

Retinoblastoma Trilateral Forma Frustra. Presentación de un caso

Ernesto Rueda Arenas¹, Helga Janeth Luna Torres²

Salud UIS 2000; 32(1): 39-43

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia. Presenta un comportamiento interesante desde el punto de vista genético, pudiéndose encontrar en la forma hereditaria un patrón de herencia autosómica dominante, o una mutación "de novo". En 1977, Jakobiec y colaboradores, describieron dos casos de retinoblastoma bilateral asociado a tumor intracraneal; posteriormente esta entidad fue denominada retinoblastoma trilateral por Bader y asociados¹. El retinoblastoma trilateral es un síndrome caracterizado por un tumor solitario de línea media asociado a un retinoblastoma bilateral. Se cree que estos tumores se originan en células de tipo fotorreceptor en la glándula pineal y en la región supraselas, e histológicamente son idénticos a los retinoblastomas^{2,3}. Una entidad poco común conocida como retinoblastoma trilateral forma frustra, ocurre cuando el tumor cerebral de línea media, se acompaña de tumor ocular unilateral^{4,5}, como en el caso presentado en esta revisión.

El comportamiento clásico del retinoblastoma trilateral, descrito en la mayoría de las series^{1,5,6} incluye una historia familiar positiva más frecuente que en los pacientes con

retinoblastoma bilateral. Además tiene una presentación de la enfermedad ocular a edades más tempranas, y la sobrevivida a largo plazo una vez diagnosticado el tumor intracraneano es poco frecuente.

REPORTE DE UN CASO

Paciente remitido el 10 de diciembre de 1996, a los 2 años y 11 meses de edad. Refiere la madre que le notó una "nubecita" en el ojo desde el año de edad, para lo cual estaba manejado por empírico. En septiembre de 1996 fue visto por un oftalmólogo, quien solicitó ecografía ocular que reportó imágenes compatibles con retinoblastoma del ojo izquierdo. Fue llevado a cirugía el 8 de noviembre de 1996 y el resultado de patología informa que se trata de un retinoblastoma mal diferenciado del ojo izquierdo, con compromiso de la línea de sección del nervio óptico. Un mes después es referido para tratamiento complementario.

No se encontraron antecedentes personales ni familiares de importancia, tenía esquema de vacunación completo y el desarrollo psicomotor para la edad era normal.

Al examen físico se encontró un paciente de 11 Kg de peso, con 0.5 m² de superficie corporal. OI con prótesis. OD difícil

¹ *Pediatra Oncólogo. Unidad de Oncohematología Pediátrica UIS-HURGV*
² *Pediatra Adjunta. Unidad de Oncohematología Pediátrica HURGV*
 Artículo recibido el 4 de abril de 1999 y aceptado para publicación el 3 de diciembre de 1999.

En una revisión de 44 de retinoblastoma trilateral, Lueder et al.⁶, encontraron una historia familiar positiva en el 62% de los pacientes. La edad promedio de diagnóstico del compromiso tumoral ocular bilateral fue de 3 meses para los pacientes con historia familiar positiva y de 13 meses para los casos esporádicos. Se describe un intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad ocular y la detección del tumor de línea media de 33 meses en promedio. Todos los pacientes presentaron signos y síntomas de hipertensión endocraneana, al momento del diagnóstico de la masa intracerebral.

La publicación cada vez más frecuente de casos de retinoblastoma trilateral, parece estar en relación con una mayor detección por neuroimágenes durante el seguimiento. Se han descrito algunos sobrevivientes a largo plazo, en quienes la detección del tumor de línea media fue hecha antes de que se presentaran signos neurológicos.¹⁰

El gen del retinoblastoma (Rb1), se encuentra localizado en el cromosoma 13 locus q14. El producto codificado por este gen es una fosfoproteína nuclear, cuya función no está completamente dilucidada, pero al parecer se comporta como un producto supresor tumoral, al inhibir la replicación del DNA. La delección del gen no induce por sí sola la transformación maligna de la retina, sino que se requiere de la pérdida de los dos alelos para que se desarrolle el tumor (Teoría de Knudson). En los casos esporádicos, el retinoblastoma se origina por una mutación germinal nueva en el gen Rb1. Aunque el gen se encuentra en todas las células, aun no se ha esclarecido por qué está tan relacionado solo con la neoplasia retiniana. Una teoría propone que las células retinianas son únicamente dependientes del gen Rb1 para el control de las funciones del ciclo celular, mientras en otros tejidos existen diferentes mecanismos de regulación. Si bien la presentación de un segundo primario como osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos es frecuente, estos tumores suelen originarse sobre los campos irradiados, lo cual soporta la idea de que la lesión cromosómica inducida por la radiación podría ser un cofactor para la transformación maligna en estos tumores.^{7, 11-13}

Con respecto al pinealoblastoma y su asociación con retinoblastoma existen múltiples inquietudes. El antecedente familiar positivo, permite un seguimiento desde edades muy tempranas, con detección precoz y tratamiento de la lesión retiniana. Durante el primer año de vida, la glándula pineal tiene un periodo de actividad celular incrementada que refleja una susceptibilidad aumentada a la transformación maligna y probablemente hace que dicha glándula en los niños pequeños sea más sensible a los efectos potencialmente cancerígenos de la terapia, en especial la radiación.⁶ Sin embargo, esta teoría no permitiría sustentar los casos de retinoblastoma trilateral detectados antes de haber recibido algún tipo de terapia⁵, como en el caso presentado en esta revisión. Alternativamente, una mutación diferente del gen Rb1 o expresiones fenotípicas

distintas, podrían ser responsables de los diferentes tipos de tumores de línea media.

El retinoblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo, que se origina en cualquiera de las capas nucleadas de la retina; y puede mostrar varios grados de diferenciación fotoreceptora, neuronal o glial.^{7,12} Tiene tendencia a crecer rápidamente, alejándose de su suplencia sanguínea, lo que provoca necrosis isquémica coagulativa. Suelen aparecer calcificaciones sobre las áreas necróticas, por precipitaciones de DNA, los cuales se combina con calcio, especialmente en los tumores de gran tamaño.

Histológicamente se caracteriza por células pequeñas, redondas y azules, de escaso citoplasma. La formación de rosetas de Flexner-Wintersteiner es específica del retinoblastoma, pero no es esencial para su diagnóstico. Esta estructura está conformada por 10 a 30 células tumorales dispuestas alrededor de una luz vascular. La microscopía electrónica de las rosetas revela que las células pueden tener características de fotoreceptores retinianos normales (como las barras de la membrana limitante luminal similares a las que forman la membrana limitante externa de la retina), microtúbulos citoplásmicos, cilios y mucopolisacáridos en la luz. Se han encontrado enzimas neuronales específicas como la acetilcolinesterasa y la coliacetiltransferasa, así como también positividad del anticuerpo GFAP (proteína ácida de fibras gliales), los cual demuestra su tendencia a la diferenciación.^{7,12}

Con respecto al pinealoblastoma, su apariencia histológica es similar a la del retinoblastoma, con evidencia de formación de rosetas de Homer Wright o de Flexner-Wintersteiner ocasionalmente y tinciones inmunohistoquímicas positivas para marcadores neuronales. Además se ha identificado en las células tumorales, el antígeno arrestina (antígeno S relacionado con la rodopsina), el cual refleja el origen filogenético común de la retina y la glándula pineal.¹³ En la revisión de Marcus et al.⁸, en el 61,5% de los casos se lograron mostrar hallazgos histopatológicos compatibles con tumores neuroectodérmicos primitivos; en el 38,5% restante, los tumores tenían diversos grados de diferenciación neuronal o fotoreceptora. Para estos autores, el retinoblastoma trilateral probablemente se origina de una capa germinal de neuroblastos subependimarios primitivos que no necesariamente están destinados a diferenciación pineal o fotoreceptora.

La neoplasia intracraneana ocurre mas frecuentemente a nivel pineal, pero puede localizarse también en la región paraselar, supraselar o alrededor del cuarto ventrículo. Algunos autores atribuyeron inicialmente estas lesiones intracraneanas a procesos metastásicos, pero existen argumentos claros que descartan esta teoría como son la ausencia de acceso vascular o neuronal directo entre la retina y la pineal; además, las lesiones intracraneanas están

asociadas generalmente a retinoblastomas pequeños, no invasivos, que casi nunca dan metástasis y a la fecha no han sido descritos metástasis aisladas de retinoblastomas a la pineal o la región supraselar.^{5,14}

En una revisión del cuadro clínico de 1265 pacientes con retinoblastoma Abramson y cols.¹⁵ encontraron 32 signos de presentación clínica del tumor, siendo los más comunes leucocoria (56,2%), estrabismo (23,6%), pérdida de agudeza visual (7,7%), historia familiar positiva (6,8%). Como se dijo antes en los casos de retinoblastoma trilateral, el antecedente familiar es mucho más frecuente. Su leucocoria se correlacionó con los grupos Va o Vb de la clasificación de Reese-Ellsworth, mientras que el estrabismo estuvo asociado invariablemente a tumores de la mácula o desprendimiento retiniano en región macular. En ausencia de historia familiar, el diagnóstico raras veces se hace antes de los 12 meses. En el retinoblastoma trilateral, las manifestaciones clínicas más usuales son las relacionadas con hipertensión endocraneana secundaria e hidrocefalia obstructiva.

Si bien la terapia instaurada, ya sea cirugía, fotocoagulación, crioterapia, radioterapia o quimioterapia, prolongan la sobrevida, los resultados a largo plazo en retinoblastoma trilateral siguen siendo desalentadores con un promedio de vida de seis meses después del diagnóstico.¹⁶ Para Marcus et al.⁸, el promedio de sobrevida es de 11,2 meses que puede aumentarse a 24,6 meses con la utilización de poliquimioterapia y radioterapia. En el caso acá reportado, la sobrevida del paciente fue de 13 meses luego de la cirugía y luego 11 meses después de iniciado el tratamiento. El fundamento de la terapia es mantener la visión, sin poner en riesgo la tasa de curación, por tanto, debe individualizarse el esquema de tratamiento según cada caso. La enucleación es el tratamiento reservado para aquellos casos con lesión unilateral que ocupa completamente el globo ocular o que daña en forma irreversible la retina, tumor presente en la cámara anterior, rubeosis del iris en el momento del diagnóstico, que posteriormente desarrolla un glaucoma neovascular intratable y fracaso en otras medidas de control local. Cuando el compromiso es bilateral, tiende a enuclearse el ojo más comprometido. La enucleación debe acompañarse de remoción de la mayor parte posible del nervio óptico, con el propósito de extirpar todo el tumor, debido a la frecuente extensión al máximo. Si existe compromiso en la zona de corte o hay enfermedad extraocular, como es el caso del retinoblastoma trilateral, se instaurarán otras medidas terapéuticas.^{7,12,16}

Estudios previos han informado que los pacientes con pinealoblastoma mueren en promedio 1,3 meses después del diagnóstico del tumor intracraneano si no son tratados, mientras que quienes reciben alguna forma de terapia sobreviven en promedio 10 meses.¹ En general, el retinoblastoma es un tumor altamente radiosensible, sin

embargo, es difícil obtener conclusiones respecto a la dosis, fraccionamiento y terapia adyuvante. Con respecto a la quimioterapia, es usualmente reservada para los casos con extensión extraocular o metástasis a distancia. El papel de la quimioterapia en el tratamiento de niños pequeños con tumores malignos del sistema nervioso central ha sido cuidadosamente evaluado en series de grupos institucionales y protocolos del Grupo de Oncología Pediátrica, con el fin de diferir la radioterapia hasta que el niño sea mayor, cuando presumiblemente serán menos susceptibles a los efectos tóxicos inducidos por radioterapia a nivel del sistema nervioso central. Los resultados de estos ensayos definieron la quimiosensibilidad de los tumores de origen neuroectodérmico, lo cual permitió considerar que el retinoblastoma trilateral podría corresponder a regímenes de quimioterapia.

Nelson et al.¹⁰, incorporaron el uso de quimioterapia intratecal en el manejo de dichos pacientes, debido a la alta incidencia de diseminación subaracnoidea. En su serie de tres casos, cuyo hallazgo de la lesión pineal fue hecho por tomografía, previo a la aparición de hidrocefalia obstructiva, usaron radioterapia craneoespinal y quimioterapia adyuvante. El caso objeto de este reporte recibió QT intratecal, sistémica y RT craneoespinal, con buena respuesta inicial pero con recaída a los 10 meses de iniciado el tratamiento, con desenlace fatal.

En conclusión, debido a la presentación del tumor intracraneano en cualquier momento de la evolución del retinoblastoma y a la letalidad asociada a su diagnóstico tardío debe realizarse una detección precoz, idealmente antes de la aparición de síntomas, con el fin de mejorar la sobrevida. En la actualidad se recomienda hacer un TAC o RNM cada tres meses durante el primer año después del diagnóstico de retinoblastoma y por lo menos dos veces al año en los siguientes tres años.⁹ En la revisión de la literatura hecha para esta presentación, encontramos un reporte de la India de Srinivasan y col.¹⁷; de un caso de retinoblastoma trilateral y, en cuya investigación midieron diferentes tipos de marcadores en suero y LCR, siendo solo positiva la deshidrogenasa láctica (LDH) en LCR; los autores concluyen que en casos de retinoblastoma, el encontrar niveles elevados de LDH en LCR debería alertar al médico para hacer un seguimiento frecuente con RNM con el fin de detectar en forma rápida la aparición de tumor intracraneal. Este hallazgo que bien valdría la pena corroborar en países como el nuestro en donde la realización de estudios costosos como la RNM debe estar plenamente justificada.

Si bien es cierto, como se explicó anteriormente, el pronóstico de estos pacientes es sombrío no es menos cierto que se debe estar atento a realizar el diagnóstico oportunamente y una vez hecho esto, agilizar los estudios de extensión y el tratamiento para evitar la rápida evolución del tumor. En el caso que reportamos hubo tardanza en el diagnóstico inicial

a pesar que la madre notó leucocoria al año de edad; la incultura de nuestra gente la hizo consultar a un empírico ("boticario"), quien formuló tratamiento basado en "gotas oftálmicas". Pero también es grave en el presente caso, que una vez hecho el diagnóstico por el oftalmólogo, la cirugía haya demorado 2 meses en realizarse y posteriormente 1 mes en ser remitido a un centro donde se le pudiera brindar un tratamiento multidisciplinario. Este caos enseña la importancia de que aquellos médicos generales, pediatras, oftalmólogos y comunidad en general estén enterados de que las enfermedades malignas existen en los niños y si bien no pueden prevenirse, sí es posible estar atentos a los signos y síntomas iniciales para evitar que la enfermedad se

generalice.¹⁸ En este sentido, el trabajo de Chantada y cols.¹⁹, corrobora lo tardío del diagnóstico de retinoblastoma en países subdesarrollados; ellos encontraron como causa de esta demora la consulta tardía, el bajo nivel educacional de los padres y el hecho de no tener servicios de seguridad social. Pero también en su estudio demuestran que en una buena proporción de casos, tanto pediatras como oftalmólogos tuvieron tardanza en el diagnóstico, lo cual indica que las campañas educacionales sobre cáncer pediátrico deben realizarse no solo en la comunidad general, sino también dentro del personal médico y además equipo de salud. Estamos convencidos que estos datos argentinos son igualmente válidos en Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

- Holladay DA, Holladay A, Montebello JF and Redmond KV. Clinical presentation, treatment and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1991; 67:710-715
- Mukherjee M, Gothi R, Doda SS, Aggarwal SK. Trilateral retinoblastoma. *AJR* 1991; 157:198-199
- Skulski M, Egelhoff JC, Kollias SS, et al. *Neuroradiology* 1997; 39:41-43
- Whittle IR, McClellan K, Martin FJ, Johnston IH. Concurrent pinealo and unilateral retinoblastoma: A forme frustre of trilateral retinoblastoma. *Neurosurgery* 1985; 17:500-505
- Amoaku WM, Wilshaw HE, Parkes SE, Shah KJ et al. Trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1996; 78:853-863
- Lueder GT, Judisch F and Wen B-Ch. Heritable retinoblastoma and pinealoma. *Arch Ophthalmology* 1991; 109: 1701-1709
- Donalson SS, Egbert PR, Newsham Y and Cavence WK. Retinoblastoma. In: Pizzo PA and Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3° ed. Philadelphia. Lipincott-Raven Publishers, 1997: 669-715
- Marcus DM, Brooks SE, Leff G, McCormick R, Thompson T, Anfinson S et al. Trilateral retinoblastoma: insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 59-70
- Kivela T. Trilateral Retinoblastoma: A Meta-Analysis of Hereditary Retinoblastoma Associated with Primary Ectopic Intracranial Retinoblastoma. *J Clin Oncology* 1999; 17: 1829-1824
- Nelson SC, Friedman HS, Oakes WJ, Halperin EC Successful therapy for trilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:23-29
- Gallie BL, Dunn JM, Chan HSL, Hamel PA, Phillips RA. *Ped Clin NA* 1991; 38: 299-315
- Sierrasesúmaga L, Alvarez-Morujó M, Escobar F y Feito G. Retinoblastoma. En: Sierrasesúmaga L, Calvo F, Villa-Elizaga I y Cañadell J, eds. *Oncología Pediátrica* Madrid: Interamericana-McGraw Hill. 1992: 447-446
- Provenzale JM, Weber AL, Klinworth GK and McLendon RE. Radiologic-pathologic correlation. Bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma (Trilateral retinoblastoma). 1995: 16:157-165
- Finelli DA, Shurin SB and Bardenstein DS. Trilateral retinoblastoma: Two variations. 1995: 166-170
- Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dinkel IJ and Boyd III NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J. Pediatrics* 1998; 132: 505-508
- Grabowski EF, Abramson DH. Retinoblastoma. En: Fernbach DJ, Vietti TJ eds. *Clinical Pediatric Oncology 4th St. Louis. Mosby Year Book* 1991; 427-435
- Srinivasan US, Pavai A, Sethumadhavan V. Trilateral Retinoblastoma: A Case Report. *Ann Cadd Med Singapore*. 1998; 27:262-264. [Abstract]
- Rueda E. El Cáncer en la Edad Pediátrica. *Medicas UIS*. 1977; 11: 63-76
- Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L,