

RETINOBLASTOMA INFANTIL, DETECCIÓN TEMPRANA DE UN CASO INUSUAL

Children's retinoblastoma early detection in an unusual case

Marlon Gustavo Cerrato Díaz, Adriana Melissa Raudales Peralta, Anneli Nicole Banegas Ordoñez, Oscar Lesseny Gamez Flores¹, José Antonio Samra Vásquez²

RESUMEN

El retinoblastoma es el cáncer de retina más frecuente en la infancia. Representa el 4% de los tumores en menores de 15 años. Su diagnóstico se realiza generalmente entre los 12 y 18 meses de vida, con buen pronóstico si no se ha diseminado. **Objetivo:** resaltar la importancia de la sospecha clínica para detección temprana de esta enfermedad. **Caso clínico:** paciente masculino de 4 meses de vida, procedente de Tegucigalpa, Honduras; con alteración en el reflejo pupilar del ojo izquierdo (leucocoria), acompañado de estrabismo divergente del mismo ojo. Fue evaluado por oftalmología y remitido al Hospital Escuela Universitario por sospecha de retinoblastoma de ojo izquierdo. Al examinar fondo de ojo se encontró lesión de 4 mm que ocupa 2/3 partes de la retina, por lo que se realizó tomografía axial computarizada cerebral y de órbita de ojo izquierdo, que reportó hipotrofia cortical frontotemporal bilateral y masa sólida calcificada que no se extiende fuera del globo ocular. Se indicó resonancia magnética nuclear de órbita, encontrándose masa hipodensa irregular en cámara posterior de ojo izquierdo. Posteriormente se realizó retino cámara, mostrando lesión que cubre casi totalidad de la retina. Con estos hallazgos el Servicio

de Oftalmología Pediátrica, lo intervino quirúrgicamente realizando enucleación de ojo afectado; sin complicaciones, evolución satisfactoria y seguimiento en consulta externa de Hematológica Pediátrica. **Conclusión:** en este caso, la enfermedad se diagnosticó en etapa temprana, algo que generalmente no ocurre, logrando salvar la vida del paciente y evitó la diseminación a órganos adyacentes.

Palabras clave: Retinoblastoma, enucleación del ojo, leucocoria, estrabismo.

ABSTRACT

Retinoblastoma is the most common retinal cancer in childhood. It represents 4% of tumors in children under 15 years. Its diagnosis is usually made between 12 and 18 months of life, with a good prognosis if it has not disseminated. **Objective:** to emphasize the importance of clinical suspicion for early detection of this disease. **Clinic Case:** a 4-month-old male patient from Tegucigalpa, Honduras; who presented alteration in the pupillary reflex of the left eye (leukocoria), accompanied by divergent strabismus of the same eye. He was evaluated and sent to the University School Hospital with suspicion of left eye retinoblastoma. When examining the fundus of the eye, a 4 mm lesion was found, occupying 2/3 parts of the retina. A computerized axial tomography scan of the brain and left eye orbit was performed, which reported bilateral side-front cortical hypotrophy and a calcified solid mass that did not extend beyond the eyeball. Nuclear Magnetic Resonance for the orbit was indicated, which revealed an irregular hypodense mass found in posterior chamber of the

¹Médico general, egresado de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

²Pediatra. Jefe del Departamento de Pediatría, Hospital Escuela Universitario.

Autor Corresponsal: Marlon Cerrato
mar.diaz.c@hotmail.com

Recibido: 04/04/16 Aceptado: 26/4/17

left eye. Subsequently a retinal camera exam was performed showing lesion covering almost all of the retina. With these findings the pediatric ophthalmology service decided to intervene with enucleation of the affected eye; performed without complications, a satisfactory evolution and follow-up in a pediatric hematological outpatient clinic. **Conclusion:** in this case, the disease was diagnosed in an early stage, something that generally does not happen, saving the life of the patient and avoiding its spread to adjacent organs.

Key words: Retinoblastoma, eye enucleation, leukocoria, strabismus.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es un tumor neuroblástico indiferenciado que se origina a partir de células glandulares externas e internas de la retina, ^(1,2) heredado en menos de 10% de los casos. ^(3,4) Los retinoblastomas macroscópicamente son tumores blandos y friables, con patrón de crecimiento endofítico en 60% y exofítico 40%. ⁽²⁾ Se caracterizan porque tienden a crecer hacia los campos externos de la retina, lo que puede causar desprendimiento de la misma. ⁽⁵⁾ Se identifica como el tumor heredable maligno que ocupa el tercer lugar en frecuencia después del melanoma de coroides, incluyendo metástasis de este. ⁽⁶⁾ Según el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos de América, el retinoblastoma ocupa el décimo lugar en neoplasias malignas de la infancia. ⁽⁷⁾ Esta enfermedad representa el 4% de los tumores, ^(2,3) con incidencia de 1 x 20 000 nacidos vivos, ⁽¹⁾ diagnosticados con mayor frecuencia entre los 12 a 18 meses de edad. ⁽²⁾ Muy rara vez es diagnosticado antes del año de vida (diagnóstico temprano), ⁽⁶⁾ en ocasiones el diagnóstico se hace después de los 7 años de edad (diagnóstico tardío). ^(1,8,9)

La procedencia de la zona urbana y el nivel socio económico bajo de estos pacientes, se mantiene igual en países desarrollados y subdesarrollados. ^(4,8,10) Las principales manifestaciones clínicas en orden de frecuencia son: leucocoria, (aparición de un reflejo o mancha blanca en la región pupilar), estrabismo

(pérdida del paralelismo ocular), endoftalmitis (infección microbiana causada por bacterias o hongos) y heterocromía (condición en la que los iris de los ojos de una persona son de diferente color). ^(1,2,4-6) Estas manifestaciones son provocadas por la inactivación de ambos alelos del gen RB-1 en el locus q14 del cromosoma 13. ^(3,6,7,11) Semiológicamente esta patología no suele presentarse con dolor, ⁽¹²⁾ eritema conjuntival, cuerpo extraño ni secreciones. ⁽³⁾

El cirujano inglés William Hayes en 1965, describe el primer caso de esta enfermedad, ⁽⁸⁾ comenzando a formar las bases para el diagnóstico y siendo las más importante la sospecha clínica y el examen oftalmológico. ^(1,3) Las principales herramientas para la realización del diagnóstico son los estudios de imagen en los cuales el ultrasonido ocular confirma la presencia de calcificaciones al interior de la lesión, ⁽⁹⁾ la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) se utilizan para determinar la extensión de la enfermedad, ⁽⁴⁾ especialmente la afectación del nervio óptico. ⁽⁷⁻⁹⁾ La fundoscopia o la fotografía de campo amplio Digital (RetCam) se utiliza para captar fotografías digitales al fondo del ojo y conservar evidencia de los hallazgos en la exploración. ⁽⁵⁾ Los principales diagnósticos diferenciales son la persistencia del vítreo primario hiperplásico 28%, ^(1,13) la enfermedad de Coats 26% ^(1,14) y uveítis por Toxocaras 16%. ^(1,15)

Existen muchos métodos y técnicas para el manejo del retinoblastoma incluyendo, enucleación, radioterapia, quimioterapia sistémica y tratamientos focales, así como la crioterapia y fotocoagulación. ^(5,11) Recientemente se diseñó una técnica de radiología intervencionista, para administrar pequeñas dosis de quimioterapia en la arteria oftálmica a través de un micro catéter y el agente quimioterapéutico utilizado es el Melfalán, ⁽⁹⁾ en ocasiones es combinado con Topotecan, ⁽¹⁾ que se administra por esta técnica de cateterismos en radiología intervencionista, desarrollada en Japón por Kareko. ⁽¹²⁾

Actualmente, el enfoque terapéutico va encaminado principalmente a preservar la vida del enfermo,

intentar conservar el órgano y la función visual del mismo. ⁽¹¹⁾ Los criterios para decidir si es candidato para enucleación son; amaurosis, desprendimiento de retina persistente, recurrencia del tumor y extensión orbitaria, esta técnica se centra en la preservación de la vida del paciente. ^(5,9) Las demás técnicas de tratamiento intentan conservar el ojo y la función de este para brindar al paciente mejor calidad de vida. Investigaciones recientes muestran que los patrones de diseminación tumoral son de crecimiento exofítico hacia el espacio subretiniano o endofítico hacia el vítreo. ⁽⁶⁾ También puede llegar a producir metástasis ⁽¹⁰⁾ y los lugares más frecuentes son huesos del cráneo y órbita, a través de la diseminación hematogena, siendo ésta la vía más común seguida por la invasión al nervio óptico. ^(3,5) Otros sitios afectados son: cerebro, huesos largos, ganglios linfáticos, hígado, riñón, gónadas, páncreas y pulmones. ⁽⁶⁾ Los dos primeros signos clínicos de esta enfermedad infrecuentemente se presentan juntos, ⁽¹⁾ motivo por el que este caso se convirtió de interés y divulgación científica, sumado al hecho de que se hizo un diagnóstico temprano.

Objetivo: resaltar la importancia de la sospecha clínica para detección temprana de esta enfermedad.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niño de 4 meses, procedente de la zona urbana de Tegucigalpa, Honduras, su madre le buscó asistencia médica en la consulta externa del Hospital General San Felipe de la misma ciudad, por observar Leucocoria (Figura 1) de una semana de evolución en ojo izquierdo, encontrada al tomarle una fotografía; tres días después, observó estrabismo divergente del ojo izquierdo. Luego de la evaluación fue remitido al Hospital Escuela Universitario por sospecha de retinoblastoma en ojo izquierdo, la mamá negó la presencia de otros síntomas en el paciente tales como ojo rojo, secreciones, fotofobia y cambios inflamatorios. Sin presentar antecedentes personales y familiares de importancia, negó cualquier afección previa y durante el embarazo que pudiese tener relación con el diagnóstico. No refirió síntomas de importancia en el interrogatorio por órganos, aparatos y sistemas.

Figura 1. Paciente masculino de 4 meses de vida, con leucocoria en ojo izquierdo



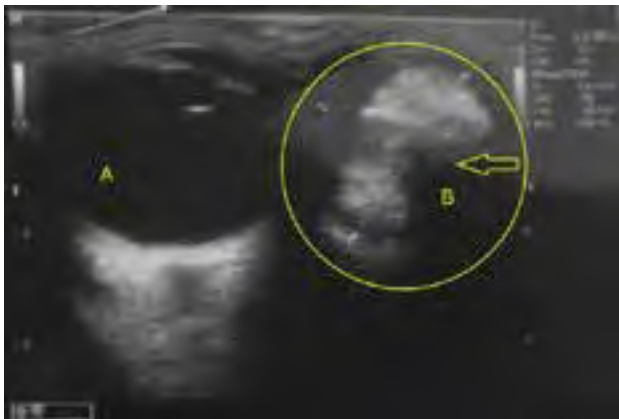
Se aprecia la leucocoria, por la coloración blanca en la región pupilar, y ausencia del reflejo naranja. Lugar: Sala de lactantes, Hospital Materno Infantil, Honduras

Al examen físico de ojos se encontró: piel palpebral y pestañas normales, adecuada apertura palpebral, sin presencia de secreciones; conjuntiva palpebral y reflejos corneales normales, sin presencia de protrusión ocular. Se confirmó ausencia del reflejo naranja (leucocoria) en ojo izquierdo con pérdida del paralelismo encontrando estrabismo divergente del mismo, al fondo de ojo no se observó dilatación de vasos, tortuosidad ni acumulación de lípidos, se encontró lesión de 4mm en los dos tercios de la retina de ojo izquierdo, ojo derecho sin anomalías. Se hospitaliza al paciente bajo la sospecha clínica de retinoblastoma, se realiza interconsulta con el servicio de oftalmología pediátrica que coincidieron con la sospecha clínica para el diagnóstico de retinoblastoma se iniciaron estudios para la confirmación. Se realizó hemograma, química sanguínea, examen general de orina y de heces, con resultado dentro de parámetros normales; la serología para *Toxocara canis* resultó negativa.

En los estudios de imagen: el ultrasonido ocular (Figura 2) se evidenció, masa sólida hiperecólica de contornos irregulares, calcificada, que ocupa casi la totalidad de la cámara posterior de ojo izquierdo, de 1.84 cm. Sin encontrar lesiones similares en ojo derecho. Se realizó TAC la que reportó hipotrofia

cortical bilateral de predominio temporal y lesión sólida calcificada en ojo izquierdo, sin extensión fuera del globo ocular compatible con retinoblastoma. La imagen de RM de órbita izquierda (Figura 3) reportó, masa hiperdensa de contorno irregular que ocupa la cámara posterior del globo izquierdo, sin extensión al nervio óptico. En la fundoscopia o la fotografía de campo amplio digital (RetCam) se muestra, lesión elevada que cubre toda la extensión de retina, confirmando el diagnóstico de retinoblastoma.

Figura 2: Masa ecoica en ojo izquierdo compatible con retinoblastoma.

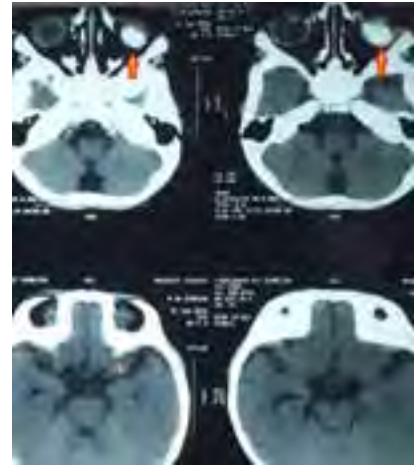


Se observa; En A: imagen ecoica del globo ocular derecho sin alteración. En B: se aprecia la presencia de masa voluminosa que ocupa casi la totalidad de la cámara posterior del globo izquierdo, con calcificaciones satélite en la totalidad de la lesión.

Lugar: Sala de lactantes, Hospital Materno Infantil, Honduras

El paciente fue intervenido por especialista del servicio de oftalmología pediátrica practicando enucleación de ojo izquierdo, que fue realizada sin complicaciones; valorado a los tres días posteriores al procedimiento y determinaron que no existía la necesidad de someter al paciente a sesiones de quimioterapia. Se da alta y se citó a consulta externa de Oncología Pediátrica, su evolución fue positiva y se dio seguimiento por 1 año, sin presentar regresión del retinoblastoma.

Figura 3: Retinoblastoma en ojo izquierdo del paciente



En la IRM se aprecia masa del globo ocular izquierdo, descartando la invasión extraocular y del nervio óptico.

Lugar: Sala de lactantes, Hospital Materno Infantil, Honduras

DISCUSIÓN

El diagnóstico de retinoblastoma se hace en promedio a los 24 meses de edad, siendo infrecuente en mayores de 7 años, ^(1,6,9) asociándose que la presentación bilateral es hereditaria. ^(3,8) En este caso la importancia radica en la edad que se realizó la sospecha clínica y el diagnóstico, dado que la edad del paciente está por debajo del promedio publicada en la literatura. De esta forma se descartó la posibilidad de la herencia genética asociada ya que la presentación del retinoblastoma es unilateral y en la familia no hubo antecedentes patológicos positivos.

Peña y col, realizaron un estudio en el servicio de hemato-oncología pediátrica del Hospital Escuela Universitario, de Tegucigalpa, Honduras; encontraron que el retinoblastoma ocupa el cuarto lugar en incidencia de tumores en niños menores de 10 años, presentándose 10 casos por año. ⁽¹²⁾ Investigación realizada en México por Rodríguez-Galindo y col, informó que esta enfermedad puede tener una presentación tardía en pacientes entre los 35 y 60 años de edad. ⁽⁷⁾ En Honduras no se cuenta con datos estadísticos sobre pacientes con diagnóstico en edades tardías.

Esta enfermedad se adquiere hasta en un 83% por alteración del gen RB1 ubicado en el cromosoma 13 en la región q14,2.^(1-3,5) El gen codifica para una fosfoproteína nuclear, que participa en la regulación del ciclo celular de la retina y las mutaciones puntuales son la causa más frecuente de enfermedades asociadas a este gen.⁽⁶⁾ No se pudo realizar cariotipo al paciente por no estar disponible en el Hospital Escuela Universitario. Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia llevan a consulta a estos pacientes son la leucocoria seguida por el estrabismo endoftalmitis y heterocromia.^(1,4-6) El paciente presentó leucocoria y estrabismo concomitante, manifestaciones que no suelen presentarse juntas según la literatura,⁽²⁾ fueron dichos síntomas los que se convirtieron en motivos de búsqueda de asistencia médica, siendo la leucocoria detectada por su madre en forma temprana y el estrabismo tres días después. En Honduras, al igual que en otros países, se sospecha la enfermedad por la apreciación de leucocoria en fotografías⁽⁷⁾ o de forma espontánea al examen físico visual superficial de un lactante y mediante la ausencia del reflejo naranja en la realización del fondo de ojo. En la búsqueda del diagnóstico definitivo de esta enfermedad se puede hacer estudios de imagen, como ultrasonido ocular;⁽⁹⁾ el realizado en el paciente mostró calcificaciones claramente delimitadas al interior de la lesión. De no contar con este estudio, se puede realizar rayos X donde de igual forma se apreciarán las lesiones.^(7,9)

La RMN de órbita se utiliza para determinar la extensión de la enfermedad, especialmente en relación a la infiltración del nervio óptico y extensión extraocular.^(9,12) Mediante el estudio se logró descartar la invasión extraocular y la afectación del nervio óptico en el paciente. Hay evidencia científica que el peso y la talla son significativamente bajos en pacientes con enfermedad avanzada.^(8,11) En este caso la antropometría normal para su edad no es relevante, ya que se realizó la sospecha clínica y el diagnóstico en etapas tempranas. La fundoscopia o fotografía de campo amplio digital (RetCam) se utiliza para obtener fotografías digitales de los hallazgos en el fondo de ojo, usándose en algunos casos dilatadores

de pupila y sedación en los pacientes no colaboradores,⁽⁵⁾ procedimiento que fue necesario en el paciente ya que debido a su corta edad no obedecía ni comprendía órdenes. Al fondo de ojo no se observó dilatación de vasos, tortuosidad ni acumulación de lípidos

Los avances tecnológicos y el fácil acceso a cámaras fotográficas, hacen posible detectar los signos en los pacientes de forma más temprana, lo que impulsa a acudir al médico y así realizar una sospecha clínica temprana y un diagnóstico oportuno.

El tratamiento del retinoblastoma en Honduras clásicamente ha consistido en enucleación. Actualmente en otros países es posible realizar terapias locales conservadoras como, crioterapia, termoterapia transpupilar, braquiterapia, quimioterapias locales y quimioterapia sistémica.^(1-4,6) La enucleación y la radioterapia siguen utilizándose en estadios avanzados de la enfermedad.^(1,4,5,7,8) En Honduras se trata a los pacientes únicamente con enucleación, y en casos de invasión extraocular se complementa con quimioterapia sistémica. En países como México y Estados Unidos de América la mayoría de los pacientes sometidos a enucleación, posteriormente reciben de 15 a 20 sesiones de radioterapia, en los casos en que no se reporta invasión de nervio óptico, ni extraocular.^(4,7) Otros de los avances con los que cuentan los países desarrollados es la radiación de haz externo como tratamiento de elección en pacientes donde existen posibilidades de visión útil,⁽⁸⁾ así como quimioterapia local, administrada por una técnica de radiología intervencionista, que consiste en la colocación de un microcateter intravascular, desde la arteria femoral hasta las arterias oftálmicas; el principal agente quimioterapéutico es el Melfalán, combinado en algunos casos seleccionados con el Topotecán.⁽⁹⁾ La respuesta al tratamiento se valora 14 días después de cada sesión de cateterismo, mediante fundoscopia o por imagen digital Retcam para determinar la respuesta y la necesidad de administrar cursos adicionales de quimioterapia intrarterial.⁽⁹⁾ El sistema de salud en Honduras no cuenta con dichas opciones y los pacientes egresan de los servicios de

salud dándoles seguimiento por consulta externa de hematología pediátrica, sin poder ayudar a salvar la funcionalidad y anatomía del ojo.

Conclusión: La sospecha clínica de muchas enfermedades se vuelve indispensable, por lo que el personal médico debe ser acucioso, en este caso se diagnosticó en etapa temprana de la enfermedad, algo que generalmente no ocurre, logrando salvar la vida del paciente y evitó la diseminación a órganos adyacentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manzitti J, Mansilla MC. Descripción de caso presentado en retinoblastoma. Arch Argent Pediatr. 2010;108(3):255-257.
2. Jiang Y, Zhang L. Mechanism of All-Transretinoic acid increasing retinoblastoma sensitivity to vincristine. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(3):278-82.
3. Villamil Duarte JF, Quintero Pérez LM, Serrano Uribe RA, Moreno Martínez IA. Consideraciones clínicas diagnósticas y tratamiento en retinoblastoma. MedUNAB. 2011;14(3):180-187.
4. Avery R, Crinnan A, Scuman S. Reproducibility of circumpapillary retinal nerve fiber layer measurements using handheld optical. JAAPOS, 2012; 16(3): 12-16.
5. De Freytas A, Harto-Castaño M, Barranco H2, Aviño J, Martinez-Costa R. Alternativa terapéutica para el retinoblastoma: quimioterapia intraarterial con melfalán. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015;90 (10):487-490.
6. Meiting N. Diagnóstico y tratamiento en retinoblastoma. Rev Costarr Salud Pública. 2012; 21:123-126.
7. Rodríguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):201-23.
8. Handal E. Retinoblastoma. Honduras Pediátrica. 1998;19(2):28-30.
9. Gómez Garza G, Bernal Moreno MA, Higuera Calleja J, Bosch Canto V, Isaac Otero G, Leal Leal C. Descripción y análisis preliminar de tratamiento intrarterial del retinoblastoma intraocular en México. An Med (Mex). 2014;59(4):252-256.
10. Mabtum ED, Bonanomi MT, Lima PP, Almeida MT. Retinoblastoma orbitario: case report. Arq Bras Oftalmol. 2013;76(4):247-9.
11. Ridaura-Sanz C, Murata C, Yesusi-Mendoza F, Leal-Leal C. Peso y talla en niños con retinoblastoma. Acta Pediatr Mex, 2015; 36(2):81-88.
12. Peña A, Sosa M, Verde de López B, Stefan Hode R, Fú L, Martínez R, et al. Diagnósticos tardíos de retinoblastoma en Honduras. Honduras Pediátrica. 2003;23(1):15-17.
13. Chávez I, Avilez E, Rodríguez D, Cardoso E. Retinopatía de la prematuridad. AMC Archivos Médicos de Camagüey. [Revista en Internet]. 2008[Consultado el 21 de noviembre del 2016];12(5). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/251317/5/2017>
14. Galindo C, Orbach D. Enfermedad de Coast. Crosmart Pediatr Clin. 2013;42:185-200.
15. Sánchez T JE, López G JP, González N M, Villaseca D E, Manieu M D, Roizen B A, et al. Detección de lesiones oculares en niños seropositivos para toxocara canis. Rev Chilena Infectol. 2011;28(5):431-434.