

**TODO LO QUE SIEMPRE QUISISTE
SABER SOBRE EL
RETINOBLASTOMA PEDIÁTRICO Y
NUNCA TE ATREVISTE A
PREGUNTAR. DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL CON OTRAS
CAUSAS DE LEUCOCORIA EN EL
NIÑO.**

**Clara Gil Perea, Danyelle Sánchez Paré, Susana Arenas
Moreno, Luis Monstsech Angulo, Pablo Fernández
Tejado, Saray Fernández Gómez**

Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

Objetivos Docentes:

- Repasar la anatomía ocular del paciente pediátrico, describir las principales características tanto clínicas como radiológicas del retinoblastoma e incidir sobre posibles diagnósticos diferenciales.
- Repasar sus hallazgos por resonancia magnética como técnica de imagen fundamental tanto para su evaluación primaria como su estudio de extensión. Se revisa el tema en base a casos de nuestro centro, seleccionando las imágenes más ilustrativas para nuestro trabajo.

Revisión del tema:

- El retinoblastoma es un tumor primitivo neuroepitelial pseudoexclusivo en pacientes en edad pediátrica, ya que a pesar de que el 95 % de los pacientes tienen menos de 6 años de edad se encuentran algunos casos en la literatura diagnosticados en edad adulta. La edad media de aparición son los 18 meses.
- Se estima una afectación aproximada de 1 cada 18.000/16.000 nacidos vivos al año, lo que supone entre 414 y 466 diagnóstico al año en Europa, y aproximadamente 70.000 si ampliamos el estudio a la población mundial, con una importante variación en el pronóstico y la mortalidad del niño según localización geográfica.
- No se ha observado influencia de raza ni de sexo en la incidencia de este tumor.
- Para poder realizar un diagnóstico certero y precoz, es importante conocer de antemano una serie de conceptos que desarrollamos a continuación:

1. ANATOMÍA OCULAR:

- Los globos oculares comienzan su desarrollo a partir del día 25 de gestación, alcanzando la génesis final durante el segundo o tercer mes. A partir de entonces, el ojo continúa madurando hasta el nacimiento.
- Anatómicamente y para su mejor comprensión, el ojo se puede dividir de manera artificial en tres cubiertas o capas de revestimiento y en contenido ocular. Dichas capas son:
 - Externa: Constituida por la conjuntiva, la esclera y la córnea.
 - Media: Denominada úvea. Se puede subdividir en una parte más anterior, que está formada por el iris y cuerpo ciliar, y una más posterior, que es la coroides y que se encuentra en íntimo contacto con la retina.
 - Interna: Formada por la retina, donde se albergan los fotorreceptores.
- Estas capas dan lugar a tres cámaras: cámaras anterior y posterior, encontrándose el humor acuoso entre ambas y separadas por el iris; y la cámara vítrea, la cual contiene el humor vítreo y está separada de las anteriores por la cápsula posterior del cristalino.

2. MANIFESTACIONES:

- La clínica más común de presentación de retinoblastoma (RB) en el niño, es la leucocoria seguida del estrabismo, pero los pacientes también pueden debutar con otros síntomas y signos como son: ojo rojo, pérdida de visión, fotofobia, dolor ocular o proptosis; pudiendo todas ellas coexistir entre sí.
- Su afectación más frecuente es unilateral. En el caso de su presentación sea bilateral debemos tener en mente un probable origen hereditario del mismo y es que este tumor se puede dividir en dos tipos: esporádico y hereditario. En ambos casos, la patogenia exacta no está claramente definida, aunque existe una clara asociación con la alteración del gen supresor de tumores RB1 localizado en el cromosoma 13q14.
- A destacar que una vez que se confirma el origen hereditario del tumor se debe descartar existencia de tumor en estructuras de origen neuroectodérmico, bien en la glándula pineal, o bien en estructuras de la línea media. Si se confirmara la coexistencia de los tumores recibe el nombre de **retinoblastoma trilateral o tercer tumor**
- Como su propio nombre indica, el retinoblastoma (RB) tiene su origen en la retina y para poder clasificarlo, debemos conocer si es endofítico, que nace en la retina y crece hacia el vítreo y por tanto afecta a los componentes del globo ocular, o bien si el crecimiento es exofítico, es decir, que crece hacia el espacio subretiniano y se extiende hacia la esclera y elementos extraoculares.

3. DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS:

- El diagnóstico del retinoblastoma es claramente multidisciplinar, y se basa fundamentalmente en tres pruebas de imagen : ecografía, tomografía computerizada (TC) y Resonancia Magnética. La biopsia de la lesión está contraindicada dado el alto riesgo de siembra tumoral que conlleva.
- Debemos de saber también que existen una serie hallazgos histopatológicos de mal pronóstico que son : la afectación del nervio ocular, una invasión masiva de la coroides, invasión extraesclerótica , siembra vítrea o afectación de la cámara anterior, el cuerpo ciliar o del iris.

A) Ecografía ocular:

- La ecografía es el método de valoración inicial ante un hallazgo de leucocoria en el niño. Nos permite evaluar la morfología ocular, y además nos da información sobre : la extensión intraocular, la presencia de calcificaciones, el estado de la retina así como de la coroides y del nervio óptico.
- El tumor se suele observar como una masa sólida, de ecogenicidad heterogénea, de morfología irregular y de bordes mal definidos.

B) TC:

- Es la prueba más sensible para detectar la presencia de calcificaciones. A pesar de ello existe se considera su realización únicamente cuando exista imposibilidad de realizar una RM debido a las radiaciones ionizantes que supone su uso.
- *En una TC de un paciente con RB se observa un ojo de tamaño normal, simétrico al contralateral con la presencia de una masa hiperdensa localizada en la cámara posterior que realza tras la administración de contraste iv. (Fig.. 1)*



Fig.1 TC craneal de baja dosis. Lesión hiperdensa intraocular derecha. Retinoblastoma

C) RM

- La RM es en la actualidad el método diagnóstico y de estadiaje principal usado en el RB. Además tenemos que saber la importancia de describir la extensión del tumor, observando cuatro puntos principales: localización intraocular, extraocular, afectación del SNC y presencia de metástasis sistémicas.
- El tumor suele presentar una señal hipertensa respecto al líquido intraocular en secuencias T1, baja señal en secuencias T2, realce tras la administración de contraste iv y restricción en las secuencias potenciadas en difusión. (Fig. 2) (Fig. 3) (Fig. 4).

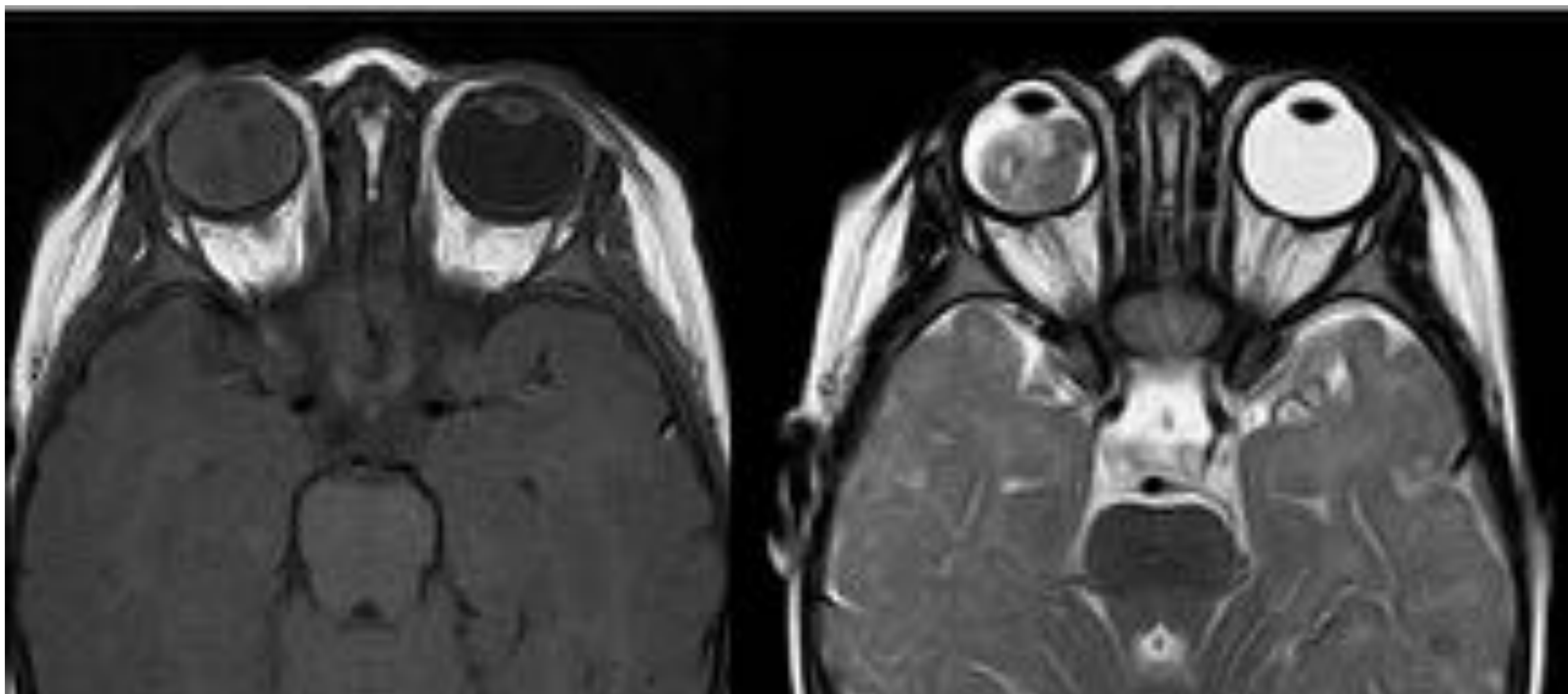


Fig., 2. Secuencias potenciadas en T1 y T2. Alteración del globo ocular derecho, con presencia de una masa hiperintensa en T1 e hipointensa en T2. Retinoblastoma.

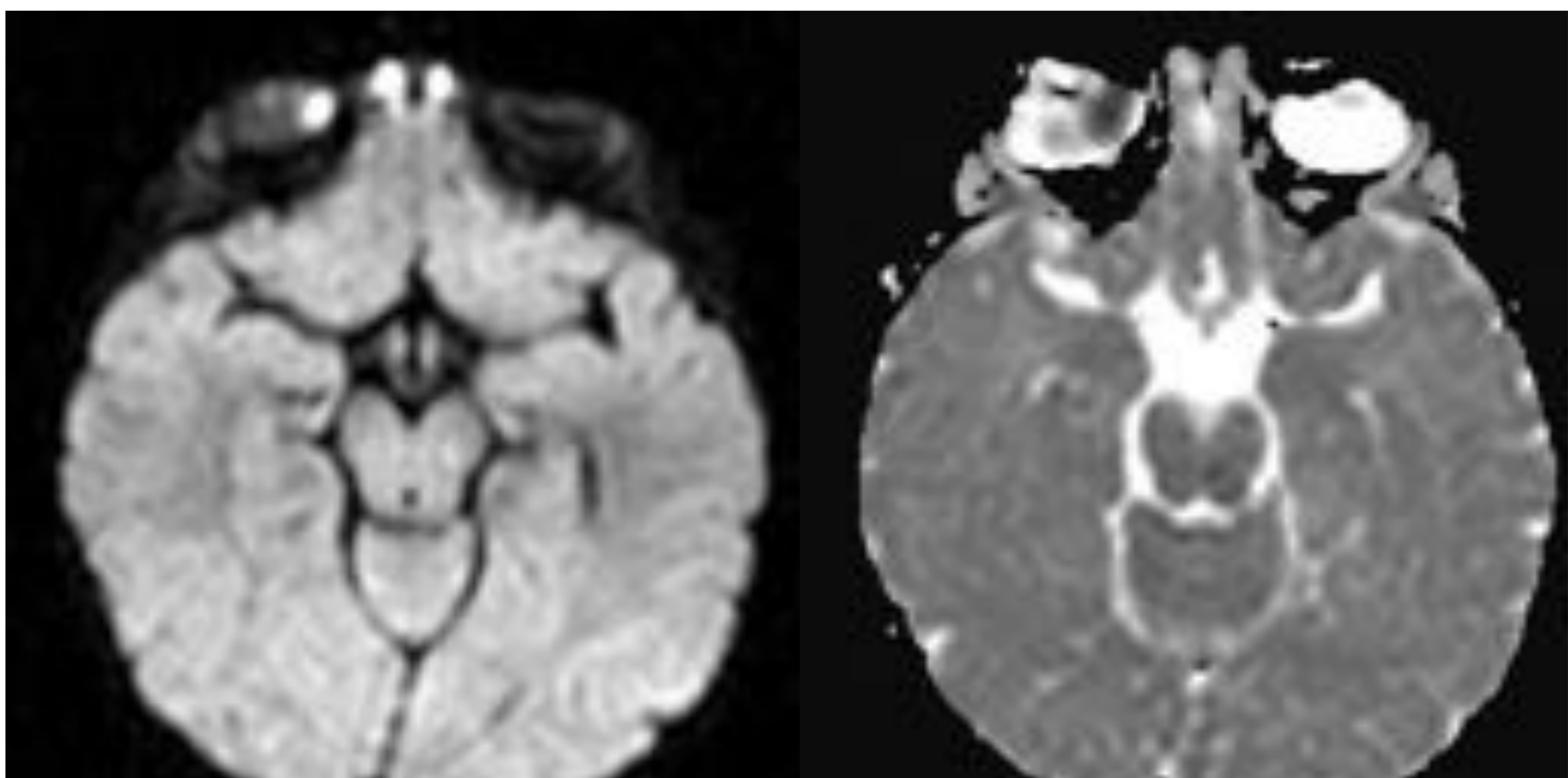


Fig.3. Secuencia potenciada en difusión y mapa ADC, en el que se observa restricción de la lesión ocular derecha que se confirma con caída de señal en el Mapa ADC. Retinoblastoma derecho.

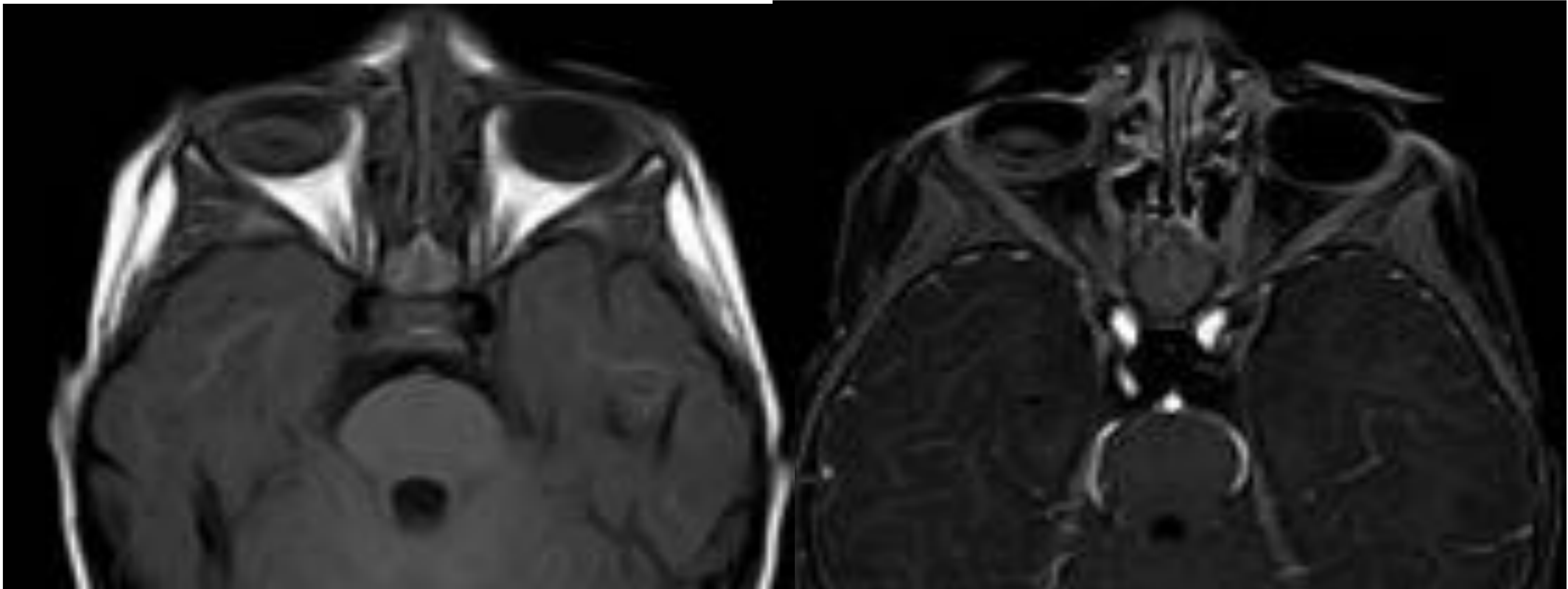


Fig.. 4. Lesión ocular derecha hiperintensa en T1 que realza tras en secuencias T1 tras la administración de Gadolinio. Retinoblastoma

Vamos a clasificar los hallazgos por resonancia magnética según en qué tipo de RB sean más frecuentes. Como ya hemos comentado al principio, puede ser clasificado en endofítico con afectación de los elementos del globo, o exocítico con afectación extraocular.

- Retinoblastoma con crecimiento endofítico :

1. Siembra vítrea : Se trata de pequeños islotes tumorales flotando en el vítreo. Es imperceptible en un primer momento, ya que en el inicio son microscópicas ; se convierten en detectable cuando alcanzan 1-2 mm, por lo que su no visualización no excluye su presencia.

2. Desprendimiento de retina : las células del RB proliferan en el espacio localizado entre la retina y la coroides, lo que puede provocar un desprendimiento de retina. Se visualiza como una formación en forma de V, cuyo ápex se encuentra situado en el disco óptico. *Esto aún siendo ligeramente más común en el RB de crecimiento exofítico, también puede ocurrir en el endofítico o en tumores con patrón de crecimiento mixto.* (Fig. 5)

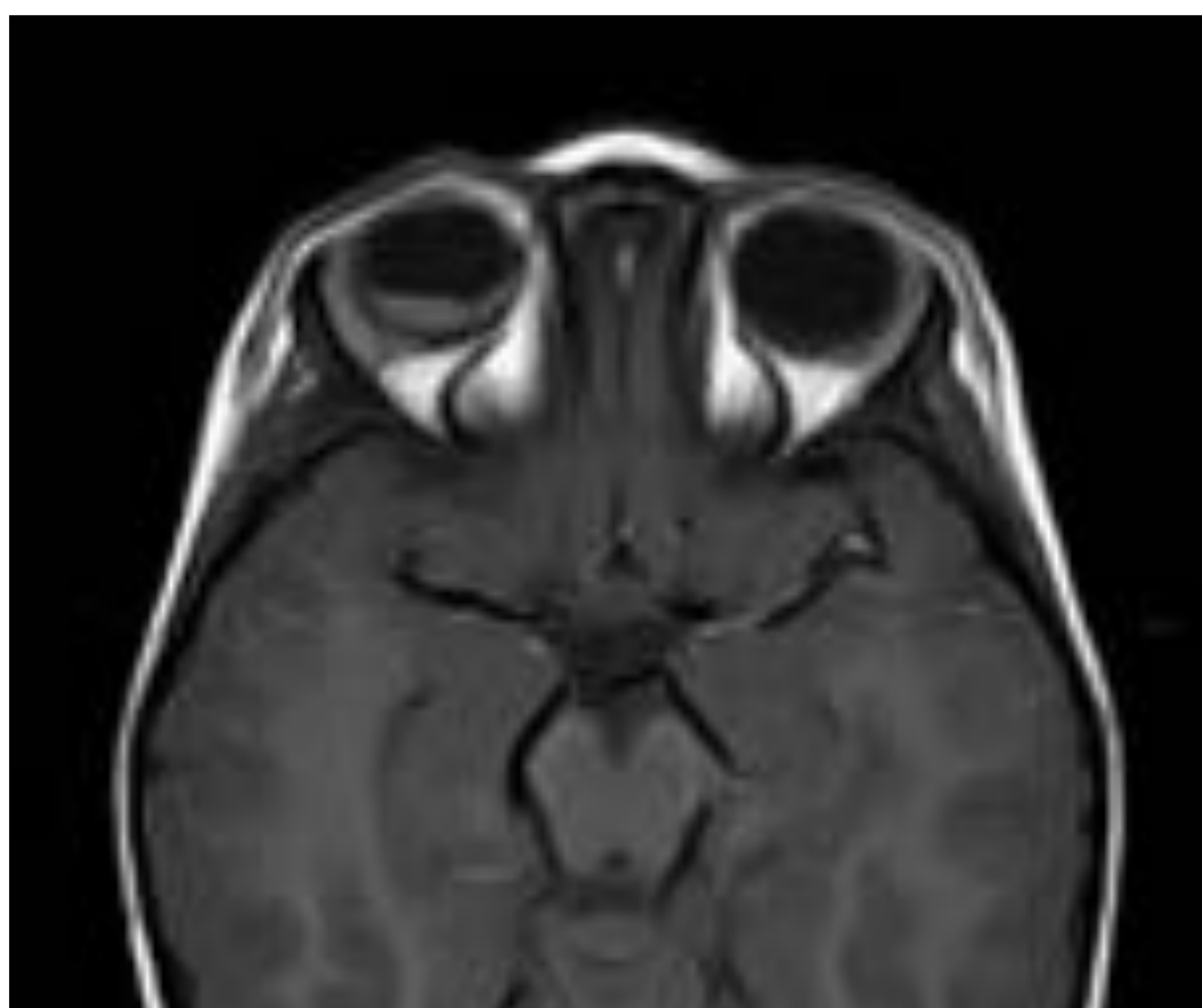


Fig.. 5. Desprendimiento de retina derecho. Secuencia T1 en la que se visualiza una formación en forma de V, cuyo ápex se encuentra situado en el disco óptico.

- 3. Hemorragia vítrea: se demuestra con una alta señal en secuencias T1 y con bajada señal en T2, similar a la que presenta el tumor, sin embargo, el RB suele tener unos límites mejor delimitados en las secuencias T1. (Fig. 6)



Fig.. 6. Hemorragia vítrea en un paciente con retinoblastoma derecho.

4. Infiltración del segmento anterior: conlleva consigo un peor pronóstico. La neovascularización del iris se manifiesta como "rubeosis iridis".

5. Invasión de la coroides: es un marcador de muy mal pronóstico, ya que es la última capa previa a la esclera, además su invasión supone un mayor riesgo de diseminación hematogena. Se visualiza como un adelgazamiento de la esclera y un realce coroideo anómalo, que no se visualiza en el ojo sano.

-Retinoblastoma con crecimiento exofítico:

1. Infiltración de la esclera y extensión extraesclerótica: El RB con enfermedad extraesclerótica aumenta la posibilidad de encontrar enfermedad metastásica. En la actualidad debido al diagnóstico precoz su incidencia ha bajado notablemente. *En condiciones normales la esclerótica presenta una baja intensidad de señal en T1 y en T2, y se localiza entre la coroides que es hiperintensa y la grasa orbitaria. Presenta además una alteración de la continuidad de su superficie fisiológica en el lugar donde se inserta el nervio óptico. Cuando se encuentra infiltrada, vemos una discontinuidad añadida a la fisiológica.*

2. Afectación del nervio óptico: el tamaño del tumor es el mejor predictor de invasión del nervio óptico pre lámina cribosa, mientras que la localización no indica si existe o no invasión del nervio. En el caso de que exista una infiltración postlaminaar del nervio, se observa un realce del mismo tras la administración de contraste en secuencias T1 Fat-sat

3. Afectación extraocular: raro.

- Afectación del SNC:

1. Retinoblastoma trilateral o tercer tumor: como ya hemos comentado anteriormente, aquellos pacientes que presenten un RB de origen hereditario, presentan una mayor predisposición genética a la aparición de otros tumores, y suelen estar localizados en la línea media, en la región supraselar o pineal. *Estos tumores suelen aparecer más tardíamente que el RB, por lo que la RM es muy útil en el diagnóstico de estos tumores cuando todavía son asintomáticos.*

2. Diseminación leptomeníngea: El RB puede metastatizar intracranalmente a través de la infiltración del nervio óptico y del espacio subaracnoideo que presenta la vaina del nervio permitiendo la diseminación de las células tumorales hacia el cerebro y la médula espinal.

- Metástasis sistémicas:

Por diseminación hematogena el RB puede metastatizar como lugares más comunes en pulmón, hígado, hueso y médula ósea.

• **4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

Como ya hemos comentado, ante un hallazgo de leucocoria en el niño, debemos pensar en retinoblastoma como diagnóstico más frecuente. Sin embargo, existen otra serie de causas, que debemos conocer.

1. Persistencia de la vascularización fetal (PVF).

Es la segunda causa más frecuente de leucocoria en el niño. Se trata de la persistencia del vítreo primario hiperplásico. En condiciones normales el vítreo primario evoluciona de forma correcta, persistiendo únicamente un canal que comunica la retina con la región posterior del cristalino, por donde discurre la arteria hialina. Cuando dicha evolución no sucede, se genera un desarrollo anómalo de tejido fibrovascular que se adhiere a la región posterior del cristalino, y causa leucocoria. Puede evolucionar desfavorablemente hacia glaucoma y "phthisis bulbi".

Se trata de una alteración congénita visible al nacimiento, de afectación unilateral en la mayoría de los casos. En el caso de afectación bilateral se asocia a otras alteraciones genéticas como el síndrome de Warburg o al de Norrie. Se visualiza como una masa intraocular sin calcificaciones, asociada a microoftalmos, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea debido a la gran cantidad de vasos que presenta.

En la resonancia magnética podemos observar una masa unilateral intraocular hipo o isointensa en secuencias T1 con moderado realce tras la administración de contraste, asociado a un engrosamiento del vítreo y a hemorragia vítrea con productos de degradación de la hemoglobina en diferentes estadios. (Fig. 7.)

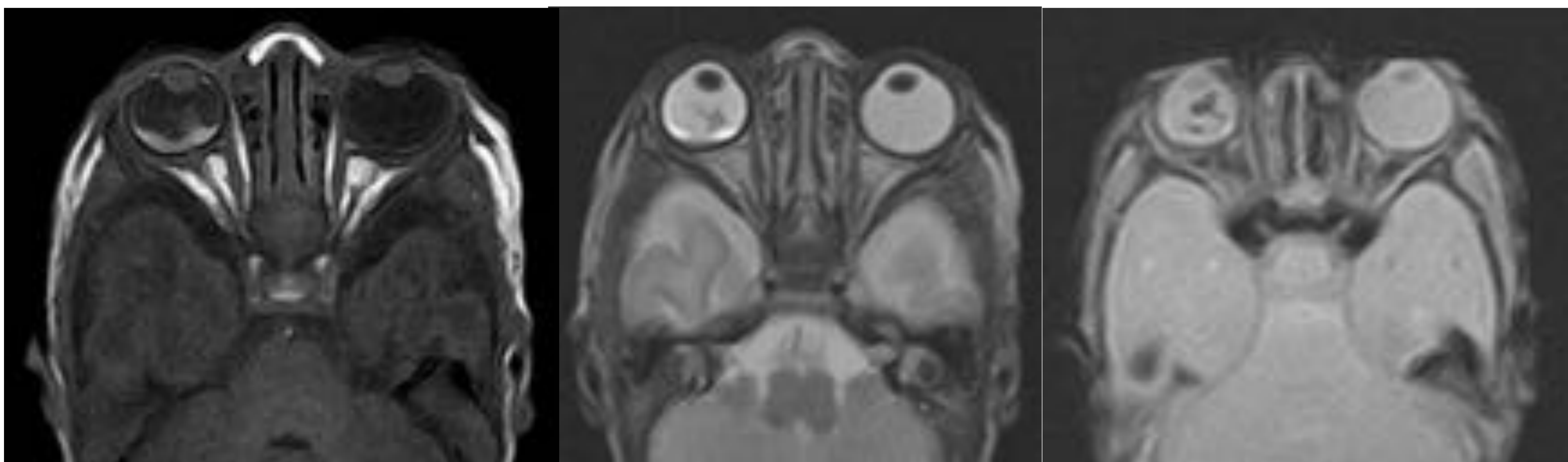


Fig.7. Globo ocular derecho ligeramente disminuido de tamaño que asocia imagen compatible con fluido retroretiniano de alta señal T2. Asociada a una imagen de baja señal en T2, de aspecto membranoso que afecta a la mitad superior y posterior del globo ocular. Diagnóstico definitivo de persistencia de la vascularización fetal

2. Enfermedad de Coats:

Se trata de una alteración idiopática congénita de la vascularización ocular con formación de teleangiectasias y aneurismas, que alteran la barrera hematorretiniana provocando un exudado en el espacio subretiniano que conlleva al desprendimiento de retina . Aunque se trata de una alteración congénita, la edad de presentación de la clínica está comprendida entre 6 y 8 años en la mayoría de los casos. La afectación suele unilateral y puede presentar microoftalmía.

En RM se visualiza el desprendimiento de retina con presencia de un exudado retiniano de intensidad de señal variable según su composición, sin evidencia de calcio. La administración de contraste juega un papel fundamental en el diagnóstico diferencial con RB, PHVP y Toxocariosis , ya que se observa un realce anormal de la retina, sin presencia de masa claramente delimitada .

3. Toxocariosis:

Se trata de endoftalmitis causada por *Toxocara canis*, cuyo portador es el perro. Tiene una presentación unilateral en niños en un rango de edad ligeramente superior al del retinoblastoma (6-12 años) y con eosinofilia en sangre periférica. El diagnóstico de toxocariosis se realiza mediante estudio histológico, pero la ecografía y la RM nos deben ayudar a excluir el retinoblastoma como causa de leucocoria en estos pacientes. Se visualiza un ojo de tamaño normal con la presencia de una masa central de tejidos blandos de intensidad de señal variable pero sin calcificaciones en su espesor, que se asocia a vitreitis (Fig. 8) (fig.. 9)

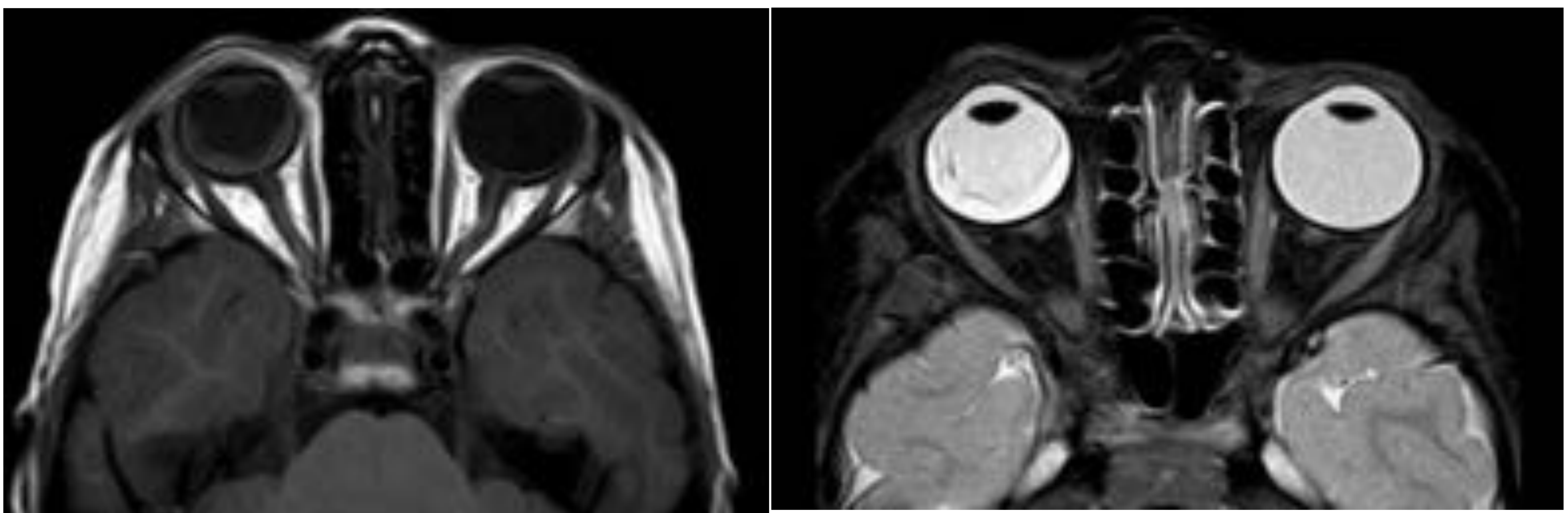


Fig. 8. Imagen lineal describiendo morfología en V anclada posteriormente en línea media al nervio óptico. Sugestivo de desprendimiento de retina. Diagnóstico de infección por *Toxocara*

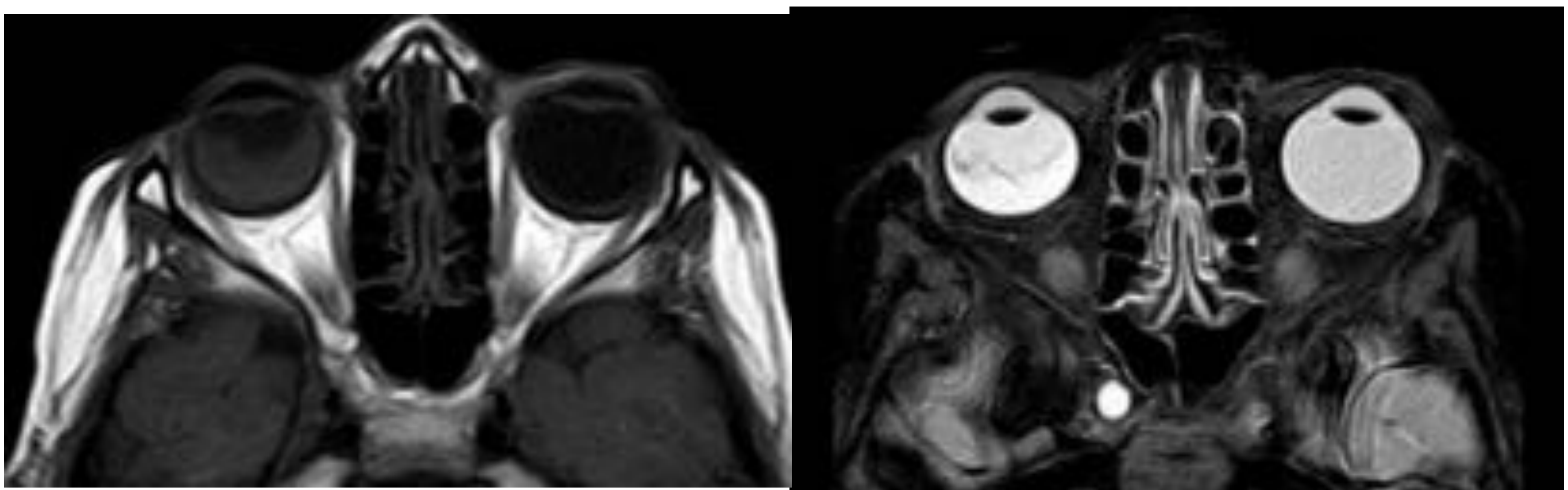


Fig.. 9. Mismo paciente que en fig. anterior, que presenta colección subretiniana de señal intermedia o levemente hiperintensa en T1 e hiperintensa en T2. Diagnóstico de infección por *Toxocara*

4. Hamartoma astrocítico retiniano (HAR):

Se trata de un tumor infrecuente de afectación unilateral en la mayoría de los casos, asociado a Esclerosis Tuberosa en el 50% de los pacientes. También podemos observarlo en pacientes con Neurofibromatosis tipo I.

Se visualiza en RM también como una masa intraocular que puede presentar calcificaciones, y que realce tras la administración de contraste iv. No se asocia a hemorragia vítrea. Para su diagnóstico diferencial con el RB, es fundamental buscar alteraciones asociadas a la Esclerosis Tuberosa o NF tipo I que puede presentar el paciente

5. Coloboma coroideo:

Se trata de un fallo en el cierre de la fisura coroidea, y puede ser de afectación uni o bilateral. Esta alteración puede verse como un abombamiento en el globo ocular en las secuencias potenciadas en T2. (Fig.. 10)

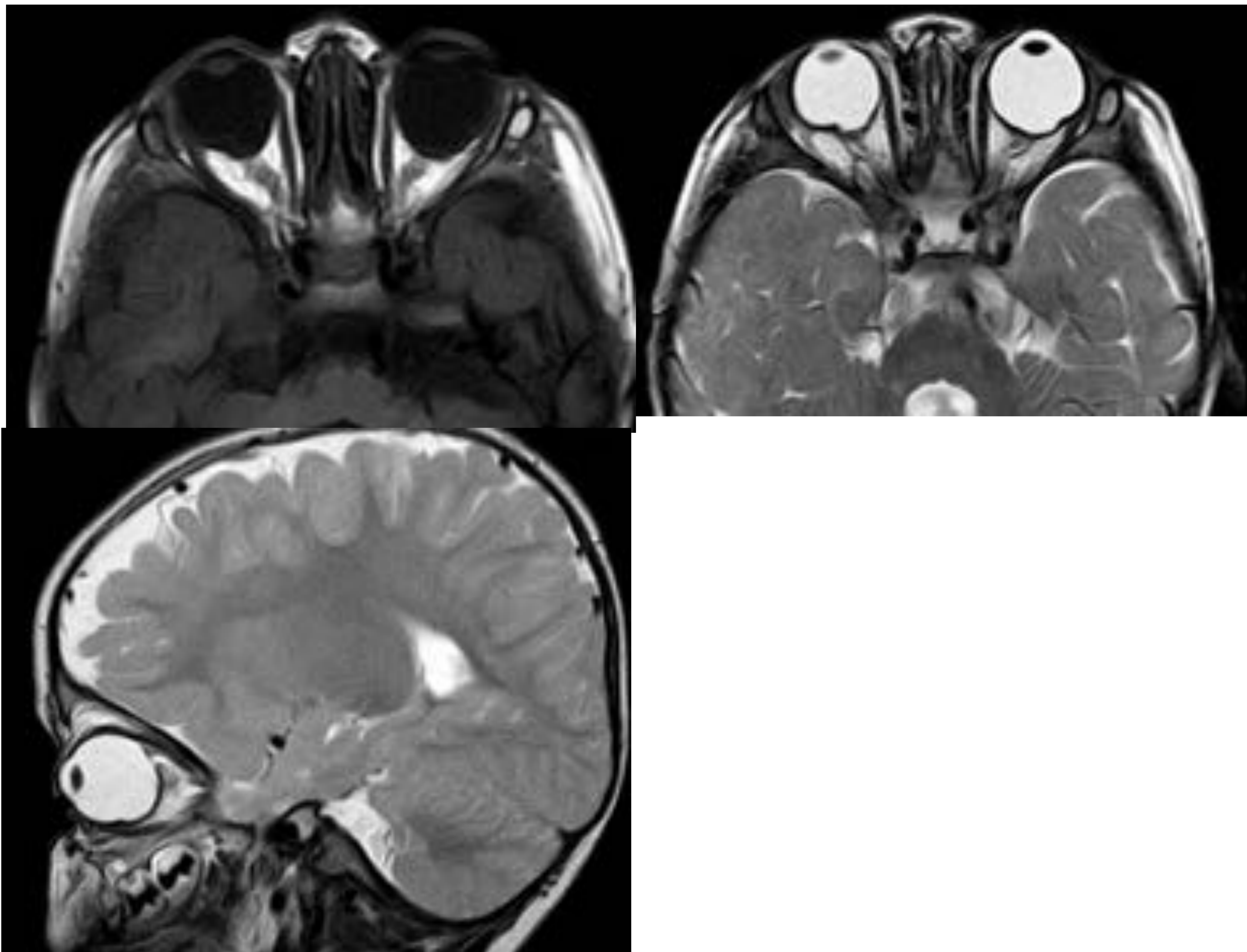


Fig. 10. Coloboma bilateral, con aumento del diámetro AP de ambos globos oculares.

6. Retinopatía por prematuridad (ROP)

Se trata de una alteración del correcto desarrollo de la retina, por prematuridad del recién nacido. También presenta otros factores de riesgo como el bajo peso y grandes cantidades de oxigenación neonatal. Esta alteración inhibe el crecimiento postnatal normal del ojo, dando lugar a microftalmia bilateral.

En RM se observa dicha microftalmia bilateral, con presencia de masa retrolental) que se asocia a un aumento de intensidad de señal bilateral de los globos oculares por causa de hemorragias retinianas crónicas. Las calcificaciones no son típicas de esta entidad, pero sin embargo podemos encontrar calcificaciones distróficas en estadios tardíos, por lo que para su diagnóstico diferencial es fundamental ver la disminución del tamaño ocular, no presente en RB.

	Edad presentación	Factores de riesgo	de Lateralidad	Longitud axial	Otros
PVT	Congénito < 1 año		Unilateral o bilateral si es sindrómica (Warburg o Norrie)	Disminuida	Desprendimiento de retina. Calcificaciones. Hemorragia vítreo crónica.
Ent. de Coats	Congénita de manifestación tardía (6-8 a)	Sexo masculino	Unilateral	Normal o disminuido	Desprendimiento de retina. No calcifica. No masa bien definida.
Toxocara	Variable 6-12 años	Contacto con perros	Unilateral	Normal	Desprendimiento de retina. No calcifica. Eosinofilia
HAN	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis Tuberosa • Neurofibromatosis 	Unilateral en su mayoría	Normal	Calcificaciones. Hamartomas en otras localizaciones.
Coloboma congénito	Congénito < 1 año		Unilateral o bilateral	Normal. Abombamiento o focal del globo	Ectasia de la esclera
Retinopatía por prematuridad	Al nacimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Bajo peso • Grandes volúmenes de oxígeno 	Bilateral	Disminuida	Desprendimiento de retina. No calcio

Tabla resumen del diagnóstico diferencial de leucocoria en el niño.

Conclusión:

- La clara evolución de las técnicas radiológicas han permitido convertir el retinoblastoma en una patología oncológica con altas tasas de curación. Es por esto la necesidad del radiólogo de conocer las características por imagen de este tumor, y ser capaz de realizar un diagnóstico precoz del mismo.
- El RB se manifiesta en la mayoría de las ocasiones como una masa calcificada unilateral en un globo ocular de diámetro normal. La PVF se asocia a microoftalmia y una masa retrolental con realce tras la administración de contraste iv. La enfermedad de COATS se basa en la formación unilateral de teleangiectasias retinianas de causa idiopática que generan un exudado y causan desprendimiento de retina, en un globo ocular sin presencia de masa. La Toxocariosis se da en niños ligeramente mayores, con afectación unilateral y presencia de una masa subretiniana asociada a retracción vítrea. HAR es en la mayoría de los casos una manifestación de la Esclerosis Tuberosa que se asocia a otras alteraciones propias de la enfermedad. La ROP, se da en pacientes con microoftalmia bilateral con masa ocular que realza tras contraste iv en pacientes con antecedentes de necesidad de oxigenoterapia a altas dosis

Bibliografía

- 1. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *British Journal of Ophthalmology* 2009;**93**:1129-1131.
- 2. Andreas M. Rauschecker, Chirag V. Patel, Kristen W. Yeom, Christina A. Eisenhut, Rakhee S. Gawande, Joan M. O'Brien, Katayoon B. Ebrahimi, and Heike E. Daldrup-Link. High-Resolution MR Imaging of the Orbit in Patients with Retinoblastoma. *RadioGraphics* 2012 32:5, 1307-1326
- 3. Arrigg PG, Hedges TR, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology* 1983;**67**:588-591.
- 4. Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, et al. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology* 2003;**87**:330-335.
- 5. Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. From the archives of the AFIP: pediatric orbit tumors and tumorlike lesions—neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *RadioGraphics* 2007;**27**(4):1159–1186
- 6. de Graaf P, Barkhof F, Moll AC, et al.. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology* 2005;**235**(1):197–207.