

5

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

FASE IV

POST-GRADO DE OFTALMOLOGIA

RETINOBLASTOMA

(Estudio prospectivo efectuado en los
Hospitales "Roosevelt" y Hospital de
Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V."
Septiembre de 1977 a Noviembre de
1979)

Dr. OSCAR A. SARAVIA MIRANDA

TESIS

Presentada a la Universidad de San
Carlos de Guatemala, previo a optar
el Grado Académico de:

MAGISTER SCIENTIFICAE
EN OFTALMOLOGIA

Guatemala, Junio de 1980.

PLAN DE TESIS

	<u>No. Pag.</u>
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	3
III. JUSTIFICACIONES	5
IV. REVISION DE LITERATURA	6
V. MATERIAL Y METODOS	53
VI. RESULTADOS Y ANALISIS	60
VII. CONCLUSIONES	74
VIII. RECOMENDACIONES	75
IX. BIBLIOGRAFIA	76
X. ANEXO	81

I. INTRODUCCION:

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común en niños (1) y parece ser el tumor sólido más frecuente en niños en nuestro medio. Ocurre como resultado de una mutación espontánea ó hereditaria de una manera autosómica dominante, siendo la primera variedad la más común (2) puede manifestarse desde el momento del nacimiento o desarrollarse después del mismo a partir de células que no han llegado a alcanzar su madurez completa. (3)

No es una entidad rara, pero puede pasar fácilmente desapercibida cuando ésta se encuentra en sus estadios tempranos, momento en que sería sumamente importante su diagnóstico ya que en estadios avanzados es de alta mortalidad. (4)

El fin de este trabajo es investigar y dar a conocer una de las enfermedades oftálmicas que cobra más vida en la niñez y que con un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado podría salvar a estos niños y dejar que lleven una vida normal.

Se investigaron todos los casos que llegaron al Hospital Roosevelt y Hospital Rodolfo Robles de Septiembre de 1977 a Noviembre de 1979. Se sometieron a un estudio completo en lo que respecta a exámenes de laboratorio, radiológico, cromosómico y por supuesto una buena historia clínica con antecedentes familiares.

A todos se les efectuó tratamiento:

1. Quirúrgico
2. Radioterapéutico
3. Quimioterapéutico.

Se siguieron cada uno de estos casos durante las diferentes etapas de su tratamiento y los que presentaron complicaciones se les aplicó terapia de soporte.

En esta investigación colaboraron muy estrechamente los residentes de Oftalmología y Oftalmólogos de los Hospitales "Dr. Rodolfo Robles y Roosevelt". Como también Pediatras, Hematólogos, Oncólogos, Radiólogos, Radioterapeutas, Cardiólogos, Psiquiatras, Geneticistas, Enfermeras y Trabajadoras Sociales, como también las autoridades administrativas de las mismas entidades antes mencionadas.

II. OBJETIVOS

1. GENERALES

- 1.1 Dar a conocer la importancia de la detección temprana y diagnóstico precóz del Retinoblastoma.
- 1.2 Establecer cuáles son los factores, que hacen del Retinoblastoma una entidad de alta mortalidad en nuestro medio.
- 1.3 Dar a conocer mejores técnicas y métodos de diagnóstico, para su detección temprana.
- 1.4 Estudiar características clínicas en pacientes que son analizados de manera prospectiva con el fin de computar datos confiables constatados por el investigador.
- 1.5 Hacer valer la importancia de ciertos procedimientos diagnósticos como: Estudios radiológicos, punción lumbar, médula ósea, cariotipo etc., para clasificar el grado de invasión para así establecer un pronóstico y un tratamiento racional.
- 1.6 Estudiar en los pacientes analizados las técnicas de tratamiento más aceptadas en otras latitudes y utilizar drogas y procedimientos que contribuyan a disminuir la mortalidad.
- 1.7 Establecer información local con el fin de establecer nuestras propias estadísticas.

2. ESPECIFICOS

- 2.1 Reducir mortalidad de enfermedad metastásica no esperada en estados avanzados de Retinoblastoma unilateral.
- 2.2 Reducir mortalidad metastásica con quimioterapia adjunta en pacientes con Retinoblastoma bilateral en quienes el ojo enucleado requiere radio-terapia para control-

de la enfermedad local.

- 2.3 Reducir la mortalidad en niños con recurrencia orbitaria ó metástasis hematológica, usando agentes quimioterapéuticos múltiples y radioterapia.
- 2.4 Reducir mortalidad en niños con enfermedad del S.N.C. incluyendo evidencia del tumor al final del corte del nervio óptico y dentro del líquido espinal con radioterapia y agentes quimioterapéuticos múltiples.
- 2.5 Dejar las bases de una ficha clínica que investigue de una manera permanente y sistemática al niño y a los familiares.
- 2.6 Efectuar un examen clínico cuidadoso en busca de signos físicos de invasión a distancia.
- 2.7 Dejar constancia de la importancia que reviste la consulta multi profesional en el manejo de casos de Retinoblastoma.
- 2.8. Dejar sentadas normas y bases terapéuticas en el manejo de quimioterapia, radioterapia, tratamiento combinado y otros.
- 2.9 Incentivar a cirujanos y patólogos sobre la importancia que reviste la técnica de conseguir, almacenar, transportar y analizar el espécimen para un diagnóstico clínico - patológico adecuado.

III. JUSTIFICACIONES

- I. Sabiendo que la mortalidad del retinoblastoma casi alcanza un 100% en nuestro medio nos motivó investigar esta enfermedad para poder establecer cuáles son los factores que llevan a dicha afección a una de las más altas mortalidades de tumor en niños.
- II. La mayor parte de los niños afectados con retinoblastoma han sido tratados en los diferentes hospitales con cirugía y radioterapia y a pesar de ello existe una alta recidivancia de dicho tumor y metástasis temprana. Lo que nos motivó a establecer un protocolo tratándolos con cirugía, radioterapia y quimioterapia adjunta.

IV. REVISION DE LITERATURA

1. EMBRIOLOGIA DE LA RETINA

1.1 La Retina obtiene su desarrollo de las dos paredes de la depresión óptica. De la pared externa se desarrolla el epitelio pigmentario, y la retina sensorial de la pared interna. La retina se desarrolla entre la cuarta semana (4mm) y los 7 meses de gestación. Alrededor de la cuarta semana es el período durante el cual la vesícula óptica primaria se invagina para formar la depresión óptica. Las células destinadas a formar la pared interna de la depresión óptica se multiplican causando el engrosamiento de dicha pared. A medida que la fisura fetal comienza a cerrarse (10.mm) el epitelio pigmentario adquiere gránulos de pigmentos y la pared interna muestra diferenciación en las capas primitivas de la retina sensorial. En esta etapa todos los núcleos de la futura retina sensorial han emigrado hacia el epitelio pigmentario para formar una capa externa de células proliferativas. Esta capa proliferativa se diferencia en una capa interna y una externa neuroblástica separada por una capa transitoria de Chievietz, la cual más tarde desaparece cuando la formación de la retina sensorial está completa.

La capa interna neuroblástica se diferencia tempranamente, sus células más internas emigran para producir la capa de células ganglionares de las cuales se originan los axones para formar la capa de fibras nerviosas de la retina así como el nervio óptico. Del espacio entre las células ganglionares y la capa neuroblástica interna se forma la capa plexiforme, y la más externa se diferencia en células amacrinas y nú

cleos de la fibra de las células de Müller. Las células de la capa neuroblástica externa se diferencia en células bipolares, células horizontales y el núcleo de los conos y bastones. Las células horizontales y bipolares gradualmente se separan del núcleo de conos y bastones. Los núcleos de conos y bastones constituyen la capa nuclear externa, la cual está separada de la capa nuclear interna por la capa molecular externa. La capa más externa de la retina sensorial, la capa de conos y bastones nace de las células más externas de la capa neuroblástica externa.

La retina está rodeada internamente por la membrana limitante interna una verdadera membrana basal formada por las células de Müller. Una membrana limitante externa se encuentra entre la capa nuclear externa y la capa de conos y bastones. Por el séptimo mes de gestación todas las capas de la retina, excepto en la región macular, están completas y listas para su función. El área macular no está completa sino alrededor del cuarto mes post-parto. (2) (5)

1.2 ANATOMIA DE LA RETINA

La retina, es la capa más interna del ojo, tiene las características de ser transparente, delgada y se origina del neuroectodermo. Siendo una estructura sensorial, contiene células que responden al estímulo visual por una reacción fotoquímica.

Mide alrededor de 0.4 mm en el borde del nervio óptico y se va adelgazando a medida que se aproxima a la periferia, llegando a tener 0.14 mm, en la ora serrata. (2)

Está formada por diez capas reconocidas que son:

1. Epitelio pigmentario

2. Conos y bastones

3. Membrana limitante externa
4. Capa nuclear externa
5. Plexiforme externa (que incluye capa de fibra nerviosa de Henle, membrana limitante media y la porción plexiforme)
6. Capa nuclear interna
7. Plexiforme interna
8. Capa de células ganglionares
9. Capa de fibra nerviosa
10. Membrana limitante interna.

EL EPITELIO PIGMENTARIO (EP)

Es una capa de células hexagonales, unidas por barras terminales, secretan la porción cuticular de la membrana de Bruch.

La luz debe atravesar la mayor parte de las capas de la retina para alcanzar y estimular la capa de conos y bastones, las cuales transforman el estímulo luminoso en impulso nervioso. Existen alrededor de 120.000.000 de bastones y unos 7.000.000 de conos en la retina.

En el área central de la retina, los conos son más numerosos que los bastones; siendo la fovea el área de mejor agudeza visual por tener conos especiales. En contraste los bastones son más numerosos en la periferia de la retina.

LA MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA

Está formada por las barras terminales de los cuerpos celulares de conos, bastones y células de Müller, por lo cual no es considerado como una verdadera membrana.

LA CAPA NUCLEAR EXTERNA

Está integrada por los cuerpos de conos y bastones con sus núcleos y citoplasma. - Los axones de los fotorreceptores hacen sinápsis con las células horizontales y bipolares en la capa plexiforme externa.

LA CAPA PLEXIFORME EXTERNA

Está compuesta de tres zonas:

1. Zona externa, que contiene las extensiones axonales de fotorreceptores (capa de - fibras nerviosas de Henle) y citoplasma de las células de Müller.
2. Zona media que contiene las terminaciones de los conos y bastones.
3. Zona interna que consiste de los procesos de las células bipolares, horizontales y - Müller.

LA CAPA NUCLEAR INTERNA

Consiste de cuatro capas de cuerpos celulares que son:

1. Amacrinas
2. Müller
3. Bipolares
4. Horizontales

Las células bipolares representan las neuronas de primer orden y transmiten el impulso nervioso de los conos y bastones a las células ganglionares. (5)

LA CAPA PLEXIFORME INTERNA

Es la zona donde se hace las sinapsis de los nervios de primer orden (células bipolares) y los nervios de segundo orden (células ganglionares).

LA CAPA DE CELULAS GANGLIONARES

Contiene los cuerpos de las células de segundo orden, 1.200.000.

Las señales generadas en los fotorreceptores son transmitidas a través de las células bipolares a las células ganglionares, cuyos axones forman la capa de fibras nerviosas, nervio óptico y tracto óptico, haciendo sinápsis en el cuerpo geniculado lateral.

Tres tipos de sinápsis han sido encontrados en la retina sensorial (6).

1. Sinápsis en cinta
2. Sinápsis convencionales
3. Superficies de contacto.

LA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA

Es derivada de la célula de Müller y es una membrana basal filamentosa APS positiva.

SISTEMA GLIAL

Las células de Müller son las más grandes de la retina y se extienden desde la - - membrana limitante interna hasta la membrana limitante externa. Tiene una función nutritiva importante para las células vecinas ya que sintetizan y almacenan glicógeno, así proveen glucosa.

Los elementos gliales accesorios son:

1. Astrocitos
2. Oligodendrocitos
3. Microglia

ELEMENTOS DE LA RETINA (5) (6)

- Células ganglionares - - - - - 1.200.000
- Fibras del Nervio Optico - - - - - 1.200.000
- Células bipolares- - - - - -35.000.000
- Bastones- - - - - 120.000.000 (esférula)
- Conos- - - - - 7.000.000 (pedículos)
- Células del epitelio pigmentario - - 4.2 a 6.1 Millones
- Sinapsis en la plexiforme externa - 2.900.000 x mm²

La membrana de Bruch está formada por:

- a) Colágeno que es producido por el epitelio pigmentario.
 - b) Membrana basal la cual es producida por las células mesenquimales que cubren las capilares y vienen de mesodermo.
 - c) Material central obscuro (desnaturalización de colágeno) en personas de edad.
- (5).

1.3 EPITELIO PIGMENTARIO (EP)

Es una única capa de células que se extiende del disco a la ora serrata. En preparaciones planas se ve de forma hexagonal, siendo cortas y multinucleadas en la periferia de la retina. En la ora serrata asume una configuración cuboide y se continúa con el epitelio pigmentario de la pars plana del cuerpo ciliar.

La pared de las células del E.P. es una membrana trilaminar formada por dos densas zonas lúcidas.

Los gránulos de melanina del EP son esféricos u ovoides y están en el citoplasma apical de las células.

ELEMENTOS VASCULARES

Los vasos de la retina son derivados de la arteria y vena central de la retina.

1. La mitad interna de la retina recibe su irrigación de la arteria central de la retina.
2. La mitad externa por los capilares.
3. En el 20% de los ojos normales un vaso ciclioretiniano que nace de la circulación coroidea, suple la región foveal (macular).

Después de entrar a la retina cerca del disco óptico, la arteria rápidamente pierde su lámina elástica interna y la cobertura muscular convirtiéndose en arteriolas.

Los capilares de la retina tienen dos tipos de células, las más internas son las células endoteliales o pared de los capilares, sobre esta superficie están los pericitos.

IRRIGACION COROIDEA

La sangre que suple el ojo se deriva de la arteria oftálmica. Excepto por la arteria central de la retina, que suple la retina interna, casi toda la sangre que llega al ojo es de los vasos uveales. (5)

1. Dos arterias ciliares posteriores largas, una nasal y otra temporal. Estas dan de tres a cinco ramas en la ora serrata y forman la coriocapilaris anterior.
2. Arterias ciliares posteriores cortas de 15 a 20, entran a la coroides alrededor del nervio óptico se dividen rápidamente y forman la coriocapilaris posterior.
3. Arterias ciliares anteriores, pasan hacia adelante con los músculos rectos, luego penetran la esclera y llegan al cuerpo ciliar. Antes de formar el círculo mayor del iris dan de 8 a 12 ramas.

4. Círculo de Zinn formado por ramas de los vasos ciliares cortos posterior y ramas de la pía madre. Suplen el nervio óptico y disco.

3. RETINOBLASTOMA ANTECEDENTES

Desde los reportes más tempranos sugestivos de esta enfermedad, han existido controversias en lo que respecta a su origen, síntomas, influencia genética, tratamiento y pronóstico.

En 1765 Hayes, un cirujano de Londres, parece ser el primero en descubrir el primer caso de Retinoblastoma, incluyendo el peculiar reflejo del fondo del ojo, notado tempranamente en la enfermedad; así como afección del nervio óptico. (7)

En 1809 Wandrop de Edimburgo, estableció el Retinoblastoma como una entidad, dando una buena descripción de 35 casos, y fue el primero en proponer la enucleación temprana como una medida para salvar la vida del paciente.

La introducción del microscopio y del oftalmoscopio así como la ayuda de la anestesia general, contribuyeron a que Virchow en 1864 correctamente identificara el retinoblastoma como una neoplasia, pero lo llamó glioma de la retina y lo identificó con gliomas del cerebro.

En 1891 Flexner, fue el primero en descubrir las rosetas, los cuales algunas veces están presentes y en 1897 Wintersteiner las descubrió en una gran serie de casos.

Ambos fueron de la opinión que las rosetas representan un intento de formar conos y bastones. Flexner designó este tumor como neuro epitelioma y Wintersteiner adoptó este término como un substituto del término glioma.

Verhoeff lo denominó Retinoblastoma y en 1926 fue adoptado tal término por la

Sociedad Americana de Oftalmología y como tal es utilizado en los Estados Unidos e Inglaterra. (7)

Cuando el tumor fue establecido como Retinoblastoma y no como glioma su radiosensibilidad fue rápidamente apreciada, entrando en una era de tratamiento más efectivo.

Este tumor maligno se origina de las capas nucleares de la retina desarrollándose de focos múltiples en uno o ambos ojos, es congénito pero generalmente no reconocible al nacimiento.

El hecho de que se manifieste en un ojo muchos meses antes que en el otro sugiere una variación en la velocidad de crecimiento de un foco a otro.

Neuroblastoma (simpaticoblastoma) del sistema nervioso periférico, así como el meduloblastoma, del S.N.C. tienen mucho en común con el Retinoblastoma. Los tres son tumores neuroblásticos altamente malignos de infantes y pre-escolares, niños de 2 a 4 años, teniendo características histológicas similares de formación parcial o completa de rosetas.

Retinoblastoma y neuroblastoma afectan al mismo grupo de edades, tienden a formar necrosis y calcificaciones y son radio sensibles.

CONSIDERACIONES GENERALES: DEFINICION

Retinoblastoma es el principal tumor de la retina, altamente maligno, congénito, multicéntrico y parece ser el tumor sólido más frecuente en la infancia en nuestro medio.

Se origina en una o ambas retinas, en las capas nucleares y ocurre como una mutación espontánea o hereditaria de una manera autosómica dominante.

La primera variedad es la más común y la segunda parece ir en aumento ya que los mejores métodos de diagnóstico y tratamiento han dado como resultado que más pacientes sobrevivan. (6) (8)

INCIDENCIA

Varias incidencias han sido reportadas por diferentes países.

Ocurre uno de cada 23,000 nacimientos en Michigan (6), uno de cada 14,000 en Holanda (6), uno de cada 17,000 en Noruega (7), uno de cada 2,165 admitidos en el Hospital Pediátrico en México (9).

Han sugerido que la incidencia de retinoblastoma está aumentando y parece por varias razones. Varias fuentes de radiación comercial y militar están aumentando y la exposición por radiación, ciertamente aumentará durante los años venideros, ya que la radiación es un agente mutante definitivo, esperando que aumente sobre estas bases. (6)

El tumor puede diseminarse por varias rutas y si no es tratado es fatal. Puede invadir los vasos sanguíneos y diseminarse hematógicamente. Cuando el tumor se extiende a la coroides, la extensión vascular es mucho más rápida (7) (8).

El tumor puede extenderse directamente a través de la lámina cribosa del nervio óptico, ganando acceso al espacio sub-aracnoideo y entonces infiltrarse a las meninges y sobre la base del cerebro. También puede distribuirse por vía linfática y una vez que está fuera del globo ocular invadir la órbita. (6) La mortalidad en los Estados Unidos es del 18%, en los Filipinos del 95% y en Nigeria casi del 100% (4).

Aproximadamente el 30% de los retinoblastomas son bilaterales. Puede presentarse al nacer o durante los primeros 2 años de edad, el promedio de edad al tiempo del

diagnóstico es de 18 meses en los EE.UU. Se ha reportado casos tan tempranos como a los 3 meses de edad y tan tarde como a los 62 años. (6)

No tiene predilección por raza o sexo. Desafortunadamente en nuestro medio no se diagnostica tempranamente ya que la consulta la hacen cuando el niño tiene más de 3 años y el tumor está en estadio muy avanzado, probablemente con metástasis.

INCIDENCIA

Alta tasa de mortalidad por retinoblastoma entre negros, comparados con blancos, sugiere que en los negros el diagnóstico se hace tardío, resultando en enfermedad más avanzada con respuesta menos favorable al tratamiento. (10)

La incidencia anual de retinoblastoma en los EE.UU. es de 11.0 casos nuevos por un millón de niños menores de 5 años. En respuesta a un reporte de exceso de mortalidad entre negros, la proporción fue computada por raza. Hubo una proporción de 10.8 casos por millón de niños blancos, comparados a 9.8 casos por millón de raza negra. (11)

La mayor parte de los retinoblastomas son diagnosticados durante los primeros años de vida, sin embargo son reportados casos de tales tumores en pacientes en la edad adulta. Un caso fue diagnosticado a los 18 años, teniendo el año anterior en examen de fondo de ojo normal. El paciente tuvo una evolución clínica completa, con fotografía del fondo, angiografía fluoresceínica, ultrasonografía y p³². Debe enfatizarse que la edad no debe ser considerada como un criterio absoluto para el diagnóstico de retinoblastoma. (12)

La incidencia anual de retinoblastoma en Malawi parece ser dos casos por 100.000 niños menores de cinco años o un caso por 10,000 nacimientos vivos. Una frecuencia

mayor de uno por cada 4,340 y 3,580 nacimientos vivos ha sido encontrado en los distritos y de Zomba y Mangochi. (13)

Basado en la apariencia clínica y la anamnesis de síntomas de corta duración retinoblastoma observados en niños africanos parecen ser más agresivos y progresan más rápidamente. La incidencia de retinoblastoma entre niños africanos es mayor que la incidencia entre negros en EE.UU. La alta incidencia de por lo menos dos veces y la mayor virulencia del retinoblastoma entre niños africanos puede ser explicado por la presencia de un factor de medio ambiente como previamente fue sugerido por Khudson (14)

INCIDENCIA EN NUESTRO MEDIO

1. En Guatemala la mayor parte de los casos de retinoblastoma consultan muy tarde como lo prueba estudio efectuado en 52 pacientes del año 1961 a 1978 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt, donde el principal motivo de la consulta fue Proptosis 88%, debido a que consultaron cuando el proceso ya estaba avanzado. (15)
2. Hospital General San Juan de Dios, 39 casos con su distribución por edades al diagnóstico de 1959 a 1975. (16)

1959 - 1975

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS
PORCENTAJE EN RELACION A EDAD

<u>EDAD</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
1 a 2 años	11	29 %
3 a 4 años	13	33 %
5 a 6 años	9	23 %
7 a 8 años	1	2.5 %
9 a 10 años	2	5 %
11 a 12 años	2	5 %
17 años	1	2.5 %
TOTAL	39	100 %

3. Hospital Dr. Rodolfo Robles V., 40 casos de 1962 a 1977, porcentaje en relación a la edad del diagnóstico.

1962 - 1977

HOSPITAL RODOLFO ROBLES
PORCENTAJE EN RELACION A EDAD

<u>EDAD</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
TOTAL	40	100 %
0 a 1 año	8	20.0%
2 a 3 años	18	45.0%
4 a 5 años	7	17.0%
6 a 7 años	6	15.0%
8 a 9 años	1	2.5%

4. Hospital Roosevelt su distribución por edad se diagnosticó, 36 casos de 1957 a 1973.
(17).

1957 - 1973

HOSPITAL ROOSEVELT (17)
PORCENTAJE EN RELACION A EDAD

<u>EDAD</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
TOTAL	36	100%
0 a 3 meses	2	5.5 %
4 a 7 meses	0	0.0 %
8 a 11 meses	1	2.7 %
1 a 2 años	9	25.0 %
3 a 4 años	15	41.6 %
5 a 6 años	6	16.6 %
7 a 8 años	1	2.7 %
9 a 10 años	1	2.7 %
11 a 12 años	0	0.0 %
13 a 14 años	1	2.7 %

GENETICA

El conocimiento del tipo de tumor, esporádico versus familiares es extremadamente importante, desde que guía al médico en el consejo a los padres en el riesgo de transmitir la malignidad a los otros niños que pudieran tener. (2) (8).

La consideración genética es como sigue:

1. Padres normales teniendo 1 niño afectado tienen solo el 4% a 6% de probabilidad de producir otro niño afectado.
2. Padres normales fenotípicamente con dos niños afectados corren un 50% de riesgo por cada niño adicional de que sea por lo menos un portador y un 40% de probabilidades que cada niño exhiba el tumor, basado sobre la penetrancia de un 80%.
3. Un individuo afectado quien ha sobrevivido un Retinoblastoma hereditario, probado tendrá un riesgo del 40% de que cada prole sea afectada.
4. Un individuo que ha sobrevivido la variedad esporádica tendrá un 5% de producir descendencia afectada.
5. Un niño sano hijo de un individuo que sobrevivió la variedad hereditaria, tendrá un 7% de producir descendencia afectada.

CONCEPTOS:

- 1 - Cariotipos de 50 personas con retinoblastoma confirmado por examen histopatológico - fueron estudiados con tinción de GIEMSA. Dos anomalías cromosómicas fueron encontradas. Una deleción intersticial del brazo largo del cromosoma número 13 de un niño con retinoblastoma unilateral. Otro niño con tumor unilateral con cariotipo de 47, --XXY. En comparación con otros reportes, sugieren que el retinoblastoma se puede encontrar más frecuentemente en niños con cromosomas aneuploides. (18).
- 2 - Efectos pleitrófico de los genes de retinoblastoma, un incremento en tumores primarios, seguidos principalmente de sarcoma osteógeno han sido encontrados en niños que son portadores de mutaciones germinales y no en la mayoría de supervivientes de casos - -

unilaterales. Este hallazgo indica un efecto pleiotrófico del gen de retinoblastoma en el cual puede actuar como un iniciador en dos formas de neoplasia. (19)

3 - Una niña con falla para desarrollarse y con retinoblastoma bilateral tenía una translocación del brazo largo del cromosoma 13 y el brazo corto del cromosoma X y posible pérdida de la porción de banda 914. La ausencia de otras malformaciones en este paciente, enfatiza la importancia de considerar aberraciones cromosómicas como posible etiológica de retinoblastoma en pacientes con retardo psicomotor no específico. Más de 50 pacientes con delección parcial del cromosoma No. 13 han sido reportados. (20)

4 - Respuesta inmunológica celular a antígenos asociados al retinoblastoma pueden jugar un papel importante en la resistencia del huésped al tumor. Se estudió en vivo hipersensibilidad cutánea tardía en respuesta a extracto de membranas cruda de cultivo de tejidos derivados de retinoblastoma en ocho pacientes con retinoblastoma, y cinco pacientes con otros tumores oculares y sistémicos. Todos los ocho pacientes con retinoblastoma, tuvieron reacción cutánea positiva al antígeno derivado del retinoblastoma, mientras que ninguno de los controles lo presentaron. (21)

La naturaleza del antígeno detectado no se ha determinado. Es posible que en un futuro análisis de inmunidad celular al antígeno del retinoblastoma puede ser usada clínicamente como un test diagnóstico adicional y pueda correlacionar el estatus de la enfermedad y su pronóstico. (22)

5 - Los casos esporádicos del retinoblastoma pertenecen a mutaciones genéticas espontáneas sin embargo, una vez que el gen ha sido establecido, éste es transmitido con características de autosómico dominante con penetración incompleta. Ha sido estimado-

que la penetración del gen del retinoblastoma es entre 50% y 98.5% con 80% como figura aceptable comúnmente. (23)

DIAGNOSTICO

Siempre hay período dilatorio de semanas o meses desde que el primer signo es notado a la fecha en que el diagnóstico definitivo es establecido. (7) Signos y síntomas que nos llevan a una detección de retinoblastoma en el 65% de los casos en orden de frecuencia son:

1. Leucocoria
2. Estrabismo
3. Ojo rojo, doloroso, con o sin glaucoma.
4. Pobre visión.

LEUCOCORIA

Un reflejo blanco en la pupila, descrita en la literatura alemana como reflejo de glaucoma amaurótico, está en la literatura Americana como Leucocoria. El diagnóstico diferencial de leucocoria según la literatura mundial se presenta en un 88% de los pacientes con retinoblastoma. Cuando el tumor nace en la región macular, estará presente un reflejo blanco en la pupila, aunque el tumor sea relativamente pequeño, quizá de 3 a 4 diámetros de disco y se ve cuando el niño mira al observador. Por otra parte cuando el tumor se origina de la retina periférica, el tumor debe alcanzar un tamaño muy grande antes de que se presente como reflejo blanco; entonces el reflejo es solamente visto cuando el niño mira en ciertas direcciones. Esto explica el hecho de que miembros de la familia a veces vean el reflejo y cuando es examinado por el pediatra no se ve dicho reflejo. Cuando la pupila es dilatada o

miadíaticos, el reflejo es mucho más obvio. Esto debe ser un procedimiento rutinario para cualquier médico que examine niños.

ESTRABISMO

El segundo signo presente más común en Retinoblastoma, es estrabismo. Un niño con estrabismo debe ser considerado a tener retinoblastoma mientras no se demuestre lo contrario.

El estrabismo es debido a afección de la mácula, y si ésta puede ser vista claramente, con el oftalmoscopio, el retinoblastoma puede efectivamente descartarse. Sin embargo, en una ocasión, un niño con esotropía fue visto con máculas normales y tumores pequeños múltiples en ambos ojos.

En un 22% el primer signo es estrabismo.

OJO ROJO DOLOROSO CON O SIN GLAUCOMA

Es un signo común en retinoblastoma, estos niños son tratados frecuentemente por -- Uveítis, antes de hacer el diagnóstico correcto. Necrosis espontánea o hemorragia del -- tumor puede ser la causa de la reacción inflamatoria y del glaucoma secundario.

Rubeosis iridis es un signo común de retinoblastoma avanzado y esto es probablemente debido a obstrucción venosa en el segmento posterior. (7)

POBRE VISION

Es un síntoma que se puede presentar en dos situaciones, una cuando el tumor es de crecimiento lento por un período de años y finalmente invade la mácula, esto nos lleva a una queja espontánea de pobre visión en un niño mayor. Más común es encontrar pobre visión en infantes que tienen tumores bilaterales masivos produciendo pérdida de -- agudeza visual bilateral extrema y alteraciones en su comportamiento.

En adición a lo expuesto, los siguientes hallazgos en un niño nos pueden llevar a la sospecha de retinoblastoma:

1. GLAUCOMA SECUNDARIO

2. MIDRIASIS UNILATERAL

3. HISTORIA FAMILIAR DE LA ENFERMEDAD

4. SIEMBRAS EN VITREO

5. CELULITIS ORBITARIA

6. ANISOCORIA

7. HETEROCROMIA DEL IRIS

8. HIFEMA

9. HIPOPION

10. UVEITIS

11. ENDOFTALMITIS

12. NISTAGMO

13. MICROFTALMO

DIAGNOSTICO CONCEPTOS

1 - El diagnóstico puede ser extremadamente difícil y el B-SCAN de ultrasonografía puede ser de inmenso valor en demostrar una masa en el ojo, combinado con la captación de fósforo radiactivo, puede asegurar el diagnóstico y llevarse un tratamiento efectivo y temprano. (24)

2 - Para explicar la similitud acústica del tejido tumoral y hemorrágico, si efectuaron determinaciones de velocidad de sonido. En retinoblastoma la velocidad de sonido varía entre 1.535 y 1.600 metros/segundo, y en todas las especímenes de coágulos de sangre la velocidad de sonido fue de 1.604 metros/segundo. (24)

3 - El diagnóstico diferencial de lesiones intraoculares es frecuentemente difícil. El uso combinado de fluoresceína intravenosa para angiografía del fondo y ultrasonografía (A-Scan) para la detección de masas intraoculares y la evaluación de su naturaleza se rosa y sólida es de gran utilidad.

La ultrasonografía revela desprendimientos sólidos (tipo tumoral) en todos los casos -- con lesión de $2\frac{1}{2}$ mm o menos de elevación, mientras que los tumores menos elevados -- dan un ultrasonograma normal con la instrumentación actual. La angiografía fluorescémica es de ayuda diagnóstica particularmente en la evaluación de lesiones planas. (25)

4 - Todos los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Indiana de 1967 a 1975 -- han sobrevivido en mínimo de 2 años y están libres del tumor. Este incremento del -- porcentaje de sobrevivencia se atribuye al desarrollo de un grupo de trabajo de médicos especialistas en el diagnóstico y tratamiento de retinoblastoma, por el refinamiento

to de técnicas de radioterapia, fotocoagulación y crioterapia. Por esta razón los retinoblastomas, son mejor tratados en centros especializados donde la capacidad e intereses están presentes para dar al paciente diagnóstico y técnicas terapéuticas requeridas para resultados óptimos. (26)

- 5 - La edad del niño al tiempo del diagnóstico es de interés para la terapia. El promedio de edad en los casos unilaterales es de 24 meses, y de 12 meses en los casos bilaterales. Una detección temprana es rara. Si la visión es destruida o severamente reducida, enucleación es el método de elección. Si ambos ojos están afectados, se practica enucleación del ojo con el tumor de mayor crecimiento. El ojo que queda es tratado con fotocoagulación e irradiación, lo que permite la destrucción del tumor. Daño al cristalino es la principal complicación de radioterapia. (27)
- 6 - El examen con oftalmoscopio indirecto e indentación escleral es de gran valor ya que hay muchos retinoblastomas que se originan de la retina anterior. Retinoblastoma estuvo presente en la periferia del fondo en 45 de 70 pacientes (64%). En 8 de los 70 (11%), el tumor fue visto solo por indentación escleral en un estudio efectuado en el Instituto de Oftalmología del Centro Médico de Columbian Presbyterian. (28)
- 7 - La frecuencia de cataratas congénitas no han sido bien documentadas, pero de acuerdo a Francois, solamente alrededor del 25% de los casos son hereditarios, cataratas son ocasionalmente encontradas en ojos con retinoblastoma. Tales cataratas son generalmente del tipo secundario o complicaciones mecánicas o cambios metabólicos. La ocurrencia simultánea de la forma hereditaria de ambos desórdenes, parece ser más teórico y extraordinariamente raro. (29)

CUADRO CLINICO DEL RETINOBLASTOMA

Presenta cuatro estadíos bien definidos. (I)

1. Tumoración Intraocular (TI)

2. Glaucomatosa

3. Crecimiento Extra - ocular

4. Metástasis

1. TI - Presencia de un reflejo pupilar blanco (leucocoria u "ojo amaurótico de gato"). Se puede observar también estrabismo, disminución de la visión, falta fijación, nistagmo, anisocoria o cualquier otro signo que demuestre una lesión intraocular.

Oftalmoscópicamente se puede ver una o varias lesiones ovales o redondeadas de color blanquecino, cremoso o rosado, elevadas, opacas, localizadas en cualquier parte del fondo del ojo, cuyas dimensiones varían de $\frac{1}{2}$ hasta 4 ó 5 diámetros de disco. Se puede observar vasos retinianos que pasan encima de la lesión pudiendo haber neovascularización o focos hemorrágicos o tumuraciones vasculares.

2. GLAUCOMATOSA

Cuando el tumor ha alcanzado un tamaño considerado y llega a invadir coroides, muchas veces la tumoración se encuentra en una zona periférica de la retina y por su tamaño empuja la base del iris y bloquea el ángulo del drenaje. Puede que el tumor haya invadido por siembras o por continuidad la malla trabecular o las venas episclerales están invadidas y bloqueadas mecánicamente por la neoplasia.

Clínicamente, se ve un niño con llanto constante, lagrimeo, fotofobia y al examen oftalmológico encontramos: hiperemia, dilatación pupilar, edema de cornea, cámara anterior estrecha, ingurgitación de venas episclerales y tensión intraocular elevada.

Si la tensión elevada es mantenida por mucho tiempo encontramos un bftalmos.

En esta etapa la masa intraocular generalmente es mayor de 6 diámetros de disco - se pueden ver zonas de necrosis y calcificación intraocular, como también siembras - en el vítreo.

III - CRECIMIENTO EXTRA-OCULAR

Se pueden producir por varios mecanismos.

1. Perforación secundaria, o por crecimiento mismo de la tumoración.
2. Crecimiento a través de la esclerótica ya sea perforándola o por una vena emisa - ria.
3. Invasión del nervio óptico, atravesando la lámina cribosa, se continua por el espacio sub-araenoideo y da siembras al cerebro.
4. Se observa masa tumoral de tamaño variable que ha deformado la anatomía ocular, se puede ver cubierta dicha tumoración de costras hemáticas, así como la presencia de una secreción purulenta en cantidad variable.

IV - METASTASIS

Se puede realizar por diversas vías:

1. Por vía linfática hacia los ganglios parotídeos, submaxilares y cervicales.
2. Por vía hematógena a cualquier parte de la economía, principalmente a pulmón, - hígado, bazo, hueso, riñones, cerebro, etc.

La muerte sobreviene por invasión del S.N.C. o de órganos vitales (pulmón, hígado etc.) ó caquexia extrema, por productos tóxicos, resultados de los cambios necróticos y metabólicos del tumor. Como también puede sobrevenir proceso infeccioso.

HISTOPATOLOGIA DEL RETINOBLASTOMA

Un retinoblastoma está compuesto de células anaplásicas indiferenciadas pequeñas, - redondas o poligonales, que contiene poco citoplasma o casi invisible que tiñe pobremente. Tiene un núcleo grande, rico en cromatina, que se tiñe con hematoxilina; algunas veces una parte del citoplasma es localizado en un lado de las células, dando una forma -- de zanahoria que sugiere la forma de una célula retiniana embrionaria. (7)

Para fines prácticos solo hay dos tipos de retinoblastoma:

1. El más común compuesto de células (retinoblastos) altamente indiferenciales
2. El otro compuesto parcialmente de células más diferenciadas, caracterizados por la formación de rosetas, a menudo llamado (Neuroepitelioma).

Ya que este grupo último nunca aparece como una forma pura, sino como una modificación del primero, sus características patológicas pueden ser consideradas juntas. (7)

Un retinoblastoma puede originarse en la capa nuclear interna, en la capa de fibras - nerviosas y ganglionar, o en la capa nuclear externa. Cuando nace de la capa externa -- tiende a crecer en el espacio subretiniano empujando la retina hacia dentro, por esta forma de crecimiento es llamado tipo EXOFITICO. Si se origina de las capas internas, el tumor se puede extender tempranamente a la cavidad vítrea y es referido como tipo ENDOFITICO (6). En la mayoría de los casos es imposible determinar de cuál capa el tumor se originó ya que una sección puede sugerir un origen y la sección adyacente puede demostrar la extensión de otra capa.

Una característica importante del tumor es que es de origen múltiple. 84% de pacientes con retinoblastoma tienen tumores múltiples algunas veces cinco o más en la retina --

afectada. Estos focos múltiples son independientes del foco primario, del otro ojo. Algunas veces toda la retina parece ser reemplazada por células cancerosas. Focos múltiples han sido atribuidos a un posible factor de inducción producido por el foco original.

NECROSIS Y CRECIMIENTO PERIVASCULAR

En retinoblastoma, las células cancerosas se encuentran frecuentemente alrededor de muchos nuevos vasos formados. Un acúmulo perivascular de 8 a 15 células tumorales es a veces confundida con una verdadera roseta. En cualquier parte el tumor demuestra necrosis o un grado menor de degeneración celular. Las áreas necróticas las cuales aparecen amorfas granulares, se tiñen con eosina y están en marcado contraste con las áreas perivasculares viables. El foco necrótico puede contener células fagocíticas, grandes, ricas en lípidos. El tumor necrótico puede producir uveitis o endoftalmitis, la cual confunde el cuadro clínico y el retinoblastoma no es sospechado. (6)

ROSETAS FLUORETAS Y PSEUDOROSSETAS

Muchos retinoblastomas están caracterizados por una verdadera formación de rosetas, FLEXNERWINTERSTEINER rosetas, con células columnares grandes, con disposición radial, alrededor de una cavidad central, para formar un acúmulo esférico. Esta es una evidencia probable de diferenciación en la dirección de células maduras, en conos y bastones, más que la simulación de un tubo neural primitivo. (6)

Tumores compuestos grandemente de rosetas han sido llamados "NEUROPITELIOMAS" y los tumores menos diferenciados han sido llamados "TIPO RETINOBLASTOMA". De hecho casi todos los retinoblastomas tienen áreas con formación de rosetas y algunas áreas menos diferenciadas.

El tipo neuroepiteliomatoso de retinoblastoma que muestra diferenciación de fotoreceptores en rosetas y fluoretas, parece ser más resistente a la radiación que el tipo anaplástico del retinoblastoma; un hallazgo que soporta esto es su grado de diferenciación pero no tiene relación sobre el pronóstico del paciente en general.

Pseudorosetas también pueden demostrar en arreglo similar a las rosetas pero con un crecimiento perivascular, particularmente alrededor de pequeños grupos de células que degeneraron y dejaron un espacio claro conteniendo debridamiento celular rodeado de un anillo de células viables. (7)

El tipo celular, puede determinar el patrón de regresión visto oftalmoscópicamente en la retina después de irradiación. Las áreas de tumor de tipo anaplástico responden dramáticamente a la radiación y el material se precipita como un complejo blanco tiza, que Reese a llamado "Cottage Cheese" (requesón). Este material es probablemente precipitados de D.N.A.

El tipo bien diferenciado que contiene rosetas y fluoretas, no tiene esta dramática respuesta a la irradiación, pero asumen una apariencia trasluciente gris la cual ha sido llamada "FISH FLESH" (carne de pescado) en la literatura norteamericana. Ya que muchos tumores son del tipo mixto, el patrón de regresión más común es una combinación de "Cottage Cheese" (requesón) rodeado de una área opaca, trasluciente y gris. Se ha mostrado que en casos bilaterales de retinoblastoma, el tipo histológico es generalmente el mismo en ambos ojos. (6) (7)

Retinoblastoma fuera del ojo en la órbita, o en sitios metastásicos, tienen un cuadro histológico diferente. Verdaderas rosetas y Pseudorosetas no son vistos ó muy raramente

presentes, áreas de necrosis y depósitos de calcio están ausentes.

Estas células son grandes, con más citoplasmas, y esto es debido probablemente a que las células no están firmemente comprimidas, como lo están las células dentro del ojo, - donde ellas crecen en contra una presión tisular alta.

SIEMBRA

El colágeno y estroma vascular del retinoblastoma están pobremente desarrollados y - las células no están cohesivas, por lo cual tienden a diseminarse a medida que el tumor - crece dentro del ojo, las porciones periféricas se separan de la masa y flotan libremente - en el vitreo y producen el cuadro clínico de siembra.

Esto es una característica de tumores grandes y es un signo de mal pronóstico.

Las siembras flotan en el vitreo y pueden permanecer viables por largo tiempo, en - cualquier momento pueden depositarse en la retina, debido a la fuerza gravitacional y es - tablecer crecimiento por implantación. Las siembras del tumor están influenciadas por la radiación, pero no por la quimioterapia ya que penetra pobremente en el vitreo.

El crecimiento por implantación pueden ser encontrados en cualquier sitio donde la - nutrición es adecuada. El sitio más común es la superficie corioidea, otros son la superfi - cie de la retina y la superficie de la cornea en la región del ángulo. (6)

REGRESION ESPONTANEA

Regresión espontanea ocurre en ocasiones raras en todos los tumores, en retinoblasto - ma ocurre como en el 1%. La razón para esta regresión no está clara, y varios mecanis - mos han sido postulados, incluyendo áreas de necrosis espontaneos con desnutrición del - tumor y altas concentraciones de iones de calcio. Han sido reportados por lo menos 6 ca -

sos bien documentados de regresión espontánea bilateral, los cuales han sido muy difícil - de explicar sobre bases de eventos locales en el tumor.

Parece más probable que este resultado sea de un mecanismo de defensas inmunológica, y estos pacientes pueden en un futuro proveer alguna clave para una nueva etapa en el tratamiento del retinoblastoma.

EXTENSION EN LA COROIDES

Extensión coroidea está presente alrededor del 25% de los casos, usualmente cuando están avanzados. Tres signos clínicos de extensión coroidea son: 1) Rápido crecimiento en un período de días o semanas. 2) Marcada elevación sobre un tallo pedunculado estrecho. 3) Un color amarillento en la parte más elevada, sugiriendo que la lámina vitrea ha sido - empujada hacia adelante del tumor.

El tumor alcanza la coroides por crecimiento de implantación a lo largo de la superficie coroidea ó alrededor del margen del disco óptico donde la lámina vitrea termina.

Se ha hecho un intento para cuantificar el volumen de extensión coroidea y relacionarlo con el pronóstico. Significante extensión coroidea fue presente en 70% de un grupo de pacientes estudiados quienes sobrevivieron libres de la enfermedad por más de 10 años. Esto ciertamente enfatiza que la extensión coroidea es compatible con la supervivencia.-

(30)

Se ha intentado analizar el mecanismo de eventos histológicos que nos llevan a la - extensión orbitaria del tumor.

Afección masiva de la coroides posterior, parece ser un factor y la extensión a lo largo de la emisaria escleral ó nódulos esclerales en un signo de pronóstico más grave.

Howard (31) sugiere que fotocoagulación puede destruir la lámina vitrea, la cual actúa como una barrera natural, para permitir extensión en la coroides y quizá a través de la pared del ojo, si necrosis escleral ocurre.

Hay algunas razones para sospechar que crioterapia no rompe la lámina vitrea y es menos probable que permita la extensión coroidea. (32)

EXTENSION AL NERVIO OPTICO

Ya que la retina y el nervio óptico son tejidos contiguos, este tumor puede extenderse a través de la lámina cribosa al nervio óptico. Por eso es importante obtener una porción de nervio lo suficientemente largo (10mm) a la hora de la enucleación.

Cuando el tumor crece en el nervio óptico 10 ó 12 mm detrás del ojo en el punto donde la arteria y vena central de la retina, salen fuera del espacio subaracnoideo, el tumor casi siempre llega al L.C.R. y luego progresa a la meninges sobre la base del cerebro y en los ventrículos.

Cuando esto ocurre el pronóstico es reservado; cuando el tumor es visto en el nervio óptico, en la línea de sección se asume que hay tumor residual en el muñón proximal del nervio. Si no hay evidencia de células tumorales en el espacio subaracnoideo y no hay evidencia en el L.C.R. al efectuar la punción lumbar, la situación no es tan desesperante; 50% de estos pacientes han sobrevivido con radioterapia y quimioterapia combinada. (32)

El valor pronóstico a la invasión del nervio óptico es demostrado en un estudio histopatológico de 300 casos en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de Norte América. El autor reportó 91.6% de sobrevivencia cuando el tumor no ha invadido el nervio óptico; un 55.6% de sobrevivencia cuando la invasión se prueba an-

tes del plano quirúrgico del corte del nervio óptico; pero solo 36% cuando el tumor ha alcanzado en el plano del corte del nervio óptico. (33)

EXTENSION EN LA ORBITA

Extensión orbitaria es responsable de las recurrencias y debe ser sospechada en casos avanzados, especialmente cuando glaucoma secundario esté presente. Un tumor corioideo puede tener acceso a la órbita a través de la vena emisaria. (7)

METASTASIS

La metástasis ocurre por tres diferentes rutas; la más común y peligrosa es la hematológica ya sea por los mismos vasos del tumor o de la invasión a coroides.

El lugar más común de temprana diseminación es la médula ósea y si este tipo de metástasis es sospechado, aspiración de médula ósea debe ser efectuado en diferentes lugares, lo más común es la cresta ilíaca.

Otra meta de extensión es de la órbita a los nódulos linfáticos regionales, principalmente en la cadena cervical superior. (6) (7)

La afección de coroides por retinoblastoma ha ganado énfasis en la literatura en los recientes años. Lo siguiente es una clasificación patológica de Carbajal (30).

GRADO 0: No afección de coroides; tumor interno a epitelio pigmentario.

GRADO 00: No afección de coroides; células tumorales son externas al epitelio pigmentario y son internas a la membrana de Bruch.

GRADO I: Células tumorales son confirmadas a la cariocopilaris.

GRADO II: Células han invadido la capa de grandes vasos de la coroides, pero no ocupan todo el grosor de la coroides.

GRADO IV: Solo el espacio suprocoroideo está afectado con células tumorales.

El pronóstico de retinoblastoma es directamente relacionado a:

1. DIFERENCIACION Casos con verdaderas rosetas y pseudorosetas tienen un mejor pronóstico que las que tienen poca diferenciación ó no tienen rosetas. (Sin rosetas poca diferenciación y gran agresividad). Con rosetas y bien diferenciadas poca agresividad).
2. AFECCION COROIDEA Si ocupa todo el grosor de la coroides, tiene de un 60% a un 62% de mortalidad.
3. AFECCION ESCLERAL Tiene un 72% a un 80% de mortalidad.
4. AFECCION EPIBULBAR Nos lleva de un 43% a un 85% de mortalidad.
5. AFECCION DEL NERVIO OPTICO Demuestra un porcentaje alto de mortalidad en relación a la distancia de la invasión de dicho nervio.

PATOLOGIA CONCEPTOS

- 1 - Los hallazgos clínicos y patológicos en 100 pacientes con retinoblastoma de un estudio fueron: Tumor bilateral 12.2%, solamente el 82% tuvieron hallazgos clínicos en los primeros cuatro años. Error de diagnóstico clínico en el 18%. La uvea fue parcial o totalmente invadida en 60% y el nervio óptico en el 52%. (34)
- 2 - Cancer no ocular en pacientes que sobreviven el retinoblastoma, de 2,300 casos con retinoblastoma, se escogieron los sobrevivientes y de ellos se observó que 80 pacientes desarrollaron neoplasia no oculares.
78% de los 80 casos fueron retinoblastoma bilateral, solamente 2 pacientes fueron de retinoblastoma unilateral.

La neoplasia apareció entre uno y 42 años después del tratamiento exitoso. Esta - -

neoplasia no ocular fue fatal en 85%. La mayoría de esta segunda neoplasia se desarrolla en el campo de radiación. El tumor predominante fue el sarcoma osteogénico, tanto en el campo de radiación como fuera de él. Uno debe asumir una particular sensibilidad a la radiación, la incidencia de sarcoma osteogénico en el fémur de pacientes con retinoblastoma es 50 veces más frecuente que en el resto de la población. (35)

3 - Tejidos histológicos de ojos enucleados por retinoblastoma fueron cultivados y se encontró que hay una diferencia en la apariencia de las células cultivadas en estos especímenes derivados de pacientes que fueron conocidos como retinoblastoma hereditario y en aquellos de retinoblastoma no hereditario. (34)

En los 22 casos con la forma hereditaria, las células son descritas como "Quietas" -- formando una capa de células, no crecen una sobre otra, muestran un buen contacto de inhibición de mortalidad. De los 48 pacientes con retinoblastoma esporádico sin antecedentes hereditarios, solamente 17 mostraron ese tipo quieto de crecimiento mientras que 31 mostraron un crecimiento "inquieta". Estas células crecieron una sobre la otra en una forma reticular y mostraron ausencia de contacto de inhibición de mortalidad. (36)

4 - Un paciente con retinoblastoma bilateral bien diferenciado desarrolló dos años después un tumor pineal. El tumor no mostraba características de retinoblastoma primario ni metastásico. Un segundo caso mostró síntomas de tumor cerebral lo que llevó a descubrir un tumor retroquiasmático altamente diferenciado mostrando áreas de diferenciación de fotorreceptores y fue interpretado como un retinoblastoma ectópico no metastásico. (37)

5 - El epitelio pigmentario de la retina es un tejido reactivo. Ha sido mostrado que estas células son capaces de responder a un estímulo nocivo con hiperplasia, metaplasia y desprenderse de una membrana basal. Ha sido también sugerido que bajo ciertas circunstancias estas células del epitelio pigmentario pueden hacerse fagocíticas. Marcada proliferación es considerada como representando una respuesta reparativa. Se piensa que esta reacción proliferativa puede ser debido a un mecanismo de defensa. Se estudió la interacción entre epitelio pigmentario y retinoblastoma invasivo. El epitelio pigmentario responde alterando su forma, transformando su actividad metabólica y proliferación. (38)

6 - Un hallazgo importante y consistente fue el estudio de DNA y RNA marcados de tejido de retinoblastoma por radioautografía, esto fue intensamente mayor que lo visto en tejidos normales y otros tumores. Esto sugiere un alto porcentaje de duplicación celular y actividad, un factor posible para explicar la radiocurabilidad de muchos de estos tumores cuando son diagnosticados en etapas tempranas. Estudios autoradiográficos fueron efectuados en ojos enucleados de 29 pacientes con retinoblastoma, empleando cistidina y timidina tritiatada. Hubo un incremento en el DNA marcado de células tumorales de 36% con 79 gramos por células marcado, cuando son comparados con las células normales. Estudio de RNA con cistidina tritiatada reveló un incremento en el porcentaje de células tumorales marcadas y también en la concentración de granos intranucleares comparados a las células normales. (39)

Observaciones de elementos celulares de fotoreceptores en retinoblastoma soportan el concepto que estos tumores son neoplasma neuronales más que gliomas como fue -

originalmente asumido de Virchow. También difiere de otras tumoraciones neuroblásticas de la infancia, en su histogénesis, rasgos histopatológicos y conducta clínica. - (40).

- 7 - Depósitos de ácido dexociribonucleico (ADN) es probablemente una manifestación de alguna forma de actividad tumoral, pero su presencia no parece estar relacionada al grado de necrosis ó clasificación tumoral. (41)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (31) (42)

Para poder efectuar un buen diagnóstico diferencial del retinoblastoma se hace mandatorio separarlos de acuerdo a las etapas clínicas en que se encuentran (1).

A = I ETAPA: Toda patología que en la infancia de lugar a leucocoria.

1. Persistencia de Vitreo Primario Hiperplásico.
2. Fibroplasia retrolenticular
3. Cataratas (congénitas o adquiridas)
4. Coloboma de coroides ó disco óptico
5. Uveitis
6. Granulomatosis larvaria
7. Pliegue congénito de retina
8. Enfermedad de Coats
9. Hemorragia Vitrea Organizada
10. Displasia retiniana
11. Otros tumores que no son retinoblastoma (melanoma maligno, hemangiona de la coroides, dictioma).

12. Retinosquisis congénita
13. Degeneraciones tapetoretinianas
14. Endoftalmitis
15. Persistencia de túnica vascular cristalina y membrana pupilar
16. Retinitis metastásica
17. Fibrosis masiva de la retina
18. Mielinización de fibras nerviosas
19. Desprendimiento congénito de la retina
20. Tuberculoma corioideo
21. Glioma de la retina
22. Trauma
23. Astrocitoma retinal
24. Miscelanea

1. PERSISTENCIA DE VITREO PRIMARIO HIPERPLASTICO

Usualmente se diagnostica poco después del nacimiento de un niño a término. Esta condición es usualmente unilateral, tiene la apariencia de una membrana retro lental amarillenta grisácea que produce leucocoria por lo cual es sospechosa de retinoblastoma, presenta elongación de los procesos ciliares, discreto grado de microftalmo, cámara anterior poco profunda lo que puede dar lugar a un glaucoma secundario. Un rasgo característico es la presencia de vasos sanguíneos en el estroma del iris. La arteria hialoidea, siempre evidente en los cortes microscópicos, pueden algunas veces ser vista clínicamente. Persistencia de la arteria hialoidea o de cualquier parte del sistema hialoidea nos puede -

llevar a una hemorragia espontánea en el vítreo. La cápsula posterior del cristalino puede estar dehiscente lo que da lugar a opacidades en el polo posterior de dicho lente.

Cuando un diagnóstico definitivo no se ha podido efectuar, enucleación está indicado.

(6) (7) (42).

2. FIBROPLASIA RETROLENTICULAR

Antecedentes de premadurez y presencia del niño en atmósfera rica en oxígeno. Se hace evidente en su etapa cicatricial entre el 3ro. y 5to. mes de vida. Es bilateral, se puede acompañar de discreto microftalmo, cámara anterior estrecha que puede dar lugar a glaucoma secundario. Aparece como una masa grisácea opaca vascularizada, que ocupa la parte anterior del vítreo, justamente posterior al cristalino. En una forma menos severa, tejido opaco aparece en la periferia de algún cuadrante del fondo (temporalmente en el 90% de los casos). Procesos ciliares largos casi siempre son vistos sobre la periferia de la masa blanquecina, esto es un rasgo diagnóstico importante ya que nunca es visto en retinoblastoma.

Cambios del iris tales como: atrofia, sinequias posteriores, membrana pupilar son frecuentemente vistas en ojos con fibroplasia retrolental. Depósitos de calcio no se encuentran ni clínicamente ni radiológicamente. La cápsula del cristalino puede tener una deshi escencia en el polo posterior, resultando en cambios cataratosos que eventualmente afectan a todo el cristalino (1) (6) (7)

3. CATARATA

Congénitas, las cuales pueden estar asociadas con otras anomalías oculares congénitas ya sean uni o bilaterales, las que pueden confundirse con las posteriores semejando ma

sas retrolenticulares. Estas cataratas pueden estar presentes desde el nacimiento, el diagnóstico se hace más fácil al examen del paciente en la lámpara de hendidura (Biomicroscopía).

4. COLOBOMA DE COROIDES Y PAPILA

Las células de la capa interna de la vesícula óptica secundaria retiene su habilidad para desarrollar elementos gliales sobre la superficie del disco óptico. Cuando existen colobomas de la cabeza del nervio óptico, estas células gliales pueden proliferar para formar una cantidad variable de tejido grisáceo elevado en el margen del coloboma. En adición el coloboma mismo puede dar un reflejo blanquecino en la pupila.

Retinopatía central serosa ha sido reportada muchas veces en asociación con agujero congénito del disco óptico. (1)

La mayor parte de los colobomas son típicos ya que ocupan la porción inferior del fondo, pueden estar asociados con colobomas del iris. Rara vez es bilateral. Las probabilidades de error diagnóstico son disminuidos al examinar el ojo con el oftalmoscopio indirecto. (6)

5. UVEITIS

Infiltrados coroidales granulomatosos pueden llegar a tener grandes proporciones, lo suficiente para simular un retinoblastoma. La uveitis puede ser anterior y posterior, así como unilateral o bilateral.

Uveitis anterior puede manifestarse con miosis, células en cámara anterior y precipitados queráticos y sinequias posteriores con opacificación de cápsula anterior. Se puede observar el fenómeno de Tyndall. La uveitis posterior en niños es generalmente de etiolo-

gía toxoplásmica, más frecuente en la región macular se puede observar una lesión principal y una satélite así como cambios vasculares.

Puede estar acompañada con síntomas como hidrocefalia y calcificaciones cerebrales.

6. GRANULOMATOSIS LARVARIA

Debido a *Toxocara canis* larval presenta un aspecto de cuadros clínicos que van desde un nódulo retinal solitario tranquilo el cual se mira como un retinoblastoma, hasta un cuadro de uveítis severa con un vítreo opaco.

La larva más comúnmente entra por las vías de las arterias ciliares cortas y un granuloma eosinofílico conteniendo los fragmentos de la larva está frecuentemente en el área macular. Dos rasgos clínicos sugieren este diagnóstico: El primero es la presencia de un centro blanco brillante en el interior del granuloma, y el segundo es la presencia de bandas largas, rectas, de color amarillo grisáceo que se extiende del granuloma al vítreo. Generalmente es unilateral y ocurre en niños mayores de 3 años. La etiología cisticercosa es frecuente y si el parásito está vivo, se puede observar una masa esferoide de bordes nítidos iridiscentes con una mancha blanquecina en el centro que corresponde al escólex encapsulado. (1) (31) (42)

7. PLIEGUE CONGENITO DE RETINA

Generalmente es unilateral, pero puede ser bilateral. Estos pliegues se extienden desde el margen del disco y se extienden casi siempre hasta la ora serrata. Oftalmoscópicamente es muy parecida al período cicatricial de la fibroplasia retrolenticular por lo cual algunos observadores le han considerado como la misma entidad. Pero existen razones para clasificarlos separadamente.

La fibroplasia retrolenticular casi siempre ocurre en niños de bajo peso, prematuros y que han sido mantenidos en incubadoras por largo tiempo.

Tal historia no es obtenida en pacientes con pliegues congénitos de retina. El examen microscópico de las secciones histológicas nos da otra razón para separar estas dos entidades, la retina en el pliegue congénito está dispuesta en rosetas displásticas mientras que la fibroplasia retrolenticular está caracterizada por proliferación vascular que nos lleva a una gliosis secundaria.

Pliegues retinianos también pueden ocurrir en trisomía 13-15, después de penetración de cuerpos extraños intraoculares y después de uveítis granulomatosa especialmente cuando es debido a toxoplasmosis. (1) (6) (7)

3. ENFERMEDAD DE COATS

Se ha sugerido que el término enfermedad de Coats sea reservado para aquellos casos de retinitis exudativa en niños asociados con telangiectasia retinial congénita y que la retinopatía en adultos precedida por uveítis hiperlipémica debe ser llamada retinitis hiperlipémica, para distinguirla de la enfermedad de Coats común. La enfermedad de Coats puede simular retinoblastoma mejor que ninguna otra condición durante cierta etapa en la evolución de la enfermedad. Comienza como una área circunscrita plana con proliferación telangiectásica sobre la superficie de la retina la cual puede progresar lentamente en una etapa de exudación subretiniana y luego a un desprendimiento retiniano. Parches grandes de telangiectasias y vasos anormales sugieren grandemente enfermedad de Coats y en etapas tardías se encuentran cristales brillantes de colesterol en el espacio subretiniano. (1) (6) (7) (42).

9. HEMORRAGIA VIREA ORGANIZADA

Si la hemorragia es reciente, su color es rojizo, si es antigua y organizada adquiere un color amarillento y finalmente gris opaco. Puede existir aumento de la presión intraocular. Generalmente es unilateral y puede haber antecedente de traumatismo. (1) (6).

10. DEISPLASIA RETINIANA

Este es un término patológico no específico el cual ha sido aplicado a un síndrome caracterizado por pliegues retinianos y distrofia retiniana en asociación con otras anomalías sistémicas; casi todos estos pacientes presentan trisomía 13-15, otros están asociados con: Agenesia cerebral, hidrocefalia, anomalías cardíacas y del sistema vascular, polidactilia, labio leporino, paladar hendido y mal-rotaciones intestinales. (1).

Están presentes al nacer y la afección ocular es bilateral. Tiene tendencia familiar.

(6)

B II ETAPA El diagnóstico diferencial debe realizarse con todas aquellas entidades oculares que pueden llegar a elevar la tensión ocular y se acompaña de leucocoria. (1)

1. Persistencia de vitreo primario hiperplásico en fase glaucomatosa.

2. Glaucoma y Leucoma congénito

3. Glaucoma secundario

4. Infiltración hemática de la cornea

5. Endoftalmitis

6. Otros tumores que se acompañan de hipertensión intraocular

C III ETAPA Con cualquier cuadro que se acompañe de lesiones orbitarias. (1)

1. Celulitis orbitaria y padecimientos orbitarios inflamatorios

2. Histiocitosis "X" (Hand-schuller cristiam)

3. Coristomas (Teratomas y Dermoides)
4. Rabdomiosarcoma
5. Neuroblastoma orbitario metastásico
6. Carcinoma orbitario metastásico
7. Hemanigioma orbito - palpebral
8. Infiltración leucémica y linfoma orbitario
9. Glioma del Nervio Optico
10. Meningioma del Nervio Optico.

D. IV ETAPA En algunos casos es necesario realizar el diagnóstico diferencial con alguna tumoración maligna no ocular, que tenga metástasis sistémica y metástasis orbitaria. -

(1)

CONCEPTOS GENERALES

Pacientes con ojos enucleados por retinoblastoma ya sea uni ó bilateral presentan -- problemas de acuerdo a su edad. De 0 a 5 años de edad secreción anormal; de 6 a 15 -- años de edad, prótesis poco apropiada y desagrado para asistir a actividades sociales; - de 16 a 20 años de edad asimetría facial y problemas para escoger trabajo; mayores de 20 años problemas para contraer matrimonio.

El esfuerzo del médico debe estar encaminado a la adaptación de una prótesis adecuada y la aplicación de cirugía plástica a la región orbitaria. (16)

Retardo del crecimiento de la región orbitaria después de radiación como tratamiento para el retinoblastoma causando una fisionomía muy típica la cual consiste en: 1. - - Anomalías en el tamaño de las órbitas, 2. Distancia intrapupilar estrecha, 3. Depresión del puente nasal, 4. Desarrollo anormal de la cara.

1. Radioterapia
2. Otros agentes físicos
3. Cirugía
4. Quimioterapia

La radioterapia es de gran valor por ser el retinoblastoma un tumor radiosensible, se aplica por medio de tubos diseñados especialmente con objetos de aplicación en tres - campos: Orbitario anterior, temporal y nasal.

Los factores usuales son de 3,000 unidades (Roentgen) por campo, aplicación diaria alternando los campos, 10 sesiones en cada campo. En invasión ganglionar o metástasis en otros sitios los factores los calcula e indica el radio terapeuta. (48)

Signos y síntomas tempranos registrados de 51 pacientes con retinoblastoma unilateral y 20 con bilateral fueron revisados.

Un reflejo pupilar blanco fue el signo presente más común, 38%, ojo rojo irritable - fue el siguiente 31%. (49)

Apariencia quística en retinoblastoma es descrito raramente, sin embargo quistes han sido notados microscópicamente en muchos casos. Se revisaron 44 casos de retinoblastoma y se notaron microquistes en 20 (45%). La naturaleza de la vascularización en el tumor puede ser relacionado con la formación de quistes. (50)

Radioterapia es un método bien establecido para el tratamiento del retinoblastoma. - Requiere tratamiento fraccionado, colimación de rayo y localización precisa, inmovilización cuidadosa con anestesia, y un período de observación prolongado para la evolución de control del tumor y complicaciones de la terapia. (51)

Entre 1956 y 1979, 28 niños con retinoblastoma han sido irradiados con el acelerador lineal en el centro médico de la Universidad de Stanford.

Veintisiete niños (96%) han sido curados de tumor, con un seguimiento entre 2½ años y 21 años. En estos sobrevivientes 50 ojos fueron afectados, de los cuales 38 fueron irradiados. Diez y seis de los 38 ojos irradiados fueron enucleados por tumor recurrente, -- glaucoma neovascular, o inhabilidad para observar el tumor a través de un medio opaco, 22 (58%) ojos irradiados fueron salvados. (51)

El propósito de irradiación es el control del tumor con la preservación de la visión. Pacientes con retinoblastoma, tratados con un solo campo lateral, a menudo sufren recurrencias múltiples en la porción anterior de la retina, por lo que se considera a toda la retina un riesgo. De acuerdo a la clasificación de Reese, lesiones anteriores son consideradas infavorables, debido a la dificultad técnica de aplicar dosis adecuadas a la porción anterior de la retina sin inducir catarata. Un intento para tratar toda la superficie de la retina, proteger el cristalino y la cámara anterior un campo lateral convencional con el borde del rayo anterior en el ecuador del globo es usado con un segundo campo anterior en el cual lentes divergentes central bloquiador son suspendidos en una forma de péndulo a lo largo del eje central. La sombra del bloque central proyecta un diámetro de 10 mm en la superficie corneal anterior la cual cubre el cristalino. Debido a la frecuencia con que se desarrollan tumores en la porción anterior de la retina o en la ora serrata, rutinariamente se tratan a todos los pacientes con esta modificación. (52)

Trombosis de la arteria central de la retina asociado con retinoblastoma es una observación interesante que posiblemente sea la llave para entender la necrosis repentina --

extensa que ocurre en el curso clínico de algunas pacientes con retinoblastoma. Se ha especulado que trombosis de una arteria retinal mayor puede ser un mecanismo para explicar la necrosis y regresión que puede ocurrir raramente en pacientes con retinoblastoma. (53)

Defectos cosméticos marcados, son la regla más que la excepción para el porcentaje de enucleaciones que se efectúan actualmente.

Típicamente, hay pobre movimiento, un surco palpebral superior profundo, enoftalmo y depresión del párpado inferior. Debido a lo cual se han desarrollado nuevas técnicas para efectuar enucleaciones, diferentes materiales de implante y métodos correctivos de cirugía plástica ocular. (54)

La ultrasonografía no puede diferenciar entre tumor quístico y hemorragia organizada en el vítreo.

Las siguientes son las situaciones clínicas específicas en las cuales esta información es de gran valor. (24)

1. Retinoblastoma en un ojo y dificultad para visualizar en el otro ojo
2. Pobre visualización después de radioterapia del retinoblastoma
3. Desprendimiento retinial seroso de etiología desconocida en niños
4. Inflamación en el ojo de un niño de edad sospechosa si no hay causa aparente
5. Hifema espontáneo o hemorragia vítrea
6. Historia dudosa de truma en el polo posterior que no puede ser vista.

Dehydrogenosa del ácido láctico DHL en retinoblastoma. La colección del humor acuoso es efectuado al mismo tiempo que se examina al paciente bajo anestesia general. Se efectúa la parasentesis con una jeringa de tuberculina, aguja No. 25 y volumen míni

mo sacado es de 0.2 ml. La aguja de parasentesis debe estar libre de glóbulos rojos, los cuales tienen un alto contenido de DHL. (55) (56)

En 1971 Díaz (57) reportó cuatro casos de retinoblastoma en los cuales el humor acuoso excedió la concentración del suero por un factor de cinco a ocho.

Witmer (58) encontró DHL en el humor acuoso de pacientes con melanoma maligno, digitioma retiniano, en ninguno de los casos la concentración del DHL excedió el valor sérico.

En un estudio de 33 casos, se dividieron en tres categorías: el primer grupo fue el que tenía una relación mayor de 1.50, todos eran retinoblastomas. Otro grupo de 1.03, un caso de endoftalmitis activa por nemátodo, el tercer grupo tenía relaciones menores de 0.60 que incluye aquellos casos de endoftalmitis por nemátodo, hemorragia intravítrea e intratinal post trauma, desprendimiento de retina post traumático con rubeosis iridis, vítreo primario hiperplásico, hemorragia coroidea, fibroplasia retrolental, melanomas malignos y cataratas seniles. (59)

TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA CON CRIOCIRUGIA

En teoría la destrucción de tumores por congelamiento es posible. El congelamiento destruye las células por deshidratación y formación de cristales de hielo. La proteína celular es desnaturalizada y las membranas celulares se rompen.

Los fotorreceptores y la capa de células ganglionares fueron destruidas por la aplicación en la superficie escleral de frío a 40° C. Tumores de origen neural, como el retinoblastoma son particulares sensibles de congelamiento y pueden ser destruidas totalmente con temperatura arriba de 100°C generalmente tolerado por el ojo (60) (61) (62).

La oftalmocopia indirecta binocular con identificación escleral es una técnica útil en el diagnóstico de tumores intraoculares, porque nos suministra contraste de color; visualización del fondo periférico, un campo visual mayor, profundidad de foco, estereopsis y una iluminación brillante. Los retinoblastomas pequeños intraretiniales y melanomas coroidales benignos con pigmentación mínima son reconocibles. (63)

En ojos removidos de niños menores de cinco años durante los últimos 16 años la neovascularización del iris fue asociado mayormente con retinoblastoma. Casi la mitad de ojos removidos por retinoblastoma han demostrado neovascularización del iris. (64)

V. MATERIAL Y METODOS

El material no humano lo constituye las instalaciones físicas de encamamiento y facilidades hospitalarias de los Hospitales Roosevelt y Dr. Rodolfo Robles del Comité Nacional Pro-Ciegos y Sordomudos de Guatemala, sitios que sirven de entrenamiento al Post-Grado de Oftalmología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

El material humano, los pacientes hospitalizados con diagnóstico de retinoblastoma en cada uno de los Hospitales donde el carácter de recurso docente del Post-Grado, los hace constar con conductas médicas similares.

Se cuenta con otros profesionales que constituyeron durante el presente estudio un grupo multiprofesional.

V MATERIAL Y METODO

El presente trabajo consiste en el estudio prospectivo de los 26 casos en estadio avanzado de retinoblastoma, que llegaron al Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles V. y Hospital Roosevelt, en el tiempo comprendido del 1o. de septiembre de 1977 al 30 de noviembre de 1979.

RECURSOS HUMANOS

1. Pacientes del Hospital Roosevelt y Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles V.
2. Oftalmólogos
3. Médicos Residentes
4. Pediatras
5. Hematólogos
6. Oncólogos
7. Radioterapeutas
8. Patólogos
9. Cardiólogos
10. Genetistas
11. Radiólogos
12. Citólogos
13. Anestesiólogos
14. Personal de Enfermería
15. Personal de Laboratorio
16. Personal del Departamento de Citología del Hospital Roosevelt

17. Personal de archivos médicos
18. Personal Administrativo.

RECURSOS NO HUMANOS

1. Instalaciones del Hospital Roosevelt
2. Instalaciones del Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles V.
3. Biblioteca del Post-Grado de Oftalmología de Guatemala, en el Hospital Roosevelt
4. Biblioteca del Hospital Dr. Rodolfo Robles V.
5. Biblioteca del Departamento de Oftalmología de la Universidad de Río Piedras Puerto Rico.
6. Bibliotecas privadas (revistas)
7. Oftalmoscopio Directo
8. Oftalmoscopio Indirecto
9. Lámpara de Hendidura
10. Equipo de punción lumbar
- 11.. Equipo de médula ósea
12. Ecocardiógrafo
13. Electrocardiógrafo
14. Instalaciones de Radioterapia del Incan.

METODOLOGIA

Se tomó en consideración los siguientes factores:

Edad, sexo, grupo étnico, estadio del tumor, procedencia, antecedentes familiares, tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes quirúrgicos, traumáticos, enfermedades -

asociadas, manifestaciones clínicas, complicaciones, recurrencias, metástasis, hallazgos - radiológicos, médula ósea, estudio L.C.R, pruebas hepáticas, renales, función cardíaca, -- anatomía patológica.

Para su clasificación se utilizó la de Reese y Ellsworth de Retinoblastoma en grupos - de I al V según su extensión y pronóstico que ponemos a continuación.

CLASIFICACION SEGUN REESE Y ELLSWORTH

GRUPO I: MUY FAVORABLE

Tumor solitario menor de 4 diámetros de disco (DD), en o detrás del ecuador, tumores múltiples, ninguno mayor de 4DD, todos en o detrás del ecuador.

GRUPO II: FAVORABLE

Tumor solitario de 4 a 10 DD en o detrás del ecuador, tumores múltiples de 4 a 10 - DD detrás del ecuador.

GRUPO III: DUDOSO

Cualquier tumor anterior al ecuador, tumor solitario grande de mayor de 10 DD de-- trás del ecuador.

GRUPO IV: INFAVORABLE

Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD, cualquier lesión extendiéndose ante - riormente a la ora serrata.

GRUPO V: MUY INFAVORABLE

Tumores masivos afectando más de la mitad de la retina, siembra en vítreo.

ELIGIBILIDAD

1. Pacientes con retinoblastoma unilateral cuyos tumores fueron clasificados en Grupos -

IV y V y no tienen enfermedad metastásica detectable. Enucleación efectuada como -
tratamiento primario y radioterapia no usada.

2. Paciente con enfermedad bilateral y en quien un ojo ha sido enucleado y el otro re-
quiere radioterapia para control local. Sin metástasis detectable presente.
3. Pacientes con recurrencia orbital o enfermedad metastásica fuera del S.N.C ya sea --
unilateral o bilateral.
4. Enfermedad gruesa o microscópica al final del corte del nervio óptico o afección del-
sistema nervioso central en casos unilateral o bilateral.

EVALUACION DE PACIENTES CON RETINOBLASTOMA GRUPO IV - V - PREVIO A INI

CIAR TRATAMIENTO

1. Historia y Examen Físico
2. Biometría hemática completa
 - Hemoglobina
 - Hematócrito
 - Recuento de glóbulos blancos
 - Fórmula diferencial
3. Recuento de plaquetas
4. Examen general de orina
5. Nitrógeno de urea
6. Creatinina
7. Exámenes de funcionamiento hepático
 - Transaminasa glutámica oxalacética (T.G.O.)

- Transaminasa glutámica pirúvica (T.G.P.)

- Fosfatasa alcalina

8. Aspirado de médula ósea

9. Examen de líquido cefalorraquídeo

- Citología

- Química

- Citocentrífugado

10. Radiografía

- Foramen óptico

- Radiografía AP y lateral de cráneo

- Radiografía P.A. de Tórax

- Pelvis y huesos largos

- Evaluación previa al iniciar tratamiento

CLASIFICACION PARA EL TRATAMIENTO

1 - GRUPO PROFILACTICO Pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica y sin

evidencia de tumor del nervio óptico.

1. Vincristina 50mcg/Kg IV día IV día (pacientes mayores de seis meses)

2. Ciclofosfamida 5 mg/kg por día P.O del día 1-10 repetir ambas drogas c/3 sema

nas por 15 meses.

2 - GRUPO DE TRATAMIENTO COMBINADO

1. 5,000 rads a la órbita si la enfermedad está limita a la evidencia microscópi-

ca del corte del nervio óptico.

2. 5,000 rads a la órbita y 3,000 rads a todo el cerebro si hay afección gruesa el corte del nervio óptico o enfermedad más extensiva del S.N.C.
3. Metotrexate intratecal 12 mg/M², cada semana por 6 dosis.
4. Quimioterapia sistémica como en el grupo profiláctico por un total de quince meses.

3 - GRUPO CON ENFERMEDAD RECURRENTE O METASTASICA

1. Vincristina 50 mg/Kg I.V. día 0
2. Ciclosfamida 20 mg/Kg I.V. día 0
3. Adriamicina 2 mg/Kg I.V. día 0 precedido por un ecocardiograma y un E.K.G. Se repiten estas drogas cada tres semanas por quince meses pero descontinuar adriamicina después de un total de 8 dosis, radioterapia será dada a la recurrencia local en cada caso individual.

VI RESULTADOS Y ANALISIS

TABLA No. 1

RANGOS DE EDAD Y FRECUENCIA

<u>EDAD</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
0 - 11 meses	3	11 %
1 - 2 años	9	35 %
3 - 4 años	11	42 %
5 - 6 años	1	4 %
7 - 8 años	2	8 %
TOTAL	26	100 %

Total 26 casos

El niño de menor edad fue de 3 meses y pacientes de mayor edad de 7 años y 11 meses.

La tabla superior muestra que el Retinoblastoma en nuestro medio es diagnosticado más frecuentemente entre las edades de 1 a 6 años 92% y entre éstas, la mayor incidencia está entre los 3 y 4 años 42% los cuales puede ser debido a que aquí el tumor se detecta en estadios más avanzados.

TABLA No. 2

FRECUENCIA SEGUN SEXO

<u>SEXO</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
FEMENINO	16	61.5%
MASCULINO	10	38.5%
TOTAL	26	100.00%

TOTAL 26 CASOS

En nuestro estudio el sexo femenino fue más afectado, aunque esto no es significativo, según la literatura mundial no hay predilección por el sexo.

TABLA No. 3

FRECUENCIA Y GRUPO ETNICO

<u>GRUPO ETNICO</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
LADINO	13	50 %
INDIGENAS	12	46 %
NEGRO	1	4 %
TOTAL	26	100 %

No. DE CASOS 26.

Observamos en la presente tabla que no hubo diferencia de razas.

TABLA No. 4

NUMERO DE CASOS Y LUGAR DE PROCEDENCIA

<u>PROCEDENCIA</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
CAPITAL	8	32 %
QUICHE	2	8.0 %
CHIMALTENANGO	1	4.0 %
ESCUINTLA	1	4.0 %
SACATEPEQUEZ	2	8.0 %
HUEHUETENANGO	2	8.0 %
PROGRESO	1	4.0 %
JUTIAPA	2	8.0 %
ZACAPA	1	4.0 %
SAN MARCOS	1	4.0 %
JALAPA	1	4.0 %
IZABAL	2	8.0 %
BELICE	1	4.0 %
RETALHULEU	1	4.0 %

Observamos que del total de 26 casos, el 32% corresponde a la capital, el 68% proviene de los departamentos, tal como puede observarse en la tabla anterior. Esta diferencia es debida probablemente a la alta densidad de población en la capital y además porque el acceso de los servicios de salud es más fácil. En los departamentos no existe una incidencia mayor en ninguno de ellos.

TABLA No. 5

PORCENTAJE EN RELACION A LA LOCALIZACION DEL TUMOR

<u>LOCALIZACION</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
OJO IZQUIERDO	10	38.4%
OJO DERECHO	10	38.4%
BILATERAL	6	23.2%
TOTAL	26	100.0%

La frecuencia de afección bilateral fue de 23.2%.

TABLA No. 6

MANIFESTACIONES CLINICAS

<u>MANIFESTACION CLINICA</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
PROPTOSIS	22	84%
LEUCOCORIA	10	40%
GLAUCOMA SECUNDARIO	7	26%
ULCERACION CORNEAL	4	16%
QUEMOSIS	4	16%
ADENOPATIAS	4	16%
EDEMA PALPEBRAL	3	12%
HIFEMA	3	12%
ESTRABISMO	2	8%

(Continúa)

(Continuación Tabla No. 6)

<u>MANIFESTACION CLINICA</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
SECRECION PURULENTA	2	8%
HIPOPION	1	4%
RUBIOSIS IRIDIS	1	4%
BUFTALMOS	1	4%

En un 40% se encontró leucocoria como motivo de consulta y 84% por proptosis.

TABLA No. 7

HALLAZGOS DE RAYOS X

CRANEO, ORBITA, FORAMEN OPTICO, PELVIS Y HUESOS LARGOS - NORMALES	18	70%
OBLITERACION SENO MAXILAR	4	16%
BRONCONEUMONIA	3	12%
HIPERTENSION INTRACRANEANA	3	12%
LESIONES NEOPLASICAS CON - INVASION A ORBITA	2	8%
CALCIFICACION INTRAOCULAR	1	4%
TUMEFACCIONES DE TEJIDOS BLANDOS PERI ORBITARIOS	1	4%
LESIONES OSTEOLITICAS EN MANDIBULA DERECHA	1	4%
LESIONES NEOPLASICAS MALIGNAS QUE DESTRUYEN LA HENDIDURA ESFEOIDAL DE ORBITA IZQ.	1	4%
MASA PARATRAQUEAL	1	4%

Se efectuaron estudios radiológicos completos a todos los pacientes estudiados. De los cuales 18 casos fueron reportados como normales. Encontrándose solo un caso con calcificación intraocular.

TABLA No. 8

PORCENTAJE A RELACION AL ESTADIO DE TUMOR

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
RECIDIVANTE	5	20%
ESTADIO IV	2	8%
ESTADIO V	19	72%
TOTAL	26	100%

De los 26 casos estudiados cinco eran Retinoblastoma recidivante lo que representa un 20%. El 80% era el grupo estadio IV y V. Se consideran tumores recidivantes a aquellos que habían sido tratados con cirugía y radioterapia y luego volvieron a presentar signos y síntomas de dicha tumoración en área peri-orbitaria.

TABLA No. 9

FRECUENCIA EN RELACION A INVASION A MEDULA OSEA

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
MEDULA OSEA NORMAL	21	80%
MEDULA OSEA INVADIDA	5	20%
TOTAL	26	100%

A todos los pacientes estudiados se les efectuó aspiración de médula ósea, encontrándose un 20% con invasión del Retinoblastoma a médula ósea.

TABLA No. 10

FRECUENCIA EN RELACION A INVASION A LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO NORMAL	22	83%
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO INVADIDO	4	17%
TOTAL	26	100%

A todos los pacientes se les efectuó punción lumbar para hacer citocentrifugado, citología, química y cultivo del L.C.R. encontrándose un 17% con L.C.R. invadido por células tumorales. Los cuatro casos que tenían invadido el L.C.R., también tenían invasión a médula ósea.

TABLA No. 11

FRECUENCIA EN RELACION A INVASION DEL NERVIO OPTICO

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
NERVIO OPTICO NO INVADIDO	8	30%
NERVIO OPTICO INVADIDO	18	70%
TOTAL	26	100%

Del total de 26 casos, 18 pacientes presentaron en el estudio de anatomía patológica, invasión al nervio óptico, representando un 70% de los casos. Según estudios anteriores (12), la mortalidad está en relación a la invasión del nervio óptico, encontrándose solo 36% de sobrevivencia cuando el tumor ha alcanzado el plano del corte del nervio óptico. De los 16 pacientes que fallecieron todos tenían invasión al nervio óptico.

TABLA No. 12

PORCENTAJE EN RELACION A PACIENTES QUE RECIBIERON
RADIO-TERAPIA PRE-OPERATORIA A LA ORBITA

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
RADIO-TERAPIA PRE-OPERATORIA Y POST-OPERATORIA	17	68%
RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA	9	32%
TOTAL	26	100%

68% de los pacientes recibieron radioterapia pre y post-operatoria. Se aplicó 2,000 - rads a la órbita pre-operatoriamente y luego 3,000 rads si la enfermedad estaba limitada a la evidencia microscópica del nervio óptico. En los casos de afección gruesa al - corte del nervio óptico ó de afección más extensiva del sistema nervioso central se aplicó 3,000 rads a todo el cerebro.

TABLA No. 13

PORCENTAJE EN RELACION A PACIENTES
QUE RECIBIERON RADIOTERAPIA AL SNC

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
RADIOTERAPIA AL S.N.C.	12	46%
NO RADIOTERAPIA AL S.N.C.	14	54%
TOTAL	26	100%

Del total de los 26 casos, solo a 12 se les dió radioterapia al S.N.C., entre los 14 restantes están incluidos aquellos que no presentaron invasión al nervio óptico, un caso - que tenía 3 meses y el resto que sus padres no autorizaron radioterapia, al S.N.C. ó - que su estado general era muy precario.

TABLA No. 14

PORCENTAJE EN RELACION AL TRATAMIENTO EMPLEADO

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
ENUCLEACION Y RADIOTERAPIA	7	27%
ENUCLEACION + RADIOTERAPIA + QUIMIOTERAPIA	19	73%
TOTAL	26	100%

De los 26 casos, la radioterapia empleada fue 5,000 rads a la órbita y 3,000 al S.N.C.

a 7 pacientes no se les aplicó quimioterapia ya que sus padres no autorizaron. Una -
niña de 3 meses por su corta edad no se recomendó quimioterapia. En todos los casos
se efectuó enucleación del ojo más afectado y en un caso de Retinoblastoma bilateral
se enuclearon los dos ojos.

De los siete pacientes que se dejaron como control, sin aplicársele quimioterapia, dos
se encuentran vivos, habiéndosele aplicado enucleación y radioterapia.

TABLA No. 15

FRECUENCIA EN RELACION A PACIENTES QUE PRESENTARON
ANORMALIDADES EN ELECTROCARDIOGRAMAS

* Todos los ecos fueron nor -
males.

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
E K G NORMALES	20	76%
E K G ANORMALES	6	24%
TOTAL	26	100%

TABLA No. 15

"A"

<u>ANORMALIDADES</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA	2	33.2%
TAQUICARDIA SINUSAL	2	33.2%
BLOQUEO INCOMPLETO DE RAMA DERECHA	1	16.6%
CRECIMIENTO BIVENTRICULAR	1	16.6%
TOTAL	6	100.0%

A todos los pacientes se les efectuó E K G ya que una de las drogas utilizadas la adri-
blastina es cardiotóxica, en ningún caso se descubrió algún signo ó sintoma de cardio-
toxicidad. En el 24% hubo alteraciones E.K.G. pero esto fue antes de haber administrado
esta droga, y estas alteraciones son más compatibles con anemia crónica.

TABLA No. 16

FRECUENCIA EN PACIENTES QUE SE LES EFECTUARON CARIOTIPOS

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
SE LES EFECTUO CARIOTIPO	6	24%
NO SE LES EFECTUO CARIOTIPO	20	76%

No se pudo efectuar a todos los pacientes estudio de cariotipo, ya que algunos habían
recibido Radioterapia o ya estaban en tratamiento con quimioterapia. De los seis a los
cuales se les efectuó, resultaron ser normales.

TABLA No. 17

PACIENTES CON COMPLICACIONES

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
DESHIDRATACION	7	26%
CONVULSIONES	6	24%
DESNUTRICION	4	16%
ABCESO EN EL CUELLO	4	16%
INFECCION URINARIA	3	12%
BRONCONEOMONIA	3	12%
OTITIS	3	12%
SINDROME DIARREICO	2	8%
VOMITO DE ASCARIS	2	8%
HERPES ORAL	2	8%
IMPETIGOS	1	4%
LESIONES DERMICAS	3	12%
OSTEOSARCOMA	1	4%
SALMONELOSIS	1	4%

Como puede observar, la deshidratación, desnutrición, convulsiones son las complicaciones más frecuentes de estos pacientes en nuestro medio.

TABLA No. 18

FRECUENCIA EN RELACION A PACIENTES

FALLECIDOS

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
PACIENTES FALLECIDOS	16	62%
PACIENTES VIVOS	10	38%
TOTAL	26	100%

De los 16 pacientes fallecidos, a 7 no se les administró quimioterapia. Dos de los casos se los llevaron sus padres durante el TX con quimioterapia falleciendo en sus casas. Tres fallecieron por Bronconeumonía, 3 por metastasis al SNC y uno por esteosarcoma.

TABLA No. 19

EN RELACION A PACIENTES
CON ANTECEDENTES FAMILIARES

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
SI	0	-
NO	26	100%

En ninguno de los casos se pudo determinar antecedentes familiares de retinoblastoma, a pesar de haberse investigado a fondo con los padres de los pacientes. Por lo que asumimos que la mayor parte son casos de mutación espontánea.

TABLA No. 20 "A"

FRECUENCIA EN RELACION A PACIENTES QUE
PRESENTARON METASTASIS

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
SI	18	70%
NO	8	30%

TABLA No. 20 "B"

METASTASIS

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
NERVIO OPTICO	18	70%
MEDULA OSEA	5	25%
SNC	4	20%
METASTASIS ORBITARIA	3	15%
SENO MAXILAR	4	20%
REGION INGUINAL DERECHA	1	5%
PARRILLA COSTAL	1	5%
REGION FRONTAL	1	5%

TABLA No. 21

NUMERO DE CASOS DE CADA HOSPITAL

DE SEP. 77 A NOV. 79

	<u>No. CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
HOSPITAL DE OJOS Y OIDOS Dr. RODOLFO ROBLES V.	16	60%
HOSPITAL ROOSEVELT	10	40%
TOTAL	26	100%

Se vieron casi el mismo número de pacientes en las dos instituciones saliendo un po-
co más alto en el Hospital Rodolfo Robles, ya que es una institución en donde se atien-
den solo ojos y oídos.

El total de niños examinados del 1o. de septiembre/77 al 30 nov./79 en el Hospital
de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles fue de 15,982. En esta institución en esa fecha --
mencionada se tomaban como niños a los menores de 14 años.

Esto demuestra que de cada 998 niños que consultan se presenta un retinoblastoma -
en esta institución.

VII CONCLUSIONES

1. Retinoblastoma es un tumor bastante frecuente en Guatemala.
2. La mortalidad por retinoblastoma en este estudio es muy elevada en un 62 %
3. El diagnóstico se hace tardíamente en la mayoría de los casos, lo cual agrava el pronóstico.
4. El tratamiento es de costo elevado
5. El retinoblastoma no tiene predilección por sexo
6. El retinoblastoma es un tumor que se diagnostica con mayor frecuencia entre 3 y 4 años. En nuestro medio.
7. El retinoblastoma no tiene ninguna predilección por ninguna raza en Guatemala.
8. Leucocoria es la manifestación inicial más frecuente del Retinoblastoma
9. Proptosis es la manifestación más frecuente en estadios avanzados.
10. Es poco frecuente encontrar antecedentes familiares en pacientes con retinoblastoma.
11. El nervio óptico se encuentra invadido en más de la mitad de los casos, cuando se hace el diagnóstico.
12. Alteraciones genéticas asociadas al retinoblastoma es poco frecuente en este estudio.
13. El retinoblastoma en estadios avanzados tiene una alta mortalidad en nuestro medio.
14. El 92% de los casos, se presenta en las edades de 0 a 6 años.
15. El tratamiento que más se efectuó fue radioterapia, enucleación y quimioterapia
16. Los casos unilaterales predominan. Los tumores bilaterales representan el 23.2% en nuestro estudio, de acuerdo con series extranjeras en que reportan del 25-35% de los casos.
17. Del Hospital de Ojos y Oídos se estudiaron 16 casos, habiendo consultado del 1o. de Sep. 1977 a 30 nov. 1979, un total de 15,982 niños, que nos da una incidencia de un retinoblastoma por cada 998 niños que consultan ese centro.

VIII RECOMENDACIONES

1. Establecer un Centro Regional para diagnóstico y tratamiento de Retinoblastoma.
2. Organizar un equipo multiprofesional para el tratamiento de Retinoblastoma.
3. Divulgar entre el gremio médico y la población en general mayor reconocimiento sobre este problema, lo que tendría como finalidad su diagnóstico y tratamiento precoz.
4. Mantener un estrecho seguimiento de los pacientes egresados del Hospital durante su tratamiento ambulatorio y al finalizar el tratamiento.
5. Instruir a los padres de los pacientes por medio de una unidad de consejo genético - sobre la posibilidad porcentual que tienen de tener otro hijo con retinoblastoma.
6. Efectuar estudios, siguiendo un protocolo determinado para todos aquellos pacientes en quienes se sospecha un retinoblastoma.
7. Practicar examen oftalmológico completo por médico especializado en todo niño que presente estrabismo, pérdida de visión o leucocoria.
8. Motivar al médico para que escriba en la papeleta del paciente una buena historia - clínica, con su examen físico completo, antecedentes familiares y médicos, ya que es de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento temprano.
9. Obtener estudios de anatomía patológica lo más completo posible en lo que respecta a tipo de células, invasión al nervio óptico, invasión de la coroides, áreas de necrosis, áreas de calcificaciones, formación de rosetas, fluoretas, pseudo rosetas, etc. para poder efectuar luego una correlación histopatológica.
10. Mantener bajo control periódico, por todo el tiempo necesario a aquellos pacientes - que sobrevivieron a la enfermedad.
11. Se recomienda la radioterapia pre-operatoria ya que es de gran utilidad para reducir el tamaño de la tumoración así como para disminuir las probabilidades de metástasis - durante el acto quirúrgico.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Murillo, L.: Retinoblastoma: Su problema diagnóstico. An. Soc. Mex. Oft., 42: 219, 1969.
2. Scheie, H., and Albert, D. Textbook of Ophthalmology. Ninth Edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1977. pp. 338.
3. Barreno, J.E.: Análisis Clínico y Terapéutico del Retinoblastoma en el Incan. - Tesis de Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias Médicas. Julio 1977.
4. Kodilinye, H.C.: Retinoblastoma in Nigeria. Am. J. Ophthalmol. 63:469, 1967.
5. Hogan, Alvarado., Weddell.: Histology of the Human Eye. Chapter nine. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto, 1971. pp 393.
6. Duane, T.: Clinical Ophthalmology. Harper + Row, Publisher, Inc. Hagerstown Maryland. New York. San Francisco. London. 1978. vol. 3. Chap. 35 pp 1-18
7. Reese, A.B.: Tumors of the Eye. Third edition Harper + Row, Publishers. Hagers town, Maryland. New York, San Francisco. London 1976. Chap. 3. pp 90-132.
8. Sorsby, A.: Nueva Clínica Oftalmológica. Ediciones Toroy, S.A., 1969. Capítulo III. pp 40-50.
9. Palomino, D.: Estado actual del problema del Retinoblastoma. Am Optht. 27: - 117, 1954.
10. Newell, G.R., Roberts, J.D., and Baranousky, A.: Retinoblastoma: Presentation - and survival in negro children compared with whites. Journal of the National - Cancer Institute. 49:989-992, 1972.
11. Devesa, S.S.: The incidence of Retinoblastoma. Am. J. Ophthalmol. 80:263, 1975.
12. Schields, J.A., Michelson, J.B., Leonard, B.C., and Thompson, R.: Retinoblastoma in an eighteen year old male. Journal of Pediatric Ophthalmol. 13:99, 1976.
13. Benezra, D., Chirambo, M.C.: Incidence of Retinoblastoma in Malawi. Journal- of Pediatric Ophthalmol. 13: 340, 1976.
14. Kundson, A.: The genetic of Childhood cancer. Cancer. 35:1022, 1975.

43. Amemiya, T., and Hirose, Y.: Aftercare problems in patients enucleated for Retinoblastoma in infancy: Results of Analysis of a questionnaire. *Journal of Pediatric Ophthalmol.* 12: 264, 1975.
44. Wolter, J.R., and Arbor, A.: Growth retardation of the orbital region after radiation. Treatment of Retinoblastoma, causing a very typical physiognomy. *Journal of Pediatric Ophthalmol.* 11: 125, 1974.
45. Renelt, P., and Trieschmann, W.: Vanilmandelic acid urinary excretion in the diagnosis of Retinoblastoma. *Albrecht Vongraefes. Arch-Klin-Ophthalmol.* 188: 281, 1973.
46. Henderson, D.B.: Excretion of VMA and HVA in Retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 62: 239, 1966.
47. Ytteborg, J., and Armensen, K: Late recurrence of Retinoblastoma - *Acta Ophthalmol.* 50: 367, 1972.
48. Murillo, R., Murillo, L., Pérez, J.V., and Silva, S.Z.: Terapéutica del Retinoblastoma. *Am. Soc. Mex. Oft.* 44: 89, 1971.
49. Sevel, D., Sealy, R.G., Lawton, E.B., And Bennett, M.A.: The early symptomatic of Retinoblastoma. *South African Medical Journal.* 47: 1143, 1973.
50. Ginseberg, J., Spanlding, A.G., and Asbury, T.: Cystic Retinoblastoma. *Am.J. - Ophthalmol.* 79: 930, 1975.
51. Egbert, P.R., Donaldson, S. Moazed, K., and Rosenthal, R.: Visual results and ocular complications following radiotherapy for Retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 96: 1826, 1978.
52. Weiss, D.R., Cassady, J.R. and Peterson, R.: Retinoblastoma: a Modification in radiation therapy technique. *Radiology.* 114: 705, 1975.
53. Wolter, J.R., and Arbor, Am: Thrombosis of the central retinal artery in Retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmol.*
54. Barthett, R.E.: Plastic Surgery after enucleation. *Am.J. Ophthalmol.* 61: 68, 1966.
55. Swartz, M, Herbst, R.W., and Goldberg, M.F.: Aqueous humor lactic acid dehydrogenase in Retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 78: 712, 1974.
56. Piro, P.A., Abramson, D.H., Ellsworth, R.M., and Kitchin, D.: Aqueous humor lactate dehydrogenase in Retinoblastoma patients. *Arch Ophthalmol.* 96: 1823, 1978.

57. Dias, P.L.R.: Prognostic significance of aqueous humor lactic dehydrogenase activity. *British Journal of Ophthalmol.* 63: 571, 1979.
58. Días, P.L.R. Correlation of aqueous humor lactic dehydrogenase activity with intraocular pathology. *British Journal of Ophthalmol.* 63: 574, 1979.
59. Jordano, J.: Diagnóstico de tumor maligno intraocular mediante dosificación de la deshidrogenasa láctica en humor acuoso. *Archivos de la Sociedad Oftalmológica Hispano-Americana*. Tomo XXIX, No. 5, 1969, pp 404-408.
60. Lincoff, H., McLean, J., and Long, R.: Cryosurgery of Tumor. *Am. J. Ophthalmol.* 63: 389, 1967.
61. Rubin, M.: Cryopexy of Retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 66: 870, 1968.
62. Tolentino, F.I., and Tablete, R.T.: Cryotherapy of Retinoblastoma. *Archives of Ophthalmol.* 87: 52, 1973.
63. Howard, G.M.: Diagnosis of intraocular tumors. *Am. J. Ophthalmol.* 60: 498, 1965.
64. Walton, D.S., and Grant, MW.: Retinoblastoma and iris Neovascularization *Am. J. Ophthalmol.* 65: 598, 1968.

X ANEXO

GUIA PARA TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA

GRUPO PROLIFACTICO

Nombre _____ Edad _____

Registro Médico No. _____ Sexo _____

Hospital _____

Diagnóstico _____ Estadío _____

Exámenes Previos

Hematología completa :

Plaquetas

Orina

Examen Físico:

Etapas de Inducción

a) Vincristina 50 mcg/Kg IV por 1 día

b) Ciclofosfemida 5 mg / Kg X día PO del Día 1-10

Día No. 1 * Vincristina, Ciflofosfamida _____ Fecha _____

Día " 2 Ciflofosfamida _____ Fecha _____

Día " 3 Ciflofosfamida _____ Fecha _____

" " 4 Ciflofosfamida _____ Fecha _____

" " 5 Ciflofosfamida _____ Fecha _____

Día No. 6 Ciflofosfamida

Fecha _____

00 00 7 Ciflofosfamida

Fecha _____

00 00 8 Ciflofosfamida

Fecha _____

00 00 9 Ciflofosfamida

Fecha _____

00 00 10 Ciflofosfamida

Fecha _____

OBSERVACIONES:

NOTA: Repetir ambas drogas cada 3 semanas X 15 meses.

Aplicación No. _____

Examen Previo:

Hematología completa:

Plaquetas

Orina

Examen físico

Vincristina

Ciclofosfamida

Fecha _____

OBSERVACIONES _____

Aplicación No. _____

Examen previo

Hematología completa:

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Vincristina

Ciclofosfamida

Fecha

OBSERVACIONES

Aplicación No.

Examen Previo

Hematología completa:

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Vincristina

Ciclofosfamida

Fecha

OBSERVACIONES

GUIA PARA TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA
GRUPO TRATADO CON QUIMIOTERAPEUTICOS

Nombre _____ Edad _____

Registro Médico No. _____ Sexo _____

Hospital _____

Diagnóstico _____ Estadío _____

Exámenes previos

Hematología completa:

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma - E C G

Química

Radioterapia _____

Etapa de Inducción:

a) Vincristina 50 mcg / Kg IV por 1 día _____ Fecha _____

b) Ciclofosfamida 20 mg / Kg IV X 1 día (con adecuado líquido)

c) Adriamicina 2 mg / Kg IV por 1 día.

OBSERVACIONES _____

NOTA * Repetir estas tres drogas cada 3 semanas por 15 meses, descontinuar Adriamicina, después de 8 dosis.

GRUPO TRATADO CON QUIMIOTERAPEUTICOS

Aplicación No. 2

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Aplicación No. 3

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Aplicación No. 4

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adiamicina

GRUPO TRATADO CON QUIMIOTERAPEUTICOS

Aplicación No. 5

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Aplicación No. 6

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Aplicación No. 7

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

GRUPO TRATADO CON QUIMIOTERAPEUTICOS

Aplicación No. 8

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

OBSERVACIONES _____

Fecha _____

a) Vincristina

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Aplicación No. 9

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

Fecha _____

a) Vincristina

b) Ciclofosfamida

Aplicación No. 10

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

Aplicación No. 11

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA

GRUPO DE TRATAMIENTO COMBINADO

Nombre _____ Edad _____

Médico _____ Sexo _____

Hospital _____

Diagnóstico _____ Estadío _____

Tratamientos Previos _____

Examen Físico completo _____

Exámenes de Laboratorio _____

Examen Físico _____

Electrocardiograma E.C.G. _____

Examen Físico _____

Terapia 5,000 Rads - Órbita

3,000 Rads - Cerebro

Quarta Semana

Fecha _____

Vincristina 50 mcg / Kg IV por 1 día

Ciclofosfamida 20 mg / kg IV por 1 día

Diamicina 2 mg / kg IV por 1 día

Methotrexate Intratecal 12 mg / M² Fecha _____

- Segunda Semana

- Metratexate Intratecal 12 mg / M²

Fecha _____

Tercera Semana

- Metratexate Instecal 12 mg / M²

Fecha _____

OBSERVACIONES _____

Nota: Tx es igual Grupo Tx con Quimioterapéuticos, se agrega Metrotexate Intratecal por 6 semanas.

GRUPO DE TRATAMIENTO COMBINADO

Cuarta Semana

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

a) Vincristina

b) Ciclofosfamida

Fecha _____

c) Adriamicina

Fecha _____

- Metratexate Intratecal 12 mg / M²

Fecha _____

Quinta Semana

- Metratexate Intratecal 12 mg / M²

Fecha _____

Séptima Semana

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

Química

a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina

Octava Semana

Hematología

Plaquetas

Orina

Examen Físico

Ecocardiograma

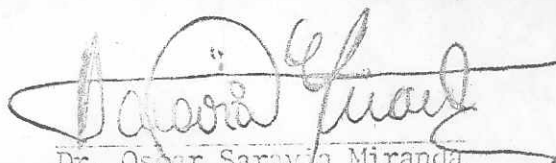
Química

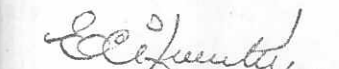
a) Vincristina

Fecha _____

b) Ciclofosfamida

c) Adriamicina


Dr. Oscar Saravia Miranda


Dr. Elfrid Cifuentes
Asesor

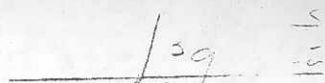

Dr. Roberto Corley P.
Asesor


Dr. Guillermo Tello Sanchez
Asesor

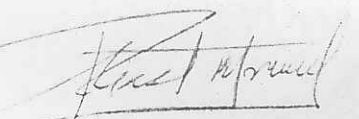

Dr. Arturo Roberto
Revisor


Dr. Raúl Alcides Castillo
Secretario




Dr. José Santos
Director de Fac. IV




Rolando Castillo M.
DECANO