. (9)

En general 90% de los individuos con mutaciones germinales de RB1 presentan Retinoblastoma, pero se han emitido informes sobre familias en las cuales está reducida la expresión de la mutación de RB1.

Estas familias tienen niños con menos neoplasias de lo que se espera, así como mayor proporción de portadores no afectados. Cuando se examina con sumo cuidado la retina de familiares con niños con Retinoblastoma, alrededor de un 2% presentan retinomas, que son lesiones retinianas asintomáticas no malignas, - llamadas previamente regresión espontánea del Retinoblastoma. Aunque no se ha descubierto el porque de este fenómeno, se cree que es causado por ciertas mutaciones débiles, cuando la función del producto proteínico del RB1 (p110 actualmente descubierto) es insuficiente para iniciar un Retinoblastoma maligno.

Un pequeño número de los enfermos (5% con Retinoblastoma tienen deleciones o translocaciones del cromosoma 13q14, que son lo bastante grandes como para ser visibles en un estudio citogenético. (9) Estos niños tienen el síndrome del cromosoma 13, que se caracteriza por múltiples anomalías congénitas de gravedad variable, a pesar de tener Retinoblastoma, dependiendo de la extensión del segmento que sufrió la deleción. Motegi presentó datos de un pequeño porcentaje de paciente cuyo Retinoblastoma se debió a mosaicismo, por ello sólo 10% de los Retinoblastomas tienen monosomía de la región 13q14. (9,4)

Recientemente los cambios somáticos del cromosoma 13 que no fueron detectados mediante análisis del cariotipo, se observaron por primera vez al comparar isoenzimas de esterase D (ESD) en neoplasias y células constitucionales. Este gen de ESD se mapea hacia el cromosoma 13q14 y en una proporción alta de neoplasias (70%), un

alelo de ESD fue indetectable. Ha ocurrido inactivación somática cerca del gen RB1 en el cromosoma 13q14.

Actualmente la aplicación de marcadores de DNA ha permitido la observación de pérdida de la heterocigocidad en regiones externas del brazo largo del cromosoma 13, tanto en Retinoblastomas hereditarios como no hereditarios. Como se ha discutido, no se conoce aún con exactitud el origen del Retinoblastoma, aunque aún se cree que el defecto se encuentre en el cromosoma 13q14 (9,12)

DIAGNOSTICO:

Tumores unilaterales y los muy pequeños son raramente diagnosticados tempranamente porque los signos y síntomas no son obvios en el paciente muy joven. Solamente 3% de los Retinoblastomas pueden ser identificados en una evaluación retiniana de rutina. La mayoría de los niños, al no tener una historia familiar del tumor, no consultan tempranamente para una evaluación ocular. Son los padres los que usualmente detectan alguna anomalía en el ojo del niño. Primeramente se observa una pérdida del brillo normal de la retina, conocido como leucocoria y ojo de gato, que representa la visualización del tumor por los lentes del ojo. El estrabismo es el segundo hallazgo más común y puede ocurrir tempranamente si el tumor se desarrolla en la mácula. Un ojo rojo y doloroso, indica la extensión de la enfermedad, frecuentemente con involucramiento de la coroides. La limitación y pérdida de la visión comúnmente ocurre cuando el tumor es invasivo y es un signo muy tardío y de mal pronóstico.

La examinación del tumor requiere un examen meticuloso con oftalmoscopio y se requiere de buena dilatación pupilar ya que puede ser ocultado por el reflejo retiniano, una hemorragia retiniana o una cámara anterior opaca.

Son típicas características del Retinoblastoma metástasis al humor vítreo y calcificación, que puede ser observada en los rayos X en un 75% siempre y cuando se use una técnica adecuada. Si el tumor no puede ser visualizado por examen oftalmoscópico, la localización con radiofosfato de sodio dentro del tumor puede ser de ayuda. Actualmente con las técnicas modernas de diagnóstico como tomografía y resonancia magnética, el diagnóstico es más eficiente, aunque la última palabra la dará el estudio de patología.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Aquí se incluye granulomatosis larvaria sec. a parasitosis, fibroplasia retrolental, hiperplasia persistente primaria del vítreo, displasia retiniana (enfermedad de Norrie, 13-15 trisomía), retinitis metastásica, enfermedad de Von Hippel Lindau, fibrosis masiva retiniana secundaria a hemorragia en el globo ocular, coloboma congénito de la retina y coroides, astrocitoma retiniano, endoftalmitis y uveítis.

TRATAMIENTO:

Luego de ser diagnosticado el tumor, y si el ojo no puede ser enucleado (para algunos el tratamiento inicial), debe intentarse el tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Ellsworth, Reese y colaboradores diseñaron un estadiaje del tumor para fines de diagnóstico y tratamiento:

GRUPO I. MUY FAVORABLE

- A. Tumor solitario, menor de 4 discos de diámetro en o por detrás del ecuador.
- B. Igual que el anterior solamente que tumor múltiple.

GRUPO II. FAVORABLE

- A. Tumor solitario, de 4-10 discos de diámetro en o por detrás del ecuador.
- B. Igual que el anterior solamente que tumor múltiple.

GRUPO III. DUDOSO

- A. Cualquier lesión localizada anterior al ecuador.
- B. Tumores solitarios menores de 10 discos de diámetro por detrás del ecuador.

GRUPO IV. DESFAVORABLE

- A. Tumores múltiples en torno a más de 10 discos de diámetro.
- B. Cualquier lesión que se extienda por delante de la ora serrata.

GRUPO V. MUY DESFAVORABLE

- A. Tumores masivos que afecten más del 50% de la retina.
- B. Afectación del vítreo.

La extensión de la enfermedad o el estadio en la que se encuentra, determina el tipo de conducta a seguir durante su tratamiento. El pronóstico que es asociado con un estadio particular se refiere a la preservación de la visión completa, no tanto a la supervivencia.

Grupo I. El pronóstico de mantener una visión total es muy favorable, cuando el tumor es pequeño, único y no abarca gran parte del globo ocular.

Grupo II. Cuando el tumor abarca la retina, su pronóstico es muy leve en relación a los del grupo I.

Grupo III. Su pronóstico es definitivamente desfavorable. Los tumores localizados anteriormente son considerados difíciles de tratar, porque éste abarca la retina y el ecuador y esto dificulta mucho la recuperación de la visión. Se ha intentado la irradiación del tumor en este grupo de pacientes, pero las lesiones a los lentes del ojo y la migración del tumor son efectos secundarios importantes. La electrocoagulación con laser también puede ser difícil cuando las lesiones se localizan muy anteriormente, y finalmente si la retina es tomada, la visión casi se perderá sin remedio.

Grupo IV y V. Su pronóstico es muy malo, aquí se han ensayado diferentes tipos de tratamientos combinados como enucleación, acompañada de radio y/o quimioterapia.

ENFERMEDAD UNILATERAL:

Cuando el tumor es confinado a un solo ojo, la enucleación ha sido considerada por muchos, el tratamiento de elección, especialmente en los grupos I, II y III. Es muy raro ver tumores unilaterales muy pequeños, que solo puedan ser tratados con radioterapia y no necesiten enucleación. La mayoría de los pacientes con tumor unilateral y pronóstico favorable, son casi siempre asintomáticos, y son examinados solamente por la historia del tumor en alguno de sus parientes (esto no sucede así en nuestro país, debido al desconocimiento de la herencia por parte de los padres de estos niños y de los propios médicos).

La enucleación no siempre puede ser necesaria si los pacientes se sitúan en los grupos I, II y III y el tumor es pequeño, se puede dar radioterapia siempre y cuando el tumor este bien delimitado. El tipo de radiación que se usa se verá más adelante, aunque debe tenerse precaución por el riesgo de segundas neoplasias como ya se comentó anteriormente.

ENFERMEDAD BILATERAL:

Los pacientes con enfermedad bilateral, usualmente presentan invasión extensa del tumor de un ojo, y en algunos de los casos en menor grado del otro ojo. Para tratar de preservar la visión en el ojo menos dañado, se ha recurrido a enuclear el más invadido y a irradiar y dar quimioterapia en el menos dañado, para tratar de conservar la visión. Si la enfermedad se diagnosticará casualmente en una consulta al oftalmólogo, solamente por la historia familiar del tumor, es pronóstico sería muy favorable.

METODOS DE TRATAMIENTO.**A) CIRUGIA:**

Cuando la enfermedad es extensa, se recurre en la mayoría de los casos a la enucleación, para tratar de conservar la visión de el ojo que no está afectado. Es necesario remover un buen porcentaje del nervio óptico para evitar que el tumor se disemine, pues como se verá más adelante, al estar tomado el nervio óptico el porcentaje de sobrevida disminuye notablemente. Usualmente se remueven 10 a 14 mm del nervio óptico, que es un margen quirúrgico suficiente para mantener al resto del nervio libre de neoplasia.

B) RADIOTERAPIA:

Este tratamiento se usa cuando el tumor no es muy extenso, y no se hace necesaria la enucleación. La radiación debe darse para que penetre entre la retina posterior y el ecuador del ojo. Si el tumor envuelve la parte superior de la retina, la radiación debe aplicarse para que entre anteriormente, y pase justo por los lentes del ojo. La irradiación de una pequeña porción de los lentes, especialmente por detrás de los mismos, puede causar catarata.

En los grupos I, II y III la dosis de irradiación a la retina es del rango de 3,500 rads en el transcurso de 3 semanas. Todos los pacientes deben ser reevaluados después de 4 a 6 semanas de terminado el tratamiento, y si se observa que el tumor no ha sufrido regresión, se deberá evaluar electrocoagulación con laser y/o quimioterapia.

En los grupos IV y V con grandes tumores que se extienden a la ora serrata y al humor vítreo, se necesitan hasta 1,000 a 1,500 rads semanales durante 4 a 6 semanas. La dosis para tumores de la retina posterior es de 4,500 rads en 4 semanas administradas semanalmente. También se ha tratado a algunos pacientes con aplicadores radioactivos de cobalto 60 dependiendo de la configuración del tumor. Una dosis de 4,000 rads es dada en la superficie del tumor durante 7 días, por ende la esclera con este tipo de aplicadores recibe cerca de 40,000 a 55,000 rads.

PATRONES DE REGRESION DEL TUMOR:

Se han descrito 3 tipos de regresión del tumor.

- A) El más común conocido como queso cortado, representa la necrosis que sufre el tumor a nivel de la retina, y que luego sufre un nuevo crecimiento.
- B) El segundo tipo se debe a la pérdida del color y capilaridad del tumor y a su encojimiento.
- C) El tercer tipo tiene características mixtas de los dos tipos anteriores.

SECUELAS DE LA RADIACION:

Dentro de las más importantes citaremos la pérdida de la vascularidad de la retina y hemorragias de la misma, hemorragia del vítreo, glaucoma, catáratas, disturbios de la visión, opacidad del vítreo, deformidad de la órbita ocular, atrofia de los huesos orbitales y temporales, y principalmente la aparición de segundos tumores con una frecuencia del 7%. (4)

ELECTROCOAGULACION CON LASER:

La electrocoagulación con laser es esencial en el manejo de los pacientes con Retinoblastoma, pero no siempre es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. Es de mucha importancia en el tratamiento de tumores anteriores al ecuador que no obtienen regresión importante luego de radioterapia. Raramente causa hemorragia retiniana y otras complicaciones. La circulación retiniana provee nutrición al tumor, y la electrocoagulación al detener temporalmente la circulación de la retina inhibe el crecimiento del tumor.

Las complicaciones más importantes aunque poco frecuentes son hemorragia y desprendimiento retiniano.

QUIMIOTERAPIA:

La adición de quimioterapia al tratamiento de los Retinoblastomas ha sido puesta de auge en la última década, ya que combinada con radioterapia y/o electrocoagulación ha aumentado la supervivencia de los pacientes.

Se han propuesto 3 indicaciones para el uso de radioterapia:

- 1.- Pacientes con estadio IV ó V de la enfermedad, han sido efectivamente tratados con vincristina, adriamicina, actinomicina D y ciclofosfamida con protocolos ya preestablecidos por los centros del tratamiento del cáncer. Uno de los mayores problemas en nuestro medio es que la mayoría de niños con este tumor, también tienen serios problemas nutricionales, lo que interfiere en el tratamiento ideal, ya que en estos niños el riesgo de aplasia medular sec.

a este tipo de drogas así como infecciones oportunistas es mucho mayor que en niños con adecuado estado nutricional.

2.- La segunda indicación de quimioterapia es la erradicación de micrometástasis.

3.- La tercera indicación son las metástasis a distancia del tumor, entre ellas tenemos:

-Evidencia histológica de extensión extraocular.

-Biopsia luego del tratamiento que indica que el tumor está aún presente y se ha extendido.

-Extensión del tumor hacia el Sistema Nervioso Central, especialmente si el nervio óptico esta tomado.

-Metástasis hematogena.

PRONOSTICO:

En un estudio donde se enuclearon a 300 pacientes y se les dio tratamiento combinado con radio o quimioterapia, la supervivencia fue de 91% cuando el nervio óptico no estaba tomado, y de 55% cuando el nervio estaba tomado; de estos 35% sobrevivieron luego de extirpar el nervio óptico afectado. (2) En un estudio donde se compararon el involucramiento del nervio óptico y el grado histológico de invasión del tumor en relación con el pronóstico, demostraron que de 814 pacientes estudiados la incidencia de involucramiento del nervio óptico era de 30%. Invasión superficial de la cabeza del nervio óptico solamente (grado I) se asocia a 10% de mortalidad; involucramiento de todo el nervio óptico y de la lamina cribosa (grado II) se asocia a 29% de mortalidad. Involucramiento posterior de

de la lámina cribosa (grado III) 42% de mortalidad, y envolvimento más allá del grado de sección quirúrgica 78% de mortalidad. (13,14) El tumor se puede diseminar por invasión de la coroides, por medio de los vasos coroides, esta puede causar diseminación hematogena y el pronóstico es peor. El porcentaje total de mortalidad en países industrializados oscila alrededor del 8%, mientras que en países no industrializados es de 100% debido al diagnóstico tardío y la falta de tratamiento y seguimiento adecuado. (9) La mayoría de pacientes fallecen de metástasis a distancia, o de enfermedades oportunistas durante el tratamiento con radio o quimioterapia.

IMPORTANCIA DEL CONSEJO GENETICO:

Basado en estudios genéticos, los siguientes porcentajes nos dan una idea del riesgo de transmitir el tumor, y por ende, la importancia de un consejo genético para pacientes con este tipo de neoplasias:

- I. Cuando no hay historia familiar del tumor y el paciente afectado presenta un tumor unilateral, el riesgo en sus descendientes es de:
 - a. Padres del paciente afectado 1%.
 - b. Paciente afectado él o ella mismo(a) 8%.
 - c. Hermano(a) sólo de padre o madre del paciente afectado 1%.
- II. Cuando no hay historia familiar del tumor y el paciente afectado presenta tumor multifocal y bilateral, el riesgo a sus descendientes es de:

- a. Padres del paciente afectado 6%
- b. Paciente el o ella mismo(a) afectado (a) 40%.
- c. Hermano(a) sólomente de padre o madre del paciente afectado menos de 1%.

III. Cuando hay historia familiar del tumor y el paciente presenta Retinoblastoma unilateral unifocal el riesgo de transmitirlo a sus descendientes es de:

- a. Padres del paciente afectado 40%
- b. Paciente el o ella mismo(a) afectado 40%
- c. Hermano(a) sólomente de padre o madre del paciente afectado 7%

IV. Cuando hay historia familiar del tumor y el paciente presenta Retinoblastoma multifocal y bilateral el riesgo de transmitirlo a sus descendientes es de:

- a. Padres del paciente afectado 40%
- b. Paciente el o ella mismo (a) afectado 40%
- c. Hermano(a) sólomente de padre o madre del paciente afectado 7%. (15,16)

CATEGORIAS DE ENFERMEDADES GENETICAS.

Las enfermedades genéticas se distribuyen en general en tres categorías:

- 1.- Trastornos cromosómicos en los que la falta, el exceso o la estructuración anómala de uno o más cromosomas - causa deficiencia o exceso de material genético.
- 2.- Trastornos transmitidos por herencia mendeliana, los cuales están determinados primordialmente por un único gen mutante. Muestran pautas de herencia que pueden clasificarse en a. Autosómica dominante, b. Autosómica recesiva y c. Ligada al sexo.
- 3.- Trastornos multifactoriales ocasionados por interacción de múltiples genes y múltiples factores exógenos o ambientales.

Por abarcar dentro de nuestro estudio el tipo de herencia mendeliana, se hará referencia brevemente de los tipos de la misma.

Los 23 cromosomas del espermatozoide se combinan con los 23 del óvulo para formar el cigoto con 23 pares de cromosomas.

El locus es la localización particular de un gen específico en un cromosoma determinado. Cada gen tiene un análogo con una localización similar en el cromosoma homólogo (el de la otra pareja). Los pares de locus idénticos (o loci) se denominan loci homólogos. Los genes de loci homólogos se denominan alelos. Se dice que un individuo es heterocigoto para una determinada característica cuando presenta un gen mutante en el locus de un cromosoma determinado

pero no en el locus del cromosoma homólogo. Se denomina gen recesivo si no se manifiesta su efecto en el individuo heterocigoto y gen dominante cuando el efecto es evidente en el estado heterocigoto.

Un individuo es homocigoto para una determinada característica cuando el gen mutante está en ambos loci de cromosomas homólogos. Los genes nunca son dominantes o recesivos, pero sus efectos producen cuadros clínicos que se clasifican de estas formas. Con algunas excepciones, las aproximadamente 1,200 enfermedades de herencia mendeliana son raras. Sin embargo, como grupo, estos trastornos constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad, y son responsables de más del 5% de ingresos hospitalarios.

Hasta el momento, se ha logrado asignar a cromosomas especiales más de 200 genes responsables de enfermedades, en especial al cromosoma X. Ello se debe a que la localización en el cromosoma X sólo requiere el estudio de árboles genealógicos.

Cuando se demuestra que una enfermedad o síndrome en particular presenta una de las tres pautas de la herencia mendeliana, ello significa que su patogenia, por muy compleja que sea, se debe a una anomalía en una sola molécula de proteína.

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE.

Son enfermedades en los cuales los genes están en cromosomas diferentes de X ó Y. Se manifiestan en estado de heterocigosis, es decir, cuando sólo esta presente un gen anormal (alelo mutante), y el alelo correspondiente en el cromosoma homólogo es normal. El gen responsable de una enfermedad autosomica dominante se encuentre en uno de los 22 cromosomas, y pueden verse afectados tanto hombres como mujeres. La probabilidad de que un hijo herede el padecimiento es de 50%, igual cantidad que la probabilidad que herede un alelo normal.

Son características de este tipo de herencia las siguientes:

- 1.- Todo individuo afectado tiene un progenitor afectado (salvo que la enfermedad haya surgido por una mutación nueva o se exprese de forma atenuada en dicho progenitor).
- 2.- La persona afectada tendrá hijos afectados y no afectados en proporciones iguales.
- 3.- Los hijos normales de un individuos afectado sólo tendrán hijos normales.
- 4.- Hombres y mujeres se afectan en la misma proporción.
- 5.- Ambos sexos tienen las mismas probabilidades de transmitir la enfermedad a hijos varones o hembras, y se produce transmisión de varón a varón.
- 6.- Se produce transmisión vertical en la enfermedad a través de generaciones sucesivas, en especial cuando el rasgo no menoscaba la capacidad reproductora.

Aunque la mitad de los hijos de una persona que padece una enfermedad autosómica dominante heredarán dicho trastorno, no siempre es cierto que toda persona afectada debe tener también un progenitor enfermo. En toda enfermedad autosómica dominante, cierta proporción de personas afectadas deben su trastorno a una nueva mutación u no a una mutación heredada. La frecuencia estimada es de 5×10^{-6} mutaciones por gen y por generación. Por ello es de esperar que uno de cada 100,000 nacidos presente una mutación en un locus dado. Muchas de estas mutaciones no alteran la función del producto del gen ni afectan a una función recesiva, por lo que la mutación queda clínicamente silente, cuando ocurre lo anterior se dice que el rasgo es no penetrante. Sin embargo, en otros casos determinan una deficiencia del producto génico que da lugar a un rasgo dominante. El progenitor en cuyas células germinales aparece la mutación es clínicamente normal. De igual modo, los hermanos del individuo afectado son normales, ya que la mutación afecta a una sola célula germinal. Sin embargo, el individuo afectado transmite la enfermedad a la mitad de sus hijos. En el pedigrée de estos pacientes se observa un patron de herencia vertical, que significa que en todas las generaciones hay un individuo afectado.

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA.

Estos procesos sólo se demuestran clínicamente en estado de homocigosis, es decir, cuando ambos alelos de un locus genético - particular son mutantes.

Sus aspectos más importantes son:

- 1.- Los padres son clínicamente normales.
- 2.- Sólo se afectan los hermanos y no se produce transmisión vertical.
- 3.- Hombres y mujeres se afectan en la misma proporción.
- 4.- Si el sujeto con el trastorno se casa con una persona normal homocigota, ninguno de los niños estará afectado, pero todos serán portadores heterocigotos.
- 5.- Si el sujeto afectado se casa con un portador heterocigoto, la mitad de los niños estarán afectados y el patrón del linaje sugerirá un rasgo dominante.
- 6.- Si dos sujetos homocigotos para un mismo gen mutante se casan, todos los niños estarán afectados.
- 7.- Si ambos padres son heterocigotos, esto es, cada uno es portador de un alelo mutante en el mismo locus genético, el 25% de sus hijos estarán afectados y serán homocigotos, 25% serán homocigotos y el 50% serán portadores heterocigotos del mismo gen mutante.

8.- Cuanto menos frecuente es el gen mutante en la población, mayor será la probabilidad que el sujeto afectado sea el producto de parientes consanguíneos.

Las enfermedades recesivas requieren que se herede una mutación en el mismo locus genético de cada uno de los progenitores, por lo que, cuando los genes son raros, la probabilidad de que ambos padres sean portadores del mismo defecto se reduce mucho. Sin embargo, si los padres tienen un ancestro común y éste era portador del gen recesivo, la probabilidad de que dos de los descendientes hayan heredado el gen se hace relativamente elevada. Cuanto más raro sea el gen recesivo, mayor es la probabilidad de que un individuo afectado sea el resultado de una unión consanguínea, y si los genes son comunes en la población, si sus dos progenitores son tomados al azar el grado de portadores es suficientemente grande como para eliminar la necesidad de consanguinidad.

En la práctica real, a menos que el grupo familiar sea muy numeroso, la proporción entre hermanos afectados y no afectados con frecuencia es mayor de 1 de cada 4.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los genes responsables de este tipo de enfermedades se sitúan en el cromosoma X, por lo que el rasgo clínico y gravedad del mismo son diferentes para cada sexo. Dado que la mujer tiene dos cromosomas X, puede ser hetero u homocigota para un gen mutante, y por consiguiente, el rasgo puede mostrar expresión dominante o recesiva. El hombre por portar solo el cromosoma X, es previsible que presente todo el síndrome siempre que herede el gen, independientemente de que se comporte como dominante o recesivo.

Una característica importante de toda herencia ligada al sexo es la ausencia de transmisión de varón a varón. Ello se debe a que un hombre debe aportar siempre su cromosoma Y a los hijos varones, por tanto nunca se puede aportar su cromosoma X. Por otra parte, el padre transmite su cromosoma X a sus hijas.

Son características de este tipo de herencia las siguientes:

- 1.- El árbol genealógico de esta herencia tiene a ser oblicuo debido a la aparición del rasgo en los hijos de portadores normales hermanas de hombres afectados (se afectan tíos y sobrinos).
- 2.- La descendencia masculina de una mujer portadora tiene una probabilidad de 50% de verse afectada.
- 3.- Todas las hijas de los hombres afectados son portadoras, y los hombres afectados no transmiten la enfermedad a sus hijos varones.

- 4.- Los hombres no afectados no transmiten el rasgo a su descendencia.
- 5.- Sólo aparecen mujeres homocigotas afectadas cuando un varón afectado concibe a una hija en unión a una mujer portadora.

HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X

Sus características son las siguientes:

- 1.- Las mujeres se afectan dos veces más que los hombres
- 2.- Una mujer afectada transmite la enfermedad a la mitad de sus hijos y a la mitad de sus hijas.
- 3.- Un hombre afectado transmite la enfermedad a la mitad de sus hijas y a ninguno de sus hijos.
- 4.- El síndrome es más variable y menos grave en las mujeres heterocigotas afectadas que en los varones afectados hemicingotos.

Algunas afecciones raras pueden heredarse como rasgos dominantes ligados al cromosoma X y letales para el varón hemicingoto.

Sus características son:

- 1.- El trastorno aparece sólo en mujeres heterocigóticas para el gen mutante.
- 2.- Una madre afectada transmite el rasgo a la mitad de sus hijas.
- 3.- Son más frecuentes los abortos en las mujeres enfermas, los cuales representan varones afectados.

VI. METODOLOGIA.

SELECCION DEL TEMA:

Dentro de los tumores malignos de la infancia, el Retinoblastoma ocupa el 9no lugar de apareamiento; en base a que actualmente se ha visto en la consulta pediátrica un aumento de la frecuencia de este tumor, y desconociendo su comportamiento clínico y genético, decidimos realizar el presente estudio para que se profundice en el conocimiento de esta entidad.

ASESOR:

Dra. Myriam Juárez Vielman. Jefe de la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt de Guatemala.

REVISOR:

Dr. Julio Cabrera Valverde. Genetista y catedrático de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional Descriptivo. Consideramos que es necesario realizar este estudio en niños menores de 12 años que consultaron a la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt en el periodo comprendido de 1987 a 1993.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Todos los niños menores de 12 años con diagnóstico de Retinoblastoma tratados en la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt en el periodo comprendido de 1987 a 1993.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Ninguno.

VARIABLES A ESTUDIAR:

- a. Edad del paciente
- b. Sexo
- c. Localización del tumor (ojo derecho, ojo izquierdo)
- d. Signos oftalmológicos
- e. Edad de aparecimiento de los síntomas
- f. Pedigree del paciente
- g. Historia familiar del tumor
- h. Evaluación Oftalmológica de los padres si se demuestra historia familiar del tumor.

FORMA DE DESARROLLAR LA INVESTIGACION:

Se tomará el expediente clínico de todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se llenará la boleta adjunta que incluya las variables a estudiar y se realizara pedigree a cada paciente, con la colaboración de ambos padres de familia, si se encontrara historia familiar del tumor, se realizará evaluación oftalmológica de los padres y se realizará un estudio detenido del pedigree para determinar que tipo de herencia intervino en la enfermedad. Además de ello si se encontrara un paciente con Retinoblastoma y múltiples anomalías congénitas, se sugerirá a la unidad de Hematología la realización de cariotipo.

INDAGACION DE LA HISTORIA FAMILIAR

La indagación de un paciente en quien se sospecha un trastorno genético empieza con la historia familiar. El primer paso consiste en obtener cierta información acerca del probando o caso índice (esto es, la persona clínicamente afectada que atrae la atención sobre la familia) y de todos los familiares en primer grado de consanguinidad (padres, hermanos e hijos del probando).

El segundo paso consiste en efectuar preguntas orientadas a buscar en la familia la presencia de enfermedades o defectos:

1. Padece algún otro miembro un rasgo idéntico o similar?
2. Presenta algún otro familiar un rasgo ausente en el probando pero que suele aparecer en algunos pacientes con la misma enfermedad?
3. Muestra algún familiar un rasgo identificado como genéticamente determinante? El propósito de esta pregunta es confirmar la existencia de enfermedades hereditarias en la familia, incluso aunque el paciente objeto no esté afectado.
4. Padece algún familiar una enfermedad rara, o ha fallecido alguno de ellos por algún proceso infrecuente? Esta pregunta tiende a identificar cualquier enfermedad que pueda estar genéticamente determinada, o relacionada con el problema de base.
5. Existe consanguinidad en la familia? También debe interrogarse si existen apellidos comunes en las familias de ambos cónyuges.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

• Todos los niños con diagnóstico de Retinoblastoma menores de 12 años tratados en la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período comprendido de 1987 a 1993.

RECURSOS**MATERIALES:**

a) Físicos

- Hospital Roosevelt
- Archivo del Hospital Roosevelt
- Archivo de Unidad de Hematología
- Biblioteca del Hospital Roosevelt y de la USAC
- Boleta de Recolección de datos
- Boleta de Pedigree del paciente
- Papel bond, lápiz y borrador

b) Humanos

- Br. Angel Estuardo Higueros estudiante de 6to. año de la carrera de Medicina
- Personal de ambos archivos
- Padres de los niños que cumplan los criterios de inclusión
- Oftalmólogo

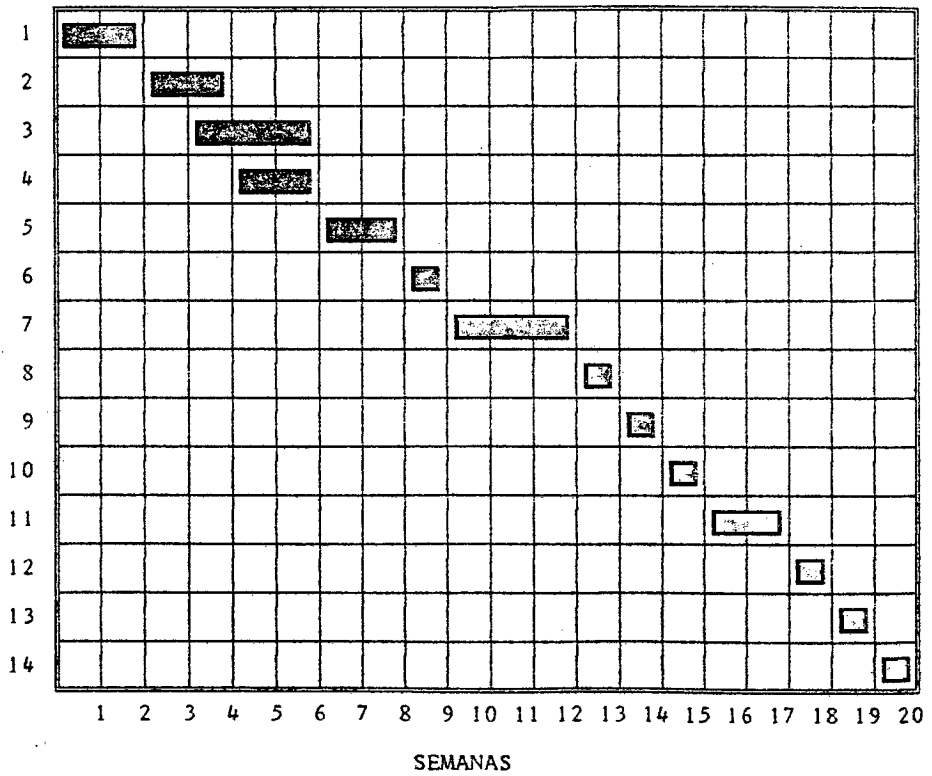
EJECUCION DE LA INVESTIGACION:

- 1.- Se revisó el archivo de la Unidad de Hematología del 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 1993 encontrándose 21 pacientes menores de 12 años con diagnóstico de Retinoblastoma, así como el registro correspondiente.
- 2.- Se revisaron los expedientes de los pacientes encontrados, llenando la boleta de recolección de datos elaborada para el efecto.
- 3.- Se citó por telegrama y radiomensaje a los padres de los pacientes para ser entrevistados en la Unidad de Hematología.
- 4.- Los datos fueron recopilados personalmente con el investigador, igualmente la realización de la entrevista. Se tabularon los datos y se analizaron estadísticamente para luego ser presentados.

ACTIVIDADES:

- 1.- Selección del tema del proyecto de investigación
- 2.- Elección del asesor y revisor.
- 3.- Recopilación de material bibliográfico.
- 4.- Elaboración del proyecto conjuntamente con asesor y revisor.
- 5.- Aprobación del proyecto por la coordinación de tesis.
- 6.- Aprobación del proyecto por el comité de docencia e investigación del Hospital Roosevelt.
- 7.- Ejecución del trabajo de campo y recopilación de la información recabada.
- 8.- Procesamiento de datos, elaboración de cuadros y gráficas.
- 9.- Análisis y discusión de resultados.
- 10.- Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
- 11.- Presentación del informe final para correcciones.
- 12.- Aprobación del informe final.
- 13.- Impresión del informe final y trámites administrativos.
- 14.- Examen público y graduación.

GRAFICA DE GANTT



VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

X

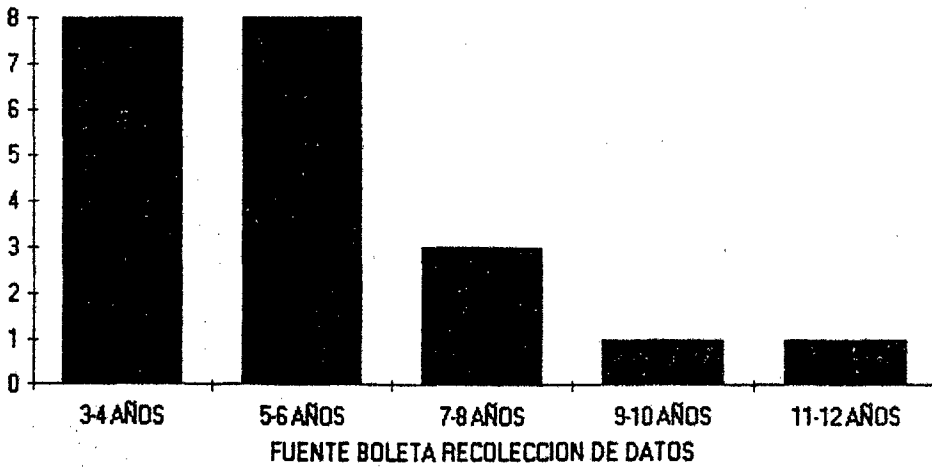
TIPO DE TRATAMIENTO ESTADISTICO.

- Todos los datos recopilados fueron debidamente tabulados y presentados en cuadros estadísticos, aplicándoseles para su interpretación estadística, porcentajes.
- Se realizaron gráficas estadísticas para facilitar la comprensión de los datos y resultados obtenidos.
- El total de pacientes encontrados con diagnóstico de Retinoblastoma fue de 21, siendo posibles entrevistar sólo a 10 de los padres de los pacientes. se incluyeron a los 21 pacientes para la tabulación general y se tomo en cuenta sólo a los 10 pacientes entrevistados para el análisis de la influencia de la herencia en el Retinoblastoma.

CUADRO No.1
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD
CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematología del
Hospital Roosevelt

EDAD DEL PACIENTE	No. de pacientes	Porcentaje
0 a 2 años	0	
3 a 4 años	8	38.09%
5 a 6 años	8	38.09%
7 a 8 años	3	14.28%
9 a 10 años	1	4.76%
11 a 12 años	1	4.76%
Total	21	99.99%

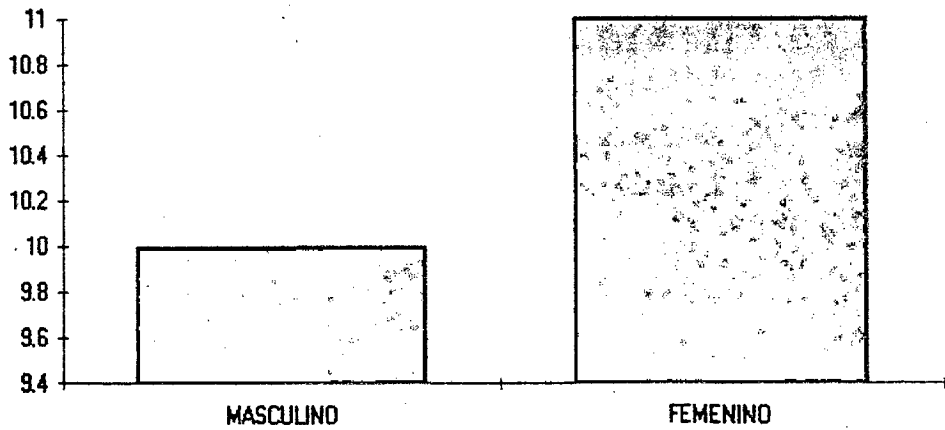
FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

EDAD DEL PACIENTE

CUADRO No.2
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO
CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematología
Hospital Roosevelt.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	10	47.62%
FEMENINO	11	52.38%
TOTAL	21	100.00%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

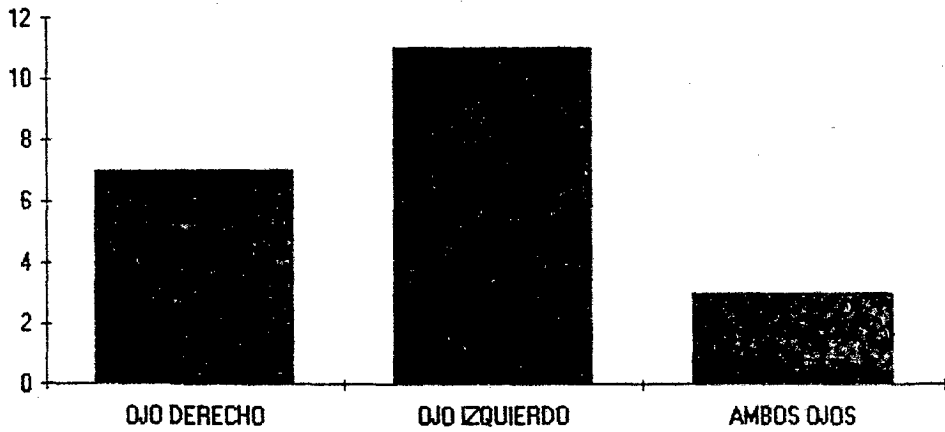
DISTRIBUCION POR SEXO

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos

CUADRO No.3
LOCALIZACION DEL TUMOR EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematología
Hospital Roosevelt.

LOCALIZACION DEL TUMOR	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
OJO DERECHO	7	33.33%
OJO IZQUIERDO	11	52.38%
AMBOS OJOS	3	14.29%
TOTAL	21	100.00%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

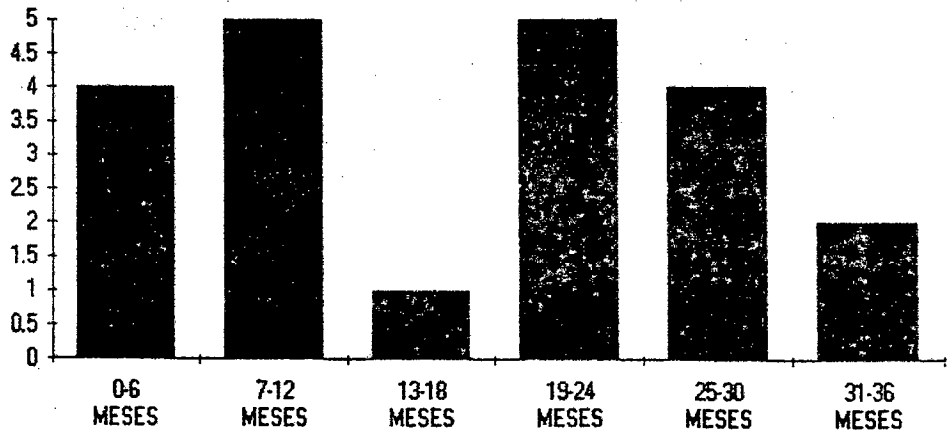
LOCALIZACION DEL TUMOR

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos

CUADRO No. 4
EDAD DE APARECIMIENTO DE LOS SINTOMAS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematología
Hospital Roosevelt.

EDAD EN MESES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
0 - 6 meses	4	19.05%
7 - 12 meses	5	23.81%
13 - 18 meses	1	4.76%
19 - 24 meses	5	23.81%
25 - 30 meses	4	19.05%
31 - 36 meses	2	9.52%
Total	21	100.00%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

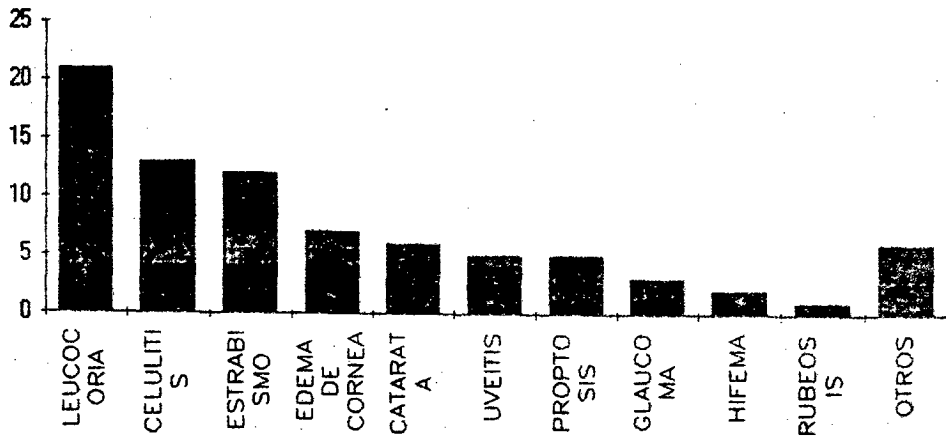
EDAD DE APARECIMIENTO DE LOS SINTOMAS

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos

CUADRO No.5
SIGNOS MAS FRECUENTES
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
 Unidad de Hematología
 Hospital Roosevelt.

SIGNOS OFTALMOLOGICOS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
LEUCOCORIA	21	100.00%
CELULITIS	12	57.14%
ESTRABISMO	12	57.14%
EDEMA DE CORNEA	7	33.33%
CATARATA	6	28.57%
UVEITIS	5	23.81%
PROPTOSIS	5	23.81%
GLAUCOMA	3	14.29%
HIFEMA	2	9.52%
RUBEOSIS	1	4.76%
OTROS	5	23.81%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

SIGNOS OFTALMOLOGICOS

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos

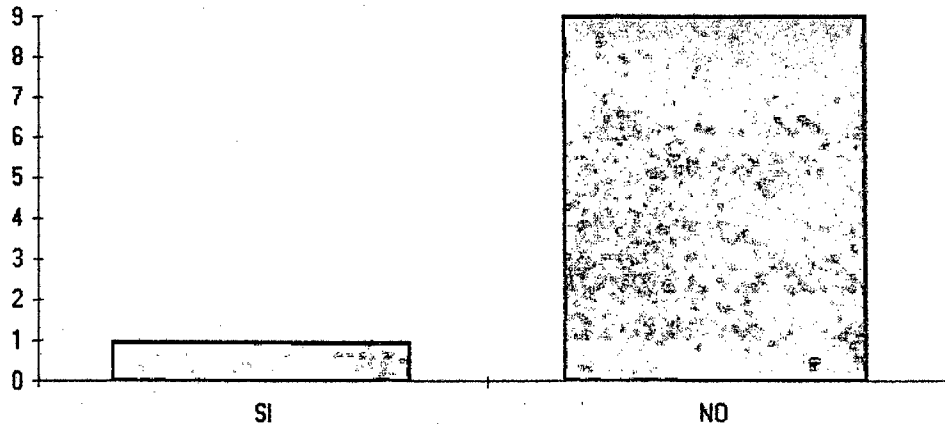
CUADRO No.6
HISTORIA FAMILIAR DEL TUMOR
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematología
Hospital Roosevelt.

HISTORIA FAMILIAR DEL TUMOR	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	1	10.00%
NO	9	90.00%
TOTAL	10	100.00%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

(*) Basado sólomente en los 10 pacientes a los que se pudo entrevistar a los padres.

HISTORIA FAMILIAR DEL TUMOR



FUENTE: Boleta de Recolección de Datos (En base a 10 pacientes)

CUADRO No.7
RECIBIO ORIENTACION GENETICA DEL TUMOR?
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA
Unidad de Hematologia
Hospital Roosevelt.

RECIBIO ORIENTACION GENETICA DEL TUMOR?	No. DE PACIENTES	FRECUENCIA
SI	1	10%
NO	9	90%
TOTAL	10	100%

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos

(*) Basado sólomente en los 10 pacientes a los que se
pudo entrevistar a los padres.

RECIBIO ORIENTACION GENETICA DEL TUMOR?



FUENTE: Rolista de Recepción de Datos (En base a 10 pacientes)

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS**CUADRO No.1**

En el presente cuadro observamos que la mayoría de niños se encuentran dentro del rango de 3 a 6 años lo que representa un 76.18% del total de niños incluidos en el estudio.

CUADRO No.2

Aquí podemos observar que no existe ninguna diferencia significativa en cuanto a la prevalencia de un sexo determinado para este tipo de tumor, ya que el número de hombres y mujeres afectados es casi igual.

CUADRO No.3

En este cuadro observamos que un 85.71% de los pacientes presentaron enfermedad unilateral, y sólo un 14.29% presente enfermedad bilateral.

CUADRO No.4

Nos podemos dar cuenta por este cuadro que la mayoría de los niños con Retinoblastoma, la enfermedad se manifiesta en su mayoría antes de los 3 años de edad, dato muy similar a la literatura la cual menciona que en su mayoría el tumor se manifiesta antes de los 5 años de edad.(8) Llama la atención que un 42.86% de los pacientes, la enfermedad se manifestó antes del año de vida.

CUADRO No.5

En este cuadro observamos que la totalidad de los pacientes (100%) presentaron como signo más frecuente la Leucocoria, seguida de celulitis y estrabismo con un 57.14% cada uno. Esto es muy similar comparado con la literatura, donde la leucocoria es el signo más frecuente, seguido de el estrabismo. (10).

CUADRO No.6

Este cuadro fue elaborado en base a los 10 pacientes a los que se les realizó estudio de pedigree, en donde se demuestra que solamente un 10% de ellos presenta el tumor de tipo hereditario, similar a lo reportado en la literatura. (2,4)

CUADRO No.7

Aquí observamos que solamente un 10% de los pacientes entrevistados recibió orientación genética del tumor, lo que demuestra el desconocimiento del factor hereditario en el desarrollo de la enfermedad.

IX. CONCLUSIONES.

- 1.- En nuestro estudio el 85.71% de los pacientes presento enfermedad unilateral contra un 14.29% que presento enfermedad bilateral.
- 2.- El grupo etáreo más frecuentemente afectado fue el comprendido dentro de los primeros 3 años de vida, que es cuando se manifiesta la enfermedad, no habiendo distinción entre sexos.
- 3.- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: Leucocoria (100%), Celulitis y Estrabismo (57.14%) cada uno.
- 4.- De los 10 pacientes a los que se les realizó entrevista, sólo el 10% presento influencia hereditaria (de tipo autosómica dominante) en el desarrollo de la enfermedad.
- 5.- En el presente estudio se pudo comprobar, que solo un 10% de los pacientes entrevistados tuvo una adecuada orientación genética de la enfermedad.
- 6.- Se pudo comprobar que el 100% de los pacientes entrevistados se encuentran en adecuadas condiciones de salud.

X. RECOMENDACIONES.

- 1.- Realizar seguimiento al presente estudio, en especial al paciente que se encontró afectado por enfermedad de tipo hereditaria.
- 2.- Realizar de rutina indagación de la historia familiar junto a elaboración de pedigree cuando esto lo amerite en todos los pacientes que consulten por este tipo de malignidad.
- 3.- Capacitar a todo el personal que tiene relación con el manejo y tratamiento de estos pacientes en lo que se refiere a enfermedades de tipo hereditario y especialmente al consejo genético.
- 4.- Buscar de alguna manera algún mecanismo de control de los pacientes, para que el seguimiento de los mismos no se pierda por lo difícil que es hacer que acudan al hospital a sus respectivas consultas.
- 5.- Darle mayor importancia al consejo genético y explicar clara y brevemente a la familia de los pacientes la verdadera realidad de la enfermedad.
- 6.- Continuar con el tratamiento que hasta el momento se les ha dado a estos pacientes, pues se pudo observar que todos los niños entrevistados se encuentran en buenas condiciones de salud.

XI. RESUMEN.

El Estudio Clínico-Genético del Retinoblastoma se realizó en la Unidad de Hematología del Hospital Roosevelt de Guatemala, en el período comprendido del 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 1993.

Para dicho estudio se incluyeron a todos los pacientes menores de 12 años con diagnóstico de Retinoblastoma tratados en la unidad de Hematología. Se elaboro una boleta de recolección de datos para el efecto. Se encontraron 21 pacientes tratados en la Unidad con dicho diagnóstico, a los cuales se les citó al Hospital para ser entrevistados los padres de estos pacientes. Para citarlos se recurrió al envío de telegramas y radiomensajes, además que en algunos casos se realizó visita domiciliaria.

Se lograron entrevistar sólomente a 10 de los 21 pacientes, y los resultados obtenidos fueron los siguientes: el 85.71% de los pacientes presento enfermedad unilateral contra un 14.29% que presento enfermedad bilateral. El grupo etáreo más frecuentemente afectado fue el comprendido dentro de los 3 primeros años de vida, que fue a la vez cuando la enfermedad se manifiesta en todos los pacientes, no habiendo predominio de ningún sexo en particular.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad fueron la leucocoria, la cual se presentó en un 100% de los pacientes, seguida del estrabismo y la celulitis que se manifestaron en un 57.14% cada uno.

De los 10 pacientes a los que fue posible entrevistar, se demostró que un 10% presentó influencia hereditaria de tipo autosómica dominante en el desarrollo de la enfermedad. La evaluación oftalmológica del padre de la niña que es de donde proviene el factor hereditario se encuentra dentro de lo normal.

También se demostró que el 10% de los encuestados tuvo orientación genética sobre la enfermedad, y que el 100% de estos pacientes se encontraban en adecuadas condiciones de salud.

XII. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Behrman R.E., Vaughan V.C. Nelson Tratado de Pediatría
Interamericana Mcgraw Hill
13 edición 1991 , pag 870-872.
- 2.- Carlson E.A., Letso R.C. Am. J. Ophthalmology
Factors for improved genetic counseling for Retinoblastoma
based on a survey of 55 families.
1979 87:449.
- 3.- Cecil Loeb. Tratado de Medicina Interna.
Interamericana Mcgraw Hill
17 edición 1988, pag 135-141.
- 4.- Díaz Mares Lourdes, Orozco Orozco Lorena Boletín Médico
del Hospital Infantil de México.
Estudio clínico-génético del Retinoblastoma.
Volumen 49, Número 3, marzo 1992 pag. 175-179.
- 5.- Gallie L. Brenda, Chan S. Helen, Dunn M. James. Clinicas
Pediátricas de Norteamérica. Aspectos Généticos del Re-
tinoblastoma. Tumores sólidos en niños, 1992. pag 307-321.
- 6.- Gordon H. Ophthalmology
Family studies in retinoblastoma
1980, 87:591-595.
- 7.- Harrison et. al. Principios de Medicina Interna.
Interamericana Mcgraw Hill.
11 edición 1990. pag. 28-35.
- 8.- Hollan F. James, Frei Emil III, Febiger Les. Cancer Medicine
Philadelphia 2da. edición 1981. pag 1089-1100.
- 9.- Lokich J. Jacob. Cancer Medicine.
G.K. Huel Medical Publisher
Boston Mass. 1980
- 10.- Magram I Abranson, Ellsworth D.H. Ophthalmology
Optic nerve involvement in retinoblastoma
1989 96:222.

- 11.- Morse H. Peter. Vitreo Retinal Disease.
Year Book Medical Publisher In.
1970.
- 12.- Newell W. Frank. Oftalmologia. Principios y conceptos.
Mosby Company.
1981. pag. 1165-1167.
- 13.- Pratt B. Charles. Clinicas Pediatricas de Norteamérica.
Oncología Pediatrica.
1980. pag. 542-543.
- 14.- Redler L.D., Ellsworth R.M. Arch. Ophthalmology.
Prognosis importance of choroidal invasión in retinoblastoma.
1973 90:294.
- 15.- Sutow W. Wataw., Vietti Teresa, Fernbach Donald. Clinical Pediatric Oncology. Mosby Company.
2da edición. pag. 18-20;664-678 1977.
- 16.- Vaughan Daniel, Asbury Taylor. General Ophthalmology.
Lange Medical Publications
9na edición. 1980 pag. 553-557.
- 17.- Yandel et. al. New England Journal of Medicine.
Point Mutations in Retinoblastoma.
vol 332. No. 19.
- 18.- Anales Nestlé. Cancer en la Infancia.
1992. Número 152 pag. 56-57.

XIII. ANEXOS.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD DEL PACIENTE: _____

DIRECCION DEL PACIENTE: _____

SEXO: MASCULINO FEMENINO

LOCALIZACION DEL TUMOR:

OJO DERECHO OJO IZQUIERDO AMBOS OJOS

EDAD DE APARECIMIENTO DE LOS SINTOMAS: _____

SIGNOS OFTALMOLOGICOS:

LEUCOCORIA ESTRABISMO CELULITIS UVEITIS CATARATA GLAUCOMA HIFEMA RUBEOSIS PROPTOSIS EDEMA DE CORNEA

OTROS (DESCRIBIR) _____

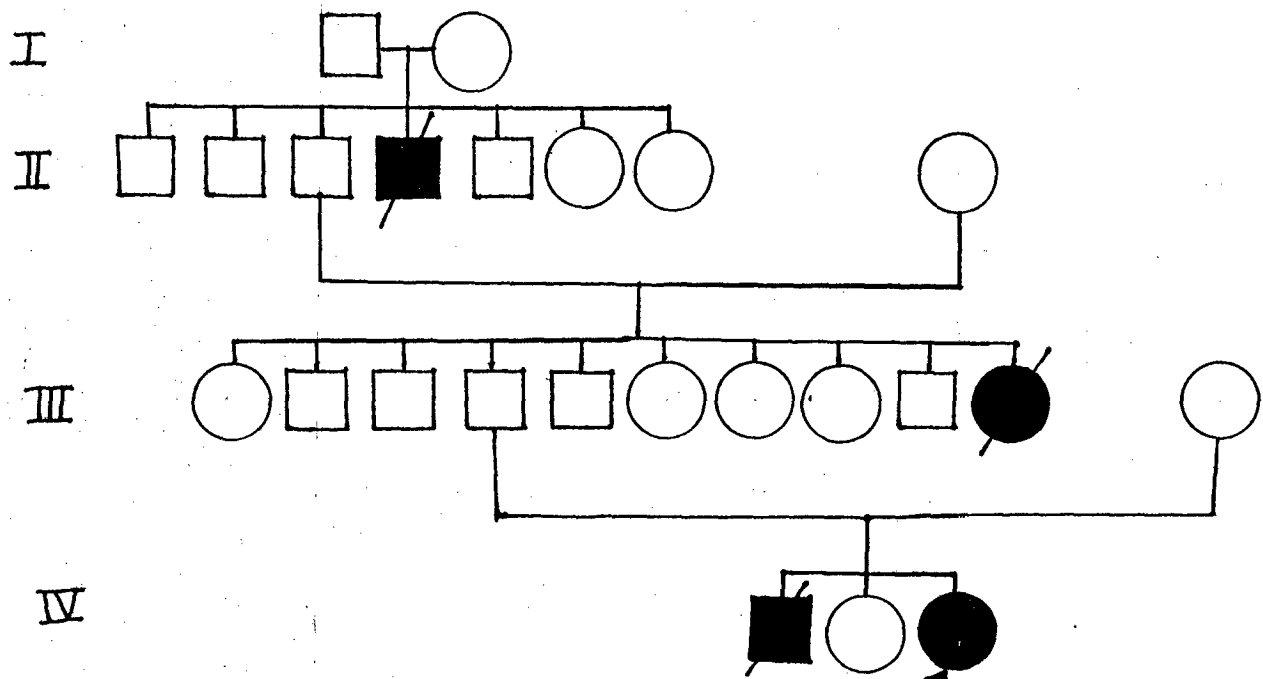
HISTORIA FAMILIAR DEL TUMOR: _____




FAMILIAR CON ALGUN OTRO TIPO DE TUMOR: _____

RECIBIO ORIENTACION GENETICA DEL TUMOR? _____

PEDIGREE DEL PACIENTE: (HOJA ADJUNTA)

EVALUACION OFTALMOLOGICA DE LOS PADRES: (HOJA ADJUNTA)



CASO INDICE: 
 PTE. AFECTADO: 
 PTE. NO AFECTADO: 
 PTE. FALLECIDO: 