



ABRIR 5. MATERIAL Y MÉTODO

6. RESULTADOS

6.1. Prevalencia

Se pudo estudiar, en el periodo que va desde enero de 1978 a diciembre de 1987, un grupo de diecinueve niños, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de San Carlos, ingresados en la Unidad de Lactantes.

Como se refleja en la figura 11, durante ese periodo de tiempo ingresaron en la Unidad de lactantes 3052 niños, de los cuales diecinueve padecían retinoblastoma, lo que da una incidencia de 1,6 por cien de los niños ingresados.

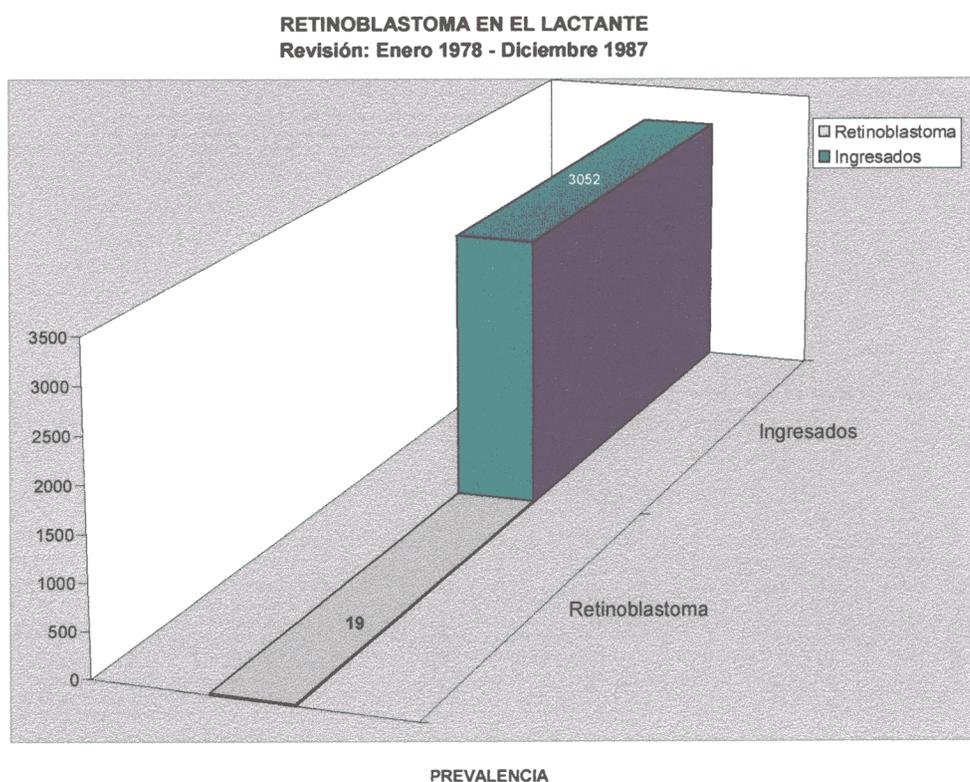


Figura 11.

En la figura 12 se indica el número de niños ingresado con retinoblastoma por año.

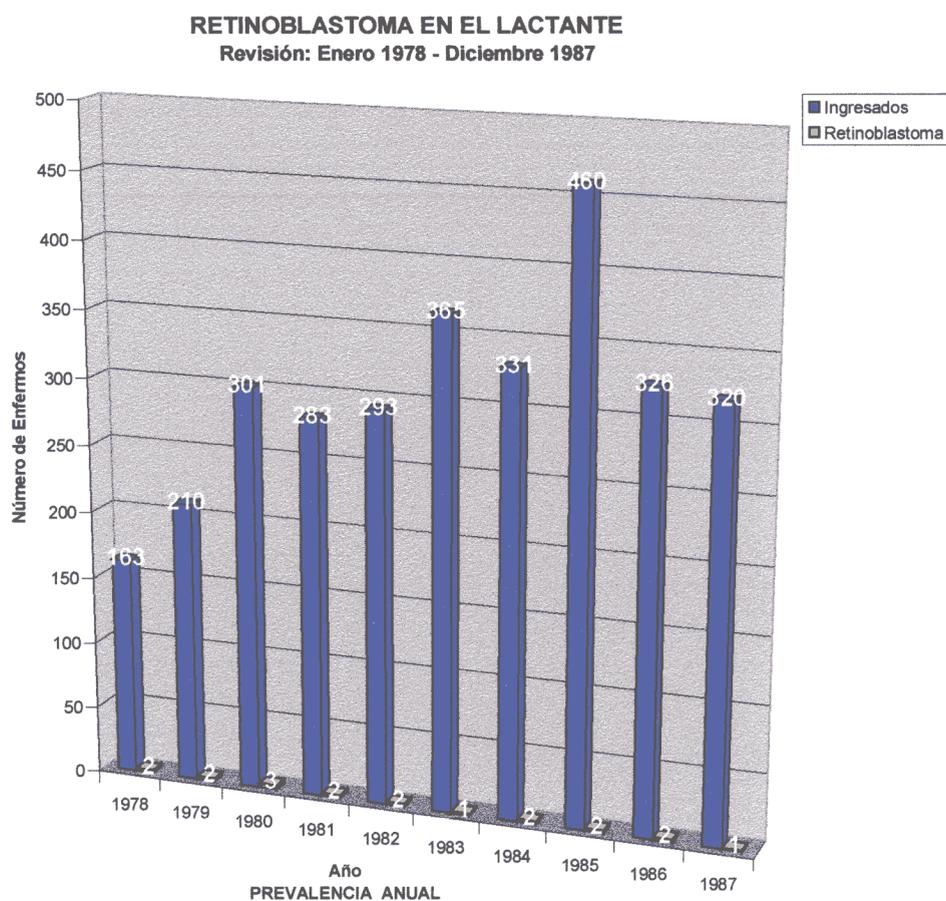


Figura 12

En la figura 13 se expone la edad de comienzo y la distribución por sexo, de la que se deduce una edad media de comienzo de 15,6 meses, entre los doce varones y siete mujeres.

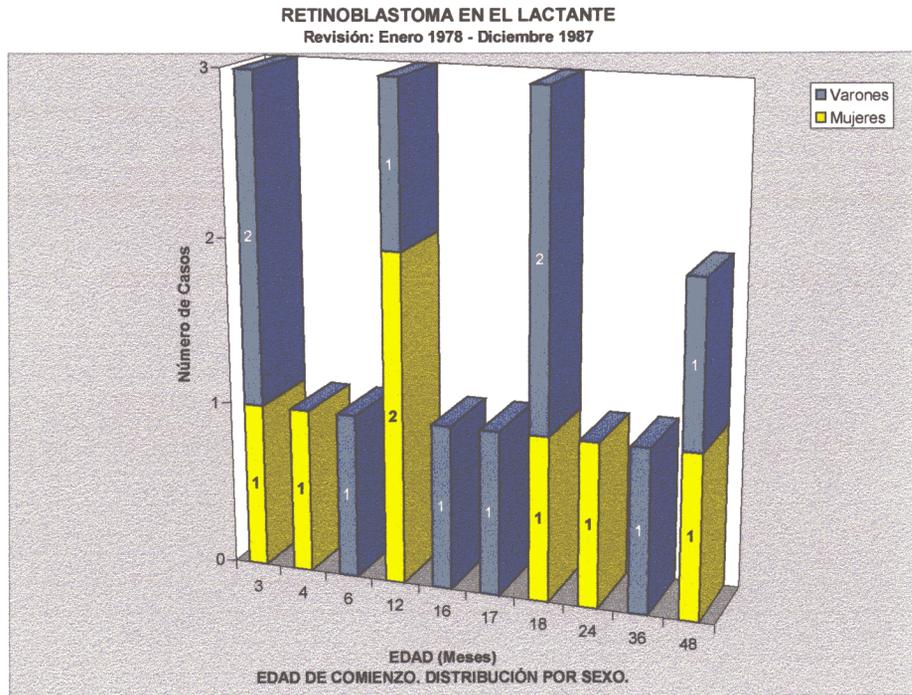


Figura 13

En la figura 14 reseñamos el estudio comparativo con otra patología ocular a esta edad en el mismo periodo de tiempo.

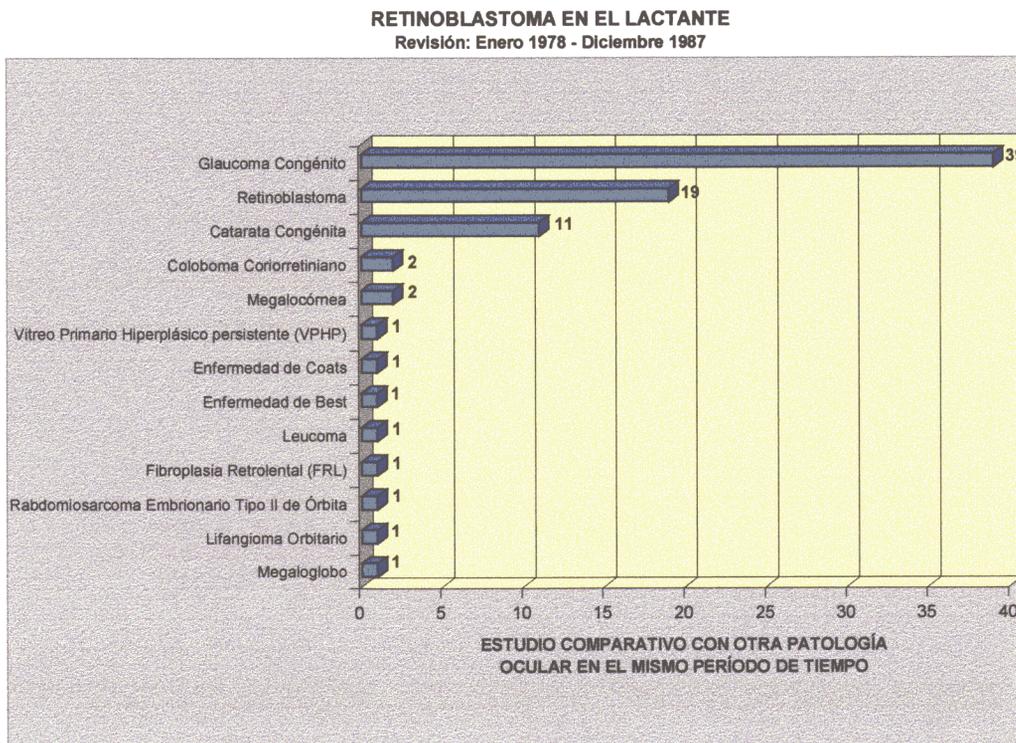


Figura 14.

6.2. Época del año de comienzo

De los cuarenta casos de la serie revisados en el periodo 1978 a 1996, veintidos retinoblastomas (55%) aparecen en el semestre primavera-verano y dieciocho (45%) en el semestre otoño-invierno, lo que no es significativo, como refleja la figura 15.



Figura 15

6.3. Antecedentes familiares

De los cuarenta casos, solamente cuatro (10%) presentaban antecedentes familiares, tres mujeres y un varón y treinta y seis (90%) eran esporádicos, diecisiete mujeres y diecinueve varones, como se reflejan las figuras 16 y 17.

RETINOBLASTOMA EN EL LACTANTE
Revisión: Enero 1978 - Diciembre 1996

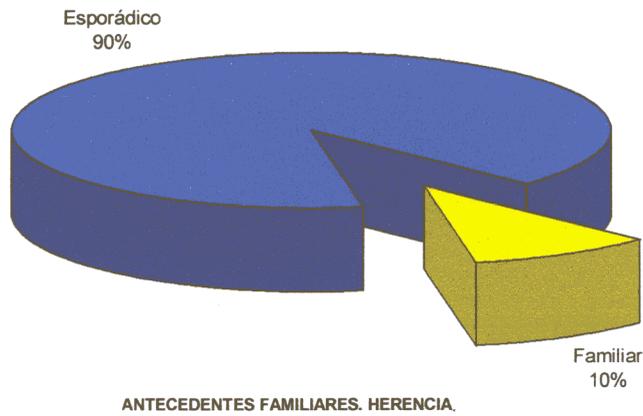


Figura 16

RETINOBLASTOMA EN EL LACTANTE
Revisión: Enero 1978 - Diciembre 1996

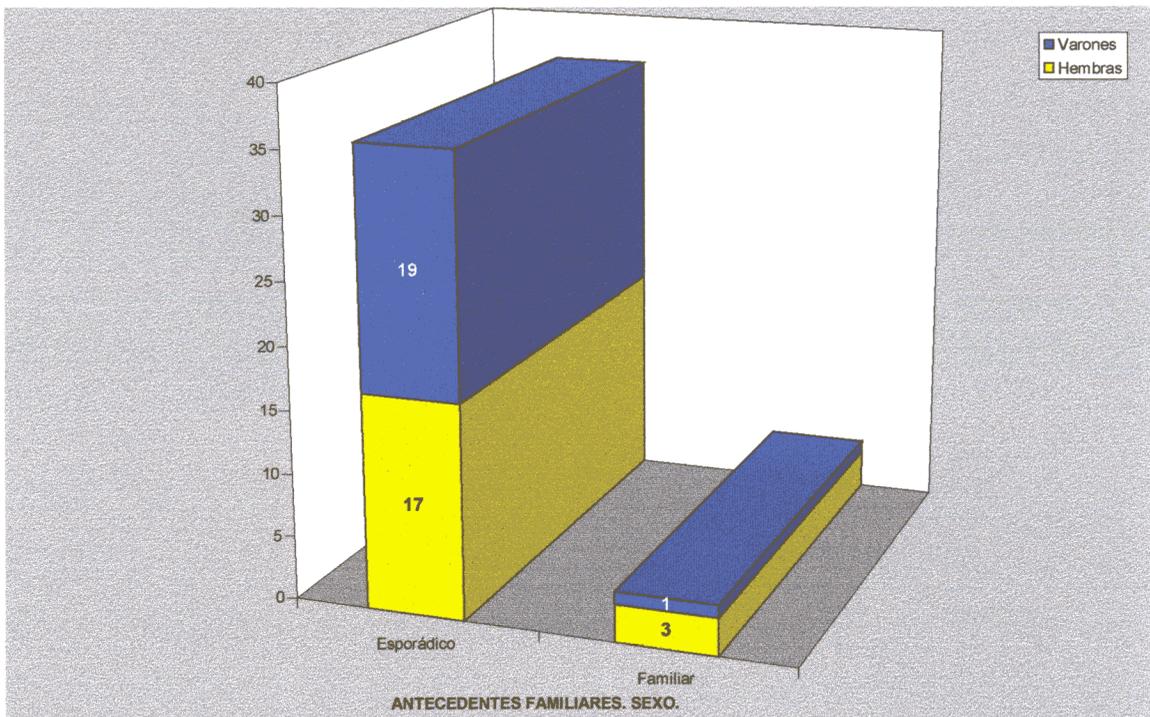


Figura 17

6.4. Distribución por sexo

De los cuarenta casos veintidos (55%) son varones y dieciocho (45%) mujeres, lo que indica que no hay prevalencia de sexo. Véase figura 18.

RETINOBLASTOMA EN EL LACTANTE
Revisión: Enero 1978 - Diciembre 1996

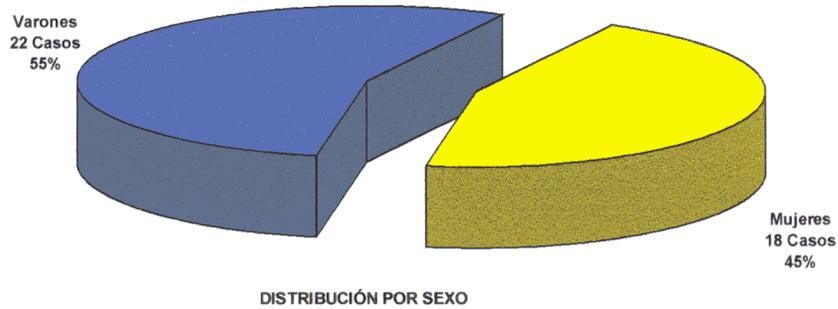


Figura 18

6.5. Distribución por edad

La edad en la mayoría de nuestros casos está comprendida entre los 2 y 56 meses, excepto dos casos que se detectaron tardíamente a la edad de 9 y 11 años. La edad media de diagnóstico del tumor en los casos unilaterales es de 25,16 meses y en los bilaterales de 13,06 meses.

En nuestra serie se observan dos picos de mayor incidencia a la edad de 3 y 18 meses. Figura 19.

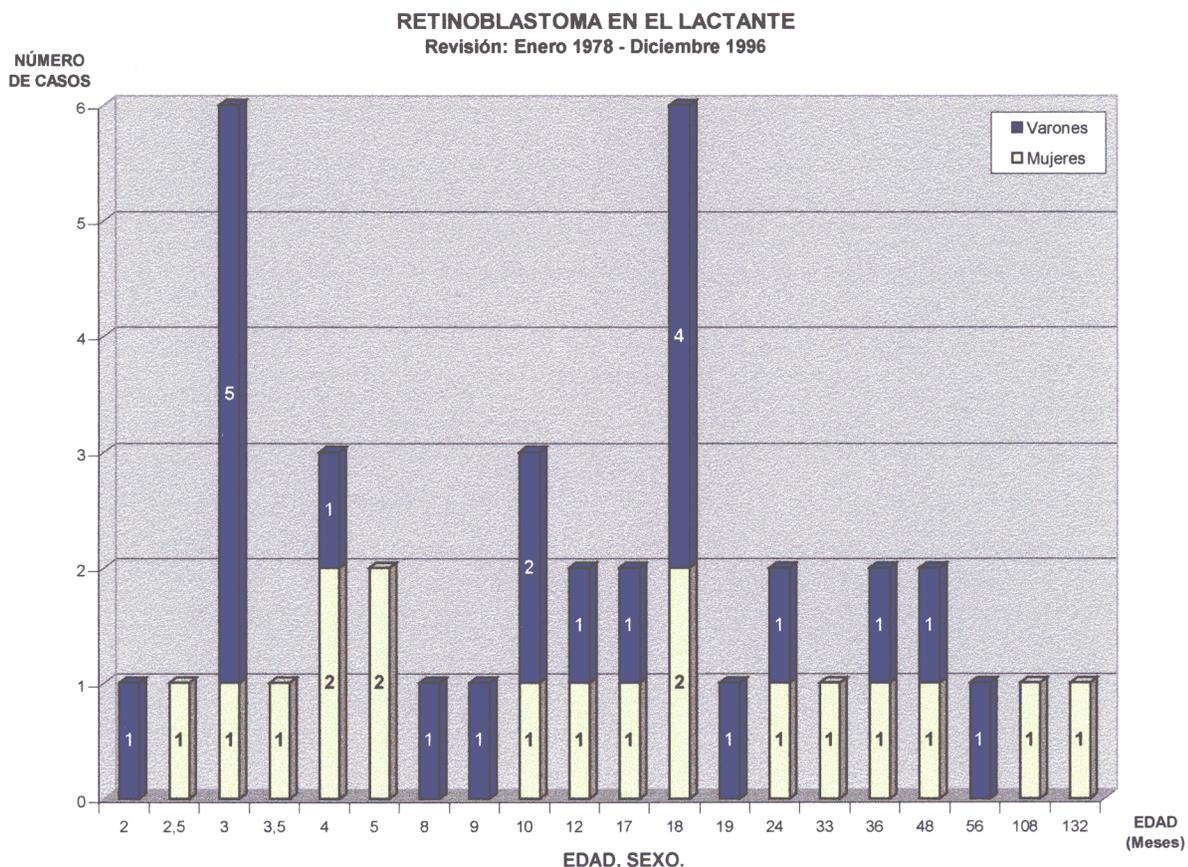


Figura 19.

6.6. Lateralidad

De los cuarenta casos de la serie, veinticinco (62,5%) estaban localizados en un sólo ojo "unilaterales", mientras que quince (37,5%) afectaban a los dos "bilaterales". Figura 20.

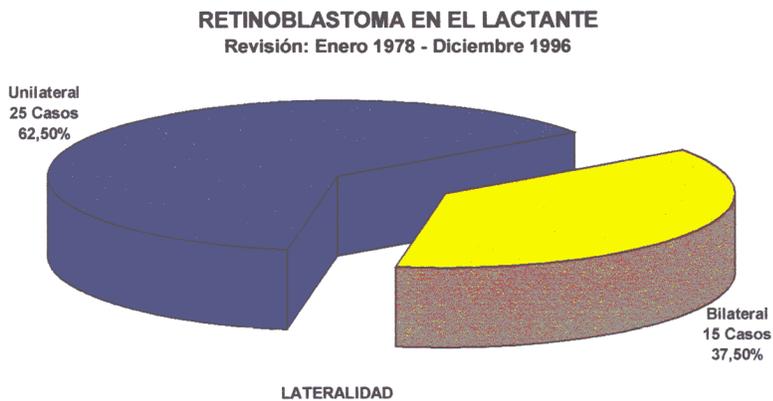


Figura 20.

Todos los casos bilaterales han sido diagnosticados antes de los 36 meses, mientras que cinco casos de tumor unilateral fueron diagnosticados después de los 3 años.. Figura 21.

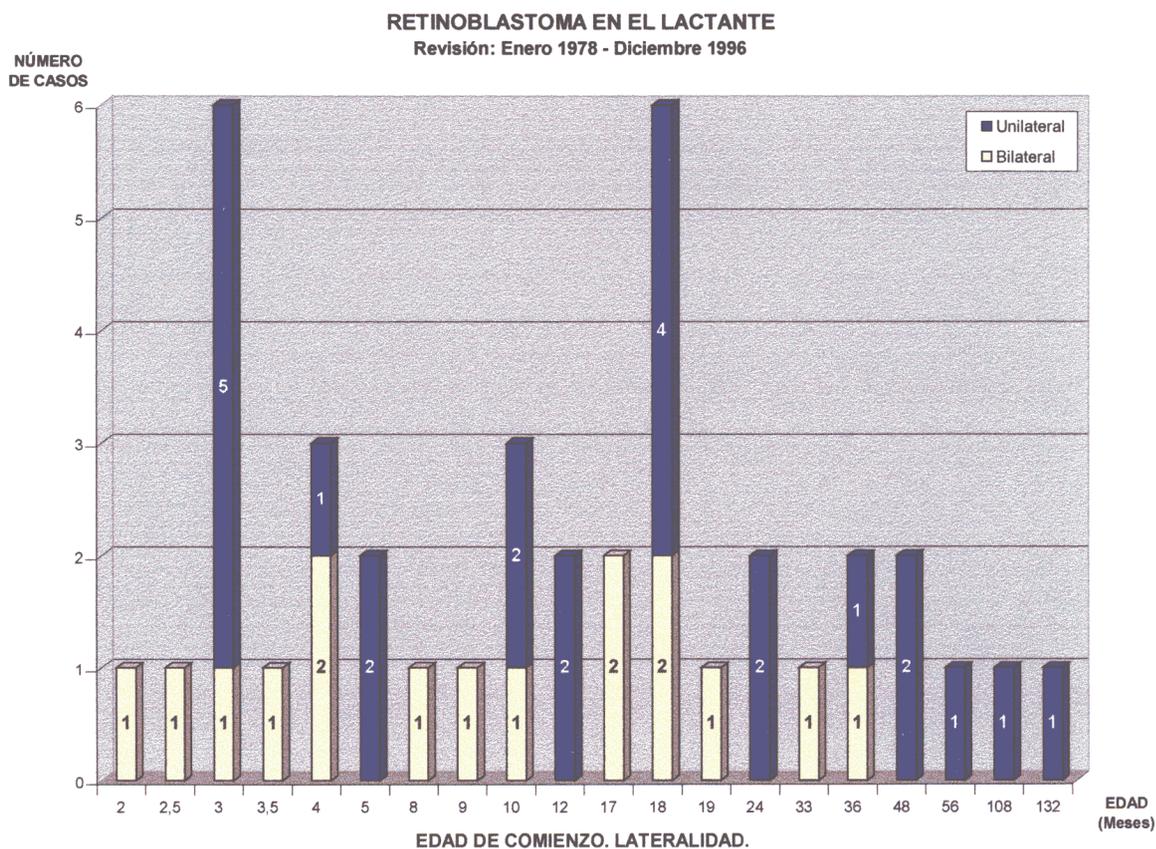


Figura 21.

De los 25 casos unilaterales, trece (52%) son varones y doce (48%) mujeres.

De los 15 casos bilaterales, nueve (60%) son varones y seis (40%) mujeres. Figura 22.

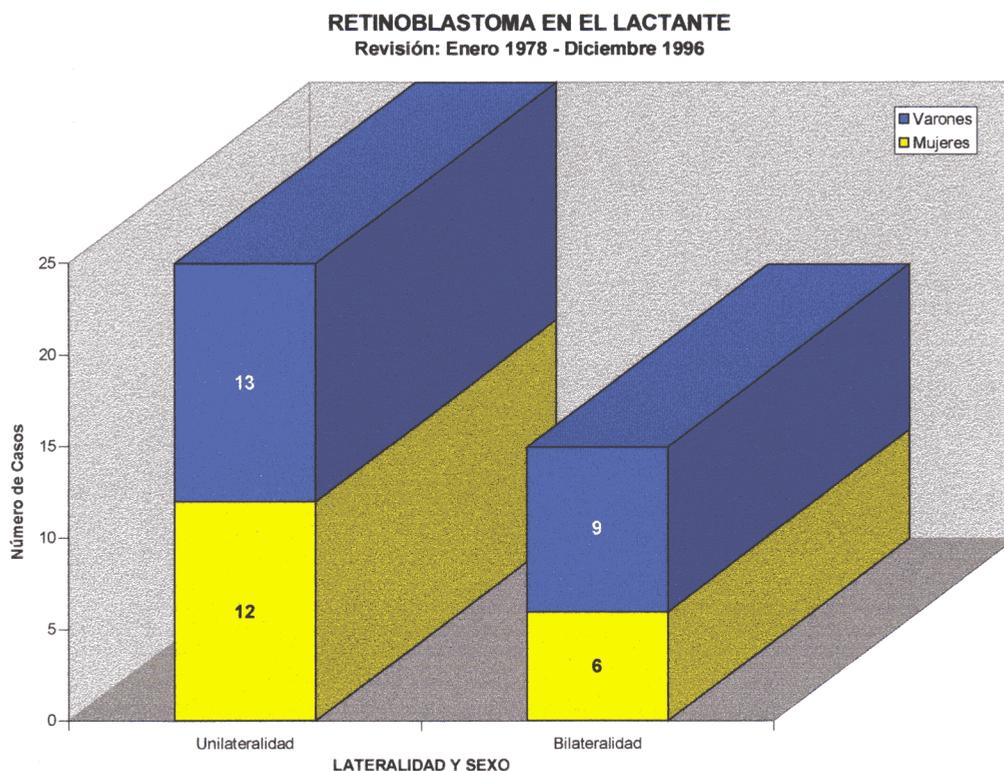


Figura 22.

6.7. Retinoblastoma Unilateral

De los veinticinco casos unilaterales, dieciseis tenían afectado el ojo izquierdo (64%), de los cuales nueve son varones y siete mujeres; y nueve el ojo derecho (36%), y de estos cuatro son varones y cinco mujeres. En nuestra serie hay predominio por la afectación en el ojo izquierdo. Figuras 23 y 24.

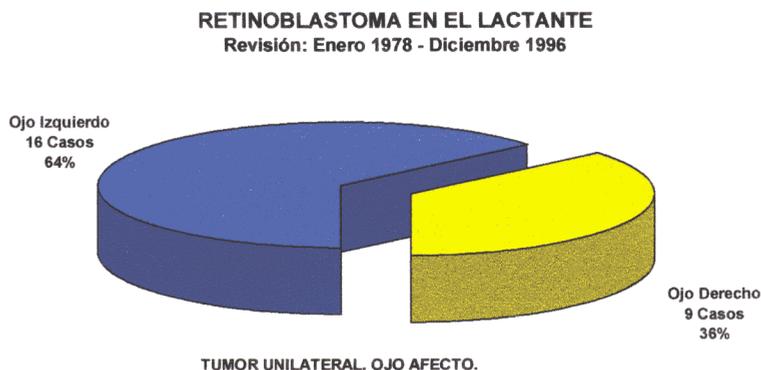


Figura 23

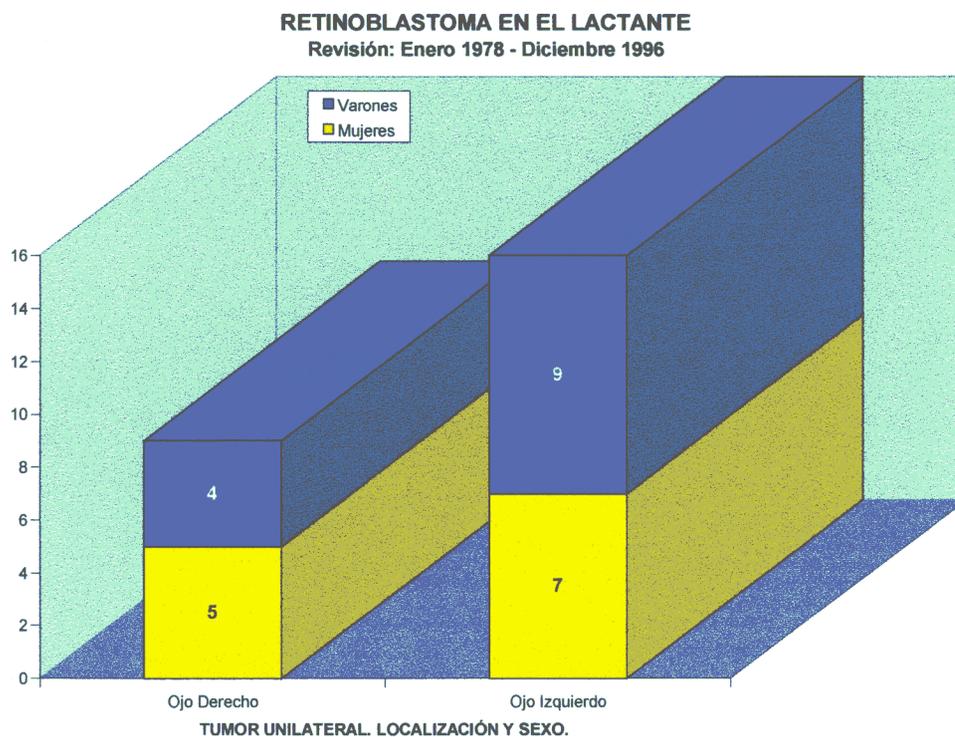


Figura 24.

6.8. Retinoblastoma Bilateral

De los quince casos de retinoblastoma bilateral, ocho de ellos (53,3%) afectaron al ojo derecho en primer lugar, mientras que siete (46,7%) lo hicieron en el ojo izquierdo. Figura 25.

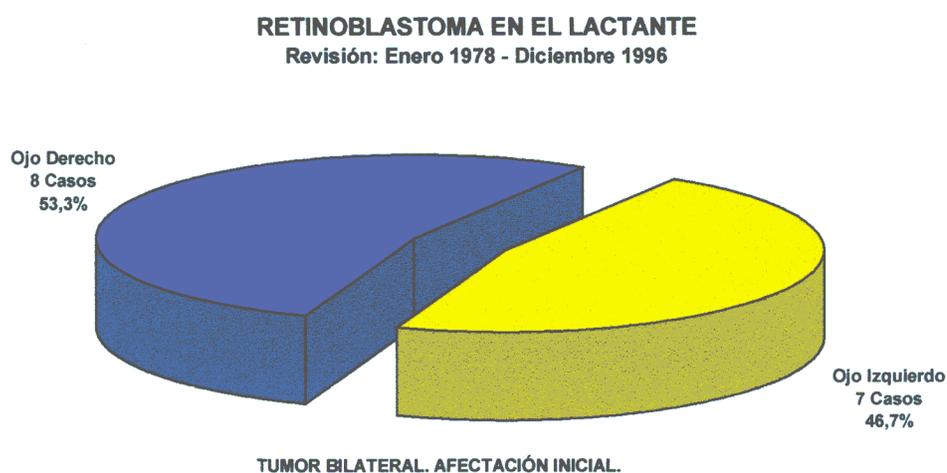


Figura 25.

6.9. Clínica

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia, y los síntomas oculares precoces, cuando uno o ambos ojos del niño tienen aspecto anormal, pueden alertar al al pediatra en una orientación diagnóstica temprana.



Fotografía 21.- Retinoblastoma bilateral en niño de 23 meses que presenta exoftalmos con ptisis bulbi y una masa que sale por saco conjuntival. Caso 15.

En nuestra serie fueron los más significativos, como se refleja en la figura 26 los siguientes:

- *Leucocoria*, apareció en veinticinco casos quince unilaterales y diez bilaterales. (62,5%),

- **Estrabismo**, endotrópico y exotrópico se detectó en once casos seis unilaterales y cinco bilaterales. (27,5%),
- **Midriasis**, se presentó en cuatro casos unilaterales (10%)
- **Megalocórnea y buftalmos**, en tres casos(7,5%), dos eran bilaterales y uno unilateral
- **Microftalmos**, en dos casos unilaterales (5%).
- **Exoftalmos**, en un caso bilateral (2,5%).
- **Endoftalmos**, en un caso unilateral (2,5%)
- **Ptisis bulbi**, dos casos (5%).

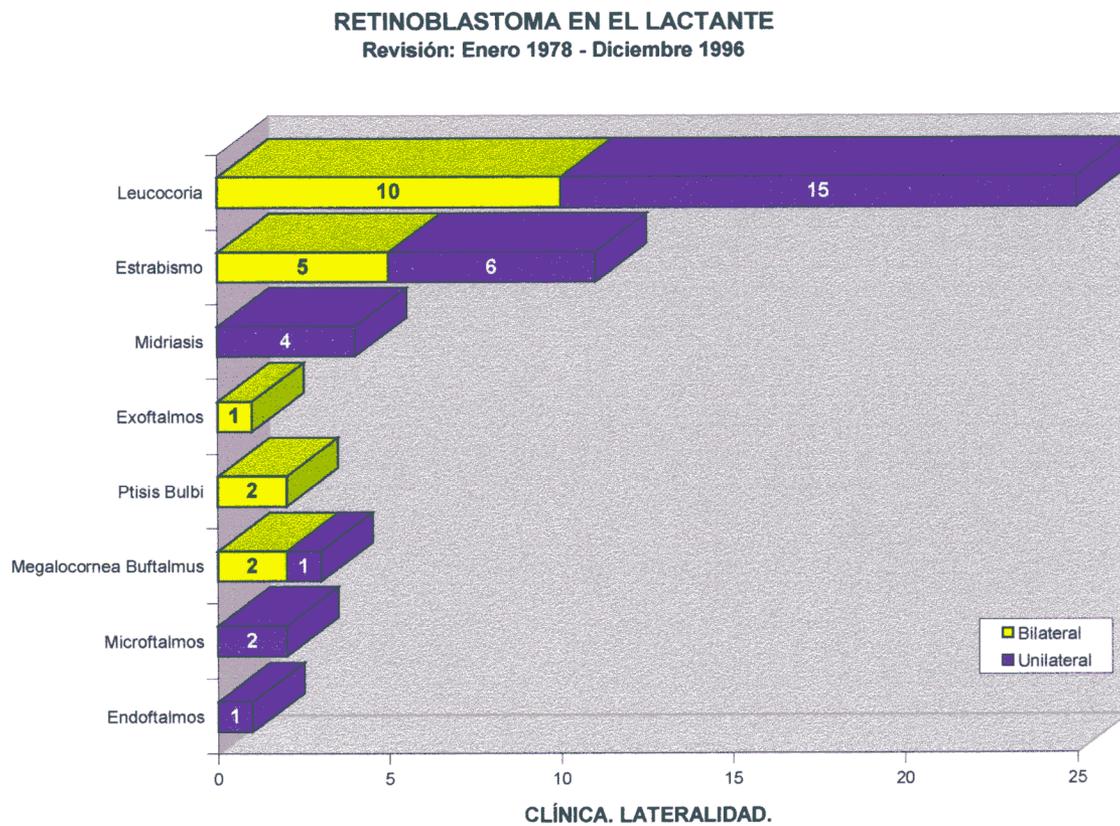


Figura 26.

6.10. Métodos diagnósticos

El examen externo de ambos ojos, puede detectar un aspecto anormal en el niño, por la existencia de leucocoria, estrabismo esotrópico o exotrópico, midriasis, macro o microftalmía etc. que exigen por parte del oftalmólogo un examen con oftalmoscopia indirecta en ambos ojos con pupilas dilatadas bajo anestesia general, para explorar bien el fondo de ojo y evaluar la retina.

Luego se procede a otros estudios complementarios que nos confirmen el diagnóstico de certeza.

Los resultados obtenidos del examen oftalmológico en nuestros casos se representan en la figura 27.

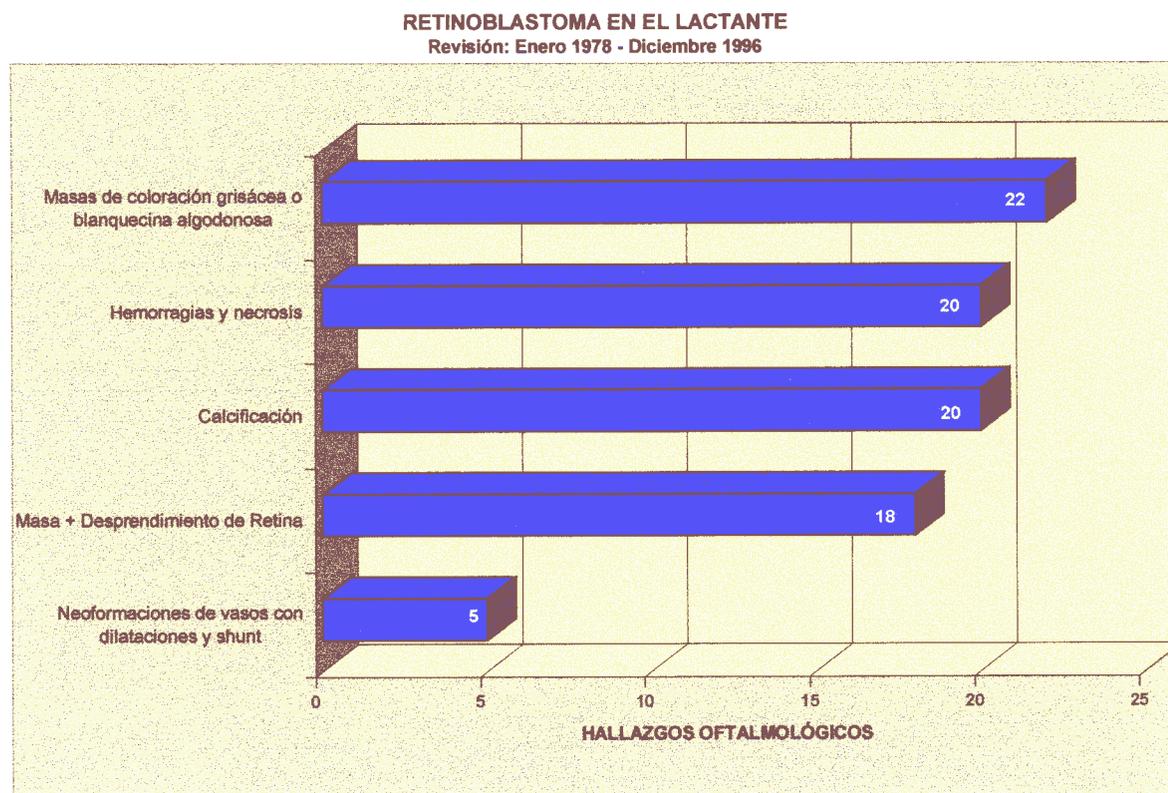


Figura 27.

En nuestra serie realizamos según muestra la figura 28 los siguientes estudios y de cuyos resultados ponemos algunas de las imágenes más representativas.

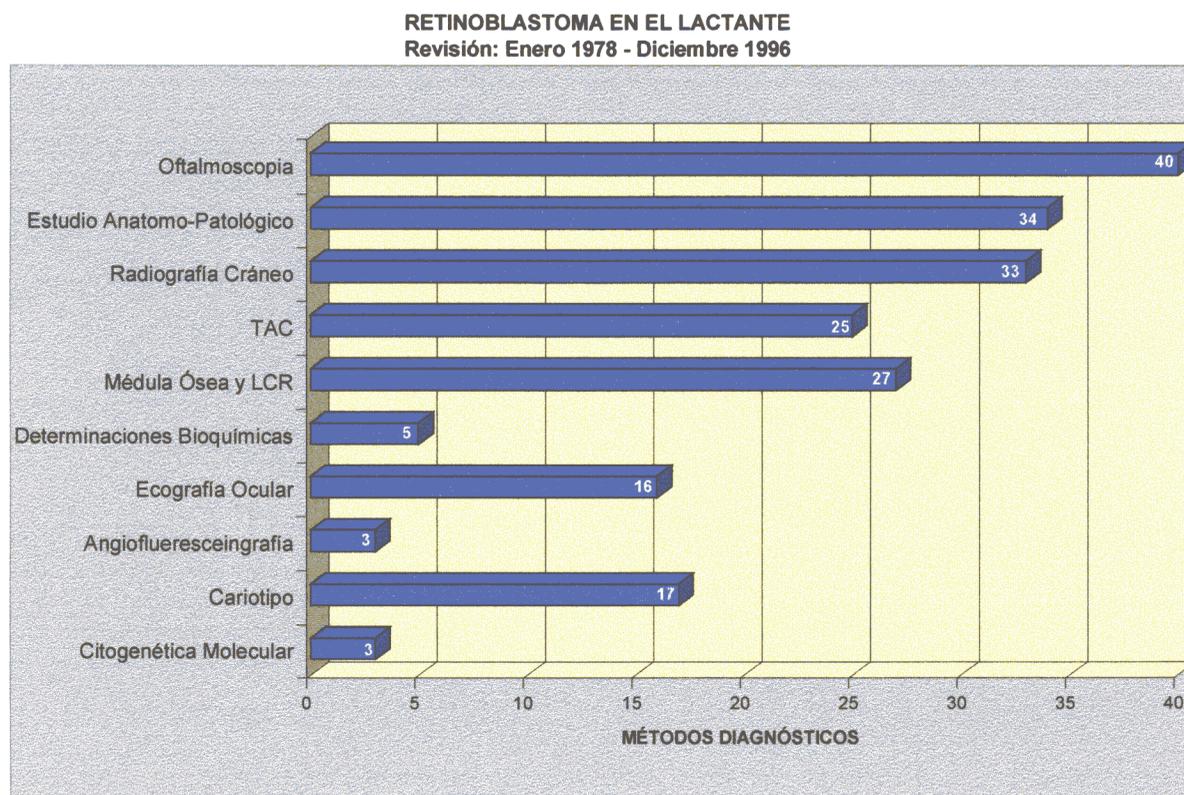


Figura 28.

6.11. Datos de laboratorio

El examen del L.C.R. dió como resultado la existencia de células tumorales en el caso 24 y presencia de blastos en los casos 1 y 15.

En el examen de médula ósea, se encontró infiltración blástica en los casos 1, 20, 22 y 26.

Examen Inmunológico. En el caso 35 la Enolasa neuroespecífica fue 16,9 (normal hasta 20) y la Microglobulina 1,9 (normal hasta 2,5).

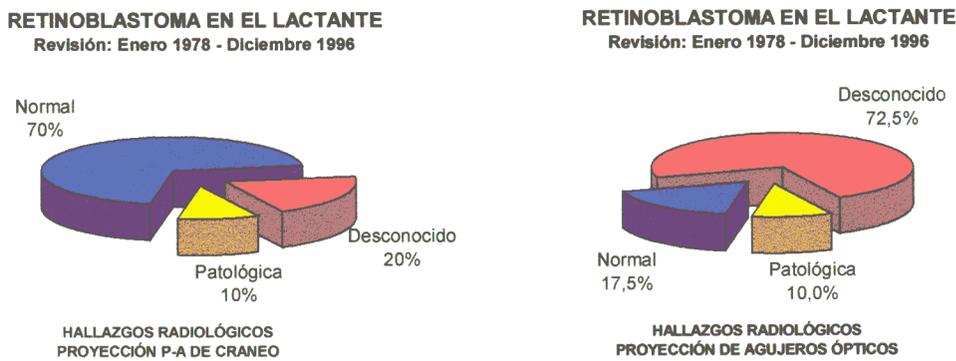
El antígeno carcinoembrionario se encontró elevado en algún caso pero tiene poco valor para el diagnóstico. Caso 19: CEA 4,45 ng/ml, caso 22: CEA normal, caso 33: CEA 2,9 ng/ml

La alfafetoproteína fue normal en los casos 19, 27 y 33.

El valor de la enzima LDH fue de 295 en el caso 23.

6.12. Radiología convencional

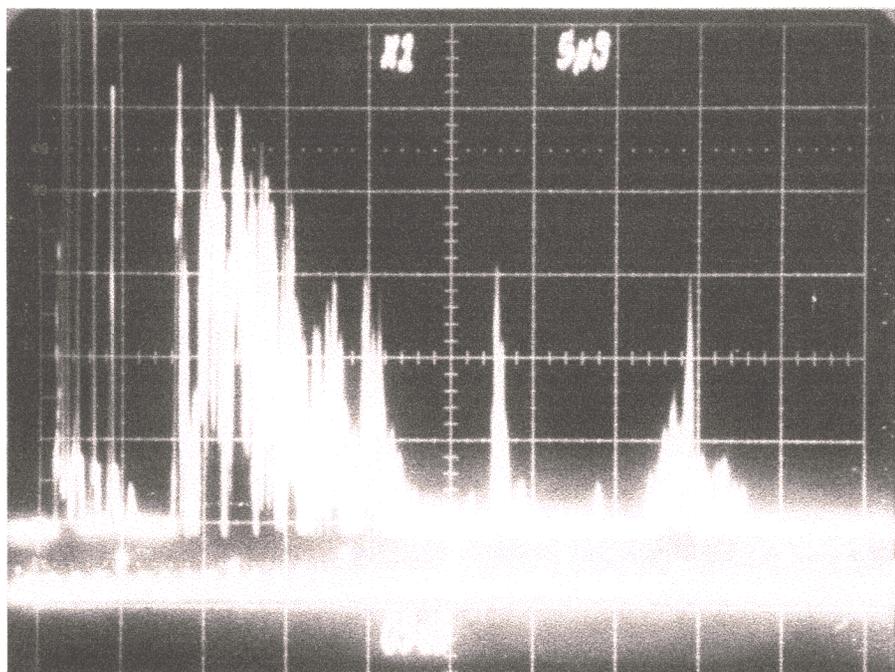
Los hallazgos patológicos en la radiografía de cráneo y órbita se representan en las figuras 29 y 30.



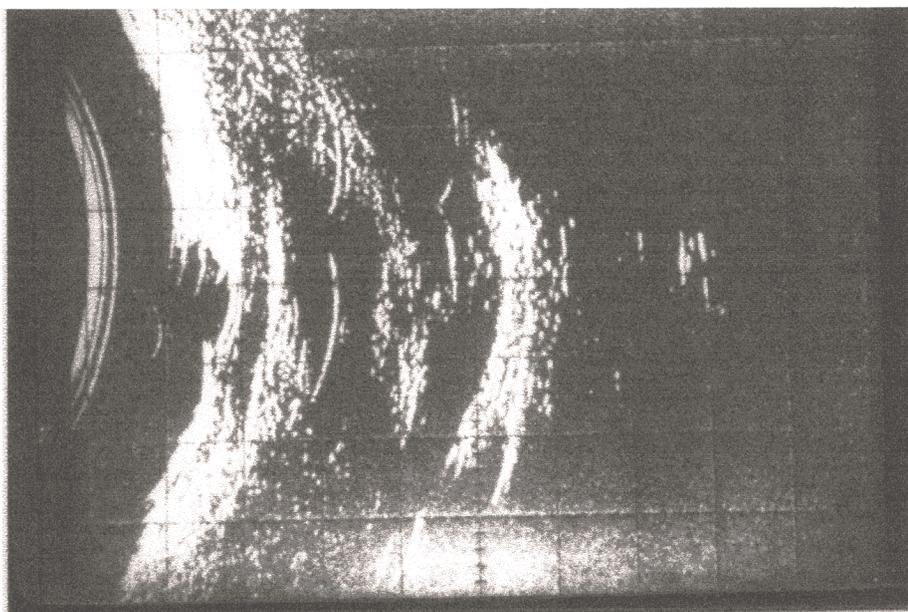
Figuras 29 y 30.

6.13. Ecografía ocular

En general las dieciseis ecografías realizadas en modo A y B, demuestran la ocupación de la cámara vitrea, ya sea total o en algún cuadrante, por una masa hiperecogénica, con un patrón sólido si se trata de un tumor incipiente, o quístico en los casos avanzados, así como las calcificaciones..



Fotografía 22.- Ecografía de modo A de un retinoblastoma en el ojo izquierdo. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico SanCarlos. Prof. C.Pedrosa.

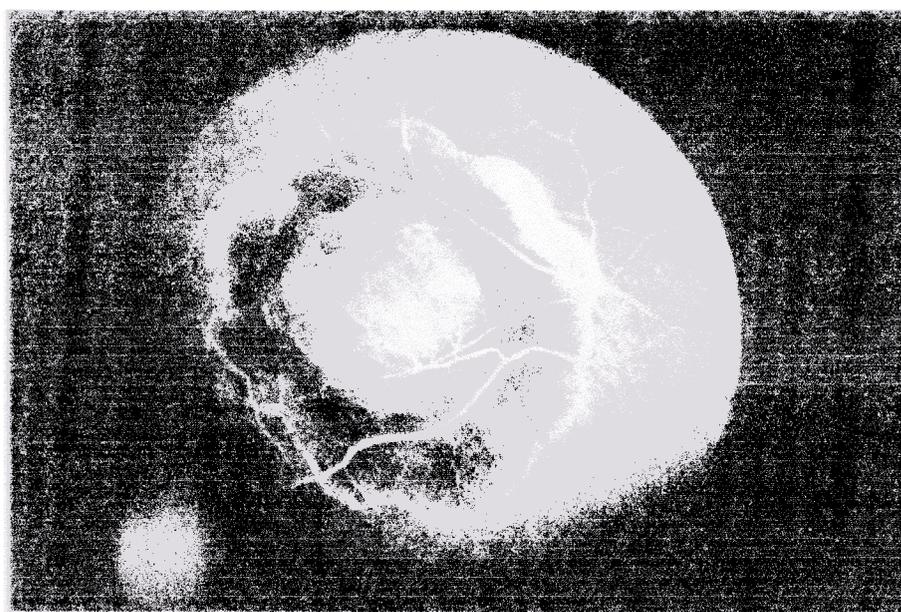


Fotografía 23.- Ecografía de modo B del ojo con retinoblastoma, que partiendo de la pared ocular posterior invade la cámara vítrea. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos. Prof. C. Pedrosa.

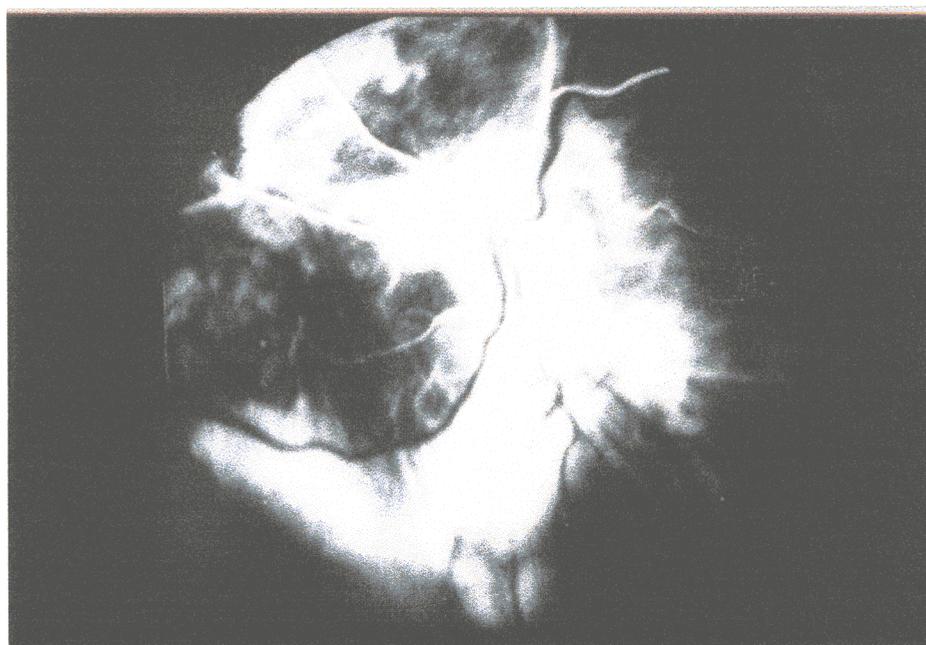
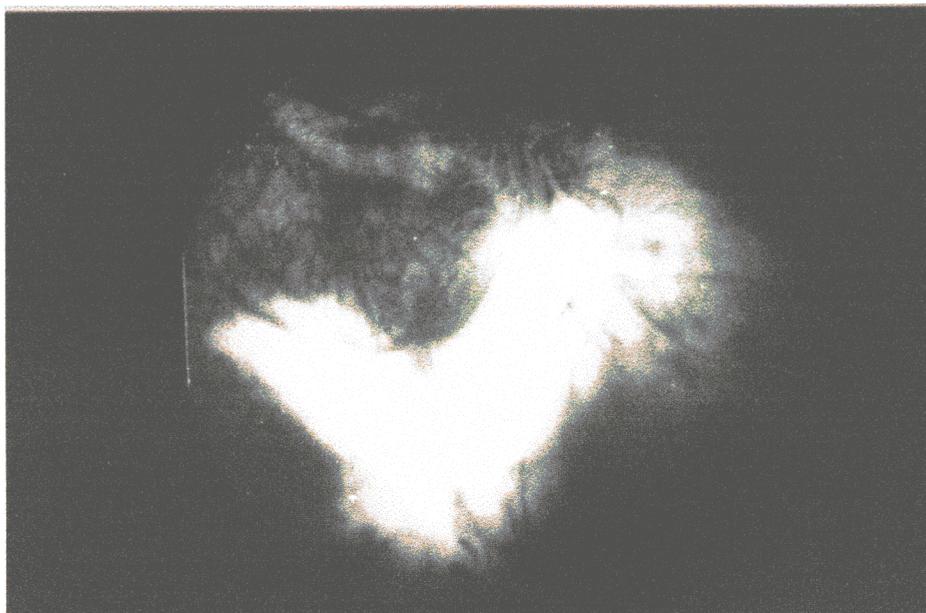
6.14. Angiofluoresceingrafía ocular

Es de utilidad para el diagnóstico de pequeños retinoblastomas y para valorar el efecto de los tratamientos conservadores.

Se han realizado en tres casos: En el caso 6 se evidencian tiempos vasculares retardados y llamativa tortuosidad vascular. En el caso 29 se ve un incremento de fluorescencia homogénea y en el caso 35 captación difusa.



Fotografía 24.- Angiofluoresceingrafía: en el centro se observa tejido tumoral vascularizado que pierde colorante ligeramente en un caso de retinoblastoma. (Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico de San Carlos. Prof. J. García Sánchez).

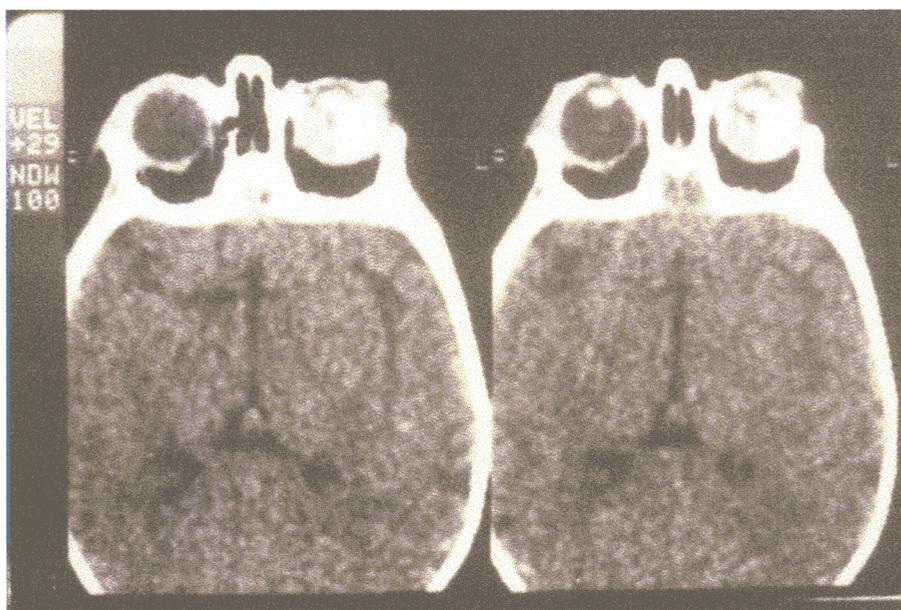


Fotografías 25 y 26.- AFG seriada (5 y 10 minutos) de un retinoblastoma endofítico tras fotocoagulación de un niño con afectación bilateral. Se observa una llamativa tortuosidad vascular a nivel papilar y sobre la zona fotocoagulada. Los tiempos vasculares están retardados. Existen unos límites precisos de atrofia coriorretiniana sobre el sector superior donde se observa una intensa fluorescencia que compromete vítreo, levanta los vasos y cuya intensidad al final de la prueba muestra dos intensidades fluorescentes, una vítrea y otra tumoral. (Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico de San Carlos. Prof. J. García Sánchez).

6.15. Tomografía Axial Computerizada

Se ha realizado en veinticinco casos y en general se apreciaron zonas de alta densidad en el globo ocular afecto, evidenciando según el caso la aparición de depósitos cálcicos así como la afectación o no del agujero óptico y del macizo cráneo-facial.

Esta técnica nos permite evaluar la extensión del tumor al SNC a través del nervio óptico, pudiendo determinar en algún caso la coexistencia de un pinealoblastoma “Retinoblastoma trilateral”.



Fotografía 27.- TAC Craneal: niña de 3 meses con retinoblastoma en globo ocular izquierdo, con calcificación en su interior, sin afectación del otro ojo. Caso 19. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos. Prof. C.. Pedosa.



Fotografía 28.- TAC Craneal: post-enucleación con retinoblastoma bilateral y con prótesis maciza en el globo ocular izquierdo. Caso 24. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos. Prof. C.. Pedrosa.

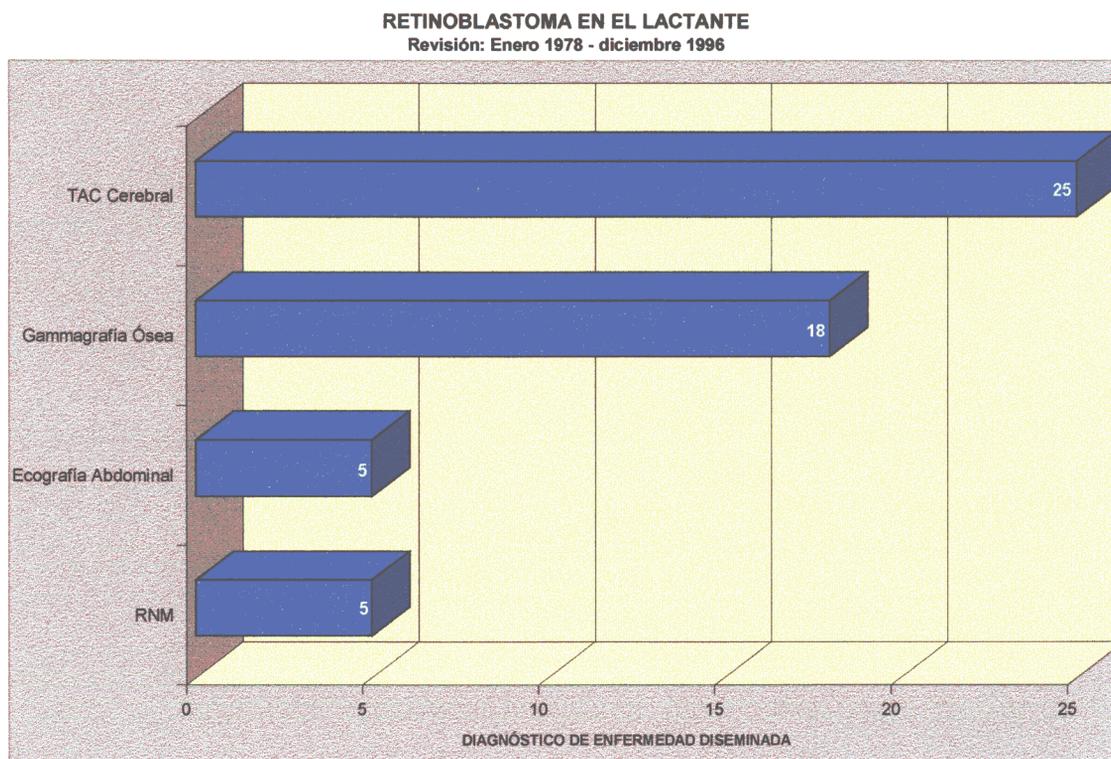
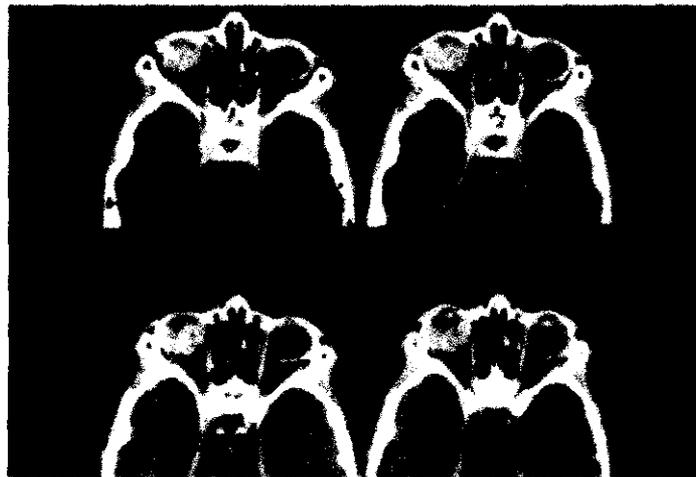


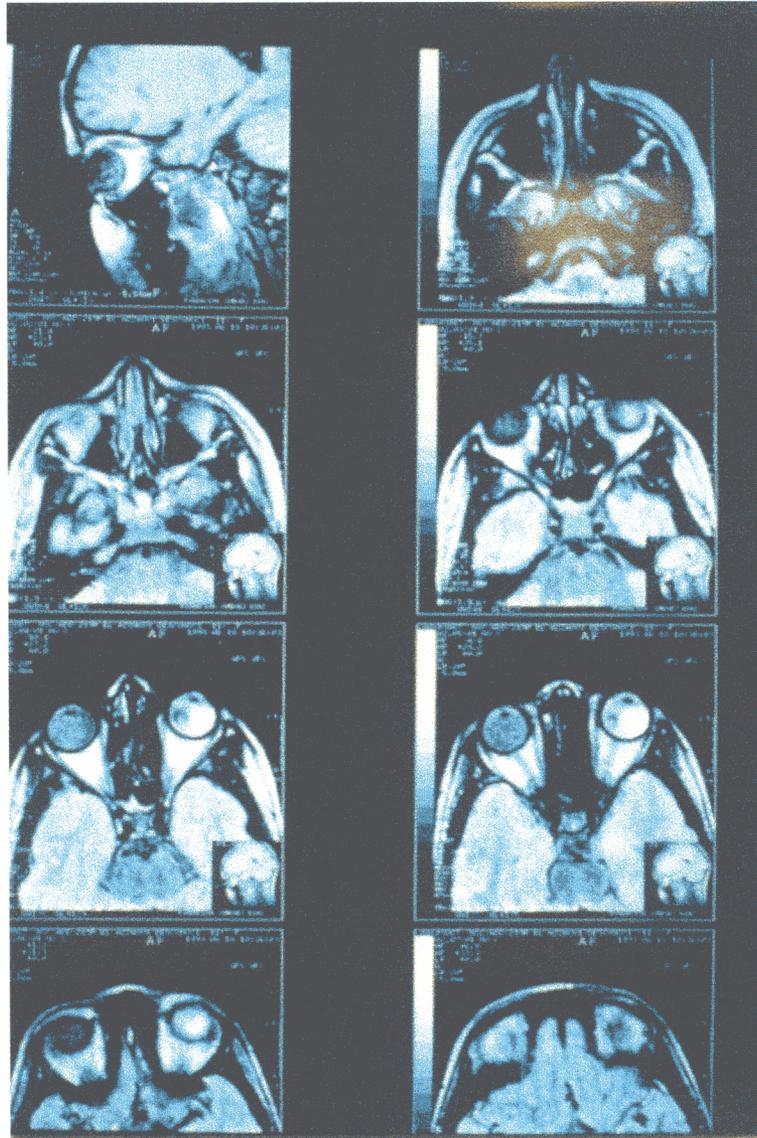
Figura 31. Pruebas de imagen.



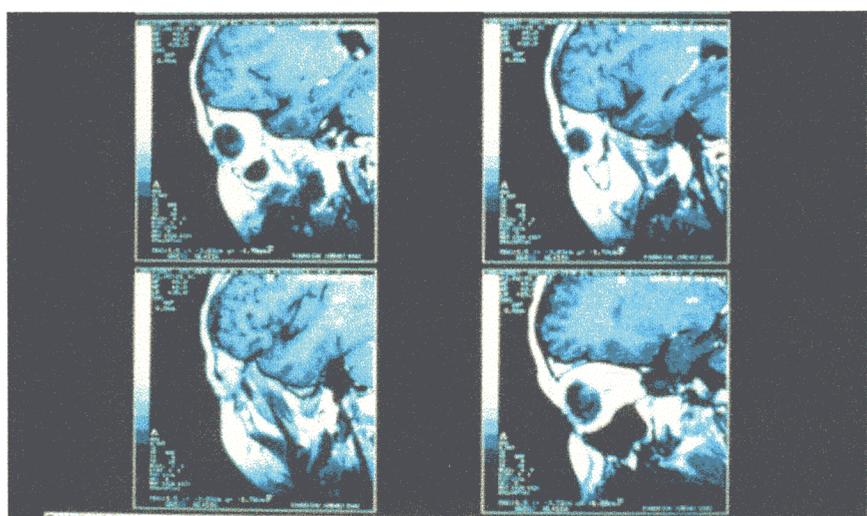
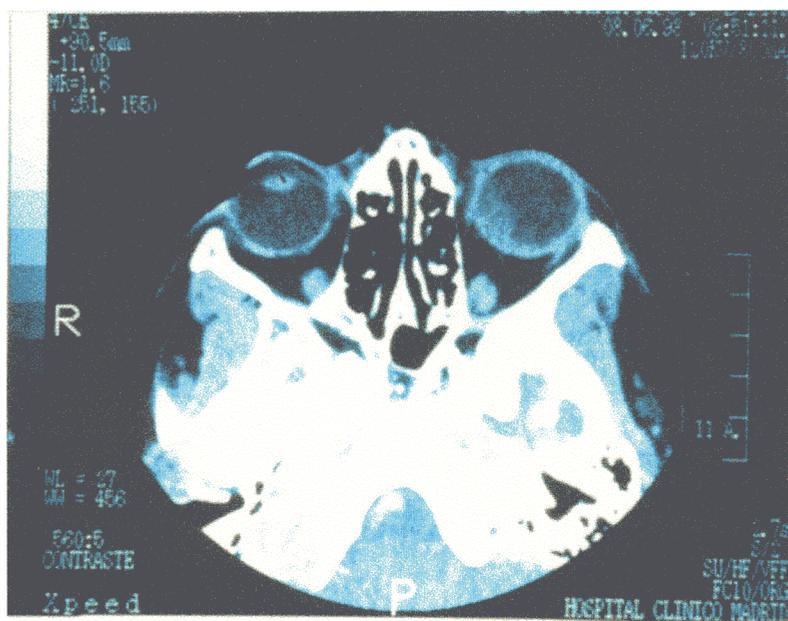
Fotografías 29 y 30.- TAC Cerebral: retinoblastoma grado IV, donde se ve neoplasia masiva calcificada hasta ora serrata. No infiltra coroides, ni fascículo óptico. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).

6.16. Resonancia Magnética Nuclear

Se ha realizado en cinco casos, donde se confirma con más nitidez las masas hiperdensas ocupando el globo ocular afecto y demostrando hiperseñales en las zona retinianas afectas y alguna calcificación.



Fotografía 31.- Corte axial de RMN: densidad protónica dónde se ve una masa hipertensa en globo ocular izquierdo, con una zona pequeña hipointensa que podría corresponder a calcificación. Caso 35. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Prof. C. Pedrosa).



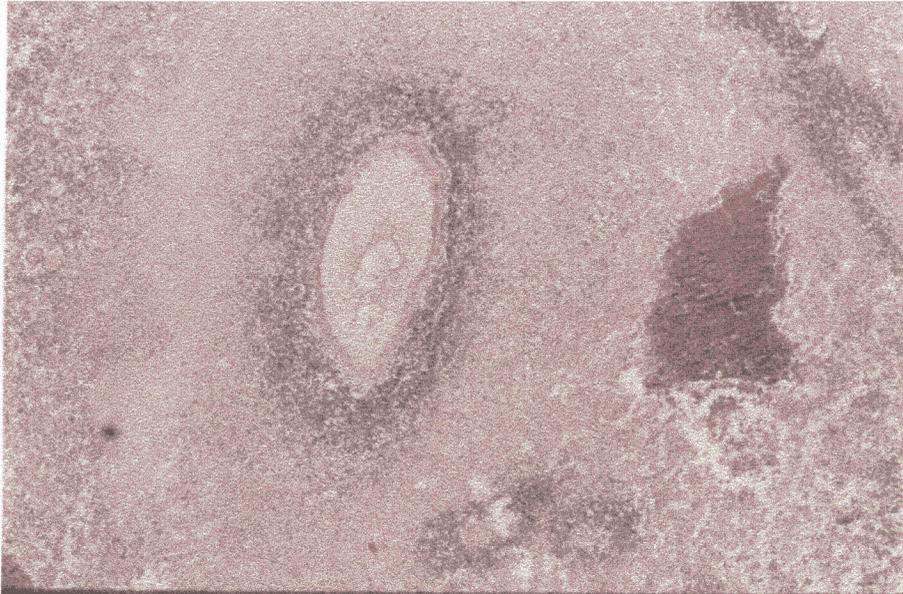
Fotografías 32 y 33.- Retinoblastoma en niña de 11 años. Caso 35. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital clínico de San Carlos. Prof. C. Pedrosa).

6.17. Gammagrafía ósea

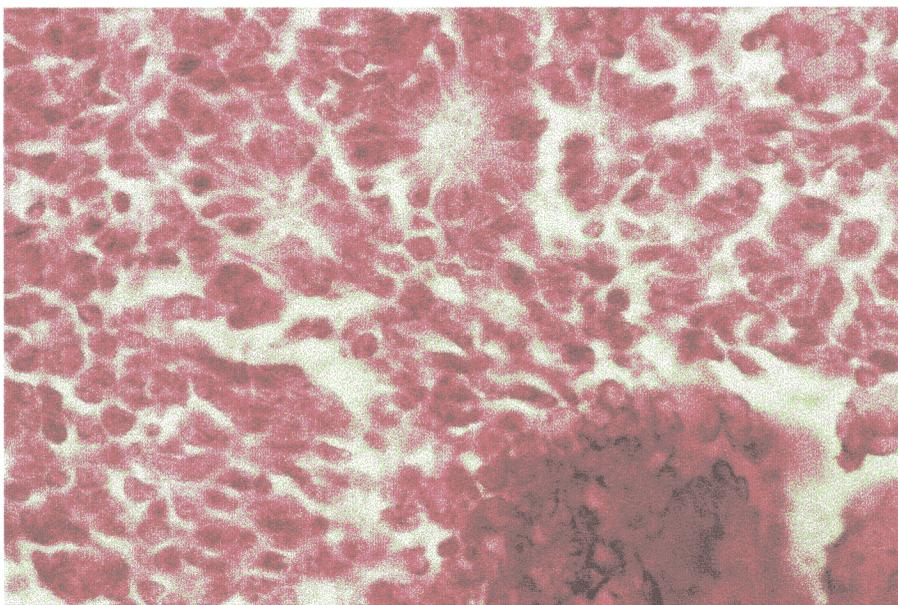
Se han realizado dieciocho, de las cuales todas han sido normales, salvo en el caso 15 donde se ve discreto acúmulo patológico a nivel de la región periorbitaria y en el caso 23 en el que se observa depósito de material radiactivo en la calota craneal.

6.18. Anatomía patológica

Es un tumor maligno de estirpe neuroblástica, de crecimiento relativamente rápido, que se desarrolla en cualquier zona de la retina, aunque son más frecuentes en el polo posterior en la zona visual.



Fotografía 34.- Retinoblastoma indiferenciado con zonas de necrosis y calcificaciones. (Servicio de Anatomía Patológica. Prof. J. Sanz Esponera).



Fotografía 35.- Se ven tres rosetas de Flexner-Wintersteiner en un retinoblastoma diferenciado con abundantes células malignas "retinoblastos" con mitosis. (Servicio de Anatomía Patológica. Prof. J. Fariña). Caso 24.

Puede aparecer como un tumor único en la retina, pero es típica su presentación multifocal, que es una de las características de los retinoblastomas hereditarios, bilaterales y precoces.

Se realizó estudio anatomopatológico macro y microscópico en treinta y cuatro casos, E. macroscópico: El retinoblastoma comienza a crecer de una diminuta zona blanca en la retina, formando masas irregulares y de color blanquecino, con aspecto de coliflor, que pueden crecer hacia delante invadiendo más frecuentemente la cámara vítrea “tumor endofítico” o entre la retina y la coroides, produciendo desprendimiento de retina “ tumor exofítico”. Con la evolución del tumor, la diferenciación inicial de crecimiento endofítico y exofítico se confunde, y el tumor acaba presentando zonas endofíticas en el centro y exofíticas en los bordes.Figura 32.

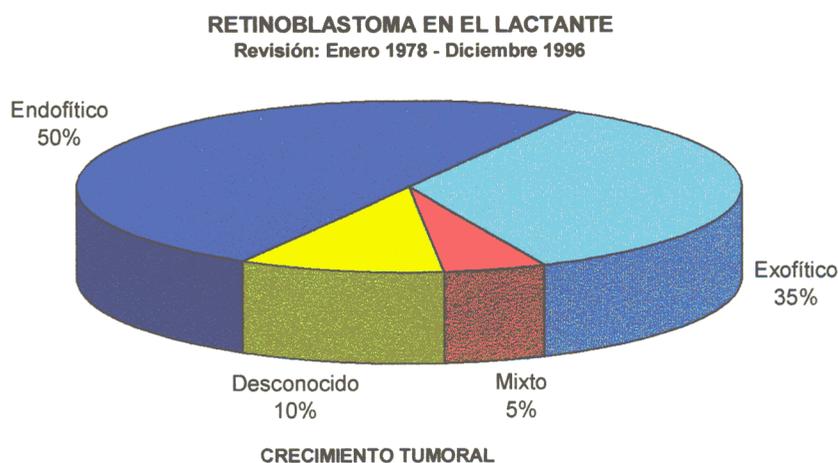


Figura 32.

E. microscópico: Atendiendo al tipo histológico, de los treinta y un casos que hemos podido tipificar, siete (22,5%) son retinoblastomas diferenciados y veinticuatro (77,5%) indiferenciados como se expresa en la figura 33.

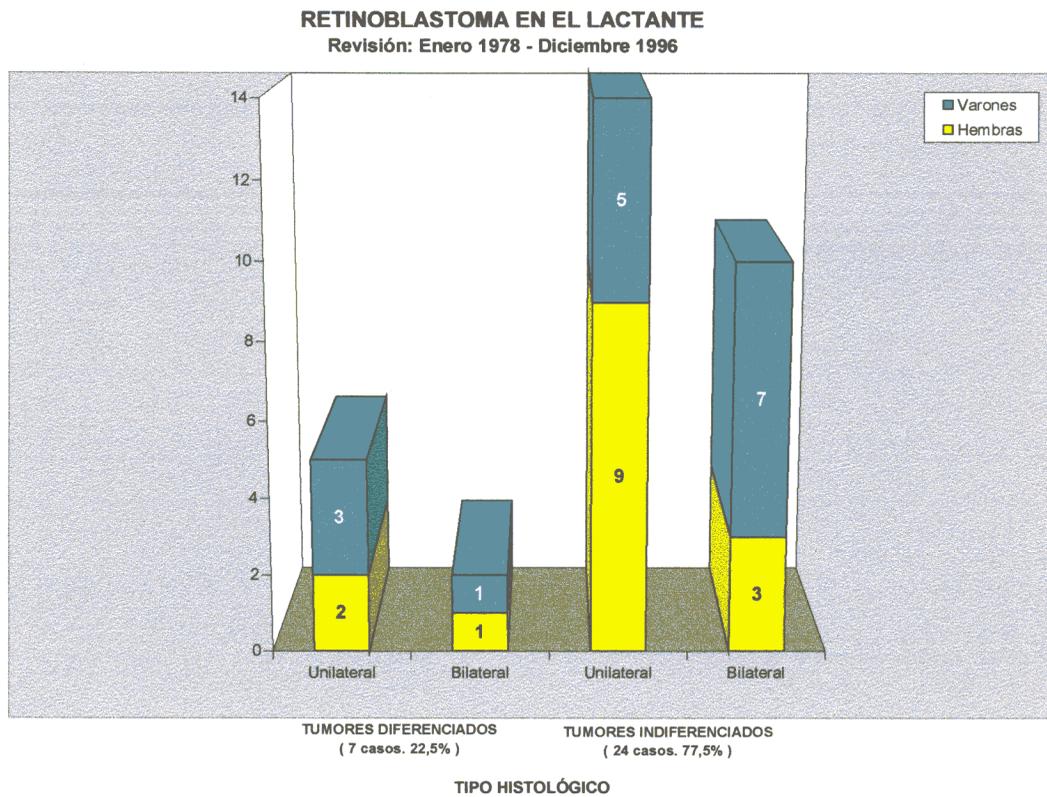
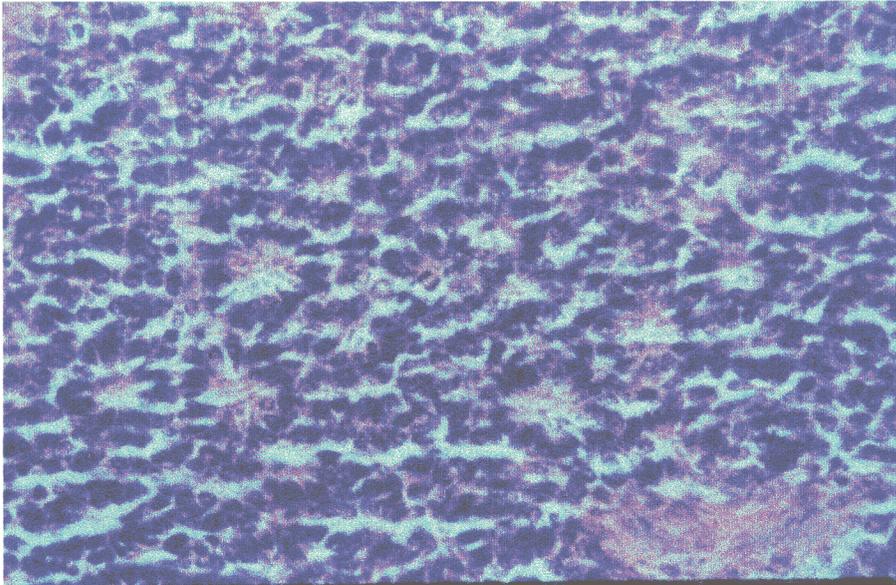


Figura 33.

La célula tumoral característica es el retinoblasto, que es de pequeño tamaño, de núcleo hiper cromático y citoplasma mal definido.

En los indiferenciados se observan mitosis, abundantes atípicas, con proliferación de estructuras vasculares, extensas áreas de necrosis y hemorragias sin tendencia a la formación de rosetas.



Fotografía 36.- Retinoblastoma bien diferenciado con gran celularidad "retinoblastos" y abundantes rosetas de Flexner-Wintersteiner. (Servicio de Anatomía Patológica. Prof. J. Fariña).

En los diferenciados, lo que se suele observar son células con núcleo oval, muy basófilas y citoplasma escaso, disponiéndose con mucha frecuencia en imágenes típicas de rosetas de Flexner-Wintersteiner y fleurettes. Hay menor tendencia a la necrosis, calcificación y hemorragia, así como a la proliferación endotelial vascular e invasión de estructuras vecinas.

6.19. Cariotipos

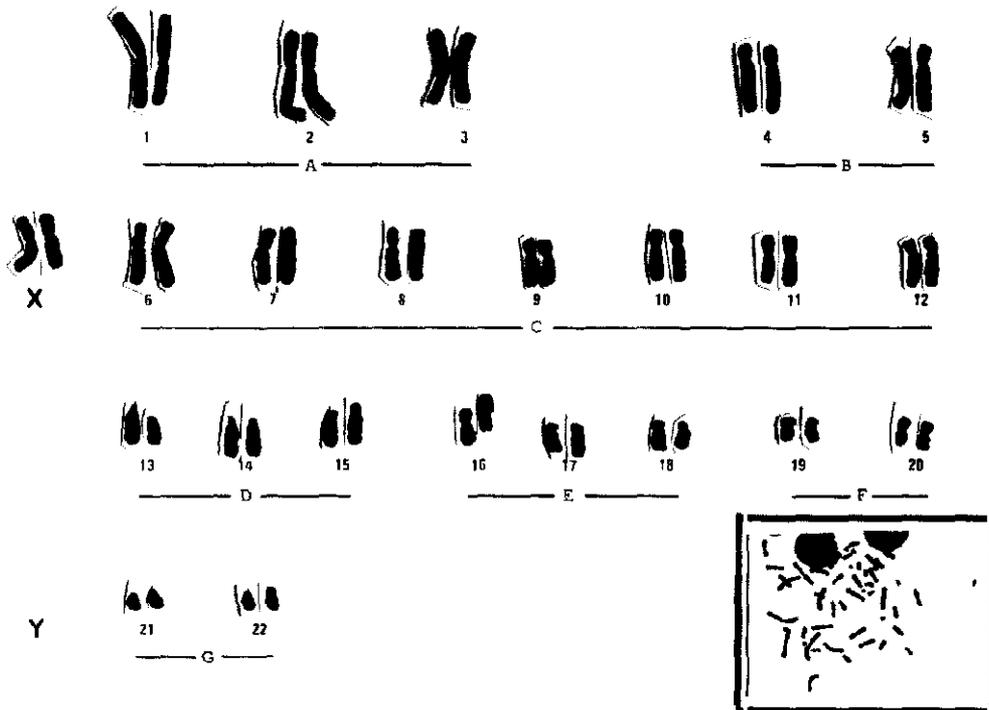
De los diecisiete cariotipos realizados todos son normales a excepción de los siguientes:

Caso 21: En todas las metafases estudiadas se observa una delección intersticial de un cromosoma del par 13. Diagnóstico citogenético: 46 XX, 13q-.

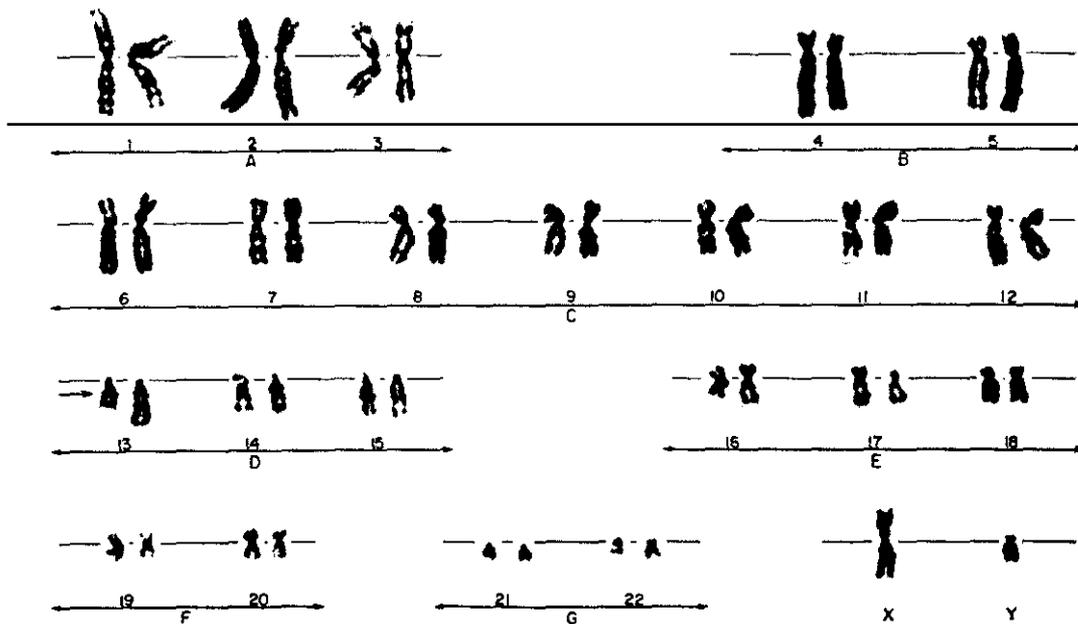
Caso 33: Cariotipo femenino con roturas en el 54,66% de las metafases, tres metafases con alteración del cromosoma 13q-, tres metafases con cromosoma 6q-.

Caso 34: Cariotipo femenino normal con aneuploidias, defecto 23%.

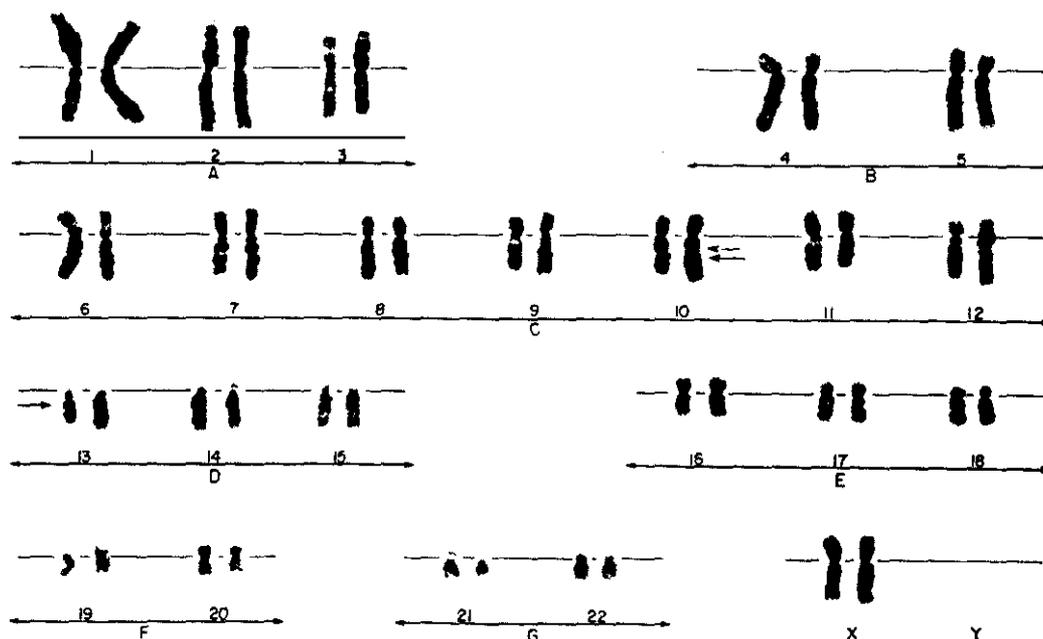
Caso 38: Cariotipo 46 XY con delección del brazo largo del cromosoma 13 (13q-).



Fotografía 37.- Delección de un cromosoma del par 13. Caso 21. (Servicio de Citogenética del Hospital Clínico de San Carlos. Dra. M^a. J. Lautre).



Fotografía 38.- Delección del cromosoma 13 (13q-), derivado de translocación 13q-/10q+ materna. Caso 38. (Servicio de Citogenética del Hospital 12 de Octubre. Dra. E. Barreiro).



Fotografía 39.- Cariotipo de la madre del niño del caso 38. Portadora de translocación en balance 13q-/10q+.
(Servicio de Citogenética del Hospital 12 de Octubre. Dra. E. Barreiro).

6.20. Estudio genético molecular.

Realizado en el Servicio de Genética del Hospital La Fe de Valencia, por los Dres Beneyto y Prieto, para tratar de identificar la mutación en el gen RB1 a partir del ADN de sangre periférica de niños afectados de retinoblastoma y familiares allegados, así como del tejido tumoral; y determinar el carácter hereditario o no del tumor, con análisis indirecto mediante estudio de segregación de distintos marcadores de tipo de polimorfismos de restricción o polimorfismos de secuencias repetitivas (VNTR o microsatélites) y asimismo se ha efectuado análisis directo mediante búsqueda de mutaciones en el que el gen RB1 mediante distintos métodos como SSCPs, hibridación cDNA, secuenciación etc.

En el *caso 37*, el análisis indirecto ha permitido identificar el haplotipo heredado de cada progenitor, y al ser heterocigoto para los marcadores utilizados, el ADN obtenido a partir de leucocitos como de células tumorales descarta la existencia de delección como causa del tumor.

El análisis directo mediante hibridación cDNA tampoco detectó signos de delección apreciable. La búsqueda de mutación mediante SSCPs previa ampliación por PCR de distintos fragmentos exónicos del gen RB1, ha puesto de manifiesto una banda de movilidad anómala a nivel del exón 18, tanto en el ADN de sangre periférica como del tumor.

Mediante secuenciación se ha identificado el tipo de mutación por SSCPs tratándose de un cambio de C por T en el triplete 579 que provoca la sustitución del codón codificante para arginina por el codón STOP. Como ésta mutación no se ha detectado en el ADN extraído de sangre periférica de sus padres, se concluye que el retinoblastoma debe haberse producido por una mutación de novo en la línea germinal. Y por tanto es una forma esporádica..

En el *caso 39*, el análisis de segregación con marcadores polimorficos ubicados en el gen RB1 ha puesto de manifiesto que el paciente presenta delección de determinados alelos, en secuencias del gen RB1 que ha heredado del padre no de la madre. Su padre no demuestra heterocigosidad para los marcadores cuyos alelos están delecionados en su hijo. Por tanto se trata de un retinoblastoma unifocal hereditario.

En el *caso 40* se han realizado cultivos de linfocitos de sangre periférica para estudio citogenético y de hibridación in situ fluorescente con técnica de FISH. En todas las metafases analizadas se muestran 46 cromosomas normales, siendo su fórmula sexual 46 XX.

El resultado de la técnica FISH, utilizando sonda LSI 13 RB-1 correspondiente a la región RB1 del cromosoma 13q14, no muestra en ninguno de los cromosomas 13 una microdelección en dicha región.



Fotografía 40.- Método FISH: sonda LSI 13 RB-1 13q-. Detecta la presencia del gen RB-1 del retinoblastoma en la región 13q14, que se visualiza en la fotografía como un punto brillante. (Servicio de Citogenética del Hospital La Fe de Valencia. Dres. Beneyto y Prieto).

6.21. Tratamiento y Evolución

Caso 1: Enucleación de ojo derecho. Se recomendó radioterapia externa en izquierdo. Falleció

Caso 2: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución favorable, no recidiva.

Caso 3: Enucleación de ojo derecho. Fotocoagulación en izquierdo. Quimioterapia con TEM. Evolución: recidiva en ojo izquierdo, tratada nuevamente con fotocoagulación. Última revisión cicatrización total.

Caso 4: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución: Última revisión normal.

Caso 5: Enucleación de ojo izquierdo. Fotocoagulación en el derecho. Evolución: La última revisión normal, sin nuevos focos.

Caso 6: Enucleación de ojo derecho. Fotocoagulación en el izquierdo. Evolución: Aparición de nuevos focos tratados con crioterapia y fotocoagulación.

Caso 7: Enucleación ojo derecho. Evolución: Última revisión sin alteraciones.

Caso 8: Enucleación de ojo derecho. Fotocoagulación y crioterapia en el izquierdo. Evolución: Última revisión sin nuevos focos.

Caso 9: Enucleación de ojo derecho. Criocoagulación en el izquierdo. Telecobaltoterapia externa. Evolución desconocida.

Caso 10: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución desconocida.

Caso 11: Enucleación de ojo izquierdo. Radioterapia y quimioterapia. Evolución: En 1988 estaba bien.

Caso 12: Enucleación de ojo derecho y quimioterapia. Evolución: Recidiva local en el izquierdo. Reintervención y poliquimioterapia. Falleció.

Caso 13: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución. Al año de la exploración oftalmológica estaba normal.

Caso 14: Enucleación de ojo izquierdo. Radioterapia externa y quimioterapia. Evolución desconocida.

Caso 15: Enucleación de ojo izquierdo. Quimioterapia y metrotexate intratecal. Evolución: Ptisis bulbi. Falleció.

Caso 16: Enucleación de ojo izquierdo. Fotocoagulación en el derecho.

Quimioterapia. Evolución: Nuevas neoformaciones tumorales tratadas con fotocoagulación, crioterapia local y radioterapia externa.

Caso 17: Enucleación de ojo derecho. Radioterapia y quimioterapia. Evolución: En 1998 estaba bien.

Caso 18: Enucleación de ambos ojos. Radioterapia externa y quimioterapia. Evolución: Celulitis periorbitaria en 1984. Actualmente curado.

Caso 19: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución: Las revisiones posteriores no indican recidiva.

Caso 20: Enucleación de ojo izquierdo. Radioterapia con Cobalto-60 y quimioterapia. Evolución: En 1998 se encontraba bien.

Caso 21: Enucleación de ambos ojos. Evolución en 1987 tuvo crisis convulsiva y en el 97 celulitis preseptal.

Caso 22: Enucleación de ojo izquierdo. Radioterapia con Cobalto-60 y quimioterapia. Evolución: Hepatopatía por quimioterapia. En 1998 se encontraba bien.

Caso 23: Enucleación de ojo derecho. Radioterapia con Cobalto-60 y quimioterapia. Evolución: Intolerancia a prótesis ocular por distrofia y retracción orbitaria secundaria a tratamiento. Está en remisión completa.

Caso 24: Enucleación de ojo izquierdo. Crio y fotocoagulación en el derecho. Quimioterapia y metrotexate intratecal. Telecobaltoterapia. Evolución: Epilepsia primaria con crisis convulsivas y retraso psicomotor por "Leucoencefalopatía necrotizante". Del retinoblastoma no ha habido recidivas.

Caso 25: Tratamiento y evolución desconocidas.

Caso 26: Enucleación de ojo derecho. Radioterapia local en el izquierdo.. Evolución: Microftalmos y ptísis bulbi.

Caso 27: Enucleación del ojo derecho. Evolución sin hallazgos patológicos.

Caso 28: Enucleación del ojo izquierdo. Evolución desconocida.

Caso 29: Enucleación del ojo izquierdo. Quimioterapia. Evolución: La última exploración oftalmológica fue normal.

Caso 30: Enucleación de ojo derecho. Evolución: Falleció.

Caso 31: Radioterapia preoperatoria y enucleación de ojo derecho. Evolución en 1998 se encontraba bien.

Caso 32: Enucleación del ojo izquierdo. Evolución: Disgenesia del lóbulo temporal izquierdo. Pubertad precoz. Celulitis orbitaria.

Caso 33: Enucleación de ojo izquierdo. Evolución: Eritroleucemia. Falleció.

Caso 34: Enucleación de ojo derecho. Radioterapia local en ojo izquierdo. Evolución: Recidiva local tratada con quimioterapia. En 1998 se encontraba bien y sin nuevas recidivas.

Caso 35: Enucleación en ojo izquierdo. Evolución sin recidivas.

Caso 36: Enucleación en ojo izquierdo. Quimioterapia y radioterapia..Evolución: En 1998 se encuentra bien y sin recidivas.

Caso 37: Enucleación de ambos ojos. Evolución: Vive sano en 1998.

Caso 38: Radioterapia. Evolución: A consecuencia de la radioterapia hizo una catarata de la que fue operado. Ojo seco. Pendiente de trasplante de células limbales. Del retinoblastoma se encuentra bien.

Caso 39: Quimioterapia y tratamiento con laser. Enucleación de ojo izquierdo. Evolución: Recidiva de tumor en lado temporal refractario al tratamiento con termoterapia y quimioterapia. En 1996 hiperemia y cicatriz en la exploración. En 1997 se encuentra bien.

Caso 40: Enucleación de ojo derecho. Evolución desconocida.

En la Figura 34 queda resumida la evolución de los cuarenta casos.

De los veinticinco unilaterales, diecisiete se curaron, en cinco se desconoce su evolución y tres fallecieron.

De los quince casos bilaterales, doce se curaron, en uno se desconoce su evolución y dos fallecieron.

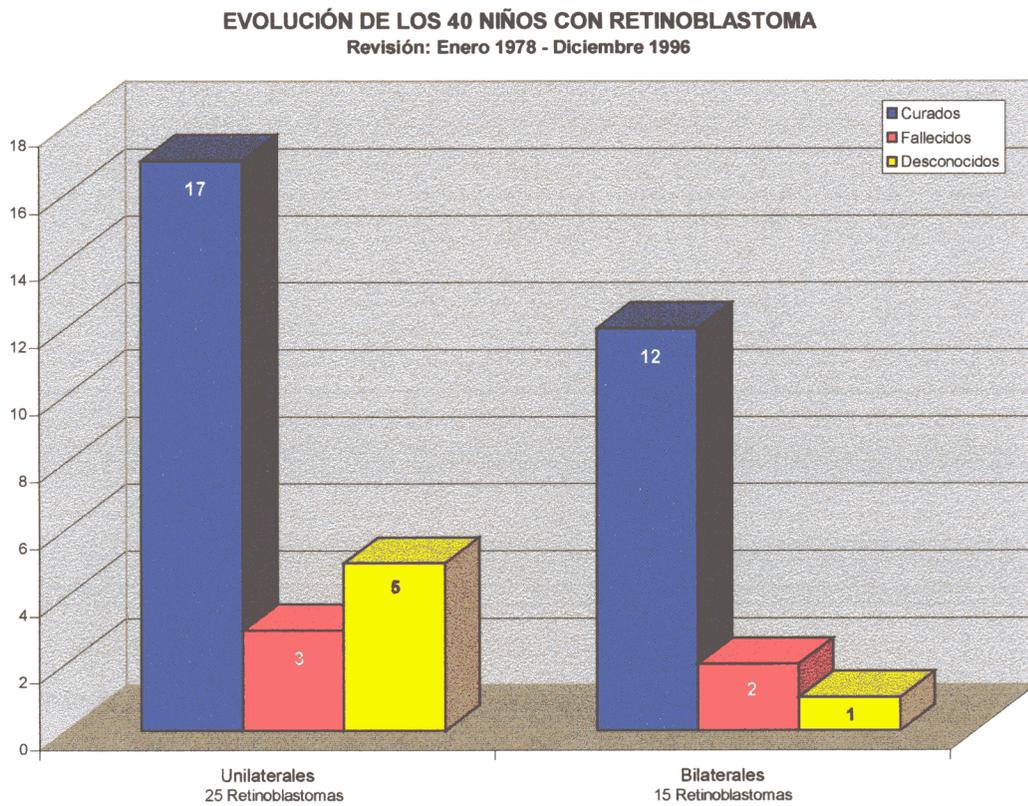


Figura 34.

7. RESUMEN

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la niñez y afecta a la retina nerviosa embrionaria. Es congénito, aunque normalmente se reconoce al nacimiento, se manifiesta predominantemente en lactantes y niños pequeños, sin existir diferencias de raza o sexo, siendo la edad media de comienzo, menor de dos años.

Es compleja desde el punto de vista etiopatogénico, donde juega un importante papel la deleción en la banda 14 del brazo largo del cromosoma 13. El cariotipo muestra tener poco valor en la detección de la deleción 13q14, siendo más útiles otras pruebas genético-moleculares de ADN como medio óptimo para identificar las mutaciones en el gen RB1.

Puede aparecer de forma esporádica o familiar. Mientras que los casos esporádicos suelen ser unifocales y unilaterales, más frecuentes y de presentación más tardía, los casos familiares son multifocales y bilaterales, más raros y de presentación más precoz.

Los estudios del ADN en niños con retinoblastoma y en familiares próximos (padres, hermanos y abuelos), permite determinar el carácter hereditario y a que nivel generacional ha surgido la mutación que predispone la aparición del tumor, con la importancia que ello tiene para establecer un acertado Consejo Genético.

La denominación de retinoblastoma trilateral, engloba los cuadros de retinoblastoma bilateral y pinealoblastoma. El gen RB-1 conlleva también un riesgo aumentado de presentación de otros cánceres, y por ello los niños que sobreviven a un retinoblastoma con

mutación germinal pueden desarrollar fundamentalmente sarcomas que pueden aparecer dentro y fuera del campo de la irradiación.

El tipo de crecimiento más común es el endofítico, que se presenta como una masa que invade vítreo. La forma más frecuente de diseminación es la extensión a nervio óptico favoreciendo así la invasión cerebral.

En el examen histológico es característica la existencia de células malignas “retinoblastos”, formando rosetas de Flexner-Wintersteiner.

Algunos autores consideran **el retinoma** como una variante benigna del retinoblastoma o como una curación espontánea.

En la sintomatología, hay que destacar la importancia de la leucocoria y el estrabismo como síntomas prácticamente inseparables del retinoblastoma en el niño, aunque hay que reconocer que existen otras causas de leucocoria y de estrabismo distintas del retinoblastoma, con las que es preciso establecer un adecuado diagnóstico diferencial. Por ello es muy importante que el pediatra conozca la gravedad de cualquier leucocoria, que será siempre motivo de urgente consulta al oftalmólogo.

Como principal método diagnóstico tenemos la oftalmoscopia indirecta con dilatación pupilar y anestesia general, que debe realizarse en todo niño con algún antecedente familiar sospechoso o con clínica que pueda inducir a pensar en un retinoblastoma.

La demostración de calcificaciones con la Tomografía Axial Computerizada y la ecografía orbital en una masa intraocular, es virtualmente diagnóstica de retinoblastoma. La RMN da imágenes más precisas que la TAC para valorar la invasión del nervio óptico y/ del sistema nervioso central.

Las nuevas técnicas de genética molecular permiten en la actualidad detectar portadores mediante fragmentos de restricción de longitud polimórfica, bien del propio gen retinoblastoma bien de genes estrechamente ligados a él como es el gen de la esterasa D.

El tratamiento básico consiste en la enucleación y/o la utilización de radioterapia externa con dosis de 40 Gy. El conservador con irradiación externa o local, crioterapia, fotocoagulación y/o quimioterapia adyuvante, permite la conservación del ojo con visión útil en un alto porcentaje de casos.

La quimioterapia no ofrece beneficios definidos en niños con tumor intraocular, y debe quedar restringida como terapia de apoyo en los pacientes con retinoblastomas extraoculares o con metástasis regionales o a distancia.

Se acepta que todos los retinoblastomas bilaterales son **formas hereditarias**, con un 50% de posibilidades de transmitirlo a la descendencia, por lo que es de gran importancia el consejo genético. En familias afectas, el riesgo de ser portador de la enfermedad es del 10%, dada la penetrancia variable de la mutación.

Con respecto al pronóstico, sus perspectivas de curación, con un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento, son de un 90%. La edad igual o superior a doce meses y la presencia de

infiltración del nervio óptico, son factores pronósticos desfavorables que implican una menor supervivencia.

Las formas unilaterales tienen mejor pronóstico, al poder realizarse la enucleación. Sin embargo, al diagnosticarse más tardíamente, el estadio evolutivo es más avanzado.

La mortalidad es más frecuente por tumores secundarios que por otras causas directamente relacionadas con el retinoblastoma.

Los objetivos fundamentales del tratamiento, siempre deben perseguir primero la supervivencia del niño y después la conservación de la visión útil.

8. CONCLUSIONES

Primera.- El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la niñez y afecta a la retina nerviosa embrionaria. Es congénito, aunque normalmente no se reconoce al nacimiento, pues se manifiesta principalmente en lactantes y niños pequeños, sin existir diferencias de raza o sexo, siendo la edad media de comienzo menor de dos años.

Segunda.- La patología oftalmológica más significativa de los 3052 niños ingresados en el Hospital de San Carlos, en el periodo que va de enero de 1978 a diciembre de 1987, fue de treina y nueve glaucomas congénitos, diecinueve retinoblastomas y doce cataratas congénitas.

Tercera.- La edad de la mayoría de los cuarenta casos que componen esta serie, recogidos de enero de 1978 a diciembre de 1996 en tres Hospitales madrileños, está comprendida entre los dos y cincuenta y seis meses, excepto dos casos que se detectaron tardiamente a la edad de nueve y once años.

Cuarta.- El retinoblastoma puede aparecer de forma esporádica o familiar. Mientras que los casos esporádicos suelen ser unifocales, unilaterales, frecuentes (veinticinco en nuestra serie, 62,5%) y de presentación más tardía, los casos familiares son multifocales, bilaterales, menos frecuentes (quince casos en nuestra serie, 37,5%) y de presentación más precoz.

La edad media de diagnóstico del tumor en nuestra serie es de 25 meses en los casos esporádicos (90%) y de trece meses en los familiares (10%), sin que hallamos notado prevalencia sinificativa de sexo, ya que el 55% son varones y el 45% hembras.

Quinta.- De los cuarenta casos de la serie, veinticinco (61,5%) son unilaterales, de los cuales dieciseis tienen afectado el ojo izquierdo (64%) y nueve el derecho (36%)., y quince (37,5%) son bilaterales. De lo que se deduce que la afectación en los casos unilaterales es más frecuente en el ojo izquierdo, no siendo significativa en el ojo primeramente afectado en los casos bilaterales.

Sexta.- En la clínica, hay que destacar la importancia de la leucocoria y el estrabismo como síntomas más precoces y significativos del retinoblastoma en el niño. En nuestra serie se encontró leucocoria en el 62,5% , estrabismo endotrópico o exotrópico en el 27,5%, midriasis en el 10%, megalocórnea y buftalmos en el 7,5%, microftalmos y ptisis bulbi en el 5%, exoftalmos y endoftalmos en el 2,5%.

Séptima.- De los resultados obtenidos en el examen oftalmológico en nuestros casos, los hallazgos fueron los siguientes: Masa de coloración blanquecina o grisácea en 22 niños, masa con desprendimiento de retina en 18, hemorragias y necrosis.

Octava.- Los datos de laboratorio de nuestra serie, sólo manifestaron la existencia de células tumorales en LCR en tres casos e infiltración blástica en médula ósea en cuatro. Las determinaciones bioquímicas e inmunológicas aisladas que se hicieron en algún caso aislado fueron poco significativas.

Novena.- Las Radiografías de cráneo fueron patológicas, especialmente a nivel de los agujeros ópticos sólo el 10%.

De las dieciseis Ecografías oculares realizadas, todas muestran ocupación de cámara vítrea, ya sea total o parcial, por una masa hiperecogénica.

La Angiofluoresceingrafía realizada en tres casos, evidenció tiempos vasculares retardados y llamativas tortuosidades vasculares, con incremento de fluoresceína homogénea y captación difusa.

Décima.- En la Tomografía Axial Computerizada realizada en veinticinco casos, se apreciaron zonas de alta densidad en el globo ocular afecto, mostrando según el caso la aparición de depósitos cálcicos, así como afectación o no de los agujeros ópticos y del macizo craneofacial.

La Resonancia Magnética Nuclear realizada en cinco casos, confirmó con más nitidez las masas hiperdensas ocupando el globo ocular afecto y alguna calcificación.

Undécima.- La Anatomía Patológica se realizó en treinta y cuatro casos. El examen macroscópico observó masas irregulares y de color blanquecino de aspecto de coliflor en cámara vitrea “Tumor endofítico” en el 50% de los casos, y entre la retina y la coroides, produciendo en algún caso desprendimiento de retina, y perforando la esclerótica “Tumor exofítico” en el 35% de los casos.

Atendiendo al estudio histológico de treinta y un casos, el 77,5% son tumores indiferenciados, con abundante celularidad atípica, con mitosis, proliferación de estratos vasculares, extensas áreas de necrosis y hemorragias. En los tumores diferenciados 22,5% de los casos, se observaron células con núcleo oval, muy basófilas, con escaso citoplasma “retinoblastos”, disponiéndose con mucha frecuencia en imágenes típicas de rosetas de Flexner-Wintersteiner y fleurettes.

Duodécima.- De los diecisiete cariotipos realizados, casi todos eran normales a excepción de cinco: En el caso 21 con genotipo femenino, en el que se encontró en todas las metafases una deleción del brazo largo del cromosoma 13. El caso 33 con genotipo femenino, presentaba roturas en el 54,6% de las metafases, deleción del brazo largo del Cr 13 en una, y dos con deleción del brazo largo del Cr 6. El caso 34 con genotipo femenino presentaba aneuploidias. El caso 35 con genotipo masculino, presentaba deleción del brazo largo del Cr 13.. El caso 38 con genotipo masculino se encontró una deleción el brazo largo de cromosoma 23 (13q-) y en la madre una translocación balanceada 13q-/10q+.

Décimotercera.- Las nuevas técnicas de Genética Molecular permiten en la actualidad detectar portadores mediante fragmentos de restricción de longitud polimórfica, bien del gen del retinoblastoma bien de genes estrechamente ligados a él, como el gen de la esterasa D.

El estudio genético molecular se realizó en tres casos con los siguientes resultados.

Caso 37: En el análisis indirecto se identifica el haplotipo heredado de cada progenitor.

En el análisis directo mediante hibridación y estudio del cDNA no se encontró deleción apreciable. Mediante secuenciación se ha identificado el tipo de mutación por SSCPs tratándose de un cambio de C por T en el triplete 579 que provoca sustitución del codón codificante para la arginina por el codón STOP. Se trata de una mutación de novo, ya que no se encontró en su padre.

Caso 39: El análisis de segregación con marcadores polimórficos ubicados en el gen RB1, ha puesto de manifiesto que el paciente presenta delección de determinados alelos, que ha heredado del padre.

Caso 40: El resultado de la técnica FISH, utilizando sonda LSI-13RB1, correspondiente a la región RB1 del cromosoma 13q14 no muestra en ninguno de los cromosomas 13 una microdelección en dicha región.

Décimocuarta.- Se acepta que todos los retinoblastomas bilaterales son formas hereditarias, con un 50% de posibilidades de transmitirlo a la descendencia, por lo que es de gran importancia el consejo genético. En familias afectas, el riesgo de ser portador de la enfermedad es del 10%, dada la penetrancia variable de la mutación.

Décimoquinta.- Los objetivos fundamentales del tratamiento, siempre deben perseguir primero la supervivencia del niño y después la conservación de la visión útil.

En nuestra serie el tratamiento básico consistió en la enucleación que se realizó en treinta y ocho niños (95%), ya que venían en estado avanzado de evolución.. Muchos de estos casos fueron apoyados como complemento por alguna de las terapias conservadoras, como irradiación externa, braquiterapia, fotocoagulación, crioterapia y/o quimioterapia adyuvante.

Décimosexta.- En nuestra serie se curaron veintinueve casos (72,5%), se desconoce la evolución de seis (15%) y fallecieron cinco (12,5%).

De esto se deduce que el retinoblastoma es un tumor que cuando se acude al médico y se diagnostica precozmente y el tratamiento es inmediato y adecuado, la curación puede llegar al 90% de los niños afectados. Nuestra estadística nos da una curación más baja y una mortalidad más elevada porque algunos niños llegaron en estadios avanzados de evolución.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. JOHN O FORFAR y GAVIN C.ARNEIL “Alteraciones cromosómicas”, cap 15, *Pediatría* Vol. I, 3ª Ed., Salvat, 911, Barcelona. 1.986.
2. CRUZ M., PITA D., JIMENEZ R., “Oftalmología pediátrica” cap. 165, *Tratado de pediatría* Vol II, 6ª Ed., Espax S.A., 1923-1924, Barcelona 1.989.
3. GIL GIBERNAU J.J. *Retinoblastoma y otras causas de leucocoria en el niño*. Ed. Grafos S.A. Barcelona 1.984.
4. CARDÓN, C. Y MASSAGUER. J, V Simposio internacional sobre biología y utilidad clínica de los marcadores tumorales, Barcelona. 1.995.
5. GARCÍA SÁNCHEZ, J., RAMIREZ SEBASTIAN J.M., TRIVIÑO CASADO A., “Oftalmología pediátrica”, Alió y Sanz J.,y cols, *Guiones de oftalmología*, Secretariado de publicaciones. Universidad de Valladolid. 1.991.
6. MACKENSEN G. y cols “Enfermedades oculares de los ojos y síntomas oculares de los ojos en las dolencias generales de la infancia” Fanconi/Wallgren, *Tratado de Pediatría*, Vol II, 9ª Ed., Ediciones Morata, 1150, Madrid, 1.973.
7. SUTOW W.W., FEINBACH D.J., VIETTI T.J., *Retinoblastoma* cap. 23: 539-558, 3ª ed. MOSBY - 1984.
8. NELSON L. “ Afecciones de retina y vítreo”, cap. 581, *Tratado de pediatría* Vol II, 15ª Ed., Interamericana McGraw Hill, 2229, Madrid 1.997.
9. LLANES MENENDEZ F. “Patología ocular” cap. 108, *Anatomía Patológica Fariña, J.*, Salvat, 1136-1137, Barcelona 1.990.

10. CHARLES B. PRATT, "Retinoblastoma", cap. 455, Nelson, Tratado de Pediatría, Vol II, 15ª Ed., Interamericana, McGraw Hill, 1834-1835, Madrid, 1.997.
11. JOHN O FORFAR y GAVIN C.ARNEIL "Enfermedades de los ojos" cap. 27, Pediatría Vol II, 3ª Ed. Salvat, 1647-1648, Barcelona 1.986.
12. FREZAL J. y FEINGOLD J. "Genética" cap. 11, Raymond Mande y cols, Pediatría Social, 2ª Ed. Labor, 209, Barcelona, 1.978.
13. SETH L.ALPER/HARVEY F.LODISH "Impacto de la biología molecular sobre la nefrología" cap. 220, Harrison, Medicina interna, Vol. II, 12ª Ed., Interamericana, Mc.Graw-Hill, Madrid. 1.991.
14. NEIMAN P. "Oncogenes y neoplasias" cap. 10, Harrison Medicina interna, vol I, 12ª Ed., Interamericana Mc.Graw-Hill, Madrid. 1.991.
15. HARRISON J. "Tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas", cap.8, Vol I, pag. 62, 12ª ed., Interamericana Mc.Graw-Hill. Barcelona 1.991.
16. JOSEPH B.MARTIN "Impacto de la neurobiología sobre la neurología y la psiquiatría", cap. 346, Harrison, vol. II, 12ª Ed., Interamericana, Mc.Graw-Hill, Madrid. 1.991.
17. MENDELSON, J. "Principios básicos de las neoplasias", cap. 300, Harrison Medicina interna, Vol.II, 12ª Ed., Interamericana Mc.Graw-Hill, 1832, Madrid. 1.991.
18. JOHN O FORFAR y GAVIN C.ARNEILL "Oncología pediátrica", cap.1 7, Pediatría, Vol. I, 3ª Ed., Salvat, 982, Barcelona. 1.986.
19. APT.L. "Retinoblastoma", cap.17, Gellis-Kagan Pediatría terapéutica 4, 4ª Ed., Salvat, Barcelona. 1.971.

20. GOODWIN M.BREININ y APT.L."Los ojos", cap. 27, Henry L.Barnett, *Pediatría* 2, 15ª Ed., Labor S.A., Barcelona. 1.971.
21. SANKILA RISTO "Hijos de supervivientes de tumor infantil". *N.Engl.J.Med.* 338:1339-1334. 1998.
22. PDQ "Tratamiento del Retinoblastoma" Base de Datos Cancer Nat.: Instituto Nacional del Cáncer EE.UU. 4-V-1998.
23. ROOTMAN J., HOFBAUER J., EILSWORTH RM et al. "Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Canadian Journal of Ophthalmology* 11(2): 106-114. 1.976.
24. HOWARTH C., MEYER D., HUSTU HO., et al. "Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma: results of a prospective study. *Cancer* 45(5): 851-858, 1980.
25. FARIÑAS J., y cols, *Anatomía Patológica*. Ed. Salvat. Barcelona 1990.
26. PRATT CB, FONTANESI J, CHENAILLE P, et al. "Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology* 11(3): 301-309. 1.994.
27. DOZ F, NEUENSCHWANDER S, PLANTAZ D, et al: Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Journal of Clinical Oncology* 13 (4): 902-909, 1995.
28. GUIDELINES. For the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99(1):139-141, 1997.

29. KOPELMAN JE, MCLEAN IW, ROSENBERG SH: Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 94(4):371-377, 1987.
30. SHIELDS CL, SHIELDS JA, SHAH P.: Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 98(3): 395-399, 1991.
31. ROOTMAN J, HOFBAUER J, ELLSWORTH RM, et al: Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Canadian Journal of Ophthalmology* 11(2): 106-114, 1976.
32. CAVENEE WK, HANSEN MF, NORENSKJOLD M, et al: Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 228(4698): 501-503, 1985.
33. DRAPER GJ, SANDERS BM, KINGSTON JE: Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma *British Journal of Cancer* 53(5): 661-671, 1986.
34. WIGGS J, NORDENSKJOLD M, YANDELL D, et al.: Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA Polymorphisms within the retinoblastoma gene. *New England Journal of Medicine* 318(3):151-157, 1988.
35. MUIÑOS E, CARRERAS H, MONTANE D, "Retinoblastoma infiltrativo difuso. Diagnóstico diferencial "Centro de Oftalmología Barraquer" Barcelona. PDQ-Mayo-1998.
36. TREVIÑO E, GIL GIBERNAU JJ "El diagnóstico del retinoblastoma". *Ann. D'oftalmo.* 1995. Vol V, 3, 104-115.
37. SAIZ AYALA A, "Aportaciones de la Tomografía Axial Computarizada en la Patología de la órbita". Tesis Doctoral de la Facultad de Medicina de la U.C. de Madrid 1993.

38. ROBLEDO BATANERO M, MANZANAL MARTINEZ A, AYUSO GARCIA C. y BENITEZ ORTIZ J, "Retinoblastoma familiar: Estudio citogenético del tumor". *An.Esp.Pediatr.* 32,5(435-437),1990.
39. SQUIREM H, GALLIE B.K., y PHILLIPS R.A. "A detailed analysis of chromosomal changes in hereditary and non-hereditary retinoblastoma" *Hum Genet.* 1985, 70:291-301.
40. LEE WH, SHEW J.Y., HOG ED, SERY T.W., DONOSO L.A., YOUNG L.J., BOOKSTEIN R.y LEE E.Y. "The retinoblastoma susceptibility gene encodes a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding activity" *Nature*, 1989. 329:642-647.
41. LEE W.H., MURPHREE A.L. y BENEDICT W.F. "Expression and amplification of the N-myc gene in primary retinoblastoma" *Nature*, 1984, 309:458-460.
42. HOWARD G.M., ELLSWORTH R.M. "Differential diagnosis of retinoblastoma" *Am.J.Ophthalmology* 60:610. 1965.
43. PIZZO PH. A., and POPLACK D.G. "Principles and practice of Pediatric Oncology" 3ª Ed.Cap. 26. Retinoblastoma 699-715. Lippincott-Raven. Philadelphia-New York-1997.
44. HORSTHEMKE B. "Genetics and Cytogenetics of Retinoblastoma". *Cancer Genet Cytogenet* 63:(1-7) 1992.
45. JANSON M. and NORDENSKJÖLD "A constitutional mutation within the retinoblastoma gene detected by PFGE. " *Clin Genet* 1994.45:5-10.
46. LOHMANN D.R. and al. "Constitutional RB1-Gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma". *Am.J.Hum.Genet* 61:282-294.1997.

47. SIASTRANGELD D. and al. "The polymerase chain reaction (PCR) in the routine genetic characterization of retinoblastoma: a tool for the clinical laboratory". *Surv.Ophthalmol.*41(4):331-340. Jan 1997.
48. GRAROWSKIE. and ABRAMSON D. "Retinoblastoma". Cap.48: 959-971. *Neoplastic Diseases of Childhood-Carl Puchedly. Vol 2. 1994.*
49. NICHOLSON D.H. and GREEN W.R. "Tumors of the eye, lids and orbit in children" *Pediatric Ophthalmology. Cap. 33: 923-944. Ed.Saunders. Philadelphia. 1975.*
50. COLL SANDIUMENGE M.D., TREVIÑO PALOMARES E., GUITART FELIUBADALO M., y EGOZCUE CUIXART J. "Genética y Citogenética del retinoblastoma" *An. Esp. Pediat.* 1994, 41:141-148.
51. LEE W.H., BOOKSTEIN R., HONG F., YOUNG L.J., SHEW J.Y., LEE E.Y., "Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning identification and sequence". *Science* 1987. 235:1394-1399.
52. MITCHELL C.D., NICOLAIDES K., KINGSTON J., HUNGERFORD J, JAY M, COWELL J.K., "Prenatal exclusion of hereditary retinoblastoma". *Lancet* 1988; I:826.
53. KNUDSON A.G. "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma" *Proc.Natl.Acad.Sci USA* 68:820-823. 1971.
54. GODDARD A.D., PHILLIPS R.A., GREGER V., PASSARGE E., HOPPING W., ZHU X, GALLIE B.L., HORSTHEMKE B. "Use of RB1cDNA as a diagnostic probe in retinoblastoma families. *Clin.Genet.* 37:117-126, 1990.
55. SHIELDS J. and SHIELDS J.A. "Genetics of retinoblastoma" En: *intraocular tumors*" Ed. Saunders Company. Harcast Brace Jovanovich. 333-339, 1992.

56. CAVENEE WK, MURPHREE AL, SHULL MM, et al: Prediction of familial predisposition to retinoblastoma. *New England Journal of Medicine* 314(19): 1201-1207, 1986.
57. MARTINEZ M.M., DIAZ J.F. y DE PAZ J.A., "El niño con cáncer: una problemática asistencial". *Arch.Pediat.* V.31 n°:2, 92-94-1990.
58. WOCKEL W., UNGER R., "El problema de los tumores malignos en la lactancia y en la infancia" *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. Ed. Española 3:171-182. 1970.
59. OLIVAN G., BLASCO M.J., LARIO A. y col. "Oncología Pediátrica. Epidemiología y evolución de las neoplasias infantiles". *Acta Pediátrica Esp.* 45:562-567. 1987.
60. VELA E., *Oncología Pediátrica. Linfomas. Tratado de pediatría de M.Cruz*. Ed. Espax 1440-1456. Barcelona 1989.
61. PETSCHEN I. y BADAL M.D. "Neoplasias en la infancia. Manual de Radioterapia Oncológica de F.M. Sanchiz y A.S. Milla. Lab. Sandoz. 151-170. 1985.
62. VILLA ELIZAGA I. y SIERRASESUMAGA L.A., "Oncología Pediátrica" Monografía Roche 319-327, Madrid 1986.
63. SAIZ AYALA A. "Aportaciones de la Tomografía Axial Computarizada en la patología orbitaria: Tesis doctoral de la U.C. de Madrid 1993.
64. MAUER A.M., Neoplasias y lesiones paraneoplásicas. En: Behrman RE., Vaughtan VC. eds: *Nelson. Tratado de Pediatría*, II tomo, 9a. ed., Madrid, Ed. Interamericana, 1985, 1303-1307.
65. SHIELDS, J.A. and SHIELDS, C.L. *Intraocular Tumors. Retinoblastoma*. Ed. Saunders. Co, Philadelphia, 1992.

66. EVANS A.E, D'ANGIO G.J, EVERETT K.C "Cáncer infantil: consideraciones básicas de diagnóstico y tratamiento. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Oncología Pediátrica. Mexico. Ed. Interamericana 3-9, 1976.
67. SAVITZ D.A, and ZUCKERMAN D.L, "Childhood Cancer in the Denver Metropolitan Area. 1976-1983. *Cancer* 59:1539-1542, 1987.
68. WILLIAMS I.G. "Tumores en el niño" Ed. *Pediátrica* 143-153. 1973. .
69. HOPPING W. "The New Essen Prognosis Classification for Conservative Sight Saving Treatment of Retinoblastoma". *Intraocular Tumors*:497-505. Lommatzsch P.K. and Blodi, F.C. Springer-Verlag. Berlin, 1983.
70. PETSCHEN I and BADAL M.D "Neoplasias en la infancia" En Sanchiz F.M. y Milla A.S: *Manual de Radioterapia Oncológica*. Lab. Sandoz:151-170. Barcelona 1985.
71. ALBERT D.M. "Historic Review of Retinoblastoma". *Ophthalmology* 94, 6:654-662, 1987.
72. GARRIDO C.M. and ARRA A. " Studies of Ocular Retinoblastomas with Immunoperoxidase Techniques". *Ophthalmologica* 193. 4:242-247. 1986.
73. MESSMER E.P, FONT R.L, KIRKPATRICK J.B et al. "Immunohistochemical Demonstration of Neuronal Astrocytic Differentiation in Retinoblastoma" *Ophthalmology* 92. 1:167-173. 1985.
74. MARGO C, HIDAYAT A, KOPELMAN J, et al. "Retinocytoma a benign variant of Retinoblastoma". *Arch. Ophthalmology*. 101:1519-1531. 1983.
75. GALLIE. B L , PHILLIPS R.A, ELLWORTH R.M, et AL."Significance of Retinoma and Phthisis bulbi for Retinoblastoma". *Ophthalmology* 89. 22:1393-1399. 1982.

76. BENEYTO M, PRIETO F, RAMOS c, SANZ R y AYUSO C. Estudio Genético Molecular de Retinoblastoma. Unidad de Genética y Diagnóstico prenatal. Hospital Universitario "LA FE". Valencia 1995.
77. Mac KAY C., ABRAMSON D.H. and ELLSWORTH R.M.. "Metastatic patterns in retinoblastoma. *Retina*, 2: 194-199. 1983.
78. POCHEDLY C. "Neoplastic diseases of childhood" Vol. 1 Harwood academic publishers. USA. 1994.
79. ABRAMSON D.H. et al. "Presenting signs of retinoblastoma". *J.Pediatr.* 1998, 132:505-508.
80. ABRAMSON D.H., ELLSWORTH, R.M., GRUMBACH N., BUCKHOUT L.S., HAIK B.G. "Retinoblastoma: correlation between age at diagnosis and survival" *J.Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 23:174-177. 1986.
81. SCHVARTZMAN E., CHANTADA G., FANDINO A., DE DAVILA M.T., RASLAWSKI E., MANZITTI J., "Results of Stage-based approach for the treatment of retinoblastoma" *J.Clin. Oncol* 14:1532-1536. 1996.
82. ELLSWORTH R.M. "The practical management of retinoblastoma *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 67:462-534. 1969.
83. DONALDSON S.S., EGBERT P.R., NEWSHAM I. and CAVENEE W.K. *Retinoblastoma. Principles and practice of Pediatric Oncology.* C.26 3ed. Pizzo PhA and POPLACK D.G.- Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1997.

84. ABRAMSON D.H., ELLSWORTH R.M., KITCHIN F.D., TUNG G., "Second monocular tumors in retinoblastoma survivors: are they radiation-induced" *Ophthalmology* 99: 1351-1984.
85. SMITH L.M., DONALDSON S.S., EGBERT P.R., LING M.P., BAGSHAW M.A. "Aggressive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 17: 499-1989.
86. ABKAMSON D.H. "Treatment of retinoblastoma" in Blodi F.C. (ed). *Contemporary issues in ophthalmology. Vol 2. Retinoblastoma. New York. Churchill Livingstone* 63. 1985.
87. CHAN H.S. S.L., CANTON M.D., GALLIE. B.L. "Chemosensitivity and multi-deng resistance to antineoplastic drugs in retinoblastoma cell lines. *Anticancer Res* 9:469. 1989.
88. ELLSWORTH R.M. "Retinoblastoma". *Mod. Probl. Ophthalmology* 18:94. 1997.
89. TURLEAU C., CROUCHY U, CHAVIN. Coi INF. Et al. "Cytogenetic forms of retinoblastoma: their incidence a survey of 66 patients". *Cancer Genet Cytogenet* 16:321, 1985.
90. BIGNON YS, RIO P. The retinoblastoma gene: will therapeutic use of its tumor suppressive properties be possible?. *Bull Cancer* 80: 704-1993.
91. ROARTY J.D., Mc LEAN I.W., ZIMMERMAN L.E. "Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma". *Ophthalmology* 95:1583. 1988.
92. SCHIPPER J., TAN K., Van PEPPERZEEL H., Treatment of retinoblastoma by precision megavoltaje, radiation therapy. *Radiother Oncol* 3: 117. 1985.

93. ROBINSON D. HARLEY "Pediatric Ophthalmology". W.B. Saunders Company Philadelphia. London. Toronto.- 1975.
94. ELLSWORTH R.M. The practical management of retinoblastoma. Trans. Amer. Ophthal. Sor. 67: 462-1969.
95. BENEDICT W.F. MURPHREE A.L. et al "Patient with 13 chromosome deletion: Evidence that the retinoblastoma gene is a recessive gene". Science 219: 973-975. 1982.
96. POTLURI V.R., HELSON L., and ELLSWORTH R.M. et al "Chromosomal abnormalities Cancer 58: 663-671. 1986.
97. ALLDERDICE P.W., DAVIS J.G. and MILLER O.J. et al "The 13q-deletion syndrome" Am.J.Hum.Genet. 21:499-412.1969.
98. ABRAMSON D.H. "The diagnosis of retinoblastoma". Bull. New York. Acad. Med. 64:283-317. 1988.
99. ABRAMSON D.H., JEREB B., and ELLSWORTH R.M. "External beam radiation for retinoblastoma". Bull. New-York. Acad. Med. 57: 787-803. 1981.
100. ABRAMSON D.H., Criotherapy in retinoblastoma. In. (Jakobiec, F. Ed.) Advanced Techniques in ocular surgery. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1984.
101. WHITE L. "The role of chemotherapy in the treatment of retinoblastoma" Retina 3:194-199. 1983.
102. GRABOSWSKI E.F., ABRAMSON D.H. and McCORMICK B. Et al: "Extraocular retinoblastoma treatment with radiation and combination chemotherapy". Presented at the meeting of the international Society for Genetic Eye Diseases" Atlanta. Georgia. October 1990.

103. ZIMMERMAN L.E., BURNS R.P. and WANKUM G. Et al "Trilateral retinoblastoma associated with bilateral retinoblastoma". *J.Pediatr.Ophthalmol. Stral.* 19:310-315. 1982.
104. MARTÍNEZ y ARROYO M^a MERCEDES. Retinoblastoma en el lactante. Tesina. Facultad de Medicina U.C.M. 9-1988.
105. CAVENEE W.K., DRYSA T.P. et al "Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma". *Nature* 305: 779-784. 1983.
106. BENEDICT W.F., BANERSEE A., MARK C., MURPHREE A.L. "Nonrandom chromosomal changes in untreated retinoblastomas" *Cancer Genet Cytogenet* 10: 311-333. 1983.
107. WARBURG M. "Norrie's disease a congenital progressive oculo acoustico-cerebral degeneration". *Acta Ophthal. Suppl.* 89. 1966.
108. TURLEAU C., DE GROUCHY J., et al "Cytogenetic forms of retinoblastoma". *Cancer Genet Cytogenet* 16:321-324. 1985.
109. MARRACCHI S., BOUGUILA I.T. et al "Retinoblastoma regresivo bilateral: "estudio clínico y genético" *J.Ophthalmol* 18(5):390-395. 1995.
110. ABRAMSON, D.H.; ELLSWORTH, R.M.; ZIMMERMAN, L.E.: Monocular cancer in retinoblastoma survivors. *Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 81:454-457, 1976.
111. AMOAKU, W.M.K.; WILLSHAW, H.E.; PARKES, S.E.; SHAH, K.J.; MANN, J.R.: Trilateral retinoblastoma: a report of five patients. *Cancer* 78: 858-863, 1996.

112. BADER J.L.; MEADOWS, A.T.; ZIMMERMAN, L.E.; RORKE, L.B.; VOUTE, P.A.; CHAMPION, L.A.A.; MILLER, R.W.: Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: Trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 5: 203-213, 1982.
113. BALABAN-MALENBAUM, G.; GILBERT, F.; NICHOLS, W.W.; HILL, R.; SHIELDS, J.; MEADOWS, A.T.: A deleted chromosome no.13 in human retinoblastoma cells: relevance to tumorigenesis. *Cancer Genet. Cytogenet.* 3: 243-250, 1981.
114. BENEDICT, W.F.; MURPHREE, A.L.; BANERJEE, A; SPINA, C.A.; SPARKES, R.S.; Patient with 13 chromosome deletion: evidence that the retinoblastoma gene is a recessive cancer gene. *Science* 219: 973-975, 1983.
115. BIA, B.; COWELL, J.K.: Independent constitutional germline mutations occurring in the RB1 gene in cousins with bilateral retinoblastoma. *Oncogene* 11: 977-979, 1995.
116. CANCE, W.G.; BRENNAN, M.F.; DUDAS, M.E.; HUANG, C.M.; COORDON-CARDO, C.: Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. *New Eng. J. Med.* 323: 1457-1462, 1990.
117. CAVENEE, W.K.; The genetic basis of neoplasia: the retinoblastoma paradigm. *Trends Genet* 2:299-300. 1986.
118. CAVENEE, W.K.;MURPHREE, A.L; SHULL, M.M.; BENEDICT, W.F: SPARKES, R.S.; KOCK, E; NORDENDKJOLD, M; Prediction of familial predisposition to retinoblastoma. *New. Eng. J. Med.*. 314:1201-1207. 1986.
119. COWELL, J.K.; RUTLAND, P.; HUNGERFORD, J.; JAY, M.: Deletion of chromosome region 13q14 is transmissible and does not always predispose to retinoblastoma. *Hum.Genet.*80:43-45,1988.

120. DE GROUCHY, J.; TURLEAU, C.; CABANIS, M.O.; RICHARDET, J.M.: Retinoblastome et deletion intercalaire du chromosome 13. Arch. Franc.Pediat.37:531-535,1980.
121. DRYJA, T.P.; CAVENEE, W.; WHITE, R.; RAPAPORT, J.M.; PETERSEN, R.; ALBERT, D.M.; BRUNS, G.A.P.: Homozygosity of chromosome 13 in retinoblastoma. New Eng.J.Med. 310:550-553, 1984.
122. DRYJA, T.P.; FRIEND, S.; WEINBERG, R.A.: Isolation of a cDNA fragment derived from human retina mRNA which detects a locus within 13q14 often deleted in retinoblastomas. (Abstract) Am.J.Hum.Genet. 39:A29,1986.
123. DRYJA, T.P.; MUKAI, S.; RAPAPORT, J.M.; YANDELL, D.W.: Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. (Abstract) Am.J.Hum.Genet.45 (suppl.): A19,1989.
124. DUNN, J.M.; PHILLIPS, R.A.; BECKER, A.J.; GALLIE, B.L.: Identification of germline and somatic mutations affecting the retinoblastoma gene. Science 241:1797-1800, 1988.
125. FRIEND S.H.; DRYJA, T.P.; WEINBERG, R.A.: Oncogenes and tumor-suppressing genes. New Eng.J.Med. 318:618-622,1988.
126. FUNG, Y.K.T.; MURPHREE, A.L.; T'ANG, A.; QIAN, J.; HINRICHS, S.H.; BENEDICT, W.F.: Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene. Science 236: 1657-1661,1987.
127. GALLIE, B.L.: Predictive testing for retinoblastoma comes of age. (Editorial) Am.J.Hum.Genet. 61:279-281,1997.

128. GALLIE, B.L.; ELLSWORTH, R.M.; ABRAMSON, D.M.; PHILLIPS, R.A.: Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation?. *Brit.J.Cancer* 45:513-521, 1982.
129. GODBOUT, R.; DRYJA, T.P.; SQUIRE, J.; GALLIE, B.L.; PHILLIPS, R.A.: Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 304:451-453, 1983.
130. GOODRICH, D.W.; WANG, N.P.; QIAN, Y.W.; LEE, E.Y.H.P.; LEE, W.H.: The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell* 67:293-302, 1991.
131. GRACE, E.; DRENNAN, J.; COLVER, D.; GORDON, R.R.: The 13q deletion syndrome. *J.Med.Genet.* 8:351-357,1971.
132. GREEN, A.R.; WYKE, J.A.: Anti-oncogenes: a subset of regulatory genes involved in carcinogenesis?. *Lancet* II: 475-477, 1985.
133. HONG, F.D.; HUANG, H.J.S.; TO, H.; YOUNG, L.J.S.; ORO, A.; BOOKSTEIN, R.; LEE, E.Y.H.P.; LEE, W.H.: Structure of the human retinoblastoma gene. *Proc.Nat., Acad.Sci.* 86:5502-5506, 1989.
134. HOROWITZ, J.M.; PARK, S.H.; BOGENMANN, E.; CHENG, J.C.; YANDELL, D.W.; KAYE, F.J.; MINNA, J.D.; DRYJA, T.P.; WEINBERG, R.A.: Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 87:2775-2779, 1990.
135. HORSTHEMKE, B.; GREGER, V.; BARNERT, H.J.; HOPPING, W.; PASSARGE, E.: Detection of submicroscopic deletions and a DNA polymorphism at the retinoblastoma locus. *Hum.Genet.* 76:257-261, 1987.

136. KNUDSON, A.G.: Hereditary cancer, oncogenes and anti-oncogenes. *Cancer Res.* 45:1437-1443, 1985.
137. KNUDSON, A.G., JR.: Genetics of human cancer. *Annu.Rev.Genet.* 20:231-251,1986.
138. LOHMANN, D.R.; GERICK, M.; BRANDT, B.; OELSCHLAGER, U.; LORENZ, B.; PASSARGE, E.; HORSTHEMKE, B.: Constitutional RB!-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am.J.Hum.Genet.* 61:282-294, 1997.
139. MOTEGI, T.: High rate of detection of 13q14 deletion mosaicism among retinoblastoma patients (using more extensive methods). *Hum.Genet.* 61:95-97,1982.
140. SIPPEL, K.C.; FRAIOLI, R.E.; SMITH, G.D.; SCHALKOFF, M.E.; SUTHERLAND, J.; GALLIE, B.L.; DRYJA, T.P.: Frecuency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am.J.Hum.Genet.* 62: (in-press),1998.
141. SPARKES, R.S.; SPARKES, M.C.; WILSON, M.G.; TOWNER, J.W.; BENEDICT, W.; MURPHREE, A.L.; YUNIS, J.J.: Regional assignment of genes for human esterase D and retinoblastoma to chromosome band 13q14. *Science* 208: 1042-1044, 1980.
142. TOGUCHIDA, J.; MCGEE, T.L.; PATERSON, J.C.; EAGLE, J.R.; TUCKER, S.; YANDELL, D.W.; DRYJA, T.P.: Complete genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene. *Genomics* 17: 535-543, 1993.
143. WEINBERG, R.A.: The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 81:323-330,1995.
144. ZHU, X.; DUNN, J.M.; PHILLIPS, R.A.; GODDARD, A.D.; PATON, K.E.; BECKER, A.; GALLIE, B.L.: Preferential germline mutation of the paternal allele in retinoblastoma. *Nature* 340: 312-313, 1989.

145. GALLIE, B.L.; PHILLIPS, R.A.: Multiple manifestations of the retinoblastoma gene. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 18 (6): 689-701, 1982.
146. BOOKSTEIN, R.; LEE, E.Y.H.P.; TO, H.; YOUNG, L.J.; SERY, T.W.; HAYES, R.C.; FRIEDMANN, T.; LEE, W.H.; Human retinoblastoma susceptibility gene: genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 85: 2210-2214, 1988.
147. IMHOF, S.M. et al. "Quantification of orbital and mid-facial growth retardation after megavoltaje external beam irradiation in children with retinoblastoma" *Ophthalmology* 103, 2: 263-268. 1996.
148. SHIEDDS, J.A.; SHIELDS, C.L.; DE POTTER, P. "Enucleation technique for children with retinoblastoma" *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus.* 29, 4:213-215. 1992.
149. NOORANI, H.Z.; KHAN, H.N.; GALLIE, B.L.; DETSKY, A.S.: Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am. J. Genet.* 59:301-307, 1996.
150. KNUDSON, A.G.; J.R.; HETHCOTE, H.W.; BROWN, B.W.: Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc.Nat.Acad. Sci.* 72:51116-5120, 1975.
151. BENEDICT, W.F., FUNG Y.K.T., MURPHREE, A.L. The Gene responsible for the Development of Retinoblastoma and Osteosarcoma. *Cancer* 62: 1691-1694, 1988.
152. GALLIE, B.L. Gene Carrier Detection in Retinoblastoma. *Ophthalmology* 87:591-595, 1980.

153. JAKOBIEC, F.A., TSO M.O.M., ZIMMERMAN, L.E., DANIS, P., Retinoblastoma and Intracranial Malignancy. *Cancer* 39: 2048-2058, 1977.
154. DONOSO, L.A., RORKE, L.B., CHIELDS, J.A. et al. S-Antigen Immunoreactivity in Trilateral Retinoblastoma. *Am.J.Ophthalmol.* 103:57-62, 1987.
155. PESIN, S.R., SHIELDS, J.A. Seven Cases of Retinoblastoma Trilateral. *Am.J.Ophthalmol.* 95: 1583-1587, 1989.
156. STANNARD, C., KNIGHT, B.K., SEALY, R. Pineal Malignant Neoplasm in Association with Hereditary Retinoblastoma. *B.J. Ophtholmol.* 69: 749-753, 1985.
157. HERVAS MOROM, A.C. "Retinoblastoma Influencia de los factores clínicos y terapéuticos en el control local, supervivencia y conservación de la visión". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.A.M. 1995.
158. ANDERSEN, S.R., JENSEN, Q.A. Retinoblastoma with Necrosis of Central Retinal Artery and Vein and Partial Spontaneous Regression. *Acta Ophthalmol.* 52: 182-189, 1974.
159. HALPERIN, E.C., CONSTINE, L.S., TARBELL, N.J., KUN, L.K. (eds.) Retinoblastoma. In: *Pediatric Radiation Oncology*, 2nd Edition. Raven Press. New York, 1994.
160. SHIELDS, J.A. *The Diagnosis and Management of Intraocular Tumors*. St.Louis, C.V. Mosby Co. 1983.
161. SHIELDS, C.L., SHIELDS, J.A., SHAH, P. Retinoblastoma in Older Children. *Ophthalmology* 98: 395-399, 1991.

162. ABRAMSON, D.H., ELLSWORTH, R.M., ROZAKIS, G.W. Cryotherapy for Retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 100: 1253-1256, 1982.
163. DONALDSON, S.A., EGBERT, P.R., LEE, W. Retinoblastoma. In: Pizzo, P.A., Poplack D.G., editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 2nd. Edition. Philadelphia, J.B. Lippincot. 683-696, 1993.
164. SHIELDS, J.A., SHIELDS, C.L., PARSONS, H., GIBLIN, M.E. The Role of Photocoagulation in the Management of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 96:510-515. 1989.
165. SHIELDS, J.A., GIBLIN, M.E., SHIELDS, C.L., MARKOE, A.M. et al. Episcleral Plaque Radiotherapy for Retinoblastoma. *Ophthalmology* 96: 530-537, 1989.
166. HERNANDEZ, J.C., BRADY, L.W., SHIELDS, C.L., SHIELDS, J.A., DE POTTER, P. Conservative Treatment of Retinoblastoma. *Am. J. Oncol.* 16: 397-401, 1993.
167. STANNARD, C., SEALY, R., SHACKLETON, D., HILL, J., KORRUBEL, J., The use of Iodine-125 Plaques in the Treatment of Retinoblastoma. *Ophthalmol. Pediatr. Genet.* 8: 89-93, 1987.
168. SHIELDS, C.L., SHIELDS, J.A., MINELLI, S., DE POTTER, P. Et al. Regression of Retinoblastoma After Plaque Radiotherapy. *Am J. Ophthalmol.* 115: 181-187, 1993.
169. FONTANESI, J., RAO, B.N., FLEMING, I.D. et al. Pediatric Brachytherapy. The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 74: 733-739, 1994.
170. MOORE, R.T., STALLARD, M.D., MILNER, J.G. Retinal Gliomata Treated by Radon Seeds. *Br. J. Ophthalmol.* 15: 673, 1931.

171. WIGGS, J., NORDENSKJOLD, M., YANDELL, D., et al. Prediction of the Risk of Hereditary Retinoblastoma, Using DNA Poly morphisms within the Retinoblastoma Gene. *N. Engl.Med.* 318: 151-157, 1988.

