

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

H. G., G. G. G., CMN LA RAZA

DPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TITULO.

***RETINOBLASTOMA TRILATERAL, PRESENTACION DE DOS CASOS
Y REVISION DE LA LITERATURA INTERNACIONAL***

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DR. JUAN MANUEL MORENO MARTINEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO DE LA UMAE HG GGG CMN LA RAZA.

Medico No familiar.

Especialista en Imagenología y Radiodiagnóstico.

TESISTA:

DRA. ERIKA YAZMIN. ROMO PELAEZ

MEDICO RESIDENTE DEL TERCER GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E IMAGEN.
UMAЕ HG GGG CMN LA RAZA.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 2 NORESTE DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“LA RAZA”
HOSPITAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

***RETINOBLASTOMA TRILATERAL, PRESENTACION DE DOS CASOS
Y REVISION DE LA LITERATURA INTERNACIONAL***

México, D. F. Octubre 2006

Agradecimientos

A mis padres: Manuel Romo Márquez y Águeda Peláez Calderón por su confianza y apoyo constante a todas mis acciones tanto personales como profesionales. Gracias por ser mi ejemplo y estar siempre conmigo.

A mis hermanos: Manuel, Israel, Sugey y Esteban; ya que mis logros profesionales son también de ustedes.

A Walter Galván López por su paciencia y apoyo incondicional. Gracias por ser mi compañero y apoyo en todo momento.

Al Dr. Francisco Reyes Lara por su tiempo y conocimientos brindados en beneficio de mi desarrollo profesional y personal.

Al Dr. Juan Manuel Moreno Martínez por su confianza, apoyo paciencia y por su tiempo dedicado al desarrollo de mi formación profesional y para la realización de este trabajo.

A mis maestros: Dra. Adriana Horta, Dra. Refugio García, Dra. Alejandra González, Dra. Claudia Rangel, Dr. Raúl Gómez, Dr. Jorge Ramírez, Dr. Alfonso Trejo, Dr. Jesús Ramírez y a los que se encuentran laborando en otras unidades de adscripción que me enseñaron la especialidad de Radiología e Imagen

A la Dra. Laura Elena Campos Campos por su apoyo incondicional y desinteresado en el proyecto.

A Gustavo Zabaleta por su amistad sincera e incomparable.

Al resto de personas que me apoyo como son compañeros residentes, técnicos radiólogos, personal de enfermería y personal administrativo.

INDICE.

TITULO.....	6
RESUMEN.....	7
OBJETIVOS.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
PRESENTACION DEL CASO NO.1	
1. HISTORIA CLINICA.....	20
2. HALLAZGOS DE IMAGEN.....	21
PRESENTACION DEL CASO No.2	
1. HISTORIA CLINICA.....	26
2. HALLAZGOS DE IMAGEN.....	27
REVISION DE LA LITERATURA.....	34
DISCUSION.....	44
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

1.- RESUMEN

TITULO. “*RETINOBLASTOMA TRILATERAL, PRESENTACION DE DOS CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA INTERNACIONAL*”

Se presenta la historia clínica de 2 casos de “*Retinoblastoma Trilateral*” diagnosticados en la Unidad de Alta Especialidad Hospital General CMN La Raza durante los años de 2000-2006.

DISCUSION.

El Retinoblastoma es el tumor maligno intraocular de origen neuroblástico mas frecuente en niños, y ocurre aproximadamente en 1 de cada 20, 000 recién nacidos vivos, bilateral en un 25 a 35 % de los casos. La edad media de diagnóstico son los 18 meses, diagnosticándose más precozmente en los casos bilaterales (12 meses), que en unilaterales (24 meses), siendo muy poco frecuente en los recién nacidos y a partir de los 5 – 6 años de edad, pero incluso se ha publicado algún caso en el adulto.

El Retinoblastoma corresponde al 1% de todos los tumores malignos en la edad pediátrica. Una tercera parte de los casos muestra un patrón de herencia autosómica dominante, que resulta de la delección o traslocación del brazo largo del cromosoma 13(13q-). La consecuencia de esta forma de hereditaria es el *Retinoblastoma bilateral* y una tendencia a desarrollar otras forma de neoplasias malignas no oculares.

Los tumores no oculares frecuentemente vistos con la forma hereditaria de retinoblastoma, incluye tumores neuroectodérmicos primitivos intracraneales y sarcomas. Esos tumores intracraneales pueden originarse en la región pineal o cisterna supraselar. El *Retinoblastoma trilateral* se refiere a una condición en la cual los tumores orbitarios bilaterales están presentes en forma conjunta con un tumor neuroectodermico primitivo en la región pineal. (d)

El término “*Retinoblastoma Trilateral*” (*RT*), proviene de los reportes de Jakobiec y Bader, que describieron el caso de tumor ocular bilateral asociado a un tumor del cuerpo pineal.

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma dependen del estadio en que se diagnostica. La mayoría de veces es en estadios avanzados, siendo la leucocoria la forma más frecuente de presentación (70%) de los casos, observándose como un reflejo blanco en la pupila.

OBJETIVO.

Presentación de dos casos de Retinoblastoma Trilateral, haciendo una revisión del tema en la literatura mundial, buscando similitudes y diferencias.

CONCLUSIONES.

Los casos presentados correspondieron a *RT*, el primer caso con retinoblastoma bilateral y tumoración de la región pineal (pineoblastoma de características radiológicas atípicas) y nuestro segundo caso, con retinoblastoma bilateral y afectación para-supraselar, siendo esta segunda la variante llamada *Retinoblastoma Infiltrativo Difuso*. Solo en un caso fue posible establecer el origen hereditario. Ambos se presentan con características clínicas oftalmológicas típicas desde los primeros meses del nacimiento, retrasándose su diagnóstico por encima de los 18 meses de edad debido a la ignorancia e impericia del cuerpo medico de primer contacto. Cuando los pacientes son evaluados de forma sistemática, los estudios de imagen permiten identificar y establecer un diagnóstico temprano ante la sospecha de tumoración intracraneal, de ahí, la importancia del conocimiento tanto de las manifestaciones clínicas como radiológicas para establecer un diagnóstico certero de *RT*, antes del estudio histopatológico. La posibilidad de desarrollar *RT* es del 2 al 8% e los pacientes con retinoblastoma bilateral en nuestra población.

2.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Presentación de dos casos con diagnóstico por imagen de ***Retinoblastoma Trilateral (RT)***, corroborados histopatológicamente, con revisión de la literatura mundial en busca de semejanzas y diferencias.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer las características morfológicas en el diagnóstico por imagen de los casos presentado de RT.
2. Establecer la edad de presentación de los pacientes con RT.
3. Precisar el sexo de los pacientes estudiados con RT.

3.- JUSTIFICACION.

En México el Retinoblastoma representa un importante problema oncológico. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología (DGE SS) podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los tumores en el sistema Nervioso Central. El reporte multicéntrico del Grupo Mexicano de Retinoblastoma no hace referencia sin embargo a la frecuencia, ni a los sitios de metástasis, y aunque estadísticamente se reconocen los casos de Retinoblastoma Bilateral, tampoco habla acerca de la incidencia de los casos de **Retinoblastoma Trilateral**. Se desconocen entonces sus características estructurales en la población mexicana.

En la literatura internacional, en reconocidas revistas indexadas, se presentan artículos como “casos excepcionales”(44) y solo existe una revisión de 11 casos conjuntados en 4 años por Bader en los EUA(42).

La baja incidencia de casos en estadísticas nacionales e internacionales de **Retinoblastoma trilateral**, precisa que los casos nuevos deban presentarse a la comunidad médica para conocimiento de su forma de presentación.

Esta es la razón plenamente justificada de presentarlo como trabajo de tesis.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El problema de la enfermedad neoplásica en el grupo pediátrico es cada vez más frecuente en nuestro medio, constituyéndose como una de las principales causas de muerte en menores de 14 años. Sin embargo también se ha visto un aumento de la sobrevida global en este grupo etario, basada en un diagnóstico correcto y oportuno como producto del trabajo minucioso y preciso de un grupo multidisciplinario, en el que se incluye a los Médicos Radiólogos, y que comprende entre otras medidas, el uso de la tecnología avanzada y el conocimiento de los hallazgos característicos de la imagen de cada tumor.

Siendo el retinoblastoma, una de las neoplasias más frecuentes en nuestra UMAE, el diagnóstico específico, la identificación de su presentación y extensión a través de estudios de imagen son relevantes para establecer el tratamiento adecuado, en particular para cada caso y ofrecerle una mejor esperanza de vida.

Existen formas y asociaciones del Retinoblastoma cuya incidencia se desconoce por ser raras, tal es el caso del ***Retinoblastoma Trilateral***, consideramos que esta forma específica de presentación debe darse a conocer con objeto de facilitar su comprensión e interpretación en casos subsecuentes, por lo que planteamos:

¿Cuáles son las características imagenológicas de los pacientes con diagnóstico de ***Retinoblastoma Trilateral*** observados en el servicio de Radiodiagnóstico de la UMAE HG GGG CMN "La Raza"? ¿Existen semejanzas y/o diferencias con los casos reportados en la literatura internacional?

5.- MATERIAL Y METODO.

1.- Lugar donde se efectuara el estudio.

a. El estudio se llevara a cabo en el servicio de Radiodiagnóstico de la UMAE Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS.

2.- Diseño de la investigación.

- a. Por el control de la maniobra experimental: **Observacional.**
- b. Por la captación de la información: **Retrospectivo.**
- c. **Descriptivo**
- d. **Serie de Casos**
- e. **Longitudinal**

3.- Diseño de la Muestra.

a. **Universo de trabajo o Población en estudio.** Pacientes con diagnóstico histopatológico de **Retinoblastoma Trilateral (RT)** diagnosticados y tratados en los servicios de Oftalmología y Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS.

b. **Muestra:** Expedientes clínicos y radiológicos de dos casos de **Retinoblastoma Trilateral** que reúnan los criterios de selección.

c. **Criterios de Selección:**

1.- **Inclusión:**

- Tener el diagnóstico de certeza (histopatológico) de **Retinoblastoma Trilateral** diagnosticado y tratado en los servicios de Oftalmología Pediátrica, Patología y Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS.
- Sexo masculino o femenino.

- Estar en control de la enfermedad a cargo del servicio de Oftalmología pediátrica y Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General “GGG” CMN La Raza del IMSS entre enero del 2000 y febrero del 2006.
- Contar con expediente clínico y estudios de imagen para diagnóstico de las manifestaciones del ***Retinoblastoma Trilateral***.

2.- Exclusión:

- Contar con estudios de imagen incompletos o no resolutivos para el diagnóstico de ***Retinoblastoma Trilateral***.
- Contar con expediente clínico incompleto.

3.- No inclusión:

- Pacientes con sospecha diagnóstica de ***Retinoblastoma Trilateral***, pero sin dictamen histopatológico.
- Pacientes que cuenten con estudio tomográfico no realizado en el servicio de Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General “GGG” CMN La Raza del IMSS entre enero del 2000 y febrero del 2006.
- Pacientes con cualquier patología sistémica u oftalmológica agregada no relacionada directamente con el ***Retinoblastoma Trilateral***.

d. Tamaño de la Muestra:

1.- Al tratarse de un estudio descriptivo de una serie de casos, no se requiere calcular un tamaño de muestra.

4.- Definición de Variables.

a. INDEPENDIENTE: ***Retinoblastoma Trilateral***.

1.- **Definición conceptual:** ***Retinoblastoma trilateral (RT)*** se refiere a una condición en la cual coexisten tumores orbitarios bilaterales junto con un

tumor neuroectodérmico primitivo en la región pineal. Los tumores no oculares frecuentemente vistos con la forma hereditaria del **Retinoblastoma** incluyen tumores neuroectodérmicos primitivos intracraneales y sarcomas. Esos tumores intracraneales pueden originarse en la región pineal o en la cisterna supraselar. Su origen puede estar inherente a una alteración en el cromosoma 13, q14 (brazo largo, locus 14), encontrada tanto en células retinianas como en somáticas. Las células de la retina y la glándula pineal comparten un origen filogenético y embriológicamente común como células fotorreceptoras.

2.- Definición operativa: Presencia de células de origen neuroblástico en la retina de ambos ojos y de la región pineal que aseguren el diagnóstico de **Retinoblastoma Trilateral**.

3.- Escala de medición: Nominal

4.- Indicadores:

- Tiene la enfermedad.
- No tiene la enfermedad.

b. DEPENDIENTE. Tomografía computada.

1.- Definición Conceptual: Técnica diagnóstica que utiliza radiaciones, de donde se ha sustituido la placa de rayos por detectores que conectados a un ordenador recogen la información, codifican y componen la imagen y la presentan en un monitor.

2.- Definición operacional: Conjunto de hallazgos tomográficos manifestados en formas particulares de patrones radiológicos que sugieren el diagnóstico de **Retinoblastoma Trilateral**.

3.- Escala: Nominal

4.- Indicadores:

1.- Presencia de signos tomográficos de Retinoblastoma Trilateral.

a. Densidad.- Nomenclatura utilizada en la Tomografía Computada y se refiere a la cantidad de rayos X que

atraviesan a cada tejido según su conformación estructural.

- i. Lesión isodensa.- Se refiere a una imagen que tiene la misma densidad y conformación estructural si tomamos de referencia algún órgano explorado.
- ii. Lesión hipodensa.- Se refiere a una imagen que tiene menor densidad en su conformación estructural si tomamos de referencia a algún órgano explorado.
- iii. Lesión hiperdensa.- Se refiere a una imagen que tiene mayor densidad en su conformación estructural si tomamos de referencia a algún órgano explorado.

b. Unidades Hounsfield.- Son unidades que se otorgan según el coeficiente de atenuación de los rayos X para cada tejido específicamente.

c. Reforzamiento.- Se refiere a la cantidad de Unidades Hounsfield que aumenta el tejido explorado tras la administración de medio de contraste iodado no iónico. Dicho término se emplea cuando la lesión registra más de 10 Unidades Hounsfield tras la administración del contraste.

- i. **Homogéneo.-** Cuando la lesión refuerza de forma uniforme tras la administración del medio de contraste.
- ii. **Heterogéneo.-** Cuando la lesión refuerza en forma no uniforme tras la administración del medio de contraste.

iii. **Anular.-** Cuando la lesión refuerza únicamente en su periferia tras la administración del medio de contraste.

2.- Ausencia de signología tomográfica de Retinoblastoma Trilateral.

c.- DEPENDIENTE: *Resonancia Magnética (RM)*

1. **Definición conceptual:** Sistema diagnóstico inocuo y altamente selectivo que permite obtener imágenes de diversas partes del cuerpo sin utilizar radiaciones ionizantes y en su lugar se emplea un campo magnético el cual alinea los protones del cuerpo humano y nos da una imagen en un monitor.

2. **Definición operacional:** Conjunto de hallazgos por Resonancia Magnética manifestados en formas particulares de patrones radiológicos que sugieren el diagnóstico de **RT**.

3. **Escala :** Nominal

4. **Indicadores :**

1. Presencia de signos por RM de ***Retinoblastoma Trilateral.***

a. **Intensidad.-** Nomenclatura utilizada en la Resonancia Magnética, se refiere al grado en que el campo magnético empleado registra en el monitor cada tejido en el cuerpo humano según conformación estructural.

i. Lesión isointensa.- Se refiere a una imagen que tiene la misma intensidad y conformación estructural si tomamos de referencia a algún órgano explorado.

ii. Lesión hipointensa.- Se refiere a una imagen que tiene menor intensidad en su conformación estructural si tomamos de referencia a algún órgano explorado.

iii. Lesión hiperintensa.- Se refiere a una imagen que tiene mayor intensidad en su conformación estructural si tomamos de referencia a algún órgano explorado.

b. **Reforzamiento.**- Se refiere al grado de intensidad que presente el tejido explorado tras la administración de medio de contraste, (Gadolinio Intravenoso). Dicho término se emplea cuando la lesión registra un cambio perceptible por la vista humana en el monitor.

Tipos de reforzamiento.

i. **Homogéneo.**- Cuando la lesión refuerza de forma uniforme tras la administración del medio de contraste.

ii. **Heterogéneo.**- Cuando la lesión refuerza de forma no uniforme tras la administración del medio de contraste.

iii. **Anular.**- Cuando la lesión refuerza únicamente en su periferia tras la administración del medio de contraste.

2. Ausencia de signología por RM de ***Retinoblastoma Trilateral.***

5.- Descripción General del estudio.

Se expondrá el Historial clínico y radiológico de dos pacientes con sospecha de ***Retinoblastoma Trilateral***, confirmados desde el punto de vista del diagnóstico por imagen y posteriormente por estudio histopatológico, manejados por el servicio de Oftalmología Pediátrica y Radiodiagnóstico de la UMAE HG GGG del CMN "La Raza". El expediente radiológico será revisado por dos Médicos Radiólogos expertos en el tema, quienes revelarán los principales hallazgos de cada uno de los casos, los cuales serán asentados y concentrados en una hoja de recolección de datos (anexo 1), para posteriormente y en base a una revisión exhaustiva de la literatura mundial acerca del tema, exponer semejanzas y diferencias, además de realizar una revisión integral del tema.

6.- Análisis de datos.

Ya que se trata de la descripción de los hallazgos relevantes desde el punto de vista del diagnóstico por imagen y la revisión integral del tema en la literatura internacional no requiere de un análisis estadístico.

7.- Recursos Humanos, físicos y financieros.

Se emplearon recursos propios de Hospital General GGG del CMN La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, tanto médico, como de equipamiento pertenecientes a los servicios de Oftalmología Pediátrica, Patología, Biblioteca y Radiodiagnóstico.

No se requirió de financiamiento externo o de recursos extras por parte del hospital, ya que los empleados forman parte del protocolo de estudio necesario para el diagnóstico correcto del proceso patológico.

6.- PRESENTACION DEL CASO 1 (SGZ).

HISTORIA CLINICA

Femenino de 1 año, 9 meses de edad, originaria de , en el estado de , México. Producto de la gesta III, aparentemente sin antecedentes personales patológicos y no patológicos relevantes para su enfermedad.

El padecimiento actual lo inicia en los primeros meses de vida con presencia de estrabismo y leucocoria en ambos ojos, se mantiene sin tratamiento, hasta los 20 meses en los que se agrega marcha atáxica, (con caídas repentinas desde su propia altura), temblor fino y nistagmus, progresando rápidamente hasta la incapacidad para la deambulaci3n, así como somnolencia y presencia de v3mito. A la exploraci3n neurol3gica se refiere irritable, papiledema bilateral, nistagmus horizontal inagotable, paresia facial izquierda, extremidades con hiperreflexia 3+, y Babinsky bilateral.

A la exploraci3n oftalmol3gica:

1. **Agudeza visual:**

- a. OD: No percibe la luz.
- b. OI: Sigue la luz, buscándola (dudoso).

2. **Biomicroscopía del O. D:** Conjuntiva y cornea de características normales, pupila fija sin respuesta a estímulo, reflejo blanco, retina desprendida en el sector inferior, con asa homogénea blanca en sector superior.

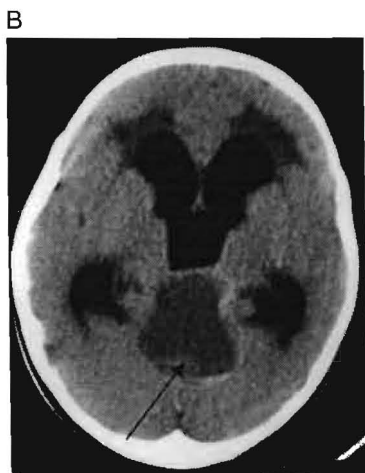
3. **Ecografía bilateral:** Con imagen densa con ecos de alta reflectividad, emergiendo de la retina, proyectándose hacia la cavidad vítrea, silencio escleral cuando cae el sonido en las calcificaciones que son mayores en el ojo derecho.

HALLAZGOS DE IMAGEN

RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **A.** Tomografía Computadorizada de orbitas. Corte axial a nivel de cristalino sin contraste. Se reconoce la presencia de tumoraciones sólidas con calcificaciones gruesas especialmente en globo ocular izquierdo que surgen a partir de la retina con un componente endofítico y sin extensión fuera de los globos.



RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **B Y C.** Tomografía Computadorizada de cráneo. **B.** Corte axial a nivel de ganglios basales y región pineal sin contraste. Tumoración quística de alta densidad, note la diferenciación con LCR contenido en el sistema ventricular dilatado. Además la presencia de un nódulo mural sólido adosado a la pared posterior (flecha negra larga). Un nivel hacia arriba **C**, se identifica un anillo de aspecto piramidal que rodea una zona central quística de alta densidad (flecha negra corta).



RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **A y B.** Resonancia magnética de orbitas corte axial coronal en T1 sin contraste. Esta ponderación nos permite corroborar la presencia de tumoraciones emergentes de la retina con crecimiento endofítico hacia el vítreo, con desprendimiento de retina y hemorragia secundaria especialmente en el lado derecho, (flecha blanca) dando por resultado una imagen de alta señal. Aparentemente sin extensión fuera d el globo ocular. **C.** Resonancia magnética de orbitas, corte axial en T2, ésta imagen permite diferenciar el nódulo tumoral por el alto contraste con el vítreo además de confirmar su confinamiento al interior del globo ya que se reconocen las capas de recubrimiento íntegras.

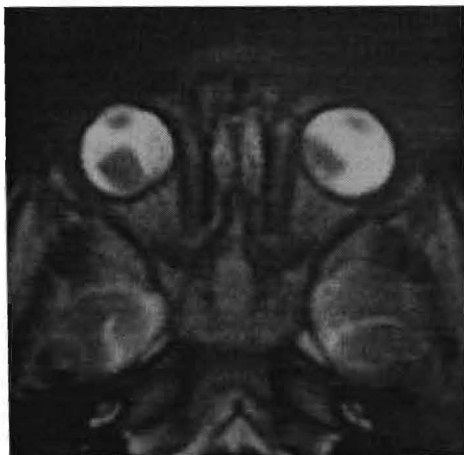
A



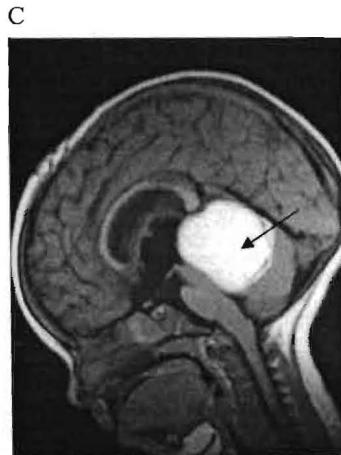
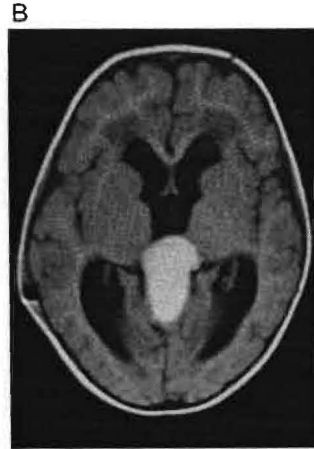
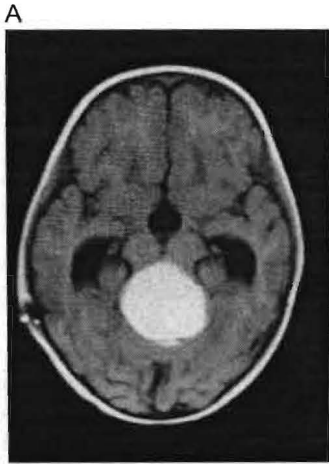
B



C

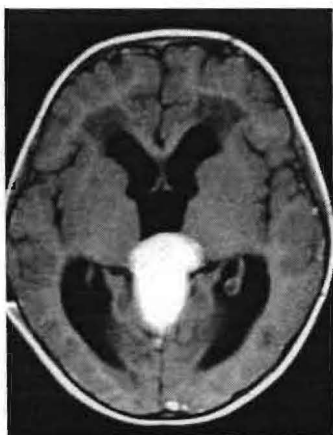


RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **A Y B.** Resonancia magnética T1 sin contraste. Corte axial que permite identificar tumoración hiperintensa en región Pineal, que adopta la configuración de la cisterna cuadrigeminal, extendiéndose caudalmente hacia la fosa posterior con obliteración de la cisterna Ambiens y compresión del tercer ventrículo con hidrocefalia secundaria. **C.** La imagen sagital revela que la masa se extiende desde la región pineal hasta debajo de la incisura tentorial dentro de la fosa posterior (flecha negra). Tal tumoración sugiere un contenido líquido proteináceo estático.



RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **A Y B.** Resonancia magnética T1 con contraste. Cortes axial y coronal prácticamente sin modificación con respecto a los cortes simples. Persiste como una tumoración quística con alto contenido proteináceo sin reforzamiento. **C.** Detalle corte sagital en T1 con contraste. Se demuestran las dimensiones totales del tumor. Observe la separación importante entre el cerebelo y el tallo cerebral por el efecto volumétrico producido por el tumor. (Flechas negras)

A



B



C



RETINOBLASTOMA TRILATERAL. Retinoblastoma bilateral y Pineoblastoma. **A Y B.** Resonancia magnética T2. Cortes axiales. Este par de imágenes ponderadas revelan que la tumoración de la región pineal permanece hiperintensa confirmando su carácter líquido proteináceo, agregándose la presencia de un nódulo en el muro posterior hipointenso oculto en la secuencia T1 y que permitió el diagnóstico de Pineoblastoma de configuración atípica (flecha negra). Observe también el edema transependimario peri ventricular (flecha blanca) que sugiere la migración de LCR ante la importante dilatación ventricular secundaria (flecha abierta).

A



B



7.- PRESENTACION DEL CASO 2 (JCPV)

HISTORIA CLINICA

Masculino de 3 años y 6 meses de edad, originario de la ciudad de Cancún, en el estado de Quintana Roo, México.

Entre sus antecedentes cuenta con carga genética positiva a Retinoblastoma por rama paterna. Los antecedentes personales no patológicos sin relevancia.

Su padecimiento actual lo inicia desde su nacimiento con leucocoria bilateral mal diagnosticada como cataratas bilaterales con tratamiento a base de colirios, al año de edad pérdida de la visión de ojo izquierdo y mala visión del derecho. A las dos años coloración verdosa de ojo izquierdo y exoftalmos del mismo.

Acude de su ciudad natal, remitido desde su Hospital General de Zona al presentar como signo clínico cardinal leucocoria, exoftalmos y blefaroedema bilateral.

En la exploración oftalmológica se corrobora la afectación de ambos globos oculares:

1. **Agudeza Visual:**

- a. -OI: No percibe luz.
- b. -OD: No valorable por edema importante.

2. **Fondo de Ojo :**

- a. -OI: Conjuntiva quemótica y queratinizada, aparentemente con salida de tejido uveal sobre la cornea.
- b. -OD: Conjuntiva quemótica con secreción amarillenta en moderada cantidad, resto no valorable.

3. **Anexos:** Blefaroedema bilateral, con disminución de la hendidura palpebral. edema de párpados 3+ superior, y 2+ inferior derechos. Edema de párpados 2+ superior e inferior izquierdos, proptosis muy importante de globo ocular izquierdo.

HALLAZGOS DE IMAGEN

RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. A, B y C. Tomografía computadorizada de orbitas sin contraste. **A.** Se observa la presencia de tumoraciones sólidas en ambos globos oculares con calcificaciones gruesas dispersas (flechas negras). En ambos casos producen deformidad (bftalmos) de ambos ojos. **B.** Observe como dichas tumoraciones se mezclan con una hiperdensidad vítrea producto de la hemorragia y el material proteinaceo desprendido (flecha negra gruesa). **C.** Además se reconoce la extensión tumoral posterior través del nervio óptico izquierdo (flecha corta negra) y hacia adelante hacia la región palpebral (flecha corta blanca).

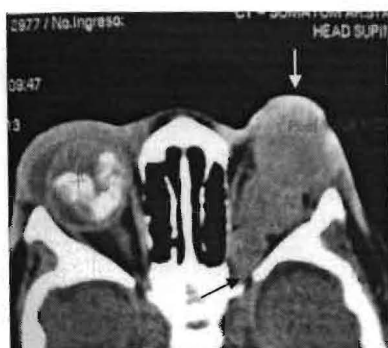
A



B



C

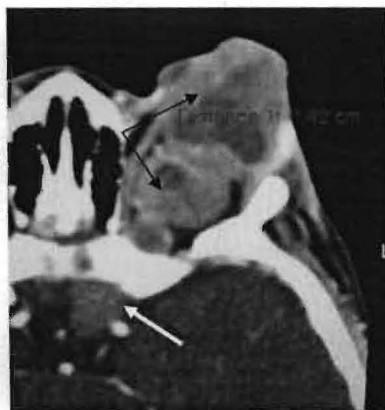


RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. A y B. Tomografía computadorizada de orbitas en fase contrastada. **A.** corte axial a nivel supraselar. Obsérvese realce heterogéneo importante de las lesiones sólidas intraoculares (flechas negras). Además observe el realce de los tejidos palpebrales bilaterales que corrobora el blefaroedema encontrado en la exploración clínica (flecha blanca corta). **B.** Corte transversal sobre la orbita izquierda que muestra la importante extensión tumoral al nervio óptico y a los tejidos blandos periféricos anteriores (flechas negras largas). Incidentalmente se reconoce una lesión de aspecto nodular medial a la porción cavernosa de la arteria carótida interna (flecha blanca), que refuerza en forma importante y cuya dimensión aparece grabado en la imagen.

A



B



RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. Resonancia magnética. Cortes axiales en T1 sin contraste. **A.** Detalle de la imagen del globo ocular derecho marcadamente intenso debido a la presencia de material proteináceo y hemorragia vítrea, en este nivel observamos el desprendimiento de la retina (flecha negra). En el globo ocular izquierdo se observa el levantamiento de la retina por el tumor con extensión sobre el disco óptico hacia el nervio correspondiente (flecha negra gruesa). Además se reconoce un nódulo hacia la región supra-paraselar izquierda isointenso con la corteza cerebral adyacente (flecha blanca). **B.** Observe la diseminación del tumor a través de la cabeza del nervio óptico en el lado izquierdo (flecha negra) y la deformidad del globo ocular por extensión anterior de la neoplasia (flecha blanca). **C.** Esta imagen muestra un nódulo hacia la región palpebral izquierda por invasión a los tejidos blandos periféricos (flecha blanca).

A



B

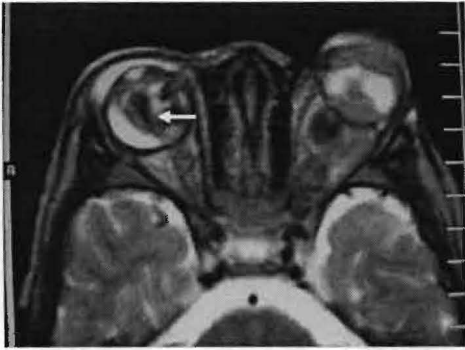


C



RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. Resonancia magnética. Cortes axiales en T2. Detalle de la imagen. **A.** Esta secuencia de pulso permite distinguir el detalle de la tumoración contrastando con la hemorragia del vítreo y el desprendimiento de la retina en el globo ocular derecho (flecha blanca). En el lado izquierdo observe la apertura del agujero óptico por extensión tumoral a través del nervio óptico hacia el interior del cráneo. **B.** Se observan distintas intensidades en el interior de ambos globos oculares, esta imagen ponderada en T2 pone de manifiesto el nódulo tumoral con extensión anterior en el globo ocular izquierdo (flecha blanca).

A

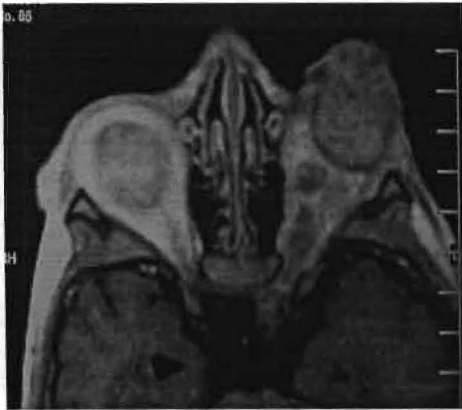


B



RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. Resonancia magnética. Cortes axiales y en T1 con contraste. **A.** El reforzamiento con medio de contraste paramagnético permite observar un reforzamiento moderado de los nódulos tumorales de ambos globos oculares. **B.** Note la intensificación del nódulo paraselar izquierdo después de contraste (flecha blanca). La región intraconal izquierda muestra actividad tumoral heterogénea sobre el nervio óptico debida a necrosis sobre la cabeza del mismo (flecha negra)

A

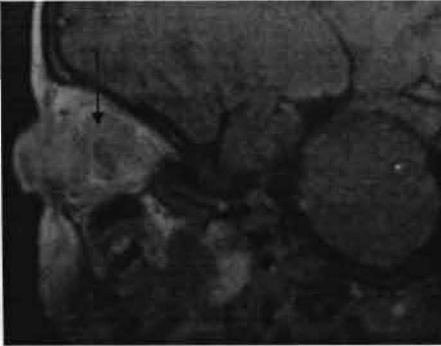


B

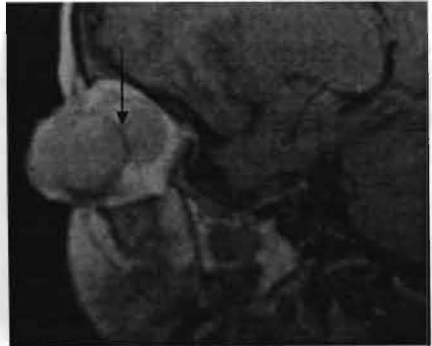


RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. Resonancia magnética. Cortes parasagitales en T1 con contraste. Detalle de la orbita izquierda. **A y B.** irrupción tumoral a partir de la retina posterior hacia la inserción del nervio óptico produciendo tumoración hiperintensa que ocupa prácticamente la totalidad e la región intraconal (flechas negras).

A

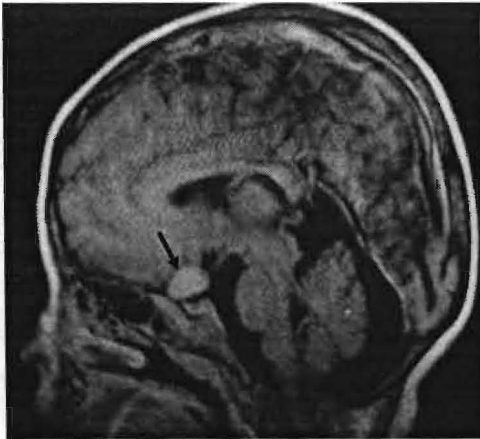


B



RETINOBLASTOMA INFILTRATIVO DIFUSO. Retinoblastoma bilateral y tumor supra-paraselar. Resonancia magnética. **A.** Corte sagital. **B.** Coronal T1 con contraste. El carácter multiplanar de la RM permite localizar con exactitud el nódulo tumoral supra-paraselar izquierdo concomitante con tumoraciones de ambos globos oculares. Dicho nódulo refuerza en forma homogénea después de contraste paramagnético, contrastando con la corteza cerebral adyacente y la cisterna supraselar (flecha negra).

A



B



8.- FACTIBILIDAD

El presente estudio es particularmente reproducible debido a que en éste hospital se concentra a la población de pacientes con Retinoblastoma de la zona norte del país, siendo el ***Retinoblastoma Trilateral*** una forma rara de presentación; se cuenta con un registro radiológico digital completo de los casos para su revisión y análisis.

9.- ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que no se realiza procedimiento alguno en forma directa con los pacientes, el presente trabajo no implica consideraciones éticas.

8.-. REVISION DE LA LITERATURA

El Retinoblastoma Trilateral (**RT**) es un síndrome bien reconocido que consiste en retinoblastoma hereditario unilateral o bilateral asociado a un tumor neuroblástico intracraneal. Se ha observado que entre el 5% y el 15% de los niños ya sea con retinoblastoma familiar, multifocal o bilateral podrían desarrollar de igual manera, un tumor neuroblástico intracraneal. (1) Se ha indicado que los niños con retinoblastoma familiar, tienen una alta incidencia para desarrollar un retinoblastoma trilateral, teniendo un curso casi siempre mortal. (19)

También se ha descubierto que los pacientes que son asintomáticos al momento de ser diagnosticados con tumor intracraneal, gozan de una mejor supervivencia en sentido general, que aquellos pacientes sintomáticos. (1) Los exámenes de detección mediante neuroimagenología podrían mejorar la tasa de curación si los casos de retinoblastomas trilateral se detectan durante el primer año después del diagnóstico. Se ha recomendado que los niños con retinoblastoma de línea germinal se les practique un examen de detección cada seis meses después del diagnóstico durante los 4 años siguientes, ya que no es probable que estos tumores ocurran después de los 5 años de edad.(19)

En relación a los factores epidemiológicos que rodean al Retinoblastoma Trilateral, Kivela (19) usando un análisis sistemático de la literatura contactó con distintos autores que proporcionaron los datos clínicos de 106 niños con los que desarrollo un meta análisis que arrojó los siguientes resultados:

El **RT** no tiene predilección por sexo. La edad media al diagnóstico de retinoblastoma fué de 5 meses (rango de 0 a 29 meses); la edad al diagnóstico fue menor en 47 niños (47%) con retinoblastoma familiar comparado con la edad al diagnóstico en 52 niños (53%) con retinoblastoma esporádico (2 v 6.5 meses, $p < .0001$).

El 1% de todos los tumores malignos en pacientes pediátricos son Retinoblastomas, que es la neoplasia intraocular más común en la infancia. Una tercera parte de los casos presenta un patrón hereditario autosómico dominante que resulta de la delección o traslocación del brazo largo del cromosoma 13 (13q-). Este patrón hereditario usualmente resulta en Retinoblastoma bilateral, y una tendencia a desarrollar otra neoplasia maligna no ocular. Por arriba del 25% son multifocales en el mismo ojo o son bilaterales.

En 1971 de acuerdo a los trabajos de Jakobiec y Bader (39), se reportó la asociación de retinoblastoma con tumores cerebrales, osteosarcomas y otras neoplasias. Más recientemente, se hizo evidente que de todos los tumores cerebrales, los tumores neuroblásticos de la línea media situados dentro de la glándula pineal o región paraselar son los más frecuentemente asociados a Retinoblastoma trilateral. Cuando el pinealoblastoma se desarrolla en un paciente con RB bilateral hereditario, este tumor es histológicamente similar al RB y representa un origen multifocal más que una neoplasia primaria o metástasis. En los anfibios, la función de fotorreceptor y la morfología parecida a la retina, de la glándula pineal la ha llevado a la designación como “tercer ojo”. En los humanos, la glándula pineal ha perdido su función como fotorreceptor, pero la actividad neuroendocrina resulta sensible a la luz. Knudson postuló que todos los pacientes con RB bilateral, y 10-15% con RB unilateral albergan una mutación y tienen un gen de RB. El gen anormal ha sido visto en el brazo largo del cromosoma 13 con delección en las bandas 1-4. Estos son los niños que tienen un mayor riesgo para desarrollar **RT** u otro tumor. Se ha hipotetizado que el origen del foto receptor común se origina de la retina y la glándula pineal cuenta para la susceptibilidad de ambos órganos a los efectos del gen del RB.

Clínicamente, los niños con RB bilateral se presentan cerca de 1 y medio años antes que los pacientes esporádicos, tumores unilaterales. El tumor pineal raramente se presenta en el diagnóstico inicial, en su lugar se encuentra varios años después (promedio 4 años), usualmente con signos de incremento en la presión intracraneana. Hoy día todos los niños reportados con tumores pineales

han muerto. La detección temprana por TC en conjunto con remoción quirúrgica temprana puede, sin embargo, llevar a mejorar la sobrevida. (45)

El RBT usualmente afecta la segunda o tercera generación de los pacientes con retinoblastoma.

El tiempo medio para desarrollar RBT de un retinoblastoma fue de 21 meses (rango, 6 meses antes, a 141 meses después); el tiempo para RBT fue más largo para 78 (77%) de los tumores pineales comparado con 23 (23%) de los tumores supraselares (32 v 6.5 meses, $p < .0001$).

El tamaño (27 v 32 mm, $p = .57$) y el pronóstico (sobrevida de 9 v 8 meses, $p = .91$) de tumores pineal y supraselar fue similar. El RBT fue detectado tempranamente (1 v 22 meses, $p = .0007$) y la sobrevida de los niños fue mayor si los estudios de neuroimagen fueron realizados rutinariamente (16 v 8 meses, $p = .001$), pero la edad de la muerte fue similar (36 v 37 meses, $p = .98$). La sobrevida acumulada en 5 años (lo cual fue probablemente indicativo de curación) fué del 27 % (v 0%) si la vigilancia fué realizada. Todos los niños en quienes el RBT excedió un tamaño de 15 mm, murieron.

La historia familiar, la edad al diagnóstico, y la lateralidad del retinoblastoma en niños con RBT recuerdan que el retinoblastoma es ordinariamente hereditario. Los RBT supraselares fueron diagnosticados tempranamente, y pueden originarse más tempranamente que los RBT pineales. La vigilancia con estudios de imagen pueden aumentar el porcentaje de curación si los casos de RBT fueron detectados cuando los tumores tuvieron un tamaño de 15 mm, o menores.

A manera de recordatorio, en relación al retinoblastoma:

Definición. El retinoblastoma es la neoplasia maligna más común del ojo, es de origen neuroblástico que se origina en las células sensoriales de la retina.

Epidemiología.

Es un padecimiento congénito que se presenta desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. En México la edad media de hacer el diagnóstico es dos años y medio. Es un padecimiento con una distribución cosmopolita, pero parece ser más frecuente en los países en vías de desarrollo en los cuales el diagnóstico se hace tardíamente. (1, 2, 3)

El retinoblastoma tiene una incidencia de 1 de cada 20,000 nacidos vivos, es bilateral en un 25 a 35 % de los casos (1, 4, 5), sin embargo en la población mexicana en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se observó el retinoblastoma. En los casos de novo 60 % son unilaterales y el 21.2 % son bilaterales y en la forma hereditaria 25 % son bilaterales y 15 unilaterales (6).

Genética y diagnóstico molecular en el Retinoblastoma.

Hasta el momento se han descrito dos tipos de genes susceptibles a diferentes mutaciones y que pueden estar involucrados en el desarrollo de un tumor: los oncogenes y los antioncogenes o genes supresores del mismo. Los genes supresores sirven para regular el crecimiento normal de la célula, dado que codifican una proteína que es un regulador negativo de la proliferación celular de estos genes el mejor estudiado ha sido el del retinoblastoma (7, 8, 9) cuya inactivación conduce a un crecimiento celular desordenado que finalmente desemboca a la formación del tumor, el RB1 se localiza en el cromosoma 13 en la banda q 14.2.

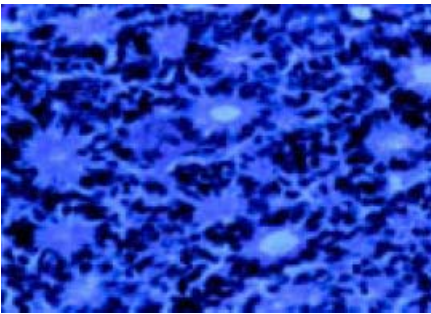
Hay dos formas de presentación del retinoblastoma, la hereditaria que ocurre en un 40 % de los casos y la forma no hereditaria o esporádica en el resto de los pacientes. (10, 11, 12).

Histopatología.

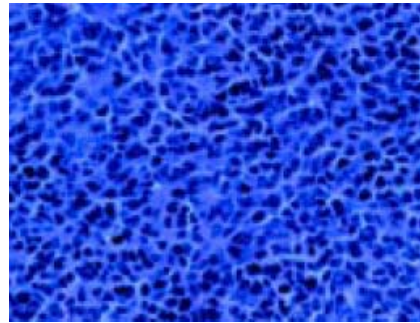
Es un tumor neuroblástico maligno indiferenciado, compuesto de células con grandes núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma, siendo las imágenes de mitosis frecuentes. Los tumores más diferenciados se caracterizan por la presencia de rosetas y “fleurettes”. Las rosetas de Flexner-Wintersteiner consisten en células columnares dispuestas de forma circular alrededor de un centro claro, estas rosetas son características del retinoblastoma, pero también pueden encontrarse en el meduloepitelioma. Las “fleurettes” están compuestas por grupos de células tumorales con prolongaciones eosinofílicas arciformes que atraviesan la membrana celular confiriéndole un aspecto fenestrado.

El retinoblastoma tiene los siguientes patrones principales de crecimiento:

- 1.- Tumor endofítico: crece hacia la cavidad vítrea.
- 2.- Tumor exofítico: el tumor crece hacia el espacio subretiniano.
- 3.- Tumor infiltrante difuso: es una forma atípica de crecimiento. (1, 7, 9, 13,14)

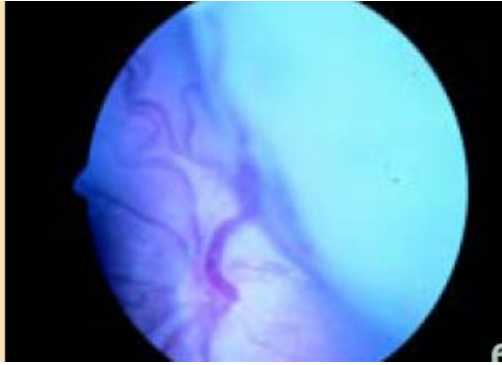


1



2

Fig. 1 y 2 Histología de un retinoblastoma diferenciado Histología:
proliferación celular difusa de Rosetas de Flexner-Wintersteiner y de Homer-
Wright. Atipia celular difusa.



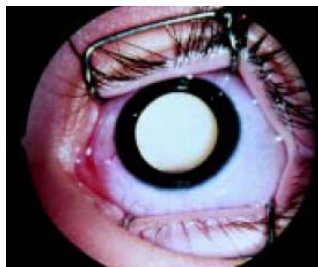
Retinoblastoma endofítico. Invade el vítreo siendo el vértice.



Siembras vítreas: se aprecian fragmentos de tumor avascular y se aprecian vasos tortuosos flotando en el vítreo.

Clínica y evolución.

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma dependen del estadio en el que se diagnostica. La mayoría de veces en estadios avanzados, siendo la leucocoria la forma más frecuente de presentación en un 70 % de los casos se aprecia el área pupilar ocupada por un tejido translucido u opaco, blanco o amarillento. (1, 8, 15)



Leucocoria: tumor endofítico.



Leucocoria por tumor exofítico

La segunda forma mas frecuente de presentación es el estrabismo (20%). También la heterocromía del iris y el hipemas espontáneos son otras formas de manifestación. Secundarios a la rubeosis de iris que podría resultar de una isquemia masiva del polo posterior producida por el tumor y que en ocasiones progresa a un glaucoma neovascular secundario.

Los tumores endofíticos, dado que las células tumorales pueden pasar a la cámara anterior se pueden presentar con pseudohipopion. Otra forma de presentación menos frecuente es la celulitis preseptal, que es secundaria a la reacción inflamatoria por la necrosis del tumor y no a la extensión extraocular del mismo.

En las fases iniciales, el tumor aparece como una lesión retiniana redondeada, blanquecina y ligeramente elevada, de aspecto sólido o translúcido localizada en polo posterior casi siempre.

Como ya hemos comentado, el tumor puede crecer siguiendo un patrón endofítico o exofítico, pero con el tiempo los tumores grandes presentan ambos patrones. Una característica casi patognomónica del retinoblastoma es su calcificación precoz que nos ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de leucocoria. Como todo tumor maligno tiene capacidad de invasión extraocular a través de los vasos coroideos hacia la órbita y del nervio óptico hacia el sistema nervioso central (SNC), siendo las metástasis a distancia muy tardías. Se han identificado unas características clínicas que hacen más probable la invasión del nervio óptico y la coroides. Los factores que predicen la invasión del nervio óptico son el patrón de crecimiento exofítico, la presión intraocular elevada y el tumor de más de 15 mm de altura.

Los factores clínicos que predicen la invasión coroidea incluyen la presión intraocular elevada y la neovascularización del iris (16).

Se puede producir una regresión espontánea (1%), que se cree que es debida a una necrosis isquémica o a una reacción inmunológica. La regresión de los retinoblastomas suele acabar provocando una ptosis bulbi, con opacidad de

medios y calcificación intraocular. Pero se tiene que tener presente que un retinoblastoma que ha presentado una regresión tiene las mismas implicaciones genéticas que un retinoblastoma activo (13).

Diagnóstico

El diagnóstico del retinoblastoma se hace principalmente explorando el fondo del ojo con el oftalmoscopio indirecto bajo anestesia general, pero disponemos de otros métodos que nos pueden ayudar. Ecografía. La ecografía ocular en el modo A muestra muchos ecos internos y una rápida atenuación del patrón normal de la órbita y en el modo B una masa intraocular irregular o redonda con muchos ecos internos. Esta técnica es de utilidad para detectar las calcificaciones y conocer el tamaño del tumor.

Tomografía computerizada (TAC). El TAC muestra una lesión hiperintensa respecto al vítreo con calcificaciones y discreta captación tras inyección de contraste. Nos es útil dado que además de detectar las calcificaciones nos permite valorar si existe extensión extraocular.

Resonancia nuclear magnética. En la RNM se ve una masa hipointensa en T2, isointensa / hiperintensa en T1 y moderada captación al inyectar gadolínio. Se utiliza selectivamente para excluir la invasión del nervio óptico realizando un T1 con supresión grasa postcontraste, detectar recurrencias orbitarias tras la enucleación del ojo incluso si hemos colocado un implante orbitario, descartar la presencia de pinealoblastomas y la diseminación leptomeníngea intracraneal (21,22). Pero de todas formas hemos de saber que la normalidad radiológica del nervio óptico no excluye la invasión histológica, sólo demostrable al enuclear el ojo.

Estudios enzimático y citológico del humor acuoso. Determinamos principalmente lactatodeshidrogenasa (LDH), aunque también fosfoglucosa isomerasa (PGI) y a-enolasa. Valoramos la relación LDH acuoso /LDH suero, que en caso de retinoblastoma es mayor a 1.5-2; otra posibilidad es correlacionar LDH (5)/ LDH

(1) que sería indicativo de tumor si es mayor a 5. Estas pruebas se realizan sólo si el diagnóstico clínico no está claro, sobretodo cuando el retinoblastoma se presenta simulando una endoftalmitis o uveítis.

Biopsia tumoral. La biopsia aspiración con aguja fina es peligrosa por el riesgo potencial de provocar diseminación extraocular del tumor y si tiene que realizarse se aconseja utilizar la vía anterior (cornea periférica-iris periférico-zónula-tumor).

El estudio sistémico mediante una punción lumbar, un aspirado de médula ósea y una gamma grafía ósea se utilizan para descartar metástasis a distancia, pero como hemos dicho las metástasis son tardías y son raras en el momento del diagnóstico y por ello, estas pruebas no están indicadas de entrada (23)

Diagnostico diferencial

El retinoblastoma es un tumor maligno cuyo signo clínico fundamental de presentación es la leucocoria, por lo que hay que descartarlo en todos los procesos pediátricos que cursan con ella. Las patologías que con mayor frecuencia pueden simular un retinoblastoma se muestran en las Tablas 1 y 2. (24).

Anomalías del desarrollo	Inflamaciones	Tumores	Vasculares	Otras
<ul style="list-style-type: none"> - Vitreo primario hiperplásico persistente - Pliegues falciformes congénitos - Restos hialoideos retrocristalinianos - Desprendimiento congénito de retina displásica (trisomía 13, enfermedad de Norrie y otros síndromes) - Colobomas coriorretinianos y síndromes asociados - Colobomas papilares. Anomalía de Morning Glory y síndromes asociados - Fibras mielinizadas - Alta miopía - Catarata 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxocariasis - Toxoplasmosis - Endoftalmitis metastásicas - Retinitis (citomegalovirus, herpes) - Uveítis periféricas - Vitritis - Celulitis orbitaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitomas retinianos - Hemangioma coroideo - Hemangioma capilar retiniano (Von Hippel) - Meduloepitelioma y gliomeuroma - Tumores metastásicos. - Infiltración leucémica - Otros tumores 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinopatía del prematuro estadios IV y V - Enfermedad de Coats-Leber - Incontinentia pigmenti - Vitreoretinopatía exudativa familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinosquiasis juvenil - Desprendimiento de retina - Hemorragia vítrea organizada

TABLA 1 Diagnostico diferencial del retinoblastoma.

	Retinoblastoma	VPHP	Toxocariasis	Coast	ROP IV y V
Antecedentes	Familiar 10%	-	Contacto con perros Procesos febriles	-	Exprematuro
Edad de aparición	1-2 años	Congénito	4-10 años	2-8 años	1-6 meses
Bilateralidad	30%	10%	5%	10%	100% (casos asimétricos)
Sexo	-	-	-	Varones 90%	-
Microftalmía	No (ptisis, excepcional)	Sí	No	No	No inicialmente
Malformaciones oculares	No	Sí	No	No	No
Calcificación intraocular precoz	Sí	No	No	No	No
Procesos ciliares traccionados	No	Sí (en las formas anteriores)	No	No	Sí
Otras exploraciones complementarias a la oftalmoscopia	Estudio humor acuoso. ECO TAC	ECO	ELISA	Angiografía fluoresceínica (AGF)	ECO

TABLA 2. Diagnostico diferencial del retinoblastoma: patologías que con mayor frecuencia pueden simular un retinoblastoma.

Por otro lado tenemos que realizar controles a los hijos y hermanos de los pacientes afectados de retinoblastoma desde el nacimiento hasta los 4 años, considerándose actualmente que después de esta edad ya no es necesario dado que los tumores hereditarios son precoces (29) .

La detección de mutaciones en el gen RB1 utilizando análisis moleculares es una parte del manejo actual de estos pacientes, pero mientras que estas pruebas genéticas no sean definitivas deberemos manejar a todos los pacientes como casos potencialmente hereditarios y realizar controles de fondo de ojo seriados (1, 16).

En un futuro, las técnicas de detección de mutaciones del gen RB1 evitaran realizar tantas exploraciones del fondo del ojo a los pacientes no portadores de la mutación.

9.- DISCUSION

El retinoblastoma es la neoplasia ocular mas frecuente en la edad pediátrica. La variabilidad de este tumor es extensa, yendo desde la afectación de ambos globos oculares hasta la extensión a otras partes de la economía corporal. Se han documentado casos (solos mas frecuentes) a nivel intracraneal especialmente sobre la región pineal, supra-paraselar o cuarto ventrículo. Los casos que ponemos a consideración muestran ambas variedades, en el primero de ellos se documento un pineoblastoma, que es un tumor de células parenquimatosas de la glándula pineal en su forma más agresiva. Muestra un carácter celular primitivo con alta celularidad que en ocasiones asemeja histopatológicamente al Meduloblastoma. Se ha documentado en la literatura mundial la asociación desde el punto de vista hereditario, sin embargo en el caso que estamos presentando no fue posible documentar tal asociación incluso en generaciones previas. También a diferencia de la configuración imagenológica típica que marca tumoraciones lobuladas con calcificaciones y con un notorio realce con el medio de contraste, nuestro caso muestra una configuración quística con alto contenido proteinaceo y sin calcificaciones que le confiere una forma atípica a lo reportado en la literatura. La apariencia del tumor sobre la glándula pineal a través de la resonancia magnética, hiperintenso en T1 e hiperintensa en T2 permitió diferenciarlo de otras neoplasias sobre la región, como el lipoma que es marcadamente hiperintenso en el T1, pero hipo intenso en el T2.

El segundo caso es una variedad poco frecuente denominada en la literatura mundial como **retinoblastoma infiltrativo difuso**, que es clínica e histopatológicamente distinta al retinoblastoma típico. Comprende entre el 1 y 2 % del total de los retinoblastomas. Radiológicamente su diagnóstico es un tanto mas difícil de determinar que las variedades comunes especialmente en la determinación de la neoplasia intracraneana, ya que se presenta en forma nodular sobre el trayecto del nervio óptico y región quiasmática. Este tipo de pacientes además presentan dolor enrojecimiento y afectación de los tejidos palpebrales que puede confundirse en ocasiones con diseminación tumoral. El examen oftalmológico muestra un material flocular blanquecino de aspecto exudativo a

nivel del vítreo, el cual desde el punto de vista imagen incrementa en forma importante la densidad o intensidad del material contenido en esta cámara. Nuestro paciente documenta un patrón hereditario por línea paterna.

El retinoblastoma trilateral tiene un comportamiento agresivo que requiere de un estudio imagenológico preciso que debería incluir tomografía computada bifásica que nos permitiría determinar con claridad la tumoración ocular y en términos generales la tumoración intracraneana. En casos avanzados la resonancia magnética es una herramienta indispensable sobre todo si se hacen secuencias con saturación de grasa y realce con medio de contraste que permitiría identificar con precisión diseminación tumoral a lo largo del nervio óptico, presencia de actividad tumoral subaracnoidea, y por supuesto la observancia de la tumoración intracraneal sobre la región pineal o supraselar, dado su carácter multiplanar.

La necesidad de documentar los casos de retinoblastoma trilateral es el origen del presente trabajo, de tal forma que conocer las características radiológicas, y no solo las clínicas nos ayuda a identificar estadios tempranos de esta enfermedad, y con ello mejorar el pronóstico de vida de los pacientes, si embargo hemos observado que el diagnóstico de estos pacientes se ve retrasado por la ignorancia de la entidad, no solo de los familiares del menor sino también de los elementos del cuerpo médico con los cuales este tiene contacto, ya que en nuestros dos casos los pacientes fueron diagnosticados con una edad superior a los 18 meses que en promedio es la edad diagnóstico de la entidad, y no fue hasta que las manifestaciones clínicas fueron tan evidentes incluso para los mismos padres que se estableció correctamente el diagnóstico de los mismos. Ahora bien el diagnóstico temprano de estas entidades podría realizarse por un examen oftalmológico directo e intencionado muchas veces conociendo la principal manifestación temprana que es la leucocoria y acudir al especialista para realizarla, o bien que por alguna otra razón le sea practicado algún estudio de imagen al menor ya sea TC o RM de cráneo, que fue el caso de uno de nuestros pacientes. Como podemos observar tanto el diagnóstico por imagen, como el conocimiento de las manifestaciones clínicas del Retinoblastoma Trilateral es vital para el diagnóstico temprano, mejorando significativamente el pronóstico.

La baja incidencia del retinoblastoma trilateral, (se reportan como casos “excepcionales” en la literatura mundial^(42,44)), lo hace una entidad totalmente desconocida para muchos médicos, de ahí su diagnóstico tardío; el papel que juega entonces el Médico Radiólogo es vital, ya que con su colaboración y la exploración diagnóstica por imagen apropiada, particularizando cada caso, puede establecerse un diagnóstico oportuno y completo, proporcionando un apoyo adecuado al equipo de médicos tratantes.

El avance tecnológico en las distintas modalidades de diagnóstico por imagen, ha cambiando en forma dramática nuestra forma de detectar, diagnosticar y en algunos casos realizar maniobras terapéuticas de lesiones neoplásicas pediátricas con mayor precisión. Debido a la alta prevalencia de enfermedad neoplásica en pacientes referidos para Examen Imagenológico en nuestro hospital, ha motivado la optimización en la ruta crítica de diagnóstico por imagen.

Con el objeto de lograr una adecuada planificación terapéutica de las lesiones tumorales y posterior manejo médico-oncológico es deseable lograr una certeza diagnóstica que pueda influenciar el abordaje de cada caso, ya sea de “salvamento” (crioterapia) o en su defecto quirúrgico.

Estos casos demuestran una tercera neoplasia en pacientes con retinoblastoma bilateral, en uno de los cuales se confirmó su carácter hereditario. Después de haber hecho el diagnóstico, ambos pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico con una evolución fatal a corto plazo.

10.- CONCLUSIONES

1. El retinoblastoma multicéntrico hereditario se origina de vestigios de foto receptores en la glándula pineal, así como en retinoblastos hipotéticos de la retina.
2. En nuestros casos observamos dos posibles variedades de esta entidad :
 - a) Retinoblastoma bilateral con tumor neuroblástico de la glándula pineal.
 - b) Retinoblastoma bilateral con tumor supraselar que comprende la variedad de ***retinoblastoma infiltrativo difuso***.

Estas observaciones sugieren que el gen del retinoblastoma confiere una susceptibilidad previamente ignorada a un espectro estrecho de tumores neuroblásticos que normalmente están presentes en la retina pero que también puede ocurrir ectópicamente.

3. No existe predilección por sexo.
4. Solo en un caso pudo documentarse su origen hereditario, lo que no excluye el diagnóstico. Es posible que el árbol genealógico no se haya complementado por falta de conocimiento de los padres acerca del mismo.
5. Ambos casos se presentaron con un cuadro clínico referente al origen oftalmológico. Presente desde el nacimiento aunque retrasado por la falta de conocimientos y pericia del personal médico que los evaluó de manera preliminar.
6. En un solo caso se presentó sintomatología y signología neurológica referente al tumor intracraneano, 20 meses después de descubrir la anomalía orbitaria. En el caso restante se constituyó como un hallazgo de imagen al evaluar las neoplasias oculares.
7. Existen casos de tumores intracraneales atípicos cuyo diagnóstico definitivo se realiza solo por estudio histopatológico, sin embargo los estudios de imagen permiten una alta sospecha cuando se evalúan de manera integral.
8. Es necesario conocer de manera metódica los hallazgos de imagen para establecer un diagnóstico certero de Retinoblastoma Trilateral.
9. La posibilidad de desarrollar Retinoblastoma Trilateral es del 2 al 8 % de los pacientes con retinoblastoma bilateral en nuestra población.

11.- BIBLIOGRAFIA

1. Paulino AC. **Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumor important?** Cancer 86 (1): 135-41, 1999.
2. Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. **The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 though 1985.** Arch Ophthalmol 1990;108:128-32.
3. Biswas J, Mani B, Shanmugam MP, Patwardhan D, Kumar KS, Badrinath SS. **Retinoblastoma in adults: report of three cases and review of the literature.** Surv.Ophthalmol 2000;44:409-14.
4. Knudson AG. **Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.** Proc Natl Acad Sci USA 1971;68: 820-3.
5. Cowell JK, Hogg A. **Genetics and cytogenetics of retinoblastoma.** Cancer Genet Cytogenet 1992;64:1-11.
6. Amozorrutia V, Bravo J, Vazquez J, Campos L, Mejia M, Juarez S, Martinez M, Fajardo A. **Epidemiological characteristics of retinoblastoma in children attending the Mexican Social Security Institute in México City, 1990 – 1994.** Pediatric and Perinatal Epidemiology 2002;16:370-374.
7. Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. **Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma.** J Natl Cancer Inst 1993;85:1121-8.
8. Triviño E, Guitart M, Egozcue J, Coll MD. **Characterization by FISH of a t(5;13) in a patient with bilateral retinoblastoma.** Cancer Genet Cytogenet 1997;96:23-5.
9. Blanquet V, Turleau C, Gross-Morand MS, Sénamaud-Beaufort C, Doz F, Besmond C. **Spectrum of germline mutation in the RB1 gene: a study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma.** Hum Mol Genet 1995;4:383-8.
10. Lohmann DR, Gerick M, Brandt B, Oelschläger U, Lorenz B, Passarge E, Horsthemke B. **Constitutional RB1 gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma.** Am J Hum Genet 1997;61:282-94.
11. Carlson EA, Letson RD, Ramsay NKC, et al. **Factors for improved genetic counseling for retinoblastoma based on a survey of 55 families.** Am J Ophthalmol 1979;87:449-59.
12. Gil Gibernau JJ. **Retinoblastoma y otras causas de leucocoria.** Barcelona: Grafos, SA,1984.
13. Shields JA, Shields CL. **Intraocular tumors: A text and atlas.** Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1992;305-91.
14. Materin MA, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. **Diffuse infiltrating retinoblastoma simulating uveitis in a 7- year-old boy.** Arch Ophthalmol 2000;118:442.
15. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter P. **Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors.** Cancer 1994;73: 692-8.
16. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter P. **Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors.** Br J Ophthalmol 1993; 77:544-8.
17. Eagle RC, Shields JA, Donoso L, Milner RS. **Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocitoma variant.** Ophthalmology 1989;96:1389-95.
18. Lueder GT, Heon E, Gallie BL. **Retinoma associated with vitreous seeding.** Am J Ophthalmol 1995;119: 522-3.
19. Kivelä T. **Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma.** J Clin Oncol 1999; 17(6):1829-37.
20. Duncan JL, Scott IU, Murray TG, Gombos DS, Van Quill K, OBrien J. **Routine neuroimaging in retinoblastoma for the detection of intracranial tumors.** Arch Ophthalmol 2001;119:450-2.

21. Hosten N, Bornfeld N. **Imaging of the globe and orbit; a guide to differential diagnosis.** Stuttgart: Thieme, 1998; 182-91.
22. OBrien JM. **Retinoblastoma: clinical presentation and the role of neuroimaging.** Am J Neuroradiol 2001;22:427-9.
23. Singh AD, Shields CL, Shields JA. **Prognostic factors in retinoblastoma.** J Pediatric Ophthalmol Strabismus 2000; 37:134-141.
24. Gil Gibernau JJ. **Tratado de oftalmología pediátrica.** Barcelona: Scriba, 1997;171-88.
25. Liang JC, Augsburger JJ, Shields JA. **Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous.** J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1985;22:31-3.
26. Duguid IM. **Features of ocular infestation by Toxocara.** Br J Ophthalmol 1961;45:789-96.
27. Williams R, Taylor D. **Tuberous sclerosis.** Survey Ophthalmology 1985;30:143-54.
28. Shields CL, Shields JA, Sivalingam V. **Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma.** Am J Ophthalmol 1989;108:185-8.
29. Shields CL, Shields JA. **Review recent development in the management of retinoblastoma.** J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999; 36:8-18.
30. Schaefer DP, Rocca RCD. **Enucleation.** In: Nesi FA, Lisman RD, Levine MR. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. Ed. Smiths. St Louis: Mosby, 1998;1015-52.
31. Buss DR, Kronish JW, Tse DT. **Enucleation and techniques of orbital implant placement.** In: Wright KW, ed. Color Atlas of Ophthalmic Surgery: Oculoplastic N. Martin, MD. Coll, J. Garcia, J. Sánchez de Toledo, E. Triviño, M. Guitart, JJ. Gil Annals d'Oftalmologia 2001;9(2):74-92 Surgery. Philadelphia, Pa: JB Lippincott, 1992;348- 64.
32. Christmas NJ, Van Quill K, Murray TG, et al. **Evaluation of efficacy and complications: primary pediatric orbital implants after enucleation.** Arch Ophthalmol 2000;118:503-6.
33. Moshfeghi DM, Moshfeghi AA, Finger PT. **Enucleation.** Surv Ophthalmol 2000; 44:277-301.
34. Hungerford JL, Toma NMG, Plowman PN, Kingston JE. **External beam radiotherapy for retinoblastoma: I whole eye technique.** Br J Ophthalmol 1995; 79:109-11.
35. Toma NMG, Hungerford JL Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. **External beam radiotherapy for retinoblastoma: II lens sparing technique.** Br J Ophthalmol 1995;79:112-7.
36. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. **Incidence of second neoplasms in patients with retinoblastoma.** Ophthalmology 1988;95:1583-7.
37. JudithL. Bader, RobertW. Miller, AnnaT. Meadows, LorenzE. Zimmerman, LorraineA. A. Champion and P. A. Voûte **Trilateral Retinoblastoma.** The Lancet, September 1980; 316: 8194, 582-583.
38. Judith L. Bader, Anna T. Meadows, Lorenz E. Zimmerman, Lucy B. Rorke, P. A. Voute, Lorraine A. A. Champion and Robert W. Miller. **Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: Trilateral retinoblastoma.** Cancer Genetics and Cytogenetics, March 1982;5(3) 203-213.
39. Mafee MF, Aimbinder D., Afshani E., Mafee RF. **The eye.** Neuroimaging clinics of NA 1996;6(1):29-59. (A)
40. Smirniotopoulos JG., Bargallo N., Mafee MF. **Differential diagnosis of Leucocoria:Radiologic-pathologic correlation.** Radiographics 1994;14:1059-1079.
41. Zimmerman LE, Burns RP., Wankum G., Tully R., Esterly JA. **Trilateral retinoblastoma: ectopic intracranial retinoblastoma associated with bilateral retinoblastoma.** J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1982;19:320-325. (B)
42. Bader JL., Meadows AT., Zimmerman LE., Rorke LB., Voute PA., Champion LA., Miller RW. **Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: Trilateral retinoblastoma.** Cancer genetics and cytogenetics 1982;5(3):203-213. ©
43. Allison JW., James CA., Figarola MS. **Pediatric Case of the Day.** Radiographics 1999;19:830-832. (d)
44. Towbin RB., Bisset GS. **Pediatric case of the day.** Radiographics 1986;6(6):1100-1104 Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. **Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival.** Br J Ophthalmol 1988;72:576-83.