

Patología del segmento posterior

Enfermedades sistémicas pediátricas con afectación ocular

JA. Buil Calvo¹, T. Marieges Jubany²

¹Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Sant Pau.

²Jefe de Sección del Servicio de Oftalmología del Hospital de Sant Pau.

Correspondencia:

José A. Buil Calvo.

E-mail: 16080jbc@comb.es

Albinismo

Trastorno hereditario del metabolismo de las células pigmentadas con importante repercusión en ojos, sistema visual y piel. Clínicamente se agrupan en dos entidades patológicas: Albinismo oculocutáneo y albinismo ocular.

Clínica

Disminución de AV y sensibilidad al contraste: Asociada al defecto de pigmentación del fondo de ojo y a la hipoplasia foveal, nistagmus, errores refractivos y ambliopía. La hipoplasia macular probablemente es el hallazgo más característico y puede manifestarse de cuatro formas diferentes:

- Ausencia de depresión foveal.
- Reducción de la pigmentación foveal.
- Carencia de pigmento xantófilo.
- Presencia de vasos que atraviesan la zona macular.

Retardo en la maduración visual: Se debe a un retardo en la maduración sensorial.

Nistagmus: Se presenta desde el inicio.

Estrabismo: Tanto la esotropía como la exotropía son comunes.

Características iridianas: Iris sonrosado o rosa-azulado.

Fotofobia.

Cambios neurofisiológicos: Las anomalías quiasmáticas pueden originar alteraciones oculomotoras y de los PEV.

Diagnóstico

El diagnóstico está muy claro: transiluminación del iris, nistagmus, historia familiar y hipopigmentación del fondo de ojo. En los casos dudosos, los estudios electrofisiológicos pueden ayudarnos y las pruebas genéticas son definitivas en los casos más atípicos.

Albinismo Ocular

El más frecuente, es una forma heredada según un patrón recesivo ligado al cromosoma X. Los pacientes tienen fotofobia, disminución de AV, nistagmus y alteración del iris a la transiluminación; también presentan hipoplasia foveal y muy escaso desarrollo del EPR.

Histológicamente se han encontrado macromelanosomas en el iris, cuerpo ciliar y EPR.

Albinismo Oculocutáneo

Se subdivide en diez grupos según sus características clínicas.

Asociación con enfermedades sistémicas: Los síndromes como Chediack-Higashi, Hermansky-Pudlak, etc. asocian mayor riesgo de infecciones recidivantes, disfunción plaquetaria, retardo mental, talla corta, ataxia cerebelosa o sordera.

Tratamiento

El tratamiento de la afectación ocular se basa en aliviar la fotofobia y en proporcionar ayudas visuales para baja visión. Es muy importante la detección y corrección de cualquier defecto refractivo y tratar adecuadamente la ambliopía.

Ataxia telangiectasia (Síndrome de Louis Bar)

Enfermedad transmitida por herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por ataxia de tronco y miembros lentamente progresiva, disartria y otras alteraciones del movimiento, retraso mental, demencia e infecciones recurrentes debidas a un defecto inmunológico. También son más susceptibles de padecer diferentes tipos de neoplasias.

El rasgo ocular más característico es la tortuosidad de los vasos conjuntivales y dilataciones telangiectásicas (Figura 1). Otra manifesta-

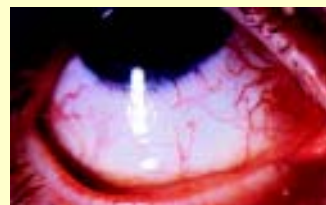


Figura 1.

ción ocular característica, es la alteración del movimiento ocular que puede ser del tipo nistagmus, en forma de parálisis sacádica o como apraxia oculomotora.

Trastornos metabólicos

Mucopolisacaridosis

Cursan con una combinación de cambios óseos, retraso mental, opacificación corneal, degeneración en la retina y mucopolisacáridos en orina.

Afectación ocular:

- Opacificación corneal: aspecto de cristal esmerilado;
- Degeneración de la retina: repercute principalmente en el epitelio pigmentado de la retina;
- Alteraciones del Nervio Óptico: atrofia óptica, sin aumento de la presión intracraneal;
- Glaucoma

Diagnóstico: Por los hallazgos clínicos y radiológicos, presencia en orina de MPS y enzimas leucocitarios.

Tratamiento: Sintomático.

Enfermedad de Tay Sachs

Es una GM2 tipo I. Se hereda de forma autonómica recesiva.

Oftalmoscópicamente, se observa la aparición de la mancha rojo cereza en el fondo de ojo, debido al acumulo del gangliósido en las células ganglionares de la retina. El electrorretinograma es normal pero los potenciales evocados están extinguidos.

Enfermedad de Fabry (Angioqueratoma difuso)

Se hereda según un patrón recesivo ligado al cromosoma X, presentando un defecto de alfa-galactosidasa en los leucocitos, en los fibroblastos y en las células del líquido amniótico.

Alteraciones oculares:

- Turtosidad de los vasos conjuntivales.
- Edema palpebral.
- Lesiones corneales: córnea verticilada.
- Opacidad del cristalino: Catarata subcapsular granular blanca y opacidades visibles por retroiluminación dispuestas de forma radial a partir del polo posterior del cristalino.
- Lesiones fundoscópicas: Turtosidad de los vasos retinianos.
- Alteraciones neuro-oftalmológicas: Nistagmus, parálisis del III par, estrabismo, atrofia óptica y oftalmoplejía internuclear.

Diagnóstico: Se establece por análisis enzimático y biopsia conjuntival.

Enfermedad de Wilson

Alteración del metabolismo del cobre. Son cuatro los órganos y sistemas afectados:

- Sistema nervioso central: temblor, coreoatetosis y cambios neuropsiquiátricos.
- Túbulo renal: aminoaciduria.
- Hígado: cirrosis nodular.

- Córnea: Anillo de Kayser-Fleischer por depósitos de cobre en la membrana de Descemet. La catarata subcapsular posterior con aspecto de girasol es rara pero característica.

Tratamiento: la penicilamina es la droga de elección, en ocasiones es necesario realizar trasplante hepático.

Cistinosis

La forma infantil cursa con retraso en el crecimiento, hipopigmentación de pelo y piel, depósitos corneales y conjuntivales de aspecto cristalino y nefropatía que de forma precoz deriva en fallo renal. La forma del adulto no es nefrotóxica, cursa con depósitos en la superficie corneal sin manifestaciones sistémicas. La forma adolescente es parecida a la del niño pero sin retraso del crecimiento y sin hipopigmentación cutánea. La agudeza visual habitualmente no se afecta, pero sí que provoca fotofobia, disminución de la sensibilidad corneal, queratopatía punteada superficial y erosiones corneales recidivantes.

Trastornos del tejido conjuntivo

Síndrome de Marfan

Causa más común de ectopia del cristalino en el niño. Incidencia de 1/10000 nacimientos, autosómica dominante.

Clínicamente, se caracteriza por alteraciones cardíacas, esqueléticas y oculares. A nivel ocular las alteraciones más frecuentes son: subluxación de cristalino, cataratas, miopía magna y desprendimiento de la retina. La subluxación de cristalino ocurre en el 60-80% de los pacientes. Muchos pacientes presentan también miopía axil asociada, y un mayor riesgo de desarrollar desprendimiento de la retina. También se ha constatado una incidencia mayor de alteraciones a nivel de la motilidad ocular extrínseca.

Para hacer el diagnóstico, deben estar presentes al menos dos de los cuatro criterios siguientes: Historia familiar, alteraciones esqueléticas, alteraciones cardíacas y alteraciones oculares.

Pseudoxantoma elástico

Se transmite con herencia autosómica recesiva, la edad de presentación suele ser sobre los 30 años y la incidencia en la mujer es el doble que en el varón.

Histológicamente se evidencia depósitos de calcio en las fibras elásticas de la dermis, cambios similares se producen en corazón, vasos sanguíneos y lámina elástica de la membrana de Bruch.

Manifestaciones sistémicas: Complicaciones cardiovasculares, hipertensión arterial, insuficiencia arterial en extremidades, dilatación de la aorta y hemorragias gastrointestinales.

Manifestaciones oculares: Estrías angioides: afectan al 85% de estos pacientes y conoce con el nombre de síndrome de Gröenblod-Stradberg.

Degeneración macular disciforme con pérdida de agudeza visual central.

Xantogranuloma juvenil (XGJ)

Es una histiocitosis *no langerhans*, alteración benigna de la piel en niños pequeños con tendencia a la regresión espontánea. Esta afección es más frecuente en los niños con neurofibromatosis tipo I.

Histopatología: El sesgo histológico diferencial es la presencia de células gigantes de TAUTON. A la microscopía electrónica no se observan gránulos de Langerhans en los histiocitos, otro rasgo histológico diferencial con la histiocitosis X.

Afectación ocular: El 85% de sus afectados tienen menos de 1 año de edad y el 64% menos de 8 meses; si bien ocasionalmente puede haber pacientes adultos que presentes afectación ocular.

La mayoría de los casos tiene afectación unilateral pero se han descrito casos bilaterales.

Afectación uveal: El XGJ puede afectar a iris, cuerpo ciliar y sólo ocasionalmente úvea posterior. El iris es la estructura más frecuentemente afectada y la lesión se manifiesta como una zona amarillenta, localizada o difusa, que puede ocasionar hipema espontáneo. Frecuentemente se asocia glaucoma con edema corneal y buftalmus. También podemos encontrar signos de uveítis anterior con presencia de flare xantocrómico.

Ante un hipema en la primera infancia siempre haremos un diagnóstico diferencial entre los siguientes: Trauma, tumor (retinoblastoma, leucemia, neuroblastoma), rubeosis (secundaria a ROP, displasia retiniana o PVPH) y malformación arteriovenosa en el iris.

Diagnóstico y Tratamiento: El diagnóstico de XGJ se confirma mediante biopsia de piel. En los casos en que no existe afectación cutánea se estudia la presencia de histiocitos en humor acuoso. La biopsia de iris como método diagnóstico debe evitarse siempre que sea posible dado el alto riesgo de hipema.

Tratamiento de las lesiones oculares: Corticoides tópicos y sistémicos, radioterapia, y excisión quirúrgica.

El tratamiento médico es preferible ya que la cirugía conlleva un alto riesgo de hemorragia postquirúrgica.

Otras lesiones oculares:

- Afectación de la retina y del nervio óptico.
- Lesiones epibulbares: poco frecuentes, puede ser a modo de nódulos amarillentos que asientan en el limbo, o bien como una masa amarillenta o rosácea de localización subconjuntival.

Afectación de los anexos oculares: se pueden afectar los párpados. Su diagnóstico es por biopsia. La afectación orbitaria es poco habitual. Inicialmente sólo deben ser observados y únicamente en el caso de constatar progresión de la proptosis y del estrabismo, deben ser tratados.

Anomalías cromosómicas

Síndrome de Down

Trisomía 21, la más frecuente de todas las cromosopatías. Los niños afectados presentan retraso mental significativo. La expectativa de vida de estos pacientes está reducida.

Manifestaciones clínicas: Baja estatura, occipucio plano, alteraciones auditivas, nariz pequeña, alteraciones nasofaríngeas, macroglosia, voz grave. Las manos y los pies son cortos. El abdomen es prominente y frecuentemente presentan hernia umbilical. Las anomalías viscerales incluyen anomalías cardíacas, gastrointestinales y criptorquidia en varones. La piel es seca, escamosa e inelástica y el pelo es suave y tieso.

Manifestaciones oculares: Hipertelorismo, inclinación de la hendidura palpebral mongoloide, epicanthus inverso, blefaroptosis y ectropion, la hipermetropía y alta miopía que es muy frecuente, queratocono y opacidades del cristalino; el iris con frecuencia presenta adelgazamiento periférico y manchas de Brushfield.

En el fondo de ojo se aprecia un aumento en el número absoluto de vasos retinianos y un aspecto característico de distribución en radios de rueda.

El estrabismo también es frecuente y también pueden presentar con menor frecuencia nistagmus.

Síndrome de Patau (trisomía 13)

Anomalía cromosómica más frecuente asociada a alteraciones oculares.

Asociación con: microcefalia, paladar hendido, cardiopatía, polidactilia, hemangiomas cutáneos, hernia umbilical y malformaciones del sistema nervioso central.

Las anomalías oculares son bilaterales en casi todos los casos y pueden ser las siguientes: microftalmos, coloboma de úvea, cataratas, opacidades corneales, displasia retiniana, persistencia de vítreo primario, displasia de nervios ópticos, ciclopiá. La presencia de tejido cartilaginoso intraocular, es un hallazgo típico de este síndrome.

Facomatosis

Neurofibromatosis

Enfermedades que cursan con manifestaciones cutáneas y afectación del SNC.

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Incidencia de 1/ 3000 habitantes, patrón autonómico dominante con expresividad variable.

Criterios diagnósticos: Al menos dos de los siguientes criterios:

- Seis o más manchas café con leche de 5 mm de diámetro en individuos prepuberales o de 15mm de diámetro en individuos postpuberales.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- Presencia de pecas en la región axilar o inguinal.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch en el iris.
- Lesiones óseas tipo displasia esfenoidal o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis.
- Parientes de primer grado diagnosticados de NF1.

Segmento anterior y úvea: En córnea se pueden ver los nervios engrosados y prominentes, neurofibromas en la conjuntiva perilímbica y buftalmos por glaucoma congénito. A nivel uveal podemos encontrar ectropion congénito, heterocromía de iris, embriotoxon posterior, anomalías angulares y hamartomas pigmentarios en la úvea posterior.

Retina y papila óptica: Hamartomas astrocitarios, hamartomas combinados de retina y epitelio pigmentado, desprendimiento de retina, obstrucción de la vena central de la retina y de la arteria central, palidez por atrofia papilar en caso de glioma del nervio óptico o de quiasma y edema de papila.

Piel, párpados y órbita: Manchas hiperpigmentadas. Histológicamente presentan hiperplasia melanocítica.

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Mucho menos frecuente que la NF1, 1/37000. Herencia autonómica dominante.

Se caracteriza por desarrollar neurinomas del acústico (schwanomas).

Criterios diagnósticos de NF2: Uno de los siguientes hallazgos clínicos:

- Neoformación en VIII par bilateral, explorado mediante TAC o RMN
- Un padre o hermano con NF2 y neoformación de VIII par unilateral y dos cualesquiera de las siguientes manifestaciones:
 - Neurofibroma
 - Meningioma
 - Glioma
 - Schwannoma
 - Opacidad cristalina subcapsular posterior en una persona joven.

Manifestaciones Oculares

Segmento anterior: Catarata subcapsular posterior, hipoestesia corneal, disminución de la formación lagrimal, disminución del parpadeo y lagofalmo por parálisis facial. Son raros los nódulos de Lish en iris a diferencia de la NF1.

Segmento posterior: Hamartomas de retina y epitelio pigmentado.

Esclerosis tuberosa

Clásica Tríada: Epilepsia, retraso mental y lesiones específicas en la piel.

Diagnóstico: Se han diferenciado unos rasgos primarios y otros secundarios.

- **Rasgos primarios:** La presencia de uno sólo de ellos ya es diagnóstica:
 - Fibroma inguinal
 - Más de un hamartoma retiniano
 - Angiofibromas faciales
 - Nódulos gliales subependimales por TAC o RMN
 - Gliomas corticales múltiples
 - Angiomiolipomas renales bilaterales
- **Rasgos primarios con historia familiar:** En un individuo con antecedentes de afectación familiar de primer grado, se puede hacer diagnóstico primitivo si hay presente uno de los siguientes rasgos:
 - Manchas cutáneas con aspecto de nevus
 - Placa fibrosa en la frente
 - Rbdomiomas cardíacos múltiples
 - Astrocitoma de células gigantes
 - Facoma retiniano aislado
 - Glioma cortical aislado
- **Rasgos secundarios:** Para el diagnóstico serían necesarios dos de los siguientes rasgos:
 - Manchas hipomelánicas
 - Riñones poliquisticos bilaterales
 - Rbdomiosarcoma cardíaco aislado

- Angiolipoma renal aislado
- Linfangiomatosis pulmonar
- Lesiones corticales o subcorticales hipomielinizadas múltiples.

Signos Oculares: La manifestación ocular más frecuente es el hamartoma de retina y de nervio óptico.

Síndrome de Sturge-Weber

Anomalía neuro-oculo-cutánea. La clínica neurológica se caracteriza por epilepsia, retraso mental y hemiplejía. Las manifestaciones oculares se traducen en glaucoma y malformaciones vasculares en conjuntiva, epiesclera, coroides y retina. A nivel cutáneo presenta los denominados nevus flameus.

Las dos complicaciones primarias de este síndrome son el glaucoma y el hemangioma coroideo.

Síndrome de Von-Hippel-Lindau

Rasgos principales: angiomatosis retiniana y cerebelosa, hemangioblastomas medulares, carcinoma renal y feocromocitoma.

Angiomatosis retiniana. Estadios:

- Estadio I: Lesión preclínica, del tamaño de un microaneurisma.
- Estadio II: forma clásica. Típico hemangioma retiniano.
- Estadio III: Lesión exudativa. Lesiones de tamaño mayor a 1 DP.
- Estadio IV: Desprendimiento de Retina, exudativo o traccional.
- Estadio V: Estadio final, con DR, uveítis, glaucoma y ptosis.

El tratamiento de las lesiones iniciales se realiza mediante crioterapia y/o fotocoagulación.

Hemangioma racemoso

Es una afectación congénita, que se caracteriza por presentar comunicaciones arteriovenosas con diferentes grados de anomalía. El hemangioma racemoso que afecta al mesencéfalo y retina ipsilateral se denomina Síndrome de Wyburn-Mason.

Alteraciones oculares

- **Grupo I:** Plexo capilar anómalo entre los vasos mayores de la retina.
- **Grupo II:** Comunicación arteriovenosa directa, no existe tumoración, exudación, ni desprendimiento de la retina. Pueden asociar malformaciones arteriovenosas cerebrales.
- **Grupo III:** La comunicación arteriovenosa es más extensa y compleja.

Tratamiento: Vitrectomía en caso de hemorragia vítrea persistente.

Alteraciones del Sistema Nervioso Central: Se pueden producir hemorragias intracraneales espontáneas, secundarias a las malformaciones vasculares mesencefálicas.

Retinoblastoma y otros tumores retinianos en la infancia

J. Abelairas¹, A. de las Heras², J. Peralta³, J. Alonso⁴, C. Ramos⁵

¹Jefe de Sección de Oftalmología Infantil. Hospital La Paz. Profesor asociado de oftalmología. Universidad Autónoma de Madrid. ²Adjunto de Oftalmología. Hospital de Valdepeñas. ³Adjunto de Oftalmología Infantil. Hospital La Paz. Profesor asociado de oftalmología. Universidad Autónoma de Madrid. ⁴Genetista. Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid. ⁵Adjunto de Oftalmología Infantil. Hospital La Paz.

Correspondencia:

Jose Abelairas. Oftalmología Infantil. Hospital Infantil La Paz. Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid

El retinoblastoma es y será por muchos años objeto de controversia en los múltiples tratamientos y clasificaciones que irán surgiendo en la literatura. La evolución en las investigaciones culminan en el momento actual con la posibilidad de un diagnóstico genético preimplante con fertilización *in vitro* que permitió en Chicago el desarrollo de un embrión libre de la enfermedad en padres con historia de retinoblastoma germinal. Cuantos mas pacientes afectos de esta rara tumoración vemos en el Hospital Infantil La Paz, más variedades y problemáticas diferentes se nos plantean. Puede ser en la vida de muchos oftalmólogos una patología que nunca vieron en sus consultas y hubo un tiempo en que la falta de imágenes creaba problemas de credibilidad en los profesionales.

El diagnóstico del retinoblastoma no debe ser la leucocoria. Hay que establecer en nuestro país exploraciones oculares regladas y hechas por oftalmólogos en recién nacidos que descarten otros diagnósticos diferenciales y hay que cambiar la mentalidad de que antes de los seis meses por inmadurez visual o los dos-cuatro años por mala colaboración del paciente no haya un despistaje de patologías y malformaciones oculares.

La aparición y desarrollo de distintos métodos de tratamiento conservador han hecho evolucionar gradualmente su manejo. Hasta hace unos años el tratamiento habitual consistía en la enucleación del ojo afecto en los casos unilaterales o bien la enucleación del ojo con el tumor más avanzado y radioterapia externa del ojo menos afectado en los casos bilaterales; los tratamientos focales - crioterapia, fotocoagulación y braquiterapia se reservaban para pequeños tumores seleccionados. La enucleación y radioterapia externa consiguen cifras de supervivencia cercanas al 95%, pero se asocian a una significativa morbilidad visual y sistémica, por lo que en las últimas décadas la tendencia ha sido evitar estas técnicas e incidir en favor de las distintas terapias focales conservadoras.

Es uno de los escasos tumores, si no el único que en el ser humano es tratado sin confirmarse por una biopsia de tejido, ya que incluso una aspiración con aguja fina para citología aumenta el riesgo de diseminación sistémica. Su diagnóstico y tratamiento precoces son claves para conseguir la supervivencia del paciente y pueden permitir conservar el globo ocular y una visión útil en uno o ambos ojos. Su manejo es complejo y cada caso debe ser evaluado individualmente por un equipo que englobe oftalmólogos, oncólogos, genetistas, neurorradiólogos, radioterapeutas y anestesiastas; de este modo se consiguen cifras de supervivencia del 90-95%. Si no se trata, resulta invariablemente fatal.

A diferencia de otras neoplasias infantiles, la quimioterapia tenía un papel secundario en el tratamiento del retinoblastoma y se reservaba para los casos con invasión local del nervio óptico, coroides u órbita o con metástasis. En la pasada década, basándose en el empleo de quimioterapia en tumores sólidos pediátricos como el neuroblastoma -de origen

neuroectodérmico al igual que el retinoblastoma- se comienza a plantear su utilización en el retinoblastoma para aumentar la eficacia de otras terapias locales.

Se inicia así una nueva perspectiva terapéutica en el manejo del retinoblastoma intraocular, que pretende evitar la enucleación y radioterapia externa mediante el uso de quimioterapia sistémica o periocular como tratamiento primario del retinoblastoma con el fin de reducir su tamaño y conseguir su control final con métodos locales conservadores: fotocoagulación láser, crioterapia, termoterapia o braquiterapia. Este enfoque terapéutico se conoce como Quimiorreducción y su objetivo es conservar el globo ocular y una visión útil, evitando las complicaciones asociadas a la radioterapia externa: catarata, ojo seco, retinopatía por radiación, alteraciones del desarrollo óseo orbitario y riesgo de tumores secundarios en el campo de irradiación, especialmente en niños menores de 12 meses.

No se puede olvidar que el retinoblastoma es una neoplasia potencialmente letal, por lo que la prioridad absoluta es reducir la mortalidad de los pacientes, que en nuestro medio se centra en 3 causas: presencia de metástasis, asociación a pinealoblastoma y aparición de segundos tumores. La quimioterapia tiene un papel fundamental en el manejo de estas situaciones.

El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más frecuente en la infancia; supone el 3% de todos los tumores pediátricos. Su incidencia oscila entre 1/14.000 y 1/34.000 recién nacidos vivos. Para algunos autores esta incidencia estaría en aumento y alcanzaría 1/14000 debido a la mayor supervivencia de los pacientes con la forma hereditaria y al aumento de la exposición a radiaciones ionizantes, pero para otros la exposición prenatal a radiaciones diagnósticas no aumenta el riesgo de retinoblastoma y estudios más recientes no muestran tal incremento.

Hay en Estados Unidos 300 casos por año nuevos y en el mundo alrededor de 3.000 retinoblastomas en el mismo periodo de tiempo, siendo la India el país que aporta mas casuística. Todavía no hemos incorporado a China y las estadísticas en países subdesarrollados del Continente africano y Sudamérica no son muy fiables. En el Hospital Infantil La Paz de Madrid recibimos actualmente más de 35 pacientes nuevos al año, con progresión creciente al ser Centro de Referencia Nacional.

No tiene predilección según sexo, raza, edad de los padres o variación estacional, aunque hay autores que encuentran una mayor incidencia en algunas poblaciones. Recientemente se ha relacionado el desarrollo de retinoblastoma esporádico con la exposición prenatal al virus papiloma humano al que se ha asociado con alteraciones en la proteína codificada por el gen RB1, así como con el antecedente de fertilización *in vitro*.

El retinoblastoma se presenta de forma unilateral en el 65-80% de pacientes y bilateral en el 20-35%. La forma bilateral suele presentar tumores multifocales. La bilateralidad puede ser simultánea o secuencial, incluso tras un lapso prolongado de tiempo.

El retinoblastoma puede surgir esporádicamente, sin historia familiar previa, o presentarse como un tumor familiar; el 5-10% de casos tienen antecedentes familiares y el 90-95% son esporádicos. La edad media de diagnóstico sin historia familiar previa es de 25 meses para los casos unilaterales y de 15 meses en los bilaterales; con historia familiar el diagnóstico es más precoz, con un pico bimodal a los 3 y 6 meses. El 96.5% de los casos familiares se diagnostican antes de los 24 meses de edad. Los pacientes diagnosticados antes del año de edad tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos tumores intraoculares en cualquiera de los dos ojos: aparecen en el 58% de pacientes si el diagnóstico se hace antes de los 3 meses, 39% si se realiza entre los 3 y 6 meses y 17% si se diagnostican entre los 6 y 9 meses de edad.

Antes de los 5 años de edad se han diagnosticado el 90% de casos, aunque pueden aparecer retinoblastomas en la edad adulta o hacerse un diagnóstico prenatal.

Se han descrito múltiples anomalías fenotípicas asociadas al retinoblastoma que se engloban en el "síndrome de delección 13q14": microcefalia, puente nasal ancho y prominente, hipertelorismo, dismorfias de la línea media facial, etc. Suelen ser mínimas, apareciendo en el 0.05% de pacientes. Puede asociarse retraso mental, aunque la mayoría de pacientes con retinoblastoma no lo presentan. En ocasiones estos rasgos dismórficos pueden ayudar al diagnóstico precoz del retinoblastoma.

Todavía nos llegan tumores con diagnóstico de delección cromosómica al nacimiento perfectamente estudiados por los pediatras, que no han sido explorados oftálmicamente y que con casi dos años la leucocoria masiva o el estrabismo son la primera manifestación de esta patología.

Los Dres. Angel Pestaña y Javier Alonso del Consejo Superior de Investigaciones Científicas realizan desde hace 7 años el diagnóstico molecular de los retinoblastomas que llegan al Hospital Infantil La Paz, mediante secuenciación de sus 27 exones, southern-blot y análisis de fragmentos. También les enviamos para analizar muestras en fresco de los ojos que enucleamos.

Se han establecido colaboraciones con el Hospital Valle d'Hebron de Barcelona y con el Hospital Cruces de Bilbao desde hace tiempo y unos cuantos Hospitales de la Red Pública Nacional se han incorporado recientemente. Hay acuerdos igualmente con Instituciones de Ecuador (Universidad Católica Pontificia, Quito), Colombia (Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá), Cuba (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana) y Serbia-Montenegro (financiado por la Agencia Internacional del Cáncer). En conjunto han estudiado más de 200 familias, habiendo detectado más de 80 mutaciones, además de varios polimorfismos, que esperamos ayuden en estudios comparativos de epidemiología molecular entre las diversas poblaciones que están analizando.

El retinoblastoma ha constituido el paradigma de predisposición genética al cáncer desde mucho antes de identificarse su gen responsable, RB1, en la región 14 del brazo largo del cromosoma 13. En 1821 Lerche describe el componente genético del retinoblastoma y en 1971 Knudson, basándose en la distribución de retinoblastomas unilaterales y bilaterales según su edad de presentación, anticipa que el tumor es causado por la inactivación de un gen por dos sucesos mutacionales independientes. La identificación del gen responsable del retinoblastoma, RB1, permitió demostrar que se encontraba mutado en el tejido tumoral y con ello la hipótesis de Knudson.

El gen RB1 interviene en el desarrollo de otros tumores, como osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de mama, vejiga y próstata, aunque para su desarrollo se necesita la presencia de otras alteraciones genéticas. Aproximadamente sólo el 5% de pacientes con retinoblastoma presentan alteraciones cromosómicas extensas -delecciones, translocaciones o inversiones- y detectables con técnicas convencionales de citogenética en sangre periférica. Estas mutaciones pueden asociarse al "síndrome de delección 13q14".

Hasta hace poco los pacientes con una mutación germinal, capaces de transmitir el retinoblastoma a su descendencia, eran clínicamente indistinguibles de aquellos con una mutación somática y la probabilidad de tener descendencia con riesgo de desarrollar la enfermedad se determinaba empíricamente mediante grandes estudios poblacionales. Actualmente el diagnóstico molecular permite determinar el genotipo de cada miembro de la familia, identificando los sujetos portadores de la mutación y por tanto con riesgo real de desarrollar el tumor, lo que permite su vigilancia estrecha y el diagnóstico de la enfermedad en sus etapas iniciales, al tiempo que evita exploraciones innecesarias en el resto. Además permite reducir costes, al seleccionar a los pacientes de alto riesgo susceptibles de seguimiento convencional. Los estudios moleculares pueden

también utilizarse en el diagnóstico preimplantación de las familias con retinoblastoma hereditario que desean descendencia.

La medicina genética aspira a tratar a los pacientes por medio de los genes involucrados en sus enfermedades mediante el desarrollo de técnicas de recombinación de ADN. La reciente secuenciación del genoma humano ha descubierto muchos menos genes de los esperados por lo que éstos deben ser multifuncionales, teniendo sus diferentes regiones codificadoras dispuestas de forma distinta y recombinadas con subunidades de otros genes para su transcripción. Esto indica que las mutaciones en un gen se ramificarán a través del proteoma celular en múltiples direcciones, dependiendo de cómo sea usada la región modificada por la célula, lo que va a dificultar enormemente la transferencia genética tal y cómo se ha entendido hasta ahora. El abordaje mediante terapia génica del retinoblastoma tiene abiertas varias líneas de investigación. En los primeros ensayos de terapia génica frente al retinoblastoma (fase I) no se ha observado toxicidad retiniana o extensión tumoral en el trayecto de la inyección tras la administración intraocular de vectores adenovíricos que incorporan el gen timidin-quinasa del virus herpes simple, seguido de la administración intravenosa o intraocular de ganciclovir.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen más riesgo que la población general de desarrollar secundariamente otras neoplasias primarias. El tiempo medio de latencia entre el diagnóstico del retinoblastoma y su aparición es de 10-13 años. Su incidencia a los 10-12 años es del 4-12%, aumentando al 8-18% a los 18-20 años (cifras inferiores a las inicialmente descritas por Abramson, *et al.* de 20% y 50% respectivamente).

Este mayor riesgo se incrementa con el uso de radioterapia externa. Para Abramson, *et al.* la aplicación de radioterapia externa en niños con retinoblastoma bilateral supone un incremento del riesgo de muerte por neoplasias secundarias del 30% a los 40 años frente a un riesgo del 6% en los no radiados, especialmente en niños menores de 12 meses. Otros autores no encuentran una mayor incidencia de segundos tumores en los niños radiados antes del año de edad y creen que el riesgo estaría determinado genéticamente y no por el uso de la radiación.

Entre estas neoplasias destacan los osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanoma cutáneo, tumores cerebrales, carcinoma de tiroides y otros muchos tumores descritos ocasionalmente en los pacientes con retinoblastoma hereditario.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario requieren un seguimiento adecuado e indefinido, preferiblemente con RM, pues la mayoría tienen más posibilidades de fallecer por un segundo tumor que por enfermedad metastásica. La mayor supervivencia actual de los pacientes permite observar un mayor número de estas neoplasias. Una vez que estos tumores aparecen el pronóstico es malo a pesar del tratamiento agresivo con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Como resumen señalaríamos que cuando nos llegan incluimos en la historia la primera manifestación (leucocoria, estrabismo), si es unilateral o bilateral, si es esporádico o familiar, hereditario o no hereditario y lo más importante si la mutación es somática o germinal.

La mutación se da en el cromosoma 13q14 y la mutación somática aparece sólo en el tumor y no en la sangre, mientras la germinal también aparece en la sangre por lo que el riesgo de retinoblastomas y segundos, terceros y cuartos cánceres es alta. El hecho que haya un 10% de los casos unilaterales esporádicos que tienen mutación germinal implica que hay que hacer análisis genético a todos los retinoblastomas y familiares.

Las causas de muerte son las metástasis (menor del 5% en las invasiones), el pinealoblastoma que aparece en un 3% de los germinales y los segundos tumores (30%) de las mutaciones germinales. Las metástasis

se dan al año del diagnóstico por invasión masiva de coroides (30%), nervio óptico (30%) y órbita (1%). La frecuencia es sin quimioterapia del 26% y con ella del 4%. El pinealoblastoma se da antes de los 5 años y tiene una incidencia del 3%. Desde que hay quimiorreducción y menos radioterapia externa han disminuido los segundos cánceres (29%) a los 20 años, (50%) a los 20 años.

A los 50 años pueden aparecer en un 50%, segundos, terceros y cuartos cánceres. Osteosarcoma, melanoma cutáneo y sarcoma de tejidos blandos son los más frecuentes.

Otro factor que ha disminuido la incidencia es que la radiación hace 10 años era distinta y más dañina que la actual. Con los tratamientos radioterápicos actuales aparecen un 35% de tumores con radioterapia externa y un 6% sin ella. Pese a los avances en el diagnóstico precoz, en nuestro medio la mayoría de retinoblastomas se diagnostican en una etapa intraocular avanzada por lo que deben mejorarse los protocolos de actuación de todos los implicados en su diagnóstico: oftalmólogos, pediatras y enfermería pediátrica.

Controlar más de doscientos retinoblastomas con todas las exploraciones complementarias que precisan, produce una gran complejidad y dificultades de seguimiento sobrecargando las consultas y quirófanos sin que haya por parte de las Gerencias y Administraciones reconocimiento ni interés. Es la soledad del corredor de fondo. Si a ello unimos que cada vez quedan menos oftalmólogos dedicados a la oftalmología pediátrica, que las plazas de nuestra especialidad son como en política lugar de colocación de enchufados y manejadas por las ocumafias que todos conocemos, comprenderán que el desencanto de las nuevas generaciones de residentes auguran un mal futuro. Corren malos tiempos para la lírica.

En tumores localmente avanzados, una buena respuesta inicial a la quimioterapia no permite predecir la evolución posterior del retinoblastoma ni el grado de respuesta a los tratamientos de consolidación ya que con el tiempo pueden aparecer recurrencias o complicaciones que comprometan la supervivencia local.

La quimiorreducción de retinoblastomas localmente avanzados permite retrasar la enucleación hasta que el paciente llega al año de edad en algunos casos, principalmente en los casos bilaterales, pero no debe comprometerse la supervivencia para conseguir el control local. La enucleación es una modalidad terapéutica totalmente vigente, en especial si no hay potencial visual y en pacientes con retinoblastoma unilateral avanzado con buen pronóstico del otro ojo.

Los factores que determinan una menor probabilidad de control local son el diámetro tumoral > 18 mm, la localización intraocular masiva, la presencia de un estadio V de Reese-Ellsworth y el desprendimiento de retina que no se reaplica tras la quimiorreducción.

La siembra vítrea al diagnóstico no se asocia con un peor pronóstico ocular tras la quimiorreducción, tal y como se había descrito tras la radioterapia externa.

La aparición de nuevos tumores intraoculares durante el seguimiento conlleva la administración de un mayor número de ciclos de quimioterapia.

El control local no es influido por el tratamiento de consolidación utilizado.

La crioterapia debe reservarse para tumores menores de 5 mm de diámetro. La termoterapia transpupilar, asociada a quimiorreducción y otras terapias focales, puede utilizarse en tumores ≤ 15 mm de diámetro; si se aplica sobre tumores de diámetro ≥ 4.5 mm, generalmente necesita asociar otro tratamiento.

El tratamiento del retinoblastoma con quimiorreducción permite conservar el ojo con una visión útil en un alto porcentaje de casos. Los factores pronósticos de enucleación se asocian con una peor visión.

La presencia de un único tumor, la aparición de nuevos tumores intraoculares, la localización intraocular anterior al ecuador, el estadio Vb de Reese-Ellsworth y la siembra subretiniana se asocian con la necesidad de radioterapia externa tras la quimioterapia, aunque no pueden considerarse factores predictivos.

La quimioterapia sistémica no tiene efectos secundarios significativos a corto y medio plazo, no obstante favorece la aparición de retinopatía por radiación. Las complicaciones secundarias a los tratamientos focales son leves y transitorias, aunque hay en muy pequeña proporción un desprendimiento de retina regmatógeno secundario a crioterapia que favorece la diseminación intraocular del retinoblastoma y causa su enucleación.

La incidencia de metástasis y pinealoblastoma en nuestros casos es inferior a la descrita en la literatura, aunque no hay datos suficientes para relacionar este hecho con la quimiorreducción.

La radioterapia externa se asocia a un mayor número de complicaciones, influyendo significativamente en la aparición de catarata, xeroftalmía, retinopatía y dermatitis.

El manejo del retinoblastoma se planifica de modo que no sólo se asegura la supervivencia del paciente, sino también la supervivencia ocular y la máxima agudeza visual posible. Para conseguirlo es fundamental utilizar los tratamientos focales de modo "secuencial" y "agresivo" sobre cualquier área tumoral con mínimo potencial de recidiva, lo que implica que los exámenes y tratamientos se realizan bajo anestesia general del niño cada 3-4 semanas, no cada 2-3 meses como antes de la quimiorreducción.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial no plantea dudas en los casos típicos, pero hay series en las que el diagnóstico inicial debe cambiarse en el 50% de casos, siendo la persistencia de la vasculatura fetal, enfermedad de Coats y la toxocariasis ocular los procesos más frecuentemente confundidos con el retinoblastoma, aunque en nuestra experiencia hay más de cincuenta patologías que los oftalmólogos de nuestro país nos remiten como posible leucocoria tumoral. Una completa anamnesis y correcta exploración oftalmológica permitirán catalogar la mayoría de pacientes; en el resto, la ecografía, TC, RM y angiografía fluoresceínica serán de gran ayuda.

Otros tumores y pseudotumores retinianos en la infancia

Astrocitoma Retiniano: Los hamartomas astrocíticos de la retina y nervio óptico se observan con frecuencia en la escleritis tuberosa (enfermedad de Bourneville) y rara vez aparecen aisladamente. Esta facomatosis se caracteriza por epilepsia, retraso mental, adenomas sebáceos, escleritis nodular de la corteza cerebral y tumores en el riñón y otros órganos. El 70% de casos se presentan de forma esporádica y el 30% con carácter autosómico dominante. Los astrocitomas son el hallazgo oftalmológico más frecuente (50% de pacientes); en el 50% de casos son bilaterales. Su presencia tiene gran importancia en la evaluación de todo niño afecto de crisis epilépticas y retraso mental. También pueden aparecer drusas gigantes del nervio óptico, colobomas atípicos, manchas hipopigmentadas en retina e iris, opacidades en el cristalino y turbidez vítrea.

La existencia de más de un astrocitoma es propia de la escleritis tuberosa y la presentación en solitario es más típica de la neurofibromatosis (más extensos, aunque raros) y en sujetos sin afectación sistémica. Su

tamaño oscila entre 0.5-4 diámetros papilares y a veces sólo se manifiestan como un ligero engrosamiento de la retina. Se localizan en las capas internas de la retina, ocultando un vaso arterial y extendiéndose hacia los márgenes del disco óptico. Morfológicamente hay tres tipos, que pueden coexistir en el mismo ojo y podrían ser etapas evolutivas del mismo tumor; otros autores no encuentran correlación entre el tipo de tumor, la edad del paciente y el estadio evolutivo de la enfermedad:

- Tipo I: planos, de superficie lisa, semitransparentes, de forma oval o circular, color salmón y localizados preferentemente en el polo posterior. Pueden confundirse con pequeños retinoblastomas; el seguimiento estrecho nos permitirá su diferenciación.
- Tipo II: nodulares o multinodulares, de color blanco opaco y a veces calcificados, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con el retinoblastoma.
- Tipo III o mixto.

Pueden presentar áreas quísticas de exudados serosos y sangre junto a áreas calcificadas, lo que indica crecimiento tumoral. Con el tiempo pueden calcificarse o crecer, siendo este crecimiento más frecuente en jóvenes.

La AGF es esencial en su diagnóstico y seguimiento; en tiempos coroides muestra una lesión hipofluorescente que se rellena y hace hiperfluorescente en tiempos precoces, difundiendo contraste en tiempos tardíos. Además son autofluorescentes, pudiendo descubrirse así tumores oftalmoscópicamente no visibles. No precisan tratamiento, debiendo realizar un seguimiento periódico. Recientemente se ha descrito la asociación de retinoblastoma y neurofibromatosis I.

Meduloepitelioma (dictyoma): Tumor originado del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar. Es una masa blanquecina, friable, frecuentemente localizada en los cuadrantes inferiores, que se extiende desde el cuerpo ciliar e invade cámara anterior, pudiendo causar un glaucoma neovascular, especialmente en casos avanzados. Aparece de forma unilateral, a edades más tardías que el retinoblastoma (edad media 5 años), con frecuencia presentando pérdida de visión y dolor. Las pruebas de imagen con ausencia de calcificaciones, establecen el diagnóstico en los casos avanzados que impiden la exploración oftalmoscópica.

De los tres meduloepiteliomas anteriores que hemos controlado uno fue tratado con resección esclerociliar y los otros dos enucleados. El angioma capilar papilar asociado a un dictyoma del nervio óptico se obtuvo por enucleación y biopsia neuroquirúrgica.

Hemangiomas Capilares (Angiomatosis Retiniana): Se diagnostican en niños y jóvenes apareciendo de forma aislada o dentro del Síndrome de Von Hippel Lindau (VHL). Incluye hemangiomas cerebelares, feocromocitomas, hipernefomas, etc. Los casos muy evolucionados con gran exudación intrarretiniana y/o subretiniana o los angiomas que sufren gliosis y se oscurecen por el desprendimiento suprayacente pueden ser difíciles de diferenciar del retinoblastoma. La AGF muestra el carácter vascular del hemangioma, con su efecto de shunt arteriovenoso, y la ecografía no aprecia calcificaciones.

Hemangiomas cavernosos de retina: Masas benignas retinianas, en el recorrido de una vena. No exudan ni progresan y forman parte de un síndrome oculoneurocutáneo autosómico dominante.

Hemangioma cirsoideo o racemoso de retina. Malformación vascularizada arteriovenosa, muy compleja con canales vasculares dilatados y vasos intercomunicados que aparecen en forma solitaria o asociadas al Síndrome de Wyburn-Mason. Hay que buscar afectación en diversas áreas craneales.

Hemangiomas de coroides. Tanto los hemangiomas circunscritos de coroides normalmente solitarios, como los difusos que forman parte del Síndrome de Sturge Weber aunque no son tumores retinianos pueden en su evolución aumentar de tamaño y producir edema, exudados y desprendimiento de retina con cambios en el epitelio pigmentario retiniano y en su desestructuración y fases avanzadas hay que hacer el diagnóstico diferencial con patologías retinianas. Los hemangioblastomas y hemangiopericitomas de esta capa ocular adyacente a la retina son todavía más raros en la infancia y hay muy pocas referencias en la literatura.

Hamartoma combinado de retina y EPR: Tumor congénito benigno y poco frecuente, suele aparecer en la neurofibromatosis tipo 2.

Tumores Vasoproliferativos: Antiguamente se les llamaba hemangiomas retinianos. En niños aparecen como masas inferotemporales y unilaterales. Las secundarias a Pars Planitis, Toxocariasis, Coats o Desprendimientos de retina de larga evolución no desarrollan en la infancia las proliferaciones vasogliales con células fusiformes, canales vasculares, células endoteliales, tejido conectivo y metaplasia del epitelio pigmentario retiniano con múltiples exudados de diversa composición típicos de esta enfermedad. Parecen ser proliferaciones reactivas idiopáticas.

Nevus, Melanocitomas y Melanomas amelanóticos: Los nevos que aparecen en la edad pediátrica no sufren cambios secundarios degenerativos mientras los vigilamos en el Hospital Infantil al igual que los melanocitomas de la cabeza del nervio óptico en nuestra experiencia.

Tan sólo hemos tenido un melanoma de coroides en una niña de 7 años y el diagnóstico diferencial fue complicado y el tratamiento con resección y braquiterapia fue realizado en otro Hospital.

Pars Planitis: Casos de larga evolución con inflamación difusa. El banco de nieve simula un retinoblastoma con siembra vítrea, pero es más blanquecino.

Hemorragias inferiores y periféricas: Por acúmulo de la gravedad y secundarias a retinopatías radiactivas tras braquiterapia. Parecen igualmente acúmulos de siembra vítrea de retinoblastoma pero son más amarillentos, aunque la lentitud en su evolución de reabsorción del coágulo nos hace permanecer expectantes durante varios meses.

Pseudotumores, linfomas primarios y manifestaciones intraoculares de afectación sistémica son con los tumores metastásicos patologías del adulto que en algún caso se describen en niños dentro de una afectación de varias estructuras oculares y que complicarían más este capítulo.

Retinopatía del prematuro (RP)

J. Tarrús Montaner, F. Escalada Gutiérrez

Hospital Universitari Josep Trueta de Girona.

Correspondencia:

J. Tarrús. E-mail: quim.tarrus@terra.es

Introducción¹

La retinopatía del prematuro (RP) es una enfermedad retinováscular que afecta exclusivamente a lactantes prematuros que presentan un desarrollo vascular retiniano inmaduro.

Patogenia^{1,2}

La vascularización retiniana se inicia desde la papila hacia la periferia retiniana en la 16ª semana de gestación (SG), finalizando en la ora serrata nasal en la 36ª SG y la temporal en la 40ª SG aproximadamente. En la retinopatía del prematuro se produce la alteración de este proceso fisiológico. Finaliza bruscamente el proceso de vasculogénesis, quedando una retina periférica inmadura no vascularizada y hipóxica. La patogenia precisa no es conocida pero las teorías actuales se inclinan hacia una evolución en dos fases: una inicial aguda en que la retina hipóxica produce factores angiogénicos (VEGF) y la vasoconstricción asociada a la oxigenoterapia induciría la proliferación fibrovascular. En su grado más severo finaliza en una segunda fase crónica, el desprendimiento de retina traccional total, momento en que se aprecia la leucocoria clásica.

El factor de riesgo principal sigue siendo la prematuridad. Otros factores son: oxigenoterapia intensiva, bajo peso, tratamiento con surfactante y eritropoyetina y el mal estado general del neonato (hemorragia intraventricular, infecciones, anemia, ductus permeable, transfusiones...).

Incidencia³⁻⁵

La incidencia de la RP varía según las estadísticas, aunque en la mayoría de los casos los criterios de inclusión difieren por lo que no son compa-

rables. Oscila entre el 68% de *American Academy of Pediatrics* 2005 ET-ROP study 2005 al 33,18% en algunos centros europeos.

Clasificación^{6,7}

La *Clasificación Internacional de la RP (CI-ROP)* revisada en 1987^{2,3} permitió compartir resultados e iniciar estudios multicéntricos. Actualmente el estudio ET-ROP 2003 (Early Treatment Retinopathy of Prematurity) ha modificado la clasificación e indicaciones de tratamiento, iniciando éste precozmente para disminuir los casos con mal resultado funcional. La clasificación de la RP la CI-ROP valora 4 aspectos: localización, estadiaje, extensión y enfermedad plus (+).

Localización: se divide la retina en 3 zonas circulares concéntricas al nervio óptico (Figura 1). *Zona I:* es la más posterior y su afectación por tanto la más grave. Comprende 30° en todas las direcciones desde la papila. *Zona II:* abarca desde el borde posterior de la zona I hasta la ora serrata nasal y el inicio de la zona III en el lado temporal. *Zona III:* es la más periférica de las tres. Sólo existe en el lado temporal.

Estadaje: indica estadio evolutivo de la enfermedad. Se definen 5 estadios además del normal prematuro⁸⁻¹⁰. *Estadio 0* (normal del prematuro): periferia retiniana aun no vascularizada totalmente sin línea de demarcación. *Estadio 1:* línea clara llamada de demarcación entre la retina normal más central (anaranjada) y la periférica avascular (blanco-grisácea). *Estadio 2:* la línea se sobreeleva formando una cresta. La mayoría regresa espontáneamente. *Estadio 3:* se observan neovasos en forma de "deltas" vasculares en la zona de demarcación. Los neovasos abandonan la retina para dirigirse al vítreo. *Estadio 4:* la proliferación vitreoretiniana tracciona la retina y se inicia el desprendimiento traccional incompleto. 4a: no afectación macular. 4b: afectación macular. *Estadio 5:* desprendimiento de retina total. 5a: túnel abierto. 5b: túnel cerrado (Figuras 2 y 3).

Extensión: Se define por el número de sectores horarios afectados, contiguos o no.

- *Enfermedad plus:* Dilatación y tortuosidad vascular en el polo posterior en al menos 2 cuadrantes. Indica enfermedad activa y confiere gravedad al proceso. Muy valorada por el estudio ET-ROP para indicar los tratamientos pre-umbrales (Figura 4).
- *Enfermedad umbral:* el estudio *CRYO-ROP* la definió como estadio 3 con enfermedad plus en una extensión de 5 sectores horarios



Figura 1. División de la retina. Adaptado del committee for the classification of ROP².

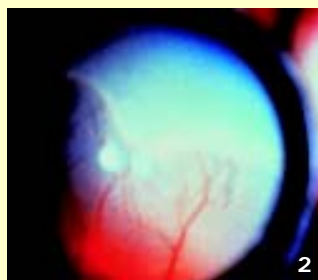


Figura 2. Estadio 1. Línea de demarcación. Límite vascular-avascular.

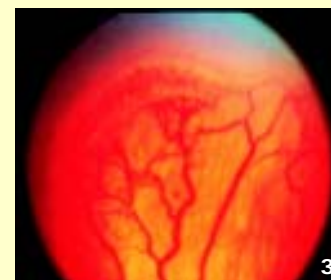


Figura 3. Estadio 3. Proliferación fibrovascular extrarretiniana.

continuos u 8 discontinuos. Indicación de tratamiento en estos casos. Sólo un 10 % de RP en estadios 1 o 2 progresan a enfermedad umbral y *deben ser tratados*. El resto regresan espontáneamente.

El estudio ET-ROP definió más recientemente la enfermedad pre-umbral refiriéndose a aquellos casos con alto riesgo de desarrollar enfermedad umbral (10). ET-ROP subdivide la enfermedad pre-umbral en dos tipos (Figura 5).

Estrategia de Screening en la RP¹⁰

Exploración en la incubadora previa dilatación ocular y anestesia tópica con oftalmoscopio indirecto, lente de +28 D, indentador escleral y blefarostato para prematuros. Una *pauta de dilatación* es: Fenilefrina 2,5% + Tropicamida 1% 1 gota de cada colirio cada 10-15min, repitiendo 2 veces.

¿Qué neonatos hay que explorar? Todos los prematuros de peso < 1500gr y 32 semanas de gestación. O prematuros de peso >1500 gr con curso clínico inestable incluyendo aquellos con ventilación asistida

¿Cuándo deben realizarse los exámenes? Primera exploración a las 4-6 semanas de vida o una semana más tarde si son grandes prematuros. Por lo menos 2 exámenes en cada prematuro.

¿Cuál es el seguimiento adecuado? Cada dos semanas si se detecta RP estadio 1 en zona II o RP en regresión en zona II. Entre 1-2 semanas si retina inmadura no RP en zona I, estadio 2 en zona II o RP en regresión en zona I. Cada semana si RP estadio 1 o 2 en zona I o estadio 3 en zona II.

Tratamiento^{7,9}

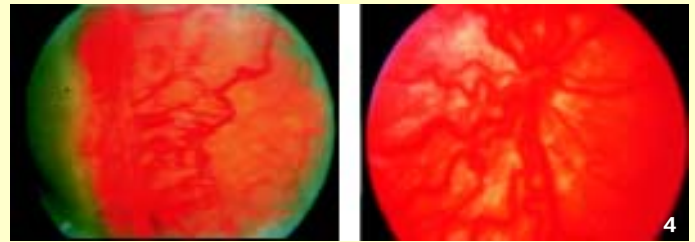
Se realiza según los criterios del estudio ET-ROP 2003 que indica el tratamiento en fase pre-umbral tipo 1 o de alto riesgo. El número de sectores horarios implicados ha dejado de ser un factor determinante. Se realiza bajo ligera sedación con láser diodo en las zonas de retina avascular. Actualmente la crioterapia está en desuso. En estadios avanzados 4 - 5 se realiza vitrectomía posterior pars plana y cerclaje en centros altamente especializados (Figura 6).

Agradecimiento

Las excelentes imágenes de retinopatía del prematuro de este texto han sido gentilmente cedidas por el Dr J. García-Arumí (I.M.O.). Desde aquí nuestro más sincero agradecimiento.

Bibliografía

1. Tasman W, Patz A. Retinopathy of Prematurity: the life of lifetime disease. *AJO* 2006;141:167-74.
2. Early Treatment for ROP coop. Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch ophthalmol* 2003;121:1684-94.
3. Moumir Bashour. Retinopathy of prematurity. *Emedicine* 2006. Internet article.



Tipo 1			
Zona I	Cualquier estadio de RP + plus	→	Tratamiento
Zona I	RP estadio 3 sin plus		
Zona II	RP estadio 2 o 3 + plus		
Tipo 2			
Zona I	RP estadios 1 o 2 + sin plus	→	Observación
Zona II	RP estadio 3 sin plus		



Figura 4. Estadio 3. Proliferación fibrovascular extrarretiniana. Forma PLUS.

Figura 5. Enfermedad pre-umbral, ET-ROP².

Figura 6. Impactos confluyentes láser diodo en zona perfusión.

4. Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía del prematuro en las islas Baleares. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2005;80:713-8.
5. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. The incidence and course of ROP. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
6. Shu fen Hu, Mathew MRK. Retinopathy of prematurity: an optimum screening strategy. *JAAPOS* 2005;9:584-8.
7. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity, preliminary results. *Arch ophthalmol* 1998;106:471-9.
8. Blaco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad. Editorial. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:129-30.
9. Mc Namana JA, Tasman W. Laser photocoagulation for stage 3 + retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:576-80.
10. AAP, AAO, AAPOS. Screening Examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-6.