



Benign pineal gland cyst in a patient with bilateral retinoblastoma.
Case report and literature review

Quiste benigno de la glándula pineal en paciente con retinoblastoma bilateral. Reporte de caso y revisión de la literatura

Autores: José P. Vivas, MD;¹ Daniela Giraldo, MD;¹ María E. González, MD;² Martha L. Gaviria, MD;³ Mariana López, MD;⁴ Vargas S, MD⁵

- 1 Residente de Oftalmología, Universidad de Antioquia, Medellín
- 2 Oftalmóloga Oncóloga, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Docente Universidad de Antioquia
- 3 Oftalmopediatra, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Docente Universidad de Antioquia
- 4 Oftalmóloga, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Docente Universidad de Antioquia
- 5 Neurorradiólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Docente Universidad de Antioquia

Autor de correspondencia: José Pablo Vivas. Residente de Oftalmología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Dirección: Cl 64 #154, Bloque 6, Medellín, Colombia. Mail: jpablovg7@gmail.com. Teléfono: (+57) 3218159049.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Cómo citar este artículo: Vivas JP, Giraldo D, Gonzalez ME, Gaviria ML, Lopez M, Vargas S. Quiste benigno de la glándula pineal en paciente con retinoblastoma bilateral. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología. Vol.52(1):53-59

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 09/01/2019
Aceptado: 04/05/2019

Palabras clave:

Retinoblastoma; Quiste pineal; Glándula pineal; Retinoblastoma trilateral.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con Retinoblastoma (RB) hereditario se encuentran en riesgo de desarrollar otros tipos de tumores malignos primarios extraoculares durante la vida. Dentro de estos tumores se encuentra el pinealoblastoma, un tipo de neoplasia maligna que aparece en la glándula pineal y que se puede desarrollar en cualquier momento del diagnóstico del retinoblastoma bilateral.

Objetivo: Presentar un caso inusual de retinoblastoma (RB) hereditario tratado y en remisión quien desarrolló un quiste pineal benigno

Diseño del estudio: Reporte de caso y revisión de literatura

Resumen del caso: Presentamos un paciente con diagnóstico de RB hereditario tratado y en remisión quien desarrolló un quiste pineal benigno

durante el seguimiento clínico. Las lesiones quísticas de la glándula pineal reportadas por resonancia magnética son infrecuentes en edad pediátrica, sin embargo, su incidencia se ve aumentada en pacientes con RB, lo que genera incertidumbre sobre la posibilidad de presentar una neoplasia maligna. Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico de la aparición de quistes de la glándula pineal en pacientes con RB hereditario, pero podría tener relación con la alteración genética o con el tratamiento quimioterápico que reciben los pacientes para el tumor primario intraocular.

Conclusión: Las características imagenológicas son fundamentales para diferenciar entre lesiones benignas y malignas de la glándula pineal en pacientes con retinoblastoma hereditario y para hacer el estrecho seguimiento junto con el examen clínico.

Keywords:

Retinoblastoma; pineal cyst; pineal gland; trilateral retinoblastoma.

A B S T R A C T

Background: Patients with hereditary Retinoblastoma (RB) are at risk of developing other types of extraocular primary malignancies throughout life. Among these tumors, pinealoblastoma is a type of malignancy that appears in the pineal gland and can develop at any time from the diagnosis of bilateral retinoblastoma.

Objective: To present an unusual case of a patient with a diagnosis of hereditary BR who developed a pineal cyst

Study design: Case report.

Case summary: We present in this article the case of a patient with a diagnosis of hereditary BR with remission who developed a pineal cyst during clinical follow-up. The cystic lesions of the pineal gland reported by magnetic resonance are infrequent in pediatric age, however its incidence is increased in patients with RB, which generates uncertainty about the possibility of the development of a primary pineal gland malignancy. The pathophysiological mechanism of pineal gland cysts in patients with hereditary RB is still unknown, but it could be related to a genetic alteration or to chemotherapy treatment that these patients receive for the primary intraocular tumor.

Conclusion: The imaging characteristics are fundamental to differentiate between benign and malignant lesions of the pineal gland in patients with Hereditary Retinoblastoma and to make a close follow up.

INTRODUCCIÓN

El Retinoblastoma (RB) es el tumor intraocular maligno más frecuente en niños, con una incidencia de 1 por cada 15.000 – 20.000 nacidos vivos.¹ El tumor se origina por mutaciones en el gen RB1 supresor de tumores, clasificándose como RB hereditario cuando se hereda por medio de células germinales un alelo mutado en el locus retinoblastoma (RB1) ; y

esporádico o no hereditario cuando ambos alelos RB1 han sido inactivados en una célula somática de forma independiente, siendo generalmente unilateral.² Los pacientes con RB hereditario tienen riesgo aumentado de desarrollar tumores malignos secundarios por mutación en la segunda copia del gen RB1 en tejidos extraoculares.³ El retinoblastoma se clasifica en 5 grupos según la clasificación internacional de retinoblastoma (ICRB) propuesta por Shields CL y colaboradores en el 2006.⁴ (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación Internacional del Retinoblastoma

Grupo A (riesgo muy bajo)	Tumor ≤ 3 mm (dimensión basal o grosor)
Grupo B (riesgo bajo)	Tumor >3 mm (dimensión basal o grosor) ó: <ul style="list-style-type: none"> • Localización macular (≤ 3 mm de la fovea) • Localización juxtapapilar (≤ 1.5 mm del disco) • Fluido subretinal (≤ 3 mm del margen)
Grupo C (riesgo moderado)	Retinoblastoma con: <ul style="list-style-type: none"> • Siembras subretinales ≤ 3 mm del tumor • Siembras vítreas ≤ 3 mm del tumor • Siembras subretinales y vítreas ≤ 3 mm del tumor
Grupo D (alto riesgo)	Retinoblastoma con: <ul style="list-style-type: none"> • Siembras subretinales >3 mm del tumor • Siembras vítreas >3 mm del tumor • Siembras subretinales y vítreas > 3 mm del tumor
Grupo E (riesgo muy alto)	Retinoblastoma extenso que ocupa >50% del globo ocular con: <ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma neovascular • Medios opacos por hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretinal • Invasión postlaminar del nervio óptico • Invasión de coroides (>2 mm), esclera, órbita o cámara anterior

Shields, C. L., Mashayekhi, A., Au, A. K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A. T., & Shields, J. A. (2006). *The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. Ophthalmology*, 113(12), 2276–2280.

El riesgo de los pacientes con RB bilateral hereditario de desarrollar tumores intracraneales es del 15%, siendo la glándula pineal la localización más frecuente, lo que constituye una condición llamada retinoblastoma trilateral.^{4,5} En los pacientes pediátricos la glándula pineal puede presentar alteraciones de varios tipos, como formación de quistes o tumores sólidos. Los quistes pineales son un hallazgo incidental en la mayoría de los casos ya que generalmente son asintomáticos y no presentan cambios morfológicos a través del tiempo, a diferencia del pinealoblastoma, un tumor sólido maligno que puede generar síntomas de acuerdo con su crecimiento y grado de infiltración, por lo que está asociado a una mortalidad alta.⁶

Los tumores benignos de la glándula pineal son infrecuentes en la población pediátrica, se pueden presentar como masas sólidas o quísticas y con o sin presencia de microcalcificaciones. La prevalencia de estos tumores en la infancia es de 1.8%⁴, sin embargo,

Popovic y colaboradores⁷ encontraron una prevalencia de 5.3% en pacientes con Rb bilateral, describiendo una posible variante benigna del RB trilateral.

Aún no se conoce con exactitud la causa del desarrollo de los quistes de la glándula pineal, pero se sugiere que estos surgen de la degeneración focal de dicha glándula, e incluso existe la hipótesis de una degeneración hemorrágica y necrótica durante el período fetal como causa del quiste.⁸ Recientemente en la era de la quimioterapia, se ha generado la hipótesis sobre la posibilidad de que estos quistes pineales sean tumores malignos frústros que presentaron algún tipo de respuesta a la quimiorreducción dada para los tumores primarios intraoculares⁹ pero no se ha reportado diferencia en la incidencia entre pacientes sometidos a quimioterapia y los que no la recibieron.¹⁰

El diagnóstico del quiste pineal se realiza mediante resonancia magnética (RM), encontrándose

típicamente como una lesión de bordes lisos o redondos, con un interior homogéneo y captación del contraste en la pared menor de 2mm.¹¹ radiological imaging features (signal intensities, contours, internal septation-loculation and contrast-enhancement features Aunque el quiste pineal es una lesión benigna, en ocasiones puede presentar características imagenológicas que se superponen a lesiones neoplásicas como el pinealoblastoma.¹²

Es por esto que los pacientes con RB hereditario deben ser sometidos a controles estrictos tanto clínicos como imagenológicos con RM de forma rutinaria por lo menos cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente a criterio del médico tratante. Presentamos aquí el caso de un paciente con retinoblastoma bilateral, quien en su seguimiento clínico y radiológico presentó un quiste asintomático en la glándula pineal.

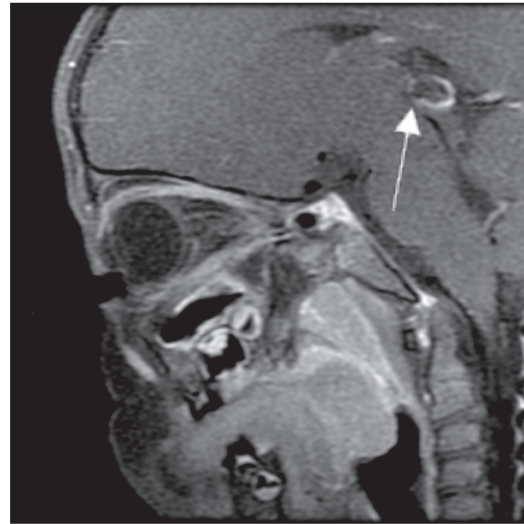
DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 5 años masculino, remitido al Hospital San Vicente Fundación (HSVF) de la ciudad de Medellín en febrero del 2015, con diagnóstico de RB bilateral, ojo derecho grupo D, ojo izquierdo grupo E por lo cual fue enucleado el ojo izquierdo en el 2013. La patología reportó: retinoblastoma pobremente diferenciado con crecimiento endofítico, con compromiso de la cámara anterior, sin invasión de coroides, esclera ni borde de sección del nervio óptico. El paciente había recibido en otra institución 9 sesiones de quimioterapia sistémica con Vincristina y Ciclofosfamida y termoterapia en su ojo derecho. Al ingreso al HUSVF en el 2015 se encontró en el ojo derecho la presencia de lesiones retinales y vítreas inactivas por lo que se realizó seguimiento con examen bajo anestesia general cada 4 meses. Presentó una recurrencia en el ojo derecho a los 8 meses de terminada la quimioterapia sistémica que fue manejada con 1 dosis de quimioterapia intraarterial y 5 dosis de quimioterapia intravítrea, obteniéndose control del tumor.

La resonancia magnética (RM) simple y contrastada de cráneo y de órbitas del año 2017 no mostró alteraciones ni en el globo ocular derecho ni en sistema nervioso central. En mayo del 2018 la RM con contraste de cráneo y órbitas mostró una lesión en la glándula pineal, quística, de 8 mm, sin alteraciones en la señal de la glándula pineal y sin lesiones sospechosas

de proceso infeccioso o tumoral asociado (Figura 1, 2). Se decidió realizar manejo conservador, haciendo seguimiento estrecho con RM contrastada de cráneo y órbitas cada 6 meses, teniendo en cuenta las características benignas de la lesión, pero al mismo tiempo el riesgo dado por su enfermedad de base.

Figura 1. Resonancia Magnética Cerebral (RMN)



RM cerebral a 1.5T: Secuencia sagital T1 post-contraste, lesión redondeada (flecha), hipointensa, de 8 mm de diámetro mayor, con realce en anillo a nivel de la glándula pineal, compatible con quiste pineal.

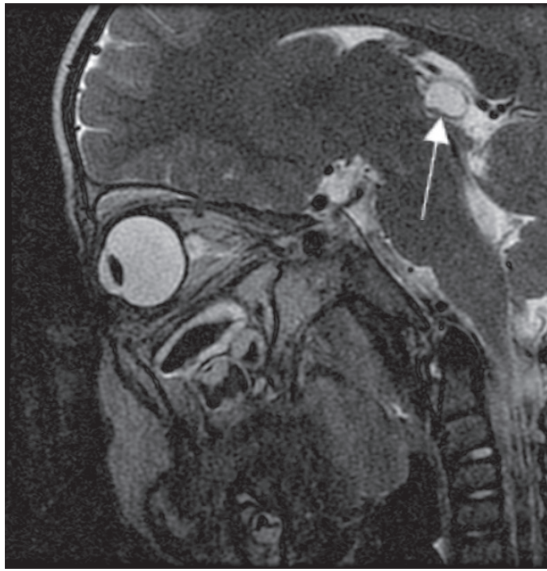
DISCUSIÓN

La incertidumbre que genera la aparición de una nueva lesión cerebral en un paciente con retinoblastoma hereditario no es nueva, se ha descrito algún tiempo atrás el riesgo y la predisposición de estos pacientes a desarrollar otro tipo de tumores extraoculares. A pesar de la baja incidencia, es bien conocida la asociación de retinoblastoma hereditario con el desarrollo de tumores malignos cerebrales de la línea media, ya sea en región pineal, supraselar o paraselar, conocidos como tumores trilaterales cuando se asocian a retinoblastoma bilateral.

Retinoblastoma trilateral

Jakobiec y colaboradores¹³ describieron por primera vez en 1977 la asociación de RB bilateral con tumores intracraneales, posteriormente denominado como tumor trilateral.¹ Ahora el RB trilateral es considerado como un síndrome de RB asociado a tumores malignos

Figura 1. Resonancia Magnética Cerebral (RMN)



RM cerebral a 1.5T: Secuencia sagital T2, lesión hiperintensa (flecha), de aspecto quístico, con paredes delgadas, sin nódulos o masas en sus paredes.

de la glándula pineal, región supraselar u otras estructuras cerebrales de la línea media, teniendo los tumores extrapineales un desarrollo y presentación clínica más temprana por lo que es más probable que se diagnostique al mismo tiempo que el retinoblastoma.^{3,14} Este tumor secundario es encontrado en 0.6-12.7% de los pacientes con RB germinal unilateral o bilateral.^{1,3} Además de la predisposición dada por la mutación genética mencionada, se conoce también el aumento del riesgo de retinoblastoma trilateral en pacientes sometidos a radioterapia de haz externo sobretodo antes de los 12 meses de vida.³

La sintomatología en pacientes con tumores de la glándula pineal depende del tamaño del tumor y de las estructuras vecinas comprometidas, pudiéndose presentar desde hidrocefalia secundaria a obstrucción en el acueducto de Silvio, alteraciones de la marcha por compresión de vías nerviosas de los pedúnculos cerebrales, alteraciones de la motilidad ocular como el síndrome de Parinaud, hasta déficits endocrinológicos.¹⁵ La detección temprana es el aspecto más importante para aumentar la supervivencia de los pacientes con retinoblastoma trilateral y los estudios actualmente muestran que el tamaño promedio de los tumores pineales ha disminuido en comparación con años anteriores, de 28 mm a 22 mm, siendo ahora también la mayoría asintomáticos.³

El tamizaje para retinoblastoma trilateral en el momento del diagnóstico de retinoblastoma es mandatorio y son muy importantes los posteriores controles sobre todo en el primer año, ya que el 60% de los pacientes con retinoblastoma trilateral asintomático pineal y no pineal se diagnosticarán en el primer año del diagnóstico de retinoblastoma.^{3,15} La resonancia magnética (RM) tiene el rol más importante en la detección de estos tumores intracraneales, mostrando características distintivas como hipo o isointensidad en T1, iso o hipointensidad en T2 en la porción sólida, e hiperintensidad en áreas de formación quística o necrosis y realce luego de la administración de contraste.^{9,16}

La resección completa del tumor se asocia a mejoría de la supervivencia, similar al tratamiento con radiación craneoespinal y quimioterapia adyuvante con múltiples fármacos, lográndose 84% de supervivencia libre de progresión a 2 años para tumores sin diseminación al momento del diagnóstico.³

Quiste pineal

Los quistes de la glándula pineal son una alteración infrecuente en la población infantil menor de 10 años, volviéndose más prevalentes en el adulto joven, en quienes se puede encontrar hasta en un 4% de las resonancias cerebrales, pudiendo llegar a aumentar esta cifra hasta 25% en autopsias, dado que el tamaño del quiste suele ser tan pequeño que no se logra detectar con imágenes. Estos quistes son el resultado de la degeneración de la glándula y calcificación de su capa fibrosa, parenquimatosa y glial.⁸

Aunque estos quistes pueden crecer o incluso involucionar, la mayoría permanecen estables en el tiempo. Suelen ser asintomáticos y rara vez producen síntomas de hidrocefalia resultante de obstrucción, siendo el principal síntoma la cefalea tanto en la población infantil como en los adultos. Cabe mencionar que los pacientes pediátricos pueden desarrollar síntomas adicionales como vértigo, alteraciones de la marcha, paresia oculomotora, náuseas/vómito, alteraciones visuales y edema del disco óptico. Los quistes que pudieran asociarse a esta sintomatología mencionada son aquellos que miden más de 2cm en su máximo diámetro. Gupta y colaboradores¹⁰ encontraron que los pacientes con retinoblastoma asociado a la aparición de un quiste de la glándula

pineal presentaban un curso benigno y asintomático en el tiempo de seguimiento.

Se ha encontrado que los quistes pineales tienen una asociación coincidental con algunas entidades como: escoliosis idiopática, síndrome de Aicardi, temblor en reposo y, como en nuestro caso, con retinoblastoma. En estos pacientes se recomienda la observación y control imagenológico frecuente. El tratamiento quirúrgico solo se indica cuando se presentan signos que requieran descompresión, se presente aumento del tamaño del quiste o el paciente presente síntomas persistentes.¹⁰

Quiste pineal y Retinoblastoma

Los quistes de la glándula pineal pueden identificarse en el momento del diagnóstico de retinoblastoma o durante la evolución de la enfermedad, son generalmente asintomáticos y su seguimiento es útil para diferenciarse del retinoblastoma trilateral cuando aún es asintomático.³

Aunque no existe en la literatura reportes de asociación genética, entre el quiste de la glándula pineal y el retinoblastoma, es posible que dichos quistes surjan debido a una alteración biológica inducida por un gen Rb mutado¹⁷, puesto que hay aumento de la incidencia de estos quistes en pacientes con retinoblastoma según lo ha reportado Gupta y colaboradores.¹⁰ Como se mencionó anteriormente el quiste de la glándula pineal puede confundirse con lesiones neoplásicas como el astrocitoma, pineocitoma e incluso el pinealoblastoma, las cuales pueden tener aspecto quístico durante la evaluación imagenológica.

Al-Holou y colaboradores⁹ reportan un promedio de edad de crecimiento del quiste pineal hasta los 5.5 años, lo cual coincide con la edad de seguimiento planteada para los pacientes con retinoblastoma. Por tal motivo se sugiere un seguimiento clínico cauteloso de estos pacientes mediante la evaluación imagenológica con RM, con la cual se han definido algunos signos de inestabilidad como el tamaño mayor de 10mm y un crecimiento mayor de 2mm en cualquier dimensión durante el seguimiento. Se debe vigilar la estabilidad del tamaño y estructura del quiste con el fin de evaluar si hay riesgo de transformación a otro tipo de tumores o si su tamaño pone en riesgo estructuras vecinas por compresión.¹²

RECOMENDACIONES

Los pacientes con RB hereditario están en riesgo de desarrollar tumores intracraneales de la línea media y uno de sus diagnósticos diferenciales es el quiste pineal benigno, cuyo mecanismo fisiopatológico aún no es claro. Los quistes de la glándula pineal son infrecuentes en la población pediátrica, pero se ha visto una incidencia aumentada en los niños con retinoblastoma. Los quistes de la glándula pineal en pacientes con RB deben alertar a cerca de la posibilidad de un RB trilateral, y en consecuencia realizar un seguimiento estrecho con resonancia magnética (RM) y con el examen clínico hasta que exista seguridad sobre la estabilidad anatómica y la ausencia de signos de malignidad a través del tiempo.

REFERENCIAS

1. Yamanaka R, Hayano A, Takashima Y. Trilateral retinoblastoma: A systematic review of 211 cases. *Neurosurg Rev.* 2017;1–10.
2. Lee TC, Gombos DS, Harbour JW, Mansfield NC, Murphree AL. Retinoblastoma. En: *Retina.* 6a ed. 2017. p. 2104–49.
3. 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;15(10):1157–67.
4. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Cysz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2276–80.
5. Popovic MB, Balmer A, Maeder P, Braganca T, Munier FL. Benign Pineal Cysts in Children With Bilateral Retinoblastoma: A New Variant of Trilateral Retinoblastoma? *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:755–61.
6. Karatza EC, Shields CL, Flanders AE, Gonzalez ME, Jerry A, Shields. Pineal Cyst Simulating Pinealoblastoma in 11 Children With Retinoblastoma. *ARCH OPHTHALMOL.* 2006;124:595–7.
7. Yanık Ö, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in retinoblastoma: Current approaches. *Turk Oftalmoloji Derg.* 2015;45(6):259–67.
8. Popovic MB, Diezi M, Kuchler H, Abouzeid H, Maeder P, Balmer A, et al. Trilateral retinoblastoma with suprasellar tumor and associated pineal cyst. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(1):53–6.
9. Kahilogullari G, Massimi L, Di Rocco C. Pineal cysts in children: Case-based update. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(5):753–60.
10. Aparnaramasubramanian CK, Meadows AT, Shields JA, Annleahy, Shields Cl. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *Am J Ophthalmol [Internet].* 2013;156(4):825–9. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.023>
11. Gupta AK, Jones M, Prelog K, Bui J, Zhu J, Ng A, et al. Pineal cysts—A benign association with familial retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(6):408–14.
 12. Gokce E, Beyhan M. Evaluation of pineal cysts with magnetic resonance imaging Retrospective Study. *World J Radiol.* 2018;10(7):65–77.
 13. Jussila MP, Olsén P, Salokorpi N, Suo-Palosaari M. Follow-up of pineal cysts in children: is it necessary? *Neuroradiology.* 2017;59(12):1265–73.
 14. Jakobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer.* mayo de 1977;39(5):2048–58.
 15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
 16. Alexiou GA. Management of pineal region tumours in children. *J Solid Tumors* [Internet]. el 31 de marzo de 2012;2(2):241–7. Disponible en: <http://www.sciedu.ca/journal/index.php/jst/article/view/505>
 17. Fang AS, Meyers SP. Magnetic resonance imaging of pineal region tumours. *Insights Imaging* [Internet]. 2013;4(3):369–82. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13244-013-0248-6>
 18. Ruiz Del Río N, Abelairas Gómez JM, Alonso García De La Rosa FJ, Peralta Calvo JM, De Las Heras Martín A. Retinoblastoma trilateral. Correlación de las alteraciones genéticas del gen RB1 y la presencia de quistes de la glándula pineal. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2014;89(1):4–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2013.07.006>