

CAPÍTULO

5.9

Retinoblastoma. Patrones de crecimiento y siembras

Oriana D'Anna Mardero, Jesús Peralta Calvo, Javier Francisco Coca Robinot

ENDOFÍTICO, EXOFÍTICO, MIXTO

Los patrones de crecimiento clásicos del retinoblastoma se establecieron en 1869, dividiéndolo en dos subtipos según su apariencia clínica: endofítico y exofítico (1). Munier en 2019 describió hasta 6 patrones de crecimiento: endofítico, exofítico, cavitario, difuso infiltrativo, anterior difuso y con regresión espontánea (2).

Los endofíticos tienen un crecimiento central hacia el vítreo, con apariencia blanquecina, disrupción de la vasculatura retiniana suprayacente, irregularidades y nodularidad, similar a una «coliflor» (figs. 1 y 2)(1-3). Si un tumor endofítico sigue creciendo, suele generar siembras vítreas (SV) por dos mecanismos: infiltración de la membrana limitante interna (MLI) y de la hialoides en el ápex tumoral (generando SV) o en la base del tumor, debido a desprendimiento hialoideo (generando siembras retrohialoideas)(1,2).

Por otro lado, los exofíticos suelen crecer hacia el espacio subretiniano, siendo más difícil delimitar la tumoración como tal, con un aspecto grisáceo-traslúcido. Al crecer, suelen causar desprendimiento de retina (DR) y se asocian a siembras subretinianas (SSR) (fig. 3)(1,4). Algunos retinoblastomas muestran características endofíticas y exofíticas simultáneamente, teniendo un patrón de crecimiento mixto (3). En cuanto al diagnóstico diferencial, los tumores endofíticos pueden confundirse con hamartomas astrocíticos y los exofíticos con enfermedad de Coats, persistencia de la vasculatura fetal posterior y retinopatía de la prematuridad o displasia retiniana (1,3). Palazzi y colaboradores publicaron en 1990 una serie de 297 ojos enucleados, encontrando que el patrón endofítico era más prevalente, mismos hallazgos obtenidos por Reese en 1976 y posteriormente por Nawaiseh en 2015 (1,3). Por otro lado, no encontraron diferencias en cuanto al

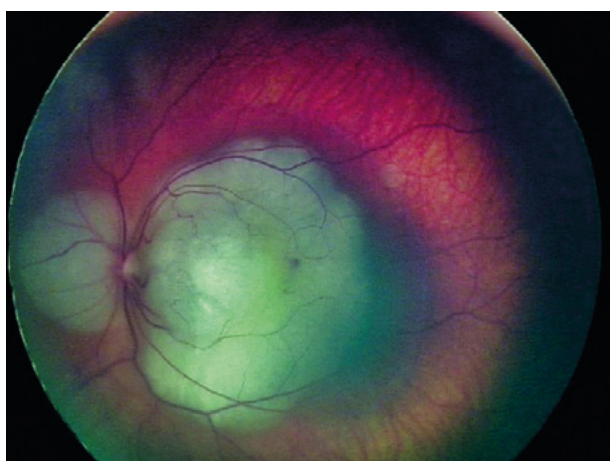


Fig. 1: Retinografía de ojo izquierdo con dos focos de retinoblastoma con patrón de crecimiento endofítico, uno más pequeño nasal al nervio óptico y otro mayor temporal al mismo, que compromete toda el área macular.

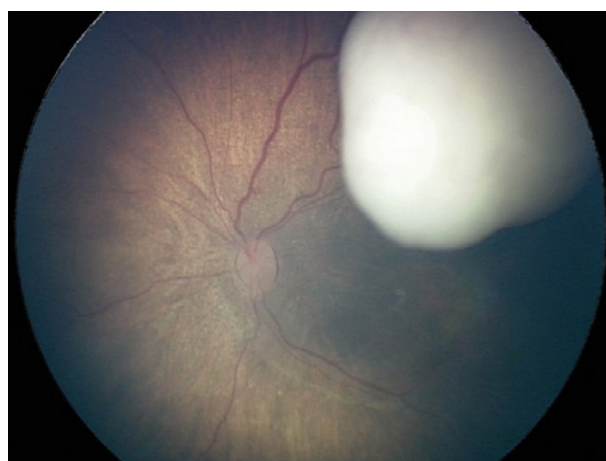


Fig. 2: Retinografía de ojo izquierdo con tumoración única de retinoblastoma con patrón de crecimiento endofítico.

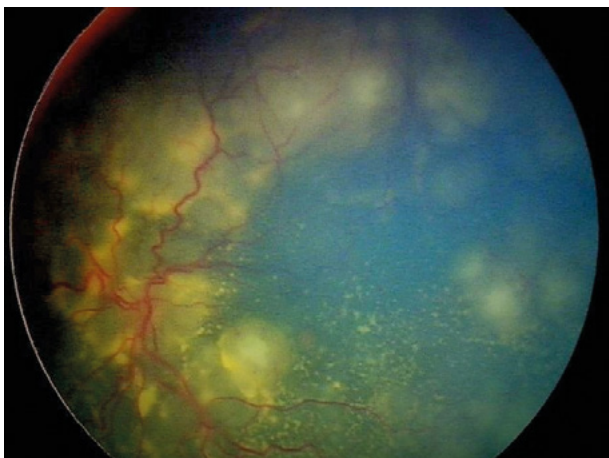


Fig. 3: Retinografía de ojo izquierdo con retinoblastoma exofítico, con desprendimiento de retina seroso asociado y siembras subretinianas.

sexo, lateralidad, síntomas de presentación, presencia de metástasis, invasión del nervio óptico, recurrencia orbitaria ni edad al diagnóstico de acuerdo al patrón de crecimiento. Sí que encontraron mayor cantidad de pacientes con antecedentes familiares de retinoblastoma en los de patrón endofítico, mayor prevalencia de glaucoma neovascular en los exofíticos, probablemente por su asociación con DR y por ende con rubeosis iridis y por último, mayor invasión coroidea en los exofíticos con respecto a los endofíticos (1). Nawaiseh y colaboradores confirmaron estos hallazgos en 2015, reportando mayor incidencia de SV en los endofíticos y mayor invasión coroidea en los exofíticos. Los de patrón de crecimiento mixto se asociaron a estadio más avanzado al diagnóstico, mayor riesgo de glaucoma neovascular y de invasión coroidea masiva (3).

Un 5% de retinoblastomas tienen patrones de crecimiento atípicos, dentro de los que se encuentran: cavitarios (2,7-4%), caracterizados por presencia de entre 2-3 pseudoquistes traslúcidos intratumorales, considerados de bajo grado, con peor respuesta al tratamiento, o bien, regresión menos evidente, pero bajas o nulas tasas de reactivación (2). Otro 1-2% se presenta con patrón de crecimiento difuso infiltrativo, en el cual el tumor crece difusamente dentro de la retina, engrosándola, sin formar una masa como tal, por lo que son muchas veces confundidos con procesos uveíticos. Generalmente esporádicos, suele afectar a niños un poco más mayores, cursando con ojo rojo, dolor o disminución de agudeza visual (3). Por último, <1% son retinoblastomas difusos anteriores, diagnosticándose a mayor edad, cursan

con infiltración celular de cámara anterior (CA) sin compromiso retiniano ni vítreo o con pequeños tumores en ora serrata con SV adyacentes, existiendo la hipótesis de que el tumor surja de islotes de retina ectópica anteriores a la ora serrata (2).

SIEMBRAS INTRAOCULARES

La presencia de siembras de cualquier tipo en ojos previamente tratados o no, constituye la principal causa de enucleación en países desarrollados (5).

Siembras vítreas

Francis y colaboradores publicaron en 2015 una clasificación de las SV según sus características morfológicas, distinguiendo tres tipos: clase 1 o polvo (fig. 4), clase 2 o esferas (figs. 5 y 6) y clase 3 o nubes (figs. 7 y 8). Las SV tipo polvo surgen por desplazamiento de células tumorales al vítreo, se aprecian como pequeños gránulos de opacidades o turbidez vítreas suprayacente al tumor. Son las que regresan más rápido y con menor cantidad de quimioterapia intravítrea (3 inyecciones de media), con patrón de regresión tipo 0 (desaparición total de las mismas). Las esferas surgen tras expansión clonal de las células tumorales trasladadas al vítreo, son opacidades esféricas en el vítreo, con centro traslúcido. Requieren más tiempo y mayor dosis de quimioterapia para regresar respecto a las de clase 1 (media de 5 inyec-

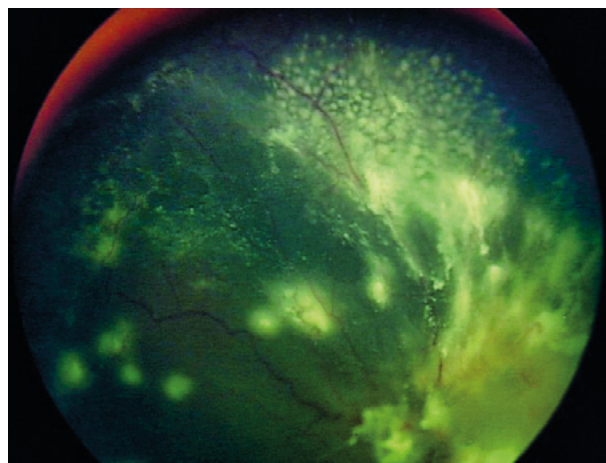


Fig. 4: Retinoblastoma con patrón de crecimiento exofítico, desprendimiento de retina seroso asociado y múltiples siembras subretinianas asociadas y siembras vítreas tipo «polvo» suprayacentes.



Fig. 5: Retinoblastoma con patrón de crecimiento predominantemente endofítico, con siembras vítreas tipo esferas y algunas siembras subretinianas asociadas.

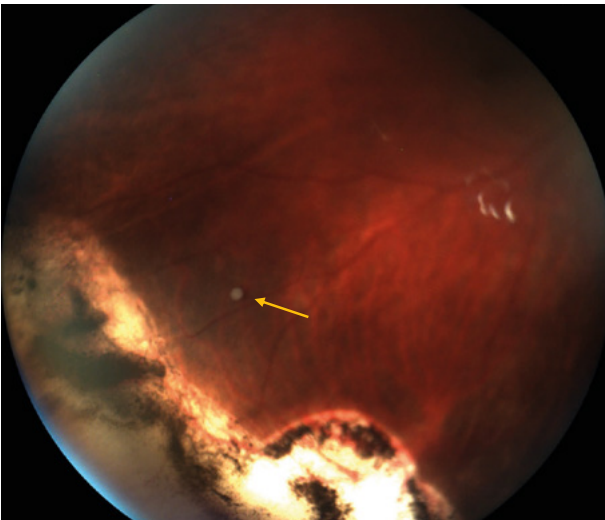


Fig. 6: Siembra vítrea tipo «esfera» señalada con flecha amarilla.

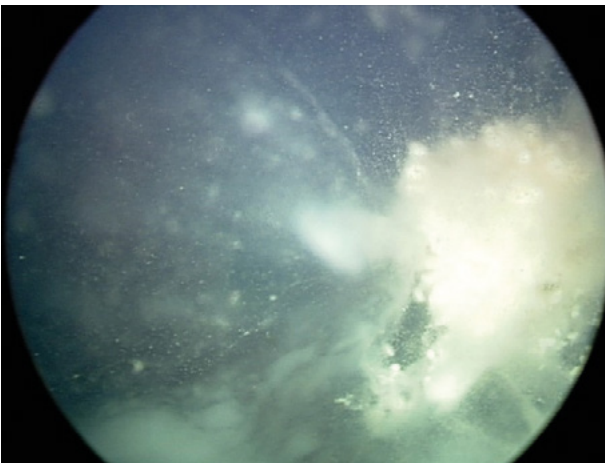


Fig. 7: Retinoblastoma nasal con siembras vítreas densas tipo «nube».

ciones). Suelen regresar con patrón tipo I (calcificadas), tipo II (amorfas) o tipo III (patrón mixto). Por último, las nubes resultan de transferencia masiva de células tumorales al vítreo y se aprecian como una colección densa de opacidades vítreas, bien sea en sábana o globular, con bordes tenues. Responden tras una media de 8 inyecciones de quimioterapia, con patrón de regresión I, II, III y eventualmente 0 (6).

En 2016, Francis y colaboradores encontraron que pacientes con SV clase 1 eran significativamente más jóvenes, sobre todo en comparación con los que tienen SV clase 3. Por otro lado, encontraron con más frecuencia SV clase 3 en pacientes con enfermedad uniteral (85% unilateral vs 15% bilateral) (7). Con respecto al tumor que las origina, encontraron que las SV clase 3 surgen con más frecuencia de tumores ecuatoriales o de la ora, en comparación a las SV clase 1 ó 2, que con más frecuencia surgen de tumores maculares o máculo-ecuatoriales. También evidenciaron que, con más frecuencia, recurren las siembras clase 2 (7). En cuanto a la causa, se piensa que las SV surgen por disrupción de la MLI y de la hialoides bien sea espontánea o iatrogénica tras distintos tratamientos. Además, resulta interesante que la localización de las SV muchas veces se asocia con la postura de la cabeza sobre todo al dormir (por gravedad) (2).

Siembras subretinianas

Las SSR suelen ser características de tumores exofíticos y pueden distinguirse dos tipos principales: esferas, usualmente ancladas a la retina exter-

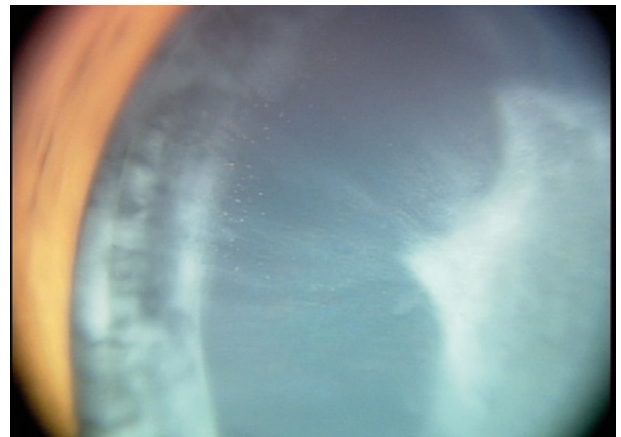


Fig. 8: Retinoblastoma con siembra vítrea densa retro-cristaliniana tipo «nube» que se extiende y afecta además la zónula y pars plana.

na desprendida, o bien lesiones placoides planas subretinianas con tendencia a ser confluyentes. Suelen aparecer en zonas que previamente han tenido DR seroso (por dispersión celular) aunque se haya resuelto por los tratamientos (figs. 9 y 10)(2).

Siembras humor acuoso

Las siembras de CA pueden verse como: acúmulos celulares en endotelio, células tumorales en la superficie del iris, infiltración estromal iridiana y células tumorales flotando en la CA, incluyendo también la afectación de la cámara posterior (2,8). Su prevalencia en países desarrollados en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 1%, pudiendo aumentar a lo largo del seguimiento entre un 6-50% tras distintos tratamientos (2). Se piensa que surgen por paso de células tumorales hacia la

cámara anterior, asociado más que nada a tumores de localización anterior y no al grado de anaplasia del mismo (8). Más precisamente, la invasión de CA puede ocurrir por: invasión trans-hialoidea, trans-ciliar, iatrogénica, epiciliar y supraciliar. En estos casos es útil el estudio con biomicroscopía ultrasónica (2). Sreelakshmi y colaboradores encontraron en 2017, que estas siembras no constituyen un factor de riesgo independiente para desarrollar metástasis ni se asocian a mayor mortalidad, hallazgos consistentes con otras publicaciones (8,9). Por otro lado, el retinoblastoma difuso anterior constituye una entidad aparte, en la cual el tumor afecta únicamente el segmento anterior del ojo, afecta a niños más mayores (entre 3-9 años) y suele deberse a mutación somática y no germinal (8,10).

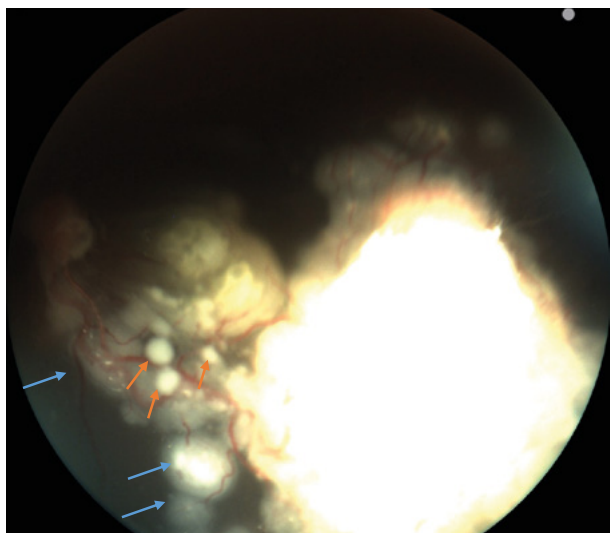


Fig. 9: Retinoblastoma con múltiples siembras subretinianas adyacentes al tumor principal (señaladas con flechas azules), se aprecian además siembras vítreas tipo «esferas» (señaladas con flechas naranjas).

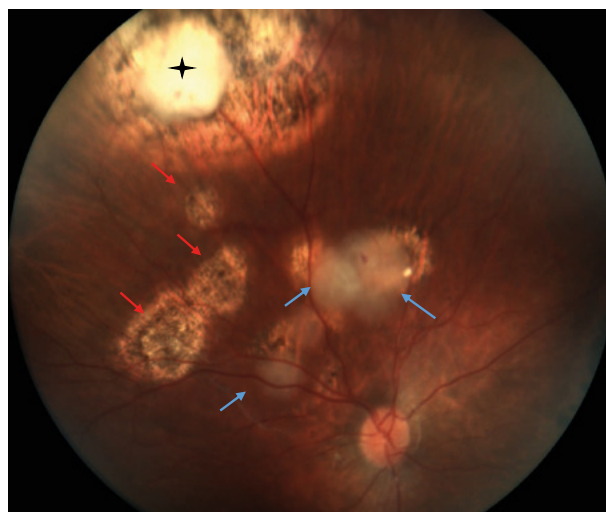


Fig. 10: Paciente con retinoblastoma con múltiples siembras subretinianas (señaladas con flechas azules), además tiene múltiples cicatrices atróficas secundarias a siembras subretinianas previamente tratadas con termoterapia transpupilar (señaladas con flechas rojas) y otro foco tumoral periférico superior de aspecto activo (señalado con la estrella negra) con base cicatricial por tratamiento previo con crioterapia.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- El patrón de crecimiento endofítico se asocia a SV.
- El patrón de crecimiento exofítico se asocia a DR y SSR.
- Los exofíticos tienen mayor incidencia de glaucoma neovascular e invasión coroidea con respecto a los endofíticos.
- Los cavitarios son de bajo grado, y por ende tienen peor respuesta al tratamiento, pero bajas tasas de reactivación.
- El retinoblastoma difuso infiltrativo afecta a niños mayores y puede confundirse con procesos uveíticos.
- Las siembras son la primera causa de enucleación en países desarrollados.
- Las SV pueden ser tipo polvo, esferas y nubes.
- Las SSR aparecen en zonas de retina previamente desprendida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palazzi M, Abramson DH, Ellsworth RM. Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma: is there any real difference? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990 Sep-Oct; 27(5): 255-8.
2. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. 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.
3. Nawaiseh I, Al-Hussaini M, Alhamwi A, et al. The impact of growth patterns of retinoblastoma (endophytic, exophytic, and mixed patterns). *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31(1): 45-50.
4. Alkatan HM, AlQahtani FS, Maktabi AM. Enucleated globes with advanced retinoblastoma: correlation of histopathological features and reclassification of tumors according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Int Ophthalmol*. 2020 Jul; 40(7): 1739-1747.
5. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012 Apr; 96(4): 499-502.
6. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. 2015 Jun; 122(6): 1173-9.
7. Francis, JH., Marr, BP., & Abramson, DH. (2016). Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma: Correlations with Patient, Tumor, and Treatment Characteristics. *Ophthalmology*, 123(7), 1601-1605.
8. Sreelakshmi KV, Chandra A, Krishnakumar S, Natarajan V, Khetan V. Anterior Chamber Invasion in Retinoblastoma: Not an Indication for Adjuvant Chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Sep 1; 58(11): 4654-4661.
9. Blitzer AL, Schechet SA, Shah HA, Blair MP. Retinoblastoma presenting as pseudohypopyon and preserved visual acuity. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Jun 23; 23: 101141.
10. Yang J, Dang Y, Zhu Y, Zhang C. Diffuse anterior retinoblastoma: current concepts. *Onco Targets Ther*. 2015 Jul 22; 8: 1815-21.