

22913

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

El Retinoblastoma en el Lactante



* 5 3 0 9 8 4 7 0 9 4 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X - 53 - 370 - 771 - 6

Autora: María Alexandra de Paz Gago
Director: José Antonio de Paz Garnelo
Profesor Numerario de Pediatría

Madrid, 1 de Octubre de 1998

AGRADECIMIENTOS

Quiero en primer lugar manifestar al Profesor **D. José Antonio de Paz Garnelo**, mi padre y maestro, mi sincero agradecimiento por el ánimo que me dio para realizar esta Tesis, así como por la dedicación, interés y cariño que puso para dirigirla.

A mi hermano **Javier**, por la ayuda que me prestó con sus conocimientos informáticos para la realización de esquemas y figuras, así como la maquetación de esta Tesis.

Al Profesor **D. Julián García Sánchez**, catedrático y jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de San Carlos, por su colaboración y asesoramiento, permitiéndome además el estudio de casos de retinoblastomas en niños tratados en su Servicio.

A la Profesora **D^a Juliana Fariña González**, catedrática de Anatomía Patológica por sus sugerencias y consejos, además de facilitarme preparaciones anatomopatológicas, así como a **D. Felipe Llanes Menéndez**, Profesor Titular del mismo Departamento del Hospital Clínico de San Carlos.

Al Profesor **D. Angel Nogales Espert**, Catedrático y Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, así como al Doctor **D. Jesús López Pérez**, Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica, por su amabilidad y generosidad al concederme autorización para acceder a los archivos de las historias clínicas.

A la Doctora **D^a Mercedes Bernacer Borja**, del Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid por su inestimable ayuda, al facilitarme tres casos clínicos de retinoblastoma, para completar esta serie.

A todos ellos muchas gracias.

A mis padres

ÍNDICE

1. OBJETIVOS	1
2. EL NIÑO CON CÁNCER	2
3. REVISION HISTORICA DEL RETINOBLASTOMA	9
4. RETINOBLASTOMA EN EL LACTANTE	14
4.1. CONCEPTO	14
4.2. EPIDEMIOLOGIA	14
4.2.1. Edad de aparición	14
4.2.2. Frecuencia	15
4.3. PATOGENESIS	16
4.3.1. Diseminación	18
4.3.1.1 <i>Invasión orbitaria</i>	18
4.3.1.2 <i>Metástasis a distancia</i>	19
4.3.2. Enfermedades malignas asociadas	19
4.4. GENÉTICA Y HERENCIA	21
4.5. CITOGENETICA Y ALTERACIONES GENÉTICAS	25
4.6. CITOGENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	30
4.7. CONSEJO GENÉTICO	33
4.8. ANATOMÍA PATOLÓGICA	37
4.8.1. Examen Macroscópico	38
4.8.2. Examen Microscópico	41
4.8.3. Inmunohistoquímica	46
4.8.3.1 <i>Neurofilamentos</i>	46
4.8.3.2 <i>Enolasa neuronal específica</i>	46
4.8.3.3 <i>Proteínas S-100</i>	47
4.9. CLINICA	47
4.10. COMENTARIOS CLÍNICOS	52
4.11. DIAGNÓSTICO	55

4.12. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	62
4.13. COMENTARIOS DIAGNÓSTICOS	67
4.13.1. Detección de mutaciones	68
4.13.2. Estudios de genética molecular	69
4.13.3. Evaluación de metástasis	70
4.13.4. Diagnóstico prenatal	70
4.13.5. Diagnóstico predictivo	71
4.14. PRONÓSTICO	72
4.14.1. Regresión espontánea	72
4.14.2. Supervivencia	73
4.14.3. Clasificación histológica	74
4.14.4. Clasificación de Reese-Ellsworth para tumores intraoculares	74
4.14.5. Clasificación del St. Jude Children's	76
4.14.6. Clasificación pronóstica de Essen para tratamiento conservador	78
4.15. TRATAMIENTO	79
4.15.1. Información de las etapas	79
4.15.1.1 <i>Intraocular</i>	79
4.15.1.2 <i>Extraocular</i>	79
4.15.1.3 <i>Retinoblastoma recurrente</i>	80
4.15.2. Opciones de tratamiento	80
4.15.2.1 <i>Cirugía</i>	80
4.15.2.2 <i>Tratamiento conservador</i>	81
4.15.3. Tratamiento por etapas	87
4.15.4. Retinoblastoma intraocular	87
4.15.4.1 <i>Enfermedad unilateral</i>	89
4.15.4.2 <i>Enfermedad bilateral</i>	90
4.15.5. Retinoblastoma intraocular	90
4.15.6. Retinoblastoma recurrente	92
4.16. COMENTARIOS TERAPÉUTICOS	92
5. MATERIAL Y MÉTODO	99
5.1. Casos clínicos	100
6. RESULTADOS	128
6.1. Prevalencia	128
6.2. Epoca del año de comienzo	131

6.3. Antecedentes familiares	131
6.4. Distribución por sexo	132
6.5. Distribución por edad	133
6.6. Lateralidad	134
6.7. Retinoblastoma Unilateral	136
6.8. Retinoblastoma Bilateral	137
6.9. Clínica	138
6.10. Métodos diagnósticos	140
6.11. Datos de laboratorio	141
6.12. Radiología convencional	142
6.13. Ecografía ocular	142
6.14. Angiofluoresceingrafía ocular	144
6.15. Tomografía Axial Computerizada	146
6.16. Resonancia Magnética Nuclear	148
6.17. Gammagrafía ósea	150
6.18. Anatomía patológica	151
6.19. Cariotipos	154
6.20. Estudio genético molecular.	156
6.21. Tratamiento y Evolución	158
7. RESUMEN	162
8. CONCLUSIONES	166
9. BIBLIOGRAFÍA	170

1. OBJETIVOS

El tratar de descubrir algo novedoso sobre un tema tan estudiado como lo es el retinoblastoma, es un reto prácticamente inalcanzable, pero la clínica es inagotable y nos puede abrir un nuevo horizonte que permita un diagnóstico más precoz y una alternativa terapéutica a la terrible enucleación que tanta pena me da.

Quizá sólo consiga despertar la ilusión en alguien más cualificado que yo para investigar acerca de esta patología y esto ya sería un logro. También difundir el empeño entre los pediatras por diagnosticarlos con rapidez y tratar de recopilar la mayor parte de datos, no haciendo historias clínicas rutinarias e incompletas, puesto que esta patología tiene la suficiente relevancia como para que se le de una importancia especial.

Y para un diagnóstico precoz lo más importante es definir aquellos signos bandera más frecuentes con los que este tumor se suele manifestar y que por su simple aparición ya deben hacer sospechar al pediatra, en la posibilidad de un retinoblastoma entre otras etiologías de afecciones oculares.

Se realizará una valoración de los diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de un grupo de niños afectos de retinoblastoma, así como una revisión histórica y nuevos avances en este campo.

Puesto que la medicina preventiva está en auge, no hay que olvidar el estudio de posibles factores hereditarios, así como la incidencia familiar de este tumor que muchas veces se podría evitar con un buen consejo genético.

No es un tumor con alta mortalidad, pero debe desafiar a la ciencia porque no hay mayor fracaso que la pérdida de un ser, y más cuando este es un niño, por eso no debemos dejar a un lado el estudio de las diferentes formas histológicas, así como sus posibles formas de evolucionar.

El objetivo primordial para un médico es salvar la vida de su paciente y en la medida de lo posible conservarle la visión útil.

2. EL NIÑO CON CÁNCER

El cáncer infantil es una enfermedad muy poco frecuente, si bien los casos producidos y sus consecuencias tienen un importante impacto familiar y social. Además representan un importante número de años potenciales de vida perdidos, dada la elevada expectativa de vida de estas edades. Es a partir de 1950 cuando empieza a notarse un verdadero aumento de la frecuencia de los tumores malignos infantiles. La creciente significación en esta edad es sin lugar a dudas debido en parte a los avances de la medicina por sus mejores métodos diagnósticos disponibles.⁵⁸

DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS
(Adaptado de Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robinson LL. Incidencia del cáncer en niños en USA. Cancer 1995; 75:2186)

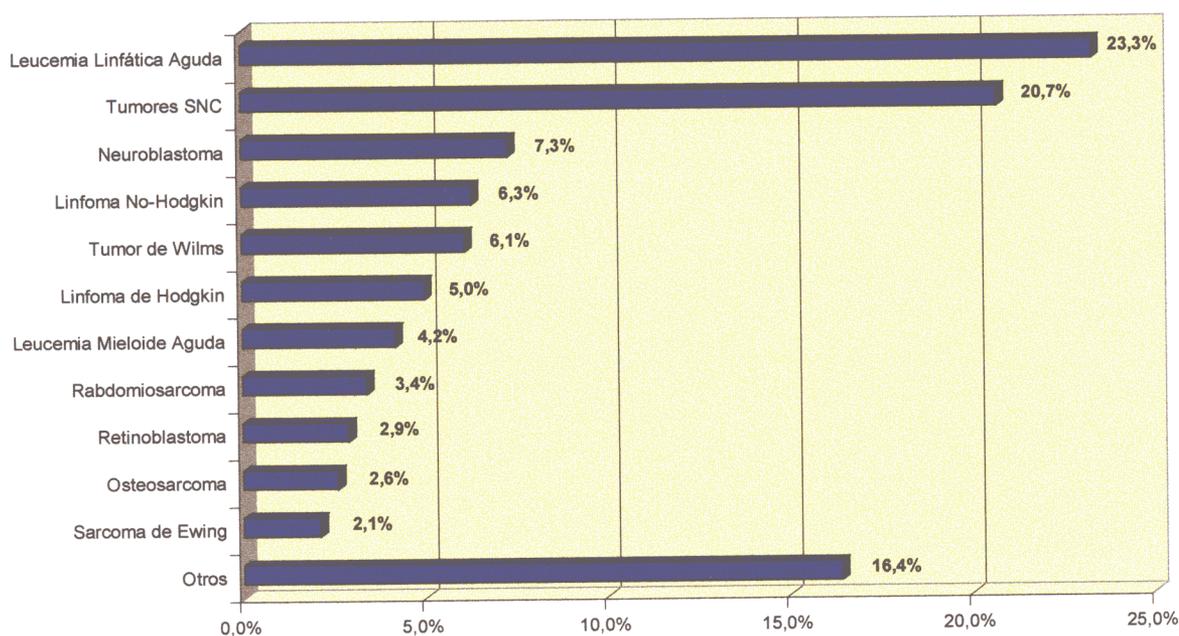


Figura 1.

Las tasas de incidencia de cáncer infantil, según los diferentes registros de cáncer españoles, oscilan entre 4 y 10 casos por 100.000 niños, con grandes variantes respecto al grupo de edad, el sexo y la localización geográfica.

OLIVAN⁵⁹ y cols. en 1987 señalan una incidencia de 4,55 por mil como causa de hospitalización referida a tumores malignos en nuestro medio. La distribución global por sexos

es de 58% varones frente a un 42% de mujeres, siendo el predominio de varones al de mujeres 1,38:1.

Existe una serie de **factores etiológicos**, dependientes del huésped (estados de inmunodeficiencia, malformaciones congénitas o alteraciones genéticas y cromosómicas) o ambientales (biológicos, físicos, químicos) que conducen a la formación o desarrollo de tumores en lactantes y niños pero no existe ninguna teoría que explique satisfactoriamente las peculiaridades de las neoplasias en estas edades.

Es un hecho que la mayoría de los tumores de la infancia son de **estirpe embrionaria**; esta observación junto con la aparición precoz de los mismos sugieren un origen prenatal. Se calcula que un 40% de las neoplasias se detectan entre el nacimiento y los cuatro años, un 26% de cuatro a ocho años y un 34% de ocho a catorce años.. El sistema hematopoyético y linfático, seguido del sistema nervioso, riñón y tejidos de sostén son los puntos de partida del 90% de las neoplasias infantiles.^{58,61,65,67.}

El **diagnóstico precoz** es de gran importancia, pues las posibilidades curativas serán mayores en los estadios iniciales de la enfermedad, máxime en estas neoplasias que suelen presentar un rápido crecimiento.

El pediatra realizará lo más pronto posible, un diagnóstico precoz que comporte la correcta orientación de la sistemática diagnóstica y la llegada del enfermo a las manos del especialista en “oncología infantil”, que podrá instaurar un tratamiento pluridireccional precoz y eficaz siempre que ello sea posible.⁹ Al tiempo del diagnóstico debe ser definida la extensión de la enfermedad con exactitud y el estadiaje necesario para establecer un régimen terapéutico y conocer el pronóstico. Los padres tienen el derecho de conocer el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad de su hijo, exponiéndolo “en un lenguaje sencillo y comprensible”^{59,61,65, 66.}

Durante las últimas décadas ha habido un importante aumento en el conocimiento y desarrollo de disciplinas relacionadas con el cáncer del niño. Se han introducido nuevos métodos diagnósticos y nuevas modalidades terapéuticas. Estos adelantos clínicos están basados en las nuevas visiones sobre la fisiopatología de las enfermedades neoplásicas que se han desarrollado por los mejores conocimientos de biología, citología, bioquímica, inmunología y genética

moleculares. El desarrollo de tecnología de anticuerpos monoclonales no sólo ha producido una clasificación más precisa de los tumores malignos, sino que ha abierto nuevas fronteras en biología tumoral e inmunoterapia.

El auge, en las últimas décadas, de las técnicas diagnósticas y protocolos terapéuticos permiten combatir enérgicamente el cáncer con resultados cada vez más satisfactorios con respecto a la supervivencia y a la calidad de vida. No obstante, todavía provoca una mortalidad infantil notoria, aproximadamente de un 15% que se sitúa en segundo lugar, detrás de la causada por accidentes de todo tipo en los países desarrollados.

La terapéutica ha logrado notables adelantos en las últimas décadas debido a la correcta aplicación de esquemas terapéuticos multidisciplinarios combinando la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, inmunoterapia y terapia génica.⁶¹

Siempre en un niño con una neoplasia se debe intentar un tratamiento radical cuyo objeto es la destrucción del tumor y un tratamiento de soporte frente a las posibles complicaciones iatrogénicas que pueden surgir.

Aunque es verdad que los conocimientos en **Oncología Pediátrica** han mejorado enormemente durante la última década, también es obvio que ahora solamente vemos la punta del iceberg. Todos estos adelantos científicos como dice POHELLY⁷⁸ llevan al aumento de la supervivencia a largo plazo de niños con cáncer, dispersando el pesimismo y entrando en una nueva era de optimismo cauto.

Hoy día, con los avances de la Oncología Pediátrica, con un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz, se pueden curar algunos tipos de cánceres, comprobando aumentos muy significativos en los porcentajes de curación en unos casos y de prolongación del período de supervivencia en otros, con buenas condiciones de vida. En todas las edades, pero especialmente en los niños, se dan a conocer con creciente asiduidad numerosos progresos en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas malignas, lo que nos hace concebir la esperanza que en un futuro no muy lejano lleguemos a dominarlas.

Surge de esta forma la necesidad de crear **Unidades Pediátricas Oncológicas** para el tratamiento del cáncer bajo control de los especialistas en patología pediátrica. Es un verdadero trabajo de equipo donde pediatras, oncólogos, cirujanos, radioterapeutas, radiólogos, anatómo-patólogos, etc. se integran para la puesta en marcha de los protocolos terapéuticos para la resolución de cada problema.⁶⁵

Un punto importante es el intentar que la vida diaria de estos enfermos se afecte lo menos posible. Para ello, el niño enfermo de cáncer debe retornar cuanto antes a su hogar, y seguir en éste bajo control de un Pediatra los tratamientos que el Centro Oncológico le haya prescrito, pero manteniendo periódicamente los controles regulares en los hospitales de día.

El niño afecto de una enfermedad maligna debe vivir en un clima de cariño, de calma y de confianza, donde la atención psicológica al niño y a su familia, e incluso la cuidadosa consideración de los factores socioeconómicos que influyen en la evolución del tratamiento del niño afecto de cáncer, son aspectos que el pediatra debe atender con esmero, cariño y dedicación.^{7,64.}

Por supuesto, la actitud del niño ante la enfermedad grave varía en función de su edad y de su personalidad, pero está siempre fuertemente marcada por la estructura psíquica y el comportamiento de los padres. El niño con cáncer está triste, decaído y a veces con cierta agresividad y no comprende el por qué de su enfermedad. Si junto a estos sentimientos, percibe la angustia y ansiedad de los adultos que le rodean se traumatizará profundamente, tendrá la impresión de ser él el culpable del dolor de sus familiares.

Por eso el niño debe ser ayudado en estos críticos momentos, primero por sus padres y hermanos, que deben hacerle una vida normal y placentera, para que le afecte lo menos posible y después por su médico que debe ser un amigo más en quien confía.

Los médicos de cabecera deben colaborar con el equipo multidisciplinario en el tratamiento del cáncer, con objeto de asegurar que el niño tenga las mejores opciones para vivir; y cuando la curación no sea posible, que la muerte ocurra con tanta dignidad como sea posible para el niño y para su familia.⁷⁷

Por todo esto, la relación médico-enfermo será tanto más eficaz si el primero comprende de qué manera el niño siente la enfermedad, necesitando una estrecha colaboración pediatra general-oncólogo pediátrico. Debería ser siempre la misma persona quien trate al niño en sus frecuentes ingresos, un cambio brusco en su relación afectiva podría producir una gran yatrogenia en una psicología alterada por la enfermedad orgánica ⁶².

El pronóstico de toda enfermedad maligna dependerá del diagnóstico precoz, tratamiento, grado inmunológico y estado general del niño.

Si los procesos malignos permanecen a la cabeza en las causas de muerte entre el primer año de vida y la adolescencia, también es verdad que la mortalidad en este grupo de niños ha disminuido en más del 43% desde 1950 y con la esperanza de nuevas armas terapéuticas es posible que dicho porcentaje sea superado en un corto período de tiempo ^{62,64}.

Las tasas de mortalidad infantil por causa de cáncer han descendido en los últimos veinte años, según informó recientemente el Ministerio de Sanidad. Las últimas cifras confirman que, en 1944 se produjeron en nuestro país 4,20 muertos por cáncer por cada 100.000 niños, lo que supuso un 7,5 por ciento del total de muertes pediátricas de ese año.

Las probabilidades de muerte por cáncer infantil se han reducido sustancialmente desde 1975, tanto en varones como en mujeres, siendo siempre superiores las tasas de mortalidad en los niños que en las niñas.

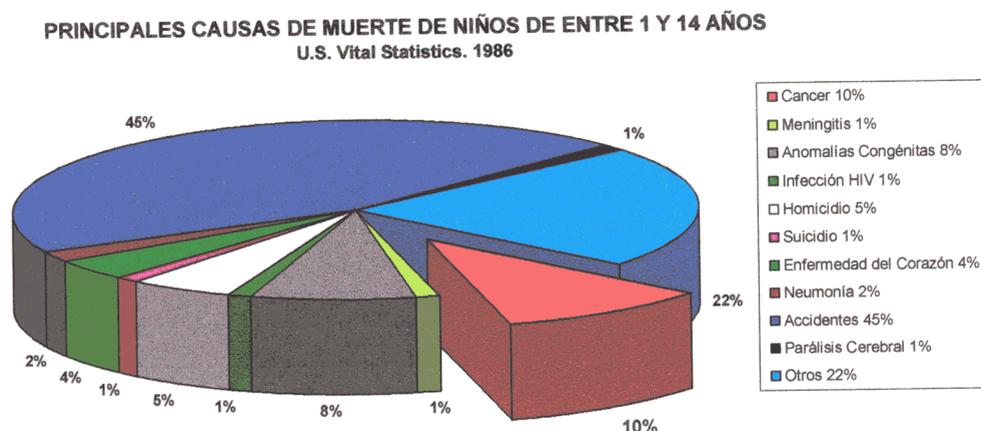


Figura 2.

En cuanto a la distribución porcentual de la mortalidad respecto a la localización del tumor maligno, destaca el hecho de que, en 1994, las leucemias supusieron el 44,3 por ciento de todas las muertes por cáncer infantil, mientras que los tumores malignos del encéfalo constituyen el 19,1 por ciento, el 7,4 por ciento a tumores cancerígenos malignos de huesos y de los cartilagos articulares.

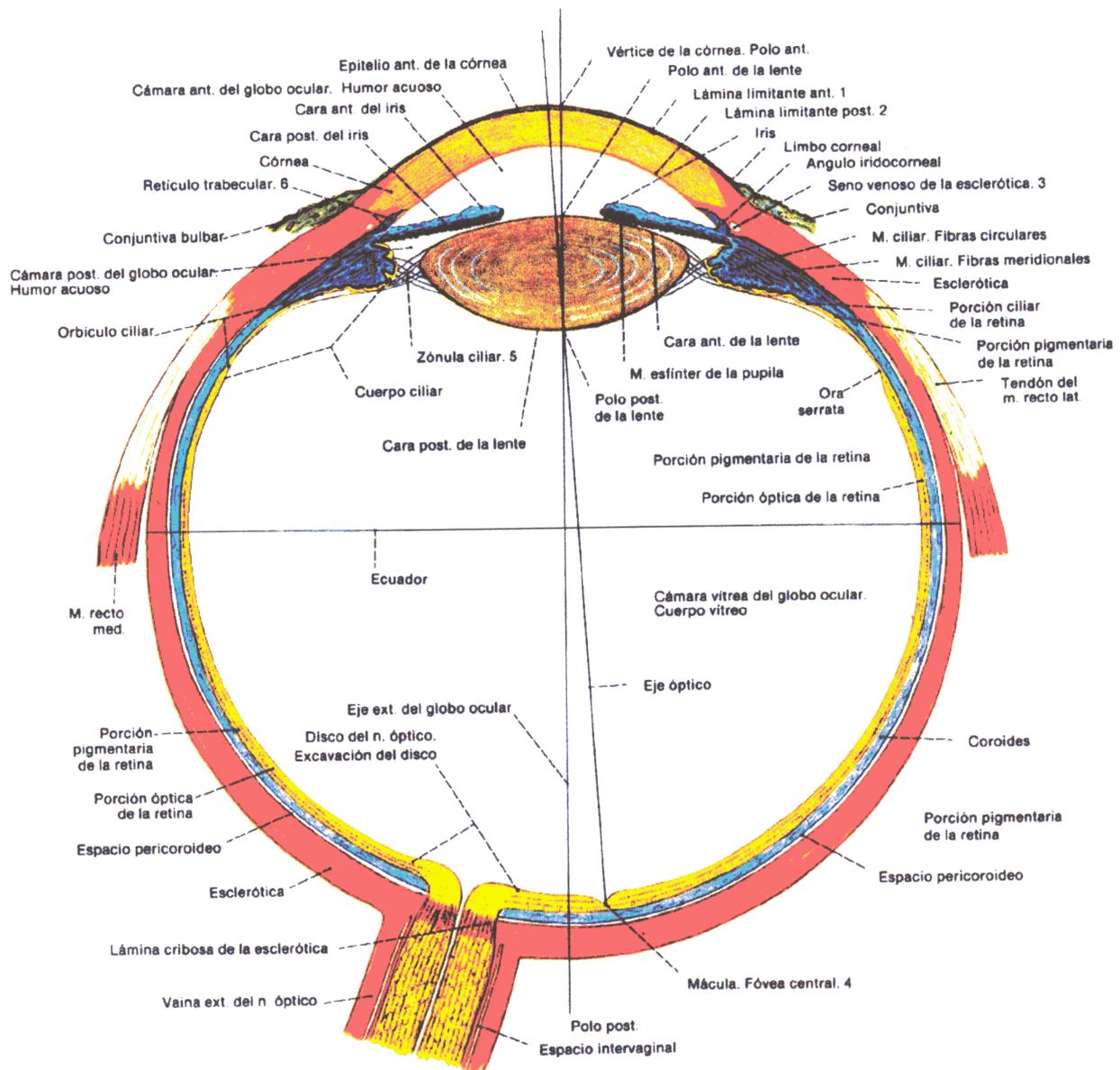


Figura 3. - Corte horizontal esquemático del globo ocular al nivel de la salida del nervio óptico (Sobotta).

3. REVISION HISTORICA DEL RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma es una rara tumoración maligna intraocular. Se trata de un tumor embrionario de la retina, probablemente neurogénico, que se desarrolla de células precursoras pudiendo mostrar signos de diferenciación fotorreceptora, de especial interés por la característica de su frecuente transmisión hereditaria y ocupa el segundo lugar, tras el melanoma de coroides, en todas las edades. En algunas partes del mundo como India y Pakistan, es el tumor más frecuente en la edad infantil,^{70,150,151.}

La primera descripción en la literatura de un tumor semejante al retinoblastoma fue de PETRUS PAWIUS⁷¹ de Amsterdam en 1597. Describe un niño de 3 años con un gran tumor en el ojo izquierdo. La invasión maligna de la órbita, de la región temporal y la extensión intracraneal, sugieren un retinoblastoma no tratado. El tumor fue descrito como “Lleno con una sustancia similar al tejido cerebral mezclado con sangre espesa y con piedras machacadas”. Durante los 150 años siguientes son muy pocos los casos de retinoblastoma encontrados en la literatura. Es en 1767 según DUNPHY cuando HAYES describe un tumor bilateral en una niña de 3 años realizando la primera descripción del llamado “ojo de gato amaurótico”. Aunque otros historiadores atribuyen dicho término a GEORGE JOSEPH BEER de Viena que lo enfatiza como signo diagnóstico.

A través del curso de la historia el retinoblastoma ha recibido distintas denominaciones, según los avances histológicos. En 1805, WILLIAM HEY, acuña el término de “Fungus haematodes”, para describir un tumor extremadamente vascular que encontraba en los miembros pero también afectaba al globo ocular. Este término fue aplicado al retinoblastoma durante muchos años. Es en 1809 cuando JAMES WARDROP, un brillante cirujano escocés, describe el retinoblastoma como una entidad específica, con un origen en la retina como demostraron los estudios microscópicos de LANGENBECK en 1836 y ROBIN y NYSTEN en París. También demostró la extensión del tumor al nervio óptico y al cerebro y describió metástasis en diferentes partes del cuerpo⁷¹.

VIRCHOW en 1864 fue el primero en reclamar un origen glial para el retinoblastoma y utiliza el término de **glioma de la retina** para describir este tumor. Por su prestigio e influencia este concepto duró varios años. En 1891 FLEXNER propone el nombre de **neuroepitelioma** para este tumor, y seis años después WINTERSTEINER describen las estructuras que caracterizan las formas bien diferenciadas del tumor dándoles el nombre de rosetas, que representan una tentativa de formación de conos y bastoncillos.⁷¹

El término de **retinoblastoma** fue sugerido por VERHOFF en 1922, al observar que está compuesto por células retinianas embrionarias. Posteriormente es adoptado por la Sociedad Americana de Oftalmología en 1926, siendo el término que hoy prevalece⁷¹.

De acuerdo con OFFRET y cols. MAWAS en 1920 se introduce en la literatura francesa el término **retinocitoma**. Este autor dividía los retinocitomas en dos grupos: uno bien diferenciados con rosetas y otro con formación de “fleurettes”, vocablo introducido en un estudio al microscopio electrónico realizado por TSO y cols. en 1970. El término era debido a la semejanza entre la diferenciación fotorreceptora y un manojito de flores.

Recientemente MARGO⁷⁴ y cols. en 1983 reintrodujeron el término **retinocitoma** para los tumores compuestos de células histológicamente benignas, que eran menos sensibles a la radioterapia como mantenía TSO y cols.

GALLIE y PHILLIPS¹⁴⁵ utilizan el término de **retinoma** para los tumores de la retina clínicamente benignos y se tiende a pensar después de realizar un estudio histopatológico que es la misma entidad designada por MARGO como retinocitoma. Ocasionalmente se describen cicatrices en la retina de pacientes poco afectados que son lesiones “retinoma” que representan una manifestación benigna del gen RB-1 o cualquier regresión espontánea de un retinoblastoma como se ha descrito en algunos tumores pequeños, a menudo calcificados, situados en ojos que conservaban la visión útil.

La histogénesis del retinoblastoma se ha discutido durante un siglo, en que algunos autores apoyaban la teoría de Virchow del origen en los elementos gliales de la retina y otros la teoría de Flexner del origen en los receptores sensoriales de la retina. Recientes estudios del Instituto

de Patología de las Fuerzas Armadas en EE.UU ha dado luz con el microscopio electrónico, apoyando la tesis de Flexner.⁴⁹

En 1970 Tso y cols describieron e ilustraron por microscopía electrónica el alto grado de maduración que la evidencia la diferenciación del fotorreceptor por células del tumor individual, así como pequeños ramos que asemejan a los racimos de uvas de células aparentemente benignas del tumor “fleurettes”. Con la introducción del microscopio electrónico pues, se documentó convincentemente la asociación de este tumor con elementos fotorreceptores, elementos endocrinos y células gliales.

ZIMMKERMAN¹⁰³ describe lo que él denomina **Retinoblastoma trilateral**, que consiste en la asociación de un retinoblastoma bilateral con un tumor ectópico intracraneal originado por células foto-receptoras en la glandula pineal y en la región supraselar.

Los primeros casos de regresión espontánea del retinoblastoma fueron descritos por DeKLEIJN y KNIEPER. KNAPP en Alemania, LeGRANGE en Francia, FRANCOIS en Bélgica, REESE, ELLSWORTH, ABRAMSON y KITCHEN en Estados Unidos y STALLARD, BEDFORD y HUNGERFORD en Inglaterra son algunos de los numerosos nombres que en los últimos tiempos merecen una mención por los conocimientos aportados sobre este tumor.^{71, 95,145.}

Hay varios **hechos sucesivos e importantes** en la historia de retinoblastoma:

1. El reconocimiento clínico del retinoblastoma.
2. La introducción del oftalmoscopio por Helmboltz en 1851, que permitió hacer un estudio más exacto de los casos precoces.
3. El estudio macroscópico y microscópico del tumor.
4. El conocimiento de la herencia, la genética y la comprensión de la biología molecular con el aislamiento del gen RB-1. que permite entrar en un nuevo y excitante campo del estudio del retinoblastoma
5. El desarrollo del tratamiento eficaz del tumor. Como hechos históricos a recordar sobre el tratamiento, conviene saber que WARDROP fue el primero que indicó la decisión

radical de la enucleación temprana del ojo afectado para salvar la vida del paciente. A pesar de ello, en casi todos los casos que eran muy avanzados la enfermedad volvió y el paciente murió. Muchos contemporáneos como SCAAM, TRAVERS y LORENZO se opusieron con muchas críticas a ese procedimiento radical, operación extremadamente cruda, dolorosa y de resultados muy pobres antes del descubrimiento de la anestesia. Después del uso del cloroformo como anestésico general y de la disponibilidad del oftalmoscopio para un diagnóstico más precoz, la enucleación se aceptó como tratamiento apropiado aunque la supervivencia era pequeña: Hirschberg en 1869 el 5%, Wintersteiner en 1897 el 17% y Leber en 1916 el 57%.

En 1903 HILGARTNER realizó la primera tentativa de tratar un reinoblastoma con rayos X, y el primer caso que se curaba con radioterapia de un retinoblastoma bilateral fue indicado por VERHOEFT en 1921, conservando buena agudeza visual. En 1930 MOORE inicia la radioterapia local con radon y STALLAR lo mejora aplicando sobre la esclerótica placas de cobalto 60.

En 1953 KUPFER es el primer oftalmólogo que combina la quimioterapia usando primero la mostaza nitrogenada y luego REESE la trietilenmelanina como radiomiméticos, hoy abandonados ya que otros agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida, vincristina y adriamicina son más eficaces.

La fotocoagulación, la terapia con laser y la crioterapia se instalaron después como tratamiento primario o complementario en los retinoblastomas pequeños.

Los recientes avances señalados por Grabowski y Abramson ⁴⁸ han contribuido mucho al conocimiento y a mejorar el diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma:

1. Los adelantos en biología molecular.
2. La posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal.
3. La eficacia de la radioterapia externa combinada con la quimioterapia para el tratamiento de las formas extraoculares.
4. La importancia del consejo genético.

5. El reciente conocimiento de la posible aparición de segundos tumores malignos fuera del campo de la radiación, con el peligro de acortar la vida entre aquellos niños que tienen una forma hereditaria de retinoblastoma.⁴⁸
6. El reciente reconocimiento del gen del retinoblastoma.
7. El retinoblastoma sirve como prototipo para entender la herencia y la genética del cáncer en el niño.⁸³

4. RETINOBLASTOMA EN EL LACTANTE

4.1. CONCEPTO

El Retinoblastoma es uno de los procesos más graves y dramáticos dentro de la Oftalmología Pediátrica, ya que puede conducir a la amaurosis y posteriormente a la muerte.

El retinoblastoma es un tumor intraocular primario de la retina, de tipo neuroectodérmico y carácter maligno, que se da casi exclusivamente en la edad infantil y representa el 3% de todos los cánceres infantiles.

El tumor es siempre congénito y empieza a desarrollarse durante la vida embrionaria, es de crecimiento relativamente lento, puede permanecer dentro del ojo durante meses o incluso años y aunque las lesiones están presentes al nacer, raramente son detectadas en el período neonatal. Se puede presentar esporádicamente o puede heredarse.^{6,48,83.}

4.2. EPIDEMIOLOGIA

Los estudios epidemiológicos y genéticos han conducido a un interés amplio e intenso del retinoblastoma, a pesar de su relativa infrecuencia.

4.2.1. Edad de aparición

El retinoblastoma es el tumor más común de la niñez, es más frecuente en niños de corta edad y no presenta predilección en cuanto al sexo y raza.

La edad promedio de aparición es la de 3 meses a partir de focos multicéntricos retinianos aunque suele detectarse entre el primer y tercer año de edad, pues a partir de los 4 ó 5 años la incidencia desciende notablemente, siendo muy poco frecuente a los 6-7 años³.

La media de edad en el momento del diagnóstico varía según las condiciones socioeconómicas del área estudiada y así, en los países desarrollados, la máxima frecuencia se sitúa en conjunto

a los 11-14 meses en los niños con tumores bilaterales y a los 21-23 meses en niños con procesos unilaterales.^{1,8,48.}

Aunque el tumor puede estar presente al nacimiento, excepcionalmente puede descubrirse en el recién nacido o en el prematuro durante la estancia hospitalaria y aún más raramente en la pubertad y adolescencia.

Aproximadamente se diagnostican el 80 % de los casos antes de la edad de 3 a 4 años, con una edad media de diagnóstico de 1,5 a 2 años.^{49,83.}

4.2.2. Frecuencia

La incidencia en valor absoluto es baja, siendo del orden de 1/15.000 a 1/30.000 de todos los recién nacidos según las estadísticas de distintos autores. Un nuevo caso de retinoblastoma por millón de población infantil menor de cinco años de edad en EE.UU.^{3,5,83..}

PRATT¹ y NORAH⁷ afirman que es un tumor relativamente raro siendo la frecuencia aproximada en EE.UU. de un caso por cada 16.000 nacidos vivos, con una incidencia similar en niños blancos y negros, repitiéndose cada año entre 280 y 300 casos nuevos.^{8.}

En los últimos años la frecuencia se ha visto incrementada debido a la mejora de los métodos terapéuticos que han logrado disminuir la mortalidad con el consiguiente aumento de la supervivencia de los pacientes afectos de retinoblastoma de causa hereditaria, lo que se traduce en un mayor riesgo de la transmisión genética de la enfermedad.

También han sido factores decisivos las nuevas técnicas diagnósticas como el uso de la oftalmoscopia indirecta y los factores ambientales, como causa de mutación que permiten la detección de nuevos casos que podrían pasar desapercibidos.

La incidencia en EE.UU entre el nacimiento y los cuatro años de edad es de 10,42 casos por millón. Entre cinco y nueve años 1,53 por millón y en los mayores de diez años 0,27 por millón.⁴⁸

4.3. PATOGENESIS

El retinoblastoma es un tumor congénito que se levanta en la retina y comienza a desarrollarse durante la vida embrionaria y fetal; se caracteriza por un crecimiento relativamente rápido e inconstante y aparece en lactantes y niños pequeños.

Realmente empieza a formarse cuando las células inmaduras de la retina “retinoblastos “ se están dividiendo rápidamente. Las células de la retina están completamente diferenciadas a la edad de 2 ó 3 años, y por eso, el retinoblastoma no aparece en niños mayores.

Todas las formas del retinoblastoma presentan alteración del gen RB-1 del cromosoma 13 en la región 13q que corresponde la parte proximal de su brazo largo en las bandas G. 14.1-14.2,

El gen RB-1 tiene aproximadamente 180 kb de longitud con 27 exones que codifican una transcripción de sólo 4,7 kb, una fosfoproteína conteniendo 928 aminoácidos, como recientemente confirmaron TOGUCHIDA¹⁴² en 1993 y BOOKSTEIN¹⁴⁶ en 1988 al estudiar el genoma completo del gen.

MURPHREE y BENEDICT^{95,114} en 1983 sugieren que el gen del retinoblastoma es un modelo para una clase de genes recesivos de cánceres humanos que tienen una función supresora y/o reguladora. El mecanismo primario en el desarrollo del retinoblastoma es la pérdida o inactivación de ambos alelos del gen RB-1. Los resultados indican que este gen regula la proliferación de la célula, restringiendo la progresión del ciclo celular a un punto específico en G1.

ZHU y col en 1989¹⁴⁴ encuentran que en el retinoblastoma bilateral hay una preferencial retención de cromosomas paternos en el proceso de pérdida de heterocigosidad (LOH). Esto puede indicar que cualquiera de los dos: 1. La mutación del gen Rb-1 es más común durante la espermatogénesis que en la oogénesis como resultado de diferencias entre la meiosis del varón y la hembra, metilación del DNA o exposición al medio ambiente. 2. El cromosoma de los

padres en temprana embriogénesis tiene más riesgo de mutación o deficiente reparación del DNA.

El gen del retinoblastoma está implicado en el desarrollo de otros muchos cánceres como el osteosarcoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, sarcoma de partes blandas, cáncer de mama; pero para el desarrollo de la mayoría de ellos es necesaria la presencia de otras alteraciones genéticas.¹⁰⁴

Se puede presentar de forma esporádica (60% de los casos) o puede heredarse (40% de los casos), en uno o varios focos , en un sólo ojo “forma unilateral” o en ambos “forma bilateral”, tardando a veces muchos meses en afectar al segundo ojo. En la forma hereditaria la presentación es más temprana, entre 10 y 11 meses de edad, que en la esporádica , que suele aparecer hacia los 23 meses. Se agranda durante semanas para ir destruyendo crecientes zonas de la retina donde se levanta e invade la cámara vítrea “forma intraocular”. Cuando el ojo está muy afectado y agrandado, el tumor crece en la órbita “forma extraocular”.

El retinoblastoma hereditario aparece cuando un cromosoma que contiene el gen mutante se transmite de forma autosómica dominante y todas las células del cuerpo del niño que ha heredado esta mutación empiecen con solo una copia normal del gen del retinoblastoma, y el niño que ha heredado esta mutación desarrolla un tumor solamente si el segundo alelo del retinoblastoma es inactivado o perdió en un retinoblasto (LOH pérdida de heterocigosidad), pues cuando la función normal de ambos alelos de un gen supresor de tumor se ha perdido, la división de la célula se pone incontrolada y lleva al crecimiento del tumor.

Características del Retinoblastoma	
Hereditario	No hereditario
Diagnóstico precoz	Diagnóstico tardío
Bilateral o unilateral	Unilateral
Multicéntrico	Unifocal
Mutación germinal	Mutación somática
Descendencia afecta	Descendencia normal
Riesgo de otros tumores	No riesgo de otros tumores

Tabla 1.

ALBERT y REID⁴⁹ sostienen el posible papel de un virus en el retinoblastoma humano, demostrando en este tejido un sistema enzimático similar al que se encuentra en cierta oncogenicidad del virus RNA. Esto se interpretó como indicador de que las proteínas transformando algunos ADN del virus como el adenovirus puede promover el crecimiento de la célula, por lo menos en parte, inactivando el gen RB-1.

4.3.1. Diseminación

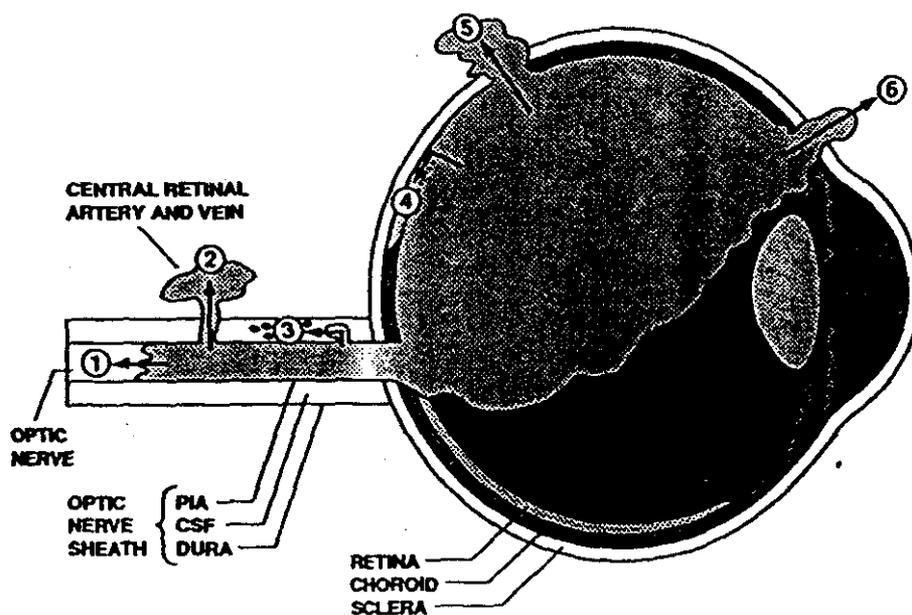


Figura 4.- Vías de diseminación del retinoblastoma. (Pizzo).

4.3.1.1 Invasión orbitaria

La vía más frecuente de diseminación es a través del disco óptico-nervio óptico-cerebro (Anderson LD, Ackerman MD, Silverberg GS).

Todos los retinoblastomas tienen tendencia a la invasión del nervio óptico 8 a 10 mm. por detrás de la lámina cribosa, progresa rápidamente hacia el interior de la cavidad craneal, y desde allí extendiéndose directamente a lo largo de los axones hacia el cerebro, afectando el sistema nervioso central de forma directa a través del espacio subaracnoideo, pero también es posible por vía hemática³. Según Rosenberg SH y col de 514 pacientes evaluados el 39,5% de los casos invadían el nervio óptico.

Extensión a través de la piamadre en el interior al espacio subaracnoideo y por el fluido cerebroespinal las células pueden ser llevadas a las meninges cerebrales.

En el retinoblastoma, particularmente en la forma exofítica puede haber invasión de la coroides en el 25% de los casos, que es extremadamente vascular, llegándose a afectar la esclerótica en el 10-15%, perforando canales que contienen arterias ciliares y nervios, lo que compromete gravemente la órbita a través del sistema venoso.

Puede haber extensión a la conjuntiva a través de la esclerótica anterior o limbus⁴³.

4.3.1.2 Metástasis a distancia

Las metástasis a distancia en el retinoblastoma aparecen tardíamente y pueden realizarse por vía hemática afectando primero a médula ósea, o por vía linfática.

Una vía de diseminación importante es la **hematógena** a partir de la coroides o por continuidad desde esta última a la órbita. (Erwenne CM y col y Kopelman JE). La vía hemática suele dar lugar a metástasis ósea, afectando vértebras, costillas, esternón y huesos largos, y con menor frecuencia metástasis viscerales en hígado, pulmón, riñones, gónadas...etc.).

La otra vía es **linfática**: cuando hay una invasión del segmento anterior del ojo, este gana los vasos linfáticos de la conjuntiva y ganglios linfáticos regionales del cuello. (Mc Lean IW). La vía linfática afecta primero a las zonas contiguas y después a las más distantes como ganglios mediastínicos axilares, inguinales, abdominales, etc. Las metástasis se presentan rápidamente y la muerte aparece en pocos meses.^{3,83}.

4.3.2. Enfermedades malignas asociadas

Los niños con retinoblastoma hereditario tienen un riesgo de desarrollar un segundo tumor maligno, predominantemente **sarcomas**, siendo el osteosarcoma el más frecuente en niños tratados con radioterapia o quimioterapia. Según DONALDSON y SMITH^{84,85}. En una serie

de 688 niños con retinoblastoma hereditario que recibieron radioterapia, 89 desarrollaron segundos tumores, 62 (70%) en el campo de la irradiación y 27 (30%) fuera del campo. De 23 pacientes que nunca habían recibido radioterapia, 5 desarrollaron un segundo tumor.

La incidencia del segundo tumor maligno aumenta con el tiempo, y el periodo medio de latencia suele oscilar en 10,4 años después del diagnóstico. En dos grandes series de niños irradiados, la incidencia fue del 30-50% a los 20 años y del 68-90% a los 30 años.^{77,91.}

Para los pacientes no irradiados la incidencia del segundo tumor maligno es menos elevada, pues en series de 882 pacientes DRAPER encontró el 2% a los 12 años después del diagnóstico y un 4,2% después de 18 años.

El uso de quimioterapia, especialmente la ciclofosfamida también aumenta el riesgo de un segundo tumor maligno.

Otra forma de tumor maligno asociado al retinoblastoma es el tumor ectópico intracraneal originado por células fotorreceptoras en la glándula pineal y en la región supraselar. Este retinoblastoma ectópico es histologicamente consistente con el retinoblastoma primario, aunque se encontró un grado de diferenciación fotorreceptora, que no ha sido visto en las metástasis. Como este tipo de tumor suele aparecer en pacientes con retinoblastoma bilateral, se le conoce desde ZIMMERMAN¹⁰³ con el nombre de **Retinoblastoma trilateral**.

La asociación de retinoblastoma bilateral con una tumoración intracraneal única fue descrita por primera vez por JACOBIEC¹⁵³ en 1977. Histologicamente la tumoración intracraneal es un pinealoblastoma, que es idéntico desde el punto de vista embriológico, patológico e inmunológico y no tiene nada que ver con la diseminación metastásica del SNC procedente del retinoblastoma con infiltración difusa leptomenígea o lesiones múltiples cerebrales..

El pronóstico es muy malo, ya que la mayoría de los pacientes mueren de tumor intracraneal y de sus metástasis espinales, a pesar del tratamiento^{154,155,156}.

4.4. GENÉTICA Y HERENCIA

Hasta el momento se han descrito dos tipos de genes, susceptibles a diferentes mutaciones y que pueden estar involucrados en el desarrollo de un tumor: los oncogenes y los antioncogenes o genes supresores. Estos últimos sirven para regular el crecimiento normal de la célula; su pérdida puede producir un cambio crítico en la regulación negativa de la proliferación celular, contribuyendo por tanto a la tumorigenicidad. Ultimamente se ha entendido mejor el control del ciclo de la célula normal y sus mutaciones o alteraciones en células de cáncer.^{50,77.}

De estos genes el mejor estudiado ha sido el **Gen RB-1**, cuya inactividad predispone al retinoblastoma y al osteosarcoma. Fue aislado por ingeniería genética en 1987 en la región 14 del brazo largo del cromosoma 13. Tiene una longitud de 180 kilobases y codifica una proteína de 928 aminoácidos y de 110-114 kilodaltons.^{151,152.}

El papel de la herencia en el retinoblastoma no fue apreciado hasta el siglo XX. LERCHE en 1921 describe una familia en la que cuatro de sus siete niños fueron afectados. Posteriormente se pudieron hacer estudios más científicos en los descendientes de supervivientes de retinoblastoma.

Hay dos formas de presentación:

— **La forma hereditaria** (40% de los casos), cuya manifestación suele ser bilateral en dos tercios y un tercio unilaterales, aunque TAPLEY⁷ opina al revés. Desarrolla tumores multifocales de aparición más precoz, siendo su promedio de edad diagnóstica de un año de edad.

Este tipo aparece, bien por antecedentes familiares (Rb familiar 6-12% de los casos) o bien por una neomutación germinal. Según ELLSWORTH probablemente un 5% de los pacientes que inicialmente tienen la enfermedad en un solo ojo presentarán eventualmente focos separados del tumor en la retina del ojo contralateral.

La herencia es de tipo autosómico dominante con penetración variable 70-95% (Ellsworth⁴⁹) es decir que si la anomalía genética está presente en 100 individuos sólo 70-95 presentarán el tumor, aunque todos actuarán como portadores.

- **La forma esporádica** (60% de los casos) que coincide en el 85% de las veces con una manifestación unilateral y unifocal, siendo su promedio de edad diagnóstica de dos años a dos años y medio.^{3,37,49,50}

Se llegó al conocimiento que los casos esporádicos ocurren como consecuencia de una mutación somática no transmisible asociada a los casos unilaterales y a tumores solitarios de penetrancia más tardía o como una mutación germinal de novo.

En la mayoría de los pacientes con retinoblastoma aislado, el desarrollo del tumor comienza por inactivación somática de ambos alelos del gen RB-1. Sin embargo algunos de estos pacientes pueden transmitir la predisposición a la descendencia. Para determinar la frecuencia y naturaleza de la mutación constitucional del gen RB-1 en pacientes con retinoblastoma unilateral aislado, analizan el ADN en sangre periférica y en el tejido tumoral.

La mutación germinal en el alelo del gen RB-1 lleva una predisposición para el retinoblastoma heredada y transmisible a la descendencia, como rasgo autosómico dominante irregular y con penetrancia variable,

En 1971 **KNUDSON**^{53,136,150} propuso la “**teoría de la doble mutación**” para explicar el origen del retinoblastoma, tanto para la forma no hereditaria como en la hereditaria. Esta teoría se basa en un análisis comparativo de casos de retinoblastomas unilaterales y bilaterales, y explica que son necesarios dos eventos independientes para que una célula adquiriera el potencial para desarrollar el tumor.

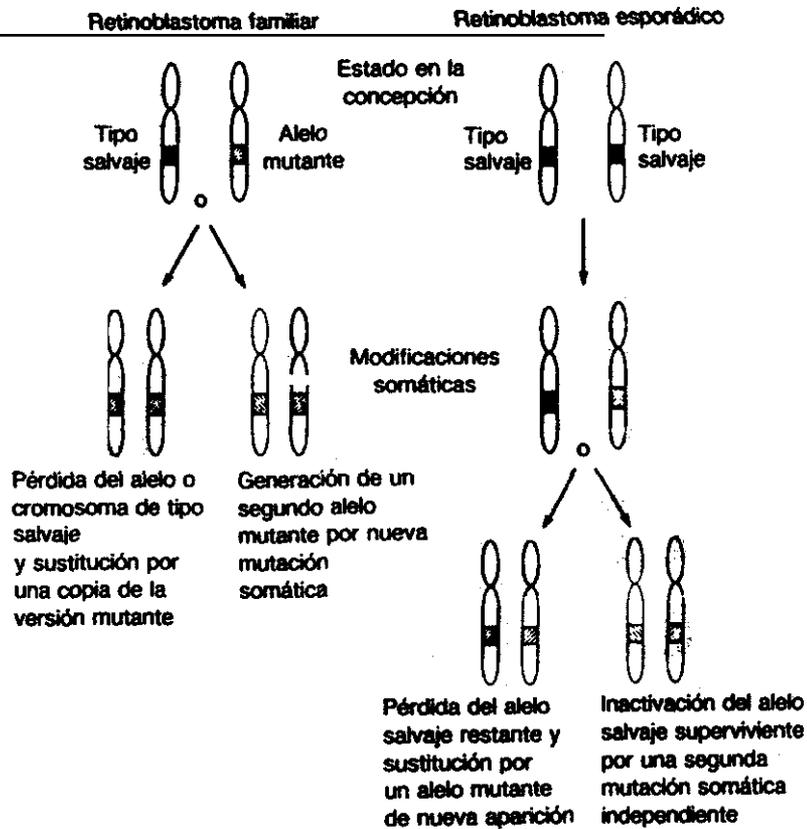


Figura 5.- Mecanismos de pérdida de función del gen RB. (Friend y col. 1988. Tomada de Harrison)

En la forma no hereditaria, las dos mutaciones sucesivas son postcigóticas y ocurren a nivel somático en la misma célula de la retina, para dar lugar a un tumor solitario. Los casos esporádicos están producidos por una mutación espontánea. En el 80% de los casos, esta mutación es somática y por tanto sin capacidad de heredarse, pero el 20% de los casos esporádicos corresponden a una mutación germinal de novo, por lo que es transmisible o la descendencia.^{3,35.}

En la forma hereditaria, tiene lugar una primera mutación germinal precigótica que estaría presente en todas las células somáticas, y que cuando apareciera una segunda mutación somática postcigótica, que normalmente ocurre durante la gestación o el primer año de vida, eliminaría la función del segundo alelo en una de las células de la retina, de forma que no se puede sintetizar el factor supresor del crecimiento celular y el niño desarrollaría un retinoblastoma. El tumor se desarrolla cuando ambos alelos del gen RB-1 están perdidos o inactivos en el retinoblasto embrionario.

Mediante este mecanismo, una mutación recesiva en el locus genético, relacionado con la regulación del crecimiento (mutación que existía previamente en una célula, pero que permanecía oculta por la presencia de un locus normal en el cromosoma homólogo, puede hacerse homocigótica. La consecuencia de ello en el locus mutante es la pérdida de control normal del crecimiento celular.^{15,32.}

Si no ocurre esta segunda mutación no aparece el tumor, pero queda como portador que transmite la mutación germinal a la descendencia, desarrollando fundamentalmente tumores bilaterales.^{5,8,71.}

Desde el punto de vista clínico puede admitirse que el 100% de los retinoblastomas bilaterales o multifocales son hereditarios, aunque su forma de presentación fuese esporádica, mientras que solo el 20% de los unilaterales se transmitirán a la descendencia.³

DRYJA¹²³ y cols en 1989 sugieren que la mutación germinal del locus del retinoblastoma se presenta más frecuentemente durante la espermatogénesis que durante la oogénesis, pues el imprinting del genoma no juega un importante papel en el desarrollo de las mutaciones somáticas de estos malignomas; por eso aparecen más a menudo en los padres.

Los individuos que presentan la mutación en forma heterocigótica la transmiten a sus hijos en una proporción 50:50. También existe predisposición genética en el 20% de los casos unilaterales.^{1,3,48.}

El 10% de los niños con retinoblastoma tienen una historia familiar positiva y un 30% de las formas bilaterales la tienen negativa, aunque todos los retinoblastomas bilaterales deben considerarse hereditarios, ya que un 30% tiene mutaciones de novo en la línea germinal, independientemente de los antecedentes familiares.^{50.}

En los casos esporádicos, las dos mutaciones han de darse de novo en la misma célula retiniana, por lo que la posibilidad de que esto ocurra es muy baja (10%).

Las estadísticas muestran que esporádicamente el riesgo depende del lazo de parentesco entre sujetos afectados. Si el paciente es el padre o la madre, el riesgo es elevado y alcanza al 40%. Si se trata de parientes lejanos, el tanto por ciento no es superior al que se observan en la descendencia de los casos esporádicos^{12.}

4.5. CITOGENETICA Y ALTERACIONES GENÉTICAS

Las alteraciones genéticas parecen desempeñar un papel esencial en la oncogénesis. El primer oncogen recesivo que se aisló fue el gen supresor Rb o banda de tinción clara del retinoblastoma, ubicado en una subregión del brazo largo del Cr13 en el segmento 13q14 y codifica una fosfoproteína nuclear de 928 aa. y 205 KDa que se liga de forma inespecífica al DNA y se sugiere que sería esta proteína la que controlaría la expresión de otros genes con potencial oncogénico^{8,14,34,40}.

Tres tipos de mutaciones diferentes ocurren en las fases iniciales que llevan al retinoblastoma:

- Una deleción del cromosoma 13, visible solamente en el 5-6% de los pacientes estudiados en análisis citogenético.
- Una deleción intersticial a un nivel molecular.
- Una puntual mutación también ocurriendo a un nivel molecular.

Genes de los cromosomas 1 y 6 que todavía no están identificados, parecen estar involucrados en fases más tardías de la tumorigénesis.^{95,105,106}

La mutación en el gen RB-1 codifica un fosfoproteína nuclear (p105Rb) que detiene la progresión del tumor en la fase G1 del ciclo de la célula. En ausencia de la proteína intacta o de una proteína anormal, se puede disregular el ciclo de la célula y favorecer su proliferación.

HOROWITZ¹³⁴ y cols en 1990 encuentra inactivación de la proteína p105-Rb que es universal en las células del retinoblastoma y que regulan la proliferación y el crecimiento celular. El gen Rb está alterado en todas las muestras de retinoblastoma que se han estudiado a nivel de la proteína y es probable que su inactivación sea necesaria y suficiente para inducir la proliferación anormal de células de la retina.

Desde hace tiempo se ha intentado localizar en qué cromosoma y en qué locus ocurre la alteración genética, observándose que el 23% de pacientes afectados con deleción constitucional del brazo largo del cromosoma 13 en la zona 14 presentaron retinoblastoma. STALLAR en 1962 y LEE y cols en 1963 describen la deleción parcial del cromosoma del grupo D en el retinoblastoma con técnicas más precisas, incluyendo la autoradiografía y la fluorescencia con quinacrina y el DNA se precisó que la deleción era en el brazo largo del cromosoma 13.

En un 10% de los casos de retinoblastoma, el **estudio citogenético en sangre periférica**, demuestra una alteración constitucional consistente en una deleción del cromosoma 13 a nivel de la banda 13q 14 y utilizando técnicas de alta resolución, YUNIS y RAMSAY^{10,32,97..} sugieren que se localiza en 13q 14.2-14.3 "*Síndrome 13q 14-*".

DRYJA¹²² y cols aislaron un fragmento del cDNA derivado del mRNA humano que descubre el sitio drl 13q14 que se anula a menudo en el retinoblastoma.

El retinoblastoma es una formación tumoral que comienza por la pérdida de función de ambos alelos en el gen RB-1 del cromosoma 13. En este sentido se ha podido comprobar que la pérdida de la función del locus Rb está en muchos casos asociada a la amplificación de otros genes, localizados en cromosomas distintos del 13, tales como el N-myc (localizado en 2p24) y el Pseudogen KRAS1p (localizado en 6p12-11). La amplificación de este último podría estar estrechamente ligada a la presencia del isocromosoma del brazo corto del 6 (i6p)^{41,95,96..}

También se han descrito translocaciones de novo aparentemente equilibradas en el cromosoma 13 y los cromosomas 1, 2, 18, 20 ó X. Existen además varias alteraciones de origen parental: inserciones de distintas regiones de los cromosomas 2, 3, 5, 12, 16 ó 20 en el cromosoma 13, inversiones paracéntricas y translocaciones recíprocas, pero mucho más raras.¹⁰⁸

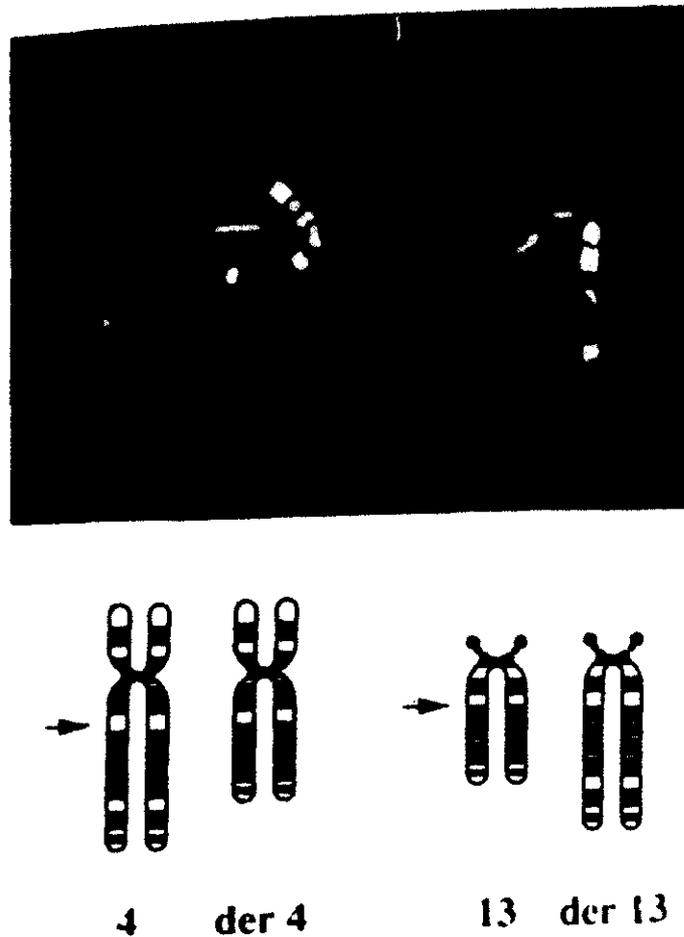


Figura 6.- Traslocación balanceada $t(4:13)(q12:14)$. Las flechas indican los puntos de ruptura. (Handson).

Se han sugerido múltiples teorías sobre las posibles causas de las mutaciones. Una de ellas es la de adenovirus.

Se confirmó que el gen normal localizado en la banda 13q14 por Clayton, Murphree y Yuen²² a principios de 1.987 es, realmente, el Rb al demostrarse que puede actuar como supresor del tumor y detener el crecimiento de las células tumorales que carecen de alelo normal.

Análisis citogenético del tumor: Recientemente, utilizando técnicas citogenéticas de alta resolución en células tumorales se ha demostrado una delección en la región q14 en ambos cromosomas 13, siendo su presencia en homocigosis la primera evidencia citogenética para demostrar la hipótesis de Knudson. Asimismo, se describen numerosas aneuploidías en las que

están implicados otros cromosomas y/o marcadores bastante específicos del tumor. La presencia de isocromosomas del brazo corto del 6 (i6p) y del 17 (i17p) resultan muy frecuentes y a veces translocaciones del cromosoma 6 o delección a partir de la banda 6q^{22,39,50}.

DRYJA¹²¹ y cols en 1984 concluyen que alrededor de la mitad de los retinoblastomas muestran homocigosidad de parte o total de 13q en las células del tumor,

Las oncoproteínas p15 y p16 regulan el gen del retinoblastoma interviniendo en el proceso de creación de la neoplasia. Recientemente CORDON y MASSAGNE, citado por Cardon⁴ han descubierto una nueva oncoproteína, la p27, que activa el gen del retinoblastoma. El gen del p27, situado en el cromosoma 12 no muta por sí mismo, sino porque el beta TGF lo regula y lo altera a nivel del contacto celular.

Según estos investigadores, en el ciclo celular las proteínas más importantes que inciden sobre el mismo son la p53 y el gen del retinoblastoma, y no solo las mutaciones de estos dos genes pueden influir sino que hay una familia de proteínas nuevas: la p15, la p16 y la p27, que inactivan el gen del retinoblastoma.

La transmisión de tales mutaciones recesivas ocultas a través de la estirpe germinal explica los casos familiares de estas neoplasias¹⁵.

Otras anomalías menos frecuentes consideradas como secundarias son la presencia de un isocromosoma 6p y de trisomías de todo o parte del brazo largo del cromosoma 1 (1q+). Existen otras anomalías como son las monosomías 16 y 1p+⁵⁰.

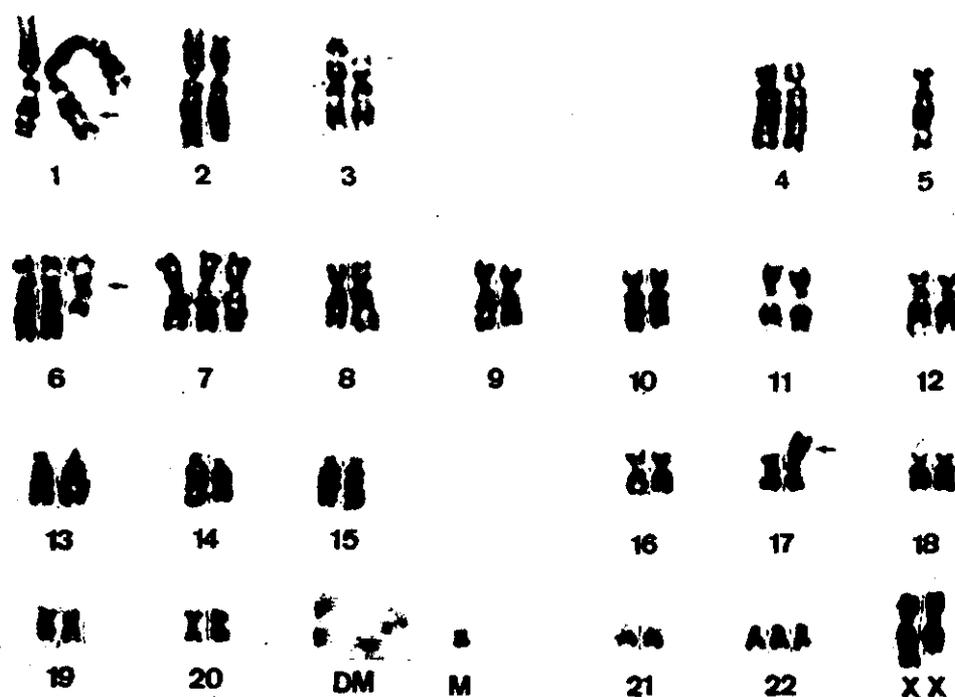


Figura 7.- Cariotipo de retinoblastoma línea celular RB355. Las flechas indican aberraciones cromosómicas. Un isocromosoma es aparente (6p). (Tomado de Horsthemke).

Los pacientes afectados de retinoblastomas hereditarios son más propensos a presentar otros tumores como el sarcoma osteogénico, bien sea en áreas irradiadas terapéuticas o en otros lugares.

Por otro lado, el locus Rb parece tener un papel importante en la formación de otros tumores además del retinoblastoma, tanto osteosarcomas como sarcomas de tejidos blandos, que se manifiestan con mucha más frecuencia en pacientes que portan el alelo Rb mutado ³⁸.

4.6. CITOGENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

La citogenética del cáncer está contribuyendo al conocimiento de la biología molecular. Los mecanismos moleculares que explican estas anomalías genéticas se están empezando a demostrar en la actualidad, y parecen ser de dos modalidades:

1. Genes que quedan desregulados y se expresan de forma excesiva, presentando una actividad genética dominante, como los productores de protooncogenes celulares.
2. Genes que son supresores de las actividades genéticas tumorogénicas y que son recesivos en el sentido de que deben afectar ambos alelos para que aparezca la neoplasia, como ocurre con el gen del retinoblastoma.¹⁷

Este último parece presentar un patrón hereditario dominante debido a que uno de los alelos puede presentar una delección constitucional, de forma que la aparición de una única alteración genética, (como una mutación o pérdida somática) en el otro alelo da lugar a una transformación neoplásica.

Como resultado de la investigación genética intensiva, los resultados actuales sugieren que a pesar de un cariotipo típicamente normal, una anomalía cromosómica submicroscópica suele estar presente en el 13q14 de uno de los cromosomas del retinoblastoma hereditario.

Como se indicó en la sección de citogenética, las deleciones 13q14 microscópicamente visibles son raras. Las deleciones submicroscópicas y otras gruesas alteraciones estructurales del gen RB-1 pueden ser detectadas por Southern blot hibridación. Debido al gran tamaño del gen, varios genomas y fragmentos de cDNA son usados como pruebas. Porque raramente son observados modelos de fragmentos de restricción anormales, son necesarios análisis cuantitativos densitométricos de los signos autoradiográficos.⁹⁵

Con el Southern blot hibridación cuali y cuantitativo, la delección de todo o parte del gen RB-1 puede ser detectada en aproximadamente el 15% de los pacientes que tengan una mutación germinal.⁹⁵

DRYJA¹²² y cols en 1986 aislan un fragmento cDNA derivado del mRNA de retina que detecta un locus entre 13q14 que es a menudo destruido en el retinoblastoma y puede ser el mismo que ha sido encontrado por otros autores y denominado RB-MYC. FUNG¹²⁶ y cols en 1987 usa una prueba de cDNA para determinar las lesiones en el retinoblastoma, identificando cambios estructurales en el gen RB, incluyendo en algunos casos, delecciones homocigóticas internas con correspondiente transcripción truncada.

Las nuevas técnicas de Genética Molecular, como la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** de Mullis es una gran innovación técnica que permite la generación de grandes cantidades de DNA, de mínimas porciones obtenidas de la sangre o del tejido de un paciente.

La PCR mediante la ampliación específica de segmentos de DNA permite la identificación de muchas afecciones oculares. Esto es particularmente cierto en el retinoblastoma donde el gen causal RB1 ha sido identificado y caracterizado; así como específicas secuencias del gen han sido analizadas para definir su mutación en niños afectados por el tumor.

Además, esta técnica puede ser aplicada en orden a caracterizar los defectos genéticos en el tejido tumoral ya que el ADNc se ha usado para demostrar la delección del gen del retinoblastoma, así como en algunos sarcomas de partes blandas y otros tumores sólidos.⁴⁷

Las nuevas técnicas de citogenética molecular con sondas de DNA permiten en la actualidad demostrar **polimorfismos mediante fragmentos de restricción de longitud (PLFR)** bien del propio retinoblastoma, bien de genes estrechamente ligados a él como el gen de la esterasa D, lo que permite detectar portadores y esclarecer el árbol genealógico del afectado.

Estudios de ligamiento: utilizando este tipo de análisis de ligamiento se puede determinar qué individuos en familias afectas de Rb heredan la predisposición a la enfermedad y cuáles no.

Mediante los FRLPs que se encuentran dentro del gen, se puede establecer una correlación con los alelos de interés. Cuatro de los polimorfismos consisten en pequeñas alteraciones (cambios de una base) que pueden ser reconocidos por una enzima de restricción (KpnI, XbaI, MboII ó Th 111 I).

La aplicación de la PCR para análisis de los lugares polimórficos también es posible a partir del ADN extraído de material histológico fijado en formalina; lo que permitiría fijar estudio de ligamiento en familias donde el miembro clave ha fallecido.

Estos métodos han hecho posible la localización cromosómica del gen mutante en diferentes tipos de tumores familiares del sistema nervioso central como el retinoblastoma y la enfermedad de Von-hippel-Lindau.¹⁶

La tumorigénesis es el resultado de una amplia gama de alteraciones del gen como deleciones, mutaciones puntuales e inserciones que difieren para cada tumor.

También es frecuente observar alteraciones del gen Rb que comporta un aumento del riesgo de otros tumores como sarcomas tisulares y osteosarcomas, y así según CHARLES B.PRATT¹⁰ en el 1% de los supervivientes a la forma hereditaria del retinoblastoma, se desarrolla osteosarcoma hacia los 10 años de edad, más o menos, y se calcula que el 30% de los individuos curados de la forma hereditaria de retinoblastoma pueden presentar un segundo tumor maligno en los treinta años siguientes. En la forma bilateral pueden aparecer tumores pineales de etiología similar al retinoblastoma.

La inactivación del gen Rb se debe a modificaciones estructurales a nivel del ADN. Las proteínas transformadas de los virus ADN tumorales usan un mecanismo diferente e inactivan el gen Rb a nivel funcional. Los virus ADN como el SV40, el adenovirus y el papilomavirus poseen proteínas que les permiten transformar las células.

4.7. CONSEJO GENÉTICO

En la actualidad ningún test clínico o de laboratorio nos permite descubrir a los portadores genéticos de retinoblastoma⁴⁹. La habilidad de identificar que cromosomas de un padre afectado lleva la mutación que predispone al retinoblastoma, tendría utilidad obvia para el consejo genético.. SPARKES¹⁴¹ y cols en 1980 sugieren que el linkage entre el retinoblastoma y la esterasa D fueron encontrados, lo que podría proporcionar un significado al consejo genético y al precoz diagnóstico, incluyendo el diagnóstico prenatal.

CAVENEY¹¹⁷ y cols en 1986 han demostrado la utilidad de RFLP múltiple, el marcador isoenzima del locus RB-1 en predicción pre y postnatal de susceptibilidad a retinoblastoma.

Desde la observación de que el retinoblastoma era una enfermedad con un componente hereditario, se vió el interés en ofrecer un consejo genético basado en porcentajes calculados a partir de datos genéticos, como el tipo de herencia y la penetrancia, y los datos clínicos, como son el hecho de que el tumor sea unilateral o bilateral.

Cuando se aconseja al paciente y a la familia sobre la posibilidad de que futuros hijos desarrollen un retinoblastoma, es preciso conocer si el niño o la familia son portadores de una mutación germinal del gen RB-1.

La posibilidad estadística para que un nuevo paciente diagnosticado de retinoblastoma según DONALDSON¹⁶³ y cols se señala en el cuadro siguiente:

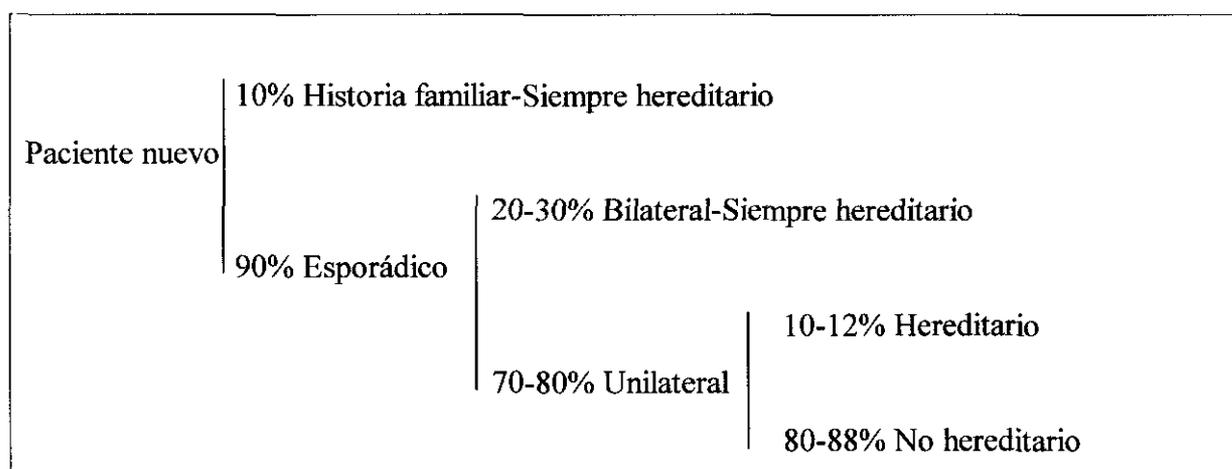


Figura 8.

Los pacientes con historia familiar o enfermedad bilateral puede asumirse que tienen una mutación germinal del gen RB-1, por tanto, estos niños tienen un riesgo del 50% de transmitir este gen a los futuros hijos; al tener una penetrancia de un 80%, sólo el 40% manifestarán los hallazgos clínicos del gen y algunos descendientes serán solamente portadores del gen sin desarrollar la enfermedad.^{152,157,163}

La dificultad asienta en los casos esporádicos, que constituyen la mayoría de los nuevos pacientes, ya que estos pueden ser hereditarios o no hereditarios. Los casos esporádicos bilaterales son siempre hereditarios y conllevan las connotaciones genéticas comentadas anteriormente. Los casos esporádicos unilaterales pueden ser hereditarios o no, existiendo estudios que revelan que el 10-12% de estos pacientes tienen la forma hereditaria de la enfermedad y que el primer hijo de un superviviente tendrá un riesgo de un 5-6% de padecerla^{159,163}.

Un caso esporádico es generalmente una mutación espontánea, pero hay una pequeña posibilidad de que los padres sean portadores no afectos o tengan un retinocitoma no diagnosticado. Los pacientes con enfermedad unilateral diagnosticados a una edad muy precoz y que presentan más de un foco tumoral representan mutaciones germinales en teóricamente el 100% de los casos^{157,159,171}.

En las tablas 2 y 3 queda esquematizado el riesgo a que está expuesta la descendencia de diferentes miembros de una familia con un individuo afecto a desarrollar un retinoblastoma según si la historia familiar es positiva o negativa.⁵⁰

Si el paciente presenta retinoblastoma, las posibilidades de tener hijos con Rb de los siguientes miembros de la familia son:	Unilateral	Bilateral
• Padre o madre del niño/a afecto	1%	6%
• Niño/a	8%	40%
• Hermanos normales del niño/a afecto	1%	1%

Se asume una penetrancia del 80%

Tabla 2.- Riesgo de la futura descendencia a desarrollar retinoblastoma cuando hay una historia familiar negativa.

Si el paciente presenta retinoblastoma, las posibilidades de tener hijos con Rb de los siguientes miembros de la familia son:	Unilateral	Bilateral
• Padre o madre del niño/a afecto	40%	40%
• Niño/a	40%	40%
• Hermanos normales del niño/a afecto	7%	7%

Se asume una penetrancia del 80%

Tabla 3.- Riesgo de la futura descendencia a desarrollar retinoblastoma cuando hay una historia familiar positiva.

Según GIL GIBERNAU³:

1. Padres no afectados con un hijo que padece retinoblastoma unilateral, tienen un riesgo de 1-3% de tener otro hijo con la enfermedad.
2. Si uno de los padres es un superviviente de retinoblastoma hereditario conocido o de retinoblastoma esporádico bilateral, cada hijo tiene un 50% de posibilidades de desarrollar la neoplasia.
3. Si más de un hijo está afecto de retinoblastoma, el riesgo de cada hijo subsiguiente de desarrollar un retinoblastoma es del 50%, aunque ninguno de los padres esté afecto, puesto que uno de los padres es probablemente portador silente de la enfermedad.
4. Alrededor del 20% de individuos con retinoblastoma unilateral padecen la forma hereditaria de la enfermedad, pese a carecer de antecedentes familiares. Por lo tanto, el riesgo de retinoblastoma en sus hijos será del 10 por 100.

5. La razón principal para el desarrollo de segundos tumores en niños supervivientes de retinoblastoma, no parece ser la exposición a la radiación, sino el mismo gen RB. Por consiguiente es de gran importancia aconsejar a los padres de niños con retinoblastoma, sospechosos de albergar una mutación germinal, acerca de la necesidad de vigilar al paciente indefinidamente para detectar la aparición y siguiente terapia.

Veán en la figura 9, tomada del trabajo de GRABOWSKI y ABRAMSON⁴⁸, el porcentaje de niños con la forma germinal del retinoblastoma desarrollan segundos tumores en función de los años del diagnóstico de la primera enfermedad. La curva continua corresponde a los tratados con radiación (688 casos) y la entrecortada a los no tratados con radiación (23 casos).

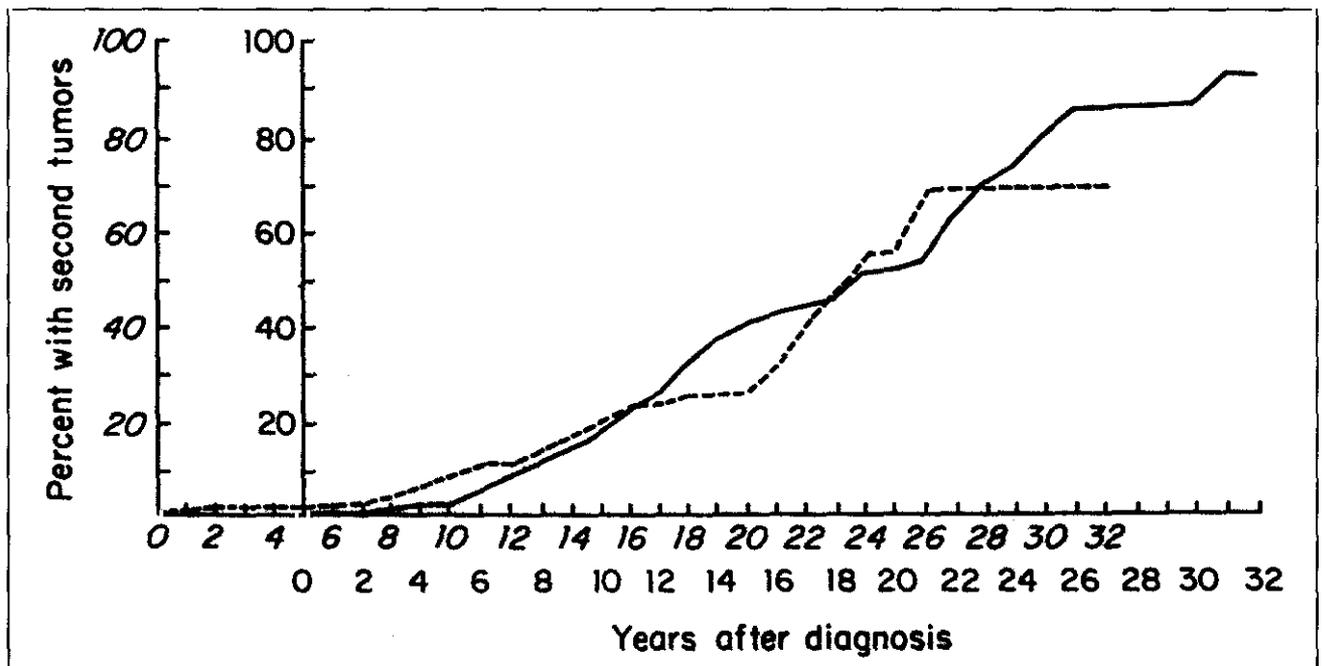


Figura 9.

Actualmente, mediante estudios moleculares, es posible realizar el diagnóstico concreto permitiendo:

- Detectar a los portadores antes de que se manifieste el tumor.

- Excluir de las revisiones oftalmológicas a los individuos no portadores de la mutación. Ello es de gran interés, ya que estas revisiones periódicas se realizan bajo anestesia general hasta aproximadamente 10-11 años.
- Identificar a los portadores adultos no afectados. Estos portadores pueden representar casos de regresión espontánea del tumor o no penetrancia, pero es importante identificar a estos individuos porque su descendencia tiene un riesgo de un 40% de desarrollar un Rb.
- Determinar si los casos de Rb “de novo” unilateral son hereditarios o no. Los casos no hereditarios, salvo raras excepciones, no tienen hijos afectados.

Todos los pacientes con tumores bilaterales y multifocales son considerados como portadores de la mutación, siendo posible realizar un análisis de ligamiento para cada hijo de estos individuos.

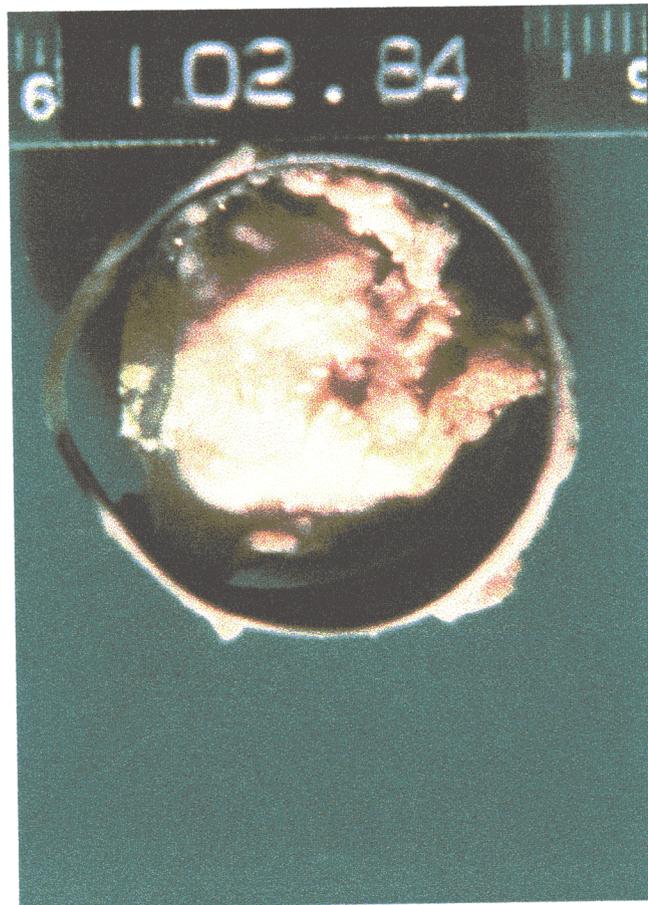
4.8. ANATOMÍA PATOLÓGICA

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

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, pues no es raro encontrar más de una zona de tumor en el mismo ojo, aunque cuando sucede esto, es posible que la zona más pequeña proceda de la diseminación de un nido celular procedente de la zona más grande.¹¹

4.8.1. Examen Macroscópico

Desde el punto de vista macroscópico^{9,11}, el retinoblastoma comienza en forma de una diminuta zona blanca en el fondo de ojo, constituida por múltiples masas, irregulares, con aspecto de coliflor, blandas al tacto, con focos de calcificación y coloración blanquecina, en la superficie de la retina, pudiendo crecer entre la retina, y la coroides, y producir un desprendimiento secundario de la retina, o bien pueden crecer hacia delante invadiendo la cámara vítrea, apareciendo a oftalmoscopia como una o varias masas nodulares blancas, sobre cuyo apex no existen vasos retinianos, aunque en su base se hacen tortuosos, dilatados y congestivos, que a veces dan lugar a hemorragias retinianas o vítreas, imposibilitando la oftalmoscopia, pudiendo plantear problemas de diagnósticos con otros procesos como la angiomatosis retiniana.

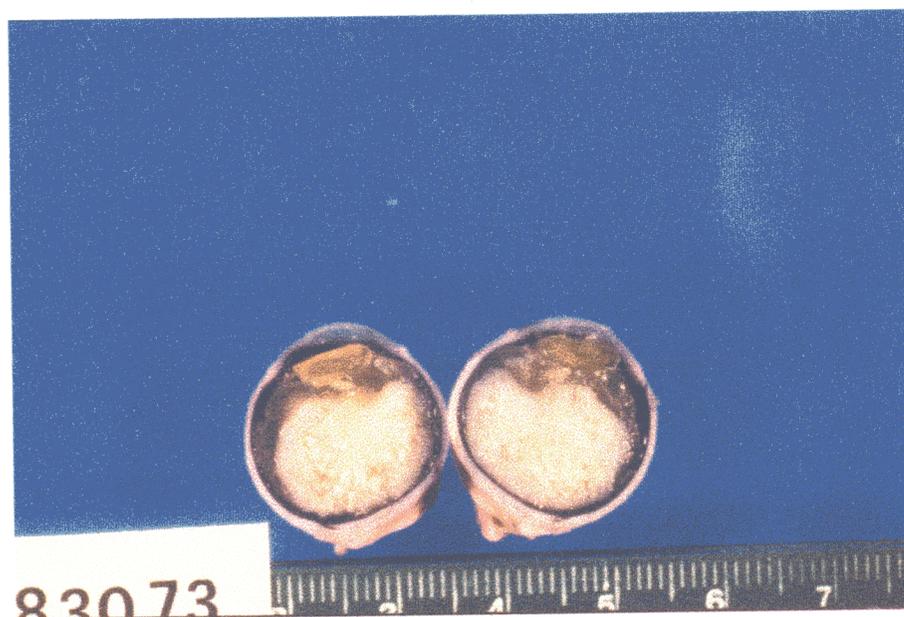


Fotografía 1.- Retinoblastoma muy evolucionado tipo V de Reese, cuyo corte de globo ocular presenta una gran masa blanquecina de aspecto granuloso y blanda al tacto, que ocupa cámara vítrea. (Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).

En el “**tumor endofítico**” a veces flotan células tumorales que pueden simular una endoftalmitis y sembrar otras zonas de la retina formando nuevas zonas tumorales.



Fotografía 2.- Leucocoria en un ojo enucleado de una niña de 3 meses con retinoblastoma endofítico. Caso 19.
(Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).



Fotografía 3.- Retinoblastoma en ojo izquierdo enucleado, tipo V de Reese. Globo ocular seccionado que muestra la ocupación de cámara vítrea por una masa irregularmente esferoidea, blanquecina, de aspecto granuloso y blanda al tacto de 1,4 cm, adherida al polo posterior. Caso 19. (Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).

En estadios más avanzados, de tumores no tratados, pueden ocupar masivamente la cámara vítrea y aparecer como nódulos anacarados en el borde pupilar, en el iris o formando un nivel en la cámara anterior, llegando a ocupar el globo ocular, que produce un glaucoma secundario con aumento del tamaño del ojo, dolor y pseudohipopión.

Una forma de crecimiento endofítico³, poco frecuente es el llamado “Infiltrante difuso” en el que hay una invasión celular de la retina, vítreo y estructuras adyacentes, simulando una endoftalmitis, sin haber masas tumorales en la retina visibles a la oftalmoscopia. Suele aparecer más tardíamente y el signo inicial más frecuente es el hipopión.

También puede crecer perforando la membrana de Bruch y extenderse por la coroides y la esclerótica⁹. A veces invaden la papila y se extienden por el fascículo del nervio óptico con riesgo de diseminación por el LCR y penetrar en el espacio subaracnoideo.



Fotografía 4.- Corte macroscópico de ojo afecto de retinoblastoma con 2 masas que despegan la retina invadiendo la cámara vítrea. (Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).

El **retinoblastoma exofítico**³ crece hacia el espacio subretinal y se manifiesta a la oftalmoscopia como una o varias zonas elevadas, redondeadas, grises o rosadas claras por encima de las cuales pasan los vasos retinianos. En su progresión dan lugar a un

desprendimiento de retina secundario y progresivo, que puede llegar a ser total. En ciertos casos puede simular un desprendimiento exudativo de retina dando una imagen similar a la enfermedad de Coats.

Una variante poco frecuente de crecimiento exofítico es el denominado “retinoblastoma plano”, en el que el crecimiento subretinal se efectúa paralelamente al plano retiniano, ocupando áreas extensas del fondo de ojo con cambio de color a rosado pálido y con mínima elevación.

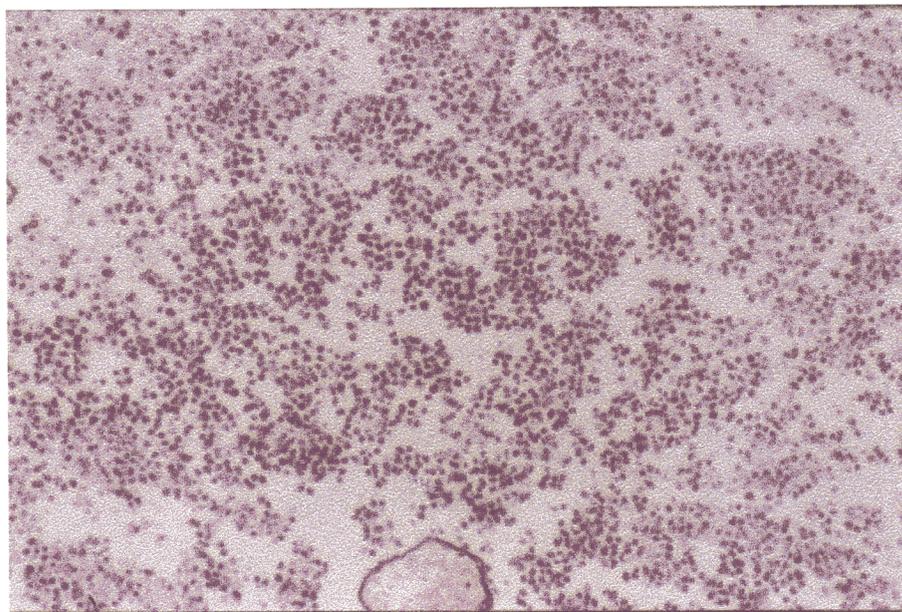
Con la evolución del tumor, la diferenciación inicial de forma de crecimiento endofítico y exofítico se confunden y el tumor acaba presentando zonas endofíticas, generalmente en el centro y exofíticas en los bordes.

Un tercer patrón de crecimiento es el **Retinoblastoma infiltrante difuso**, que se corresponde con una diseminación difusa a través de la retina, irrumpiendo hacia el vítreo y cavidades intraoculares e infiltrando estructuras adyacentes y a menudo extendiéndose a cavidades anteriores produciendo un glaucoma secundario, similar al cuadro de uveítis o endoftalmitis³⁵. También se ha descrito la asociación de retinoblastoma bilateral con tumores del SNC y en particular con el pinealoblastoma con la denominación de retinoblastoma trilateral, por la similitud histológica de estos tumores, probablemente debida a la similitud embriológica entre glándula pineal y ojo.

4.8.2. Examen Microscópico

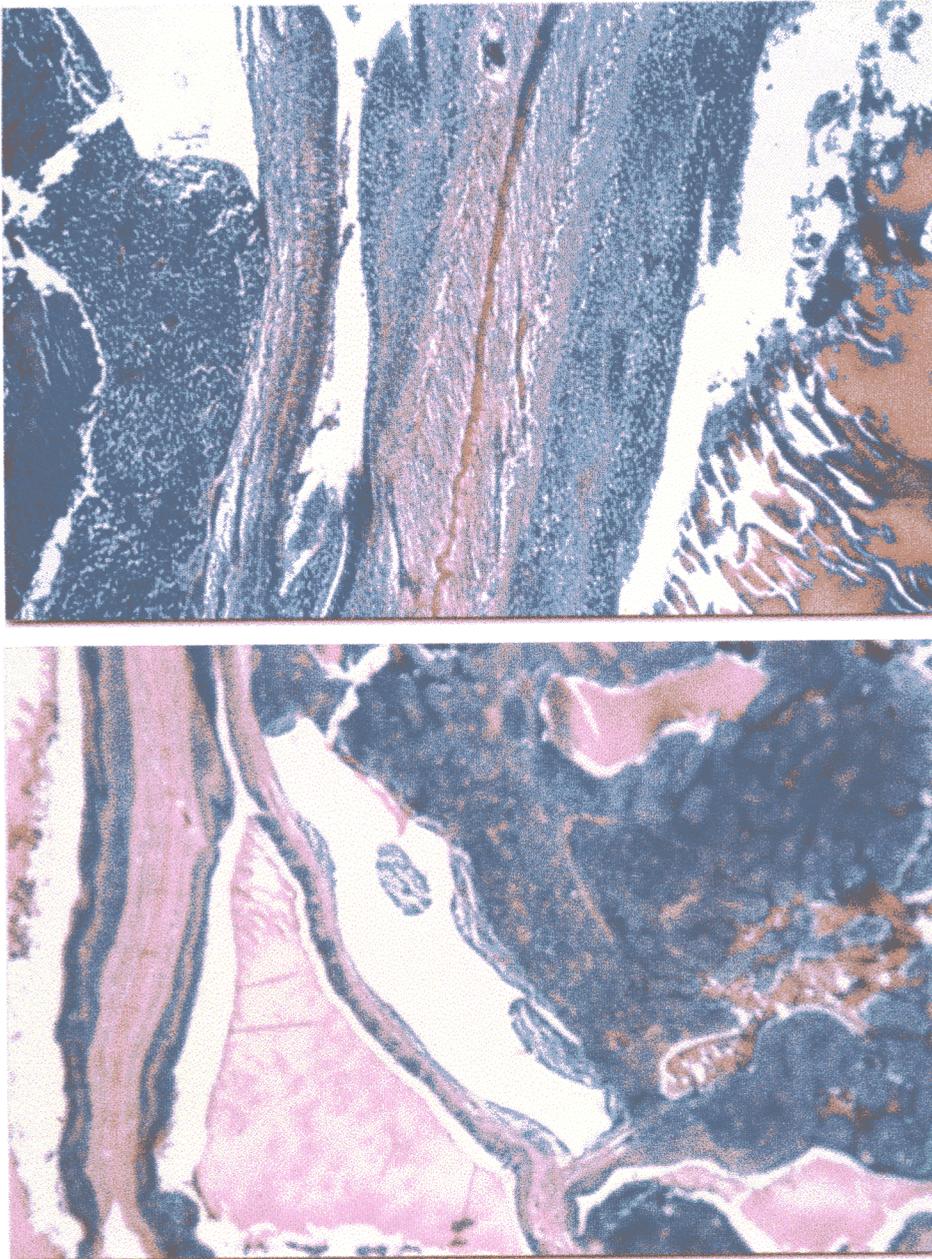
Desde el punto de vista microscópico el retinoblastoma está formado por células embrionarias malignas, de estirpe neuroblástica, pequeñas, redondas, densamente condensadas y con escaso citoplasma “*los retinoblastos*” en diversos grados de inmadurez, con núcleos esferoides e hiperromáticos de varios tamaños, con mitosis frecuentes, y con disposición generalmente difusa en las formas más indiferenciadas o formando a veces agrupaciones en roseta tipo Flexner-Wintersteiner en las formas mejor diferenciadas. Pueden producirse áreas de necrosis,

a veces muy extensas, que contienen material basófilo y en algunos casos depósitos de calcio. Generalmente la respuesta inflamatoria a la necrosis del tumor es mínima, pero en ocasiones puede ser bastante intensa para producir un cuadro clínico sugestivo de enfermedad inflamatoria ocular^{9,10,49}



Fotografía 5.- Retinoblastoma con retinoblastos inmaduros e indiferenciados. (Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).

El tumor está compuesto principalmente de células anaplásicas indiferenciadas que surgen de las capas nucleares de la retina. La histología muestra una semejanza al neuroblastoma y al méduloblastoma, que incluye agregación alrededor de los vasos sanguíneos, necrosis, calcificación y características específicas, aunque no necesarias para el diagnóstico *las rosetas de Flexner-Wintersteiner*.



Fotografías 6 y 7.- Retinoblastoma indiferenciado en una niña de 18 meses dónde se observa asociado un repliegue de la retina. (Idaman).

El examen microscópico permite distinguir dos tipos básicos, según el grado de diferenciación celular ³:

Tipo indiferenciado, caracterizado por la presencia de células redondas pequeñas o medianas muy semejantes entre sí, con un gran núcleo hipercromático y excaso citoplasma.

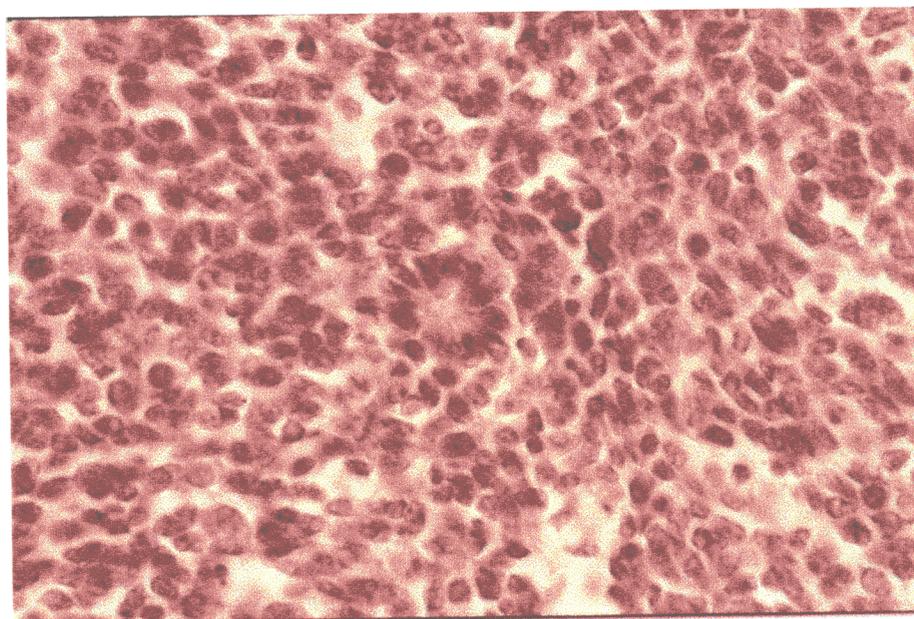
TUMORES INTRAOCULARES: RETINOBLASTOMA DISTRIBUCIÓN SEGÚN EXTENSIÓN LOCAL												
TIPO HISTOLÓGICO	EXTENSION LOCAL										TOTAL	
	Retina		N. óptico		T. Uveal		Esclera		Más de 1*			
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Tipo Diferenciado	2	12.5	4	25.0	1	6.2	1	6.2	2	12.5	10	62.5
Tipo Indiferenciado	0	0.0	4	25.0	0	0.0	1	6.2	1	6.2	6	37.5
TOTAL	2	12.5	8	50.0	1	6.2	2	12.5	3	18.7	16	100

* Excluyendo la Retina.

Tabla 4.

Presentan gran actividad nuclear con numerosas imágenes de mitosis y vascularización escasa.

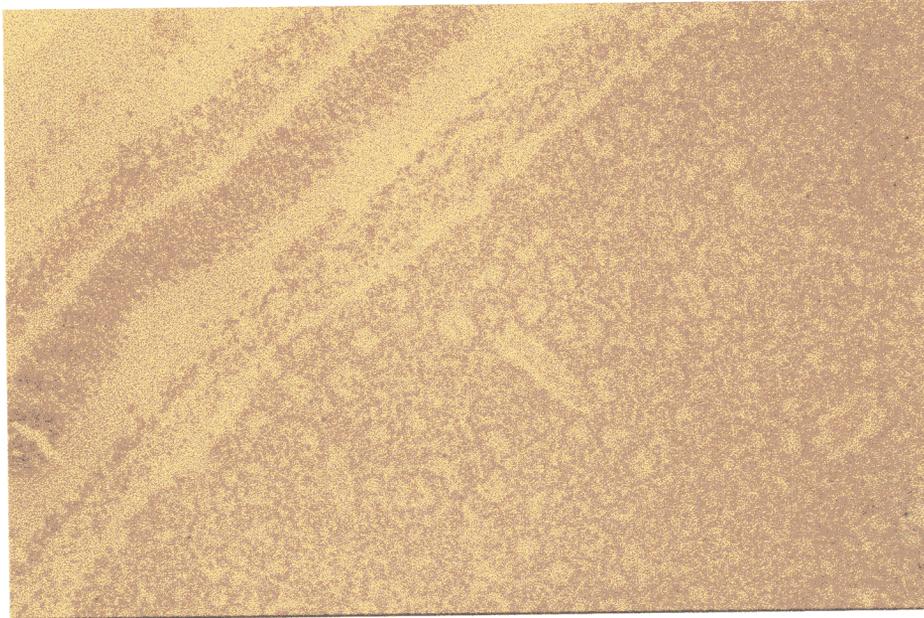
Tipo diferenciado, caracterizado por la presencia de rosetas y "fleurettes":



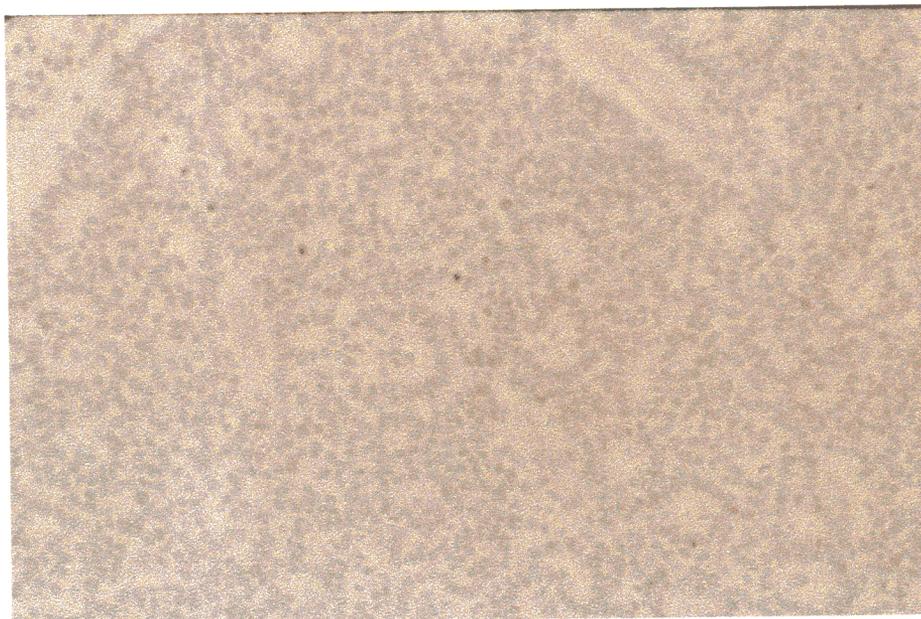
Fotografía 8.- Células malignas "retinoblastos" con mitosis y formación de típicas rosetas de Flexner-Wintersteiner. (Servicio de Anatomía Patológica, Prof. J. Fariña).

Las rosetas de Flexner-Wintersteiner se forman al agruparse las células alrededor de una cavidad central. Los núcleos están situados cerca de la base y una fina membrana separa la célula de la cavidad central. Este tipo de rosetas es característico del retinoblastoma, apareciendo excepcionalmente en otros tumores.

Las rosetas de Homer-Wright consisten en acúmulos de células dispuestas radialmente alrededor de una formación central fibroso neural. No es tan específica del retinoblastoma ya que aparece también en neuroblastomas y meduloblastomas.



Fotografía 9.- Retina normal. Crecimiento endofítico de las células tumorales, bien diferenciado, con seudorosetas típicas del retinoblastoma. (Dr. J. Sanz Esponera).



Fotografía 10.- Retinoblastoma con típicas rosetas de Flexner-Wintersteiner. (Dr. J. Sanz Esponera).

Las "fleurettes" están compuestas por grupos de células tumorales con prolongaciones eosinofílicas arciformes, que atraviesan la membrana celular confiriéndole un aspecto fenestrado. La imagen se ha comparado a ramilletes de florecillas.

Los retinoblastomas histológicamente diferenciados son menos malignos que los indiferenciados, pero en cambio son menos sensibles a la radioterapia. Habitualmente el tumor está compuesto por los dos tipos histológicos, considerándose como diferenciación o indiferenciación según el predominio celular. Una característica del retinoblastoma son las zonas de calcificación que se hallan en el 95% de los casos que se presentan en las áreas de necrosis. Ya se ha mencionado que por radiología simple se detectan en el 75% y por TAC en el 85%.

El examen histopatológico no se limitará al tipo celular del tumor, sino también a la posible invasión de estructuras como coroides, nervio óptico, espacio subaracnoideo, tejidos epibulbares, etc. que, por supuesto, agravarán el pronóstico vital.

4.8.3. Inmunohistoquímica

4.8.3.1 Neurofilamentos

Los neurofilamentos representan los filamentos intermedios de las neuronas y sus procesos. Son tripletes de proteínas compuestas por tres subunidades principales (MW 68.000, 150.000 y 200.000) que son inmunohistoquímicamente diferentes. Los neurofilamentos se expresan en tumores de origen neuronal o tumores que muestran deformación neuronal como el neuroblastoma, meduloblastoma y retinoblastoma. También se pueden encontrar positivos en tumor de células de Merkel en la piel, tumores endocrinos del páncreas, tumor carcinoide, tumor de paratiroides y otras neoplasias de naturaleza endocrina.

4.8.3.2 Enolasa neuronal específica

Las enolasas son números de enzimas glicolíticas ampliamente distribuidas que catalizan la interconversión de 2-fosfoglicerato o fosfoenolpiruvato. Las isoenzimas gamma-gamma y alfa-

gamma de la enolasa se encuentran preferentemente en neuronas y células neuroendocrinas y en consecuencia han sido designadas como enolasas neuroespecíficas. Se encuentran positivas en la mayoría de los tumores y neuroectodermicos y neuroendocrinos, incluyendo el tumor carcinoide y el melanoma maligno. Desafortunadamente las enolasas neuroespecíficas también han sido detectadas en algunos otros tipos de células normales y neoplásicas, limitando por tanto su identidad diagnóstica. Los mejores resultados se obtienen con anticuerpos monoclonales. La subunidad beta de la enolasa ha sido empleada como marcador de músculo estriado, pero no es específica de este.

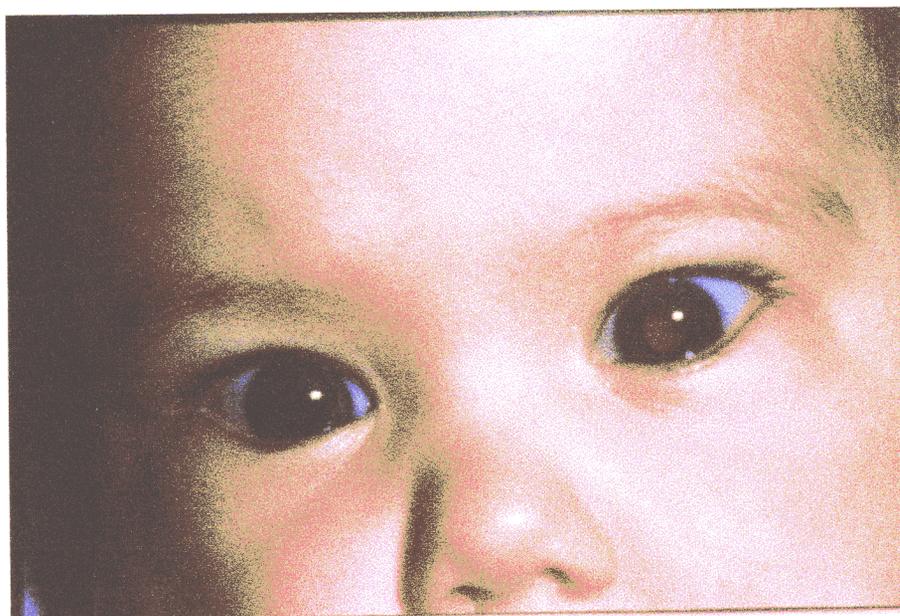
4.8.3.3 Proteínas S-100

Esto es una proteína ácida, numérica con enlaces cálcicos compuesta por diferentes combinaciones de subunidades de alfa y beta aisladas por primera vez en SNC. Está presente en núcleos y citoplasmas de células gliales y de schwann, en melanocitos, condrocitos, adipocitos, cel mioepiteliales y otras células, y de los tumores derivados de ellos.

Se ha encontrado una distribución cuantitativamente diferenciada entre las formas alfa y beta. La amplia expresión de este antígeno ha disminuido sustancialmente su utilidad diagnóstica. Su uso principal es la evaluación de tumores que se sospechan que nos melanomas malignos. La proteína S-100 es estructuralmente similar a la región del enlace de calcio de la calmodulina, un importante tranductor de las señales mediadas por calcio.

4.9. CLINICA

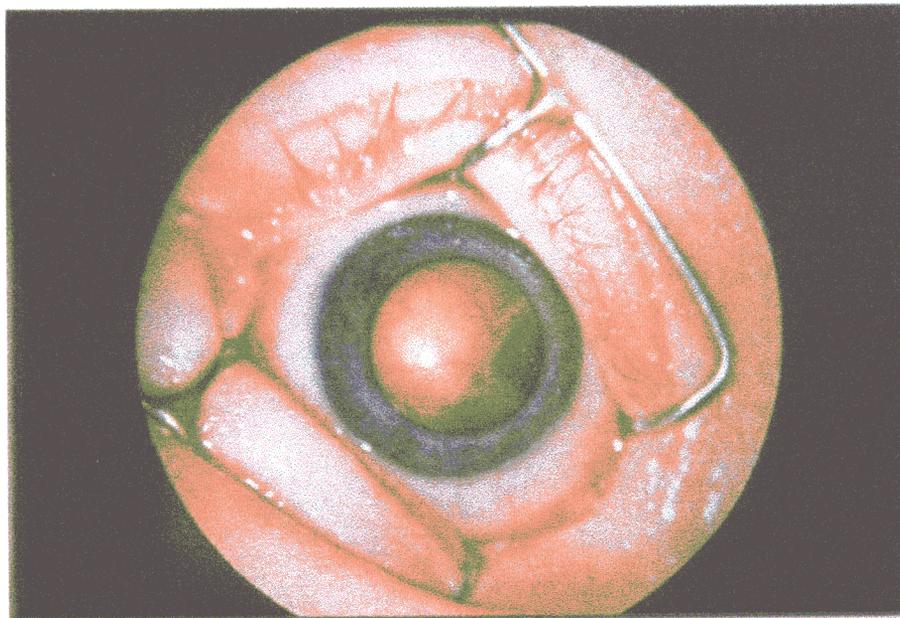
La sintomatología en la fase de comienzo es pobre y se descubre por casualidad en estadios iniciales en que es asintomático durante una exploración oftalmológica de rutina en fondo de ojo. La presencia de signos para el diagnóstico del retinoblastoma es correlativa con el grado de crecimiento del tumor y su localización.³



Fotografía 11.- Niña de 3 meses con leucocoria en ojo izquierdo por retinoblastoma. Caso 19.

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la fase en la que se detecta el tumor, y suele estar bastante avanzado cuando es detectado y a menudo reconocido por los padres como una masa blanca cuando crece en la cavidad vítrea.¹¹

En la mayoría de los niños el signo inicial y más característico en el 50-60% de los casos es la presencia de un reflejo blanquecino en el área pupilar “**leucocoria**” en uno o ambos ojos, clásicamente denominado como ojo amaurótico de gato, causado por la presencia del tumor grande detrás del cristalino^{3,2,8,19}. Si el tumor es periférico, la leucocoria sólo es apreciable cuando el niño mira en determinada dirección.



Fotografía 12.- Leucocoria en un retinoblastoma. Tomada de Gil Gibernau.

El segundo signo en frecuencia (20%) es el **estrabismo** que suele aparecer en estadios avanzados o si hay afectación macular inicial y causa pérdida de visión central, pudiendo producir esotropía o exotropía^{3,10,83} ..

En una revisión retrospectiva realizada por ABRAMSON⁷⁹ y cols durante los años 1960 a 1990 en los archivos del Centro de Oncología Oftálmica del Hospital de Nueva York encontró 1265 pacientes diagnosticados de retinoblastoma. El signo más común fué la leucocoria (56,2%) que se veía en tumores más avanzados, muchos en el grupo V de la clasificación de Reese-Ellsworth. Le seguía en frecuencia el estrabismo (23,6 %) que se asociaba frecuentemente con afectación de la mácula. La visión pobre se presentó en el 7,7% y la historia familiar en el 6,8%. Otros signos como la hemorragia vítrea (0,1%), el microftalmos (0,3%) y la celulitis orbitaria (0,2%), heterocromía, ojo rojo, ambliopía, anisocoria y nistagmus fueron muy raros.

Si no se instaura un tratamiento adecuado, debido al crecimiento rápido y continuo del tumor, aparecen signos congestivos y reacción inflamatoria por necrosis tumoral. La **rubeosis** del iris está presente en la mitad de los casos y se considera consecutiva a la isquemia masiva del fondo de ojo, pudiendo dar lugar a **hipema** (sangre en cámara anterior), pupila dilatada

“**midriasis**”, fija y arreactiva por infiltración del iris, dolor y **glaucoma secundario** (7%) que se produce por la neovascularización del iris y del ángulo en la aparición de sinequias periféricas, o por invasión del ángulo por células en las formas de uveitis y el cierre angular por empuje del tumor al diafragma irido-cristaliniano.⁸

La disminución de la visión solo es evidente cuando ambos ojos están afectados en el polo posterior o bien en niños mayores³.

En casos en que el tumor está muy avanzado con invasión masiva intraocular con destrucción del globo ocular puede aparecer **proptosis** y **exoftalmos**, que debe diferenciarse del pseudoexoftalmos por diseminación del globo ocular en los casos de glaucoma secundario.

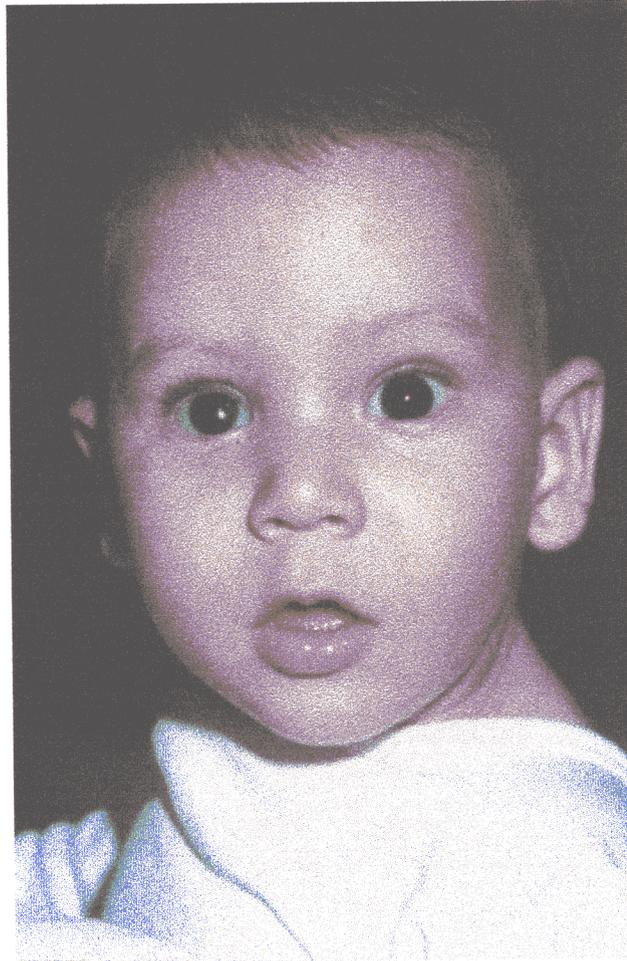
Las metástasis ya sean por propagación directa a órbita o nervio óptico, se propaga al cerebro produciendo la muerte o a distancia, siendo los más frecuentes las óseas: cráneo, húmero y costillas. Los primeros síntomas de metástasis inicialmente incluyen anorexia, pérdida de peso, vómitos y dolor de cabeza. Hasta el momento no existe una buena prueba para protegerle de las metástasis y la muerte ocurre alrededor de los 5 ó 6 años a pesar del tratamiento.¹²

SINTOMAS DE RETINOBLASTOMA (Según Ellsworth⁹⁴)	
Signo o síntoma	Porcentaje
Reflejo de ojo de gato	56
Estrabismo	20
Esotropia	11
Exotropia	9
Ojo rojo	7
Visión pobre	5
Celulitis orbital	3
Midriasis unilateral	2
Heterocromía	1
Hipema	1
Expresión facial extraña	0,5
Nistagmus	0,5
Manchas blancas en iris	0,5
Anorexia	0,5

Tabla 5.

La aparición de anomalías congénitas múltiples asociadas al retinoblastoma son muy raras (0,05%) y entre ellas se citan cardiopatías congénitas, paladar hendido, síndrome de Bloch-Sulzberger, hiperóstosis cortical infantil, dentogenesis imperfecta, incontinencia pigmenti y catarata congénita familiar⁸³.

Aunque la mayoría de los niños con retinoblastoma tiene inteligencia normal o sobrenormal, un 5% puede tener debilidad mental y otras anormalidades.



Fotografía 13.- Retinoblastoma bilateral con rasgos característicos de síndrome 13q14, en niño de 6 meses con prótesis en ojo izquierdo. Caso 24.

Un síndrome asociado con delección del brazo largo del cromosoma 13, “**Síndrome 13q-**” se ha informado que puede tener unos rasgos como microcefalia, microftalmos, prominencia naso frontal, hipertelorismo, epicanthus, ptosis, prominencia de incisivos superiores, micrognatia, cuello corto con pliegues laterales, orejas malformadas, ano imperforado, hipoplasia o ausencia

de dedos pulgares⁹⁷. MOTEGI¹³⁹ (1983) sugiere que pacientes con retinoblastoma con delección intresticial de 13q- tienen una característica con apariencia de media cara con prominencia de cejas, puente nasal ancho, punta de nariz bulbosa, boca grande con labios superiores finos y largo filtrum. FAKUSHIMA (1987) describe una madre e hijo con retinoblastoma debido a delección 13q-14 con facies peculiar: frente alta, raíz nasal baja y ancha, nariz bulbosa, boca abierta con labio superior delgado así como prominencias lobulares de la oreja.

4.10. COMENTARIOS CLÍNICOS

El retinoblastoma es un tumor relativamente poco común en la niñez que aparece en la retina. La incidencia anual estimada está entre 1 en 15,000 y 1 en 34,000. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, se presenta con mayor frecuencia en lactantes y preescolares, con un 80% de los casos diagnosticados antes de la edad de los 5 años.

La presentación y el curso clínico en los pacientes mayores de 5 años de edad pueden diferir de los de pacientes más jóvenes.³⁹

El signo clínico más común es la leucocoria, que se presenta en un 56,2% de los casos en la estadística que publica ABRAMSON⁷⁹ y le sigue en importancia el estrabismo aunque se presenta en un 23,6% de los retinoblastomas cuando el tumor afecta a la mácula. El estrabismo es un signo relativamente frecuente en el niño, especialmente el esotrópico más que el exotrópico, en la proporción 2:1, y que se puede originar por otras causas, por lo que es un signo que el oftalmólogo tiene que valorar con cuidado, antes de asociarlo al retinoblastoma.

El tumor puede ser unilateral (70%) o bilateral (30%). El retinoblastoma se limita generalmente al ojo y, como resultado, más del 80-90% de los niños con retinoblastoma están libres de esta enfermedad 5 años después de ser diagnosticados.³

El retinoblastoma es un tumor que ocurre en forma hereditaria (40%) y no hereditaria (60%). La forma hereditaria puede manifestarse como enfermedad unilateral o bilateral. Las más de

las veces la enfermedad unilateral no es hereditaria, mientras que toda la enfermedad bilateral es hereditaria. Las deleciones o mutaciones del gen "retinoblastoma" dentro de la banda q14 del cromosoma 13 están sumamente asociadas con una predisposición al retinoblastoma.³²

Los pacientes con retinoblastoma, en particular del tipo hereditario, tienen una mayor frecuencia de segundas malignidades, generalmente tumores óseos, que ocurren en hasta un 8% de los pacientes después de 18 años de seguimiento⁹ La incidencia en este grupo de pacientes puede ser aún mayor con un seguimiento más largo. Los segundos cánceres ocurren tanto espontáneamente como neoplasias inducidas por tratamiento y deberán tratarse con intención curativa. Dos tercios de los segundos cánceres ocurren dentro de tejido irradiado; un tercio ocurre fuera del campo de radiación.³³

La orientación genética debe ser una parte integral de la terapia del paciente con retinoblastoma, ya sea unilateral o bilateral. Todos los hermanos de pacientes con retinoblastoma deberán ser examinados periódicamente, y algunos estudios sugieren que el análisis de polimorfismo del ADN puede emplearse para predecir qué personas están en riesgo, lo que justifica estén en estrecha observación. A veces se observan anomalías citogenéticas (por ejemplo, deleción en el brazo largo del cromosoma 13.. Existen servicios clínicos de laboratorios disponibles para realizar pruebas genéticas de parientes de pacientes con retinoblastoma para determinar el riesgo de susceptibilidad hereditaria a la enfermedad³⁴.

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia y el segundo tumor intraocular primario de todos los grupos de edad. Existen dos formas principales de crecimiento de este tumor: Endofítico y Exofítico. El primero se origina en las capas internas de la retina, extendiéndose hacia la cavidad vítrea. La forma **Exofítica** crece a partir de las capas externas de la retina hacia el espacio subretiniano provocando en la mayoría de las veces un desprendimiento de retina que dificulta el diagnóstico oftalmoscópico. La **forma infiltrativa difusa** representa una variante del retinoblastoma Endofítico. Es poco frecuente (1% de todos los retinoblastomas), generalmente es unilateral, no hereditario y de aparición más tardía que las otras formas, oscilando entre los 5 y los 12 años de edad. Se caracteriza por la invasión de células tumorales en la retina, el vítreo, la cámara anterior y otras estructuras

oculares, no apreciándose una masa tumoral definida mediante oftalmoscopia o exámenes complementarios como la **ecografía** o el **TAC**, lo que dificulta el diagnóstico. Clínicamente puede aparecer con células tumorales flotando en la cámara anterior o incluso formando un pseudo-hipopión muy característico, así como signos congestivos y turbidez vítrea.³⁵

Como la mayoría de los cánceres, el retinoblastoma se trata mejor cuando se detecta pronto. Se deberá llevar al médico si uno o ambos ojos del niño tienen un aspecto anormal.

Si sabe bien que el niño que sobrevive a un retinoblastoma forma germinal, después de la radioterapia externa y posiblemente también con la ciclofosfamida, tiene un alto riesgo de desarrollar otros cánceres, especialmente sarcomas, dentro y fuera del campo de la radiación, pudiendo además acortar el tiempo para la aparición de otros tumores. Dentro de ellos, el tumor más común encontrado dentro del campo de la radiación es el sarcoma osteogénico, así como otras neoplasias de tipo sarcomatosas como el fibrosarcoma, sarcomas de tejidos blandos, sarcomas de células en escamas, fibrohistiocitoma maligno, neuroblastoma y meningioma. Fuera del campo se incluyen también el sarcoma osteogénico, merlanoma maligno, carcinoma tiroideo, carcinoma testicular, liposarcoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms. La leucemia excepcionalmente.

La razón principal para el desarrollo de segundos tumores no parece ser la exposición a la radiación, sino el mismo gen. Por ello, es importante aconsejar a los padres la vigilancia de estos niños que tienen una mutación germinal. Los pacientes con la variedad no germinal de retinoblastoma no parecen tener riesgo de padecer segundos tumores.⁴⁸

La mayoría de las repeticiones ocurre dentro de los tres primeros años después del diagnóstico. Por eso deben realizarse exámenes del paciente bajo anestesia cada dos o tres meses durante el primer año, cada tres o cuatro meses en el segundo año y cada seis meses hasta el quinto año, pues después de esta edad las recidivas son muy raras, aunque se puede hacer una exploración oftalmológica cada año sin anestesia.⁸³

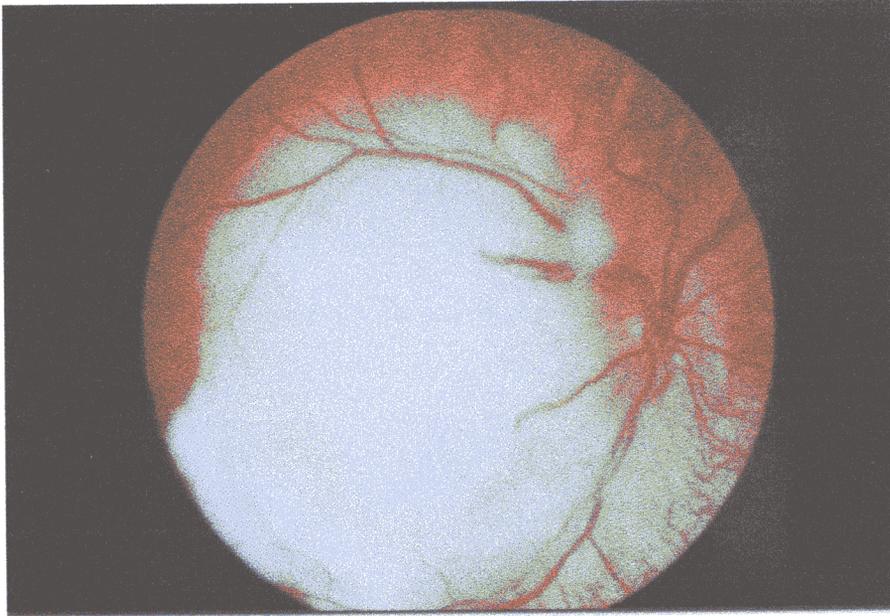
La probabilidad de recuperación del niño y elección de tratamiento dependerán de la etapa en la que se encuentra el cáncer (si se encuentra sólo en el ojo o si se ha diseminado a otros lugares del cuerpo) y el estado de salud del niño en general.

4.11. DIAGNÓSTICO

Debe hacerse como en todos los enfermos comenzando por una buena **historia clínica**, en la que se detallan los antecedentes familiares de enfermedades oculares o generales, los síntomas y la edad de aparición.

Luego se procederá al **examen externo de ambos ojos**, tamaño del globo ocular, iris, cámara anterior y cristalino, motilidad y detallando la posible existencia de leucocoria, estrabismo y/o anomalías congénitas.

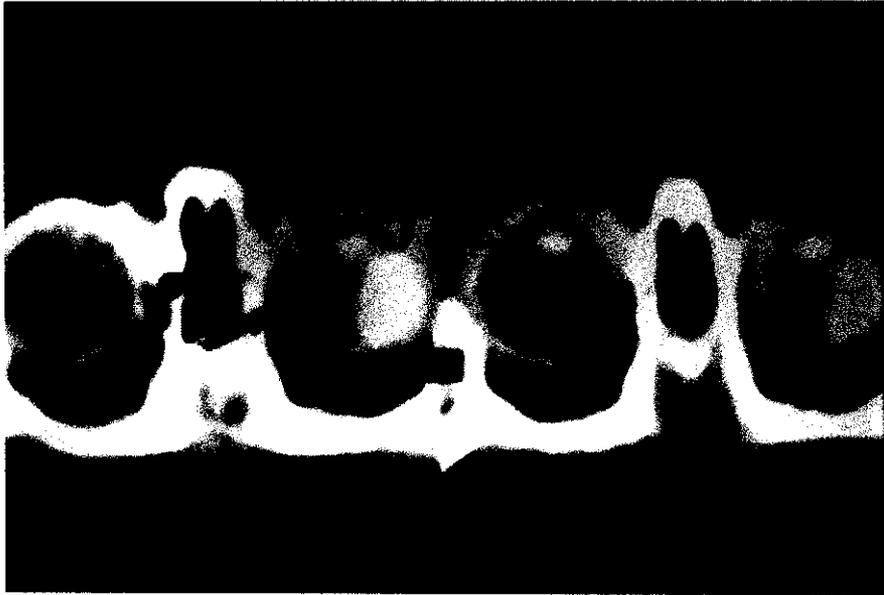
A continuación se realizará una **oftalmoscopia indirecta** en ambos ojos con pupilas dilatadas y bajo anestesia general para examinar la totalidad del fondo de ojo y evaluar la totalidad de la retina. El diagnóstico oftalmoscópico es más fácil en las formas endofíticas, donde la presencia de zonas calcificadas es muy sugestiva de retinoblastoma, aunque las formas exofíticas incipientes son también de fácil diagnóstico.^{3,98.}



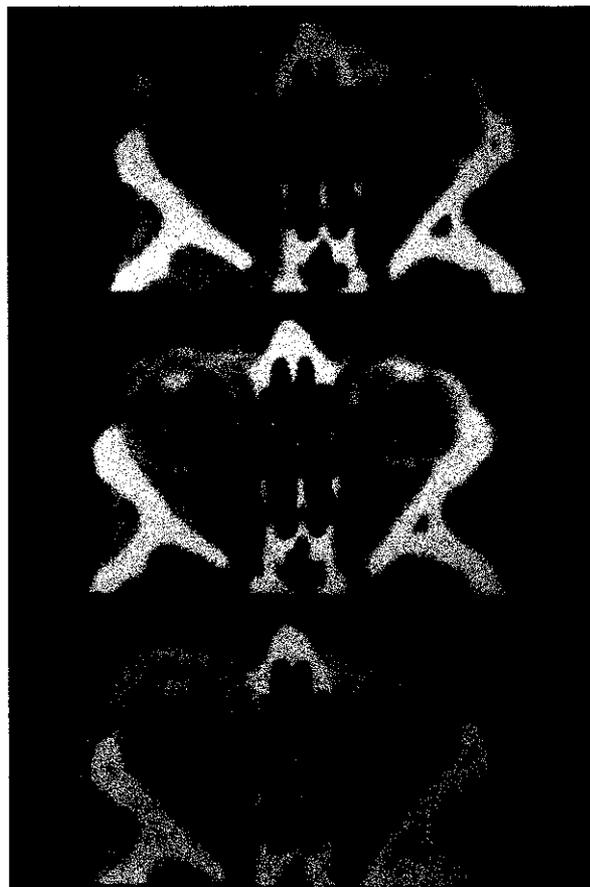
Fotografía 14.- Retinoblastoma con crecimiento endofítico en el centro, y exofítico en los bordes, característico de los tumores evolucionados. Cerca de la papila se observa una sombra vítrea que oculta los vasos. Tomado de Gil Gibernau.

Como pruebas complementarias útiles en el diagnóstico tenemos:

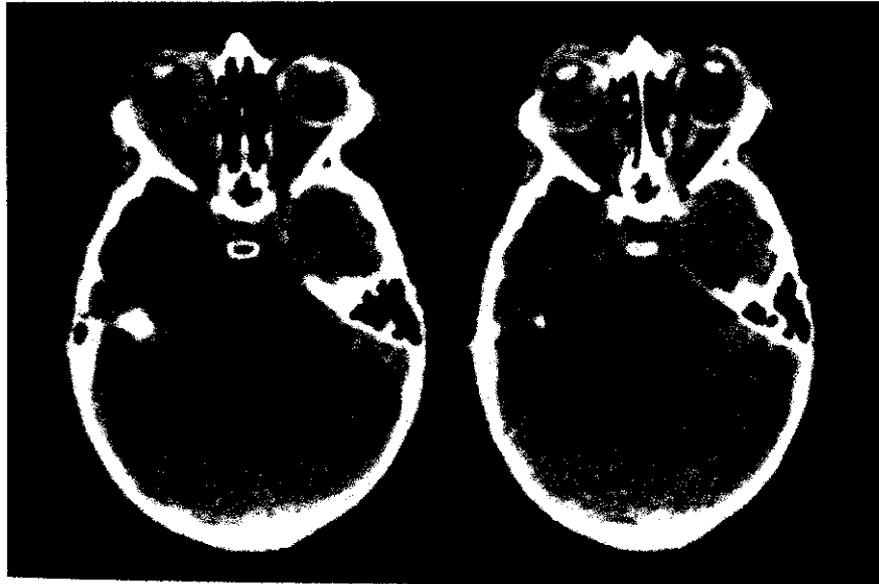
1. **Examen radiológico**, observándose áreas calcificadas en el 75% de los casos de retinoblastoma y que se consideran casi patognomónicas aunque pueden verse en otros procesos oculares. Es muy importante el estudio radiológico del agujero óptico, su diámetro, así como su posible erosión, que demostraría la invasión del nervio óptico.
También resulta útil para detectar posibles metástasis a distancia, especialmente en los huesos largos, costillas, etc.
2. **Tomografía axial computerizada "TAC"** de las órbitas, que permite detectar claramente el contorno escleral, cristalino, músculos rectos y nervio óptico, pudiendo apreciar las zonas de alta densidad intraocular, particularmente las calcificaciones, así como evaluar la extensión del tumor y valorar si están afectados el nervio óptico con engrosamiento si hay invasión tumoral y/o las estructuras óseas, así como, los cambios del globo ocular sea por ptisis o glaucoma secundario.



Fotografía 15.- TAC: Retinoblastoma con masa sólida y gran componente calcificado. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).



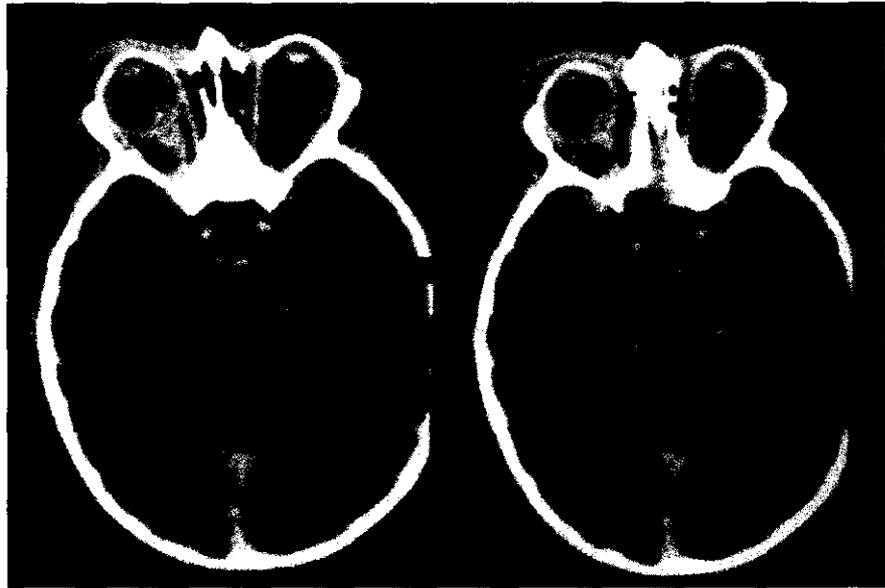
Fotografía 16.- TAC: Retinoblastoma bilateral. Primer control. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).



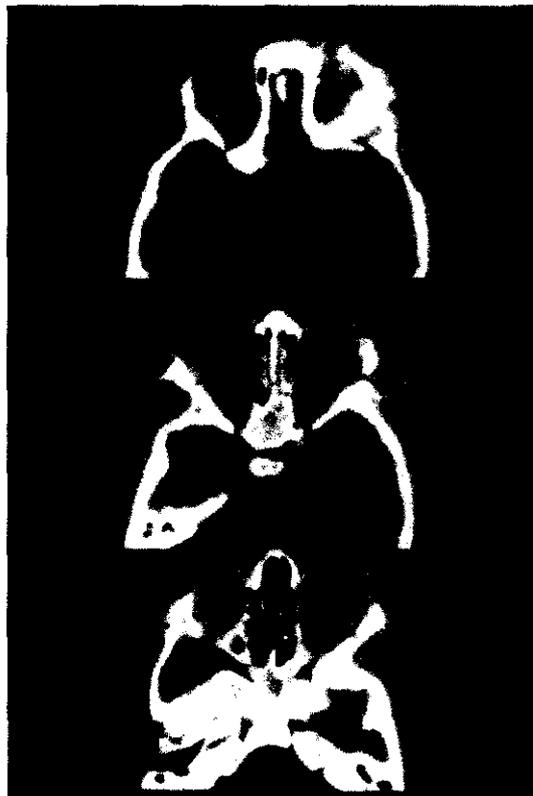
Fotografía 17.- TAC: Retinoblastoma bilateral. Primer control. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).



Fotografía 18.- TAC: Retinoblastoma calcificado con invasión perineural del fascículo óptico. Segundo control. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).



Fotografía 19.- TAC: Retinoblastoma calcificado con invasión perineural del fascículo óptico. Segundo control. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).



Fotografía 20.- Metástasis óseas de retinoblastoma, bilaterales, con masas de partes blandas que desplazan las estructuras orbitarias y producen exoftalmos bilateral. (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de San Carlos. Dr. A. Saiz Ayala).

3. La **Resonancia magnética nuclear**, RMN de imágenes más precisas que el TAC, para valorar la invasión del nervio óptico y/o del sistema nervioso central.
4. **Ecografía ocular**, pone de manifiesto las masas intraoculares con un patrón sólido si se trata de tumor incipiente o quístico en los casos avanzados, así como las calcificaciones.
5. **Angiofluoresceingrafía**, no es una técnica imprescindible, pero puede ser de utilidad para diagnosticar pequeños retinoblastomas y valorar el efecto de los tratamientos conservadores como la radioterapia, fotocoagulación o crioterapia.
6. La **gammagrafía ósea** no suele ser necesaria.
7. **Estudios enzimáticos y citológicos del humor acuoso**. En 1.971, DIAS y cols pusieron de manifiesto el aumento de LDH en el humor acuoso de los niños con retinoblastoma, con cifras de 1800 a 3250 unidades/100 ml. SWARTZ en 1.974, observa la elevación de la relación de LDH en el humor acuoso con la LDH en suero, en casos de retinoblastoma en necrosis tumoral.
También la relación de la fosfo-glucosa-isomerasa en humor acuoso y suero, es superior a dos.³⁴
El estudio citológico del humor acuoso permite identificar las células tumorales en el retinoblastoma.
8. La **punción lumbar** y la **punción de médula ósea**, permite identificar células tumorales que confirman el diagnóstico y la gravedad de la diseminación. No son útiles como pruebas de diagnóstico precoz, pero sí para la elección del tratamiento en los casos avanzados.
9. **Examen inmunológico**. El antígeno carcinoembrionario plasmático puede estar elevado en niños con reticuloblastoma, aunque rara vez se encuentran niveles

elevados en el momento del diagnóstico. Una elevación posterior puede indicar recidiva tumoral.¹⁰

Otros autores han estudiado los títulos de linfocitos citotóxicos como posible ayuda diagnóstica en el retinoblastoma.

10. Estudio Genético-Molecular

- a. Muestras analizadas: Se ha obtenido ADN a partir de leucocitos de sangre periférica de los tres niños afectados y de los familiares más próximos, así como el ADN de la masa tumoral incluida en parafina.
- b. Estrategia de estudio: Se ha llevado a cabo un análisis indirecto mediante estudio de segregación de distintos marcadores de tipo de polimorfismos de restricción o polimorfismos de secuencias repetitivas (VNTR o microsatélites). Dichos marcadores están localizados en intrón 1, 2, 4, 17, 20 y 26. Del gen RB1.
- c. Así mismo se ha efectuado un análisis directo mediante búsqueda de mutaciones en el gen RB1 mediante distintos métodos (SSCPs, hibridación con cDNA, secuenciación, etc).
- d. Técnica citogenética de Hibridación in situ fluorescente "FISH" permite localizar las alteraciones cromosómicas con gran precisión. Para efectuarlas se emplea una sonda de ADN y se busca si existe una copia utilizando esas sondas marcadas. Lo que hacen es localizar la alteración específica de los cromosomas y se detecta como un punto brillante. En el caso del retinoblastoma utilizando sonda LSI 13/RB1 correspondiente a región 13q14, se puede demostrar en el cromosoma 13 alguna microdelección en dicha región. El análisis de segregación con marcadores polimorficos ubicados en el gen RB1 pone de manifiesto la delección de determinados alelos.

PROCEDIMIENTO A SEGUIR EN EL DIAGNÓSTICO DEL RETINOBLASTOMA

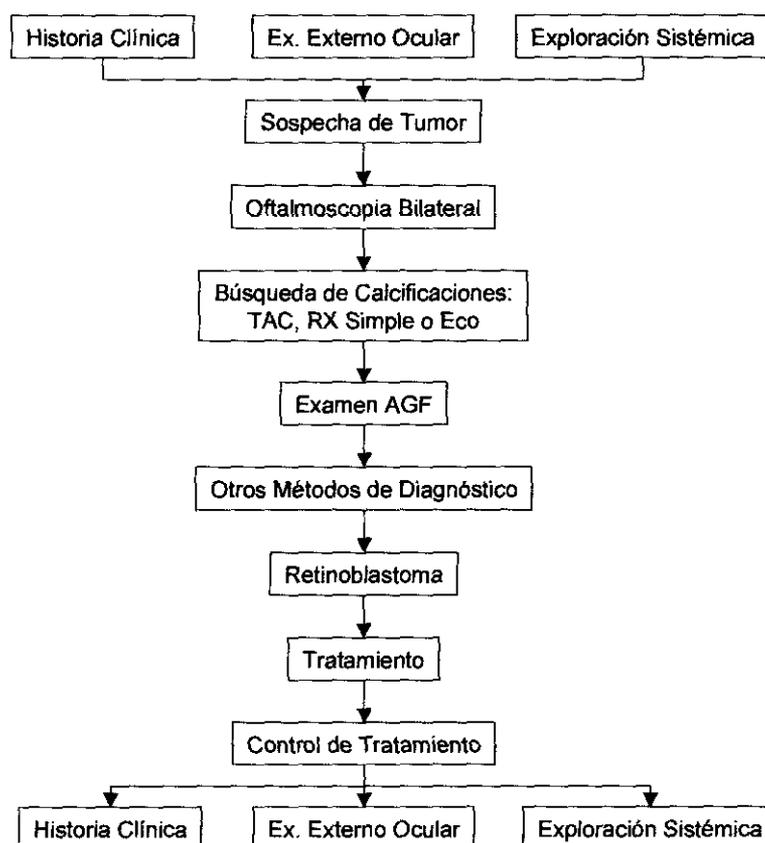


Figura 10.

4.12. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Teniendo en cuenta que la leucocoria es un signo clínico fundamental del retinoblastoma y que existen otros procesos oftalmológicos que pueden cursar con ella, como los producidos por procesos retrocristalinianos como la enfermedad de Coats-Leber, etc., por procesos cristalinianos como la catarata congénita e incluso por procesos precristalinianos como la membrana pupilar persistente, etc., es por lo que siguiendo a GIL GIBERNAU (3) dividimos las leucorias en tres grandes grupos:

- a) Por retinoblastoma.
- b) Por catarata congénita.
- c) Por otros procesos.

CAUSAS DE LEUCOCORIA EN EL NIÑO		
1. Retinoblastoma		
2. Catarata congénita		
3. Otros Procesos	Malformaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Vítreo primario hiperplásico persistente. - Pliegues falciformes congénitos. - Restos hialoideos retrocristalinianos. - Desprendimiento congénito de retina displásica (Trisomía 13, enfermedad de Norrie y otros síndromes). - Colobomas coriorretinianos y síndromes asociados. - Colobomas papilares. Anomalia de Morning Glory y síndromes asociados. - Fibras mielinizadas.
	Inflamaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Toxocariasis. - Endoftalmitis metastásicas. - Uveítis periféricas. - Otras (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes).
	Tumores	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitomas retinianos. - Hemangioma coroideo. - Hemangioma capilar retiniano (Von Hippel) - Meduloepitelioma y gliomeuroma. - Tumores metastásicos. Infiltración leucémica. - Otros tumores.
	Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Fibroplasia retrolental. - Enfermedad de Coats-Leber. - Incontinentia pigmenti. - Vitreorretinopatía exudativa familiar.
	Otras	<ul style="list-style-type: none"> - Retinosquisis juvenil. - Desprendimiento de retina. - Hemorragia vítrea organizada.

Tabla 6.- Diagnóstico diferencial de las leucocorias en el niño. Gil Gibernau.

Algunos de estos procesos son de fácil diagnóstico, pero en otros es difícil la diferenciación con el retinoblastoma, necesitando hacer una anamnesis meticulosa, con exploraciones complementarias más sofisticadas, entre las que destacan la ecografía de órbita, la tomografía axial computarizada y el estudio enzimático y citológico del humor acuoso, y a veces exámenes histopatológicos para llegar a un diagnóstico cierto^{4,35,36}. Este hecho se confirma por la estadística de HOWARD y ELLSWORTH⁴² que en una serie de 256 casos en los que se sospechó la existencia de un posible retinoblastoma, en 231 se confirmó otro diagnóstico:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EL RETINOBLASTOMA		
	Nº de casos	%
Persistencia de vítreo primario	51	19
Fibroplasia retrolental	36	13,5
Catarata posterior	36	13,5
Coloboma de coroides o papila	30	11,5
Uveítis	27	10
Granulomatosa por larvas	18	6,5
Pliegues de retina congénitas	13	5
Síndrome de Coats	10	4
Hemorragia vítrea	9	3,5
Displasia retiniana	7	2,5
Otros tumores	4	1,5

Tabla 7.- Estadística de Howard y Ellsworth.

Y el resto a otros cuadros oftalmoscópicos con incidencia muy baja.

Como se ve en esta estadística los procesos más frecuentes que plantean confusión diagnóstica con el retinoblastoma son los cuadros malformativos como la hiperplasia primaria persistente del vítreo, la fibroplasia retrolenticular del prematuro, la catarata congénita, el coloboma de coroides o de papila, la enfermedad de Coats-Leber, así como procesos inflamatorios

intraoculares como la uveitis crónica idiopática, la endoftalmitis por nematodos (larva migrans ocular), la hemorragia vítrea, así como algunos tumores raros en el niño como astrocitomas y osteomas de coroides¹⁰.

El cuadro siguiente tomado de NICHOLSON y GREEN⁴⁹ recoge las características más importantes de estos procesos:

LEUCOCORIA: PARÁMETROS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	Retinoblastoma	Hiperplasia de Vítreo Primario Persistente	Fibroplasia Retrolental	Uveítis	Endoftalmitis por Nematodos	Enfermedad de Coats	Organización de hemorragia Vítrea	Trisomía 13-15	Retinosquisis Juvenil	Incontinencia Pigmenti	Enfermedad de Norrie
Predilección sexual	-	-	-	-	-	Varón	-	-	Varón	Hembra	Varón
Familia	(+)	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)
Edad de comienzo	Infancia	Congénito	Infancia	Infancia	Juventud	Juventud	Congénito (Infancia)	Congénito	Congénito (Infancia)	Congénito (Infancia)	Congénito
Bilateralidad	(+)	-	+	(+)	-	(+)	-	(+)	+	(-)	+
Microftalmía	-	+	(-)	-	-	-	-	+	-	(+)	-
Buftalmos	-	(+)	-	-	-	-	-	(-)	-	(+)	(+)
Ptísis	(-)	-	(+)	(+)	-	-	(+)	-	-	(+)	+
Ceguera	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	+	+	-	(+)	+
Cámara anterior <i>shallow</i>	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Procesos ciliares elongados	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+
Sinequia anterior	-	-	-	(+)	(-)	-	-	+	-	-	+
Sinequia posterior	-	+	-	+	(+)	-	(-)	+	-	+	+
Cataratas	-	(+)	-	(+)	(-)	-	-	(+)	-	+	+
Desprendimiento de retina	(+)	+	+	(-)	+	+	(+)	(+)	+	+	+
Prematuridad	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalías sistémicas	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+

Tabla 8.- Leucocoria: Parámetros de diagnóstico diferencial. Tomado de Nicholson y Green

4.13. COMENTARIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico temprano es esencial para el tratamiento eficaz. El diagnóstico se realiza fundamentalmente por oftalmoscopia indirecta previa dilatación de pupilas y bajo anestesia general, para explorar bien la retina. Otras técnicas diagnósticas, también muy útiles, como los ultrasonidos, el TAC, la RMN normalmente se indican para confirmar el diagnóstico y descubrir el pinealoblastoma y las metástasis cerebromeningeas, así como la presencia de calcificaciones intraoculares y la formación de siembras vitreas que son casi patognomónicas.

El estudio de médula ósea, LCR y gammagrafía ósea son útiles para detectar las metástasis.⁴⁸

En las formas iniciales, el tumor puede pasar inadvertido y sólo puede diagnosticarse cuando se examinan por oftalmoscopia de rutina el fondo de ojo durante los primeros meses de vida en niños con antecedentes familiares de retinoblastoma o casualmente.^{3,16}

En la mayoría de los países desarrollados el retinoblastoma se diagnostica mientras el tumor es intraocular, en contraste con los países en vías de desarrollo en que el diagnóstico es más tardío y el tumor tiene signos extraoculares.⁸³

El diagnóstico no suele efectuarse hasta que el tumor crece lo suficiente como para dar lugar a signos o síntomas observables directamente por los familiares o por el pediatra, como el hallazgo de leucocoria, remitiéndolo seguidamente al oftalmólogo que bajo anestesia y con oftalmoscopia realizará un meticuloso examen del fondo de ojo.

En las formas exofíticas que surgen en la capa nuclear externa y que crecen hacia el espacio subretiniano, con desprendimiento de retina, el tumor suele estar oculto y el diagnóstico oftalmológico es más difícil, ya que la masa tumoral es difícilmente observable bajo la retina desprendida, uni o multinucleada, con los vasos retinianos perfectamente visibles y vítreo claro, a diferencia de lo que aparece en las formas endofíticas.¹⁰

De gran ayuda diagnóstica en el retinoblastoma es la tendencia a la calcificación, observable en oftalmoscopia, aunque el aspecto varía según la profundidad, desde zonas blanco parduscas de bordes netos, a aspecto de tiza o queso. Estas calcificaciones intratumorales que presentan la mayoría de los retinoblastomas son detectables por radiografía y ecografía de órbita.

La aplicación de los PLFR “fragmento de restricción” ha permitido una nueva metodología para el diagnóstico presintomático y prenatal del retinoblastoma.¹⁶ .

Algunos autores piensan que mediante el establecimiento de un diagnóstico realmente precoz, en la actualidad es practicable y seguro el tratamiento de ambos ojos con una terapéutica conservadora.¹¹ .

4.13.1. Detección de mutaciones

El método más directo para identificar mutaciones es analizar el gen entero, pero dado que el gen es muy largo, resulta muy costoso realizar la secuestración del mismo, ya que el lugar de la mutación no se conoce y, en consecuencia, se han de analizar todos los exones e intrones.

Teniendo en cuenta que las mutaciones se dan predominantemente en los exones podría pensarse que el método más sencillo de detectar una mutación sería analizar el ARN, lo cual se puede hacer utilizando el procedimiento de protección de la RNasa, que consiste en hibridar el ARNm procedente del tumor del paciente con una sonda radioactiva. Si el ARN es normal, la hibridación tendrá lugar a lo largo de toda la sonda, y al añadir RNasa que sólo digiere el ARN de cadena simple, sólo se detectará una banda de geles de poliacrilamida. Si existe una mutación no se dará hibridación en una pequeña región, que será susceptible de corte por la enzima, obteniéndose en estos casos dos fragmentos. Dada la dificultad de obtener muestras tumorales, el estado necrótico en que estas se encuentran si han sido tratadas “in situ”, y el hecho de que sólo en el 40% de los tumores se sintetiza RB1ARN, esta técnica es poco útil.

Si se pretende evitar la secuestración del gen entero puede utilizarse la técnica del SSCP (single-strand conformation polymorphism), que se basa en el hecho de que la migración del ADN de cadena simple en un gel de poliacrilamida no desnaturizante depende de la secuencia de bases. Esta técnica permite detectar previa amplificación de los exones, de parte de los intrones que los flanquean y de la región promotora, en que exon se encuentra la mutación, la cual podrá identificarse mediante secuenciación del mismo. Con esta técnica se puede detectar el 80% de las mutaciones.⁵⁰

4.13.2. Estudios de genética molecular

Los estudios de Genética Molecular⁷⁶ realizados en tres enfermitos en los leucocitos de sangre periférica y en tejido tumoral pretenden identificar las mutaciones en el gen RB1 responsable del retinoblastoma, y al mismo tiempo, investigar el carácter hereditario del RB y en que nivel generacional ha surgido la mutación que predispone a la aparición del tumor y determinar el riesgo de transmitirlo a los descendientes, con objeto de proceder a un adecuado consejo genético.

Con estos estudios de biología molecular se ha podido demostrar que en el caso AVS con la técnica FISH utilizando una sonda LSI 13/RB1 no existe en ninguno de los cromosomas 13 una microdelección en la región 13q14.

En el caso JRV la mutación se ha detectado en el ADN de los leucocitos de sangre periférica y en el tejido tumoral. Pero no se ha detectado en el ADN de los padres, por lo que se concluye que el retinoblastoma debe haberse producido en una mutación de novo en la línea germinal; aunque, no se excluye la posibilidad de un mosaicismo germinal en alguno de los padres.

En el caso RVL se ha procesado el ADN obtenido de los leucocitos de sangre periférica de él y de sus padres, demostrando que el niño padece un retinoblastoma hereditario en ojo izquierdo y no esporádico como se sospechaba, con las consecuencias que ello implica en él. El estudio del ADN obtenido de los abuelos paternos no ha podido determinar el nivel generacional en el que ha surgido la mutación del gen RB1, al no ser heterocigóticos.

4.13.3. Evaluación de metástasis

Deben evaluarse todos los niños recientemente diagnosticados de retinoblastoma para detectar la posible existencia de metástasis, especialmente desde que la clasificación de Reese-Ellsworth no es predictiva para la diseminación a distancia.

Los exámenes clínicos y de laboratorio necesarios para seguir la evolución de un paciente con retinoblastoma extraocular son:⁴⁸

1. Historia y exploración clínica.
2. TAC con contraste y/o RMN.
3. Citología del LCR.
4. Punción de médula ósea con aspiración.
5. Ferritina, marcador de suero útil de la actividad del tumor, que está elevada cuando hay metástasis hematogena.
6. Los niveles de enolasa específica en suero pueden ser útiles.
7. Examen histopatológico del globo ocular y cabo de nervio óptico (si uno o ambos ojos han sido enucleados).
8. Biopsia de masa tumoral extraocular, donde sea apropiado.

4.13.4. Diagnóstico prenatal

Para aquellos individuos afectados de retinoblastoma bilateral sin antecedentes familiares, únicamente se podrá ofrecer un diagnóstico prenatal para su primer hijo, identificando la posible mutación existente que implique un riesgo de desarrollar el tumor. En el análisis de células flotantes del líquido amniótico CAVENEE citado por GRABOWSKI⁴⁸ hace un acercamiento indirecto para un diagnóstico precoz presintomático, basado en el reconocimiento de las mutaciones en el gen del retinoblastoma, por análisis genético con una

esterasa D y el cromosoma 13 inespecífico DNA, como marcadores genéticos polimorfos ubicados en el genRB-1.

Todos los pacientes con 13q-14 tenían niveles bajos en esterasa D de eritrocitos o fibroblastos, lo que resultó útil para probar el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal⁷¹.

Screenings prenatal: El primer estudio se ha realizado en las vellosidades coriales diagnosticando el feto como afecto.⁵²

4.13.5. Diagnóstico predictivo

El descubrimiento directo de la mutación es el acercamiento más sincero de ADN; aunque la detección de mutaciones germinales puede ser muy laboriosa. Esta prueba es muy exacta y permite predecir en hermanos y parientes de un superviviente de retinoblastoma, la posible aparición de un tumor, identificando los portadores antes de que el tumor sea descubierto.

Aunque el predictivo diagnóstico de ADN representa un adelanto mayor en el cribado del paciente, la última meta es claramente la prevención o la supresión del crecimiento del retinoblastoma.

El estudio de polimorfismos sólo permite realizar una predicción sobre las posibilidades de desarrollar el tumor, y sólo se podrá realizar un diagnóstico exacto identificando la mutación.

La detección de mutaciones puntuales en el gen no siempre permite prever un efecto drástico sobre la proteína Rb sintetizada.⁵⁰

4.14. PRONÓSTICO

Dice GIL GIBERNAU³ que en el niño en el que se sospecha un posible retinoblastoma, "el diagnóstico cierto y precoz puede ser esencial no sólo para la visión sino también para la vida".

El criterio clínico, la magnitud de la enfermedad dentro del globo en el momento del diagnóstico, la invasión del nervio óptico y la esclerótica, la extensión epibulbar, así como el criterio histológico y su grado de diferenciación, son útiles para determinar el pronóstico y el curso del retinoblastoma.

Tso⁴⁹ y col. en 1970 señalan que la relación entre la mortalidad del paciente con retinoblastoma mostrando diferenciación de fleuretes foto-receptoras es aproximadamente igual que la de los niños con tumores conteniendo muchas rosetas de Flexner-Wintersteiner.

Aunque en citadas ocasiones se han descrito remisiones espontáneas, sobre todo en los primeros estudios, en general la evolución sin tratamiento es rápidamente mortal.

4.14.1. Regresión espontánea

La regresión espontánea del retinoblastoma es muy poco frecuente, y según diversas estadísticas ocurre en un 1-2% de los casos, y fundamentalmente se explica por un déficit de irrigación sanguínea que causaría su necrosis y calcificación, aunque actualmente se consideran también complejos mecanismos inmunopatológicos¹⁵⁸.

Existen dos formas básicas de regresión espontánea:

- a. La forma de "*ptisis bulbi*", en la que el ojo afecto aparece atrófico, como consecuencia de una necrosis isquémica por oclusión de grandes vasos.
- b. Forma localizada de regresión espontánea sin *ptisis bulbi* y con ojo funcional se presenta como una masa elevada, grisácea, traslúcida con zonas blancas calcificadas, y

bien vascularizadas. Esta forma se denomina "**Retinoma**", y según GALLIE se trataría de una forma frustrada de retinoblastoma y por eso AABY citado por GIL GIBERNAU propone el término de "retinoblastoma grupo 0" para denominar esta lesión.

4.14.2. Supervivencia

La supervivencia global es según algunos autores superior al 90%, siendo necesario para ello, un diagnóstico y un tratamiento precoz. El éxito en la supervivencia del paciente con retinoblastoma reside en la habilidad del médico para descubrirlo mientras todavía es intraocular, pues en las formas extraoculares, pocos sobreviven.

En la estadística de 1265 pacientes de ABRAMSON^{79,80}, en la última revisión después de 90 meses, el 84,6% de los niños estaban vivos, el 12,3% habían fallecido y en el 3,2% la evolución era desconocida. En el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. después de cinco años de tratamiento la supervivencia es del 91%. Los fallecimientos ocurren fundamentalmente en las formas bilaterales hereditarias y se produce como consecuencia de la afectación cerebral por extensión o contigüidad a través del nervio óptico o bien por metástasis a distancia y por la aparición de segundos tumores malignos, que disminuyen la esperanza de vida.¹⁰

El pronóstico en los niños con retinoblastoma guarda relación directa con el tamaño y la extensión del tumor. Las curaciones son infrecuentes en pacientes con afectación orbitaria masiva o afectación extensa del nervio óptico en el momento del diagnóstico, en los cuales es probable la diseminación intracraneal y las metástasis a distancia por vía hemotógena, siendo más frecuentes las óseas: cráneo, húmero y costillas, conducen invariablemente a la muerte a pesar de los métodos actuales de tratamiento con radioterapia externa y quimioterapia^{2,10,49}.

Recientemente se ha conseguido una gran mejoría en el pronóstico de supervivencia merced al establecimiento de un diagnóstico precoz, a una mejor visualización de toda la retina mediante oftalmoscopia indirecta y a la aplicación de un tratamiento eficaz. La mayoría de los tumores que están limitados al ojo pueden curarse siendo evidentemente de peor pronóstico los retinoblastomas bilaterales y con metástasis, ya que la supervivencia después del diagnóstico

suele ser de cinco meses.^{8,95}. GRABWOSKI y ABRAMSON⁴⁸ señalan que un 5% de los niños con retinoblastoma quedan ciegos.

No existe evidencia alguna de que los descendientes de padres que han tenido tumores durante la infancia posean un riesgo mayor de padecer un cáncer hereditario. RISTO SANKILA de 5847 sujetos analizados, sólo diagnosticaron 44 neoplasias malignas, de ellos 17 eran retinoblastomas y los 27 restantes pertenecían a otro tipo de tumores.²¹

4.14.3. Clasificación histológica

PRONÓSTICO BASADO EN CRITERIOS HISTOLOGICOS			
CRITERIOS HISTOLÓGICOS		% Mortalidad	
		AFIP*	Columbia Presbyterian**
Invasión del nervio óptico	Ninguna	8	28
	Hasta lámina cribosa	15	16
	Más allá de lámina cribosa	44	63
	Dentro de límites de sección		
	Hasta línea de sección quirúrgica	64	82
Invasión de coroides	Ninguna	-	36
	Pequeña	25	-
	Masiva	65	60
Extensión escleral	Ausente	-	34
	Presente	-	75
Extensión epibulbar	Ausente	-	34
	Presente	-	70
Grado citodiferenciación	Muchas rosetas de Flexner	-	17
	Indiferenciado	-	50

* Instituto de Patología Fuerzas Armadas

** Datos de mortalidad combinada unilateral y bilateral.

Tabla 9.- Criterios histológicos. (Nicholson y Green).

4.14.4. Clasificación de Reese-Ellsworth para tumores intraoculares

Reese y Ellsworth⁵ desarrollaron una clasificación generalmente adoptada de retinoblastoma intraocular y que ha demostrado tener importancia pronóstica en el mantenimiento de la vista y el control de la enfermedad local. El sistema se considera de importancia en las decisiones referentes al uso de modalidades locales de tratamiento.

Grupo I: muy favorable para la conservación de la vista:

- a. Tumor solitario, de tamaño más pequeño que 4 diámetros discales, localizado en o detrás del ecuador.
- b. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 diámetros discales, localizados en o detrás del ecuador.

Grupo II: favorable para la conservación de la vista:

- a. Tumor solitario, de 4- 10 diámetros discales en tamaño, localizado en o detrás del ecuador.
- b. Tumores múltiples, de 4-10 diámetros discales en tamaño, localizado en o detrás del ecuador.

Grupo III: posible conservación de la vista:

- a. Cualquier lesión anterior al ecuador.
- b. Tumor solitario mayor de 10 diámetros discales detrás del ecuador.

Grupo IV: desfavorable para conservación de la vista:

- a. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 diámetros discales.
- b. Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la Ora Serrata.

Grupo V: muy desfavorable para la conservación de la vista:

- a. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina.
- b. Siembra vítrea.

Aproximadamente 90% de los pacientes presentan enfermedad con uno o ambos ojos categorizados en el grupo V.

En el curso desfavorable, es posible que se produzca invasión intracraneal a través del nervio óptico, extensión a la región nasofaríngea u orbitaria, metastatización a distancia (óseas o hepáticas).

4.14.5. Clasificación del St. Jude Children's

El sistema clínico de clasificación del St. Jude Children's Research Hospital es un segundo sistema de clasificación de los muchos sistemas propuestos que intentan relacionar el grado de la enfermedad dentro y fuera del ojo con un pronóstico para la vista y con la liberación de la enfermedad sistémica.²⁴ Este sistema está basado histológicamente y requiere enucleación; se puede usar con examen oftalmológico, con tomografía computarizada, y/o examen de imágenes por resonancia magnética.

Etapa I: tumor limitado a la retina:

- a. Ocupa un cuadrante o menos.
- b. Ocupa dos cuadrantes o menos.
- c. Ocupa más del 50% de la superficie retinal.

Etapa II: tumor limitado al globo:

- a. Con siembra vítrea.
- b. Extensión a la cabeza del nervio óptico.
- c. Extensión a la coroides.
- d. Extensión a la coroides y a la cabeza del nervio óptico.
- e. Extensión a los emisarios.

Etapa III: extensión regional extraocular del tumor:

- a. Extensión más allá de los extremos cortados del nervio óptico.
- b. Extensión a través de la esclerótica al contenido orbitario.
- c. Extensión a la coroides más allá del extremo cortado del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea).
- d. Extensión a través de la esclerótica al contenido orbitario y más allá del extremo cortado del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea).

Etapas IV: metástasis distantes:

- a. Extensión por el nervio óptico al cerebro (es decir, tumor macroscópico en el SNC o células tumorales en el líquido cefalorraquídeo).
- b. Metástasis hematógenas al tejido blando, hueso o vísceras.
- c. Metástasis a la médula ósea.

Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan enfermedad en uno o ambos ojos clasificados en etapas I-III.

También se pueden producir diseminaciones linfáticas a regiones preauriculares o cervicales.

Los avances en métodos diagnósticos y muy particularmente en terapéutica conservadora, han hecho variar los pronósticos de la clasificación de Reese-Ellsworth, siendo más actual la **clasificación de Essen**,^{3,12,69} ..

4.14.6. Clasificación pronóstica de Essen para tratamiento conservador

	Características	Terapéutica
GRUPO I "Muy favorable"	a. Tumor(es) hasta 4 DP y 4 diop. de elevación. b. Excepto tumores junto a mácula o papila.	Foto y/o criocoagulación. Sin radioterapia.
GRUPO II "Favorable"	a. Tumor(es) hasta 8-10 DP. b. Tumor junto a mácula.	Radioterapia externa (4.000 rad). En los tumores únicos de este tamaño situados en la semiperiferia o zona anterior puede hacerse radioterapia sectorial (Co60, Ru106). No en localizados en polo posterior o yuxtapapilares. Seguimiento de foto o criocoagulación si es necesario.
GRUPO III "Dudoso"	a. Tumores yuxtapapilares. b. Tumores con D.R. c. Tumores hasta 8-10 DP con siembras vítreas localizadas sobre ellos. d. Tumores pequeños muy elevados o que llegan a la ora serrata.	Según localización y tipo: Radioterapia externa y/o sectorial. Foto y/o criocoagulación. Quimioterapia eventual.
GRUPO IV Desfavorable	a. Tumor extenso (más de 10 DP) con o sin siembra vítrea limitada o DR. b. Grandes tumores yuxtapapilares. c. Grandes tumores que llegan a la ora serrata.	Radioterapia externa (5.000 rad), eventualmente con quimioterapia o radioterapia sectorial adicional. Posteriormente foto o criocoagulación si es preciso
GRUPO V Muy desfavorable	a. Tumor masivo de más de la mitad de la retina b. Siembras vítreas difusas. c. DR total.	1. Enucleación discutible. 2. Radioterapia externa con quimioterapia. 3. Radioterapia externa seguida de enucleación si no se observa respuesta clara.

Tabla 10.

4.15. TRATAMIENTO

4.15.1. Información de las etapas

Una vez detectado el retinoblastoma, se harán más pruebas para determinar la cantidad de cáncer que se encuentra en el ojo y para establecer si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Este procedimiento se llama clasificación por etapas. El médico necesita saber la etapa en que se encuentra la enfermedad para poder planificar el tratamiento adecuado. Las siguientes etapas se emplean para la clasificación del retinoblastoma.

A pesar de que existen varios sistemas de clasificación actualmente disponibles para retinoblastoma, para los fines de tratamiento, el retinoblastoma se categoriza como enfermedad intraocular, extraocular y recurrente.

4.15.1.1 Intraocular

El retinoblastoma intraocular se localiza en el ojo y puede limitarse a la retina o puede extenderse afectando el globo; sin embargo, no se extiende más allá del ojo en los tejidos alrededor del ojo o a otras partes del cuerpo.

El cáncer se encuentra solo en un ojo o en ambos ojos y no se ha diseminado a los tejidos alrededor del ojo.

4.15.1.2 Extraocular

El retinoblastoma extraocular se ha extendido más allá del ojo. Puede limitarse a los tejidos alrededor del ojo, o puede haberse diseminado típicamente al sistema nervioso central (SNC) o a otras partes del cuerpo.

4.15.1.3 Retinoblastoma recurrente

Enfermedad recurrente significa que el cáncer ha vuelto a aparecer (recurrido) después de haber sido tratado. Puede regresar al ojo o a otra parte del cuerpo.

4.15.2. Opciones de tratamiento

Para planificar y determinar un tratamiento óptimo e individual, se requiere un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer que tenga experiencia en el tratamiento de tumores oculares infantiles.⁸³

El manejo del retinoblastoma puede ser extremadamente complejo y es imposible establecer reglas fijas, pues cada caso debe ser individualizado de acuerdo con su situación clínica.

El primer objetivo del tratamiento es la curación de la enfermedad y el segundo preservar la visión del ojo afectado.^{157,159}

Existen tratamientos para todos los niños con retinoblastoma, y la mayoría de los niños pueden ser curados. Se emplean fundamentalmente dos tipos: El quirúrgico, con cirugía radical y el conservador, basado en la irradiación externa, placas radiactivas epiesclerales, fotocoagulación, crioterapia y quimioterapia.:

4.15.2.1 Cirugía

La **cirugía** es un procedimiento común para el tratamiento de retinoblastoma, y por lo tanto existen varios tipos:

- a. La enucleación es una cirugía en la que se extrae todo el ojo. Si sólo se extrae un ojo, la vista en el ojo que queda puede ser normal.
- b. La criocirugía es una cirugía en la que se elimina el cáncer por congelación. Este procedimiento se emplea en cánceres de tamaño muy reducido.
- c. La fotocoagulación es una cirugía en la que se emplea un haz de luz muy fuerte para eliminar los vasos sanguíneos que alimentan el tumor.

Actualmente se emplea la **Enucleación** que se realiza con tracción anterior del ojo tras cortar los músculos rectos y oblicuos, seccionando la porción del nervio óptico de al menos 10 mm. A las seis semanas aproximadamente de la enucleación se procederá a la colocación de una prótesis.

Se recomienda solamente en los siguientes supuestos: a) Aquellos casos en los que el ojo no tiene visión útil o posibilidad de conservarla. b) Cuando fracasa el tratamiento conservador y la recidiva local no puede ser controlada por ningún otro método. c) Presencia de glaucoma neovascular antes o después del tratamiento. d) Imposibilidad de examinar el ojo tras el tratamiento conservador por alteración de los medios transparentes debido a hemorragia vítrea o catarata. E) Invasión del nervio óptico, demostrada radiológicamente.

En niños menores de tres años se detiene el crecimiento de la órbita después de la enucleación, por lo que es necesario el ajuste de las prótesis con el crecimiento.

La **exenteración** orbitaria que consiste en la resección del globo ocular, músculos extraoculares, párpados, nervios y grasa orbitaria, está desacreditada y no se utiliza.¹⁶⁰

4.15.2.2 Tratamiento conservador

Hasta 1970, el tratamiento estándar de retinoblastoma consistía en la enucleación para los casos unilaterales y para el ojo con enfermedad más avanzada en los casos bilaterales, seguido de irradiación u otro tratamiento del ojo contralateral.^{157,161}

El tratamiento conservador puede realizarse de forma local con crioterapia, fotocoagulación o placas radiactivas y de forma global con radioterapia externa.

La crioterapia

Con técnica de triple congelación-descongelación, mediante depresión escleral con el crioprobo está indicada en el tratamiento primario de tumores pequeños, de menos de 6 mm de dm y 3 mm de espesor, localizados anterior al ecuador, cerca de la ora serrata y para tumores residuales o recurrentes anteriores al ecuador, después de erradicación incompleta tras radiación externa. Contraindicada en casos de siembra vítrea y tumores muy vascularizados, por riesgo de diseminación a distancia.¹⁵⁷ ABRAMSON¹⁶² y cols publicaron resultados satisfactorios en el 85-90% de nuevos tumores aparecidos tras radioterapia externa.

Fotocoagulación

La fotocoagulación se basa en la obliteración de los vasos retinianos que irrigan el tumor, mediante un arco de xenón o de láser argón. Está indicada en tumores pequeños (dm de 2DP a 4DP) de localización posterior, como tratamiento primario o complementario tras el fracaso con irradiación externa.. Esta contraindicada en tumores cercanos a la mácula o papila, o cuando exista siembra vítrea.^{159,160.}

SHIELDS¹⁶⁴ y cols publicaron 45 casos de retinoblastoma tratados con fotocoagulación de forma primaria, y el control fue satisfactorio en el 76% de los casos, mientras que el 24% requirió tratamiento complementario.

Radioterapia

La radioterapia consiste en el uso de rayos X de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina fuera del cuerpo "**Radioterapia de haz externo**" o puede derivarse de materiales que producen radiación "**Radioisótopos**" administrados a través de tubos plásticos delgados al área donde se encuentran las células cancerosas (radioterapia interna).

La irradiación externa fue utilizada en el tratamiento del retinoblastoma por primera vez por Hilgartner en 1903 citado por HERVAS MORON!¹⁵⁷

La introducción de aparatos de megavoltaje, con producción de haces bien colimados, con escasa penumbra, como los generados por el acelerador lineal, y el refinamiento de las técnicas de tratamiento, han llevado a una optimización del mismo consiguiendo buenos resultados con una tasa aceptable de complicaciones!¹⁵⁷

El objetivo de la radioterapia es administrar una dosis homogénea y tumoricida de 30 a 50 Gy a toda la retina y cuerpo vítreo, respetando la tolerancia de las estructuras normales del ojo y preservando la visión. Existe una gran variedad de técnicas entre las que el oncólogo radioterapeuta puede elegir.

La radioterapia externa está indicada en:

- a. Tumores con dm basal mayor de 15 mm o cercanos a mácula o papila, que no son candidatos para el tratamiento local.
- b. Tumores múltiples.
- c. Siembra vítrea extensa.
- d. Afectación residual del nervio óptico tras enucleación y extensión orbitaria.
- e. Irradiación cráneo-espinal en los casos de extensión cerebral o meníngea!¹⁵⁷.

Muchos niños recibieron tratamiento complementario con crioterapia, fotocoagulación y placa radiactiva para controlar la enfermedad residual o recurrente, o por la aparición de segundos tumores en áreas de la retina previamente indemnes.

Como complicaciones frecuentes aparecen cataratas., retinopatía rdica, neuropatía óptica, hipoplasia ósea orbital. Otras menos importantes son el ojo seco, queratoconjuntivitis, pérdida de las pestañas etc. Como complicación más lejana tenemos la posible aparición de segundos tumores en zonas irradiadas.

Los resultados demuestran cifras de control tumoral de más del 80% en aquellos casos de los grupos I-IV. Excluyendo los del grupo V, en los cuales pocos resultados son obtenidos. La estadística de ALBERTI (1973-84) en el grupo I 100%, en el II 93%, en el III 77%, en el IV 76% y en el V 23%.

HERVAS MORON¹⁵⁷ resume en su tesis que el tratamiento con irradiación externa obtiene tasas de control local de la enfermedad y supervivencias elevadas y. permite la conservación del ojo con visión útil,

Las tasas de complicaciones en su serie son aceptables. Aconseja la vigilancia indefinida de estos pacientes, tanto para el control de su tumor primario como por el alto riesgo de desarrollo de segundos tumores y eventuales complicaciones del tratamiento.

Placas radiactivas epiesclerales "Braquiterapia"

La plesioterapia consiste en la aplicación en la base del tumor de placas radiactivas suturadas a la esclera. STALLAR¹⁷⁰ realizó el primer implante intersticial para el tratamiento del retinoblastoma y posteriormente desarrolló el primer aplicador ocular de placa radiactiva con Cobalto-60. Con este radioisotopo las complicaciones son mayores y más frecuentes, pudiendo dar lugar a cataratas, retinopatía y queratitis. Con el uso del Iodo-125 o el Rutenio-106 las complicaciones son menores, por eso actualmente la mayoría de los autores recomiendan el

uso de Iodo125 para el tratamiento del retinoblastoma mediante placas oftálmicas . El uso del Rutenio106 se ha visto impulsado en los últimos años en Europa.^{157,165,166,167.}

Las dosis tumorocidas suelen ser de 40 Gy en el apex del tumor y 150 Gy en la base.^{168,169}

Están indicadas en:

- a) En el tratamiento primario de tumores solitarios en niños con enfermedad unilateral, cuyo tumor tenga un dm máximo de 15 mm de ancho por 10 mm de alto, y esté situado a más de 3 mm de la fovea o papila.
- b) Como complementario después de la irradiación externa y c) en recidivas pequeñas y localizadas tras otros tratamientos^{165,166}.

Los patrones de regresión después del tratamiento son similares a los vistos con irradiación externa.

Quimioterapia

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar células cancerosas. La quimioterapia puede tomarse en forma oral, o puede administrarse en el cuerpo insertando una aguja en una vena o músculo.

La quimioterapia se considera un tratamiento sistémico ya que el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede eliminar células cancerosas fuera del ojo.

Si las células cancerosas se encuentran en el líquido alrededor del cerebro y la médula espinal, se puede administrar quimioterapia al líquido que se encuentra alrededor del cerebro a través de una aguja aplicada al cerebro o a la espalda (quimioterapia intratecal).

Los combinaciones de citostáticos que se usan tras el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico generalmente en pacientes más afectados como los del grupo IV ó V de la clasificación de Reese-Ellsworth son:

1. **Ciclofosfamida:** Dosis de 2,5 mg/kg/d v.o. cada 15 días durante un año.
2. **Ciclofosfamida** 300 mg/m² i.v. más **Vincristina** 1 mg/m² i.v.. Una vez al mes durante un año.
3. **Ciclofosfamida** 300 mg/m² i.v. más **Vincristina** 1mg/m² i.v. y **Adriamicina** 30 mg/m² i.v.. Una vez al mes durante un año.
4. **Metotrexate** intratecal. a dosis de 6 12 mg administradas semanalmente hasta un total de seis ciclos cuando existen complicaciones cerebrales y meningeas.

ABRAMSON⁴⁸ recomienda las siguientes pautas según el estado patológico de la clasificación de Reese:

Semana	Droga	Dosis
0	Ciclofosfamida	40 mg/kg/i.v.
	Adriamicina	0,67/kg/i.v./3 días
	Vincristina	0.05 mg/kg/i.v.
3,6.....21	Ciclofosfamida	20 mg/kg/i.v.
	Adriamicina	0,67 mg/kg/i.v./3 días
	Vincristina	0,05 mg/kg/i.v.
24.....105	Ciclofosfamida	30 mg/kg/i.V
	Vincristina	0,05 mg/kg/i.v. IT o intra-Ommaya
	Metotrexate	6 a 12 mg/i.t. edad de 4-11 m. 12 a 23 mg/i.t./ edad de 12 a 36 m. 3 mg/it. Menores de 3 m
0,1,2,3,4,5.	Citosina-Arabinosido	20 a 70 mg/i.t / edad 4 a 36 m 10 mg/it. Menores de 3 m.

Tabla 11.- Quimioterapia recomendada en grados II ó III de retinoblastoma. (Abramson).

Semana	Droga	Dosis
0	Ciclofosfamida	40 mg/kg/i.v.
	Adriamicina	0,67 mg/kg/i.v./ 3 días
	Vincristina	0,05 mg/kg/i.v.
3, 9, 15, 21	Carboplatino	16,7 mg/kg/i.v. durante 4 h.
	Etoposido	3,3 mg/kg/i.v./ 3 días.
6, 12, 18, 24, 27, 30, 33	Ciclofosfamida	20 mg/kg/i.v.
	Adriamicina	0,67 mg/kg/i.v./ 3 días
	Vincristina	0,05 mg/kg/i.v.
36.....105	Ciclofosfamida	30 mg/kg/i.v.
	Vincristina	0,05 mg/kg/i.v.
0,1,2,4,5,6	Metotrexate	6 a 12 mg/ i.t. edad de 4 a 11 m. 12 a 23 mg/i.t edad de 12 a 36 m.
	Ciclofosfamida	20 a 70 mg/i.t. edad de 4 a 36 m.

Tabla 12.- Quimioterapia recomendada para el grado IV de retinoblastoma. (Abramson).

4.15.3. Tratamiento por etapas

El tratamiento para retinoblastoma dependerá de la etapa en que se encuentra la enfermedad, la edad del niño y su estado de salud en general.

El niño podría recibir un tratamiento que se considera estándar basado en la efectividad del tratamiento usado en varios pacientes en pruebas anteriores. No todos los pacientes se curan con terapia estándar y algunos tratamientos podrían tener más efectos secundarios de los deseados. Por estas razones, las pruebas clínicas están diseñadas para evaluar nuevos tratamientos y encontrar mejores maneras de tratar a los pacientes con cáncer.

4.15.4. Retinoblastoma intraocular

El tratamiento que reciba el niño dependerá de si el cáncer se encuentra en uno o en ambos ojos.

Si el cáncer se encuentra en un ojo, el niño podría recibir alguno de los siguientes tratamientos:

1. Cirugía para extraer el ojo (enucleación).
2. Radioterapia de haz interno o externo.
3. Fotocoagulación con un haz de luz muy fuerte, con o sin radioterapia de haz externo.
4. Criocirugía.

Si el cáncer se encuentra en ambos ojos, el niño podría recibir alguno de los siguientes tratamientos:

1. Cirugía para extraer el ojo que tenga más cáncer más radioterapia al otro ojo.
2. Radioterapia en ambos ojos.

El tratamiento para el retinoblastoma deberá planificarse después que se conozca el grado tumoral dentro y fuera del ojo. Las opciones de tratamiento consideran tanto la curación como la preservación de la vista.

Las opciones de tratamiento para el ojo afectado son:

1. Enucleación, si el tumor es masivo o si hay poca expectativa de mantener visión útil.
2. Radiación con haz externo con dosis que varían de 3500 a 4600 cGy. Debido a la necesidad de sedar a niños pequeños y los detalles intrincados de la planificación de campos, es importante la pericia especial en radioterapia pediátrica.
3. La crioterapia, que se usa además de radiación o en lugar de fotocoagulación en el caso de lesiones menores de 4 diámetros discales en la porción anterior de la retina.
4. Ocasionalmente, se emplea sola la fotocoagulación en tumores pequeños ubicados posteriormente que tienen menos de cuatro dm discales. En los pacientes con etapas tempranas de la enfermedad, generalmente se emplea la coagulación por luz además de radioterapia o donde hay recidiva limitada después de radioterapia discales.
5. Braquiterapia con placas radiactivas para las presentaciones focales unilaterales o para enfermedad recurrente después de irradiación previa con haz externo.

4.15.4.1 Enfermedad unilateral

Los pacientes con un solo ojo afectado, generalmente se encuentra que tienen afección masiva de ese ojo.

Opciones de tratamiento

Estándar:

Puesto que la mayoría de las enfermedades unilaterales son generalmente masivas (grupos IV y V) y a menudo no hay ninguna expectativa de preservar visión útil, usualmente se inicia cirugía “enucleación temprana” con excisión de un segmento largo del nervio óptico y no se administra radioterapia a la base del tumor.

Sin embargo, en los casos donde existe la posibilidad de preservar la visión debido a que los tumores son más pequeños (grupos I-III) deberá considerarse tratamiento con otras modalidades (radiación, fotocoagulación, crioterapia y braquiterapia) en vez de cirugía.. No obstante si el tumor persiste despues de esta terapia debe enuclearse.⁴⁹

Ya que una proporción de niños que presentan retinoblastoma unilateral con el tiempo pueden desarrollar la misma enfermedad en el ojo opuesto, es muy importante que los niños con retinoblastoma unilateral sean examinados periódicamente del ojo no afectado. La enfermedad bilateral asincrónica ocurre más frecuentemente en familias en que los padres están afectados.

4.15.4.2 Enfermedad bilateral

El manejo de enfermedad bilateral depende del grado de la enfermedad en cada ojo.

Opciones de tratamiento

Estándar:

Generalmente la enfermedad está más avanzada en un ojo, con menos afección del otro ojo. En este caso, la decisión usual es realizar una enucleación del ojo más afectado y tratar el ojo menos afectado con radioterapia externa de megavoltaje, con o sin otras modalidades terapéuticas como quimioterapia. Sin embargo, en pacientes afortunadamente raros con tumores simétricos bilaterales que están avanzados (grupo IV y V) existe la posibilidad de preservar la visión en ambos ojos, usando radioterapia externa de megavoltaje 4500cGy en ambas órbitas con quimioterapia concomitante. Si no se ve reacción favorable, ambos ojos deben ser enucleados para salvar la vida del niño.⁵⁸

4.15.5. Retinoblastoma intraocular

El niño podría recibir alguno de los siguientes tratamientos.^{29,102.}

1. Radioterapia al ojo, con o sin quimioterapia intratecal.
2. Quimioterapia intratecal sólo.
3. Quimioterapia sistémica. Se están evaluando nuevos medicamentos de quimioterapia en pruebas clínicas.

Un número reducido de pacientes con retinoblastoma presentan enfermedad extraocular. La enfermedad extraocular puede localizarse en los tejidos blandos que rodean el ojo o en el nervio óptico más allá del margen de resección. Sin embargo, puede ocurrir extensión

adicional al cerebro y meninges con sembrado posterior en el líquido espinal, así como enfermedad metastática distante que afecta los pulmones, huesos y médula ósea.

Opciones de tratamiento

Estándar:

No existe una terapia efectiva claramente probada para el tratamiento de retinoblastoma extraocular, aunque se han usado la irradiación orbital y la quimioterapia. En general, se ha usado terapia paliativa con radiación (incluyendo irradiación craneoespinal cuando hay afección meníngea) y/o quimioterapia intratecal con metotrexate, citarabina e hidrocortisona junto con asistencia médica de apoyo al paciente.²³

En evaluación clínica:

La meta principal de la terapia en pacientes con retinoblastoma extraocular es de mejorar la supervivencia desfavorable que se ha visto en el pasado.

Además de radioterapia a la órbita, los siguientes enfoques están en evaluación.

1. Quimioterapia sistémica. Los agentes usuales son vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina. Sin embargo, también se han usado carboplatino, ciclofosfamida y etoposido,²⁶ así como otros regímenes de combinación.²⁷ No se ha probado el uso de coadyuvantes sistemáticos. Su uso como terapia inicial para enfermedad avanzada o en casos recidivantes en un entorno clínico es continuo.
2. Quimioterapia intratecal en pacientes con la enfermedad en el sistema nervioso central o meníngeo. Los agentes más nuevos incluyen la diazicuona.

4.15.6. Retinoblastoma recurrente

El tratamiento del niño dependerá del lugar donde recurre el cáncer. Si el cáncer vuelve a un sólo ojo, se llevará a cabo una cirugía o se administrará radioterapia. Si el cáncer regresa a otra parte del cuerpo, el niño podría recibir quimioterapia.

El pronóstico para un paciente con retinoblastoma recidivante o progresivo depende del sitio y del grado de la recidiva o progresión. Se ha informado de respuestas tan elevadas como un 85% después de tratamiento con etopósido (VP-16) y carboplatino²⁷. Si la recidiva o la progresión de retinoblastoma se limita al ojo y es pequeña, el pronóstico para la vista y la supervivencia serán excelentes sólo con terapia local. Si la recidiva o progresión se limitan al ojo pero son extensas, el pronóstico para la vista será pobre, no obstante, la supervivencia continúa siendo excelente. Si la recidiva o la progresión es extraocular, entonces el pronóstico es probablemente menos del 50%. En esta circunstancia, el tratamiento dependerá de muchos factores y de las consideraciones individuales de cada paciente, el uso de pruebas clínicas puede ser un procedimiento adecuado y deberá considerarse.

4.16. COMENTARIOS TERAPÉUTICOS

El cáncer en niños es raro. Para asegurar que los pacientes reciban el mejor tratamiento posible, es imperativo el trabajo en equipo, que incorpore las habilidades del médico local, de radioterapeutas, oncólogos, hematólogos, médicos pediatras, especialistas en rehabilitación y trabajadores sociales.

Para poder lograr adelantos en el tratamiento de estos pacientes, la terapia debe llevarse a cabo en el contexto de una prueba clínica en un centro médico principal que tenga experiencia en el manejo de niños. Sólo mediante el ingreso de todos los niños con pruebas clínicas apropiadas y bien diseñadas, se podrá progresar contra estas enfermedades.

Las pautas para los centros de cáncer pediátrico y su esquema en el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer han sido perfiladas por la Academia Americana de Pediatría.²⁸

El tipo de tratamiento requerido depende tanto del grado de la enfermedad dentro del ojo, como de si la enfermedad se ha diseminado más allá del ojo, ya sea al cerebro o al resto del cuerpo.²⁹

La mayoría de los pacientes con retinoblastoma tiene extensa enfermedad dentro del ojo al momento del diagnóstico con tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina, tumores múltiples que afectan difusamente la retina, o impregnación obvia del humor vítreo. Las metas de la terapia tienen dos aspectos: curar la enfermedad y preservar tanta visión como sea posible.

Cuando el tumor es pequeño, con lesiones únicas o múltiples y el diagnóstico ha sido precoz, se puede intentar conservar la visión del ojo con medidas conservadoras con las que se puede obtener resultados prometedores.

Hoy en día, tiende a realizarse un tratamiento conservador en base a la clasificación pronóstica de Essen, que distingue también la proximidad del tumor a la mácula y a la papila.

En general, y dependiendo que se trate de los grupos I, II, III y IV, el tratamiento se efectuará utilizando fotocoagulación, crioterapia o radioterapia externa con asociación de quimioterapia según el caso. El grupo V se reservaría para la enucleación.^{5,11.}

Desgraciadamente en algunos casos, debe procederse a la **enucleación** del globo ocular afecto para intentar salvar la vida del niño, que se realizará tan suavemente como sea posible, poniendo luego un implante de hidroxiapatita, material muy biocompatible cubierto por esclera esterilizada en la cuenca oftálmica, que crece y permite el crecimiento de la órbita del niño, para proporcionar el volumen orbital y la mejora de la motilidad de la prótesis,¹⁴⁸ y llegar a la edad adulta con un grado de invalidez menor, debido a la prótesis ocular y la visión unocular.

Con la utilización de este material, la enucleación no conlleva una asimetría facial, sino que permite un crecimiento normal de la estructura facial.

En estos casos es muy importante el examen minucioso del segundo ojo a intervalos de dos meses hasta que el niño alcance los seis años de edad.² Por eso es tan importante un control de seguimiento adecuado, y es esencial que los padres reciban una buena información sobre la gravedad de la enfermedad de su hijo.

En épocas pasadas, el tratamiento del retinoblastoma en los tumores bilaterales, incluía siempre la enucleación del primer ojo con observación del segundo, el cual era enucleado en el caso de que se formara un tumor en él.¹⁰⁰ Algunos expertos oftalmólogos consideran que deben extirparse ambos ojos, para asegurar las mayores probabilidades de supervivencia, aunque algunos padres no lo autorizan¹⁹ Otros no extirpan uno de los dos ojos cuando el tumor respeta al menos la mitad del globo o si el disco óptico parece indemne.

En pacientes con afectación bilateral, se debe intentar preservar la visión útil por lo menos en un ojo utilizando radioterapia, crioterapia o ambos. Puede administrarse radioterapia bilateral desde el comienzo, debido a que es posible que el ojo aparentemente más afectado tenga una respuesta más espectacular y tenga más posibilidades de salvarse.¹⁰

Por otra parte, si un ojo está tan afectado que no conserva visión útil o bien se ha complicado con el desarrollo del glaucoma doloroso, está indicada la enucleación.

La introducción de la **radioterapia externa de megavoltaje** ha contribuido de una manera importante al tratamiento del retinoblastoma por ser un tumor radiosensible, salvando la vista y la vida de muchos niños⁸³. El alto voltaje, bien colimado de rayos X, como el producido por un acelerador lineal^{92,99} tiene distintas ventajas sobre el kilovoltaje convencional “ortovoltaje” hoy en desuso.

El **objetivo de la radioterapia** en el retinoblastoma es el control del tumor local preservando la visión.

Está **indicada** en los tumores grandes, tumores adyacentes al nervio óptico o fovea y en múltiples focos de siembras vítreas. Los tumores grandes y con siembras vítreas respondían mal a la radioterapia y requerían la enucleación.

Las **dosis de radiación** recomendadas actualmente oscilan en 180 a 200 cGy repartidas en cuatro y media a seis semanas, para dar una dosis total de 3500 a 5400 cGy. Las dosis más bajas han sido reservadas para tumores pequeños diagnosticados en fases tempranas y niños pequeños.

Las consecuencias desagradables de la radiación, es que causa una deformidad facial inaceptable de los huesos orbitarios, por retraso de crecimiento óseo, especialmente cuando se realiza en niños menores de seis meses, que plantean un problema serio en la adolescencia.¹⁴⁷. Además este tratamiento aumenta el riesgo de morir a consecuencia del cáncer inducido por la irradiación, al aumentar el riesgo de segundos tumores intraoculares, especialmente en pacientes con mutación germinal¹⁴⁸. ABRAMSON⁸⁶ a veces complementa la radioterapia con fotocoagulación o crioterapia y en su serie ha demostrado que el 75% de los tumores intraoculares tratados con radioterapia se curan y que cuando se suplementa con la crioterapia la curación asciende al 90%.

Según FORREST y SOLOWAY bastantes niños tratados con radioterapia sobreviven al retinoblastoma para desarrollar una nueva enfermedad maligna del tejido irradiado como resultado irónico del mismo tratamiento que puede haber sido responsable de la supervivencia. El periodo latente entre la radioterapia y la aparición de estos tumores secundarios malignos, principalmente sarcomas que asientan en las estructuras profundas de la cara y cráneo irradiadas, es de 4 a 30 años, aunque el 52% aparece por el décimo año de post-radiación. Su pronóstico es excepcionalmente pobre.^{49,99}

La radioterapia cráneo-espinal tiene su indicación en niños con metástasis cerebromeningeas y en niños con retinoblastoma trilateral.

La crioterapia y la fotocoagulación son útiles en tumores más pequeños, menores de 6 mm de diámetro y localizados en la parte posterior del ojo. Se puede usar como terapia primaria o como coadyuvante en tumores que se han radiado, para eliminar nuevos focos post-radiación.¹⁰⁰

- La crioterapia, usada en adición a la radiación o en lugar de la fotocoagulación para lesiones o tumores pequeños, menores de cuatro discos de diámetro situados en la porción anterior de la retina.
- Fotocoagulación ocasionalmente usada solo en tumores pequeños, inferiores a cuatro discos de diámetro, localizados en la parte posterior separado de la cabeza del nervio óptico y mácula y sin que afecte a los grandes vasos o coroides, en pacientes en primeros estadios de la enfermedad. También se usa asociada a la radioterapia o cuando hay recurrencia después de la radioterapia.

ABRAMSON⁸⁶ a veces complementa la radioterapia con fotocoagulación o crioterapia y en su serie ha demostrado que el 75% de los tumores intraoculares tratados con radioterapia se curan y que cuando se suplementa la crioterapia la curación asciende al 90%.

La braquiterapia con placas radioactivas epiescleral de iridio-192 o de plutonio durante dos a seis días, permite curar el 85% de los retinoblastomas según ALISEDA. También pueden ser tratados con placas de Iodo-125 y Rutenio-106.

Está indicado en pequeños tumores de menos de 15 mm de dm y un espesor de menos 10 mm y situados a mas de 3 mm del disco óptico o fovea, solitarios, unilaterales, en fases precoces como primer tratamiento También se usa como coadyuvante para tratar nuevos focos de tumor que aparecen después de la radioterapia externa.⁸³

Este tratamiento evita que se pierda el ojo y con la regresión del tumor se puede recuperar la visión.

Los efectos colaterales con respecto a otros tratamientos, disminuyen y no se producen hemorragias, cataratas ni retinopatía por radioterapia.

La quimioterapia según WHITE¹⁰¹ no ofrece beneficios definidos en pacientes con tumores confinados al ojo, pues su papel es pobre en el retinoblastoma intraocular por la escasa penetración de las drogas al interior debido a una membrana glicoproteica p170 y se hacen resistentes.⁸⁷

La quimioterapia se ha restringido a los pacientes con retinoblastomas extraoculares y con metástasis regional o distante y aunque ha obtenido resultados favorables, estos son desgraciadamente de corta duración. Las metástasis diseminadas responden a la quimioterapia, aunque es improbable la curación, se debe considerar también la quimioterapia en pacientes cuyos tumores afectan de forma extensa a la coroides, la esclerótica o el cuerpo ciliar¹⁰. Niños con formas extraoculares han sido tratados con quimioterapia con resultados variables, como la ciclofosfamida 47%, doxorubicina, Adriamicina 33% y vincristina 16%.

La ciclofosfamida (30 mg/kg/ i.v.), adriamicina(0,67 mg/kg/iv) y vincristina (0,05 mg/kg/ iv) cada tres semanas han sido usadas antes de la radioterapia en niños con avanzados tumores intraoculares para inducir la regresión del tumor.

El Etopósido (3,3 mg/iv) y carboplatino (16,7 mg/iv) han proporcionado un 85% de respuestas en niños con tumores extraoculares. Esta sugestiva combinación puede usarse como terapéutica coadyuvante en pacientes con enfermedad de alto riesgo.

En manos de expertos la quimioterapia de combinación y la terapia de la radiación producen supervivencias a largo plazo en gran mayoría de niños con retinoblastoma bilateral avanzado, que se moriría por la enfermedad metastásica. Si existe enfermedad residual macro o microscópica, en la órbita tras la enucleación se debe considerar la poliquimioterapia (probable incluyendo la ciclofosfamida y doxorubicina) asociada a la radioterapia de la órbita.

Los tumores pequeños con dm menor de 10 mm, también se han tratado con con quimioterapia combinando dosis de Carpoplatino seguida de una aplicación de diodos de laser dirigido sobre el mismo tumor, con resultados satisfactorios.

Actualmente se propone la quimioterapia (Carboplatino, Vincristina, Etopósido) como primer tratamiento, y las terapias locales (criocoagulación, fotocoagulación, hipertermia e incluso braquiterapia) como coadyuvantes del primero.^{35,48}

Ahora han comenzado a introducir genes mutados en células tumorales para revertirlas a normales o, al menos, destruir de una manera más fisiológica las células cancerosas. Este ensayo de **terapia génica** ya ha superado la fase de experimentación con animales. Así, en ratones se ha comprobado que se curan tumores, y ahora se está comenzando a aplicar a nivel clínico.⁴ Este reemplazamiento directo del gen RB-1 es una posibilidad terapéutica distante^{88,90}.

- Braquiterapia con placas radiactivas para cualquier foco de presentación unilateral o enfermedad recurrente que sigue a la radiación externa.
- Quimioterapia como complemento de la radioterapia en las formas extraoculares y metastásicas.

5. MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este trabajo hemos revisado las historias clínicas de un grupo de diecinueve niños afectos de Retinoblastoma, diagnosticados y/o controlados en el Servicio de Oftalmología y que estuvieron ingresados en el Servicio de Lactantes del Hospital Clínico Universitario de San Carlos de Madrid, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 1987.

También hemos revisado en el periodo de enero de 1988 y diciembre de 1996 otro grupo de niños con retinoblastoma, dieciocho de los cuales fueron estudiados, tratados y controlados en el Servicio de Oncología Infantil del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y tres en el Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

La recogida de datos de la serie de los cuarenta niños estudiados que tenían un retinoblastoma, se obtuvo de los diferentes protocolos clínicos existentes en cada caso, que incluían informes diagnósticos de oftalmología, anatomía patológica, hematología, bioquímica, genética y pruebas de imagen como ecografía ocular, angiofluoresceingrafía, radiografías de cráneo y tórax, así como tomografía axial computerizada..

En cada uno de los pacientes hemos recogido de su historia clínica los siguientes datos:

- Edad, sexo, fecha de ingreso
- Antecedentes Personales
- Antecedentes familiares
- Datos clínicos
- Exploración oftalmológica
- Datos complementarios
- Pruebas de imagen
- Estudio anatomopatológico: macro y microscópico
- Estudio genético: cariotipo y genética molecular

- Diagnóstico clínico
- Tratamiento
- Evolución y seguimiento.

5.1. Casos clínicos

1°.- MªA.C.G. Sexo:Mujer. **Edad:** 17 meses. F.Ingreso 11-8-1970.

Antecedentes familiares sin interés. Personales a los 12 meses le notan un reflejo ocular blanquecino..

Clínica:: Leucocoria bilateral.

Exploración oftalmológica: Buftalmos doloroso con megalocórnea y opacificación corneal en ojo derecho. En ojo izquierdo se observa reflejo de gato amaurotíco. Oftalmoscopia de ojo derecho no se puede ver. Ojo izquierdo masa gliomatosa con hemorragias que cubren todo el fondo de ojo.

Datos complementarios..Análisis de sangre normal, Medulograma y LCR con células blásticas..

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales.

Anatomía patológica. Macroscopica: Globo ocular derecho que al seccionarlo sale a presión un contenido espeso de color pardo, junto con algunos grumos de aspecto esfacelado. Una vez abierto el cristalino aparece rechazado hacia delante no existiendo cámara anterior. La cámara posterior aparece ocupada por el contenido antes citado que se adhiere a la pared, no observandose ninguna estructura, unicamente en una zona se observa un engrosamiento de dicha pared de color blanquecino.

Microscópica: Toda la circunferencia ocular presenta una neoformación constituida por células pequeñas con núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma. Las mitosis son abundantes y atípicas, sin formaciones rosetoides.

Diagnóstico:: Retinoblastoma bilateral endoftitico

Tratamiento:: Enucleación globo derecho el 12-8-70. El ojo izquierdo no se enuclea por negativa de los padres y se recomendó radioterapia en dicho ojo..

Evolución: Falleció el 21-11-71..

2°.- C.M.P. Sexo: Mujer. **Edad :**12 meses. F.Ingreso. 7-6-1972

Antecedentes familiares y personales sin interés

Clínica: Leucocoria en globo ocular izquierdo.

Exploración oftalmológica: Reflejo de ojo amaurotíco. En oftalmoscopia se ve masa blanquecina brillante con vasos retinianos.

Datos complementarios. Análisis de sangre, medulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de tórax y cráneo normales.

Anatomía patológica. Macroscópica: Masa tumoral de aspecto blanquecino que asienta en la porción posterior de la cámara vitrea, que asienta y levanta la retina, desplazando el humor vitreo hacia delante.

Microscópica: Esta neoformación está constituida por células de mediano tamaño y núcleos muy hipercromáticos e isomórficos con abundantes mitosis atípicas. Se aprecian muchos vasos sanguíneos, viéndose a veces rodeados por células tumorales constituyendo pseudorosetas. La tumoración sobrepasa la lamina cribosa invadiendo la porción más proximal del nervio óptico, pero respeta la coroides y demás estructuras. .

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico unilateral, indiferenciado, exoftico en ojo izquierdo.

Tratamiento: Enucleación del ojo el 19-6-1972.

Evolución. La última revisión realizada el 14-10-1985 es normal y sin recidiva.

3°.- **J.M.G. Sexo:** Varón. **Edad:** 3 años. **F.Ingreso** 30-8-1972.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica: Signo más precoz, leucocoria en globo ocular derecho.

Exploración oftalmológica: Ojo derecho: Masa blanquecina que se observa a través de la pupila dilatada. Por oftalmoscopia se ve la neoplasia blanquecina de aspecto algodonoso que ocupa la zona temporal. Ojo izquierdo: Se ve también una masa blanquecina de 3 diámetros pupilares a las 6 horas.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y orina normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de cráneo y agujeros ópticos sin alteraciones, aunque el agujero derecho está adelgazado en el borde inferior.

Anatomía patológica. Macroscópica: Se recibe un globo ocular seccionado a la mitad, diámetro 2 cm y 4 mm de nervio óptico seccionado. En la cámara del cuerpo vitreo existe una formación blanquecina en parte fasciculada que crece rechazando el humor vitreo y rechaza al cristalino y despega amplias zonas de la retina. Por delante la neoplasia sobrepasa los cuerpos ciliares, engloba el cristalino que aparece necrosado, invade cámara posterior y empuja el iris hacia delante.

Microscópica: Se observan extensas áreas de necrosis y hemorragia. Las células tumorales son de pequeño tamaño, núcleo hipercromático redondeado y se agrupan en torno a vasos sanguíneos, dando una imagen nodular a pequeño aumento. En otras áreas adoptan crecimiento difuso, en sabana. No se observa formación de rosetas y no se evidencia infiltración tumoral en el nervio óptico.

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral indiferenciado y exoftico.

Tratamiento: Enucleación de globo ocular derecho el 5-4-72. y fotocoagulación en globo ocular izquierdo. El 17-5-72 se aplica TEM.

Evolución: En diciembre del 72 se observa en ojo izquierdo una neoformación caracterizada por placa de fotocoagulación. En el centro se ven dos formaciones, la inferior se fotocoagula con I⁷³. En noviembre del 74 se vuelve a fotocoagular la masa pequeña y en noviembre del 77 han cicatrizado totalmente. En mayo del 79 en

la zona inferotemporal se observa una zona de atrofia amarilla. La pupila y los vasos están normales. En la última revisión no se observa ningún nuevo foco. Cicatrización total.

4°.- F.B.C. Sexo: Varón. **Edad** 18 meses. **F.Ingreso** 2-2-1974

Antecedentes familiares: Historia familiar: Tía paterna. cáncer de mama.. **Personales:** Sarampión.

Clínica: Leucocoria en globo ocular izquierdo.

Exploración oftalmológica: Ojo izquierdo ocupado por una masa blanco grisacea que ocupa la cámara posterior. Reflejo amaurotico de ojo de gato.

Datos complementarios. Hemograma, SMA, Medulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular de 1.5 cm de diámetro que muestra un gran ensanchamiento de la papila y prominencia de la córnea. Al corte la mayor parte de cámara posterior aparece ocupada por una neoformación de consistencia friable y color blanquecino.

Microscópico: La cámara vitrea aparece ocupada por una tumoración de gran densidad celular. Dichas células poseen núcleos ovales muy basófilo y citoplasma escaso y frecuentemente se disponen en imágenes típicas de rosetas. En los cortes estudiados no aparece invasión del nervio óptico.

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico unilateral.

Tratamiento: Enucleación de ojo izquierdo.

Evolución. En la última revisión del 3-6-85 el fondo de ojo derecho era normal.

5°.- D.V.B. Sexo: Varón. **Edad:** 19 meses **F.Ingreso** 14-1-1976.

Antecedentes familiares y personales sin interés..

Clínica: : Leucocoria en globo ocular izquierdo apreciada por su madre hace tres meses..

Exploración oftalmológica: Ojo izquierdo: Se observa una masa situada en cámara vitrea que desprende la retina. Ojo derecho: Se aprecia una pequeña masa que parece proceder de retina y que invade parte de cámara posterior. Reflejo de ojo amaurotico.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales..

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y agujeros ópticos normales.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular izquierdo de tamaño normal, cuya región iridopupilar está muy obliterada con una amplia decoloración blanco-grisácea. Al corte la región posterior del cuerpo vitreo contiene una neoformación blanquecina, sólida., de bordes ondulantes de 1,3x1,2 cm. Los planos de corte no muestran penetración de esclera por la neoplasia.

Microscópica: Tumor primario de estirpe neuronal y crecimiento endofítico, constituido por masa densa de unidades celulares portadoras de núcleo redondo hiper cromático y citoplasma escaso, formando rosetas y fleurettes. Mitosis moderadas. La necrosis isquemica produce un patrón panorámico con preservación de manguitos y rodetes tumorales perivasculares. No diseminación transocular ni al nervio óptico.

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral, en ojo izquierdo crecimiento endofítico con diseminación vítrea.

Tratamiento: Enucleación globo ocular izquierdo. Fotocoagulación en el derecho.

Evolución: La última revisión conocida efectuada en el año 1978 no evidencia nuevos focos tumorales.

6°.- J.I.G. Sexo: Varón. **Edad:** 18 meses.. F.Ingreso 18-3-1976.

Antecedentes familiares:: Madre fue enucleada a los dos años, superviviente de retinoblastoma y tío materno falleció a los dos años de edad por un glioma. **Personales:** A los doce meses comienza con un estrabismo en ojo derecho.. .

Clínica: Estrabismo convergente en globo ocular derecho desde hace seis meses.

Exploración oftalmológica: Ojo derecho: Ocupado por masas grisáceas, mamelonadas que llegan hasta la cara posterior del cristalino. Ojo izquierdo: Masa yuxtapapilar de coloración grisácea de 4 a 5 diámetros papilares. Papila ligeramente blanquecina. Los vasos temporales superiores se ven rechazados hacia el lado temporal

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de agujeros ópticos sin alteraciones. Radiografía de cráneo pérdida de borde superoexterno de la órbita derecha. Resto sin alteraciones. Angiofluoresceina: Zona papilar y región suprapapilar con tiempos vasculares retardados. Llamativa tortuosidad vascular a nivel papilar y sobre zona fotocoagulada. Límites precisos de atrofia corioretiniana sobre sector superior donde se aprecia fluoresceina intensa que compromete vitreo. la prueba muestra dos intensidades fluorescentes, una vitrea y otra tumoral.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular con tumoración blanco amarillenta y aspecto granuloso, de consistencia blanda.

Microscópica: Neoformación celular de núcleos hipercromáticos grandes que forman típicas rosetas en todo el tumor, patognomónica de retinoblastoma. Infiltración superficial de la cabeza del nervio óptico por células redondas y pequeñas de procedencia tumoral.

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral.

Tratamiento: Enucleación de globo ocular derecho el 23-3-1976 y Fotocoagulación en ojo izquierdo con cuatro sesiones. Parece que se ha detenido la evolución de la tumoración, aunque existe una zona prominente retiniana, la cual se vuelve a fotocoagular con Xenon en febrero de 1977 y al año siguiente sexta sesión de fotocoagulación.-.

Evolución:. En septiembre de 1981 aparición de nuevos focos que son tratados con Crioterapia y Fotocoagulación.

7°.- D.G.C. Sexo: Varón. **Edad** 18 meses. F.Ingreso. Marzo de 1976

Antecedentes familiares:: Tio materno murió de tumor cerebral y un abuelo de cáncer. **Personales:** sin interés.

Clínica: Midriasis en globo ocular derecho.

Exploración oftalmológica. Reflejo luminoso en ojo derecho.

Datos complementarios. Hemograma y LCR normales.

Pruebas de imagen: Radiografía de cráneo normal.

Anatomía patológica. Retinoblastoma con formación de rosetas que crece exofíticamente infiltrando el nervio óptico.

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico unilateral. Exofítico en ojo derecho.

Tratamiento: Enucleación de ojo derecho en abril de 1976.

Evolución. La última revisión en 1985, el fondo de ojo izquierdo no presentaba alteraciones.

8°.- B.M.V. Sexo: Mujer. **Edad:** 2 años y 9 meses. F.Ingreso 21-9-1977.

Antecedentes familiares: Consanguinidad de los padres. Madre hipotiroidea. Personales: Pasó sarampión.

Clínica: Estrabismo endotrópico en ojo derecho.

Exploración oftalmológica. Ojo derecho: La retina se encuentra levantada en dos grandes bolsas inferiores y en otra superotemporal. En el sector superonasal se aprecia un foco blanquecino del tamaño de unos dos diámetros papilares que es sospechoso de neoformación tumoral. Ojo izquierdo: En la periferia y en el cuadrante nasal inferior se observa una masa blanquecina de 1,5 diámetro papilar sospechosa de retinoblastoma.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales. Discreta anemia microcítica.

Pruebas de imagen. Radiografía de cráneo y de tórax sin alteraciones. Gammagrafía ósea normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular derecho cuya cámara posterior está ocupada totalmente por una masa de aspecto cerebroide.

Microscópica: Histologicamente se comprueba la existencia de una neoformación que se origina en la lámina retiniana, formada por acúmulos semiesféricos de células centradas por vasos de tipo arteriolar con proliferación endotelial en su interior, con frecuentes focos necróticos. Las células tumorales son muy indiferenciadas, identificándose tan solo el núcleo y escasa fibrillas intercelulares. El nervio óptico y la esclerótica no tienen infiltración tumoral.

Diagnóstico:: Retinoblastoma bilateral indiferenciado.

Tratamiento:: Enucleación globo ocular derecho. Fotocoagulación con impacto en vasos y Crioterapia en ojo izquierdo.

Evolución:: La última revisión efectuada el 17-10-1985 era normal y no se observaban nuevos focos.

9°.- D.F.M. Sexo: Varón. **Edad:** 17 meses. F.Ingreso 21-6-1978.

Antecedentes familiares sin interés. Personales: Pasó tosferina al año de edad.

Clínica:: Leucocoria en ojo derecho.

Exploración oftalmológica: Ojo derecho: Coloración blanquecina en el iris. Reflejo de ojo de gato amaurótico. Ojo izquierdo: Se aprecia tumoración incipiente, la pupila reacciona perezosamente. En zona nasal se ven áreas grisáceas.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Gammagrafía ósea normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular derecho de un tamaño habitual que externamente no muestra alteraciones. Al corte presenta toda la cámara posterior ocupada por una masa blanquecina de aspecto tumoral y consistencia blanda, que está fusionada con la retina.

Microscópica. La tumoración está formada por células de talla mediana, núcleos hipercromático y escaso citoplasma, que se disponen en masas compactas sin ordenación alguna excepto en las proximidades de los vasos que los rodean formando pseudorosetas. Hay siembra vitrea pero sin infiltración del nervio óptico..

Diagnóstico:: Retinoblastoma bilateral.

Tratamiento: Enucleación del globo ocular derecho. Criocoagulación en globo ocular izquierdo. Quimioterapia con citostáticos. Por extensión de las lesiones se administra además Telecobaltoterapia externa..

Evolución. Desconocida

10°-- J.I.G.G. Sexo: Varón. Edad: 4 años. F.Ingreso 28-8-1978

Antecedentes familiares y personales sin interés.

Clínica:: Estrabismo endotrópico en globo ocular izquierdo.

Exploración oftalmológica. Pupila del ojo izquierdo desplazada; goniosinequia en zona temporal con pequeña exudación en el mismo borde. Por oftalmoscopia en el ojo izquierdo se observa desprendimiento de retina que da la impresión de ser secundario. Las lesiones vasculares y hemorrágicas de la parte externa e inferior con la neovascularización del iris y la goniosinequia establecida podría hacer sospechar de un desprendimiento de retina secundario a una uveítis de etiología desconocida. Podría tratarse de una enfermedad de Coats o angiomatosis por la unilateralidad y las lesiones retinianas se cree que es un retinoblastoma.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de órbita y agujeros ópticos normales. TAC: Aumento uniforme de densidad del globo ocular izquierdo sin que aparezca afectación del nervio óptico.Gammagrafía ósea normal..Ecografía abdominal normal.

Diagnóstico:: Retinoblastoma esporádico unilateral.

Tratamiento: Enucleación.

Evolución. Desconocida

11°.- M.R.S. Sexo varón. Edad 18 meses. F. Ingreso 18-6-1981

Antecedentes Familiares y .Personales sin interés..

Clínica. Estrabismo inconstante, endotrópico en ojo izquierdo..

Exploración oftalmológica. Segmento anterior normal, no células tumorales aparentes en cámara anterior. Fondo de ojo: Ojo derecho: zona de levantamiento, de color blanco nacarado, periférico, entre 3.3 y 5.3. Ojo izquierdo: aparecen cuatro masas grandes tumorales, de características similares al visualizado en ojo derecho, pero con zonas evidentes de calcificación, que ocupan todo el globo ocular. . No exoftalmos.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Médula ósea, Orina. ECG y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y abdomen normales; de cráneo: hendidura esfenoidal izquierdo desdibujada, con aumento del tamaño del agujero óptico izquierdo con respecto al derecho. TAC: sin alteraciones en el nervio óptico. Gammagrafía ósea y hepática normales. Eco ocular Ojo derecho una tumoración densa aislada en cuadrante nasal inferior.

Ojo izquierdo: lleno de masa tumoral con calcificaciones.

Anatomía patológica. Macroscópica:: Retinoblastoma exofítico con diferenciación en rosetas y estructuras fotoreceptores. sin infiltración focal de coroides ni extensión epibulbar, ni al nervio óptico.

Diagnóstico. Retinoblastoma bilateral: ojo derecho, estadio II, ojo izquierdo estadio V.

Tratamiento. Enucleación ojo izquierdo en junio 1-8-81, ojo derecho: radioterapia y quimioterapia vac-dtic (2años) hasta Noviembre de 1983.

Evolución. En: Julio 88 se encontraba bien.

12°.- J.R.R. Sexo varón. **Edad.** 4 años y 8 meses. **F.** Ingreso 17-10-1981.

Antecedentes Familiares sin interés. **Personales:** Parada cardíaca en periodo expulsivo. Crisis generalizada. Encefalopatía connatal por anoxia neonatal. con retraso psicomotor e hidrocefalia congénita.

Clinica. Opacificación corneal en ojo derecho. Mal estado general y de nutrición. Retraso psicomotor.

Exploración oftalmológica. Ojo derecho: enrojecido con opacificación corneal. Ojo izquierdo: cámara anterior ocupada por un fluido espeso de coloración marrón, con hiperemia conjuntival no muy acentuada, sin secreciones. Hipertensión ocular.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, y médula ósea normales.

Pruebas de imagen. Ecografía ocular: El ojo con máxima sensibilidad aparece totalmente ocupado permaneciendo a intensidad menor una zona densa esférica en cuerpo ciliar. TAC: recidiva tumor. Gammagrafía ósea: y hepática normal.

Anatomía patológica. Macroscópica:. Ojo derecho: mide 2,5x2,3 cm. Presenta área blanquecina en la pupila. Se corta a ese nivel apareciendo toda la cavidad del globo ocupada por tejido blanquecino que presenta áreas negruzcas de aspecto hemorrágico. El cristalino aparece luxado hacia un lado y se identifica como la mancha blanquecina vista a través de la córnea. La cámara anterior está colapsada por tumoración desarrollada en cavidad vítrea.

Microscópica: La tumoración descrita es una proliferación difusa de células pequeñas con abundantes vasos en cuyo entorno el tumor se halla mas conservado estando el resto necrosado con áreas de hemorragia y muchas calcificaciones. Las células tumorales son redondas de escaso citoplasma. Levemente eosinófilo y núcleo redondo, hiperromático o cromatina densamente granular en el que no se observa nucleolo. Hay muchas mitosis. La tumoración se extiende ocupando cámara vítrea, infiltra cámara anterior y posterior luxando cristalino e infiltrando coroides. Hay hemorragia intensa en el tracto uveal e inflamación aguda que también se observa en esclera y córnea. Hay pigmento melánico en vecindad de procesos ciliares y del iris destruido.

Diagnóstico. Retinoblastoma indiferenciado con invasión de ambas cámaras y tracto uveal. Luxación cristalino. Panoftalmítis. No se puede determinar si hay invasión n. óptico.

En sept. 81 Retinoblastoma ojo derecho. estadio IV.

Tratamiento. Enucleación de ojo derecho y quimioterapia..

Evolución: Enero 82. Recidiva local: reintervención y poliquimioterapia:. VAD-TIC.

Falleció.

13°.- J.P.G. Sexo:Varón. Edad:12 meses. F.Ingreso 19-10-1981.

Antecedentes familiares y personales sin interés.

Clinica: Estrabismo exotrópico en ojo izquierdo.

Exploración oftalmológica: Fondo de ojo izquierdo con desprendimiento de retina que parece secundario a una tumoración. En la parte superior se observan neoformaciones vasculares, con vasos apelonados, dilatados, hemorragias y exudados. La gran masa blanco grisacea está dividida en su parte anterior en dos más prominentes con formaciones vasculares dilatadas y shunt vasculares. No exudados tipo Coats.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y SMA12 normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de agujeros ópticos sin alteraciones, salvo pequeño alargamiento del izquierdo.

Anatomía patológica. Macróscopica: Globo ocular de tamaño y forma normal, que al corte presenta en cámara vitrea una tumoración blanquecina de un cm de espesor, superficie lobulada con zonas puntiformes rojizas y que ocupa los dos tercios posteriores de la región con desprendimiento de retina.

Microscópica: Histologicamente se trata de una tumoración derivada de la retina que la infiltra y reemplaza en gran parte. Tiene gran densidad celular con zonas de necrosis. Las células pequeñas, redondeada, de núcleo hiperromático y escaso citoplasma se agrupan alrededor de los vasos, adoptando disposición en rosetas. No afecta la esclerótica ni el nervio óptico.

Diagnóstico:: Retinoblastoma esporádico unilateral de ojo izquierdo.

Tratamiento:Enucleación.

Evolución. Al año de la intervención la exploración oftalmológica es normal.

14°.- J.M.M. Sexo varón. Edad 10 meses. F. Ingreso 28-1-1982.

Antecedentes Familiares: Tío paterno murió de epilepsia y dos tíos maternos murieron del corazón. Personales sin interés

Clinica.: Leucocoria en ojo izquierdo..

Exploración oftalmológica. Reflejo de ojo de gato amaurótico.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. TAC: Dilatación de agujero óptico.

Anatomía patológica. Macroscópica. Ojo izquierdo:Tumoración blanquecina de aspecto granular que crece hacia la cavidad vitrea. El nervio óptico está engrosado.

Microscópica.: El crecimiento es fundamentalmente endofítico y desprende la retina. Se observan retinoblastos.

Diagnóstico: Retinoblastoma en ojo izquierdo que invade nervio óptico (borde quirúrgico) estadio V.

Tratamiento. Enucleación de ojo izquierdo Radioterapia y quimioterapia.

Evolución. Se desconoce:

15°.- O.S.N.Sexo varón. **Edad** 23 meses. F.Ingreso 8-6-1982.

Antecedentes Familiares y personales: cuando tenía 9 meses la madre le nota una mancha blanca en un ojo..

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo. Hepatomegalia de 4 cm.. Masas en cráneo y cara superficial de tamaño 2-8 cm. dura y adherida a planos profundos. Tumoraciones preauriculares bilaterales de diferente tamaño, duras y no dolorosas.

Exploración oftalmológica. Ojo izquierdo: exoftalmos y ptisis bulbi y masas conjuntivales que sale por saco conjuntival acompañándose de tumoraciones múltiples en cabeza. Ojo derecho con tumoración blanquecina.

Datos complementarios. Hemograma y EEG normal. Médula ósea y LCR con blastos

Pruebas de imagen. TAC: Afectación de estructura ósea en cráneo facial (metástasis). Ecografía de abdomen normal. Gammagrafía de esqueleto: discreto acumulo patológico de la actividad a nivel región periorbitaria izquierda.

Anatomía patológica. Macroscópica: Ojo de 2 cm de diametro. El polo anterior es de coloración blanquecino-verdosa con una ulceración de 0,5 cm de diámetro, presenta en una de sus caras una formación nodular de 1 cm de diámetro. Al corte consistencia blanda toda la cavidad vitrea del ojo está ocupada por una masa de aspecto abigarrado con áreas blanquecino amarillento y rojizas.

Microscópica. Histologicamente se aprecia una neoplasia densamente celular cuyos elementos son de pequeño tamaño, núcleo redondeado muy cromático y citoplasma escaso. La tumoración crece difusamente con formación de algunas rosetas, e infiltra ampliamente los tejidos periorbitarios. Hay focos de necrosis con calcificación.

Diagnóstico.: Retinoblastoma bilateral metastásico.

Tratamiento. Enucleación tardía de ojo izquierdo el 11 de junio de 1982 por negación de los padres. Quimioterapia: Vincristina, adriamicina, gemtina, D-tic, Metotrexato intratecal. Radioterapia externa.

Evolución.: El globo se atrofia y llega ptisis bulbi. Fallece en 1982.

16°.-C.D.V. Sexo:Mujer. **Edad:**4 meses. F.Ingreso 3-9-1982.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica: Signo más precoz, leucocoria en ojo izquierdo..

Exploración oftalmológica: Ojo izquierdo con tumoración del tamaño de una lenteja a nivel macular. Ojo derecho con neoformación blanquecina prominente, no vascularizada ni calcificada en la región nasal inferior a 4 ó 5 diámetros papilares que aparecen al mes de la tumoración de ojo izquierdo.

Datos complementarios. Hemograma,, SMA, mielograma y LCR normales,

Pruebas de imagen. Radiografía de cráneo y agujeros ópticos normales.

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral que no infiltra nervios ópticos..

Tratamiento: Enucleación del globo ocular izquierdo en 10-82. En noviembre del mismo año fotocoagulación con láser en globo derecho y Quimioterapia con vincristina y ciclofosfamida, ya que la adriamicina se suspende por mala tolerancia.

Evolución: En 1983 se destruye la masa observada en ojo derecho por Criocoagulación. En 1984 aparecen nuevos vasos de neoformación en la zona tumoral. Se le aplica Fotocoagulación con xenon y Crioterapia. En 1987 se va a Nueva York donde es tratada con placa de Cobalto. Sigue mostrando restos pigmentarios del vítreo., pero sin actividad. No presenta adenopatías.

17°.- VJ. GM. S. Sexo varón. **Edad** 3 meses. F.Ingreso 6-12-1982.

Antecedentes Familiares:Prima anencéfala. **Personales:** Estrabismo discreto desde el nacimiento, abundantes secreciones lacrimales.

Clínica, Córnea de mayor tamaño en ojo derecho.

Exploración oftalmológica. Pupilas isocóricas. Reflejos normales, aumento de curvatura corneal derecha. (12 mm.) con esclera distendida.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC:, Medulograma, Orina y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de cráneo y tórax: normales. No se ve bien el agujero óptico derecho.Ecografía de : globo ocular ocupado por masa que viene de hemisferio temporal.

TAC. Globo ocular derecho ocupado por calcificación muy densa.. Gammagrafía hepática normal.

Cariotipo 46 XY normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular derecho que no presenta alteraciones externas al corte aparece retina desprendida y en uno de sus lados existe una masa con crecimiento exofítico entre retina y esclera. Esta masa es blanquecina y de aspecto granular. La retina está desprendida, formando un tunel en la zona central.

Microscópica: En el espesor de la retina se observa una proliferación de células con núcleos grandes y citoplasma escaso, que exhiben frecuentes figuras de mitosis atípicas. Las células se disponen preferentemente en nódulos centrados por vasos. Entre ellos se observan áreas de tejido fibroso. Las células entre sí se disponen formando ocasionalmente pequeñas rosetas en torno a un centro virtual no cavitado. El área tumoral crece en el espesor de la retina desprendiéndola de coroides con abundante fluido edematoso en su torno. No infiltración tumoral de esclera ni n.óptico aunque éste presenta degeneración cavernosa. Retinoblastoma con escasa diferenciación en rosetas sin infiltración epibulbar.

Diagnóstico.: Retinoblastoma esporádico en ojo derecho. Estadio IV-V de Resse..

Tratamiento. Enucleación de ojo derecho el 28-12-82 - Irradiación con electrones de acelerador lineal combinado con fotones. Radioterapia local (46 Gy) hasta 16-02-83. Quimioterapia: vincrisul, adriamicina, D-Tic y genoxal). Oct.-1984.

Evolución. El 29 de junio de 1998 se encontraba bien de salud y bien adaptado a su medio ambiente.

18°.- E.R.O. Sexo varón. **Edad** 10 meses. **F.Ingreso** 7-3-1983.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica. Estrabismo ojo izquierdo convergente, dificultad visual desde que nació.

Exploración oftalmológica. Ojo izquierdo: Desprendimiento de retina completo.

Ojo derecho: Desprendimiento de retina completo con aspecto de masa con depósitos blancos.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Médulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. :Ecografía de ojo izquierdo: Imagen de masa en vítreo que proviene de retina posterior y que ocupan las 3/4 partes del vítreo.Radiografía y TAC: depósitos calcáreos en las masas tumorales y no afectación aparente del nervio óptico. Gammagrafía ósea: Normal.

Cariotipo 46 XY normal, así como el de los parientes más próximos.

Anatomía patológica. Macroscópica:Ojo derecho: Sin alteraciones macroscópicas externas que al corte presenta en polo posterior y en continuidad con la retina a la que desprende parcialmente una tumoración blanquecina de aspecto ligeramente granular y consistencia blanda. Tumor maligno de células pequeñas compatibles con retinoblastoma.

Ojo izquierdo: superficie externa alterada. Tumoración blanquecina de aspecto granular al corte en continuidad con la retina a la que desprende en su totalidad, habiendo quedado situada en línea media del vítreo. La tumoración crece hacia cavidad vítreo. El nervio óptico aparece irregularmente engrosado.

Microscópica: Zona basal y parte apical del citoplasma bien delimitada, dejando una luz central que, con frecuencia, aparece parcialmente ocupada por prolongaciones celulares. El tejido tumoral muestra extensas áreas de necrosis. El crecimiento es predominantemente exofítico desprendiendo la retina parcialmente. En áreas de la retina alejadas de la tumoración se observan células tumorales en su superficie y ocasionalmente tapizando la capa más externa de la retina desprendida. No se encuentran afectadas en cámara anterior y posterior, el tracto uveal ni la esclera. Un pequeño fragmento de 2 mm. de n.óptico que se extiende junto al globo ocular no muestra infiltración tumoral. Ojo izquierdo ocupando en porción central de la cavidad vítreo se observa un crecimiento tumoral de características idénticas al lado derecho. El crecimiento es exofítico no infiltra la cámara anterior ni posterior ni esclera. Nervio óptico no infiltrado. Ojo derecho: Naciendo del polo posterior de la retina se observa una tumoración de densidad celular elevada, cuyos elementos son de pequeño tamaño y muestra unos núcleos hipercromáticos, denso redondeados u ovalados, son frecuentes mitosis. Los citoplasmas son escasos y eosinófilos con frecuencia las células se disponen en rosetas con núcleos en zona basal.:

Diagnóstico. Retinoblastoma bilateral exofítico. en estadio V, de Reese-Essen..

Tratamiento.: Eucleación bilateral. el 18-03-83. Radioterapia local (40 Gy). Quimioterapia: (ADM, VCR, CTX, D-Tic) 18 m. Hasta 12-1984.

Evolución.: Celulitis periorbitaria derecha. 04-07-84. El 13-01-86 alta.

19°.- P.G.S. Sexo mujer. **Edad** 3 meses. F.Ingreso 1-12-1983.

Antecedentes Familiares: El padre trabaja con tóxicos tipo pegamento. La madre tuvo que ser tratada en el primer trimestre de gestación con espiramicina por aparición de títulos altos de anticuerpos antitoxoplasma. Personales sin interés.

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo. Exploración clínica general: sin interés.

Exploración oftalmológica: Reflejo amaurotico de gato y desprendimiento de retina en ojo izquierdo..

Datos complementarios: Hemograma, SMAC, Medulograma y LCR normales. Alfa-fetoproteína negativa y CEA 4,45 ngs/ml..

Pruebas de imagen: Radiografía cráneo, tórax, huesos largos normales. TAC craneal: tumoración intraocular de densidad aumentada en ojo izquierdo. Ecografía abdominal normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular con diámetro 2.1 cm. y transverso 1.8 cm. La cámara vítrea está sustituida por una masa irregularmente esferoidea de 1.4 cm. de diámetro, adherida a polo posterior. La masa es blanquecina, blanda y de aspecto granuloso.

Microscópica: Neoplasia formada por células de núcleos hipercromáticos con frecuentes mitosis. Se forman abundantes rosetas de Flexner-Wintersteiner (que indican un pronóstico más favorable). Hay focos intratumorales de calcificación distrófica. El tumor está en un estadio V de la clasificación de Reese y Bedford. No hay infiltración microscópica de la úvea ni del nervio óptico.

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico en ojo izquierdo. de grado V. de Resse.

Tratamiento: Enucleación ojo izquierdo el 6-12-1983.

Evolución. Alta el 21-12-83 en buen estado. El 24-4-84 ojo derecho: Papilas, vasos y laminas internas normales. 5-7-84 La exploración del ojo derecho no presenta ninguna alteración. 21-1-88 Ojo derecho: La exploración oftalmológica se encuentra dentro de límites normales. 16-12-93 La revisión oftalmológica es normal y no presenta alteración de las estructuras oculares. Zona hiperpigmentada inferior.

20°.- L.M.T. Sexo mujer. **Edad.** 3 años. F.Ingreso 28-12-1983.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica. Leucocoria ojo izquierdo y amaurosis.

Exploración oftalmológica. Leucocoria, ausencia de reflejo fotomotor y amaurosis izquierda. Abundantes masas blancas en vítreo, más densas en hemisferio temporal, que parecen provenir de la retina con pequeños flóculos densos que flotan en el vítreo.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC y LCR. Médula ósea: Discreta infiltración blástica, no células neoplásicas.

Pruebas de imagen. Radiografía de tórax y cráneo normales. Gammagrafía hepática y ósea: normales. TAC: imagen hiperdensa en globo ocular izquierdo sin afectación de órbita ni de canal óptico. Ecografía ocular: Imagen densa hiperecogénica de bordes irregulares que ocupa 1/3 de la cámara vítrea, origen retiniano con abundantes ecos aislados en vítreo.

Anatomía patológica. Macroscópica: No alteración en superficie exterior. Tumoración blanquecina y granular de consistencia friable que está implantada en lado temporal de la retina alcanzando hasta 0.2 cm. del iris y mide 1.3x0.8 cm. La retina está desprendida en su porción posterior en aproximadamente 0.4 cm. de extensión hasta salida del nervio óptico. En el lado nasal no alt. cámaras anterior y posterior no alteraciones.

Microscópica: Proliferación neoplásica originada en retina constituida por núcleos pequeños redondeados e hipercromáticos con citoplasmas mal definidos, se observan frecuentes mitosis y hay moderado componente necrótico muy ocasionalmente rosetas. El segmento del nervio óptico no aparece infiltrado por tumor.

Diagnóstico. Retinoblastoma endofítico e indiferenciado en ojo izquierdo, estadio V de Reese con siembra vítrea

Tratamiento.: Enucleación en 1983. Radioterapia Co60 y acelerador lineal. Quimioterapia. En julio de 1985..

Evolución. El 29 de junio de 1998 se encuentra bien y no ha tenido ninguna otra afección..

21°.- **K.V.M. Sexo** mujer. **Edad.** 4 meses F.Ingreso 12-2-1984.

Antecedentes Familiares sin interés. Personales: Retraso del desarrollo psicomotor..

Clínica. Leucocoria en ambos ojos.

Exploración oftalmológica. Manchas blanquecinas en ambos ojos con reflejo luminoso.

Datos complementarios. Hemograma, médula ósea y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. TAC: Masas blanquecinas en cámara vítrea de ambos globos oculares, con pequeñas calcificaciones. **Cariotipo.** En todas las metafases estudiadas se observa una deleción intersticial de un cromosoma del par 13. Diagnóstico citogenético: 46XX (13q). .

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral

Tratamiento: Enucleación ojo izquierdo a los 4 m. y el derecho a los 15 m.

Evolución: En septiembre de 1987 Crisis convulsivas. En febrero de 1997 Conjuntivitis purulenta y Celulitis preseptal.

22°.- **A.M.O. Sexo** varón. **Edad** 3 meses. F.Ingreso 25-4-1984.

Antecedentes Familiares: Primo hermano malformación vertebral. Personales: Cefalohematoma en parto.

Clínica Estrabismo endotrópico en ojo izquierdo.

Exploración oftalmológica. Segmento anterior normal medios transparentes normales. Estrabismo no constante de ojo izquierdo de angulo variable. Fondo ojo: masa blanca de aspecto tumoral sin anomalías vasculares justificante de la misma que proviene de retina nasal (desde ecuador hasta ora serrata), haciendo protusión en vítreo del que ocupa más parte anterior 2/3 aprox dejando libre la posterior. No se observa siembra vítrea.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC y LCR normales. Fosfatasa alcalina 355 U. Médula ósea: En microscopio electrónico infiltración por células inmaduras linfocitosis y eosinofilia bien diferenciado. (Por microscopio electrónico).

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y de cráneo normales. T.A.C.: Masa hiperdensa en polo posterior del ojo, afectando globo ocular, observándose unas discretas imágenes hiperdensas en su interior que son calcificaciones. Gammagrafía ósea normal.

Cariotipo. 46 XY normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Tumoración blanquecina en ojo izquierdo, de aspecto granular y crecimiento exofítico, localizada en cavidad vítrea adherida a retina que la desprende.

Microscópica: Histológicamente presenta abundantes células redondeadas hiper cromáticas con pequeños nucleólos rodeados de citoplasma eosinófilo.

Diagnóstico. Retinoblastoma en ojo izquierdo, Estadio V. de Reese.

Tratamiento. Enucleación. Quimioterapia durante 18 meses. VCR+D-Tic+CFM. Radioterapia con Cobalto 60.

Evolución. Hepatopatía post-quimioterapia. En la revisión realizada el 9-12-96 la exploración oftalmológica fue normal. El 29 de junio de 1998 se encuentra bien.

23°.- AMª.B.G.Sexo mujer. **Edad** 2 años. F.Ingreso 11-7-1984.

Antecedentes Familiares:..Madre tuvo colesteatoma. Personales sin interés.

Clínica. Leucocoria en ojo derecho.

Exploración oftalmológica.: Ojo derecho: masa en cuadrante nasal interior endofítica de color blanco nacarado sin vasos en la superficie de forma globulosa con un vértice filiforme de unos 10 diámetros papilares y que ocupa en la eco la mitad del diámetro a.p. del globo en ese sector nasal. No afecta papila ni n. óptico que está mal vascularizado. Hay hemorragias, calcificación y siembras vítreas y posibles siembras en polo posterior. Reacción exudativa en toda la periferia.

Tonometría Normal.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Medulograma y LCR normales. Fosfatasa alcalina 256 U. LDH 295.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Gammagrafía ósea: Depósito patológico de material radioactivo en calota cráneo-parieto-occipital izquierda Gammagrafía hepática normal. TAC: imagen hiperdensa en porción inferonasal del ojo derecho concordante con retinoblastoma. No afectación de nervio óptico ni canal óptico. Ecografía ocular: masa tumoral y siembra vítrea.

Cariotipo 46 XX normal.

Anatomía patológica. Macroscópica:..Retinoblastoma (endo y exofítico) mixto que infiltra vítreo y origen del nervio óptico. Límite de resección quirúrgica del nervio óptico libre de tumor. Globo ocular derecho que mide un diámetro a.p. 17 mm. y transversal 19 mm. No alteración en superficie externa. Tumoración blanquecina granular y homogénea localizada subyacente a la retina nasal inferior, se encuentra desprendida y adherida a la tumoración. La tumoración se extiende por la parte inferior de la cavidad del vítreo hasta el lado temporal inferior. No alteración en cámara anterior ni posterior, ni cristalino.

Microscópica: Proliferación neoplásica densamente celular y de crecimiento difuso originada a partir de la retina constituida por células de núcleos pequeños e hiper cromáticos, redondeados u ovalados, con citoplasma de límites muy mal definidos y con alto índice mitótico. Existen frecuentes focos de necrosis, y la tumoración infiltra vítreo así como origen nervio óptico.: Múltiples focos intraretinianos de carácter tumoral.

Diagnóstico. : Retinoblastoma mixto en ojo derecho en estadio V .de Reese.

Tratamiento.: Enucleación de ojo derecho 19-07-84. Radioterapia local 5000 rads Co 60.

Quimioterapia: ADR, VCR, D-TIC y CTX).. Enero 1986.

Evolución. 1985: intolerancia a prótesis ocular en cavidad por distrofia y retracción orbitaria secundaria al tratamiento, pero está en remisión completa 09-12-85: Cirugía plástica.

Mal adaptación social 06-10-94.

24°.- MA. Q.S. Sexo Varón. Edad 3 meses F.Ingreso 13-8-1984.

Antecedentes familiares: Padre enucleado del ojo derecho a los 22 meses por retinoblastoma

Antecedentes personales: Parto en podálica, reanimación con oxígeno.:

Edad de aparición:2 meses y medio.

Clinica: Signo clínico más precoz (motivo consulta): Reflejo blanquecino ojo izquierdo. Edad al diagnosticarse: 3 meses. Exploración clínica general: sin interés.

Exploración oftalmológica:Ojo izquierdo.: reflejo amaurotico. Ojo derecho.: macroscópicamente normal, no leucocoria. Pupila con fotorreflejos normales. Movimientos oculares y conjuntiva normal.

Datos complementarios: Sin interés, salvo presencia de células tumorales en L.C.R.

Cariotipo: 46 XY normal. LCR: Células tumorales.

A.P. Macroscópica: Globo ocular que mide 2x1.8 cm. Nervio óptico seccionado a 0.4 cm. Tumoración en polo posterior de 1.2 x 0.8 cm., blanquecina y granular que desprende la retina.

Microscópica: Ojo izquierdo con proliferación neoplásica que se origina en retina y sigue un crecimiento exofítico.La tumoración, no infiltra coroides ni nervio óptico.

Ojo derecho con dos lesiones de menos de un cuarto de diámetro pupilar, una por detrás del ecuador y otra en "ora serrata" a las 6.

Citología: Las células tumorales son de núcleos pequeños redondeados u ovalados, hiper cromáticos. Los citoplasmas son de límites mal definidos. Frecuentes mitosis, amplias zonas de necrosis y calcificaciones. Ocasionalmente rosetas.

Diagnóstico: Retinoblastoma bilateral. Ojo izq.: retinoblastoma exofítico pobremente diferenciado, estadio III.

Tratamiento: Enucleación en ojo izq. Criocoagulación y Fotocoagulación en ojo dcho en .las tres formaciones blanquecinas difusas. La lesión de las 6, criocoagulación.

Quimioterapia intratecal con: Metotrexate, Ara-C y Cortisona.

Quimioterapia intravenosa. con: Vincristina y Ciclofosfamida.

Telecobaltoterapia externa en cráneo (18 Gy) y en tumor primitivo (30 Gy).y espinal.

Evolución: Buena evolución oftalmológica, desarrollando posteriormente epilepsia primaria.

3-85: Crisis convulsivas febriles. 6-85: Desaparecen células tumorales en L.C.R. 1-86: Aparece un retraso psicomotor leve. 6-87: Es diagnosticado de epilepsia primaria.

11-87: Leucoencefalopatía necrotizante post-radioterapia..

25°.- D.S.G. Sexo: Varón. **Edad:** 3 meses. F.Ingreso. 2-10-1984.

Antecedentes familiares: Estrabismo convergente en hermana. **Personales:** Parto en presentación de mentón.

Clínica: Signo más precoz estrabismo convergente en globo ocular izquierdo.

Exploración oftalmológica: Ojo izquierdo más pequeño que el derecho, además presenta estrabismo endotrópico. .

Datos complementarios. Hemograma y orina normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Agujero óptico normal. Ecografía en globo ocular: Tumoración densa aislada en cuadrante nasal inferior que ocupa la mitad del vitreo..

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico unilateral en ojo izquierdo..

Tratamiento: Se trasladó a otro centro para su tratamiento..

Evolución. Desconocida.

26°.- E.G.J. Sexo mujer. **Edad.** 3,5 meses. F.Ingreso 25-6-1985.

Antecedentes Familiares: sin interés. **Personales:** Encefalopatía hipóxico-isquémica grado I por sufrimiento fetal agudo. Se recuperó en siete días.

Clínica. Ojo derecho mayor que el izquierdo. Movimientos descordinados de. ambos ojos.

Exploración oftalmológica.: Ojo derecho: megalocornea, sin cámara anterior con iris protuido hacia delante y leucocoria. Ojo izquierdo: Leucocoria por masa en polo posterior y estrabismo divergente. Oftalmoscopia indirecta: se ve masa elevada color blanco amarillento con restos pigmentarios y calcio en su interior con vasos en la superficie ligeramente tortuosa que ocupa todo el hemisferio inferior respetando zona nasal. Zonas diseminación tumoral en la periferia.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC y LCR normales Médula ósea:12% exceso blastos.

Pruebas de imagen. : Radiografías de tórax y cráneo normales. TAC cerebral: no infiltración cerebral. Gammagrafía ósea y hepática normales. Ecografía ocular: Ojo derecho: ocupado por masa tumoral densa. Ojo izquierdo:La tumoración ocupa hemisferio temporal. Ecografía abdominal normal.

Cariotipo. 46 XX normal.

Consejo genético: Como es bilateral, probable herencia autosómica dominante, con riesgo de tener el 40% de hijos afectados.

Anatomía patológica. Macroscópica: Retinoblastoma parcial (diferenciado exofítico con invasión origen nervio.óptico y coroides.. No alteración de superficie externa. Tumoración blanquecina de aspecto granular, localizada en cavidad vítrea adherida a retina que la desprende. Cámara anterior y posterior no alterada..

Microscópica: Células pequeñas con núcleos regulares hipercromáticas con pequeños nucleolos rodeados por poco citoplasma eosinófilo. Crecimiento tumoral en sabana, áreas con diferenciación en rosetas. Áreas necróticas y focos de calcificación. El tumor crece a cavidad vítrea y desprende retina. Coroides infiltración tumoral, así como principio de nervio óptico. Esclera, cámara anterior y posterior no invadidas.

Diagnóstico. Retinoblastoma bilateral en estadio V de Reese.

Tratamiento. Ojo derecho: Enucleación 27-06-85. Ojo Izquierdo: Radioterapia (Itrio).

Implantación radioactiva. OR-11 I-125. bandas semillas I-25

Evolución. :Microftalmos en ojo izquierdo, 80-90% encogió en periferia. Calcificación en la retina, pared posterior, con desprendimiento parcial. El 11-03-96: Ojo izquierdo: con leucocoria corneal central vascularizado, no se ve el fondo de ojo, esperan un año y aparece ptisis bulbi.

27°.- EMª.C.R. Sexo Mujer. Edad 18 meses. F.Ingreso 5-6-1985.

Antecedentes Familiares sin interés. Personales: Parto distócico. Sufrimiento fetal agudo.. Meningitis meningocócica y sarampión.

Clínica: Signo más precoz que motivó la consulta: leucocoria en ojo derecho.

Exploración oftalmológica:Reflejo amaurotico de gato en ojo derecho, además de estrabismo convergente y ceguera en dicho ojo.

Datos complementarios: Sistemático sangre, orina, alfafetoproteína normales. Mantoux +.

Pruebas de imagen: TAC orbitario: Retinoblastoma en globo ocular derecho. Sin engrosamiento del nervio.óptico ni invasión fuera del globo ocular. Gammagrafia ósea y eco abdominal normal.

Cariotipo: 46 XX normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Masa blanquecina blanda que llena cámara vítrea, no infiltra coroides ni fascículo óptico.

Microscópica:Neoformación masiva que crece hacia cámara vítrea llegando hasta zona anterior de ora serrata con múltiples focos intravítreo.Citología: Atípías cariocitoplasmáticas y mitosis anormales. Las células tumorales son hipercromáticas y mal diferenciadas, agrupadas en pseudorosetas. Amplias zonas de necrosis con inflamación circunfocal. Es clasificado como grado IV de Reese Ellsworth.

Diagnóstico:Retinoblastoma esporádico en ojo derecho, grado IV.

Tratamiento: Enucleación de ojo derecho.

Evolución: Seguido hasta octubre del 91, no hallazgos significativos, fondo de ojo izquierdo. normal.

28°.-A.E.R. Sexo: Mujer. Edad 18 meses. F.Ingreso-10-8-1986.

Antecedentes familiares y personales sin interés.

Clínica: Signo más precoz, leucocoria en un globo ocular izquierdo.

Exploración oftalmológica: Ojo izquierdo con reflejo amaurotíco de gato. Masa blanquecina que se observa a través de la pupila dilatada. Por oftalmoscopia se ve la neoplasia blanquecina con aspecto granuloso.

Datos complementarios. Sistemático de sangre y orina normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Gammagrafía ósea normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular izquierdo a cuya apertura se observa masa blanquecina blanda que ocupa toda la cámara vítrea y rechaza al cristalino hacia delante. Se incluye fascículo óptico de 4 mm.

Microscópica: Desarrollo de retinoblastoma extensamente necrosado y con focos de calcificación que se extiende masivamente en cámara vítrea observándose focos neoplásicos dispersos en niveles múltiples pero no infiltrando ni esclerótica, ni fascículo óptico que es visualizado indemne. Citológicamente las células neoplásicas son marcadamente atípicas con núcleo hiper cromático, se observan frecuentes mitosis, algunas anormales. No hay formación de rosetas verdaderas.

Cariotipo: 46 XX normal.

Diagnóstico: Retinoblastoma esporádico unilateral e indiferenciado en ojo izquierdo

Tratamiento: Eucleación ojo izquierdo.

Evolución. Se desconoce.

29°.- V.M.M. Sexo: Mujer. Edad: 4 años. F.Ingreso 2-3-1987

Antecedentes familiares: Tío materno nació con cuadro malformativo ocular y fallece a los seis meses.

Personales: Rubeola y varicela.

Clínica: Signo más precoz, estrabismo en ojo izquierdo.

Exploración oftalmológica: Ojo derecho normal. Ojo izquierdo: Infiltración retiniana por tumoración blanquecina pediculada en zona nasal superior, también se observan calcificaciones.

Datos complementario. Hemograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. TAC orbitario: Masa en retina de ojo izquierdo que levanta la papila. Capta uniformemente el contraste, por la densidad se supone que puede contener calcio. Angiofluoresceina: Imágenes de tumoración periférica con bordes netos que conforme transcurre la prueba muestra incremento de fluorescencia homogénea, sin signos angiográficos de acúmulos pigmentarios o líquidos

Diagnóstico Retinoblastoma esporádico en globo ocular izquierdo.

Tratamiento: Eucleación del ojo izquierdo el 31-3-87. Quimioterapia.

Evolución. El 16-4-87 se observa hiperpigmentación generalizada de base en el fondo de ojo derecho sin importancia. No lleva a cabo los ciclos de quimioterapia por que los tolera mal.

30°.- N.C.A. Sexo mujer. Edad 9 años. F.Ingreso 8-10-1987

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica. Disminución de agudeza visual en ojo derecho.

Exploración oftalmológica.: Midriasis derecha. Tyndall ++. Ojo derecho: masas blancas de crecimiento exofítico, con neovascularización propia que ocupan cuadrantes inferiores y que ecográficamente parecen derivar de la retina. En vítreo presenta múltiples flóculos redondeados, blancos, móviles, sin reacción inflamatoria a su alrededor. No anomalías vasculares, telangiectasias ni focos inflamatorios.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC y Orina normales. ANA: negativos- F..Reumatoide . <60 UI./ml.

Pruebas de imagen.: Radiografía de tórax: normal. Ecografía de globo ocular derecho: masa que ocupa cuadrantes inferiores y que tiene origen retiniano. Ecografía abdomen:normal. TAC: no se observan signos de masa o tumoración intraoculares u orbitarios en ningún corte efectuado. En globo ocular derecho: signos de desprendimiento retiniano.Gammagrafía ósea normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Biopsia vítrea: abundantes detritus necróticos y algunos linfocitos e histiocitos sugerentes de proceso inflamatorio crónico..

Microscópica: Punción aspiración tumoración intraocular vítrea: material proteináceo de fondo en el que de modo disperso hay células inflamatorias sustituidas por ocasionales células redondas de aspecto linfomonocitoide, algún histiocito y escasos leucocitos neutrófilos. De modo ocasional algún pequeño grupo de células redondas, mononucleadas de contornos discretamente irregulares, difícilmente tipificables. Inflamación crónica inespecífica sin descartar neoplasia por células redondas.

Diagnóstico. Retinoblastoma ojo derecho con siembra vítrea. Proceso inflamatorio crónico..

Tratamiento. Enucleación de ojo derecho en marzo de 1988.

Evolución. Falleció en agosto de 1988.:

31°.- L.P.O. Sexo mujer. **Edad** 5 meses. F.Ingreso 12-2-1988.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica. Midriasis en ojo derecho.

Exploración oftalmológica. Midriasis ojo derecho (discreta anisocoria), ojo derecho perezoso en cuanto a reflejos. Microftalmia y endoftalmos en ojo derecho. Fondo: masa blanquecina redondeada localizada en campo nasal inferior, vascularizada, con depósitos cálcicos.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Medulograma y LCR normales

Pruebas de imagen. Ecografía ocular: Desprendimiento parcial de retina, dos masas tumorales en ojo derecho, ambas retroecuoriales, una de ellas nasal, muy prominente hacia vítreo e hiperdensa ecogénicamente y la otra afectando a polo posterior temporal, poco prominente. Nervio óptico normal. TAC: confirma eco. La masa tumoral más grande es la calcificada.

Anatomía patológica. Macroscópica. Globo ocular de 2 cm. de diámetro anteroposterior.. A nivel de polo posterior, en papila, una lesión blanquecina de 1x0.3x0.3 cm. Se observa otro nódulo, alejado de la anterior de 0.2 cm de diámetro.

Microscópica: Proliferación neoplásica constituida por células redondas con núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. Frecuentes mitosis. Existen zonas de necrosis y calcificaciones entre masas tumorales las células neoplásicas tienden a disponerse alrededor de luces vasculares. Amplias zonas en las que la neoplasia aparece

diferenciada, observándose más células con núcleos de menor tamaño que las anteriores, con citoplasma eosinófilo y con frecuencia formación de rosetas. No infiltración de cristalino ni de coroides ni nervio óptico.

Diagnóstico. Retinoblastoma ojo derecho. Estadio II.

Tratamiento. Radioterapia preoperatoria. Enucleación el 21-10-1988.

Evolución. :Las revisiones periódicas efectuadas fueron normales y el 8 de junio de 1998 se encontraba bien.

32°.- R.M.S. Sexo varón. Edad 2 años. F.Ingreso 2-12-1988.

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo y enrojecimiento.

Exploración oftalmológica.: Leucocoria ojo izquierdo con reflejo de ojo de gato amaurotíco.

Datos complementarios. Hemograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Gammagrafía ósea normal.

Cariotipo: Masculino normal 46XY q + (16 qh+)

Anatomía patológica. Macroscópica: La apariencia exterior es normal. En el área temporal se ve una zona de 10 mm. de diámetro que no se ve con transluminación. Se ve masa blanquecina en retina.

Microscópica: Ojo Izquierdo: Córnea normal en todas sus capas. Cámara anterior con ángulos normales. Iris, cuerpo ciliar y cristalino normal. Se ve un gran tumor circular en la cavidad vítrea compuesto por células del tipo de retinoblastoma. Se observan zonas de necrosis y calcificación. Se identifican escasas rosetas de Flexner, hay siembra tumoral en espacio subretinal y crecimiento en la membrana de Bruch. La retina ha sido desprendida artificialmente. Coroides, esclera y nervio óptico normal.

Diagnóstico. Retinoblastoma en ojo izquierdo sin afectar nervio óptico, esclera o coroides.

Tratamiento. Enucleación 16-06.88.

Evolución. TAC craneal 10-11-89: disgenesia lóbulo temporal izquierdo. Pubertad precoz, Criptorquidia derecha. 12-94, 02-95 Celulitis orbitaria. El 3-01-1997 se encuentra bien.

33°.- M^a.A. G.R. Sexo mujer. Edad 5 meses. F.Ingreso 15-9-1992. .

Antecedentes Familiares: Madre estrábica. Personales: Luxación congénita caderas. Síndrome. polimalformativo, microcefalia, retraso pondoestatural, malformaciones. Genitourinarias, agenesia riñón izquierdo, ano vulvar.

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo.

Exploración oftalmológica. Ojo izquierdo con masa de crecimiento endofítico de aspecto granuloso y color blanquecino que ocupa zona vítrea.

Datos complementarios. Hemograma, Médula ósea y LCR normales. Alfa-fetop: 124.5

CEA: 2.9 ngr/ml

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. Gammagrafía ósea normal. TAC: Dentro globo ocular izquierdo en porción medial-postero-externa. masa heterogénea de predominio hiperdenso, bien delimitado, no sobrepasa límites del ojo.Ecografía cerebral: con dilatación de ventriculos laterales. Ecografía

orbitaria: en ojo derecho se aprecia una cámara vítrea homogénea sin alteraciones de interés. Ojo izquierdo: la mayor parte de la cámara posterior está ocupada por una masa hiperecogénica con alguna imagen sugestiva de calcio en su interior en relación con un diagnóstico clínico. RNM: Hiperseñal a nivel de toda la retina, con un nódulo en la porción nasal y anterior del ojo izquierdo. Ni la pupila ni el nervio óptico están afectados. Retinoblastoma intraocular.

Cariotipo. Roturas en el 54.66 % de las metafases, 3 metafases con alteración en cromosoma 1, una metafase con cromosoma. 13q-, tres metafases con cromosoma 6q-.

Anatomía patológica. Macroscópica: Globo ocular que tiene unas dimensiones de 2.5x2cm. No presenta aparentemente alteración en superficie externa. En el polo posterior se objetiva la presencia de un mínimo cabo correspondiente a nervio óptico. La superficie de corte muestra que la cámara vítrea parece ocupada en su práctica totalidad por una masa de coloración blanquecina con abundantes microcalcificaciones. Dicha masa alcanza en la parte anterior hasta cristalino. No cristalización de pared ocular. Polo posterior aparece contactando con la masa.

Microscópica: Histológicamente se ven abundantes células neoplásicas del tipo de los retinoblastos.:

Diagnóstico. Retinoblastoma en ojo izquierdo endofítico, moderadamente diferenciado que ocupa masivamente la cámara vítrea e infiltra la papila del nervio óptico sin afectar al nervio óptico retrolaminar. Sin infiltración uveal y escleral.

Tratamiento. Enucleación ojo izquierdo el 2-10-92.

Evolución. El 18-05-93 Eritroleucemia (LNLA-m6) y fallece en junio de 1993.

34°.-P.R.E. Sexo mujer. **Edad** 2,5 meses. F.Ingreso 20-1-1993.

Antecedentes Familiares: Tía materna fallece por tumor cerebral. Personales sin interés.

Clínica. Leucocoria en ojo derecho.

Exploración oftalmológica. Fondo de ojo derecho: masa que ocupa 1/2 y 2/3 de cavidad vítrea quedando retina libre de tumor a nivel superior. Fondo de ojo izquierdo: masa tumoral de 1,5 cm. de diámetro papilar y arcada temporal superior.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, medulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografía de tórax y cráneo normal. Gammagrafía ósea normal. Ecografía orbitaria: Masa hiperecogénica de 12 mm. de diámetro que ocupa la mayor parte del globo ocular derecho. Eco ojo izquierdo: pequeña elevación de la pared posterior posterior por fuera de la papila. TAC de orbita derecha: Masa calcificada dentro del globo ocular retrolental de 1.5 cm. de diámetro sin extensión retrobulbar. Ojo izquierdo: sin alteraciones radiológicas. Eco abdomen: N

Cariotipo Femenino normal 46XX. Aneuploidias: defecto 23%.

Anatomía patológica. En la superficie externa no se aprecian alteraciones macroscópicas relevantes. El borde quirúrgico está constituido por 0.2 cm. del nervio óptico. La superficie de corte a nivel ecuatorial muestra la presencia de una formación blanquecina de aspecto tumoral y consistencia sólida, con múltiples calcificaciones

que ocupan hasta un 60-70% de la cavidad vítrea. En el polo posterior alcanza la papila. No infiltra uvea ni nervio óptico.

Diagnóstico. Retinoblastoma bilateral esporádico. En ojo derecho: moderadamente diferenciado en cavidad vítrea, endofítico que no infiltra nervio óptico. Ojo izquierdo también afectado.

Tratamiento. Enucleación de ojo derecho 21-01-93. Radioterapia en ojo izquierdo (y láser): braquiterapia I¹²⁵ en zona temporal.

Evolución. Diciembre-1993 recidiva local en ojo izquierdo: tratamiento con crioterapia. 06-03-98 sin cambios. 18-02-98: RNM no recidiva local de su tumoración.

35°.- D. EL. A. Sexo mujer. Edad. 11 años. F. Ingreso. 31-5-1993.

Antecedentes Familiares sin interés. Personales: Sarampión a los 3 años.

Clínica Pérdida de visión importante en ojo izquierdo. Resto de exploración clínica : sin interés.

Exploración oftalmológica: Desprendimiento de retina en ojo izquierdo con aspecto de masa en “queso cheddar”. Tensión ocular 30 mmHg. Pupilas anisocóricas: la izquierda midriática. Reflejo blanquecino pupilar. Neovascularización iridiana.

Datos complementarios: Hemograma, Proteínograma, Coagulación, Orina y Urocultivo normales. Citología del humor acuoso negativa.

Inmunohistoquímica. Enolasa neuroespecífica 16,9 (normal hasta 20). B₂ Microglobulina 1,9 (normal hasta 2,5).

Cariotipo 46 XX normal.

Pruebas de imagen: Ecografía globo ocular derecho morfológicamente normal sin lesiones intravítreas. Estructuras retro-orbitarias normales. Eco doppler: Flujo de características normales, tanto en arteria central retiniana como en arteria oftálmica. Ojo izquierdo: Masa sólida de 7x11 mm intravítrea en su polo nasal, hipocógena. Dicha masa parece avascular y no calcificada. Eco doppler: tumor no vascularizado, sólido. TAC craneal y orbitario: masa intraocular en lado nasal y posterior del globo ocular izquierda. circunscrito al globo sin extenderse por fuera, ni afectar al nervio óptico. Radiografía de cráneo y Gammagrafía ósea normales.. Angiofluoresceína: captación difusa. R.N.M: Se observa lesión esferoidea que ocupa ampliamente el cuadrante posteromedial del globo ocular izquierdo, mejor localizado en secuencia ponderada en T₂: compatible con retinoblastoma.

Anatomía patológica. Macroscópica: A la inspección se observa en el interior de la cámara posterior, material de consistencia pastosa. Microscópica: Histológicamente en el interior del cuerpo vítreo están presentes grandes masas de material necrótico y nidos celulares constituidos por células que presentan citoplasma escaso con núcleos hipercromáticos que ocupan la casi totalidad de las células. Ocasionalmente estas células adoptan el patrón de crecimiento en collar en torno a los vasos. También se observa de forma ocasional la disposición rosetoide de las células neoplásicas en torno a espacios claros. Las células tumorales crecen en el interior del cuerpo vítreo, pero no infiltran nervio óptico ni esclerótica. Retinoblastoma con escasa diferenciación rosetoide.

Diagnóstico: Retinoblastoma en ojo izquierdo..

Tratamiento: Enucleación ojo izquierdo el 30-6-1993.

Evolución. En los controles de revisión la niña sigue bien.

36°.- J.J.S. D. Sexo varón. **Edad** 4 meses. F.Ingreso 5-4-1994.

Antecedentes Familiares: Abuela carcinoma de colon y mama. **Personales::** Ictericia que precisó fototerapia.

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo.

Exploración oftalmológica. Ojo izquierdo: Hiperémico, reflejo blanquecino con iluminación, no protusión, no alteración movilidad.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Médula ósea y LCR normales.

Inmunohistoquímica. Retinoblastoma con posible diferenciación neuroblástica S 100 (++) focalmente en la zona tumoral de la papila del nervio óptico. Enolasa normal. GFAP: ++ lo mismo que proteína S100. NSE: + (débilmente, muy intensa en células necróticas). Sinaptofisina: +++

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax, cráneo y Gammagrafía ósea normales. Ecografía ocular: Desprendimiento total de retina en ojo izquierdo con morfología típica, en embudo ocupando la porción posterior, existe un material ecogénico homogéneo con calcificaciones. Eco doppler: tumor no vascularizado, sólido. Eco de abdomen normal. RNM y TAC (con y sin contraste): órbita izquierda: desprendimiento subretiniano en media luna por lesión con contenido cálcico parece confinado dentro de cubiertas oculares sin realce con contraste. Ausencia completa de realce tras administración de contraste, por eso no es displasia vascular retiniana o enfermedad de Coats).

Cariotipo 46XY normal..

Anatomía patológica. Macroscópica: Retinoblastoma pobremente diferenciado de 2.5 cm. de longitud con crecimiento endogénico de invasión vítrea, con infiltración de la papila, el nervio óptico retrolaminar y minimamente el borde quirúrgico del nervio óptico sin afectación de esclera ni coroides. Coloración blanquecina. Ocupación cámara vítrea en más del 60%.

Microscópica: Humor vítreo: escaso material celular con alguna célula mononucleada sin especificidad ni atipia y algún neutrófilo sin alteración.

Diagnóstico. Retinoblastoma en ojo izquierdo, Estadio III A (St.Judes) con infiltración nervio óptico retrolaminar, papila, pobremente diferenciado.

Tratamiento. Enucleación de ojo izquierdo el 14-04-94. Quimioterapia: (23-05-94): protocolo 1 JOE: carboplatino, vincristina y VP 16 hasta 27/10/94. Radioterapia: 4000 Gy. Co 60

Evolución. La revisión del 28-01-98 y la RNM excluye recidiva tumoral.

37°.- J.R.V. Sexo varón. **Edad** 2 meses. F.Ingreso 9-5-1994

Antecedentes Familiares y personales sin interés.

Clínica.: Leucocoria bilateral.

Exploración oftalmológica. Manchas blanquecinas con reflejo amaurotico en ambos ojos.

Datos complementarios. Hemograma y medulograma y LCR normales. Bioquímica normal.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. RNM normal. Gammagrafía ósea normal.

Cariotipo. 46 XY normal.

Anatomía patológica. Macroscópica: Ojo derecho: Pieza de enucleación de 2 cm. de diámetro que presenta una superficie externa lisa y de coloración blanquecina. A la apertura se observa en su interior una coloración blanquecina, blanda que ocupa en su totalidad la cámara vítrea de 18 mm. de diámetro y que no parece invadir el nervio óptico que tiene de longitud 4 mm.

Grasa orbitaria ojo derecho: fragmento de coloración blanquecina y consistente, blanda de 8 mm. de tamaño.

Ojo izquierdo: Pieza de enucleación de 2 cm de diámetro que presenta una superficie externa lisa y de coloración blanquecina. A la apertura se observa la existencia de una tumoración blanquecina de consistencia blanda de 1/0,5 cm de tamaño en la vecindad de la mácula y del nervio óptico que ocupa la mitad del humor vítreo.. El nervio óptico remitido mide 4 mm y no se observa invasión microscópica del mismo. Grasa orbitaria del ojo: Un fragmento de coloración blanquecina y consistencia blanda de 4 mm de tamaño.

Microscópica: Ojo derecho: Histológicamente se confirma en globo ocular la existencia de una proliferación tumoral constituida por células pequeñas e irregulares de núcleos ovoides hiper cromáticos que no tienden a diferenciar rosetas ni pseudorosetas y que crecen en el interior de la cámara vítrea, observándose amplias áreas de necrosis y calcificación. No existe infiltración del nervio óptico ni de las estructuras celulares, ni tampoco de la úvea que está desplazada.

Ojo izquierdo: Se identifica la existencia de una neoformación compuesta por células pequeñas indiferenciadas que partiendo de la retina crecen en el interior de la cámara vítrea. Tampoco a este nivel existen signos de diferenciación, observándose amplias áreas de necrosis y calcificaciones. El nervio óptico, las estructuras oculares y úvea, aparecen libres de infiltración tumoral. Tejido adiposo libre de infiltración en ambos ojos.

Estudio Genético-Molecular del Retinoblastoma.

En el estudio realizado por la Dr^o Beneytoi y Dr Prieto del Servicio de Genética del Hospital "LA FE" de Valencia, se pretende identificar la mutación/es en el gen de retinoblastoma RB1 responsable del tumor, y aunque no constan antecedentes familiares se pretende investigar el carácter hereditario de RB y en que nivel generacional ha surgido la mutación que predispone a la aparición del tumor.

Para ello se ha obtenido ADN a partir de sangre periférica del niño, de los padres y de otros miembros de la familia, así como ADN obtenido del tejido tumoral incluido en parafina del niño.

Se ha llevado a cabo un análisis indirecto mediante estudio de segregación de distintos marcadores de tipo de polimorfismos de restricción o polimorfismos de secuencias repetitivas (VNTR o microsatélites). Dichos marcadores están localizados en intrón 1, 2, 4, 17, 20 y 26 del gen RB1). Asimismo se ha efectuado un análisis directo mediante búsqueda de mutaciones en el gen RB1 mediante distintos métodos (SSCP_s, hibridación cDNA, secuenciación, etc).

Resultados: El análisis indirecto ha permitido identificar en el afecto el haplotipo heredado de cada progenitor. Al ser heterocigoto para todos los marcadores utilizados en este estudio, tanto en ADN obtenido a partir de

leucocitos, como de células tumorales, se descarta la existencia de una delección de gran tamaño como causa de la patología. En el análisis directo mediante hibridación con cDNA no detecta igualmente signos de delección apreciable. La búsqueda de mutaciones mediante SSCP, previa amplificación por PCR de distintos fragmentos exónicos del gen RB1, ha puesto de manifiesto una banda de movilidad anómala a nivel del exón 18, presente en el afecto, tanto en el ADN obtenido a partir de leucocitos de sangre periférica como del tumor. Los padres del paciente muestran ambos una movilidad normal de este fragmento exónico en el mismo estudio.

Mediante secuenciación se ha identificado el tipo mutación detectada por SSCPs, tratándose de un cambio de C por T en el triplete 579 que provoca la sustitución del codón codificante para arginina por un codón STOP.

Ya que esta mutación se ha detectado en el ADN del paciente obtenido a partir de leucocitos de sangre periférica (además de en el tumor), y 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. No obstante, no se excluye la posibilidad de mosaicismo germinal en alguno de sus padres.

Diagnóstico. Retinoblastoma bilateral esporádico, indiferenciado, endofítico que no infiltra nervio óptico ni envolturas oculares.

Tratamiento. Enucleación de ambos ojos. Se colocaron dos implantes de hidroxiapatita de 16 mm. recubiertos de esclera liofilizada y sutura muscular. En febrero de 1994,

Evolución. Tras ser enucleado bilateralmente se pensó que pudiera tener células malignas en L.C.R. y metástasis en ganglios occipitales, ambos negativos. El 29-5-1998 el niño vive sin ninguna afección, está integrado y la escolaridad es normal...

38°.- A.G.R. Sexo varón. **Edad** 3 meses. **F.Ingreso** 15-12-1994.

Antecedentes Familiares:Tía materna con Retinoblastoma. **Personales:** .Encefalopatía congénita por sufrimiento fetal y parto pretérmino con desprendimiento de placenta. Agenesia de cuerpo calloso.

Clínica. Leucocoria en ojo derecho. Retraso psicomotor, hipotonía axial, frente abombada, hipertelorismo, orejas de implantación baja, hipospadias. .

Exploración oftalmológica. Ojo derecho: dos tumoraciones blanquecinas una sobre arcada temporal superior de 4 diámetros papilares y otra a nivel nasal de 3x1.5 diámetros papilares.

Ojo izquierdo:importante hiperemia pero no tumoración.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, Medulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales. TAC craneal: manchas blanquecibas de aspecto nacarado y con calcificación en ojo derecho.

Cariotipo. 46XY. Delección 13 q-. La madre es portadora de una translocación balanceada 13q- 10q+, pero no tiene retinoblastoma.

Diagnóstico. Retinoblastoma multifocal en ojo derecho con alteración genética y de carácter familiar.

Tratamiento. Radioterapia con Co60.

Evolución. El 3 de julio de 1998 se encuentra bien del retinoblastoma, pues no ha crecido ni reproducido. Tras la radioterapia a los 5 meses de edad fue operado de cataratas (casi a los 3 años) y recientemente (antes de

los 4 años) ha sido intervenido por el ojo seco (trasplante de glándulas salivares a los párpados). Está pendiente para este otoño otra intervención de trasplante de células limbales. .

39°.- R.V.L. Sexo varón. **Edad** 8 meses. **F.Ingreso.** 18-7-1995.

Antecedentes Familiares y personales sin interés..

Clínica. Leucocoria en ojo izquierdo..

Exploración oftalmológica. Reflejo blanco pupilar izquierdo.

Datos complementarios. Hemograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales.TAC y RMN: Globo ocular izquierdo ocupado por masa densa con calcificaciones. Ecografía ocular: Imagen de masa en vítreo que proviene de retina posterior.:

Anatomía patológica. Macroscópica:Tumor en polo posterior que mide 15 mm. de diámetro. Se ha visto calcificación en vítreo cerca del tumor y extendido a ora serrata. No extensión a nervio óptico.

Microscópica: Tumoración con masas cálcicas en formación exofítica con necrosis en continuidad con la retina, que se extiende bajo la mácula. Tejido gliósico microquístico. Se observan múltiples “fleurettes” de aspecto reactivo. Junto a coroides, células vivaces sueltas o en grupos diferenciadas. Células neoplásicas en la retina periférica. Resto de estructuras oculares y extremo de resección de nervio óptico libres.

Estudio Genético-Molecular del Retinoblastoma.

Se ha procesado, para este estudio realizado por la Dr^a Beneyto del Servicio de Genética de LA FE en Valencia, el ADN obtenido a partir de leucocitos de sangre periférica, con objeto de tratar de determinar el carácter hereditario o no del tumor, ya que está diagnosticado de retinoblastoma unilateral, sin historia familiar previa de esta patología. El análisis de segregación con marcadores polimórficos ubicados en el gen RB1 ha puesto de manifiesto que el paciente presenta delección de determinados alelos. Estas delecciones se detectan en la secuencia del gen RB1 que el paciente ha heredado del padre, no de la madre. Su padre no presenta heterocigosidad para los marcadores cuyos alelos están deleccionados en su hijo. Queda pendiente de identificar si esta falta de heterocigosidad es debida a la ausencia de un alelo (por estar deleccionados ya en el padre) o se trata de un homocigoto. En caso de confirmarse la delección parcial del gen RB1 en su padre, existiría un riesgo elevado (50 %) de transmitir dicha mutación a su descendencia, y por tanto de tener más hijos afectados de Rb.

También se ha procesado el ADN obtenido a partir de leucocitos de sangre periférica en los abuelos paternos para tratar de identificar el nivel generacional en que se ha producido la pérdida de heterocigosidad detectada a nivel constitucional en el niño. La no informatividad obtenida en el estudio actual (al no ser heterocigotos los abuelos con los marcadores polimórficos para los que se ha evidenciado pérdida de heterocigosidad en él), hace que no se haya podido determinar el nivel generacional en el que ha surgido la mutación en el gen RB1.

Diagnóstico. Retinoblastoma unifocal hereditario en ojo izquierdo.

Tratamiento. Primero, se intento quimioterapia 19-07-95 (implantofix) y famacoterapia (laser diodo ocular) pero no respondió. Enucleación e implante de hidroxiapatita y quimioterapia. (09-05-96) .

Evolución. 1º.-16-07-95: RNM: lesión intraocular orbitaria izquierda. en el lado temporal aproximadamente 1.1 cm. con caracter de señal heterogénea hiperintensa en relación al vítreo en secuencias potenciadas en T₁ e hipointensas en T₂ realizado TAC presenta calcificación en su interior siendo estos hallazgos compatibles con retinoblastoma sin extensión al nervio óptico izquierdo ni extensión intracraneal (H.San Rafael).

2º.-30-04-96: RNM orbitaria: crecimiento de la lesión con relación a la efectuada el 20-12-95, la lesión parece infiltrar porción posterior del globo ocular, probablemente la esclera por lo que existen dudas acerca de una posible expansión lateral izquierda en dicho ojo. No invasión de papila y nervio óptico, así como tampoco del espacio retrocular. Refratariedad al tratamiento con termoterapia y Quimioterapia..

3º.- 15-05-96: 1año 8 meses: hiperemia de la cicatriz y síndrome febril.

4º.-.- 21-08-96: 2 años: asintomático.

5º.- 02-07-97: Lleva 20 meses sin tratamiento, tiene 2.5 años y está bien.

Estudio citogenético del padre: En todas las fases analizadas se han encontrado 46 cromosomas identificados con bandas GTG, se observa traslocación equilibrada entre cromosomas 9q22 y el cromosoma 10p13 "Mutación deleción de novo?"

40º.- A.S.V. Sexo varón. **Edad.** 10 meses. **F.Ingreso** 8-11-1996.

Antecedentes Familiares: sin interés. Personales: Lagrimeo del ojo derecho y estancamiento curva pondoestatural al mes de vida.

Clínica.. Leucocoria en ojo derecho. Muy irritable.

Exploración oftalmológica. Reflejo de ojo de gato amaurotíco. Fondo de ojo derecho: se ve una masa blanquecina de aspecto nacarado en cavidad vítrea que tapa la retina.

Datos complementarios. Hemograma, SMAC, médulograma y LCR normales.

Pruebas de imagen. Radiografías de tórax y cráneo normales..Ecografía ocular de ojo derecho se observa la cámara posterior ocupada por una masa hiperecogénica con alguna zona muy sugestiva de calcio. TAC: masa hiperdensa y heterogenea dentro del globo ocular.

Cariotipo. 46XX normal.

Estudio citogenético-molecular del retinoblastoma..

Se han realizado cultivos de linfocitos de sangre periférica para estudio citogenético y de hibridación in situ fluorescente con técnica de FISH en el Servicio de Genética del Hospital Universitario "LA FE" de Valencia:

En todas las metafases analizadas muestra 46 cromosomas normales, siendo fórmula sexual 46XX.

El retinoblastoma se asocia en un bajo porcentaje de casos, con una microdeleción del gen en región RB1 del cromosoma 13 (13q14).

El resultado de la técnica FISH, utilizando una sonda correspondiente a dicha región 13q14 (sonda LSI 13 RB-1) no muestra en ninguno de los cromosomas 13 una microdeleción en dicha región..

Consejo genético:

- La posibilidad de que los padres tengan otro hijo con retinoblastoma es del 1%.
- La posibilidad de que sus hermanos tengan un hijo con retinoblastoma es del 1%.

- La posibilidad de que el afecto tenga un hijo con retinoblastoma es del 8%.

Anatomía patológica. Al corte muestra que la cámara vítrea está ocupada por una masa blanquecina de aspecto granular con calcificaciones.: No infiltración del nervio óptico.

Diagnóstico. Retinoblastoma unilateral esporádico en ojo derecho.

Tratamiento. Enucleación.

Evolución. Desconocida.

ABRIR 6. RESULTADOS

