UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS

DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas

República de Guatemala, Centro América

"RETINOBLASTOMA EN NUESTRO MEDIO, ESTADO ACTUAL."

T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por:

JUAN CARRANZA MORALES

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Noviembre 1960.

PLAN DE TRABAJO

I INTRODUCCION

II DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

a) Anatomía Patológica
b) Origen y evolución anatómica
c) Sintomatología
d) Evolución clínica
e) Diagnóstico

III MATERIAL Y METODO

IV TRATAMIENTO

V RESUMEN Y CONCLUSIONES

VI RECOMENDACIONES

VII BIBLIOGRAFIA.

I INTRODUCCION

Desde que en 1767 Hayes publicara el primer caso de un tumor neuroepiblástico de la retina, hasta 1926 en que la Asociación Americana de Oftalmología aceptara el nombre de Retinoblastoma; múltiples autores han estudiado el importante capítulo de la patología ocular que trata de los tumores del órgano en mención, tratando de unificar criterios.

Nombres como los de Wardrop (1809) que dió la primera descripción clínica, Robin que en 1854 publicara el primer estudio histológico detallado, o v. Graefe que en 1864 observara la semejanza superficial que con un crecimiento tumoral de tipo sarcomatoso de células redondas presentaba el tumor; (sin prejuzgar del origen sarcomatoso o carcinomatoso que pudiera tener) marcan los primeros pasos en el proceso histórico del conocimiento de este mal, seguidos luego por Virchow (1864), que en su tratado clásico sobre tumores, tomó el punto de vista de que naciendo dichas neoformaciones de células pre-existentes de la retina de tipo glial, podían ser comparadas con las del cerebro, e introdujo el término Glioma, describiendo la transformación maligna como glio-sarcomatosa. Poco tiempo después dos detallados estudios efectuados por Hirschberg (1868-69) y Knapp (1868), definieron la historia y etiología de dichos tumores y sus metástasis y establecieron sin lugar a dudas, su naturaleza no-sarcomatosa.

Los siguientes títulos con que a travez de los años ha sido conocido, nos dan una idea de los diferentes modos de afrontar el problema, desde el punto de vista de su naturaleza histológica y embriológica, así tenemos las denominaciones de Neuroepitelioma (Flexner, Wintersteiner), Neuroplastoma (Fischer), Retinoma (Cattaneo), Retinocitoma (Mawas), Espongioblastoma (Susman), etc.

Tomando el nombre aceptado de Retinoblastoma, trataremos en este trabajo, primero: dar una descripción actualizada del tumor ocular más frecuente en la infancia. En segundo término, presentaremos el trabajo efectuado en el Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital General de Guatemala, desde el año de 1952 en que fuera fundado, hasta la fecha; tratando de establecer las diferencias o similitudes que presenta dicha en-

tidad en nuestro medio, en relación con lo publicado en el extranjero, revisando el tratamiento efectuado hasta el año de 1959. Por último, presentaremos el enfoque terapéutico actual, instituido este año en nuestro Servicio en estrecha colaboración con el Servicio de Radio-terapia del Hospital.

La finalidad perseguida con la presente exposición, es la de divulgar la entidad oftalmológica que cobra más víctimas segando la vida de pequeños niños, que con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, podrían hasta en un 90% de los casos ser salvados y llevar una vida casi por completo normal, y útil a la sociedad. Así, en el entendido de que no se trata de un tratado de Patología, sino de la presentación de una experiencia hospitalaria, suplicamos al lector su indulgencia con los errores que encontrare en nuestra relación, esperando que la lectura de estas páginas, contribuya en algo al mejoramiento de la atención médica de nuestra niñez; enfocando la atención hacia un problema que lejos de ser raro, se presenta relativamente con mayor frecuencia en nosotros, que en otros países.

Agradezco aquí, a la Dra. Ana María Morales de Paz (Asistente del servicio de Oftalmología Infantil), al Dr. Juan Paiz (del Servicio de Oncología del Hospital General), a la Srita. E. Matta enfermera Jefe del Servicio de Oftalmología, y al Sr. Jefe del Archivo del Hospital, la valiosa colaboración que me prestaran para efectuar el presente trabajo.

II DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

a) *Anatomía Patológica.* Como sabemos, la retina tiene un origen embriológico común con el sistema nervioso central, estando derivada del mismo tipo de células. Por consiguiente, se ha tratado de homologar los tumores de la retina a los del resto del sistema nervioso. Si bien en un principio esta similitud existe, hay, algunas diferencias en las interpretaciones y clasificaciones propuestas por los diferentes autores.

Para comprender más claramente la histogénesis de los tumores retinianos, recordemos someramente algunos datos fundamentales de la evolución normal y patológica de las células del sistema nervioso. Del Río Ortega presenta en su libro los siguientes esquemas que nos muestran las diversas posibilidades de transformación tumoral:

EVOLUCION NORMAL

Epitelio Medular:

1) Neuroblasto: neurocito.
2) Glioblasto: astroblasto, astrocito, oligodentrocito, glioepitelio ependimario.
3) Pineoblasto: pineocito.
4) Coroidoepitelio: coroidoepitelioma.

EVOLUCION BLASTOMATOSA

Elementos derivados del epitelio medular:

1) Neuroblasto: neuroblastoma, neurocitoma.
2) Glioblasto: glioblastoma, astroblastoma, astrocitoma, oligodentrocitoma, glioepitelioma.
3) Pineoblasto: pineoblastoma, pineocitoma.
4) Coroidoepietlio: coroidoepitelioma.

De modo que la transformación tumoral de un determinado grupo celular forma blastomas cuyo nombre corresponde exactamente, como dice del Rio Hortega, al de los elementos germinales en sus diversas fases de desarrollo típico y atípico.

La vesícula óptica al igual que el tubo neural, está tapizada por el epitelio medular que es, en realidad, la capa embrionaria de donde derivan las células del sistema nervioso. Constituye la capa conocida con el nombre de neuroectocermo. Sus células tienen una capacidad evolutiva múltiple, pudiendo engendrar los elementos de la serie nerviosa o neuroblástica, y los de la serie neuróglica (tejidos de sostén). En cada una de las etapas de la maduración de estos tejidos, neuroblásticos y glial, pueden presentarse desarrollos tumorales.

Los tumores tienen así las características, o de las células más primitivas o indiferenciadas, constituyendo los *retinoblastomas* equivalentes de los medulablastomas del sistema nervioso

central, o de las células más diferenciadas, sea de la serie glial (constituyendo verdaderos gliomas), sea de la serie neuroblástica (neurocitomas). Los tipos intermedios se conocen con el nombre de neuroepiteliomas.

Como hace observar Reese, prácticamente todos los tumores neuroectodérmicos del sistema nervioso central y de la retina están compuestos por células muy primitivas y habitualmente muestran una gran mezcla en su constitución celular. De acuerdo con lo que antecede, estudiaremos en la retina fundamentalmente 4 tipos de tumores: retinoblastoma, neuroepitelioma, meduloepitelioma y glioma..

1.—*Retinoblastoma*: es el tipo más común y maligno de los tumores neuroectodérmicos de la retina. Las células que los constituyen se comparan a las células de la retina embrionaria y se designan con el nombre de retinoblastos.

Esta célula posee capacidad de evolucionar hacia la serie neuroblástica para formar neuronas, o hacia la serie glial para formar los diversos elementos del tejido de sostén. Es equiparable este tipo de tumor al meduloblastoma del cerebro.

Estos tumores están constituidos por células muy indiferenciadas, de tamaño uniforme, pequeñas, redondeadas y con escaso ectoplasma, apareciendo a veces como formadas sólo por un núcleo rico en cromatina.

2.—*Neuroepitelioma*: este tipo sigue por su frecuencia al anterior. Se caracteriza por la aparición de verdaderas "rosetas", nombre con que se designa la disposición especial que adoptan las células en ciertos sectores del tumor, en forma radiada hacia una cavidad central. Este aspecto se presenta en algunas zonas del tumor, observándose en otros sectores, elementos similares a los retinoblastomas en diferentes etapas de maduración.

Las células que constituyen las rosetas tienen forma columnar, con núcleo redondeado, bien nítido.

Es necesario distinguir las rosetas de las seudorosetas que se pueden observar en los retinoblastomas como consecuencia de culares. Los retinoblastomas presentan también con frecuencia culares. Los aetinoblastomas presentan también con frecuencia rosetas, especialmente en algunos sectores del tumor. Según Ree-

se, la mitad de estos tumores presentan estas formaciones, de ahí que la identificación histológica sea difícil.

3.—*Meduloepiteliomas*: derivan del epitelio ciliar y son más diferenciados y menos malignos que los meduloepiteliomas del sistema nervioso. En realidad se estudian siempre con los tumores del tracto uveal.

4.—*Gliomas*: en la retina existen elementos gliales y por consiguiente, es posible concebir teóricamente, la aparición de tumores originados en estos tejidos, pero son en extremos raros y se han publicado pocos casos. Mc. Lean, describió un caso de astrocitoma de la retina.

Parkhill y Benedict suponen que la mayor parte de los tumores de la retina derivan de las células gliales. Se basan para apoyar esta tesis en que casi todos se originan en las capas internas de esta estructura nerviosa, lugar donde existe la mayor parte de las células gliales. Piensan estos autores que los tumores de la retina derivan de estas células por un proceso de anaplasia, por lo que creen preferible el término de gliomas para designarlos, como se les llamaba desde la época de Virchow. Este punto de vista no es aceptado por la mayoría de los autores.

b) *Origen y Evolución Anatómica*: Los retinoblastomas, han sido reportados esporádicamente y también en varias generaciones de una familia. Una persona que ha sobrevivido a un retinoblastoma, tiene propensión a tener hijos con retinoblastoma bilateral, esto lleva implícito un importante problema desde el punto de vista de eugenesia profiláctica. Por el contrario, padres sanos de un hijo con retinoblastoma, no deberán temer el aparecimiento en los siguientes, pues el riesgo es similar al de la población en general.

Los tumores se pueden originar en las capas nucleares externa o interna. Los que se originan en la capa nuclear externa empujan la retina hacia adentro creciendo en los espacios más externos, conociéndose esta variedad con el nombre de tumores exofíticos. En cambio los que crecen en la capa nuclear interna rápidamente invaden el vítreo y se les conoce en clínica con el nombre de tumores endofíticos.

Pero la mayoría de las veces, tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista anatomopatológico, lle-

gan al oftalmólogo en un estado de evolución tan avanzado que es imposible establecer cual es la capa que les dio origen. Parecen tener cierta predilección para iniciarse en la parte posterior del globo ocular, sobre todo en su segmento inferior.

El crecimiento del tumor varía en relación con la retina según que sea exofítico o endofítico. Cualesquiera de estos tipos al final terminan por invadir completamente toda la cavidad ocular. La progresión se puede hacer sea por verdaderas metástasis en el interior del ojo o la propagación por los vasos neoformados o por los espacios perivasculares. La primera o metastásica se reconoce porque aparecen focos a distancia en el vítreo o en el espacio subretiniano. Se forma así lo que se conoce con el nombre de satélites, o sea pequeños nódulos tumorales en zonas alejadas de la masa principal y que son característicos de estos tumores.

Las cámaras anterior y posterior pueden ser también invadidas y sembradas por células neoplásticas. El humor acuoso aparece en ocasiones turbio, con un sedimento de características similares al hipopión, pero constituido por células tumorales. La invasión de la cámara anterior por el tumor contraindica el empleo para injertos de córnea de los ojos enucleados por retinoblastomas.

La coroides es invadida a menudo siguiendo el trayecto de los vasos neoformados. Igualmente pueden aparecer nódulos en el iris. Cuando la coroides es invadida su rica red vascular ofrece un excelente medio para el rápido crecimiento y extensión por metástasis a otros órganos. Según Reese, la participación coroidea se realiza en un 25 por ciento de los casos, sea por extensión directa del tumor a travez de la lámina de Bruch, sea alrededor de las márgenes del nervio óptico, donde esta lámina termina. Según Parsons, la membrana de Bruch resiste mucho a la invasión aunque finalmente es atravezada, pero desde la coroides hacia la retina.

Según Reese la extensión del tumor a la esclerótica se observa en un 10%. Es una complicación que aparece en los casos muy evolucionados. Esta invasión puede hacerse por el camino de una vena emisaria o en los de buftalmía, en los lugares en donde la esclerótica es muy fina.

Particularmente tiene importancia el estudio de las relaciones del tumor con el nervio óptico. La invasión del nervio es de gran significación clínica en lo que respecta al pronóstico. Los retinoblastomas tienen gran tendencia a invadir el nervio óptico. Si ella se hace en una distancia mayor de 10 mm, o sea hasta el lugar donde los vasos centrales de la retina abandonan al nervio, existe gran posibilidad de infiltración de los espacios subaracnoideos y de una rápida propagación intracraneana, con las consecuencias fatales que esto acarrea (9%).

La invasión se inicia en la excavación fisiológica, alrededor de los vasos. Como observa Reese, el tamaño del tumor no tiene importancia predominante en la invasión del nervio, observándose que aún tumores pequeños pueden tempranamente infiltrarlo. Las células tumorales parecen presentar cierta afinidad para infiltrar los tejidos nerviosos que constituyen el nervio, hecho que no sucede cuando éste está atrófico.

"En los estudios histológicos se debe prestar particular atención a la invación del nervio óptico, pues su comprobación lleva implícita una conducta terapéutica especial después de la enucleación".

El progresivo desarrollo de estos tumores produce procesos degenerativos en las estructuras oculares, apareciendo degeneraciones retinianas, atrofia óptica, atrofia escleral con formación de estafilomas, cataratas, etc.

Su expansión gradual conduce a la aparición de una seudobuftalmía producida por la hipertensión de los líquidos intraoculares y el bloqueo de los canales de eliminación de acuoso por los elementos tumorales. Se produce así un glaucoma secundario, que simula una buftalmía, apareciendo megalocórnea y estafilomas especialmente en la zona intercalar situada entre el limbo y la inserción de los músculos rectos.

Luego el tumor se exterioriza invadiendo los tejidos orbitarios, formando un verdadero hongo que llena toda la órbita.

La extensión extraocular del tumor se hace, como ya hemos dicho, por propagación por el óptico a los espacios subaracnoideos invadiendo así rápidamente el interior del cráneo, y a través de la esclerótica, hacia los tejidos orbitarios que facilitan el rápido crecimiento del tumor.

Son los retinoblastomas muy malignos, y tienen gran tendencia a propagarse por vía sanguínea (25%), es así que pueden observarse metástasis viscerales, linfáticas, óseas, etc. De modo que, además de su marcado poder invasor local que los lleva a infiltrar todas las cavidades de la cara, son tumores con gran tendencia a dar metástasis, lo que los hace indefectiblemente mortales sin tratamiento. Sin embargo, existen casos bien documentados de regresión espontánea de retinoblastomas, algunos seguidos durante varios años. En general se trata de ojos que han evolucionado a la atrofia del globo ocular y se acepta que el crecimiento tumoral sobrepasa las posibilidades de aporte sanguíneo, lo que produce necrosis con destrucción del tumor.

Desde el punto de vista histológico ya hemos mencionado las caracterísiticas fundamentales de las células que los componen. Recordaremos que son tumores que presentan grandes áreas de necrosis, y marcada tendencia al crecimiento perivascular, produciendo la formación de seudorosetas.

Este crecimiento perivascular sería debido al mayor aporte sanguíneo que existe en esos lugares, a inversa de lo que ocurre en las zonas más alejadas donde se produce necrosis.

Un hecho de mucha importancia, desde el punto de vista clínico, es la tendencia al depósito de calcio en las áreas de necrosis. No se sabe qué es lo que ocurre primero, si el depósito cálcico o la necrosis. El hecho evidente es que los retinoblastomas presentan focos de clacificación que se pueden comprobar al examen oftalmoscópico y radiográfico (75%) y constituyen una pilar fundamental en el diagnóstico diferencial con otras afecciones.

c) *Sintomatología*: En la gran mayoría de los casos estos enfermos llegan al clínico cuando el proceso ha avanzado lo suficientemente como para ser observado por los familiares, ya que el niño no acusa síntomas. El tumor, creciendo en forma gradual, provoca en la pupila un reflejo especial, blanco, visible a simple vista, que se conoce con el nombre de "ojo de gato amaurótico". Se llama así, por su semejanza con el reflejo que produce la luz en el ojo de un gato. Se observa mejor con iluminación mediana. En casos de retinoblastomas bilaterales, uno de los ojos presenta un tumor muy desarrollado y es el que conduce a los padres a consultar al oculista. La observación del otro

ojo permite descubrir entonces las fases iniciales de estos tumores, pero lo habitual es que se observen ya muy desarrollados. En estos casos se ve, por el oftalmoscopio, una masa de color blanco nacarado, brillante o amarillenta, netamente delimitada. De tamaño variable según la antigüedad del proceso, está situada en la retina en diferentes porciones del fondo de ojo aunque, con predilección, en el polo posterior. En esta formación aparecen vasos neuformados que recorren su superficie aunque a veces puede aparentar ser vascular.

En algunas oportunidades el primer síntoma puede ser un estrabismo convergente, debido a la pérdida de visión que provoca el desarrollo de la masa tumoral y que hace desviar los ojos.

"Esto nos recuerda la necesidad de examinar cuidadosamente el fondo del ojo de todo niño estrábico".

El aspecto oftalmoscópico que presentan en etapas más avanzadas varía según las formas clínicas.

En el tipo endofítico, la masa tiende a crecer hacia el interior del vítreo, pudiéndose observar directamente el tumor. Por el contrario, en el tipo exofítico, el tumor crece por debajo de la retina, y sólo podemos comprobar un desprendimiento que nos oculta a la masa, aunque es posible descubrir una porción de la retina desprendida con un color blanco, transparente mientras que las demás porciones son más opacas. Por consiguiente el tipo endofítico, que nos permite el examen directo de la tumefacción, es de diagnóstico más fácil que el tipo exofítico, en donde se observa solamente un desprendimiento de retina que por sus caracteres un poco especiales y por la edad del paciente, nos llevan a sospechar que es un tumor el que lo produce.

La transluminación, no es de utilidad práctica.

En estas primeras etapas el ojo es de tamaño normal y con cámara anterior de profundidad normal, lo que es de gran valor en el diagnóstico diferencial con otros procesos.

Como dijimos anteriormente, los retinoblastomas tienen la particularidad de presentar depósitos de calcio que pueden ser observados clínica y radiológicamente, constituyendo un rasgo patognomónico de esta afección. El aspecto del calcio puede ser muy característico, apareciendo como depósitos brillantes, claramente separables del resto de la masa del tumor.

El aspecto clínico de los depósitos de calcio varía según su profundidad, como observa Reese: cuando son superficiales se muestran de un color blanco perlado y netamente demarcados; cuando son menos superficiales tienen un color blanco de tiza, y son menos netos, en fin cuando son numerosos y superficiales tienen el aspecto de queso. En los casos de tumores exofíticos la observación de pequeños focos de calcio constituyen un elemento decisivo en el diagnóstico.

Pfeiffer ha demostrado que estos depósitos de calcio pueden ser descubiertos radiográficamente por medio de técnicas especiales. Aconseja el autor, un procedimiento propio que utiliza para estudiar al mismo tiempo el contorno de los canales ópticos. También preconiza el empleo de las placas dentarias, con el procedimiento de "libre hueso" de Vogt, de modo que entre el tubo y la película solo quede interpuesto el ojo. En algunos casos, para hacer más soliente el ojo, hace inyecciones retrobulbares de novocaína o de aire en la cápsula de Ténon, de modo de provocar una ligera esoftalmía que ayuda a exponer mejor el globo ocular al examen radiográfico. Con estos procedimientos pueden visualizarse pequeños focos de calcio que como hemos dicho, tienen carácter patognomónico.

Además del tumor principal, pueden observarse múltiples pequeños tumores globulosos diseminados en el vítreo o sobre la superficie de la retina restante. Aparecen como masas refringentes, globulosas, brillantes.

d) *Evolución Clínica*: Knapp, en 1868, sugirió un esquema en la evolución de esta afección; reconoce cuatro etapas:

1) del crecimiento intraocular
2) del glaucoma secundario
3) de Extensión extraocular
4) de las metástasis.

En realidad como dice Duke-Elder, esta evolución ordenada constituye más la excepción que la regla.

En las etapas muy avanzadas, la masa blanquecina ocupa casi todo el vítreo y el ojo adquiere un tamaño mayor que el del lado opuesto apareciendo megalocórnea y seudobuftalmía.

La invasión del segmento anterior puede determinar la aparición de nódulos en el iris o en el ángulo comecular, precipitados corneales, hipopion y las demás alteraciones que hemos descrito en el capítulo de anatomía patológica.

Siempre que en un niño existan nódulos del iris debe pensarse en la posibilidad de un retinoblastoma, máxime, si, como sucede en estos casos, no hay reacción inflamatoria.

La aparición de glaucoma provoca el enturbiamiento de la córnea, lo que dificulta la observación del fondo de ojo. Finalmente, puede desarrollarse una catarata que complica todavía más este examen.

La extensión del proceso a través de la esclerótica, en las primeras etapas no se evidencia clínicamente, pero más adelante produce invasión de la órbita con exoftalmía.

La invasión del nervio óptico es difícil de sospechar por la clínica, a menos que se vea, oftalmoscópicamente, que el tumor comprende a la papila o que exista exoftalmía axil. Si el proceso se extiende hasta el canal óptico puede verse en la radiografía un ensanchamiento del agujero óptico, aunque lo más frecuente, aún en presencia de invasión del nervio, los agujeros ópticos son normales, ya que la conservación del diámetro normal del agujero óptico, no asegura la indemnidad del nervio a ese nivel.

En el período de la extensión extraocular de invasión orbitaria, hay exoftalmía progresiva y protrusión cada vez más marcada del tumor que se ulcera dando finalmente masas fungoides entre los párpados. Este aspecto particular, observado en un niño pequeño es bastante característico para orientar rápidamente el diagnóstico. En este período pueden ocurrir metástasis en el cerebro y meninges, huesos y partes blandas de la cara, bazo, hígado, etc.

La muerte ocurre, en general, por la invasión intracraneana o por caquexia.

En algunos pocos casos, se ha descrito la regresión espontánea del retinoblastoma temporaria o definitiva, quedando en algunos atrofia de todo el globo ocular y en otros, zonas de retina atrófica con calcificaciones correspondientes al área del tumor.

e) *Diagnóstico*: El diagnóstico positivo de retinoblastoma

lleva implícito la enucleación del globo ocular. Semejante medida obliga, como es natural, a una cuidadosa investigación clínica para asegurar en lo posible la etiología del proceso. Existe una serie de afecciones que provocan un aspecto similar de la pupila blanca o leucodoria y que simulan un retinoblastoma. Se conocen clásicamente con el nombre de Seudogliomas. Siguiendo a Reese, trataremos solamente los más importantes.

1.—*Fibroplasia retrolental*: este proceso que se ve en los niños prematuros que han recibido oxígeno como medida de sostenimiento, es bilateral. Los ojos son más pequeños que lo que corresponde a la edad del paciente. Se presenta generalmente del 3o. al 5o. mes de la vida y se acompaña de una cámara anterior poco profunda. Aparece como una masa grisáceo a opaca, que por detrás del cristalino, ocupa las partes anteriores del vítreo, impidiendo ver el fondo de ojo.

Característico de esta afección es la aparición de lo que Reese llama procesos dentados, que se observan en la periferia del tejido opaco correspondiendo a los procesos ciliares.

No es posible comprobar evidencias de calcio, ni clínica ni radiográficamente.

2.—*Vítreo primario hiperplástico y persistente*: Este proceso se observa inmediatamente después del nacimiento como un reflejo blanquecino en el área pupilar. Según Reese es lo que más simula el retinoblastoma y conduce por lo general a la enucleación del ojo.

El color y el aspecto general de las lesiones son muy similares pero, sin embargo, el ojo afectado es frecuentemente más pequeño que el ojo sano. Además, la lesión está situada en la cara posterior del cristalino, siendo más densa en el centro que en la periferia y a menudo muestra vasos que irradian de la región central. Siempre se observan los procesos ciliares en la periferia, lo que constituye un elemento diferencial de suma importancia pues los retinoblastomas nunca presentan este aspecto. Además como hace notar Reese, en estos casos siempre la cápsula posterior del cristalino presenta dehiscencia en el polo posterior, provocando un área de opacificación del cristalino o una

catarata más extendida. Clínicamente, es posible, a veces, ver la arteria hioloidea que siempre se observa en las preparaciones histológicas.

La cámara anterior es poco profunda y el iris avanza a veces hasta tocar la crónea, provocando su contacto, opacidad corneal con glaucoma secundario. Esto unido a la catarata impide ver el interior del ojo. En estos casos es natural que no pueda hacerse un diagnóstico exacto, y el ojo generalmente es enucleado. No existen depósitos de calcio.

3.—*Retinitis metastásicas*: Cualquier infección de la infancia puede producir una endoftalmitis séptica metastásica, cuya reacción inflamatoria al desaparecer, no deja signo de actividad. Posteriormente la cicatrización conduce a un desprendimiento de retina. En estos casos generalmente quedan secuelas inflamatorias que son excepcionales en los retinoblastomas. La opacidad del vítreo hace aparecer la lesión como borrada.

4.—*Enfermedad de Coats*: esta enfermedad conocida con el nombre de retinitis exudativa externa, en general aparece en edad más avanzada aunque puede iniciarse tempranamente. Su diagnóstico diferencial con los retinoblastomas resulta muy difícil. En estos casos, además de la presencia de lesiones de color blanco o blancoamarillento situadas por debajo de la retina, existen alteraciones vasculares retinianas especialmente venosas consistentes en dilataciones, buches, tortuosidades y anastomosis. Estas alteraciones son un elemento característico y permiten agrupar esta enfermedad dentro de las afecciones del grupo de las angiomatosis retinianas.

5.—*Fibrosis retiniana masiva*: Es una lesión caracterizada por el crecimiento en la retina de una masa blanco grisácea debida a la organización fibrosa de una hemorragia retiniana ocurrida durante la infancia. La retracción progresiva del tejido fibroso puede desplazar hacia adentro de la zona enferma dando la impresión de una lesión tumoral progresiva y planteando la posibilidad del diagnóstico diferencial con un retinoblastoma. Sin embargo, el aspecto es bastante diferente y no existe calcio

que se pueda descubrir por cualquier método.

En los casos dudosos, el diagnóstico diferencial suele ser bastante difícil. Cuando el examen del otro ojo revela la existencia de una masa blanca, brillante, con las características que hemos descrito anteriormente, nos inclinará hacia el retinoblastoma.

III MATERIAL Y METODO

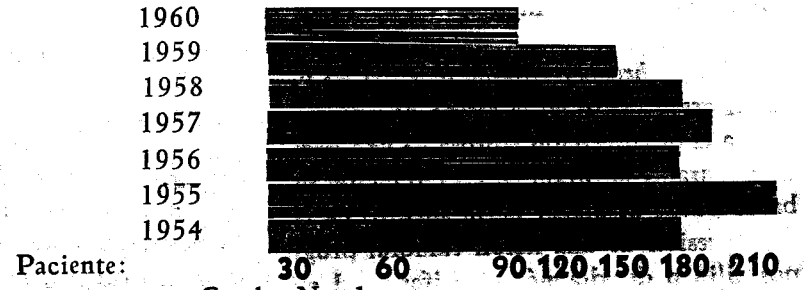
Fue efectuada una revisión en los libros de registro de ingresos y egresos del Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital General "San Juan de Dios".

Dicho servicio fue fundado bajo los auspicios de la Cruz Roja en el mes de Mayo de 1952, y empezó a funcionar bajo la dirección del Dr. Alfonso Ponce A. Durante los dos primeros años de su funcionamiento, carecemos de datos estadísticos exactos, por lo que no figura ningún caso reportado de Retinoblastoma en el año de 1952. Posteriormente, en el 53, el Dr. Figueroa A. hace un reporte de 7 casos de retinoblastoma observados en el servicio.

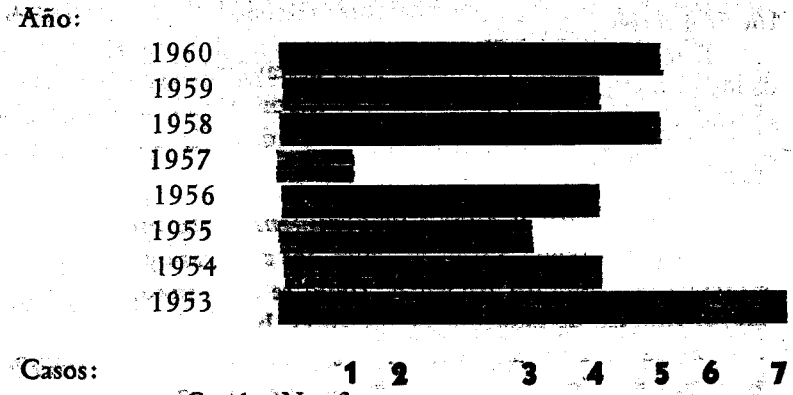
A partir del año de 1954, contamos con los registros necesarios para efectuar el presente análisis.

1.—*Frecuencia*: Fueron revisados 1083 casos de pacientes tratados en el Servicio, dando un número de 32 casos de Retinoblastoma, lo que hace un número redondo del 3%, en la incidencia de retinoblastoma en pacientes hospitalarios.

En el Cuadro No. 1 vemos en forma gráfica las estadísticas del número de pacientes del Servicio, y del número de casos de retinoblastoma, en el Cuadro No. 2.

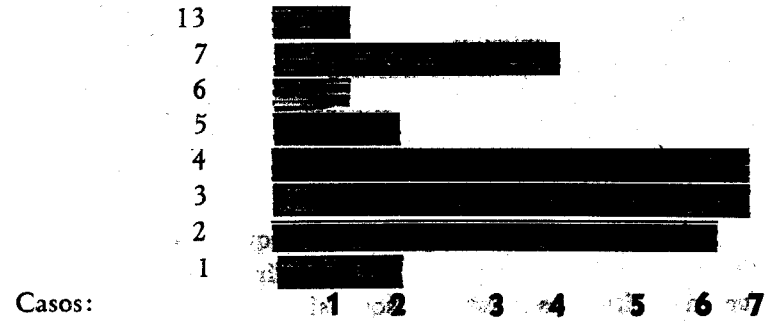


Cuadro No. 1



Cuadro No. 2

2.—*Edad*: De los 32 casos estudiados, el menor fue de 20 meses, y el mayor de "13 años"; siendo el 65% de nuestros casos de edades que oscilaron entre 2 y 4 años. (Cuadro No. 3).



Cuadro No. 3

3.—*Sexo*: En nuestra casuística hubo predominio de 3 a 1, predominando el sexo masculino:

Niños: 24 casos Niñas: 8 casos

4.—*Tiempo de Evolución*: El tiempo mínimo entre la aparición del primer síntoma y el día de ingreso al servicio fue de 5 días en un caso. El tiempo máximo de evolución, antes de recibir reconocimiento médico, fue de 2 años en 3 de nuestros pacientes.

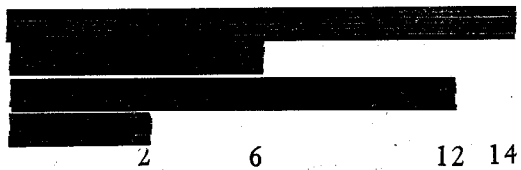
Tiempo de evolución promedio, antes de hospitalización; fue de 4 meses y 24 días.

Este dato es muy relativo, pues descansa en la información de los padres del niño, y únicamente expone, como en otro lugar se hace ver, la ignorancia o falta de cuidado de nuestra gente, en el trato de sus hijos.

5.—*Síntomas y Signos Predominantes*: En orden de frecuencia, enumeramos a continuación, los síntomas y signos presentados por nuestros pacientes, como se hace notorio, aparece mayor número de estos que de pacientes, hecho debido a que en varios casos hubo multiplicidad de signos y síntomas; ejemplo: niño con midriasis ojo de gato amaurótico, ardor y enrojecimiento y tensión ocular aumentada.

1)	Tumor	14 casos.
2)	Masa gris-amarillenta	12 casos.
3)	Ceguera	11 casos.
4)	Ojo de gato amaurótico	7 casos.
5)	Midriasis	7 casos.
6)	Traumatismo	6 casos.
7)	Ardor y enrojecimiento	6 casos.
8)	Tensión ocular aumentada	6 casos.
9)	Dolor	5 casos.
10)	Atrofia ocular	2 casos.

6.—*Clasificación*: Siguiendo el esquema de Knapp, que presenta cuatro etapas en la evolución clínica de la enfermedad, fueron clasificados nuestros casos, así:



Cuadro No. 4.

7.—*Localización del Tumor*: Atendiendo a la presencia del tumor en uno a ambos ojos; encontramos en nuestros casos

5 que presentaban enfermedad bilateral, lo que hace el 15.65%.

8.—*Estudio Radiográfico*: A continuación un cuadro de los estudios radiográficos efectuados, en los que fueron seguidos procedimientos de rutina del Servicio de Radiología del Hospital General.

Debemos hacer especial mención en el sentido de que, sólo "un examen" reveló calcificaciones intraorbitarias.

	Normal	Patológico	No efectuado
Tórax	25	2	7
Cráneo	10	4	9

La patología encontrada fue, en el tórax, probablemente proceso TBC pulmonar. En el cráneo, 2 casos de hipertensión intracraneana, uno de ensanchamiento de la silla turca. El otro calcificaciones intraorbitarias, con alteración en los contornos del agujero óptico.

9.—*Tratamiento*: El aspecto del tratamiento, será motivo de un capítulo especial en el presente trabajo, las figuras indicadas en el párrafo siguiente, son las encontradas en el estudio de la papelería de nuestros casos.

Cirugía	Terapia	Cirugía + Terapia	Ninguno
22 casos	7 casos	15 casos	6 casos

10.—*Herencia*: El importante factor hereditario, permanece en absoluto "en blanco", en todos los casos revisados. En unos por falta de interrogatorio específico; en otros por respuesta negativa de los padres.

11.—*Pronóstico y Evolución Ulterior*: Debido al sistema de trabajo y organización de nuestros servicios hospitalarios, y a la ignorancia y pobreza de nuestros pacientes (los padres entiéndase) el control posterior al egreso de los niños del hospital, ha sido sumamente deficiente en la mayoría de los casos,

siendo en contadas ocasiones, que ha sido posible efectuarlo. Es por eso que no podemos aportar cifras exactas en este importante aspecto. Bástenos decir aquí, que todas las muertes que han acaecido en nuestro servicio, han sido debidas a tumores oculares, siendo únicamente una (caso de melanoma de la coroides), debida a otro tumor que no fuera retinoblastoma. El número total de muertes en el servicio es de 8. Debemos añadir que de 6 a 8 niños han sido retirados por los padres, en condiciones tan precarias debido a lo avanzado de la enfermedad; que el pronóstico al firmar el egreso fue malo.

IV TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de la enfermedad, puede ser efectuado por tres métodos, ya sea usándolos aisladamente o en conjunto, según el caso. En orden cronológico de aparición tenemos, primero el empleo de la cirugía; luego el uso de irradiaciones y por último las drogas antimitóticas, cuyo papel es aún discutido.

La diatermocoagulación preconizada y usada por Weve, desde 1932, en la actualidad está abandonada; no ha sido usada en nuestro medio.

Analizaremos cada uno de los métodos y en un resumen al final, expondremos nuestra manera de trabajar en estos casos.

1.—*Tratamiento Quirúrgico*: La enucleación precoz, tratando de seccionar lo más profundo posible el nervio óptico, puesto que el tumor puede extenderse hasta 2 - 3 mm por detrás del globo ocular; es el tratamiento de elección. Los padres suelen ser renuentes a la extirpación del ojo y sobre todo de ambos, pero es obligación del médico plantear el terrible problema que representa el nefasto tumor, de no procederse enérgicamente contra él, y deberá usar toda su autoridad para tratar de vencer dicha resistencia.

Del 75 al 66 % de los retinoblastomas se circunscriben a un solo ojo. Si la enucleación de este se realiza a tiempo, se conseguía la curación cerca de un 50% de los casos, cuando se empleaba únicamente este procedimiento; actualmente estas cifras han cambiado.

Los ojos enucleados deben someterse a examen histopatológico, haciendo cortes en serie y si se encuentra una extensión al nervio óptico o se observan células tumorales incluídas en la esclera o por fuera de ella, deberá hacerse la extirpación inmediata de todo el contenido orbitario (Excenteración).

Es muy raro que el proceso se reproduzca después de transcurridos tres años después de la enucleación.

2.—*Irradiación*: El tratamiento radioterápico del retinoblastoma intentado por Axenfeld (1914) y después por Schoenberg, Knapp y Verhoeff, ha experimentado un considerable avance gracias a los trabajos de Moore, Stallard y Milner.

En 1932, Stallard describió un método de implantación directa en la masa tumoral de granos de radón con filtro. Por desgracia el método presentó dificultades y complicaciones técnicas que limitaron su aplicación. En fecha más reciente, Marin y Reese (1936-41), recomendaron la irradiación con dosis frascionadas y refirieron haber obtenido muy buenos resultados. Usaron dosis de 18.000 a 20.000 r. Hacen referencias a 23 casos de tumores avanzados o bilaterales tratados por su método. En 10 con enucleación de un ojo e irradiación fraccionada del otro el 80% continuaron viviendo con buen estado general, conservando la visión casi el 50%.

En 1949, Reese, Merriam Jr. y Martin comunicaron los resultados de 15 años de tratamiento quirúrgico combinado con irradiación en retinoblastomas bilaterales. Trataron por dicho método 53 pacientes, de los cuales 25 (47.2%) vivían y conservaban visión de 20/200 o mejor; 16 (30.2%) también vivían pero ciegos, y el 22.6% (12 pacientes) fallecieron por retinoblastoma.

Del grupo controlado durante 5 o más años, el 31% vivían y conservaban una visión de 20/200 o mejor, otro 31% continuaban vivos pero ciegos, y había muerto el 37%.

En nuestros casos, fueron usados los dos métodos descritos anteriormente, hasta el año de 1959 inclusive, ya fuera solos o combinados según la indicación terapéutica especial en el caso particular.

En lo referente al tratamiento Roentgenoterápico, los principios generales para la aplicación de las dosis fraccionadas difieren del preconizado por Martin y Reese, citados en párrafo anterior, y consiste en el uso de dos campos pequeños de 2.3 cms. de diámetro, siendo la dirección de los rayos X la deseada. Las modificaciones de la técnica dependen desde luego de la extensión del tumor y de su localización. Los factores de irradiación son voltaje alto de 200 a 250 kilovoltios con 0.5 a 1.5 mm de filtro de cobre a una distancia de 50 cms. La dosis promedio es de 200 a 300 r. por sesión, siendo la cantidad total en nuestros últimos cinco casos de 3000 r. por tumor.

Es sumamente importante dirigir directamente el haz hacia el tumor, sobre todo si se trata de tumores pequeños o cuando ha habido pérdida de la visión con un ojo, o bien en tumores situados por detrás del cristalino, pues debe evitarse en lo posible lesionar éste, hay que tomar en cuenta los siguientes factores para el buen empleo del tratamiento.

1) Inmovilización completa del niño, para que el haz terapéutico no se desvíe de la zona señalada.

2) tamaño exacto del cono, pues focos mayores permitirían irradiar zonas que no se desean.

3) recordar siempre que la irradiación no es inocua y puede tener consecuencias desagradables si no se utiliza técnicamente, siguiendo indicaciones precisas; y aún en este caso, existe siempre el peligro de complicaciones tales como catarata, glaucoma secundario intratable y rabdomiosarcoma de los músculos adyacentes; que pueden obligar a enuclear posteriormente el ojo, especialmente en el caso del glaucoma.

4) por último debemos agregar que la irradiación por si sola, cura el retinoblastoma, pero a dosis muy grandes.

3.—*Drogas antimitóticas*: En los últimos años, se han empleado drogas derivadas de la Mostaza nitrogenada (TEM, trietilemlamina, endoxan, sannamicina, Thio-tepa), combinadas con la irradiación. Ellas por si solas no curan el tumor, pero disminuyen la cantidad de radiación necesaria, con lo que las complicaciones se presentan en menor frecuencia. En los Estados Unidos, el Instituto de Oftalmología de Nueva York, posee un selecto equipo de expertos, que han tratado retinoblastomas bilaterales con el empleo de estas drogas y radiación, reportando el 90% de curaciones.

En nuestra experiencia, empleamos estos productos durante el presente año en dos casos de retinoblastoma bilateral haciendo uso de Sannamicina a dosis de (30 mgs.) y luego thio-tepa (droga experimental) a dosis de 0.2 mg. por Kg. junto con irradiación a dosis de 3000 r, logrando una mejoría al examen oftalmoscópico del 90/100%, en un caso de retinoblastoma bilateral; siendo enucleado el primer ojo, conservando el segundo una visión de 20/30.

En nuestro segundo caso, a pesar de dos series de thio-tepa, más irradiación a 3000 r, no hemos logrado hacer de tener el progreso de la enfermedad en el segundo ojo, y ya se presentó decidida del primer tumor, (enucleado préviamente e irradiado post-op a 3000r); no pudiendo al momento de escribir estas líneas, hacer conclusiones definitivas, por encontrarse la paciente en el servicio en observación cuidadosa y en espera de seguir su evolución durante un período de tiempo mayor.

Debemos hacer notar, que los tumores múltiples extensos y los que se encuentran dentro del vítreo, no responden al tratamiento combinado de irradiación + quimioterapia; lo que nos hace suponer que el segundo caso en mención, sea de este tipo, lo que explicaría el fracaso terapéutico hasta la fecha observado.

V RESUMEN Y CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto, podemos deducir:

1) Que en nuestro medio la incidencia de retinoblastoma, es mayor que en otros países. El promedio aceptado de 0.01 a 0.04% de todas las enfermedades oculares, resulta bajo en comparación de nuestra cifra de 3%, aunque debemos hacer

la salvedad de que nuestro servicio cubre hasta los 12 años de edad, por lo que la cifra no es absoluta, sino relativa; por ser el retinoblastoma tumor de la infancia.

2) La frecuencia de casos bilaterales, en nosotros, fue de 15.62%, lo que está de acuerdo con las cifras clásicas.

3) La edad promedio en los casos presentados, es de 2 - 4 años en un 65%. Tuvimos un caso en una niña de 12-13 años lo que es sumamente raro, siendo en la literatura contados los casos reportados sobre los 10 años (3 casos).

4) En la incidencia según el sexo, tuvimos un predominio de 3/1 en favor del masculino (24/8). Los autores le dan igual oportunidad a ambos sexos.

5) La evolución extra-hospitalaria de nuestros pacientes, (previo a su ingreso) fue de 4 meses 24 días. Estas cifras no pudimos cotejarlas con otras, pero en los lugares en donde se efectúan exámenes sistemáticos a infantes principalmente, se reportan casos completamente asíntomáticos, descubiertos únicamente por un "examen de fondo de ojo de rutina".

6) La clasificación según el esquema de Knapp, de cuatro períodos evolutivos, nos muestra un predominio de casos de I- y III. Grados (40.6% de G. I 37.5% de G. III).

7) Al hacer el estudio de frecuencia de signos y síntomas, encontramos que el tumor, una masa gris-amarillenta y la ceguera, fueron los principales; seguidos luego del "ojo de gato amaurótico, midriasis y traumatismo". El estrabismo, reportado como signo sospechoso, principalmente en lactantes; no lo encontramos registrado en ningún caso.

8) En los estudios radiográficos practicados, por métodos rutinarios para cráneo, llama fuertemente la atención al hallazgo de calcificaciones intra-orbitarias, en un solo caso siendo en algunos reportes de 80%. (Pfeiffer).

9) En lo relativo al pronóstico y evolución ulterior, no tenemos nada que agregar a lo ya escrito.

Resumiendo lo expuesto en el capítulo de tratamiento, tenemos la siguiente tabla de indicaciones:

1) Cuando el retinoblastoma es unilateral, el tratamiento más seguro es la enucleación (Grados I y II).

2) Si ambos ojos se encuentran afectados, la enucleación es siempre el tratamiento indicado; pero como los padres se oponen a tan drástico proceder, otros medios deben emplearse generalmente el ojo con el tumor más grande es enucleado, irradiándose o no, según que el nervio óptico se encuentre invadido a nivel de la sección quirúrgica; o no.

3) El ojo que presente el tumor más pequeño, es sometido a irradiación a dosis de 3000 r, junto con la administración de una droga antimitótica (Thio-tepa a 0.2 mg, por Kg por vía IV. Droga aún en uso experimental, no comercialmente obtenible).

4) En casos de tumor unilateral de Grado III, es empleada irradiación pre-operatoria, indicándose la operación cuando la regresión de la tumefacción lo hace técnicamente posible.

Se efectúa un vaciamiento orbitario, con estudio ehistológico de las diferentes estructuras intra y extraoculares, para investigar la propagación del tumor.

5) En casos de Grado IV, la terapia por irradiación sirve como medida paliativa local (dolor); no tenemos experiencia todavía con el uso de drogas antimitóticas, y hasta la fecha; las metástasis producidas (por vía hemática a travez de la coroides, o intracraneales por el nervio óptico); son mortales.

6) Si el tumor se propaga hacia la órbita, ya sea por haberse efectuado una biopsia por aspiración, o por haberse efectuado extensión directa a travez de la esclerótica, o por fallo de extirpar todo el nervio óptico invadido al momento de efectuar la enucleación; pueden usarse semillas de radón o radioterapia. Los resultados obtenidos, no han sido precisados aún, pero el pronóstico es reservado.

VI RECOMENDACIONES

1.—El retinoblastoma, exige un tratamiento precoz. Desgraciadamente, no siempre se logra, pues los padres llegan al médico con el paciente en un estado de enfermedad avanzado. Por este motivo se recomienda aquí, hacer una divulgación instructiva social con el objeto de que el público se de cuenta de la enorme importancia que tiene recurrir al especialista a tiempo.

2.—Como corolario del punto anterior, en todo lactante o niño principalmente por debajo de 4 años, debe efectuarse de RUTINA un cuidadoso examen oftalmológico.

3.—En aquellos casos en que existiere estrabismo, midriasis unilateral o reflejos anormales detrás de la pupila; deberá efectuarse el examen de fondo de ojo, si fuere preciso bajo anestesia general.

4.—El tratamiento del retinoblastoma ya sea uni o bilateral, debe hacerse en estrecha colaboración con el radioterapista y el patólogo, ya que sus esferas de acción se compliementan entre sí, logrando de esta manera los mejores resultados terapéuticos en beneficio del pequeño paciente.

5.—Nunca dar por curado a un enfermo, aunque clínicamente lo esté sin haber trascurrido un período de control cuidadoso no menor de 4 a 5 años.

6.—Insistir en los padres de los niños curados de retinoblastoma sobre la conveniencia de evitar descendencia de estos, por los peligros que entraña la herencia del mal.

Juan Carranza Morales.

Vo. Bo.
Dr. J. MIGUEL MEDRANO.

Imprímase:
ERNESTO ALARCON B.

VII BIBLIOGRAFIA

1) Del Río Hortega P. Nomenclatura y Clasificación de los tumores del Sistema Nervioso.
López y Etchegoyen. 1945. Buenos Aires.

2) Duke- Elder W. S. Text- Book of Ophthalmology.
Henry Kimpton, London 1947.

3) Doggart J. H. Diseases of Children Eyes.
Henry Kimpton, London 1947.

4) Ford Payne, Brittain Intraocular Neoplasms.
New York Eye and Ear Infirmary, 1956.

5) Fuchs Ernst. Oftalmología Editorial Labor S. A.
México, 1958.

6) Figueroa Argueta. Fridel Retinoblastoma, (reporte de los casos observados en el servicio de Oftalmología Infantil del Hospital General). Guatemala, 1956. Sánchez y de Guise.

7) Martin, H. E., and Reese, A. B. The tratment of Retinoblastoma (retinal glioma) by a combination of surgery and radiation. Arch. Opth. 27.40, January 1942.

8) Martin, Merriam and Reese. Treatment of bilateral retinoblastoma (retinal Glioma) Surgycally and by Irradiation. Arch. Opth. 33:429, June, 1945.

9) Mc. Gavic. John S. Retinoblastoma. Pediatrics. Clinies of North America. May 1959.

10) Knapp H. Citado por Kuke Elder, (2) pag. 2812.

11) Parsons. Pathology of the Eye. London 1905.

12) Pfeiffer R. L. Roentgenographic Diagnosis of Retinoblastoma. Arch. Ophth. 15:811. 1936.

13) Reese A. B. Tumors of the Eye. Paul B. Hoeber. New York, 1951.

14) Rodríguez B. Massera Ll. Fondo de Ojo. Inter-Médica. Buenos Aires 1959.

15) Uribe Troncoso. Manuel. Enfermedades Internas de los Ojos y atlas de Oftalmoscopía. Editorial Inter Americana México. 1952.

16) Wolf Eugene. A Pathology of the Eye. The Blackinston Co. Philadelphia, 1935.

17) Opthalmic Pathology. An Atlas and Text book. W. B. Saudenrs and Co. Philadelphia 1952 London.

18) Year Book of Pediatrics. 1959-60 Series. The Year Book Publisers. Chicago III. 1960.