

Retinoblastoma

N. Martín¹

MD. Coll²

J. García Arumí³

J. Sánchez
de Toledo⁴

E. Triviño²

M. Guitart⁵

JJ. Gil Gibernau¹

¹Unidad Oftalmología
Pediátrica. Hospital
Maternoinfantil
Vall d'Hebron
²Departamento
de biología-celular,
fisiología
e inmunología
de la Universidad
Autónoma
de Barcelona

³Servicio oftalmología
Hospital General Vall
d'Hebron

⁴Unidad Oncología
Pediátrica. Hospital
Maternoinfantil
Vall d'Hebron

⁵Laboratorio
de genética
Hospital Parc Taulí

Correspondencia:
Nieves Martín Begué
Unidad Oftalmología
Pediátrica
Hospital Maternoinfantil
Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

Resumen

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en la infancia, aunque es un tumor raro. El pronóstico vital y visual ha mejorado espectacularmente en los últimos años gracias a la detección precoz y a las nuevas armas terapéuticas de las que disponemos, siendo la supervivencia actual del 91%. Pero probablemente el avance más importante está ocurriendo en el campo de la genética, que nos permite detectar portadores asintomáticos y realizar el diagnóstico prenatal en un alto porcentaje de casos.

Resum

El retinoblastoma és el tumor maligne més freqüent en l'infància, malgrat ser un tumor rar. El pronòstic vital i visual ha millorat espectacularment en els darrers anys gràcies a la detecció precoç i a les noves armes terapèutiques de les que disposem, essent la supervivència actual del 91%. Però probablement l'avanç més important està ocorrent en el camp de la genètica, que ens permet detectar portadors assintomàtics i realitzar el diagnòstic prenatal en un alt percentatge de casos.

Summary

Retinoblastoma is the most common primary intraocular malignant tumor of childhood, but it remains a rare disease. The survival rate and the visual prognostic have improved markedly over the last years due primarily to earlier detection and new treatment modalities, the survival rate today is 91%. But probably the most important advance is in genetics, carriers can be detected and prenatal testing can be done in a number of cases.

Introducción

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en la infancia, y ocurre aproximadamente en 1 de cada 20.000 recién nacidos vivos^{1, 2}. Es bilateral en un 25-35% de los casos. La edad media de diagnóstico son los 18 meses, diagnosticándose más precozmente en los casos bilaterales (12 meses) que en los unilaterales (24 meses), sien-

do muy poco frecuente en los recién nacidos y a partir de los 5-6 años de edad, pero incluso se ha publicado algún caso en el adulto³.

La mejoría en los métodos diagnósticos y terapéuticos y particularmente el diagnóstico precoz han hecho variar notablemente las cifras de supervivencia, que están actualmente en el 91% en las áreas socioculturalmente desarrolladas¹. Pero de todas formas el avance más importante está ocurriendo en el

campo de la genética que nos permite detectar portadores asintomáticos y realizar el diagnóstico prenatal en un alto porcentaje de casos.

Todos estos avances hacen necesario para el diagnóstico y el tratamiento del retinoblastoma la colaboración de distintos especialistas: genetistas, oncólogos, radioterapeutas y oftalmólogos.

Genética y diagnóstico molecular en el retinoblastoma

Introducción

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 del mismo.

Los genes supresores sirven para regular el crecimiento normal de la célula, dado que codifican una proteína que es un regulador negativo de la proliferación celular. De estos genes, el mejor estudiado ha sido el del retinoblastoma (RB1) (Figura 1), cuya inactivación conduce a un crecimiento celular desordenado que finalmente desemboca en la forma-

ción del tumor. El RB1 se localiza en el cromosoma 13 en la banda q14.2. La inactivación de uno de los alelos es el primer paso para la transformación, sin embargo, es necesaria una segunda mutación en el alelo normal de las células de la retina para que aparezca el retinoblastoma, de acuerdo con la hipótesis propuesta por Knudson⁴. Esta teoría predice la existencia de dos mutaciones consecutivas que afectan a dos alelos del gen RB1 de una misma célula. La posibilidad de que las dos mutaciones tengan lugar en la misma célula de la retina es baja, pero por el contrario si la primera mutación es constitucional, la probabilidad de que aparezca una segunda mutación en cualquier célula de la retina es elevada (Figura 2).

Hay dos formas de presentación del retinoblastoma, la forma hereditaria que ocurre aproximadamente en un 40% de los casos y la forma no hereditaria o esporádica en el resto de los pacientes.

En la hereditaria, un 10% corresponde a la forma familiar, es decir cuando existe más de un miembro afecto en una familia, y un 30% a mutaciones *de novo* en la línea germinal de uno de los progenitores (Figura 3). En la forma familiar, el fenotipo tumoral segrega de forma dominante con un 90% de penetrancia, ello significa que la herencia de un gen mutante predispone a que se desarrolle el tumor en 9 de cada 10 casos. Los individuos portado-

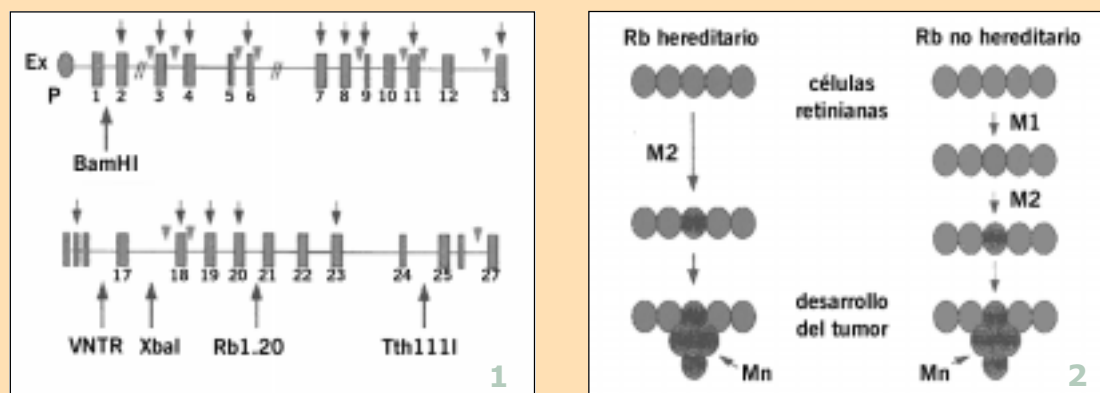
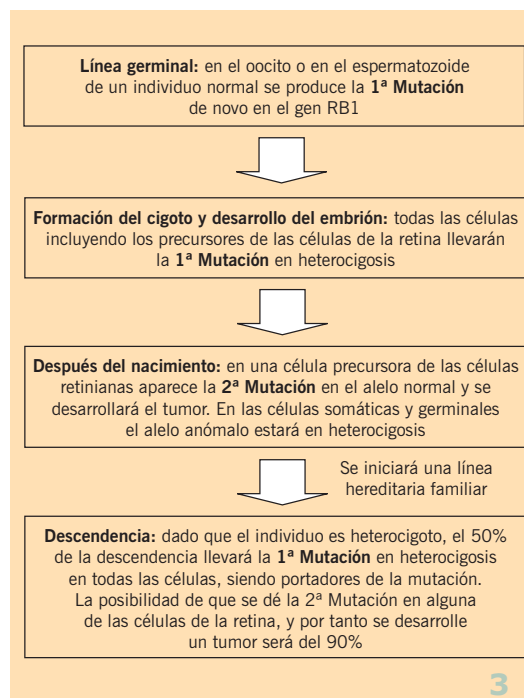


Figura 1. Mapa del gen RB1. La figura muestra la localización de los 27 exones. Las flechas negras indican los lugares donde se dan las mutaciones más frecuentes. Las flechas rojas indican las mutaciones en los intrones. En la parte inferior están indicados mediante flechas los polimorfismos de longitud (Rb1.20 y VNTR) y de restricción (BamHI, XbaI y Tth111I) del gen más comúnmente utilizados para los estudios de ligamiento, que permiten seguir la transmisión del gen en las familias con más de un miembro afecto

Figura 2. El esquema muestra las dos mutaciones, primera y segunda, que se producen para dar lugar a la formación de un tumor. En los hereditarios todas las células constitucionalmente llevan la primera mutación. M1: 1ª mutación (en rojo); M2: 2ª mutación (en sombreado); Mn: mutaciones adicionales

Figura 3.
Esquema de la secuencia de pasos necesarios para la iniciación de una línea hereditaria familiar, después de haberse producido una mutación de novo en la línea germinal



res de la mutación en forma heterocigótica, tienen un riesgo del 50% de transmitir la mutación a su descendencia. La herencia de la mutación propicia que el desarrollo del tumor de forma bilateral sea muy temprano.

En la mayoría de casos hereditarios se desarrollan tumores multifocales en ambos ojos debido a que la segunda mutación puede darse en varias células y de forma ocasional tumores unilaterales. Se ha descrito que aproximadamente entre un 15-20% de retinoblastomas unilaterales esporádicos pueden ser causados por mutaciones en la línea germinal⁵. Excepcionalmente hay otras familias donde todos los individuos afectados desarrollan el tumor unilateralmente o no lo desarrollan (penetrancia incompleta)⁶.

En los casos esporádicos, las dos mutaciones han de darse *de novo* en la misma célula retiniana. Los tumores serán siempre unilaterales y únicos y la aparición de los mismos será más tardía. En ellos no hay posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia, ya que las mutaciones en el gen RB1 están presentes únicamente en las células que forman el tumor.

La mutación del RB1 además de asociarse al retinoblastoma, también lo hace con el retinoma, retinoblastoma intracraneal ectópico (retinoblastoma trilateral) y con segundos tumores no oculares en la edad adulta, como osteosarcoma de cráneo y hue-

sos largos, sarcoma de partes blandas y melanomas cutáneos⁷. Además de presentar una predisposición a desarrollar un segundo tumor primario, presentan un mayor riesgo de aparición de tumores secundarios debidos a factores externos, como la radioterapia.

Mutaciones en el RB1

En las muestras de DNA procedente de tumores de pacientes con retinoblastoma bilateral o unilateral se han observado mutaciones en un 80% de ellos, en cambio estudiando al DNA de sangre periférica de pacientes con retinoblastoma hereditario las mutaciones aparecen en sólo un 30% de los casos. En los tumores las mutaciones pueden ser distintas en cada uno de los dos alelos del gen.

Se han descrito diferentes mutaciones en el gen, grandes deleciones, translocaciones, pequeñas deleciones y mutaciones puntuales debidas a la sustitución de una base por otra o a la aparición de un codón *stop* en medio del gen. Estas mutaciones se pueden detectar mediante el cariotipo⁸, realizando un análisis citogenético en sangre periférica y en el tumor y también con estudios moleculares.

Aunque al gen RB1 se conozca y haya sido secuenciado, la identificación de mutaciones específicas que predispongan a desarrollar la enfermedad, continuará siendo un reto muy importante para los genetistas moleculares. El método más directo para identificar mutaciones es analizar el gen entero, pero dado que el gen es muy largo, resulta muy costoso la secuenciación del mismo, ya que se tendrían que analizar todos los exones e intrones además de la región promotora para conocer la mutación, aunque actualmente algunos laboratorios opten por esta estrategia.

Diagnóstico genético

- Forma directa, se trata de caracterizar la mutación mediante técnicas de citogenética y de hibridación *in situ*. Se busca valorar si existen grandes deleciones en el gen u otras anomalías cromosómicas, tales como translocaciones⁹. Mediante secuenciación se podrán detectar las mutaciones en el gen.
- Forma indirecta, mediante análisis de ligamiento, utilizando marcadores dentro del gen para seguir la herencia del alelo mutado. Pero sólo se puede realizar si existe historia familiar positiva con más de dos miembros afectados. Los marcadores pueden ser de longitud y de restricción, siendo los más utilizados los representados en la Figura 1.

También es de interés comprobar si existe alguna mutación en los casos de retinoblastoma *de novo* unilaterales y determinar si son hereditarios o no. En los casos unilaterales se podría buscar las mutaciones en el tumor y posteriormente analizar la sangre periférica para comprobar si la mutación está presente, es decir si la misma se ha producido en la línea germinal, Lohmann y cols observaron que en un 17% de los tumores unilaterales analizados la mutación estaba presente constitucionalmente¹⁰.

Importancia del diagnóstico genético de portadores asintomáticos

Un diagnóstico genético de los portadores asintomáticos de la mutación a nivel constitucional, ya sea mediante el análisis directo o indirecto, es de gran importancia para orientar clínicamente al paciente y familiares, permitiendo:

- Detectar portadores antes de que se manifieste el tumor, pudiéndose de este modo identificar precozmente la aparición del retinoblastoma.
- Excluir de las revisiones oftalmológicas a los individuos no portadores de la mutación que supone un 50% de ellos. Esto es de gran interés, ya que estas exploraciones periódicas se realizan durante muchos años, siendo bajo anestesia general en los primeros 4-5 años de vida.
- Identificar a los portadores adultos no afectados, dado que su descendencia tiene un riesgo de un 40% de desarrollar un retinoblastoma.

Consejo genético y diagnóstico prenatal

Desde la observación que el retinoblastoma era una enfermedad con un componente hereditario, se intentó ofrecer un consejo genético basado en porcentajes calculados a partir de datos genéticos, como el tipo de herencia y la penetrancia y de datos clínicos, como que el tumor sea unilateral o bilateral. En las Tablas 1 y 2 queda esquematizado el riesgo a que está expuesta la descendencia de diferentes miembros de una familia con un individuo afecto de retinoblastoma según si la historia familiar es positiva o no¹¹. La limitación más evidente de este consejo genético clásico es que no permite un diagnóstico personalizado e inequívoco, y por lo tanto se tendrá que realizar un diagnóstico citogenético y molecular, en pacientes y portadores asintomáticos.

En aquellas familias con retinoblastoma hereditario y con mutación identificada, se podrá realizar el diagnóstico prenatal sin dificultad, sin embargo en aque-

llas situaciones en que no exista un estudio genético previo el diagnóstico prenatal se realizará haciendo las siguientes consideraciones:

- En aquellos casos hereditarios con dos miembros afectados como mínimo, se puede realizar un análisis de ligamiento utilizando marcadores polimórficos, para ver si en el feto el marcador de ADN informativo segrega con el alelo normal o con el alelo mutado y así descartar con seguridad que el feto pueda estar afecto.
- En los casos bilaterales y multifocales, considerados como portadores obligados pero sin historia familiar positiva, no se puede seguir la transmisión del gen y el estudio se realiza utilizando un conjunto de técnicas más o menos complejas de análisis del DNA con el fin de abarcar todas las formas diferentes de mutaciones.
- En las familias con un miembro afecto de retinoblastoma unilateral solamente se puede ofrecer el diagnóstico prenatal realizando un despistaje de todas las mutaciones posibles. Este despistaje es difícil de realizar y sólo se realiza en los grandes centros, pero en muchos casos no se puede llegar a detectar la mutación por no ser constitucional o bien por tratarse de una mutación no descrita.

Las muestras de DNA para realizar el análisis se puede obtener tanto a partir de vellosidades coriónicas como de fibroblastos obtenidos de cultivos de líquido amniótico.

Si el paciente presenta retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
----------------------------------------	------------	-----------

Las posibilidades de tener hijos con retinoblastoma de los siguientes miembros de la familia son:

Padre o madre del niño afecto	1%	6%
Niño afecto	8%	40%
Hermanos normales del niño afecto	1%	<1%

Si el paciente presenta retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
----------------------------------------	------------	-----------

Las posibilidades de tener hijos con retinoblastoma de los siguientes miembros de la familia son:

Padre o madre del niño afecto	40%	40%
Niño afecto	40%	40%
Hermanos normales del niño afecto	7%	7%

Tabla 1. Riesgo de la futura descendencia de desarrollar retinoblastoma cuando existe un historial familiar negativo (y con una penetrancia del 80%)

Tabla 2. Riesgo de la futura descendencia de desarrollar retinoblastoma cuando existe un historial familiar positivo (y con una penetrancia del 80%)

Perspectivas futuras

En cuanto al futuro del estudio molecular del retinoblastoma, se espera llegar a conocer la posible relación entre el tipo de patología molecular y el curso que puede seguir la enfermedad, en términos de invasividad del tumor y de pronóstico.

Otra línea de investigación es la terapia génica, cuyo objetivo sería recuperar el fenotipo normal introduciendo en las células el gen normal o la proteína funcional.

Otro tipo de terapia sería la de introducir un producto químico, la 5'-azacitidina, provocando una activación del gen RB1 mediante una hipometilación del mismo, ya que éste producto interfiere en la metilación del ADN.

Histopatología

El retinoblastoma es un tumor neuroblástico maligno indiferenciado, compuesto de células con grandes núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma, siendo las imágenes de mitosis frecuentes. Los tu-

morens más diferenciados se caracterizan por la presencia las rosetas y "fleurettes". Las rosetas de Flexner-Wintersteiner consiste en células columnares dispuestas de forma circular alrededor de un centro claro. Estas rosetas son muy características del retinoblastoma, pero también se pueden ver en otros tumores oculares como el meduloepitelioma. Las rosetas de Homer-Wright consisten en células dispuestas de forma radial alrededor de una maraña de fibras neurales, pero también se pueden encontrar en neuroblastomas, meduloblastomas y meduloepiteliomas. Las "fleurettes" están compuestas por grupos de células tumorales con prolongaciones eosinofílicas arciformes, que atraviesan la membrana celular confiriéndole un aspecto fenestrado. Un signo casi patognomónico del retinoblastoma son las calcificaciones, como resultado de la necrosis del tumor¹² (Figuras 4 y 5).

El retinoblastoma tiene dos patrones principales de crecimiento:

1. Tumor endofítico: el tumor crece hacia la cavidad vítrea, pero dado que se trata de un tumor friable, con facilidad se producen siembras que flotan en el vítreo y son difíciles de tratar. Si se

Figura 4.
Histología de un retinoblastoma diferenciado.
Se aprecian rosetas de Flexner-Wintersteiner y de Homer-Wright

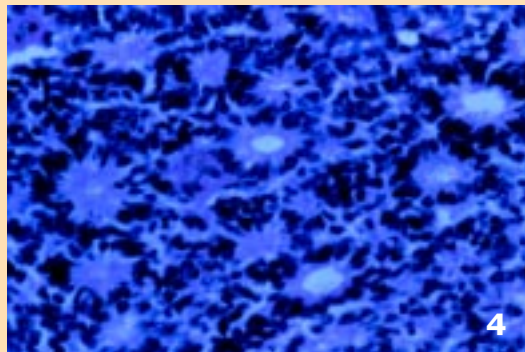


Figura 5.
Histología de un retinoblastoma indiferenciado.
Proliferación celular difusa con atipia citológica

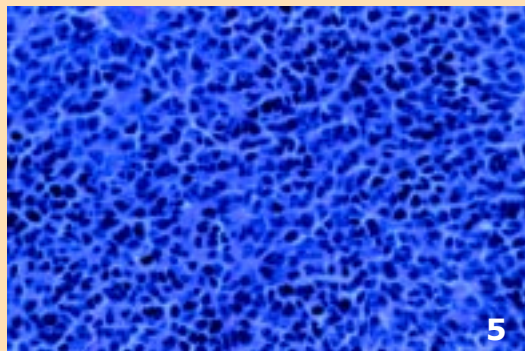


Figura 6.
Retinoblastoma endofítico. El tumor invade el vítreo siendo el vértice avascular y en la base se aprecian vasos dilatados y tortuosos

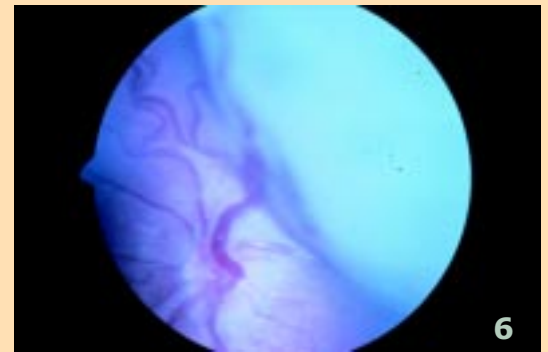


Figura 7.
Siembras vítreas. Se aprecian fragmentos del tumor flotando en vítreo



deja evolucionar, las células tumorales pueden invadir la cámara anterior, provocando un pseudohipopion y un glaucoma secundario, que aumenta el riesgo de metástasis y por lo tanto empeoran el pronóstico, siendo una de las indicaciones de enucleación (Figuras 6 y 7).

2. Tumor exofítico: el tumor crece hacia el espacio subretiniano, desprendiendo la retina. A veces provoca roturas en la membrana de Bruch, infiltrando la coroides. Si esta afectación coroidea no es masiva, su infiltración no implica un mayor riesgo de metástasis (Figura 8).
3. Tumor infiltrante difuso, es una forma atípica de crecimiento que se da sólo en un 1-2% de los casos de retinoblastoma¹³. Se presenta con signos pseudoinflamatorios como siembras en cámara anterior y vítreo, sin masa tumoral detectable por oftalmoscopia, ecografía o TAC, que hace que se diagnostique erróneamente de uveítis o endoftalmitis. También nos lleva a error el hecho que generalmente es unilateral, de aparición tardía (5-10 años) y sin historia familiar de retinoblastoma¹⁴.

Clínica y evolución

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma dependen del estadio en que se diagnostica. La mayoría de veces es en estadios avanzados, siendo la leucocoria la forma más frecuente de presentación, en un 70% de los casos se aprecia el área pupilar ocupada por un tejido translúcido u opaco, blanco o amarillento (Figuras 9 y 10). La segunda forma más frecuente de presentación es el estrabismo (20%). También la heterocromía del iris y los hipemas espontáneos son otras formas de manifestación, secundarios a la rubeosis de iris que podría resultar de una isquemia masiva del polo posterior producida por el tumor y que en ocasiones progresa a un glaucoma neovascular secundario (Figura 11).

Los tumores endofíticos, dado que las células tumorales pueden pasar a la cámara anterior se pueden presentar con pseudohipopion. Otra forma de presentación menos frecuente es la celulitis preseptal, que es secundaria a la reacción inflamatoria por la necrosis del tumor y no a la extensión extraocular del mismo.

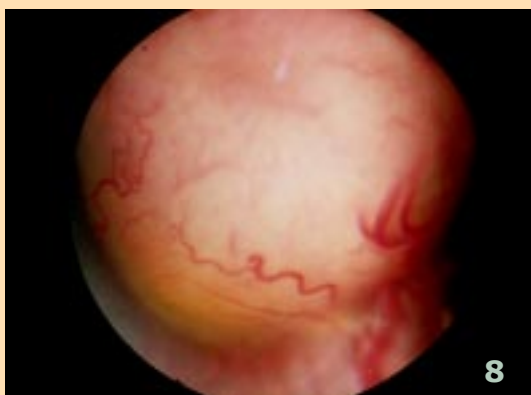


Figura 8.
Retinoblastoma exofítico. El tumor está localizado en el espacio subretiniano, por lo que los vasos pasan sobre él

Figura 9.
Leucocoria por tumor endofítico. Área pupilar ocupada por un tejido blanco, translúcido u opaco

Figura 10.
Leucocoria por tumor exofítico. En el área pupilar se aprecia la retina desprendida

Figura 11.
Retinoblastoma avanzado. Leucocoria, desprendimiento de retina y rubeosis del iris

En las fases iniciales, el tumor aparece como una lesión retiniana redondeada, blanquecina y ligeramente elevada, de aspecto sólido o translúcido localizada en polo posterior casi siempre (Figuras 12 y 13). Como ya hemos comentado, el tumor puede crecer siguiendo un patrón endofítico o exofítico, pero con el tiempo los tumores grandes presentan ambos patrones. Una característica casi patognomónica del retinoblastoma es su calcificación precoz que nos ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de leucocoria. Como todo tumor maligno tiene capacidad de invasión extraocular a través de los vasos coroideos hacia la órbita y del nervio óptico hacia el sistema nervioso central (SNC), siendo las metástasis a distancia muy tardías. Se han identificado unas características clínicas que hacen más probable la invasión del nervio óptico y la coroides. Los factores que predicen la invasión del nervio óptico son el patrón de crecimiento exofítico, la presión intraocular elevada y el tumor de más de 15 mm de altura¹⁵. Los factores clínicos que predicen la invasión coroidea incluyen la presión intraocular elevada y la neovascularización del iris¹⁶.

Se puede producir una regresión espontánea (1%), que se cree que es debida a una necrosis isquémica o a una reacción inmunológica. La regresión de los retinoblastomas suele acabar provocando una ptosis bulbi, con opacidad de medios y calcificación intraocular. Pero se tiene que tener presente que un retinoblastoma que ha presentado una regresión tiene las mismas implicaciones genéticas que un retinoblastoma activo¹³.

El retinoma es un tumor de retina benigno aparecido *de novo* y no como resultado de la regresión de un retinoblastoma¹⁷, que se presenta como una masa gris, traslúcida y elevada con calcificaciones en su interior, alteración del epitelio pigmentario de alrededor de la lesión y en ocasiones presenta siembras vítreas sobre el tumor, que no indican una malignización del mismo. El retinoma ocurre en 2-10% de los pacientes con retinoblastoma y sus familias¹⁸. Se ha descrito algún caso de malignización, que se evidencia por el crecimiento del tumor, por ello deben hacerse exploraciones del fondo de ojo de forma seriada en los pacientes con retinomas. No olvidar que son portadores de la mutación del gen RB1 y las implicaciones genéticas que conlleva.

El retinoblastoma trilateral es la asociación de un retinoblastoma bilateral con un tumor intracraneal en la línea media, los cuales son neuroblasticos y se parecen a un retinoblastoma poco diferenciado, sobretudo se trata de pinealoblastomas. Estos tumores neuroectodérmicos primitivos suelen aparecer a los

2-4 años del diagnóstico del retinoblastoma bilateral, pero incluso se han descrito antes que se bilateralice el tumor ocular o en familiares de pacientes con retinoblastoma bilateral pero sin tumor ocular¹⁹. Comporta un mal pronostico vital y esta en discusión la utilidad de la resonancia nuclear magnética (RNM) seriada cada 6 meses en pacientes con retinoblastoma hereditario para detectar dicho tumor intracraneal de forma más precoz²⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico del retinoblastoma se hace principalmente explorando el fondo del ojo con el oftalmoscopio indirecto bajo anestesia general, pero disponemos de otros métodos que nos pueden ayudar (Figuras 14 y 15).

Ecografía. La ecografía ocular en el modo A muestra muchos ecos internos y una rápida atenuación del patrón normal de la órbita y en el modo B una masa intraocular irregular o redonda con muchos ecos internos. Esta técnica es de utilidad para detectar las calcificaciones y conocer el tamaño del tumor (Figura 16).

Tomografía computerizada (TAC). El TAC muestra una lesión hiperintensa respecto al vítreo con calcificaciones y discreta captación tras inyección de contraste. Nos es útil dado que además de detectar las calcificaciones nos permite valorar si existe extensión extraocular (Figura 17).

Resonancia nuclear magnética. En la RNM se ve una masa hipointensa en T2, isointensa / hiperintensa en T1 y moderada captación al inyectar gadolinio. Se utiliza selectivamente para excluir la invasión del nervio óptico realizando un T1 con supresión grasa postcontraste, detectar recurrencias orbitarias tras la enucleación del ojo incluso si hemos colocado un implante orbitario, descartar la presencia de pinealoblastomas y la diseminación leptomeníngea intracraneal^{21,22}. Pero de todas formas hemos de saber que la normalidad radiológica del nervio óptico no excluye la invasión histológica, sólo demostrable al enuclear el ojo (Figura 18).

Estudios enzimático y citológico del humor acuoso. Determinamos principalmente lactatodeshidrogenasa (LDH), aunque también fosfoglucoasa isomerasa (PGI) y a- enolasa. Valoramos la relación LDH acuoso / LDH suero, que en caso de retinoblastoma es mayor a 1.5-2; otra posibilidad es correlacionar LDH₅ / LDH₁ que sería indicativo de tumor si es mayor a 5. Estas pruebas se realizan sólo si el diagnóstico clínico no

está claro, sobretodo cuando el retinoblastoma se presenta simulando una endoftalmitis o uveítis.

Biopsia tumoral. La biopsia aspiración con aguja fina es peligrosa por el riesgo potencial de provocar diseminación extraocular del tumor y si tiene que realizarse se aconseja utilizar la vía anterior (cornea periférica-iris periférico-zónula-tumor).

El estudio sistémico mediante una punción lumbar, un aspirado de médula ósea y una gammagrafía ósea se utilizan para descartar metástasis a distancia, pero como hemos dicho las metástasis son tardías y son

raras en el momento del diagnóstico y por ello, estas pruebas no están indicadas de entrada²³.

Diagnóstico diferencial

El retinoblastoma es un tumor maligno cuyo signo clínico fundamental de presentación es la leucocoria, por lo que hay que descartarlo en todos los procesos pediátricos que cursan con ella. Las patologías que con mayor frecuencia pueden simular un retinoblastoma se muestran en las Tablas 3 y 4²⁴.

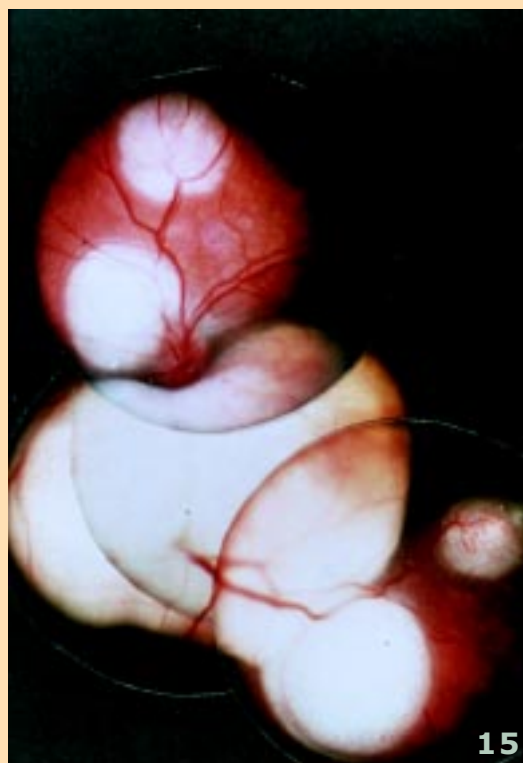
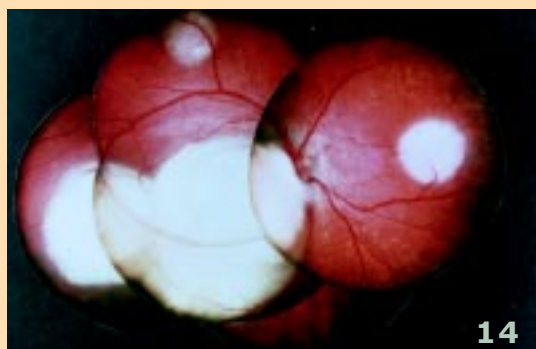
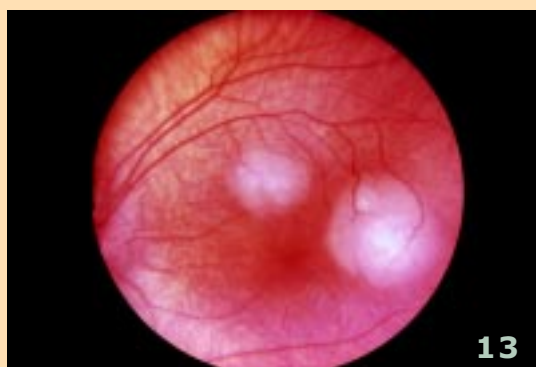
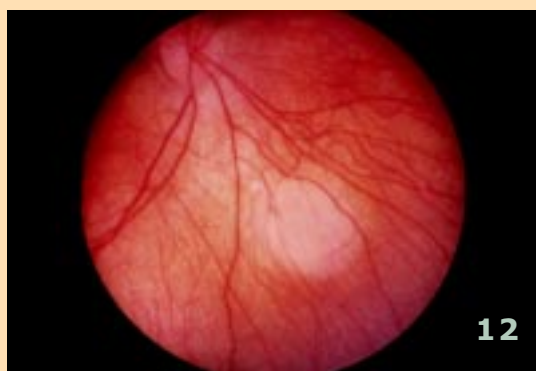


Figura 12.
Retinoblastoma en estadio inicial. Se aprecia una lesión elevada, translúcida y localizada

Figura 13.
Retinoblastoma en estadio inicial. Se aprecian dos tumores, en el mayor existen calcificaciones

Figura 14 y 15
Retinoblastoma múltiple bilateral. Se ven múltiples tumores de diferentes tamaños en ojo derecho (Figura 14) y ojo izquierdo (Figura 15)

Figura 16.
Ecografía ocular. Se aprecia una masa intraocular con zonas hiperecogénicas que corresponden a calcio intratumoral

Tabla 3.
Diagnóstico diferencial del retinoblastoma

Anomalías del desarrollo	Inflamaciones	Tumores	Vasculares	Otras
<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. Anomalía de Morning Glory y síndromes asociados - Fibras mielinizadas - Alta miopía - Catarata 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxocariasis - Toxoplasmosis - Endoftalmitis metastásicas - Retinitis (citomegalovirus, herpes) - Uveítis periféricas - Vitritis - Celulitis orbitaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitomas retinianos - Hemangioma coroideo - Hemangioma capilar retiniano (Von Hippel) - Meduloepitelioma y gliomeuroma - Tumores metastásicos. Infiltración leucémica - Otros tumores 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinopatía del prematuro estadios IV y V - Enfermedad de Coats-Leber - Incontinentia pigmenti - Vitreorretinopatía exudativa familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinosquisis juvenil - Desprendimiento de retina - Hemorragia vítrea organizada

Tabla 4.
Diagnóstico diferencial: patologías que con mayor frecuencia pueden simular un retinoblastoma

	Retinoblastoma	VPHP	Toxocariasis	Coast	ROP IV y V
Antecedentes	Familiar 10%	-	Contacto con perros Procesos febriles	-	Exprematuro
Edad de aparición	1-2 años	Congénito	4-10 años	2-8 años	1-6 meses
Bilateralidad	30%	10%	5%	10%	100% (casos asimétricos)
Sexo	-	-	-	Varones 90%	-
Microftalmía	No (ptisis, excepcional)	Sí	No	No	No inicialmente
Malformaciones oculares	No	Sí	No	No	No
Calcificación intraocular precoz	Sí	No	No	No	No
Procesos ciliares traccionados	No	Sí (en las formas anteriores)	No	No	Sí
Otras exploraciones complementarias a la oftalmoscopia	Estudio humor acuoso. ECO TAC	ECO	ELISA	Angiografía fluoresceínica (AGF)	ECO

Vítreo primario hiperplásico persistente (VPHP)

El VPHP es una malformación con persistencia y proliferación de tejidos mesodérmicos fibrovasculares.

La leucocoria es congénita, siendo unilateral en el 90% de los casos. El ojo afecto es microftálmico con una masa retrolental densa que puede estar vascularizada y los procesos ciliares generalmente son prominentes y traccionados hacia el centro de la

pupila (Figura 19). Pero se debe ser cauto, dado que se ha descrito un paciente con VPHP unilateral y retinoblastoma infiltrante difuso²⁵.

Enfermedad de Coats

La enfermedad de Coats se caracteriza por telangiectasias retinianas congénitas y desprendimiento exudativo de la retina. Es unilateral en la mayoría de los casos, afecta predominantemente a varones

y se presenta en la primera década de la vida (4-10 años). Al explorar el fondo de ojo se aprecia una exudación amarillenta subretiniana e intrarretiniana sobretodo en área macular que es lo que provoca la leucocoria y en la periferia se ven áreas con telangiectasias arteriolas y aneurismas capilares. La evolución es lenta y progresiva llevando a la aparición de desprendimiento de retina exudativo, con vasos telangiectásicos dilatados y tortuosos, lípidos y cristales de colesterol subretinianos (Figura 20). Nos puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial

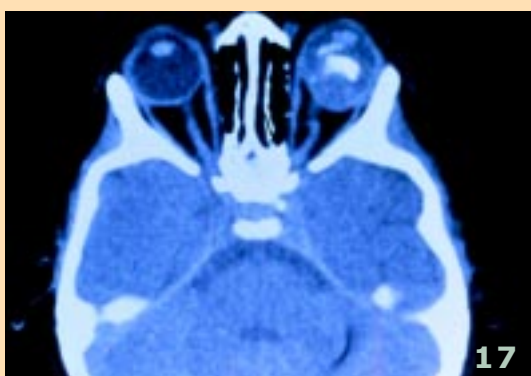


Figura 17.
TAC. Se ve un retinoblastoma unilateral con calcificación intratumoral

Figura 18.
RMN en T1 con gadolinio. Retinoblastoma bilateral con metástasis intracraneal. Se aprecia una masa con realce homogéneo en cavidad vítrea izquierda, pero no se muestra en este corte el tumor del ojo derecho. También se aprecia una masa en fosa posterior con las mismas características que el tumor intraocular

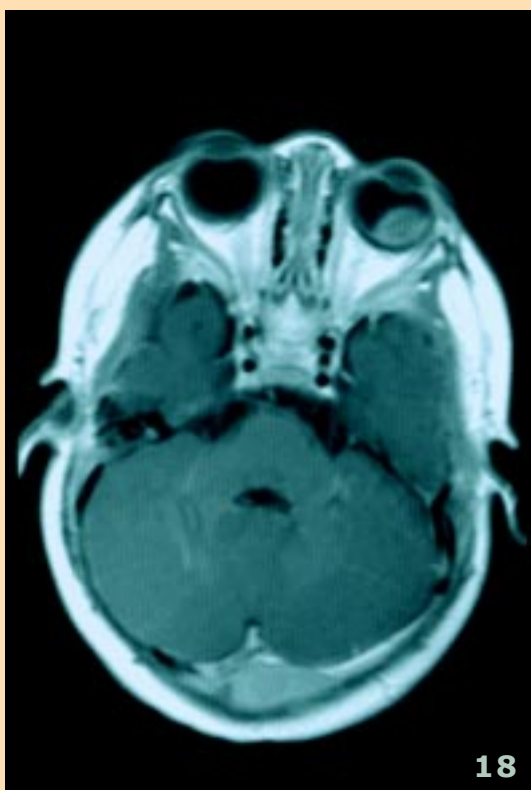


Figura 19.
VPHP. Leucocoria con procesos ciliares traccionados

Figura 20.
Enfermedad de Coats. Exudación masiva en polo posterior con anomalías vasculares periféricas

con el retinoblastoma que las calcificaciones en la enfermedad de Coats son raras y por otro lado la AGF nos mostrará las anomalías vasculares y las áreas de no perfusión.

Endoftalmitis

Una endoftalmitis, con vítreo turbio que impida ver la retina puede plantear problemas diagnósticos con un retinoblastoma infiltrante difuso, sobre todo si aparece en niños de 5 o 6 años en que por la edad no se piensa en un retinoblastoma. Dentro de los procesos inflamatorios intraoculares hay que mencionar la toxocariasis, producida por la ingesta de huevos del *Toxocara canis* procedente de las heces de perros, principalmente cachorros. Se puede presentar como una endoftalmitis crónica con un vítreo opaco, o un granuloma solitario en el polo posterior o en la periferia (Figura 21 y 22)²⁶.

La presencia de marcada inflamación vítrea, membranas desde la lesión hacia el vítreo y por otro lado la ausencia de calcificaciones nos ayudara a diferenciarlo de un retinoblastoma. En los casos de granulomas solitarios, si existen dudas, es útil realizar un seguimiento oftalmoscópico para constatar que no crece la lesión. Los estudios serológicos (ELISA) pueden ser de utilidad, pero quedan limitados los resultados dado que la exposición al toxocara es frecuente.

Retinopatía del prematuro estadios IV y V

La retinopatía del prematuro es una vitreoretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros. Los estadios severos cursan con desprendimiento de retina traccional con aparición de leucocoria bilateral, aunque en los casos asimétricos a veces puede ser unilateral. El diagnóstico diferencial lo haremos por la historia clínica (antecedente de prematuridad), oftalmoscopia y ecografía ocular.

Displasia de retina

La displasia retiniana es un término histopatológico que no debiera usarse para describir una condición clínica que se caracteriza por un desprendimiento de retina congénito de una retina malformada. Clínicamente se presenta como una masa retrolental bilateral. El 90% de los desprendimientos de retina congénitos cursan con displasia retiniana. La mayoría de los casos bilaterales están asociados a síndromes malformativos generales como la trisomía 13, enfermedad de Norrie, etc. Pero en ocasiones la afectación ocular es aislada y unilateral.

Astrocitomas retinianos

Los astrocitomas retinianos suele aparecer en pacientes afectos de esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville, en un 40% de los casos²⁷ y con menor frecuencia en la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen. Estos tumores se ven como masas blanco-amarillentas, semitraslúcidas, únicas o múltiples, uni o bilaterales. En su evolución se hacen más blancas y pueden calcificarse. Muchas veces la única forma de hacer el diagnóstico diferencial con un retinoblastoma en fase inicial es a través de exploraciones seriadas del fondo de ojo, constatando que no crece.

Meduloepitelioma

El meduloepitelioma es un tumor congénito del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, existen potencialmente desde el momento del nacimiento, pero se manifiestan clínicamente entre los 2-4 años. Suele ser unilateral.

Tratamiento

El tratamiento del retinoblastoma es complejo y depende de la lateralidad, tamaño, localización, número de tumores, presencia de siembras vítreas y signos de invasión extraocular, además nuestro planteamiento es diferente si existe historia familiar de retinoblastoma y de la edad del niño en el momento del diagnóstico, es decir, se debe individualizar en cada caso.

El principal objetivo del tratamiento es salvar la vida del paciente y en segundo lugar salvar el ojo o la visión si es posible. Hasta hace unos años los dos pilares del tratamiento eran la radioterapia externa y la enucleación, sólo utilizándose la quimioterapia en los casos de metástasis¹³. Mientras el enfoque terapéutico actual se basa en la quimiorreducción como tratamiento inicial para reducir el tamaño del tumor y lograr su control final con métodos locales conservadores (fotocoagulación, crioterapia, termoterapia y braquiterapia) y evitar siempre que sea posible la radioterapia externa y la enucleación²⁸.

Los tratamientos que disponemos para tratar el retinoblastoma son: enucleación, radioterapia externa, placas de radioterapia, fotocoagulación con láser, crioterapia, termoterapia, quimioterapias, quimiorreducción, quimiorreducción subconjuntival, quimioterapia y exenteración orbitaria²⁹.

Tipo 0	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Desaparición del tumor sin dejar cicatriz. Se suele dar en tumores muy pequeños	Hay una reducción del tamaño del tumor, que adquiere el aspecto de grumos de requesón o trozos de tiza, con alteración del epitelio pigmentario a su alrededor. Es la forma de curación más segura	Reducción del tamaño del tumor, que adquiere coloración gris rosada translúcida, conservando parte de la vascularización. Es la forma de regresión menos segura y en algunos casos puede recidivar, por lo que precisa un mayor control	Forma mixta, con zonas I y II	Destrucción del tumor junto con la retina y la coroides, quedando una cicatriz atrófica. Típico del tratamiento con placas de radioterapia

Tabla 5.
Patrones de regresión tras el tratamiento del retinoblastoma

Enucleación

La enucleación está indicada si existe invasión masiva del globo sin posibilidad de visión útil, glaucoma secundario, siembras en pars plana, invasión de la cámara anterior, invasión del nervio óptico radiológico o fallo del tratamiento conservador. La técnica quirúrgica ha sido descrita en muchas publicaciones^{30,31}, sólo remarcar que interesa obtener una sección larga del nervio óptico para minimizar el riesgo de extensión extraocular. En el mismo acto quirúrgico se colocar un implante orbitario, para mejorar el aspecto cosmético, la movilidad de la prótesis y reemplazar el volumen perdido, así como estimular el crecimiento orbitario³². Los implantes más utilizados son los integrados de hidroxapatita y polietileno poroso³³.

Radioterapia externa

La radioterapia externa se indica en tumores mayores de 15 mm de base y 10 mm de altura, tumores múltiples, siembras vítreas extensas y casos de invasión orbitaria o del nervio óptico postenucleación. Se administran dosis totales de 3500-5000 cGy fraccionadas en 3-6 semanas, pudiéndose utilizar técnicas de irradiación global del ojo y técnicas con preservación del cristalino^{34,35}. El tumor regresa siguiendo unos patrones básicos de cicatrización (Tabla 5) (Figuras 23,24,25,26,27 y 28).

La radioterapia externa es un muy buen método terapéutico dado que el retinoblastoma es un tumor radiosensible, sobretodo el tipo indiferenciado, pero presenta muchos efectos secundarios, cataratas, hiposecreción lagrimal, queratopatía, retinopatía, neuropatía óptica, alteraciones en el desarrollo óseo orbitario y por otro lado está el riesgo de tumores secundarios a largo plazo en el campo de la irradia-

ción. La incidencia acumulada en 30 años de segundos tumores en retinoblastomas bilaterales es de un 35% en pacientes irradiados respecto a un 6% en los pacientes no irradiados³⁶. Es importante tener en cuenta que el riesgo de segundos tumores está muy relacionado con la edad del paciente en el momento de recibir la radioterapia y parece ser menor en pacientes mayores de 12 meses³⁷.

Placas de radioterapia

La placa de radioterapia es una técnica de braquiterapia que se utiliza en tumores únicos de menos de 16 mm de base y 8 mm de altura, estando indicado incluso en tumores maculares y yuxtapapilares³⁸. Consiste en colocar un implante focal radioactivo dentro de un soporte protector de metal noble (oro, plata o platino), sobre la base del retinoblastoma para irradiar el tumor a través de la esclera de dos a cuatro días, para conseguir una dosis total de 3500-4000 cGy en el ápex del tumor. Las placas que se utilizan son de Iodo-125, Iridio-192 y Rutenio-106 y se colocan en el disco de metal noble para evitar que se irradien los párpados y la órbita. Existen formas especiales de placa con escotadura para tumores yuxtapapilares y para tumores muy anteriores. Se deberá incorporar a la simulación informática del tratamiento del tumor, basada en la altura máxima y la base, un generoso margen de 2 mm. En un modelo generado por computadora, el meridiano exacto y la distancia en milímetros a la zona más alta del ápex tumoral calcula el tiempo de permanencia de la placa y su exacta localización.

Las complicaciones más importantes son la retinopatía y la neuropatía óptica, siendo estas más frecuentes en niños que han recibido quimioterapia, debido a que la quimioterapia produce un efecto potenciador de la ra-

Figura 21.
Toxocariasis: granuloma periférico. Se ve un granuloma periférico con bandas vítreas desde la papila hacia la lesión

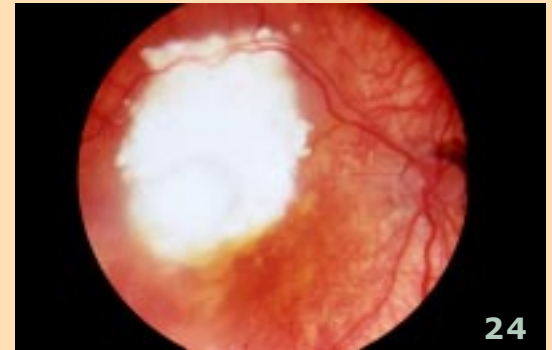
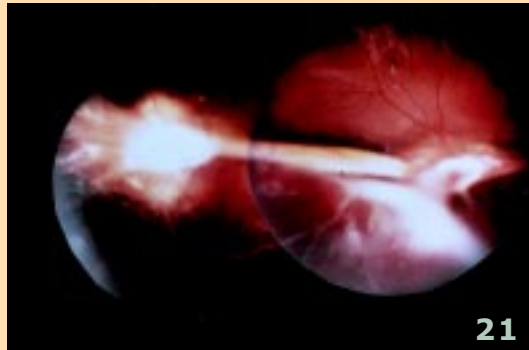


Figura 22.
Toxocariasis: granuloma macular. Masa blanca, elevada y oval en área macular

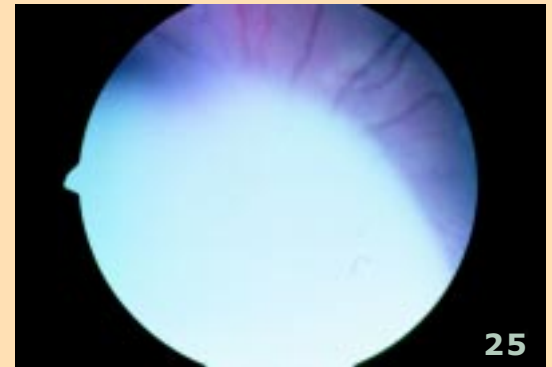
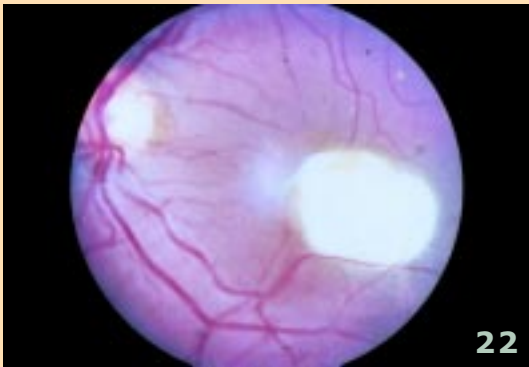


Figura 23 y 24.
Retinoblastoma endofítico pretratamiento (Figura 23) y postratamiento (Figura 24) con radioterapia. Presenta una regresión tipo I, se ve una reducción del tamaño del tumor con aspecto de grumos de requesón o trozos de tiza

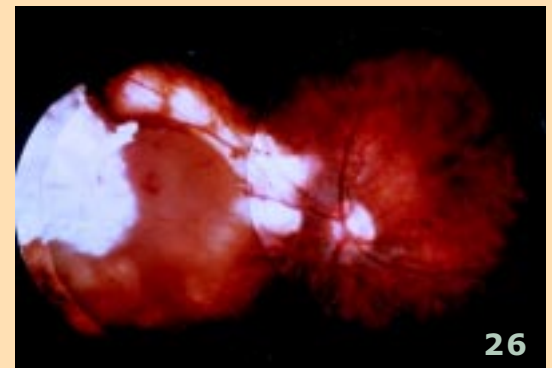


Figura 25 y 26.
Retinoblastoma endofítico pretratamiento (Figura 25) y postratamiento (Figura 26) con radioterapia. Regresión tipo III, existen zonas más blancas (cicatrización tipo I) con zonas traslucidas (cicatrización tipo II)

diación, si se considera tratar el tumor con braquiterapia después de la quimiorreducción, se deberá reducir significativamente la dosis, siendo la reducción apropiada una irradiación en el ápex de 2000 cGy, o intentar esperar un mes entre el último ciclo de quimioterapia y la colocación de la placa. Por el momento no se han publicado casos de segundos tumores inducidos por las placas de radioterapia²⁹.

Fotocoagulación láser

La fotocoagulación con láser de argón, diodo o xenón se utiliza en tumores menores de 4,5 mm de base y

2,5 mm de altura, posteriores al ecuador y sin evidencias de siembras vítreas, excepto los localizados en mácula o junto a papila³⁹. Se realiza una doble barrera de impactos alrededor del tumor para conseguir la isquemia del mismo. Se requieren 2-3 sesiones separadas por un mes cada una para conseguir su regresión. Existe el riesgo de provocar roturas en la membrana de Bruch, que facilitarían la propagación del tumor.

Crioterapia

La crioterapia se utiliza en tumores menores de 3.5 mm de base y 2 mm de altura, anteriores al ecuador

y sin evidencias de siembras vítreas⁴⁰. Se aplica el criado justo debajo del tumor, congelándolo hasta blanquear la retina de alrededor y que aparezcan cristales en la superficie del mismo. La destrucción del tumor se suele conseguir con 1 o 2 sesiones de triple congelación, separadas por un mes. Esta técnica preserva la membrana de Bruch y la limitante interna y además actúa sobre la coroides, evitando que esta vía sea fuente de extensión del tumor.

Termoterapia / Quimioterapioterapia

Con la introducción de la quimiorreducción asociada a otras modalidades terapéuticas locales en el tratamiento de los retinoblastomas, se observó que el aumento de la temperatura tumoral entre 6 y 10 grados por encima de la temperatura basal era sinérgica con la quimioterapia y provocaba una muerte celular más efectiva⁴¹. Debido a ello se desarrollaron técnicas de termoquimioterapia y posteriormente se ha utilizado la termoterapia transpupilar aislada en el tratamiento de tumores pequeños. Estudios experimentales han demostrado que la penetración intratumoral con termoterapia, utilizando temperaturas entre 42 y 60°, era superior a los 4mm.

La termoterapia se utiliza en tumores localizados en el polo posterior menores de 4 mm de base y 2 mm de altura sin evidencias de siembras vítreas, ni líquido subretiniano. No es válida para tumores periféricos. En tumores de más de 6 mm de altura se puede utilizar asociado a placas radioactivas, utilizando la técnica en "sandwich", mediante la cual se trata la base tumoral con radioterapia y el ápex con termoterapia.

Esta técnica pretende transmitir calor al ojo mediante ultrasonidos, microondas o radiaciones infrarrojas con la finalidad de aplicar temperaturas de 42-60 °C sobre la masa tumoral y hasta 1 mm de su borde libre. Actualmente prácticamente sólo se utiliza la radiación infrarroja con un emisor de láser de 810 nm transpupilar, consiguiendo un tamaño de impacto entre 2 y 4 mm. El oftalmólogo aplica el láser a través del microscopio quirúrgico o con un oftalmoscopio indirecto con fibra óptica conectada a la fuente de láser y una lupa de 28-30 dioptrías. El tiempo de exposición del tumor es largo, oscilando según los autores entre 2 y 15 minutos hasta cubrir la totalidad del tumor. Nosotros utilizamos un tiempo de 1 minuto por área tratada, moviendo el spot lentamente de una exposición a otra hasta conseguir abarcar toda la tumoración. Debido al color blanquecino de los retinoblastomas, no se espera cambio físico en las áreas tratadas, pero se observará blanqueamiento en los márgenes del tumor. No deberán tratarse tumores con calcificacio-

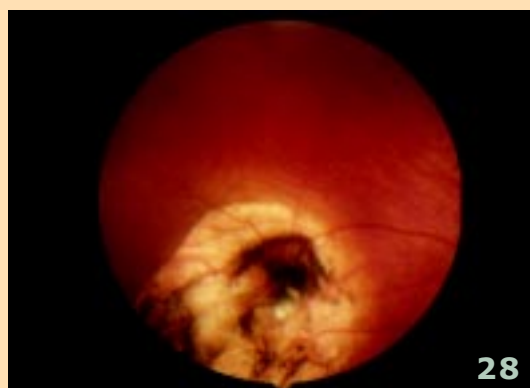
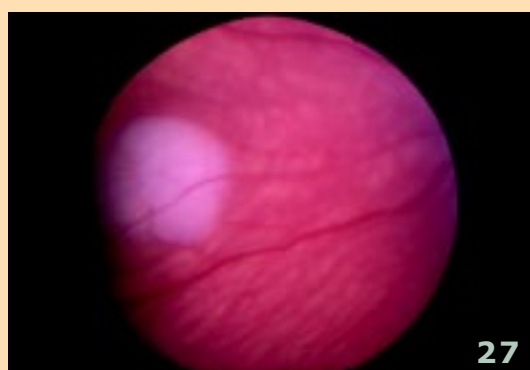


Figura 27 y 28.
Retinoblastoma exofítico
pretratamiento
(Figura 27)
y posttratamiento
(Figura 28)
con crioterapia. Regresión
tipo IV, se aprecia una
cicatriz atrófica.

nes, ya que la retracción cicatricial posttratamiento puede provocar rotura retiniana y desprendimiento de retina regmatógeno.

Existen diversos protocolos de quimioterapioterapia según el quimioterápico utilizado y el método de transmitir calor al tumor. El utilizado por nosotros consiste en administrar carboplatino sistémico (560mg/m²) 2 horas antes de aplicar la termoterapia focal transpupilar con láser de diodo (energía continua, a una potencia de 400-700 mW durante 12-30 minutos). Se realizan varios ciclos separados entre ellos 3-4 semanas.

Las complicaciones asociadas a la utilización de la termoterapia son la atrofia focal del iris y la opacidad del cristalino.

Quimiorreducción

La quimiorreducción tiene como objetivo fundamental no el de curar la enfermedad sino disminuir la masa tumoral para la posterior utilización de terapias locales e intentar por lo tanto obviar la enuclea-

ción y la radioterapia externa (Figura 29). Diferentes combinaciones de quimioterápicos han sido usados, pero la mayoría de protocolos incluyen vincristina (VCR), carboplatino y etopósido (VP-16) (Tabla 6). A pesar de que se esté de acuerdo que los nuevos protocolos de quimiorreducción son efectivos, aun se desconoce cuantos ciclos de quimioterapia son necesarios para controlar el tumor y las siembras vítreas y subretinianas, la necesidad de tratamientos coadyuvantes y los efectos a largo plazo de dichos fármacos en los niños.

Se ha constatado que con los dos primeros ciclos de quimioterapia se consigue una reducción importante del tumor (49% de la altura y 35% de la base) y de las siembras vítreas y subretinianas que incluso desaparecen, mientras que con los siguientes ciclos se consolida el tumor sin prácticamente aumentar la reducción. También se observa la aplicación de la retina en un 76% de los casos. Pero a pesar del excelente control del tumor, el mayor problema con el que nos encontramos son las recurrencias y por ello no se debe emplear la quimioterapia como tratamiento único sino que requiere la asociación de tratamientos adyuvantes^{42,43}.

La quimiorreducción asociada a tratamientos locales ha conseguido reducir en un 70% la radioterapia externa y las enucleaciones. Se puede considerar el tratamiento de elección y único en los grupos I, II o III de Reese-Ellsworth, pero en el grupo IV o V los resultados son malos y por lo tanto, en estos grupos nos tendríamos que plantear otro tipo de tratamiento (quimioterapia subconjuntival, añadir ciclosporina, radioterapia externa a bajas dosis, etc)^{44,45}. De todos modos, estos estudios no son randomizados, ni cuentan con series grandes, ni presentan seguimientos

prolongados, por lo tanto se deben interpretar con precaución esperando que se realice un estudio multicéntrico, randomizado y que incluya una muestra amplia de pacientes.

Además de lo dicho, se cree que la quimiorreducción puede jugar un papel protector frente al desarrollo del retinoblastoma trilateral o retrasar su aparición⁴⁶.

Estos fármacos quimioterápicos aunque se dan a bajas dosis y en regímenes de pocos ciclos pueden causar una inmunosupresión con riesgo de infecciones y por otro lado el etopósido puede inducir leucemias secundarias, pero parece ser que las dosis utilizadas en estos protocolos no se asociaría con un aumento del riesgo de leucemias⁴⁷.

La quimiorreducción está contraindicada en casos de enfermedad avanzada, neovascularización del iris, glaucoma neovascular, invasión tumoral de la cámara anterior y del iris; cuando la afectación es extraocular, si presenta metástasis y en los casos de alteración funcional del hígado, riñón u oído.

Quimioterapia

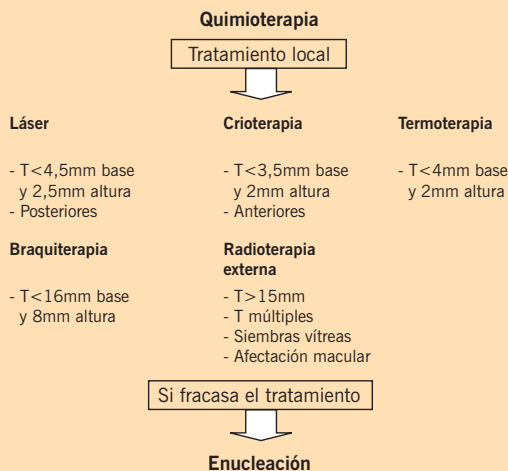
La quimioterapia juega un papel muy importante en el tratamiento del retinoblastoma con infiltración del nervio óptico, coroides y órbita, así como cuando hay metástasis. También se utiliza para tratar los retinoblastomas trilaterales, pero a pesar de utilizar pautas muy agresivas el pronóstico es malo. Tampoco se han visto buenos resultados con la quimioterapia convencional en el paciente con metástasis, por lo que se está valorando intensificar la quimioterapia, realizar trasplantes autólogos de *stem cell* y radioterapia en estos casos⁴⁸.

Diferentes agentes quimioterápicos se han mostrado activos frente al retinoblastoma, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, doxorubicina, carboplatino, cisplatino y etopósido.

Seguimiento

Una vez hemos realizado el tratamiento inicial se debe realizar un plan de seguimiento del paciente dependiendo de los datos clínicos y patológicos. Los pacientes afectados de retinoblastoma unilateral y esporádico tratados con enucleación se controlan con un protocolo distinto (Tabla 7), que si el tratamiento es otro diferente a la enucleación, independientemente de que se trate de un tumor uni o bilateral, donde los controles deben ser más frecuentes. El

Figura 29.
Esquema del tratamiento con quimiorreducción asociado a tratamiento local



primer control tras fotocoagulación, crioterapia o radioterapia se realiza al mes, siendo críticos los seis primeros meses postratamiento.

Por otro lado tenemos que realizar controles a los hijos y hermanos de los pacientes afectados de retinoblastoma desde el nacimiento hasta los 4 años, considerándose actualmente que después de esta edad ya no es necesario dado que los tumores hereditarios son precoces⁴⁹ (Tabla 8).

La detección de mutaciones en el gen RB1 utilizando análisis moleculares es una parte del manejo actual de estos pacientes, pero mientras que estas pruebas genéticas no sean definitivas deberemos manejar a todos los pacientes como casos potencialmente hereditarios y realizar controles de fondo de ojo seriados⁵⁰. En un futuro, las técnicas de detección de mutaciones del gen RB1 evitarán realizar tantas exploraciones del fondo del ojo a los pacientes no portadores de la mutación.

Pronóstico

El pronóstico vital del paciente con retinoblastoma ha mejorado mucho en los últimos años pasando de una supervivencia del 30% en 1930 a 84-95% actualmente^{1,13}, pero las metástasis siguen comportando un muy mal pronóstico. Varios estudios han identificado unas características histopatológicas en los ojos enucleados que predicen los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis, como son margen del nervio óptico afecto de tumor, invasión del tumor posterior a la lámina cribosa, invasión del tumor anterior a la lámina cribosa, infiltración coroidea y afectación del segmento anterior del ojo^{23,51}, siendo la primera la que constantemente en toda la literatura se considera como un factor pronóstico de diseminación. Los otros hallazgos son más controvertidos, sobretodo la invasión coroidea que en muchos estudios no se considera factor de mal pronóstico. Actualmente se está valorando la qui-

mioprofilaxis en estos pacientes de riesgo y los resultados son alentadores, mejorando la supervivencia⁵¹.

En los casos hereditarios, tenemos que tener en mente que pueden presentar segundos tumores no oculares, principalmente en huesos, tejido conectivo, cerebro y melanomas, que comportan también una alta tasa de mortalidad. Estos segundos tumores aumentan su incidencia en los pacientes irradiados antes de los 12 meses de edad⁷.

Por otro lado tenemos el pronóstico visual, que para predecirlo se idearon las clasificaciones de Reese-Ellsworth⁵² y la de Essen⁵³ que pretendían según el tamaño y localización del tumor dar un pronóstico y

A: Menos de 6 ciclos de quimioterapia

	0	1	7	14	21
Vincristina	x		x	x	x
Etopósido	x	x			
Carboplatino	x				

B: 6 ciclos de quimioterapia

	0	1
Vincristina	x	
Etopósido	x	x
Carboplatino	x	

Vincristina 1.5mg/m² (0,05mg/Kg)
Etopósido 150mg/m² (5mg/Kg)
Carboplatino 560mg/m² (18,6mg/Kg)

Edad	Enucleación	Otros tratamientos
< 2 años	Cada 4 meses (bajo anestesia)	Control según respuesta tratamiento
2-5 años	Cada 6 meses (bajo anestesia)	
> 5 años	Cada año	

Tabla 6.
Protocolo de quimiorreducción

Tabla 7.
Seguimiento de los pacientes con retinoblastoma esporádico y unilateral (control del ojo sano en casos de enucleación o de ambos ojos si se realizan otros tratamientos)

Musarella and Gallie ⁵⁴	Frecuencia exploraciones	Moll and Imhof, et al ⁴⁹	Frecuencia exploraciones
0-3 meses	Mes (sin anestesia)	0-3 meses	2-4 semanas (sin anestesia)
4-7 meses	2 meses (con anestesia)	4-12 meses	2 meses (con anestesia)
8-18 meses	3 meses (con anestesia)	13-24 meses	3 meses (con anestesia)
19-36 meses	6 meses (con anestesia)	25-36 meses	4 meses (con anestesia)
> 3 años	6 meses según riesgo de retinoblastoma	37-48 meses	6 meses (con anestesia)

Tabla 8.
Seguimiento de los hermanos e hijos de pacientes con retinoblastoma

una pauta terapéutica (Tablas 9 y 10). Pero en la práctica, es muy difícil establecer una pauta para todos los casos, ya que se deben tenerse en cuenta muchos factores, no sólo valorar las características tumor, como hemos comentado al hablar del tratamiento, y por ello estas clasificaciones no se utilizan actualmente sino que el tratamiento se valora de forma individualizada.

A pesar que hemos mejorado la supervivencia de los pacientes con retinoblastoma, el pronóstico visual aún es poco alentador, dado que seguimos enucleando muchos ojos en nuestro medio y en los casos que preservamos el ojo, no siempre conseguimos mantener una agudeza visual útil porque los tumores se localizan principalmente en polo posterior y los diagnosticamos tarde.

Tabla 9.
Clasificación de Reese-Ellsworth para el tratamiento conservador del retinoblastoma

Grupo I Muy favorable	Grupo II Favorable	Grupo III Dudoso	Grupo IV Desfavorable	Grupo V Muy desfavorable
Características				
<ul style="list-style-type: none"> - Tumor solitario, menor de 4 DP*, situado posterior al ecuador - Múltiples tumores, menores de 4 DP, todos posteriores al ecuador 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor solitario, de 4 a 10 DP, situado posterior al ecuador - Múltiples tumores, de 4 a 10 DP, todos posteriores al ecuador 	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier lesión anterior al ecuador - Tumor solitario mayor de 10 DP, situado posterior al ecuador 	<ul style="list-style-type: none"> - Múltiples tumores, alguno mayor de 10 DP - Cualquier lesión que se extienda anteriormente a la ora serrata 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores grandes que ocupen más de la mitad de la retina - Siembras vítreas
*DP: diámetro papilar				

Tabla 10.
Clasificación pronóstica de Essen para el tratamiento conservador

Grupo I Muy favorable	Grupo II Favorable	Grupo III Dudoso	Grupo IV Desfavorable	Grupo V Muy desfavorable
Características				
<ul style="list-style-type: none"> - Tumor (es) hasta 4DP y 4 D de altura excepto los localizados junto a mácula o disco óptico 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor (es) hasta 8-10 DP - Tumores junto a mácula 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores yuxtapapilares - Tumores con desprendimiento de retina - Tumores de tamaño medio con siembras vítreas en la superficie del tumor - Tumor pequeño muy elevado en ora serrata 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor extenso con o sin siembras vítreas limitadas o desprendimiento de retina - Tumores grandes yuxtapapilares - Tumores grandes en ora serrata 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor masivo, que ocupa más de la mitad de la retina - Siembras vítreas difusas - Desprendimiento de retina total
Tratamiento				
Fotocoagulación y/o crioterapia. No radioterapia	Radioterapia externa hasta 40 Gy o radioterapia de contacto seguida de fotocoagulación o crioterapia si es necesario	Según la localización y tipo: radioterapia externa y/o de contacto, fotocoagulación y/o crioterapia y a veces incluso quimioterapia	Radioterapia externa hasta 50-60 Gy, asociado en ocasiones a quimioterapia, radioterapia de contacto, fotocoagulación o crioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enucleación discutible 2. Radioterapia externa con quimioterapia 3. Radioterapia externa seguida de enucleación si no se observa respuesta clara

Bibliografía

- Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988;72:576-83.
- Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990;108:128-32.
- Biswas J, Mani B, Shanmugam MP, Patwardhan D, Kumar KS, Badrinath SS. Retinoblastoma in adults: report of three cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2000;44:409-14.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
- Cowell JK, Hogg A. Genetics and cytogenetics of retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;64:1-11.
- Onadium Z, Hykin PG, Hungerford JL, Cowell JK. Genetic counselling in retinoblastoma: importance of ocular fundus examination of first degree relatives and linkage analysis. *Br J Ophthalmol* 1991;75:147-50.
- Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1121-8.
- Triviño E, Guitart M, Egozcue J, Coll MD. Characterization by FISH of a t(5;13) in a patient with bilateral retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;96:23-5.
- Blanquet V, Turleau C, Gross-Morand MS, Sénamaud-Beaufort C, Doz F, Besmond C. Spectrum of germline mutation in the RB1 gene: a study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma. *Hum Mol Genet* 1995;4:383-8.
- Lohmann DR, Gerick M, Brandt B, Oelschläger U, Lorenz B, Passarge E, Horsthemke B. Constitutional RB1 gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1997;61:282-94.
- Carlson EA, Letson RD, Ramsay NKC, et al. Factors for improved genetic counseling for retinoblastoma based on a survey of 55 families. *Am J Ophthalmol* 1979;87:449-59.
- Gil Gibernau JJ. *Retinoblastoma y otras causas de leucocoria*. Barcelona: Grafos, SA, 1984.
- Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: A text and atlas*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1992;305-91.
- Materin MA, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Diffuse infiltrating retinoblastoma simulating uveitis in a 7-year-old boy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:442.
- Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692-8.
- Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter P. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993;77:544-8.
- Eagle RC, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocitoma variant. *Ophthalmology* 1989;96:1389-95.
- Lueder GT, Heon E, Gallie BL. Retinoma associated with vitreous seeding. *Am J Ophthalmol* 1995;119:522-3.
- Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1829-37.
- Duncan JL, Scott IU, Murray TG, Gombos DS, Van Quill K, O'Brien J. Routine neuroimaging in retinoblastoma for the detection of intracranial tumors. *Arch Ophthalmol* 2001;119:450-2.
- Hosten N, Bornfeld N. *Imaging of the globe and orbit; a guide to differential diagnosis*. Stuttgart: Thieme, 1998; 182-91.
- O'Brien JM. Retinoblastoma: clinical presentation and the role of neuroimaging. *Am J Neuroradiol* 2001;22:427-9.
- Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:134-141.
- Gil Gibernau JJ. *Tratado de oftalmología pediátrica*. Barcelona: Scriba, 1997;171-88.
- Liang JC, Augsburger JJ, Shields JA. Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985;22:31-3.
- Duguid IM. Features of ocular infestation by Toxocara. *Br J Ophthalmol* 1961;45:789-96.
- Williams R, Taylor D. Tuberosus sclerosis. *Surv Ophthalmol* 1985;30:143-54.
- Shields CL, Shields JA, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108:185-8.
- Shields CL, Shields JA. Review recent development in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:8-18.
- Schaefer DP, Rocca RCD. Enucleation. In: Nesi FA, Lisman RD, Levine MR. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. Ed. Smith's. St Louis: Mosby, 1998;1015-52.
- Buus DR, Kronish JW, Tse DT. Enucleation and techniques of orbital implant placement. In: Wright KW, ed. *Color Atlas of Ophthalmic Surgery: Oculoplastic*

- Surgery*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott, 1992;348-64.
32. Christmas NJ, Van Quill K, Murray TG, *et al*. Evaluation of efficacy and complications: primary pediatric orbital implants after enucleation. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:503-6.
 33. Moshfeghi DM, Moshfeghi AA, Finger PT. Enucleation. *Surv Ophthalmol* 2000;44:277-301.
 34. Hungerford JL, Toma NMG, Plowman PN, Kingston JE. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I whole eye technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:109-11.
 35. Toma NMG, Hungerford JL Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II lens sparing technique. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:112-7.
 36. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988;95:1583-7.
 37. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma; a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105:573-80.
 38. Shields CL, Shields JA, De Potter, *et al*. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma: use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100:216-24.
 39. Shields JA, Shields CL, Parson H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:205-8.
 40. Shields JA, Parsons H, Shields CL. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108:260-4.
 41. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, *et al*. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1348-56.
 42. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330-8.
 43. Shields CL, Shields JA, Needle M, *et al*. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-11.
 44. Beck MN, Balmer A, Dessing C, Pica A, Munier F. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18: 2881-7.
 45. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, *et al*. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:12-7.
 46. Shields CL, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent trilateral retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:236-7.
 47. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, *et al*. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 1999;17:569-77.
 48. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, *et al*. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89:2117-21.
 49. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AYN, Boers M. At what age could screening for familiar retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1170-2.
 50. Smith JH, Murray TG, Fulton L, O'Brien JM. Siblings of retinoblastoma patients: Are we underestimating their risk?. *Am J Ophthalmol* 2000;129:396-8.
 51. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murria TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol* 2001;119:41-8.
 52. Reese AB. *Tumors of the eye*. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1976;90-132.
 53. Hopping W. The new Essen prognosis classification for conservative sight saving treatment of retinoblastoma. In Lommatzsch PK, Blodi FC: *Intraocular tumors*. Berlin: Akademie-Verlag, 1983; 497-505.