

## CAPÍTULO

## 5.7

## Retinoblastoma. Diagnóstico

Francisco Espejo Arjona, Mireia López Domínguez,  
Francisco Javier Torres García

## SÍNTOMAS Y SIGNOS. DETECCIÓN PRECOZ

La leucocoria (reflejo pupilar blanquecino), es el signo más importante que nos pone en alerta de un retinoblastoma, y se da en el 60% de los casos (fig. 1). Se puede poner de manifiesto al hacer una fotografía con flash, desactivando el modo anti-ojo rojo. Puede ser intermitente en tumores pequeños o que no afectan el polo posterior (haciéndose más visible al mirar hacia los lados), o permanente en tumores grandes o más posteriores (1-3).

El estrabismo es el segundo signo en frecuencia y aparece en un 20% de los casos. Si el tumor afecta inicialmente a la mácula, puede detectarse el tumor de forma más precoz, asociándose a enfermedad menos avanzada y favoreciendo la conservación ocular.

Hay otros signos atípicos (bftalmos, glaucoma neovascular, hiphema, celulitis orbitaria aséptica, proptosis,...), en el 20% de los retinoblastomas. En niños mayores, pueden simular uveítis, glaucoma, catarata, traumatismo con hemovítreo y cuerpo extraño intraocular (CEIO); en estos casos si nos planteamos una intervención quirúrgica, podemos provocar la diseminación del tumor.



**Fig. 1:** Leucocoria del OI en una niña con retinoblastoma posterior grande afectando mácula.

## EXAMEN CLÍNICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

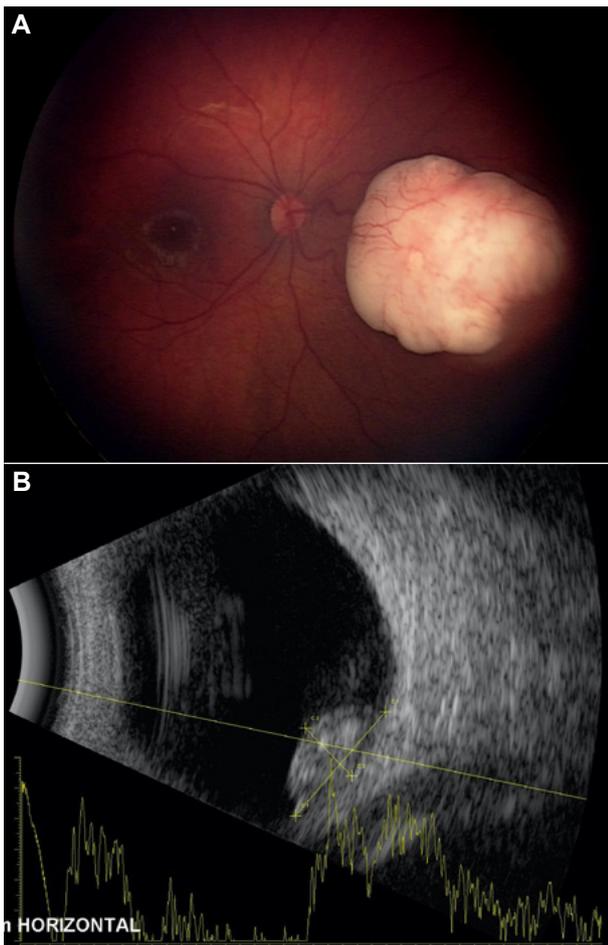
La prueba más útil para el diagnóstico del retinoblastoma es la oftalmoscopia binocular de imagen inversa. Al tratarse de niños muy pequeños, es muy difícil la exploración de la extrema periferia, en donde pueden pasar desapercibidos focos muy pequeños; por este motivo, se debe realizar en quirófano bajo sedación. En el examen del fondo de ojo se puede observar un tumor o múltiples tumores blanquecinos, con afectación uni o bilateral, y en función del estadio, otras alteraciones como la aparición de siembras vítreas o subretinianas, siembras acuosas, desprendimiento de retina exudativo parcial o total, etc. (1-3).

La retinografía y la angiografía fluoresceínica de campo amplio (RetCam, PanoCam, Icon) son de gran utilidad, porque nos ayudan a establecer el diagnóstico y la evolución después de los tratamientos. Esta exploración, al igual que el examen del fondo de ojo, se realiza en el quirófano y bajo anestesia general empleando un sistema manual de captación de imagen. El retinógrafo, además de visualizar la retina, inclinando la lente, nos permite explorar la invasión del cuerpo ciliar, el iris y la cámara anterior. Cuando la edad y la colaboración del paciente lo permita, podemos hacer la exploración del fondo de ojo y la retinografía en consulta con retinógrafos de campo amplio (Clarus, Optomap,...) (figs. 2-9).

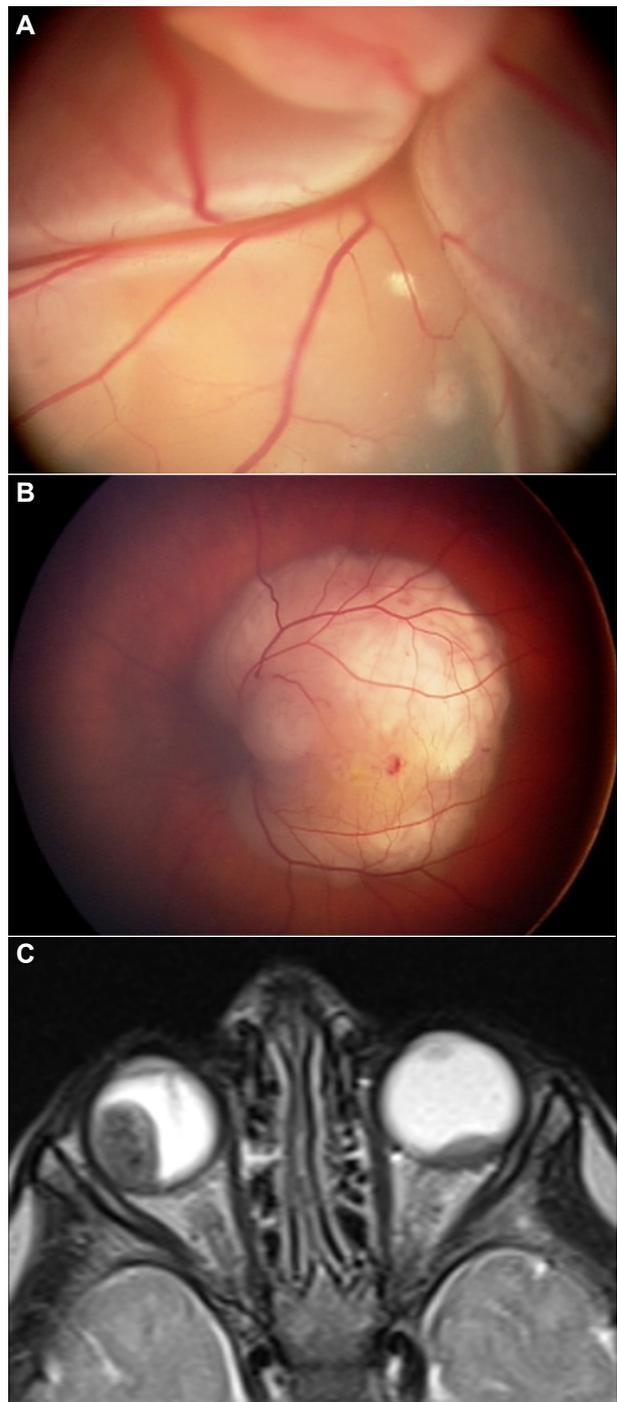
La ecografía ocular en modo A y B muestra las calcificaciones intratumorales, típicas del retinoblastoma aunque no sean patognomónicas del mismo (fig. 3). Esta prueba es completamente inocua y se realiza fácilmente en los niños; si el ecógrafo dispone de grabación de secuencias, es mucho



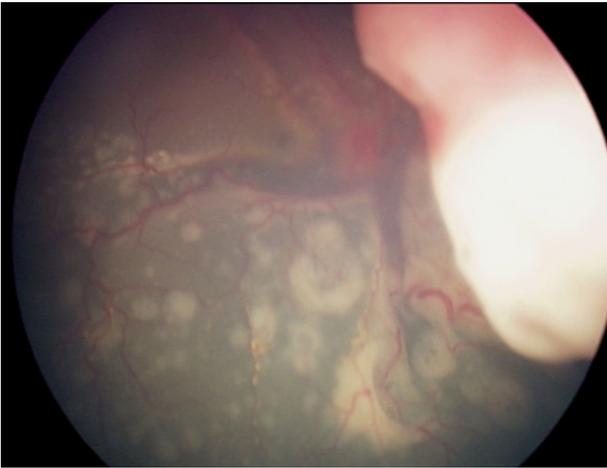
**Fig. 2:** Retinoblastoma grupo A (IRCB) ó cT1aN0M0 (TNMH). Tumor pequeño periférico de 3 mm (\*), alejado >1,5 mm de nervio óptico y fóvea.



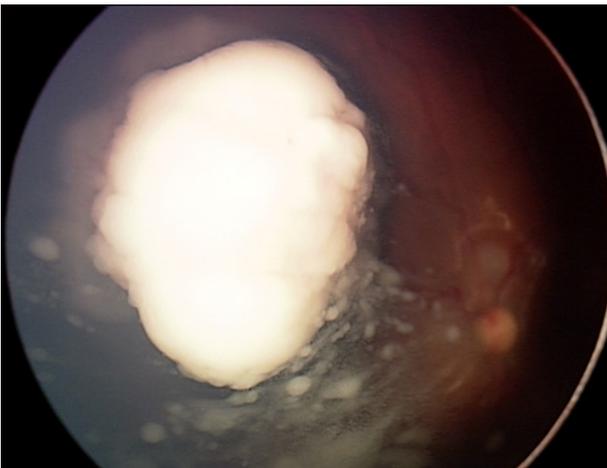
**Fig. 3:** Retinoblastoma grupo B (IRCB) ó cT1bN0M0 (TNMH). **A.** Retinografía con retcam: Tumor nasal mayor de 3 mm, cercano al nervio óptico (pero a >1,5 mm). **B.** Ecografía ocular modo A y B: medición del tumor (base y altura), con presencia de calcificaciones intratumorales hiperecogénicas (pico elevado en modo A).



**Fig. 4:** Retinoblastoma bilateral asimétrico. **A.** Retinoblastoma OD grupo D2 (IRCB) ó cT2bN0M0 (TNMH). Retinografía con retcam: tumor que ocupa la mitad temporal del globo ocular, con siembras subretinianas difusas y DR total retrocristaliniano. **B.** Retinoblastoma OI grupo C (IRCB) ó cT1bN0M0 (TNMH). Retinografía con retcam: tumor mayor de 3 mm que afecta a nervio óptico (sin afectación postlaminar en RMN) y mácula y DR peritumoral a >3 mm del margen del tumor. **C.** Retinoblastoma bilateral asimétrico. En la RMN el tumor es hipointenso en T1, hiperintenso en T2 y tiene un realce con el contraste heterogéneo.

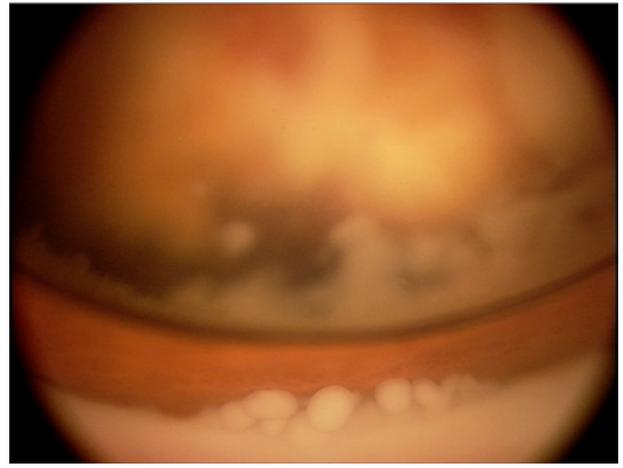


**Fig. 5:** Retinoblastoma OD grupo D2 (IRCB) ó cT2bN0M0 (TNMH). Retinografía con retcam: Gran tumoración nasal con DR total y múltiples **siembras subretinianas difusas**.



**Fig. 6:** Retinoblastoma OI multifocal grupo D1 (IRCB) ó cT2bN0M0 (TNMH). Retinografía con retcam: Gran tumoración nasal, con focos superiores a nervio óptico y fovea, con DR total y múltiples **siembras vítreas difusas** (tipo 1 en polvo; tipo 2 formando esferas; y tipo 3 en nube).

más cómodo porque podemos después seleccionar la mejor imagen y medir los tumores, detectar desprendimiento de retina en retinoblastomas típicos o atípicos (retinoblastoma infiltrante difuso), visualizar los quistes en los retinoblastomas cavitarios, etc. La ecografía realizada al final del embarazo puede detectar focos de retinoblastoma si son lo suficientemente grandes, lo que permite hacer un diagnóstico prenatal. Sobre todo, en retinoblastomas con historia familiar, habría que estar muy atentos para visualizarlos precozmente en el embarazo (con la ecografía), o inmediatamente después del nacimiento (explorando el fondo de ojo).



**Fig. 7:** Retinoblastoma grupo E (IRCB) ó cT3b (TNMH) con gran tumoración retrocristaliniana, siembras subretinianas y vítreas difusas y **siembras acuosas** en cámara anterior y posterior. Retinografía con retcam, inclinando la lente para enfocar iris y cámara anterior.



**Fig. 8:** Retinoblastoma **cavitario** multifocal que rodea todo el nervio óptico y afecta mácula, con cavidades en su interior (\*).

La biomicroscopía ultrasónica (BMU), nos permite valorar con mucha más precisión la invasión del tumor a nivel del cuerpo ciliar, iris y de las cámaras anterior y posterior.

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) nos ayuda a diagnosticar los estadios subclínicos del retinoblastoma cT1a y cT1b (Clasificación TNMH), así como la evolución tras los tratamientos.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo y órbita con y sin contraste, es fundamental para analizar la extensión extraocular del tumor al



**Fig. 9:** Retinoblastoma **infiltrante difuso** con DR total sin calcificaciones intratumorales y telangiectasias similares a la enfermedad de Coats. La anatomía patológica mostraba las células de retinoblastoma formando rosetas de Flexner Wintersteiner. Retinografía de contacto de campo amplio.

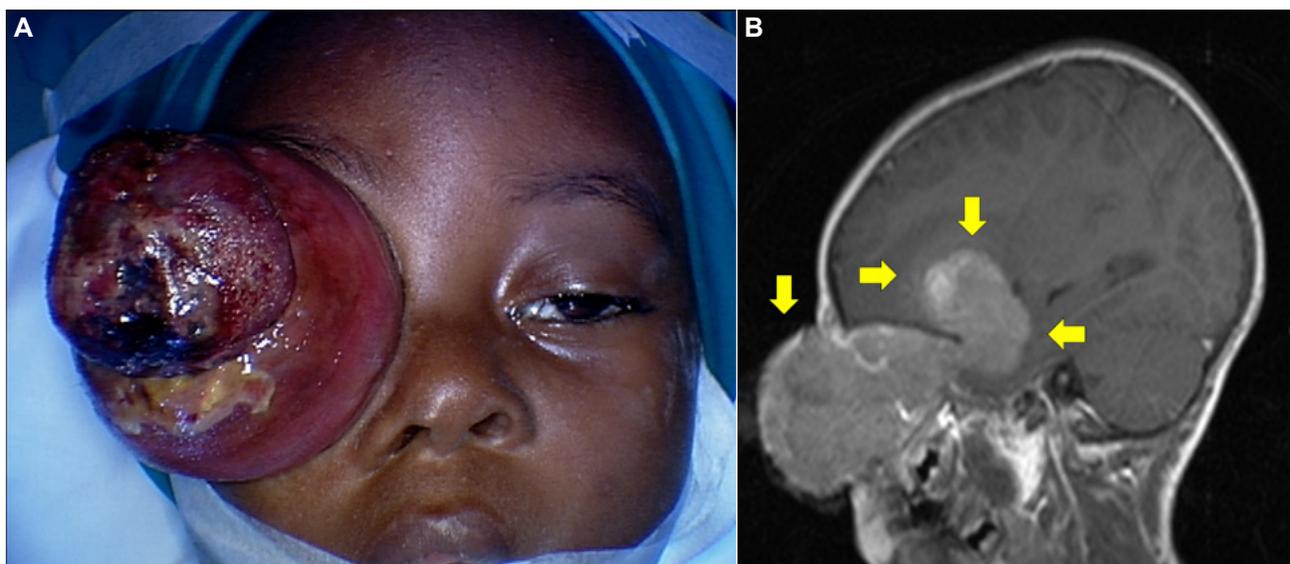
nervio óptico, órbita y SNC (figs. 4 y 10). Aunque la RNM es muy sensible para detectar la afectación del nervio óptico, puede haber microinvasión no apreciable mediante esta prueba, y que solo es evidenciable en la anatomía patológica. La RNM también permite diagnosticar el retinoblastoma trilateral. El retinoblastoma es hipointenso al vítreo en T1

e hiperintenso en T2 y al inyectar el contraste hay un realce heterogéneo. La RNM no emite radiaciones al contrario que la Tomografía Axial Computerizada (TAC), y aunque en la TAC se visualicen mejor las calcificaciones intratumorales, es mejor evitarlo, sobre todo en los retinoblastomas hereditarios, por el riesgo de cáncer secundario.

La determinación enzimática de humor acuoso estaría indicada en casos muy dudosos. Nos planteamos esta técnica cuando simula una endoftalmítis o una uveítis como en el retinoblastoma infiltrante difuso. Un cociente de LDH entre el humor acuoso y el suero  $>1,5$  o  $2$  puede orientarnos a un retinoblastoma, pero no es patognomónico del mismo. La paracentesis se realiza en limbo corneal con aguja de 32G y al extraerla se hace una pauta de triple congelación en la entrada de la punción.

La biopsia vítrea está contraindicada en el retinoblastoma por el elevado riesgo de diseminación extraocular y sólo se realizaría en casos muy seleccionados con una técnica muy cuidadosa, mediante una punción vertical, mediante una aguja de pequeño calibre, a través de córnea periférica, iris, zónula y dirigido hacia la lesión sospechosa.

Si hay sospecha de retinoblastoma extraocular o metastásico, se realizan otras exploraciones como la aspiración biopsia de médula ósea en cresta ilíaca, punción lumbar y gammagrafía ósea entre otras.



**Fig. 10:** Retinoblastoma **metastásico** grupo E (IRCB), IVb (IRSS), cT4bN1M1b2H0 (TNMH). A. Fotografía donde se aprecia tumoralización orbitaria derecha. que protruye hacia el exterior y el interior (a). B. Retinoblastoma metastásico. RMN de cráneo y órbita con y sin contraste (corte sagital): el tumor infiltra el globo ocular, la musculatura ocular extrínseca, el nervio óptico (N.O.) y el sistema supraselar, cruzando la línea media y el quiasma y N.O izquierdo, e invadiendo silla turca, seno cavernoso y lóbulo frontal.

## CLASIFICACIÓN DEL RETINOBLASTOMA

La incorporación de nuevos tratamientos y de los resultados obtenidos, ha ido modificando la clasificación del retinoblastoma, mejorando la correlación de los estadios con el objetivo final de mejorar la conservación de la visión, del globo ocular y de la supervivencia. Las diferentes clasificaciones se establecen definiendo grupos en función del pronóstico del globo ocular, y estadios en relación con la supervivencia global.

En 1963, Reese-Ellsworth estableció la clasificación en 5 grupos, cuando el tratamiento conservador utilizado era la radioterapia externa (RTE)(4). Los efectos secundarios de la RTE (catarata, retinopatía por radiación, hemovítreo, glaucoma, asimetría facial, cánceres secundarios,...) han hecho que se abandone este tratamiento, salvo en casos muy excepcionales.

La introducción de la quimioterapia sistémica, que conseguía una gran disminución del tumor, asociada a tratamientos locales de consolidación, supuso un gran avance a partir de 1990. En 2005, Murphree (5) publica la clasificación internacional del retinoblastoma (IIRC; *International Intraocular Retinoblastoma Classification*) en tumores intraoculares sin tratamiento previo, modificada levemente en 2006 por Shields y cols. (6)(IRCB; *International*

*Classification of Retinoblastoma*). Establece 5 grupos (A, B, C, D y E), en función del tamaño tumoral, la localización, la presencia de siembras vítreas o subretinianas y de desprendimiento de retina asociado. Nos va a permitir valorar la eficacia de la quimioterapia sistémica y de los tratamientos locales (termoterapia, crioterapia, braquiterapia,...) en cada uno de los grupos (tabla 1).

Chantada y cols. en 2006, establece una nueva clasificación del retinoblastoma (IRSS; *International Retinoblastoma Staging System*), incluyendo la enfermedad extraocular y su influencia en la supervivencia global. Establece cinco estadios (0, I, II, III, IV), teniendo en cuenta la clínica, pruebas de imagen, el estudio de extensión y la anatomía patológica (tabla 2)(7).

En 2017, se establece una nueva clasificación del retinoblastoma, TNMH (T, tumor primario; N, ganglios linfáticos; M, metástasis; H, herencia), introduciendo, con respecto a las anteriores clasificaciones, el factor de la herencia, fundamental para el seguimiento de los pacientes con retinoblastoma (tabla 3)(8). La unificación de la clasificación utilizada es primordial para poder comparar los estudios y establecer protocolos de actuación consensuados, por lo que esta última se utiliza cada vez más en la mayor parte de los centros.

**Tabla 1. Clasificación internacional del retinoblastoma (IRCB): establece grupos en función del pronóstico de conservación del globo ocular**

Clasificación Internacional del Retinoblastoma (IRCB): grupos. Shields y cols. 2006 (6)				
Grupo	Tamaño (m.m.)	Localización	Siembra Vítreo ó subretiniana	DR: Líquido subretiniano claro
A	≤ 3 base ó altura	RETINIANO, alejado: N. Óptico: ≥1,5 mm (1 DD) Fóvea: ≥3 mm (2 DD)	NO	NO
B	>3 base ó altura	RETINIANO, cercano: N. Óptico: <1,5 mm (1 DD) Fóvea: <3 mm (2 DD)	NO	≤3 mm del margen del tumor
C			FOCAL: ≤3 mm. del tumor Vítrea (C1), Subretiniana (C2) ó ambas (C3)	>3 mm del margen del tumor: <1 cuadrante
D			DIFUSA: >3 mm. del tumor Vítrea (D1), Subretiniana (D2) ó ambas (D3)	>3 mm del margen del tumor: Total
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retinoblastoma &gt; 50% globo</li> <li>- Tocando el cristalino</li> <li>- Glaucoma neovascular</li> <li>- Vítreo anterior: cuerpo ciliar ó segmento anterior</li> <li>- RB infiltrante difuso</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia: cámara anterior, vítrea ó subretiniana</li> <li>- Necrosis tumoral: celulitis orbitaria aséptica</li> <li>- Invasión N. Óptico postlamina, coroides (&gt;2 mm), esclera y órbita</li> <li>- <i>Ptisis bulbi</i></li> </ul>	

**Tabla 2. Clasificación internacional del retinoblastoma IRSS (International Retinoblastoma Staging System): establece estadios en función de la supervivencia global de los pacientes**

Clasificación internacional retinoblastoma: Pacientes. Estadios. IRSS (International Retinoblastoma Staging System) Chantada y cols. 2006 (7)				Observaciones	
<b>0</b>	Sólo tumor intraocular			+/- Enucleado	
<b>I</b>	Tumor completamente eliminado por enucleación			Ojo enucleado: +/- <b>patología alto riesgo</b> Ojo no enucleado: +/- <b>RB</b>	
<b>II</b>	Tumor orbitario residual			Tumor <b>microscópico</b> borde de resección de N.O.	
<b>III</b>	Enfermedad regional evidente	a	<b>Orbitaria</b>	Diagnóstico clínico o por neuroimagen	
		b	<b>Ganglios linfáticos</b> preauriculares o cervicales		
<b>IV</b>	Enfermedad <b>metastásica:</b> Hueso, Médula ósea, Hígado ...	a	Sin afectación del SNC	1	Única
				2	Múltiple
		b	Afectación SNC	1	Prequiasmática
				2	Masa SNC
				3	Afectación leptomeníngea

N.O: Nervio Óptico. RB: retinoblastoma. SNC: Sistema Nervioso Central

**Tabla 3. Clasificación del retinoblastoma TNMH clínica y anatomopatológica, introduciendo la herencia como un factor fundamental para el pronóstico, seguimiento y consejo genético**

Estadios	Clasificación TNMH (8ª Edición. Mallipatna y cols. 2017). Descripción (8)				
<b>TX</b>	No se puede detectar el tumor intraocular primario				
<b>TO</b>	No evidencia de tumor intraocular primario				
<b>cT1</b>	Tumor o Tumores <b>intraretinianos</b> con <b>líquido subretiniano</b> ≤5 mm de la base del tumor				
	a	Tumores ≤3 mm y alejados >1,5 mm del n. óptico y fóvea	Subclínico OCT	<b>scT1a</b>	>1,5 mm N.O. y >3 mm fóvea
	b	Tumores >3 mm o a <1,5 mm del n. óptico y fóvea		<b>scT1b</b>	<1,5 mm N.O. y <3 mm fóvea
<b>cT2</b>	Tumor o tumores intraoculares con <b>DR</b> (desprendimiento retina), <b>siembras vítreas o subretinianas</b>				
	a	<b>DR</b> > 5 mm de la base del tumor			
	b	<b>Siembras vítreas</b> o/y subretinianas			
<b>cT3</b>	Tumor o <b>tumores intraoculares avanzados</b>				
	a	<i>Ptisis bulbi</i> o <i>pre-ptisis</i>			
	b	Invasión del tumor de coroides, pars plana, cuerpo ciliar, cristalino, zónula, iris o cámara anterior			
	c	Aumento de PIO, con NVC (neovascularización coroidea) y/o buftalmos			
	d	Hiphema y/o Hemovítreo masivo			
	e	Celulitis hemorrágica aséptica			
<b>cT4</b>	Tumor extraocular afectando órbita, incluido N.O. (nervio óptico)				
	a	<b>Evidencia Radiológica</b> de afectación del N.O. retrobulbar o engrosamiento del N.O.			
	b	Tumor <b>clínicamente evidente</b> con proptosis y/o masa orbitaria			

(Continúa en pág. siguiente)

**Tabla 3 (Cont.). Clasificación del retinoblastoma TNMH clínica y anatomopatológica, introduciendo la herencia como un factor fundamental para el pronóstico, seguimiento y consejo genético**

cNX	<b>Ganglios linfáticos regionales no evaluados</b>	
cN0	No afectación de ganglios linfáticos	
cN1	Afectación de ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares y cervicales	
cM1	Metástasis a distancia sin confirmación microscópica	
	a	Cualquier localización a distancia (médula ósea, hígado,...) en tests clínicos o radiológicos
	b	SNC en pruebas radiológicas. No incluido RB trilateral
pM1	<b>Metástasis a distancia con confirmación microscópica</b>	
	a	Cualquier localización a distancia ( <b>médula ósea, hígado,...</b> )
	b	<b>SNC ó LCR</b>
<b>H</b>	<b>Herencia</b>	
	HX	<b>Desconocida</b> alteración del <b>gen RB1</b>
	H0	Gen RB1 <b>Normal</b> en sangre en tests de alta sensibilidad
	H1	<b>Mutación</b> del gen RB1. RB <b>bilateral</b> . RB con tumor neuroectodérmico primitivo intracraneal (RB trilateral, ...). RB <b>familiar</b>
pTX	Evidencia <b>desconocida</b> de tumor intraocular	
pTO	No evidencia de tumor intraocular	
pT1	Tumor(es) <b>intraretinianos sin invasión local</b> o sin invasión coroidea focal o afectación del N.O. pre o intralaminar	
pT2	Tumor(es) <b>intraoculares con invasión local</b>	
	a	Invasión coroidea focal o afectación del N.O. pre o intralaminar
	b	Invasión del estroma del iris y/o malla trabecular y/o canal de Schlemm
pT3	Tumor(es) <b>intraoculares con invasión local significativa</b>	
	a	<b>Invasión coroidea masiva</b> (> 3 mm de diámetro mayor, ó focos múltiples ó afectación coroidea focal >3 mm en su totalidad, ó invasión coroidea focal de grosor completo)
	b	Invasión <b>retrolaminar</b> del N.O., sin afectar el borde de resección
	c	Invasión de grosor <b>parcial</b> de la <b>esclera</b> dentro de los 2/3 internos
	d	Invasión de grosor total de la esclera dentro del 1/3 externo y/o invasión del interior o alrededores de los canales emisarios
pT4	Tumor <b>extraocular</b> . Invasión del extremo reseado del N.O., en el espacio meníngeo alrededor del N.O., invasión escleral de grosor completo con invasión de la episclera, tejido adiposo, músculos extraoculares, hueso, conjuntiva o párpados	

DR: desprendimiento de retina. LCR: líquido cefalorraquídeo. N.O.: nervio óptico. sc: subclínico. NVC: neovascularización coroidea. OCT: Tomografía de coherencia óptica. p: patológico. PIO: presión introcular. SNC: sistema nervioso central.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la multitud de cuadros clínicos que pueden presentar leucocoria (alteraciones del desarrollo, alteraciones vasculares, patologías inflamatorias e infecciosas, tumores,...) (tabla 4). Como se refleja en la tabla 4, las patologías más frecuentes son la vasculatura fetal persistente (VFP; 28%) (figs. 11-13), la en-

fermedad de Coats (16%) (fig. 14) y la toxocariasis (16%) (fig. 15). La diferenciación de estos tres cuadros (9) se detalla en la tabla 5. Se muestran también otras imágenes de algunas enfermedades que manifiestan leucocoria (figs. 16-22), como: coloboma, pliegue retiniano congénito, persistencia de fibras de mielina, síndrome de Morning Glory, catarata congénita, retinopatía de la prematuridad, angioma capilar, etc.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del retinoblastoma con las otras causas de leucocoria

1. Alteraciones del desarrollo	2. Alteraciones vasculares	4. Tumores	5. Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> <li>- VFP (VPHP). 28%</li> <li>- Coloboma posterior</li> <li>- Pliegues retinianos congénitos</li> <li>- Persistencia de fibras de mielina</li> <li>- Sd. de Morning Glory</li> <li>- Displasia retiniana</li> <li>- Catarata congénita</li> <li>- Retinosquisis congénita</li> <li>- Incontinencia pigmenti</li> <li>- Enfermedad de Norrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de <b>Coats</b>. 16%</li> <li>- Retinopatía de la prematuridad</li> <li>- Vitreoretinopatía exudativa familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hamartoma astrocítico retiniano</li> <li>- Meduloepitelioma</li> <li>- Gliomeuroma</li> <li>- Hemangioma coroideo</li> <li>- Hemangioma capilar retiniano</li> <li>- Hamartoma retiniano combinado</li> <li>- Leucemia aguda</li> <li>- Xantogranuloma juvenil</li> <li>- Melanoma coroideo amelanótico</li> <li>- Coristoma retiniano. Tejido cerebral heterotópico</li> <li>- Coristoma coroideo. Osteoma coroideo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DR regmatógeno</li> <li>- HV</li> <li>- Trauma</li> <li>- Estrabismo (Fenómeno de Brückner)</li> <li>- Opacidad corneal congénita</li> </ul>
	<b>3. Patología inflamatoria e infecciosa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Toxocariasis</b> ocular. 16%</li> <li>- Toxoplasmosis congénita</li> <li>- Retinitis por CMV congénita</li> <li>- Retinitis por herpes simple</li> <li>- Endoftalmitis endógena o metastásica</li> <li>- Celulitis orbitaria</li> <li>- Cisticercosis intraocular</li> </ul>		

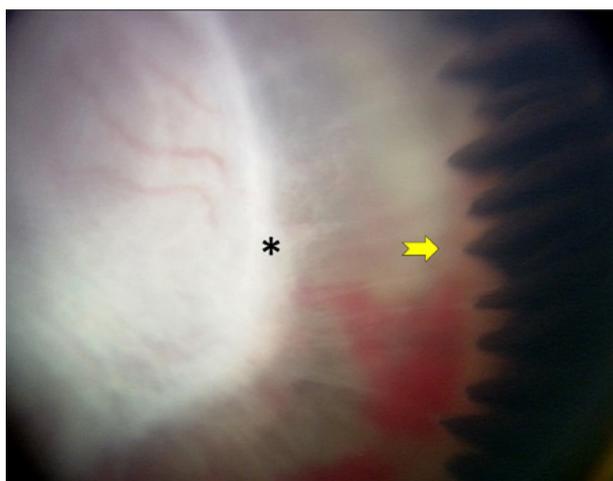
CMV: citomegalovirus. Sd.: Síndrome. VFP: Vasculatura fetal persistente. VPHP: Vítreo primario hiperplásico persistente

## RETINOBLASTOMA TRILATERAL

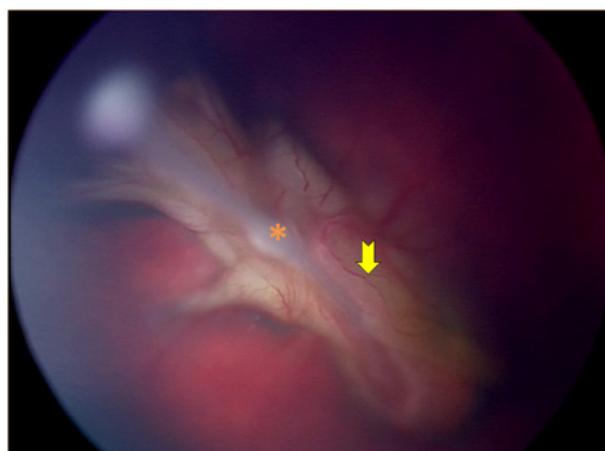
Los pacientes con retinoblastoma hereditario, pueden tener tumor intracraneal en un 3,5% de los casos, la mayoría a nivel de la glándula pineal y con menor frecuencia, en la región supra o paraselar (2,10). Los quistes de la glándula pineal, son muy frecuentes en los niños, pero las características radiológicas de la RMN (aumento de tamaño de la glándula pineal, hipointensos en T1, isointensos en T2, con una fina pared que se intensifica tras el contraste

con gadolinio, sin estructura nodular), nos permiten distinguirlos de los pinealoblastomas (11,12). Pero hay que tener en cuenta, que los pinealoblastomas también pueden tener una parte quística.

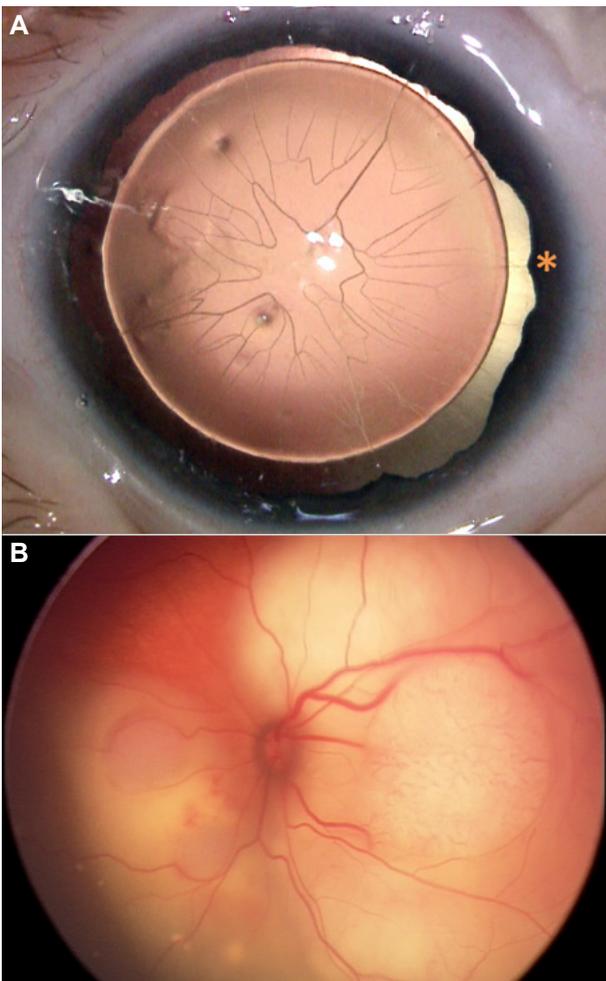
El 95% de los retinoblastomas trilaterales, se diagnostican antes de los 5 años. Cuando el pinealoblastoma se diagnostica simultáneamente con el tumor ocular, suelen ser de menor tamaño, asintomáticos y de mejor pronóstico que cuando se realiza de forma tardía, lo que plantea la posibilidad de realizar controles para detectarlo más precozmente.



**Fig. 11:** Diagnóstico diferencial. Vasculatura fetal persistente (VFP) anterior con tejido fibrovascular (\*) que tracciona y elonga los procesos ciliares (flecha).



**Fig. 12:** Diagnóstico diferencial. Vasculatura fetal persistente (VFP) posterior con persistencia de arteria hialoidea completa (\*) y desprendimiento de retina posterior (flecha).

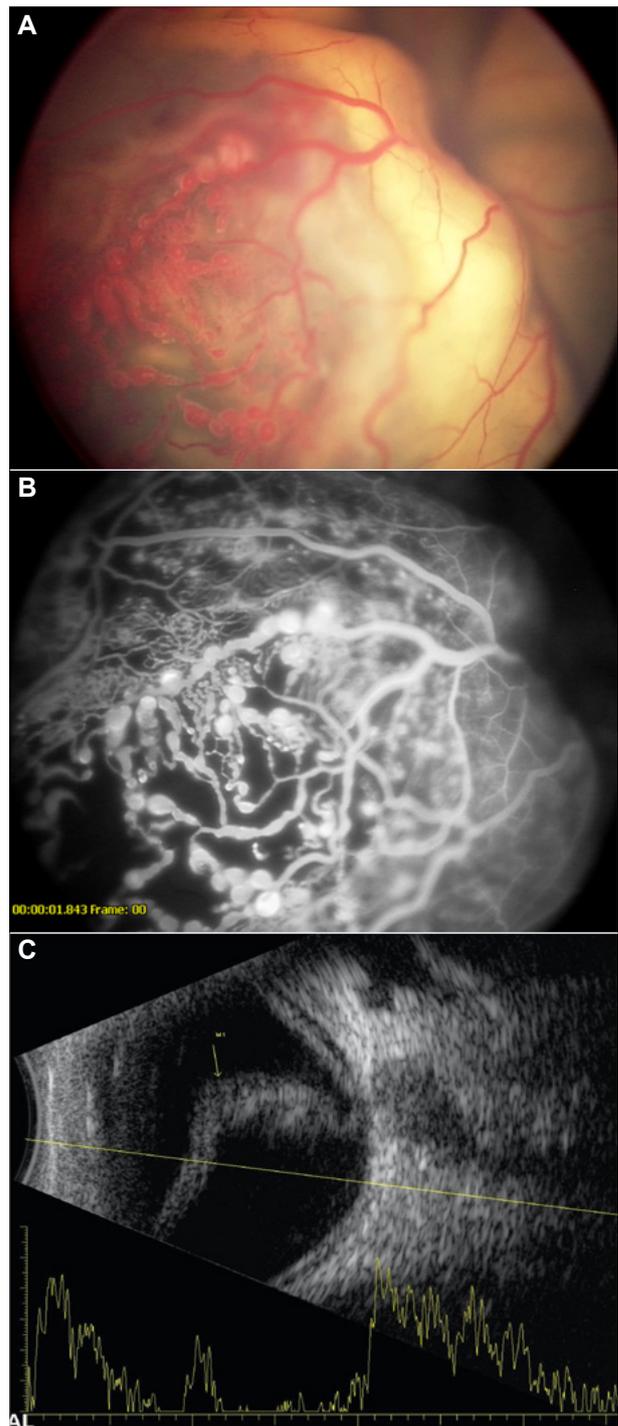


**Fig. 13:** Diagnóstico diferencial **A.** VFP anterior con vasos pupilares persistentes, asociado a aniridia(\*) y retinoblastoma en el mismo ojo **(B).** Retinoblastoma multifocal con foco posterior grande que afecta mácula y rodea el borde temporal del nervio óptico. Desprendimiento de retina asociado.

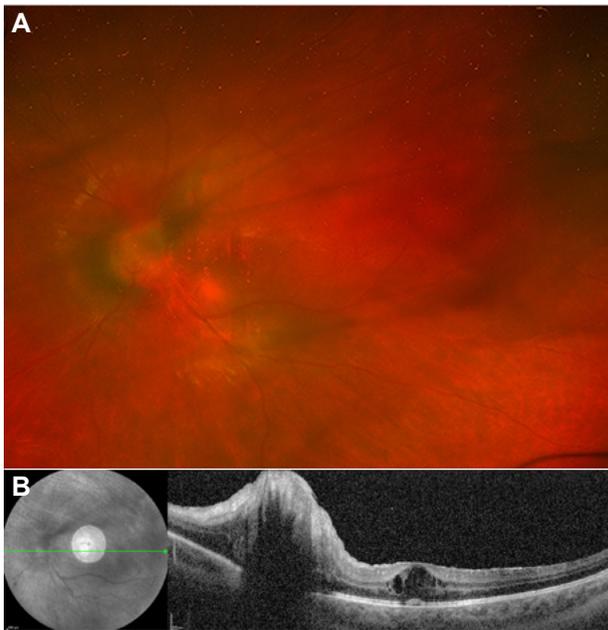
### RETINOBLASTOMA METASTÁSICO

Aunque es muy poco frecuente en los países desarrollados, en los países subdesarrollados es la principal causa de muerte. Las metástasis se localizan en SNC, hueso, médula ósea o ganglios linfáticos, y pueden ser asintomáticos o sintomáticos (fig.10)(2).

Las metástasis en **SNC**, se pueden producir por extensión directa a través del nervio óptico o del espacio subaracnoideo (diseminación leptomeníngea), por diseminación hematógona en parénquima y médula espinal y a través de los huesos faciales. En estos pacientes, la hipertensión intracraneal provoca cefalea, irritabilidad, vómitos, disminución de AV, y en algunas ocasiones, alteraciones neurológicas.



**Fig. 14:** **A.** Diagnóstico diferencial. **Enfermedad de Coats** OD con desprendimiento de retina (DR) en embudo, por exudación lipídica extensa que provoca xantocoria (reflejo pupilar amarillento) En la retinografía **(A)** y angiografía fluoresceínica (AGF; **B)** con retcam, se observan áreas de no perfusión capilar y telangiectasias capilares y venosas con dilataciones saculares, en toda la retina periférica y ecuatorial, sobre todo temporal. **B.** Enfermedad de Coats. AFG retcam. **C.** Enfermedad de Coats. La Ecografía ocular muestra el DR total con retina engrosada, sin calcificaciones.



**Fig. 15:** Diagnóstico diferencial. **Toxocariasis** OI. **A.** Granuloma blanquecino posterior, en nervio óptico (N.O.) superior y en el borde del mismo, con membrana epirretiniana que provoca tracción sobre el N.O. y la mácula (edema macular). Vitritis focal. Retinografía de campo amplio Optos California. *Cortesía J. M. Cubero Parra.* **B.** Toxocariasis OI. Tomografía de coherencia óptica donde se aprecia el granuloma, la membrana epirretiniana y el edema macular. *Cortesía J. M. Cubero Parra.*

El diagnóstico se realiza con punción aspiración de líquido cefalorraquídeo, en cuya citología se detectan agrupaciones de células de retinoblastoma, que debe confirmarse con inmunocitología para GD2 o CRX, o si no se dispone de esta técnica, con citometría de flujo.

Las metástasis óseas pueden localizarse, en los huesos largos como una masa palpable y dolorosa, en los huesos de la cara y en el cráneo.

La invasión de la médula ósea puede provocar trombocitopenia y otras alteraciones hematológicas y se diagnostica con biopsia (realizando al menos dos aspirados y dos biopsias, con técnicas de inmunocitología para detectar GR2 o CRX), RMN o PET (Tomografía por Emisión de Positrones).

## SEGUNDOS TUMORES

Los pacientes con retinoblastoma hereditario, familiar o esporádico, portadores de la mutación en el gen RB1 (Germinal), tienen una mayor incidencia de segundos tumores a lo largo de la vida (13-20%). Se localizan en cráneo, huesos, partes blandas, cavidad nasal, piel, órbita, cerebro,

**Tabla 5. Diagnóstico diferencial del retinoblastoma con los cuadros más frecuentes: Vasculatura fetal persistente (28%), enfermedad de Coats (16%) y toxocariasis ocular (16%)**

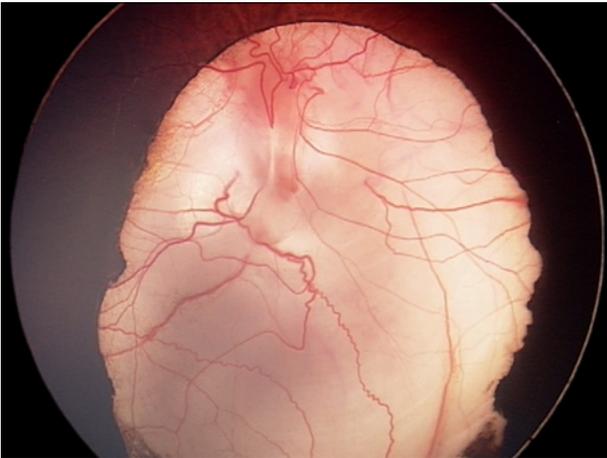
Características	Retinoblastoma	Vasculatura fetal persistente (VFP)	Enfermedad de COATS	Toxocariasis ocular
<b>Historia</b>				
<b>Familiar</b>	10%	La mayoría esporádicos	Esporádicos	Esporádicos
<b>Geofagia</b>	-	-	-	+
<b>Exposición gatos y perros</b>	-	-	-	+
<b>Media edad de aparición (años)</b>	1,5	Al nacer	5	7,5
<b>Sexo</b>	Hombres = Mujeres	Hombres = Mujeres	> Hombres/Mujeres	Hombres = Mujeres
<b>Lateralidad</b>	Unilateral o Bilateral	> Unilateral	> Unilateral	> Unilateral
<b>Alteraciones oculares</b>				
<b>Leucocoria</b>	+(90%)	+	Xantocoria	+
<b>Estrabismo</b>	+(19%)	+	+	+
<b>Microftalmos</b>	-	+	-	-
<b>Microcórnea</b>	-	+	-	-
<b>Cámara anterior</b>	Pseudohipopion. Raro	Estrecha	Colesterolosis. Rara	+/- Células
<b>Catarata</b>	-	+	-	-

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 5 (Cont.). Diagnóstico diferencial del retinoblastoma con los cuadros más frecuentes: Vasculatura fetal persistente (28%), enfermedad de Coats (16%) y toxocariasis ocular (16%)

Características	Retinoblastoma	Vasculatura fetal persistente (VFP)	Enfermedad de COATS	Toxocariasis ocular	
Procesos ciliares	Normal	Elongados	Normal	Normal	
Vítreo	Siembras vítreas	Persistencia de arteria hialoidea	Claro	+/- Vitritis localizada	
Masa intraocular	Masa intraretiniana blanca con arteria nutricia dilatada y vena de drenaje tortuosa	Masa retrolental de tejido fibrovascular blanco-rosado	No masa intraretiniana. Rara vez: nódulo gliótico subretiniano	Granuloma intra o subretiniano blanquecino, posterior o periférico con tracción a mácula ó N. óptico	
Vasos retinianos	Arteria nutricia dilatada y vena de drenaje tortuosa dentro de la masa	Tracción de los vasos retinianos	Vasos dilatados y tortuosos con telangiectasia	Tracción de los vasos retinianos hacia el granuloma	
Exudación retiniana	-	-	+	-	
D.R.	Exudativo con siembras subretinianas blancas	Traccional	Exudativo con cristales de colesterol blanco amarillentos	Traccional	
<b>Pruebas diagnósticas</b>					
Ecografía ocular	Masa retiniana sólida con calcificaciones intratumorales hiperecogénicas	Microftalmos. Persistencia de arteria hialoidea. D.R. No calcificación. No masa sólida retiniana	DR. Rara vez: calcificación lineal a nivel del EPR	Masa retiniana sólida. DR. No calcificación	
Tomografía computerizada (TC)	Masa intraocular hiperatenuada con calcificaciones intratumorales. DR	Masa retrolental hiperatenuada en forma de S en ojo microftálmico. Vítreo hiperatenuado. DR No calcificación	Exudado lipoproteínico hiperatenuado subretiniano. DR No calcificación	Masa hiperatenuada con adelgazamiento úveo-escleral focal	
Resonancia magnética nuclear (RMN)	T1	Masa: Isointensa o ligeramente hiperintensa al vítreo	Masa retrolental en forma de S Hipointensa a Isointensa	Hiperintenso (exudado subretiniano lipoproteínico)	Granuloma: Isointenso
	T2	Hipointensa	Hiperintensa	Hiperintenso	Hiperintenso ó Hipointenso (tejido fibroso denso)
AFG Angiografía fluoresceínica	Fase arterial: llenado rápido de los vasos sanguíneos finos dentro del tumor Fase venosa: Extravasación de los vasos dentro del tumor Fases tardías: Hiperfluorescencia del tumor bien definido	Fase arterial y venosa: tortuosidad de los vasos retinianos Fase tardía: Hiperfluorescencia de la masa retrolental sin extravasación	Fase arterial y venosa: áreas de no perfusión capilar, telangiectasias capilares y venosas con dilataciones saculares Fases tardías: Extravasación del colorante	Fase tardía: Granuloma retiniano hiperfluorescente con extravasación de la fluoresceína	
Eosinofilia periférica	-	-	-	+	
ELISA	-	-	-	Toxocara perro o gato	
Tests genéticos	Mutación gen RB1 localizado en gen 13q14	+/- Mutación gen NDP localizado en gen Xp11,4	+/- Mutación somática gen NDP localizado en gen Xp11,4	-	
Características sistémicas	-	-	-	Larva migratoria visceral	

DR: Desprendimiento de retina. EPR: epitelio pigmentario de la retina



**Fig. 16:** Diagnóstico diferencial. **Coloboma** del OD de retina (afectando mácula), coroides y nervio óptico. Retinografía de campo amplio con retcam.

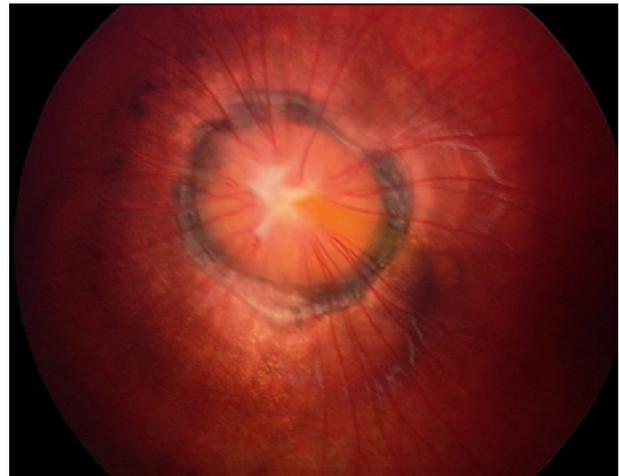


**Fig. 17:** Diagnóstico diferencial. **Pliegue retiniano congénito** desde el nervio óptico hasta retina periférica superior de 11 a 1 horas. Retinografía de campo amplio Clarus.

mama, vejiga y pulmón. Los más frecuentes son: el Sarcoma (68%; edad media 13 años), Carcinoma (14%; edad media 29 años), Melanoma: 8%; edad media 27 años) y la leucemia y el linfoma (4%)(2,13). El riesgo se incrementa tras RTE dando lugar a cánceres óseos y sarcomas de partes blandas, sobre todo si es el niño es <1 año. El seguimiento debe hacerse de forma estrecha con protocolos que varían de unos centros a otros, desde



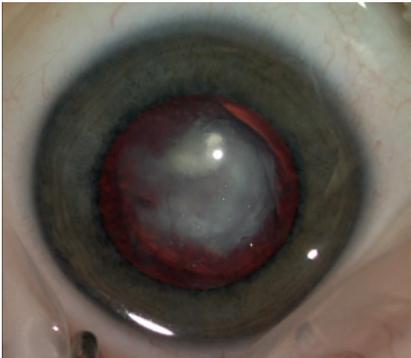
**Fig. 18:** Diagnóstico diferencial. **Persistencia de fibras de mielina** en OD, rodeando el nervio óptico y extendiéndose a arcadas. Retinografía de campo amplio Clarus.



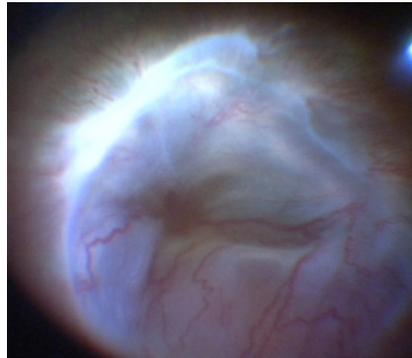
**Fig. 19:** Diagnóstico diferencial. **Síndrome de Morning Glory**. Retinografía de campo amplio Retcam.

el screening anual con RMN de cabeza o cuerpo completo, hasta exploraciones complementarias solamente cuando estén indicadas.

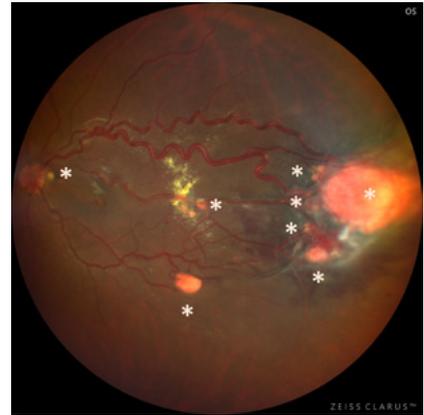
Por el contrario, en los retinoblastomas no hereditarios esporádicos, con mutación somática tanto primaria como secundaria del gen RB1, la incidencia de segundos tumores es del 1,2-1,8%, comparable a la población general, por lo que el seguimiento no necesita ser tan estrecho.



**Fig. 20:** Diagnóstico diferencial. **Catarata congénita.**



**Fig. 21:** Diagnóstico diferencial. **Retinopatía de la prematuridad con DR total.**



**Fig. 22:** Diagnóstico diferencial. **Angiomas capilares múltiples posteriores y periféricos (\*).** Retinografía campo amplio (Clarus).

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los niños con retinoblastoma pueden presentar leucocoria (60%), estrabismo (20%) o signos atípicos (20%).
- La exploración del fondo de ojo con oftalmoscopia binocular bajo sedación es fundamental para el diagnóstico.
- La ecografía ocular, BMU, retinografía y AFG de campo amplio, RMN, PET, TAC, punción lumbar, biopsia aspiración de médula ósea, estudio anatomopatológico y genético, nos permiten confirmar el diagnóstico, realizar el estadiaje, valorar las alternativas de tratamiento, establecer protocolos de seguimiento y diferenciarlo de las otras causas de leucocoria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Català-Mora J, Correa-Llano MG, Martín-Begué N, Suñol M, Restrepo C, Sola T, Chantada G. Retinoblastoma. En Update en oncología ocular. Caminal JM, Català-Mora J, Lorenzo D. *Annals d'Oftalmologia* 2018; 26(3): 274-295.
2. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D, Maeder P, Moll AC, Carcaboso AM, Moulin A, Schaiquevich P, Bergin C, Dyson PJ, Houghton S, Puccinelli F, Vial Y, Gaillard MC, Stathopoulos C. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. «Alive, with good vision and no comorbidity». *Prog Retin Eye Res.* 2019 Nov; 73: 100764. Erratum in: *Prog Retin Eye Res.* 2020 Apr 8; 100857. PMID: 31173880.
3. Espejo F, Relimpio I, Fernández-Teijeiro A, Angeles R, Díaz MJ, Coca L, Terrón JA, Míguez C, Caparrós C, Guerra A, Ariza MA, Cabezas D, Palomino P, Espínola C. Diagnóstico y clasificación del retinoblastoma. *Acta estrabológica.* Vol 39. Julio- Diciembre 2010; 213-268.
4. Reese, A.B., Ellsworth, R.M., 1963. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 67, 164-172.
5. Linn Murphree, A., 2005. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 18, 41-53 (viii).
6. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006; 113(12): 2276-80.
7. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, Grundy R, Clare Standard FF, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47(6): 801-5.
8. Mallipatna, A.C et al. Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.0.819-31.
9. Kaliki S, Shields CL. Differential diagnosis of retinoblastoma. En *Retinoblastoma.* Ramasubramanian A, Shields CL. JP Medical Ltd, 2012.ISBN 978-93-5025-784-5. Pág. 47-60.
10. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014 Sep; 15(10): 1157-67.
11. Whitehead MT, Oh CC, Choudhri AF. Incidental pineal cysts in children who undergo 3-T MRI. *Pediatr Radiol.* 2013 Dec; 43(12): 1577-83.
12. de Jong MC, de Graaf P, Brisse HJ, Galluzzi P, Görcke SL, Moll AC, Munier FL, Popovic MB, Moulin AP, Binaghi S, Castelijns JA, Maeder P; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). The potential of 3T high-resolution magnetic resonance imaging for diagnosis, staging, and follow-up of retinoblastoma. *Surv Ophthalmol.* 2015 Jul-Aug; 60(4): 346-55.
13. Woo KI, Harbour JW. Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma: association between age at onset and tumor type. *Arch Ophthalmol.* 2010 Jul; 128(7): 865-70.