

Leucocoria. Diagnóstico diferencial del retinoblastoma

02



2. Leucocoria. Diagnóstico diferencial del retinoblastoma

Dr. A. de las Heras - Dr. J. Abelairas - Dr. J. Peralta - Dr. J.L. Encinas

1. INTRODUCCIÓN

La leucocoria (figura 1) es un signo clínico consistente en la presencia de un reflejo pupilar blanquecino; puede asociarse a distintos procesos, todos importantes de cara al pronóstico visual, entre los que destaca el retinoblastoma por el riesgo vital que supone. El diagnóstico diferencial entre estas entidades no suele plantear dudas en los casos típicos, aunque hay descritas series en las que el diagnóstico inicial debe cambiarse en cerca del 50% de los casos;^{1,2} la persistencia de la vasculatura fetal, enfermedad de Coats, toxocariasis ocular y facomas retinianos en la enfermedad de Bourneville son las entidades más frecuentemente confundidas con el retinoblastoma. Una completa anamnesis y cuidadosa exploración oftalmológica permitirán catalogar la mayor parte de casos; en el resto, la ecografía, TC, RM y AGF serán de gran ayuda (figuras 2 y 3).

El análisis exhaustivo de estos procesos viene detallado en numerosos tratados. Aquí sólo pretendemos exponer los puntos de mayor controversia actual acerca del retinoblastoma y hacer unas consideraciones breves sobre las distintas entidades con las que hacer el diagnóstico diferencial. Este capítulo es, asimismo, un homenaje a los Doctores Eladio Regules Molina y Carlos García Alix, pioneros en el enfoque multidisciplinario de esta patología en nuestro país, y en colaboración conjunta del Hospital Infantil La Paz y la Clínica Puerta de Hierro, que tan buenos resultados han producido en la oncología ocular.

2. RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más frecuente en la infancia y supone el 1-3% de todos los tumores pediátricos. Su diagnóstico y tratamiento precoz son clave para la supervivencia

y pueden permitir conservar una visión útil en uno o ambos ojos. Su manejo es complejo y cada caso debe evaluarse individualmente dentro de un equipo que englobe oftalmólogos, oncólogos, anestesiólogos, neurorradiólogos, genetistas y radio-terapeutas. De este modo, se consiguen cifras de supervivencia del 95%. Si no se trata, resulta invariablemente fatal.

Su incidencia oscila entre 1/14.000 y 1/34.000 en recién nacidos vivos.^{3,4} Para algunos autores, su incidencia está en aumento debido a la mayor supervivencia de los pacientes con la forma hereditaria y al aumento de la exposición a radiaciones ionizantes; pero para otros, la exposición prenatal a radiaciones diagnósticas no aumenta el riesgo de retinoblastoma⁵ y estudios más recientes no muestran tal aumento.⁶ No se observa predilección según sexo, raza, edad de los padres o variación estacional, aunque hay autores que encuentran una mayor incidencia en algunas poblaciones.⁷ Recientemente, se ha relacionado con una posible exposición prenatal al virus papiloma



FIGURA 1. Leucocoria y estrabismo

humano 16/18,⁸ al que se ha asociado con alteraciones en la proteína codificada por el gen RB1, así como con el antecedente de fertilización in vitro.⁹

El retinoblastoma ha constituido el paradigma de predisposición genética al cáncer incluso desde antes de identificarse y clonarse su gen responsable, RB1.¹⁰ Los esfuerzos en este sentido se han dirigido principalmente a proporcionar un consejo genético a los pacientes y familias afectas de la forma hereditaria. Actualmente el diagnóstico molecular permite determinar el genotipo de cada miembro de la familia, identificando los sujetos portadores de la mutación y, por tanto, con riesgo

real de desarrollar el tumor. De esta forma, en unidades especializadas en el tratamiento del retinoblastoma, se desmasifica la consulta y evita exploraciones innecesarias.¹¹ El siguiente paso en la aproximación genética al retinoblastoma es su abordaje terapéutico y son muchas sus líneas de investigación. Los primeros ensayos de terapia génica frente al retinoblastoma (fase I) no han demostrado toxicidad retiniana o extensión tumoral en el trayecto de la inyección tras la administración intraocular de vectores adenovíricos que incorporan el gen timidín-quinasa del virus herpes simple, seguido de la administración intravenosa de ganciclovir.¹²

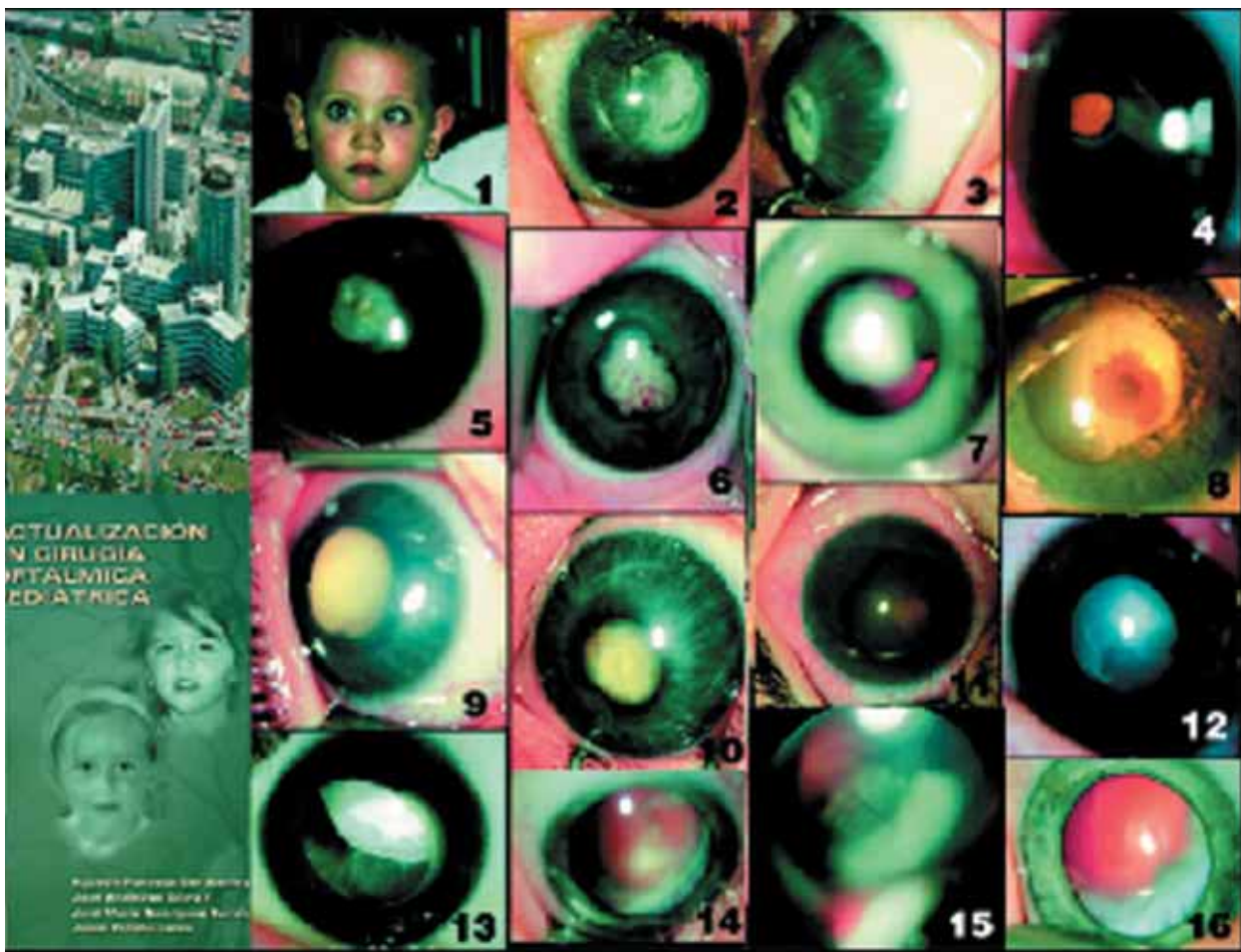


FIGURA 2. 1. Toxoplasmosis. 2. Tuberculoma. 3. Facoma en niño joven. 4. Facoma en niño adulto calcificado. 5. Persistencia de la vasculatura fetal posterior. 6. Pliegue falciforme. 7 y 8. Fibras de mielina. 9. Luxación de cristalino posterior. 10. Malformación con fibrosis posterior. 11. Hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario. 12. Angioma capilar papilar enmascara un meduloeptelioma del nervio óptico. 13. Morning Glory. 14. Coloboma de retina y coroides. 15. Estafiloma de papila. 16. Coloboma completo.

El 60% de retinoblastomas son unilaterales y no hereditarios, el 15% son unilaterales y hereditarios y el 25% son bilaterales y hereditarios. Los límites se aproximan casi al 50% por aproximaciones genéticas indemostrables en el momento actual.

La leucocoria (figura 4) es el signo de presentación más frecuente (49%) y se asocia a tumores extensos o con afectación macular; el estrabismo (17%) es el segundo en frecuencia; más raramente los pacientes muestran inflamación ocular o celulitis orbitaria. La leucocoria se correlaciona con un peor pronóstico de supervivencia ocular al año del diagnóstico (6% en retinoblastomas unilaterales y 43% en bilaterales) frente al estrabismo (23 y 53%, respectivamente). Los pacientes con historia familiar de retino-

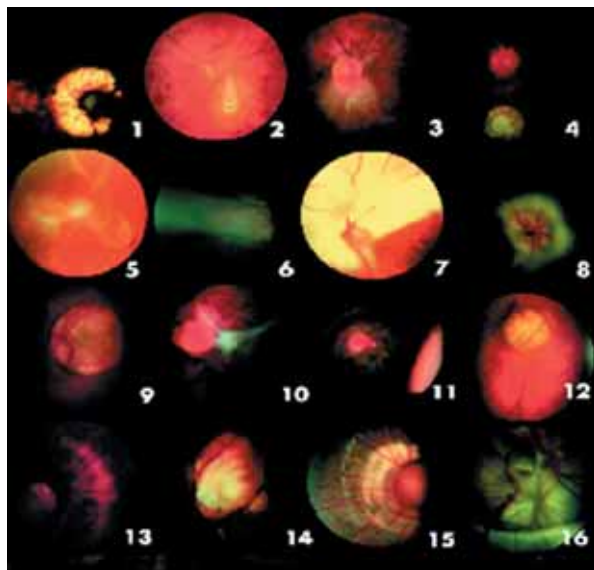


FIGURA 3. 1. Leucocoria, estrabismo y microftalmia en la persistencia de la vasculatura fetal. 2 y 3. Persistencia de la vasculatura fetal que reabsorbe el cristalino. 4. Persistencia de la vasculatura fetal con hemorragia apical. 5. Anomalia de Peeters. 6. Displasia retiniana. 7. PVF. Tacto fibroso retrocristaliniano. 8. Retinopatía del prematuro grado 5. 9. Endoftalmítis. 10. Retinopatía del prematuro. Cámara anterior estrecha. 11. Cuerpo extraño intraocular vegetal que produce endoftalmítis. 12. Catarata y atrofia de iris por radiación. 13. Catarata y luxación de cristalino en síndrome de Marfan. 14 y 15. *Pars planitis*. Banco de nieve y DR periférico. 16. *Pars planitis*, catarata secundaria.

blastoma se diagnostican antes en estadios más precoces y la supervivencia ocular es mayor (44% en unilaterales y 69% en bilaterales).¹³

El diagnóstico del retinoblastoma es fundamentalmente oftalmoscópico, pero las técnicas de imagen tienen especial importancia a la hora de realizar el diagnóstico diferencial, determinar el tamaño tumoral y detectar la presencia de calcio en su interior, valorar la diseminación tumoral a coroides, esclera, nervio óptico y órbita, así como la diseminación metastásica y evaluar la respuesta al tratamiento conservador (figuras 5, 6 y 7).

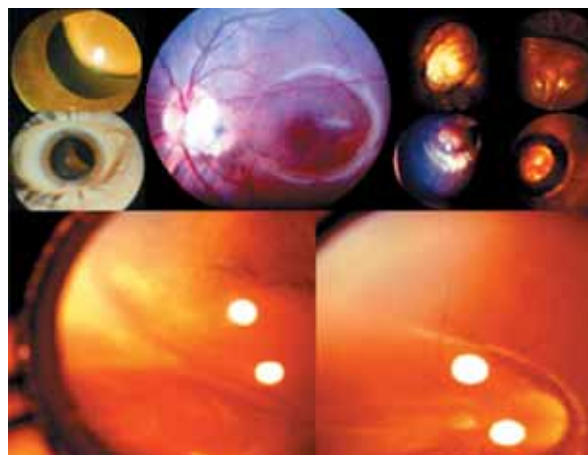


FIGURA 4. Leucocorias centrales y periféricas



FIGURA 5. Retinoblastoma de localización nasal susceptible de dejar libre la mácula al tratarlo con quimiorreducción

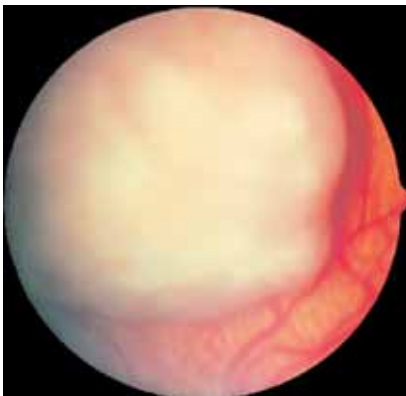
Las técnicas de imagen actuales muestran una elevada concordancia con los estudios histopatológicos; esta correlación tiene una importancia fundamental a la hora de establecer el estadiaje tumoral y elegir la terapia adecuada, especialmente con el actual tratamiento conservador.¹⁴ La detección de factores de riesgo asociados con metástasis permite adoptar pautas de quimioprofilaxis adecuadas.

La ecografía tiene una fiabilidad diagnóstica elevada y se detectan tumores menores de 2 mm y la presencia de calcio en el 85-90%. La ecografía en 3-D reduce la variabilidad en las medidas y permite evaluar mejor la respuesta al tratamiento.

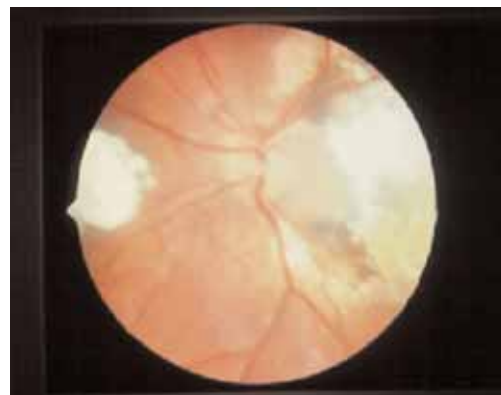
La TC permite delimitar la masa tumoral y es la prueba más sensible (superior al 90%) en la detec-

ción de calcificaciones;¹⁵ también permite el estudio del nervio óptico, órbita y de la posible extensión intracraneal del tumor. La presencia de calcio intraocular sugiere el diagnóstico de retinoblastoma, pero su ausencia no lo descarta del todo. La TC es más sensible que la RM en la detección de calcificaciones, pero la RM es superior para diferenciar retinoblastomas sin calcio de otras entidades como la enfermedad de Coats, toxocariasis ocular o persistencia de la vasculatura fetal, así como para valorar la extensión tumoral a las cubiertas oculares y a distancia.

Hemos visto que el retinoblastoma es un tumor potencialmente curable, con una reducida mortalidad en nuestro medio centrada en tres causas: presencia de metástasis, asociación a pinealoblastoma y aparición de segundas neoplasias extraoculares.



FIGURAS 6 Y 7. Diversos tipos de retinoblastomas



FIGURAS 8 Y 9. Quimiorreducción

Las metástasis afectan al 5% de pacientes y suelen aparecer dentro del primer año desde el diagnóstico. Se asocian con la invasión de coroides, nervio óptico y órbita.¹⁶ La quimioprofilaxis sistémica está indicada en pacientes con estos factores de riesgo histopatológico,¹⁷ en aquéllos con imagen ecográfica o radiológica (TC o RM) sugestiva, y en los pacientes sometidos a cirugía intraocular con diagnóstico posterior de retinoblastoma. La quimioterapia intensiva asociada a rescate con células madre autólogas puede ser efectiva en presencia de metástasis fuera del sistema nervioso central.¹⁸ También se está investigando en la búsqueda de marcadores de metástasis.¹⁹

El pinealoblastoma se presenta en el 1-3% de pacientes (su incidencia varía entre el 10% en casos bilaterales o familiares, y menos del 0,05% en unilaterales y esporádicos), generalmente en menores de cinco años. Su pronóstico es funesto. Los esfuerzos dirigidos a su detección precoz no han encontrado un beneficio claro en el *screening* con RM.²⁰ La quimiorreducción podría prevenir o retrasar su aparición.²¹

Los segundos tumores aparecen en los casos hereditarios o bilaterales (con mutaciones germinales en el gen RB1). Se ha descrito un incremento del riesgo de muerte por neoplasias secundarias del 35% a los 30 años en los ojos radiados, frente al 6% en los no radiados,²² especialmente en niños menores de 12 meses.²³ Últimamente, otros autores piensan que el riesgo sólo estaría determinado genéticamente y no por el uso de la radiación.^{24,25} Los tumores más frecuentes son osteosarcomas, sarcomas de partes blandas y melanoma cutáneo. La mayor supervivencia de los pacientes permite observar mayor número de estas neoplasias.

El estadiaje del tumor tiene una importancia crucial en el tratamiento por varias razones: selecciona el plan terapéutico óptimo para cada paciente, incrementa la posibilidad de curación al determinar la presencia de metástasis precoces, permite valorar mejor el pronóstico y es esencial para eva-

luar los factores que influyen en los resultados de nuevos tratamientos. En el manejo del retinoblastoma, se han empleado distintas clasificaciones, con diverso éxito. Así, la nomenclatura estandarizada internacional (sistema TNM) apenas se ha empleado y la clasificación de Reese-Ellsworth es la más aplicada para la valoración del retinoblastoma intraocular. Esta clasificación, ideada para predecir la supervivencia ocular tras aplicar radioterapia externa como tratamiento inicial, es poco práctica a la hora de valorar la respuesta a la quimiorreducción, aunque sigue siendo la más utilizada para comparar resultados entre los distintos grupos.

Intentando valorar la respuesta del retinoblastoma intraocular tras la aplicación de quimioterapia como tratamiento inicial, en 1999 propusimos una *clasificación práctica* al observar que el tamaño inicial del tumor o tumores influía más que su localización:²⁶

- **Pequeños:** tumores menores de 4,5 mm (3 diámetros papilares).
- **Medianos:** tumores entre 4,5-12 mm (3-8 diámetros papilares).
- **Grandes:** tumores entre 12-18 mm (8-12 diámetros papilares).
- **Avanzados:** tumores mayores de 18 mm (12 diámetros papilares).

En la actualidad, seguimos sometiendo a tratamiento de quimioterapia (figuras 8 y 9) los retinoblastomas de hasta 15 mm de altura y puede estar en 18 mm el límite de su base. La siembra vítrea y la localización macular ensombrecen el pronóstico más allá de estos parámetros, en el que la enucleación en los unilaterales es una alternativa válida. En los bilaterales somos más permisivos, ya que hemos observado en nuestra experiencia sorprendentes resultados en ojos desahuciados donde se ha reducido al máximo con agentes quimioterápicos y complementando la terapia con técnicas focales o radioterapia externa.

En el Congreso Internacional de Tumores Oculares de 2001, se presentó una nueva clasificación del retinoblastoma intraocular, basada en la probabilidad de preservar el ojo tras aplicar quimioterapia como tratamiento inicial:²⁷

Grupos A-C. Muy favorable. Tumores confinados a la retina:

- A. Ojos con tumores no mayores de 3 mm, alejados más de 1,5 mm del nervio óptico o fovea.
- B. Ojos con tumores solitarios menores o iguales a 10 mm, a más de 5 mm del nervio óptico o fovea.
- C. Ojos con tumores menores de la mitad del globo ocular, en cualquier localización retiniana; sin siembra vítrea; sin desprendimiento de retina y con más de 5 mm de altura.

Grupos D-E. Desfavorable. Tumor extendido a espacios adyacentes:

- D. Extensión sutil; siembra vítrea fina; no masas tumorales dispersas.
- E. Retinoblastoma exofítico; extensión difusa; siembra vítrea o subretiniana en bolas de nieve, acúmulos o grumos; masas tumorales avasculares en vítreo.

Grupo F. Insalvable

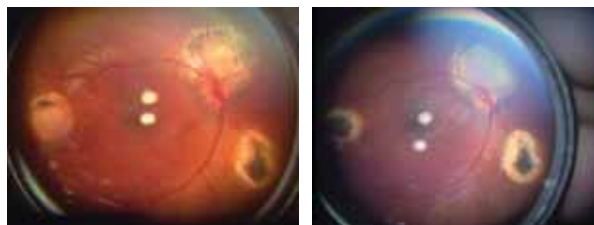
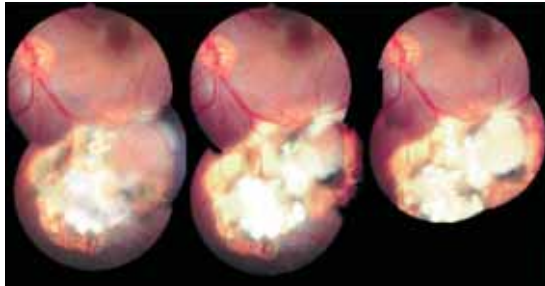
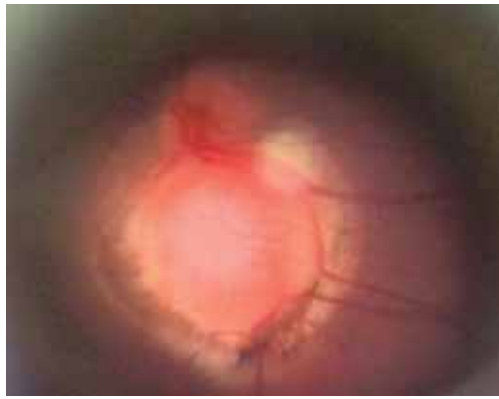
- F. Ojos ocupados en más de dos tercios o la presencia de alguno de los siguientes: hifema, hemorragia vítrea, tumor en cámara anterior, glaucoma.

Esta clasificación incide en la idea de que la probabilidad de supervivencia ocular es muy alta para retinoblastomas confinados a la retina. El mismo grupo presenta una supervivencia del 95% y disminuye considerablemente con la diseminación intraocular del tumor. También insiste en la necesidad de hacer un diagnóstico precoz y de avanzar en el manejo terapéutico de la enfermedad intraocular diseminada.

Hasta la pasada década, el tratamiento del retinoblastoma solía consistir en la enucleación en los casos unilaterales o bien la enucleación del ojo con el tumor más avanzado y radioterapia externa del ojo menos afectado en los casos bilaterales, consiguiendo una supervivencia superior al 90%. La quimioterapia tenía un papel secundario y se reservaba para la invasión local del nervio óptico, coroides u órbita, o las metástasis a distancia. El actual enfoque terapéutico nace con el objetivo de conservar el globo ocular y una visión útil, evitando los efectos adversos de la radioterapia, especialmente la aparición de estas segundas neoplasias. Este enfoque, conocido como *quimiorreducción*, utiliza la quimioterapia sistémica o periocular como tratamiento primario del retinoblastoma, con el fin de reducir su tamaño y conseguir su control final con métodos locales conservadores, como la fotocoagulación con láser (actualmente en desuso), crioterapia (figuras 10 y 11), termoterapia (figuras 12-15) o braquiterapia²⁸⁻³¹ (figuras 16-18). La quimioterapia aislada suele ser insuficiente para lograr el control



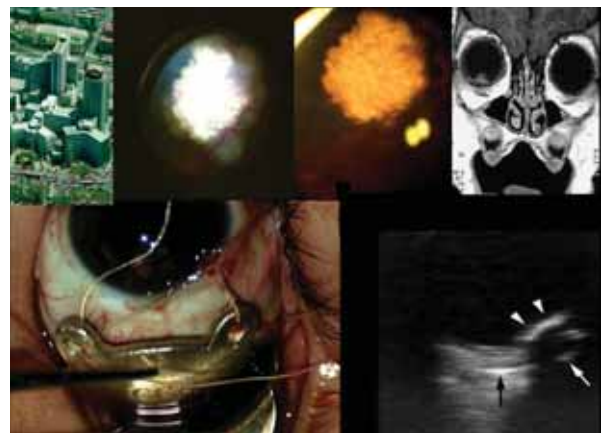
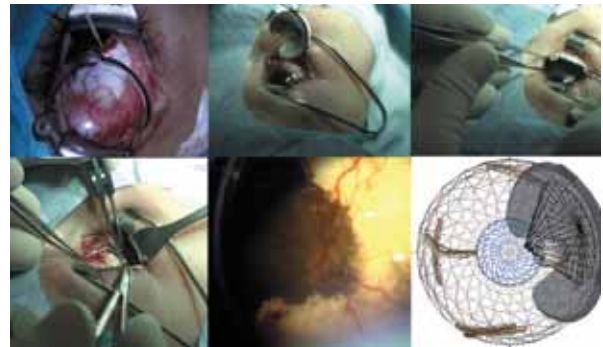
FIGURAS 10 Y 11. Crioterapia de tumor periférico retiniano



FIGURAS 12-15. Termoterapia láser diodo en diversas fases y tumoraciones

tumoral³² y es preciso asociar estas terapias focales.³³ La enucleación se reserva para los ojos con tumores muy extensos o amplios desprendimientos de retina, y para aquéllos sin posibilidad de conseguir una visión útil. Está indicada en presencia de glaucoma neovascular, siembra tumoral en pars plana, invasión de cámara anterior, coroides o nervio óptico, y en caso de extensión orbitaria.

Se han utilizado diferentes protocolos de quimioterapia. Actualmente se tiende a una quimioterapia estratificada, pasando de un solo fármaco



FIGURAS 16-18. Colocación y extracción de placas de ruthenio con escotadura para nervio óptico y diagrama tridimensional para simulación,

FIGURA 18. Ecografía y cortes coronales de neuroimagen en el mismo plano que la colocación de una placa radiactiva en una recidiva y posterior cicatrización

(carboplatino) en enfermedad intraocular leve o moderada, a una terapia múltiple (carboplatino, vincristina y etopósido) en enfermedad severa. El empleo de ciclosporina A para evitar las resistencias multidroga aún es motivo de controversia. Para algunos autores, su administración previa a la quimioterapia aumenta el número de respuestas al bloquear la expresión de la P-glicoproteína en las

células tumorales, que actúa como una bomba de flujo que impide la entrada de los fármacos anti-neoplásicos.³⁴ Otros no encuentran beneficio en añadir ciclosporina A, especialmente en tumores avanzados. También se ha descrito un mayor número de respuestas al incrementar la dosis o el número de ciclos de carboplatino y etopósido, sin que la toxicidad sea significativamente mayor.³⁵

Dentro de la tendencia actual dirigida a conservar el ojo, se presta especial atención a la asociación de quimioterapia y termoterapia láser diodo directa y repetida del tumor. La termoquimioterapia es efectiva en tumores menores de 4 mm de altura y 3,5 mm de diámetro,³⁶ y debe obtenerse un patrón de regresión 0 ó 1 para asegurar su control. Aunque se asocia a menos complicaciones que otros tratamientos locales como la crioterapia, se ha descrito mayor índice de recaídas en vítreo.³⁷

La quimiorreducción asociada a las terapias locales generalmente consigue evitar la enucleación o radioterapia externa en los grupos 1, 2, y 3 de Reese-Ellsworth, pero puede ser insuficiente en buena parte de los ojos con tumores extensos o en presencia de siembra vítrea o subretiniana difusa (grupos 4 y 5). En estos últimos, la agudeza visual tras el tratamiento conservador suele ser pobre y suele ser necesaria la radioterapia externa o enucleación. El principal factor de riesgo de la necesi-

dad de radioterapia externa o enucleación es la presencia de un estadio 5 de Reese-Ellsworth al diagnóstico;³⁸ sólo un tercio de los ojos en este grupo se controlan exclusivamente con quimioterapia y tratamientos locales.³⁹

La quimioterapia sistémica también presenta posibles complicaciones:

- Mielosupresión en el 60% de pacientes y puede originar pancitopenia. Es necesario reducir la dosis de quimioterapia en el 33% de casos y origina retrasos en el tratamiento en el 20%.
- Riesgo de segundos tumores con quimiorreducción asociada a poliquimioterapia. Hay un caso descrito de leucemia mieloide aguda tras quimioterapia con carboplatino, etopósido y vincristina en retinoblastoma bilateral.⁴⁰
- Desarrollo de nuevos tumores intraoculares en el 30-40% de niños durante o después de la quimioterapia, con reactivación tardía, incluyendo siembra vítrea en el 15% de los niños. El principal factor predictivo de recurrencia tumoral y recurrencia de la siembra vítrea es la presencia de siembra subretiniana al diagnóstico; los factores predictivos de recurrencia de la siembra subretiniana son una base del tumor mayor de 15 mm y la edad, menor o igual a 12 meses al diagnóstico.⁴¹ Aunque el porcentaje de recurrencia es mayor que con la radioterapia externa, el seguimiento cuidadoso y la combinación de terapias locales resulta en un alto porcentaje de éxito.
- Aparición de desprendimiento de retina regmatógeno en el 5-10% de niños sometidos a quimiorreducción asociada a crioterapia.⁴² No existen estudios sobre la asociación con termoterapia, aunque en nuestra experiencia y en manifestaciones de otros grupos dedicados al retinoblastoma, también se produce si se traspasa el umbral de termoterapia y se fotocoagula.

En la actualidad, se trabaja en eliminar o reducir la morbilidad asociada al tratamiento reduciendo la exposición sistémica a la quimioterapia o radioterapia mediante quimioterapia focal o radioterapia en dosis bajas (figura 19).

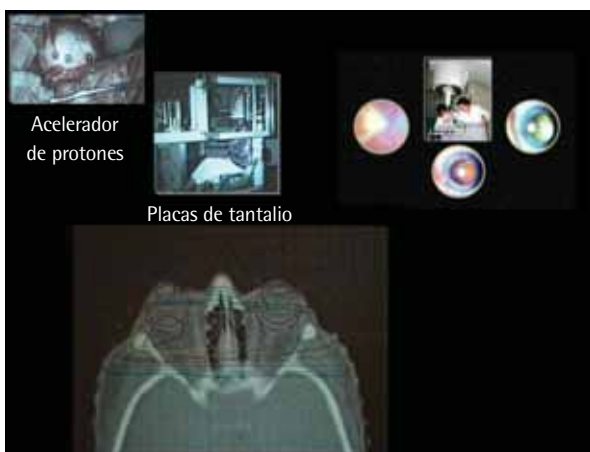


FIGURA 19. Radioterapia convencional para siembras vítreas y acelerador de protones como posibilidades futuras



FIGURA 20. Nuevas técnicas de colimación en radioterapia. El gamma-Knife y los aceleradores lineales tridimensionales son el futuro para evitar las complicaciones de la radioterapia convencional

Intentamos evitar la radioterapia externa como tratamiento de primera intención y se emplea como tratamiento de *rescate* para conservar el ojo si persiste actividad tumoral tras completar la quimiorreducción. Se propone utilizar radioterapia externa en dosis baja *hiperfraccionada*: dos veces al día, con menos dosis por sesión y menor dosis total (50% de dosis tradicional). El objetivo es reducir sus complicaciones, en especial el riesgo de segundos tumores, y conseguir el control del tumor intraocular (figura 20).

Los resultados preliminares de la administración de carboplatino subconjuntival (estudios en fase I/II) han sido alentadores y se han obtenido respuestas en ojos con persistencia de siembra vítrea tras quimioterapia sistémica.^{43,44} También se encuentran en estudio sistemas de liberación retardada de fármacos (implantes subconjuntivales de carboplatino), iontoforesis de ciclosporina A, inhibidores de la angiogénesis y el uso de quimioterapia intraocular (Thiotepa, 2 mg en 0,1 cc en cámara posterior por abordaje transcorneal e iridiano).

Los estudios en curso investigan el papel de la quimioterapia combinada, sistémica y focal, y de la asociación de quimioterapia sistémica con radioterapia en dosis baja.

En resumen, la supervivencia actual para el retinoblastoma intraocular es mayor del 95% y se consiguen cifras de supervivencia ocular del 95% en los grupos I-IV de Reese-Ellsworth y del 80% en el grupo V. La presencia de siembra vítrea o subretiniana progresiva se asocia a fallo del tratamiento (figura 21).

La quimioprofilaxis está indicada en enfermedad de alto riesgo ocular. La radioterapia y la quimioterapia local se presentan como terapias de *rescate* tras el fracaso de la quimiorreducción en controlar el tumor.

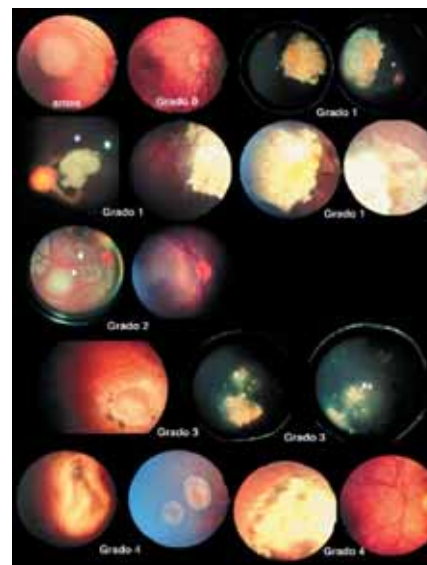


FIGURA 21. Grados de cicatrización en el retinoblastoma

3. PERSISTENCIA DE LA VASCULATURA FETAL

Este término engloba un amplio abanico de anomalías congénitas observadas en el nacimiento o poco después. El 90% de casos son unilaterales, aunque pueden observarse alteraciones menores en el otro ojo, como la mancha de Mittendorf o una papila de Bergmeister. Los casos bilaterales suelen asociarse a anomalías sistémicas, como la displasia oculodentodigital.⁴⁵ Según su localización, se clasifica en una forma anterior, posterior o mixta (figura 31).

Habitualmente, consiste en una malformación congénita de la porción anterior del vítreo primario que se presenta como una placa retro-lental de tejido conectivo fibrovascular en un ojo microftálmico. Esta placa se adhiere a la cápsula posterior del cristalino, provoca su opacificación progresiva y se extiende lateralmente hacia los procesos ciliares, traccionando de ellos centripetamente. El signo de presentación de esta forma anterior suele ser la leucocoria. La presencia de un tallo vítreo central con restos de la arteria hialoidea, fibrosada o aún con flujo sanguíneo es frecuente.

La progresiva intumescencia del cristalino y elongación anterior de los procesos ciliares provoca el aplanamiento de la cámara anterior y a menudo desencadena un glaucoma por cierre angular. El sangrado de los vasos presentes en la placa retrolental puede producir hemorragias vítreas, mientras que la tracción sobre la base del vítreo y retina periférica puede originar un desprendimiento traccional.

En la forma posterior pueden aparecer pliegues retinianos, membranas vítreas, hipoplasia y displasia del nervio óptico, y desprendimiento de retina peripapilar. Se presenta con estrabismo, nistagmo o leucocoria.

La presencia de microftalmos y procesos ciliares elongados facilita el diagnóstico diferencial con otras causas de leucocoria. La ecografía descarta la presencia de calcificaciones, confirma la microftalmia y puede mostrar los restos de la arteria hialoidea; también se ha utilizado la ecografía Doppler.⁴⁶ La TC y RM ayudarán al diagnóstico en los casos más complicados.⁴⁷ En ocasiones, el diagnóstico sólo es posible tras el estudio anatomopatológico y está descrito un caso de persistencia de la vasculatura fetal asociado a retinoblastoma infiltrante difuso.⁴⁸

El tratamiento quirúrgico precoz puede prevenir las complicaciones descritas y en algunas

formas de persistencia de vasculatura fetal anterior consigue una buena agudeza visual, aunque la mayoría de pacientes desarrollan una ambliopía severa.⁴⁹

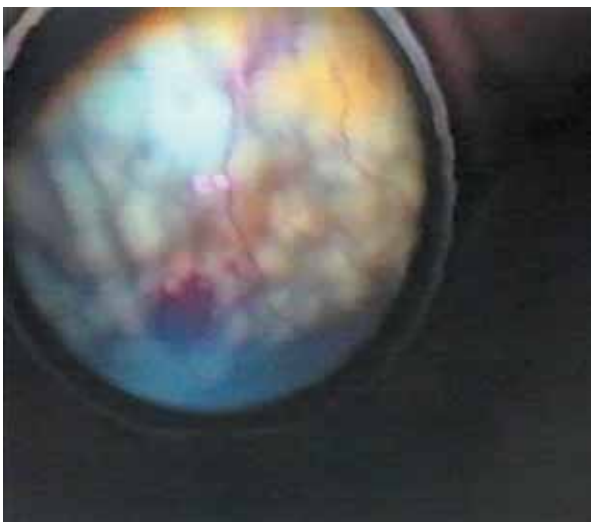
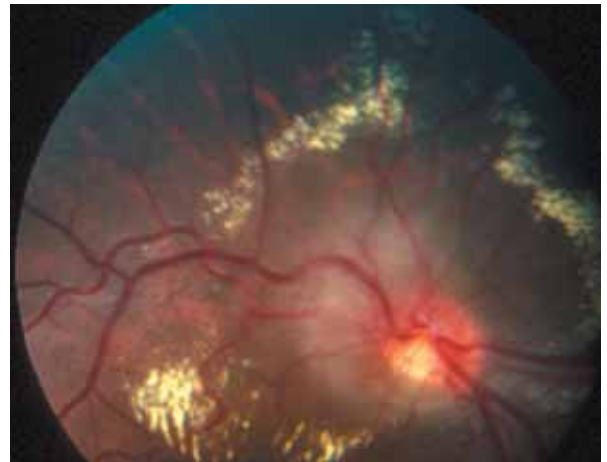
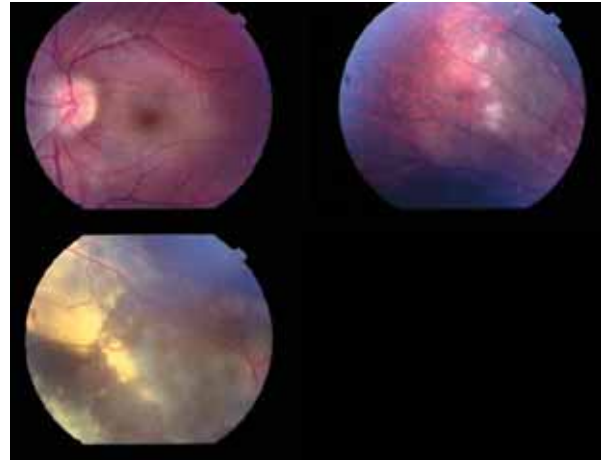
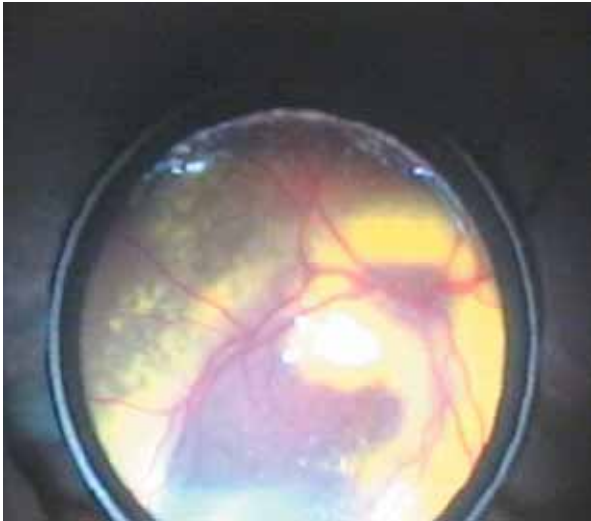
4. ENFERMEDAD DE COATS

Consiste en una anomalía vascular retiniana del desarrollo, caracterizada por la presencia de vasos retinianos telangiectásicos y aneurismáticos con exudación lipídica asociada. Es unilateral en el 90% de los casos y son varones dos tercios de éstos. Aunque las anomalías vasculares probablemente estén presentes al nacimiento, los síntomas no suelen aparecer hasta más tarde; la máxima incidencia aparece al final de la primera década.⁵⁰

Puede presentarse como leucocoria (más frecuente en los menores de seis años y de tinte amarillento), estrabismo o disminución de agudeza visual; en ocasiones es un hallazgo casual en una exploración rutinaria.

En el fondo de ojo (figuras 22-26) se observan vasos telangiectásicos y aneurismáticos, hemorragias retinianas y exudación subretiniana amarillenta producida por la rotura de la barrera hematorretiniana interna, que permite la salida de contenido plasmático que se acumula a nivel intrarretiniano y subretiniano, con lo que se engrosa la retina y pueden formarse quistes intrarretinianos. Estas alteraciones suelen iniciarse en los cuadrantes temporales y pueden evolucionar a un desprendimiento de retina exudativo que puede llegar a ser completo y en ocasiones contacta con el cristalino, especialmente en los pacientes de menor edad. El pronóstico visual es muy malo una vez que la retina se desprende, pese a su reaplicación quirúrgica.⁵¹ Sin tratamiento puede evolucionar al glaucoma neovascular y la ptisis.

El diagnóstico diferencial puede ser especialmente difícil con el retinoblastoma infiltrativo



FIGURAS 22-26. Coats, angiomatosis periférica. Vasculitis. Angiomas peripapilares

difuso, que cursa sin una masa tumoral visible por oftalmoscopia o detectable por ecografía o TC. La presencia de cristales de colesterol refringentes en el espacio subretiniano sugiere su diagnóstico.

La angiografía fluoresceínica muestra las alteraciones de los pequeños vasos (telangiectasias, microaneurismas y áreas de no perfusión capilar) y las dilataciones venosas, así como el llenado precoz de contraste y la tinción difusa tardía. En el retinoblastoma, es más evidente la red vascular tumoral en forma de vasos dilatados que se introducen en su interior, aunque también pueden visualizarse microaneurismas y anastomosis en los márgenes tumorales.

La ecografía en la enfermedad de Coats puede mostrar engrosamiento retiniano y desprendimiento de retina localizado o completo, y es característica la ausencia de masas y calcificaciones.

La TC evidencia un desprendimiento de retina con una densidad homogénea en el espacio subretiniano, pero sobre todo excluye la presencia de masas y calcificaciones. La RM muestra una imagen hiperintensa tanto en T1 como en T2, a diferencia del retinoblastoma, que se detecta como una masa hiperintensa en T1 e hipointensa en T2.⁵²

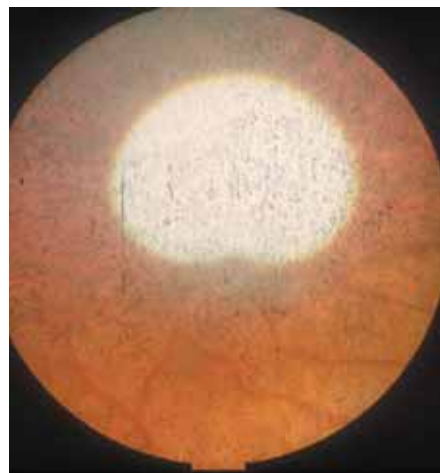
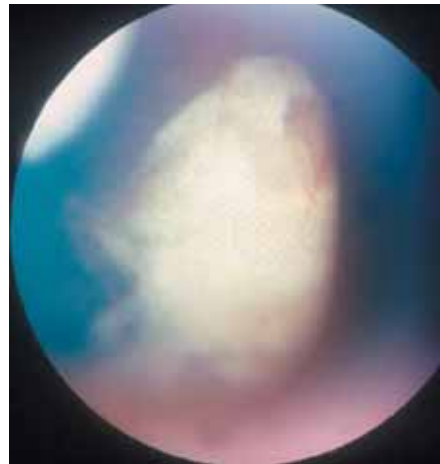
Ante la duda diagnóstica entre retinoblastoma y enfermedad de Coats avanzada, algunos autores propugnan la enucleación del ojo.

La fotocoagulación y la crioterapia son las técnicas principales de tratamiento; en los estadios iniciales, puede reabsorberse la exudación y conservarse o mejorar la agudeza visual.^{51,53} En los casos avanzados, es necesario el drenaje del líquido subretiniano, diatermia intraescleral y, en ocasiones, se precisa vitrectomía para la extracción de membranas epirretinianas o resolución de desprendimientos traccionales secundarios.⁵⁴

5. TOXOCARIASIS

La infestación por *Toxocara canis* o *catis* es una parasitosis que afecta a niños y adolescentes. Suele existir historia de contacto con perros o gatos, ecofagia o malos hábitos higiénicos. Hay distintas formas clínicas de infestación, tanto sistémicas (*larva migrans* visceral y toxocariasis secreta o *convert toxocariasis*) como oculares.

La afectación ocular suele ser unilateral, generalmente entre los dos y tres años de edad, con predominio en varones y presenta varios tipos:⁵⁵



FIGURAS 27 Y 28. Toxocariasis



FIGURA 29. Retinoblastoma que suelta un quiste vítreo

1. Endoftalmitis crónica

Suele presentarse con leucocoria, entre los 2 y 9 años de edad, y se asocia desprendimiento de retina y en ocasiones uveítis granulomatosa e hipopión. La evolución crónica conduce a un estadio cicatricial con la formación de una membrana fibrocelular en vítreo o una membrana ciclítica retrocristaliniana. Es el tipo de peor pronóstico visual y el que suele confundirse con el retinoblastoma⁵⁶ (figura 29).

2. Granuloma de polo posterior

Se presenta como una masa inflamatoria subretiniana o intrarretiniana bien definida, de 0,75 a 6 mm de diámetro, coloración blanca, amarillenta y grisácea, y núcleo brillante que contiene la larva; puede asociar o no inflamación vítrea. Suele haber historia de inflamación ocular recurrente. Puede asociarse a una banda fibrosa de tracción retiniana (rara en el retinoblastoma) y a masas inflamatorias periféricas, así como a anastomosis retinocoroideas vasculares. Su pronóstico suele ser bueno.

3. Granuloma inflamatorio periférico

Se diagnostica en adolescentes y adultos jóvenes. Se presenta como una masa densa en la periferia retiniana que puede ser localizada o difusa (con aspecto en banco de nieve similar a la *pars planitis*), que puede ir precedida de una forma inflamatoria difusa. Puede observarse una banda fibrosa hacia el polo posterior o el nervio óptico, produciendo a veces pliegues retinianos. Su pronóstico visual es bueno, con el riesgo de que las bandas fibrosas originen un desprendimiento de retina (figuras 27 y 28).

4. Formas atípicas

Comprenden papilitis, atrofia óptica, coriorretinitis difusa y nematodo móvil subretiniano. A nivel del polo anterior, pueden aparecer conjuntivitis, queratitis, escleritis, nódulos en iris y catarata.

El diagnóstico oftalmoscópico puede ser difícil en los casos con afección vítrea severa. La ecografía muestra el granuloma como una masa de alta reflectividad; en pacientes mayores puede aparecer calcio en el centro, probablemente debido a la cronicidad del proceso.⁵⁷ En la AGF, se aprecian anomalías vasculares y rectificación del trayecto de los vasos retinianos.

El diagnóstico se basa en los tests inmunológicos, pues la toxocariasis ocular con frecuencia no se asocia a eosinofilia y no se descarta en el mismo la ausencia de ésta. El test de ELISA es la técnica de inmunodiagnóstico más utilizada.⁵⁸ Las diluciones en la forma ocular deben ser superiores a 1/8, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 91%. Su negatividad inicialmente descarta la presencia de infestación ocular. La técnica del Western Blotting aumenta la especificidad, evitando reacciones cruzadas con otras parasitosis.⁵⁹ El problema es saber si la infestación es reciente o no, para lo que se han desarrollado técnicas que detectan antígenos circulantes.⁶⁰

En el diagnóstico de la toxocariasis ocular, los tests de ELISA-IgG en líquidos intraoculares detectan altos niveles de IgG en el humor acuoso y vítreo aspirado, incluso mayores que en el suero de estos pacientes. El estudio citológico del humor acuoso o vítreo muestra niveles elevados de eosinófilos. Estos estudios deben evitarse si existe sospecha de retinoblastoma.

El tratamiento dependerá del estado inflamatorio del ojo y de los cambios estructurales. La terapia antihelmíntica (tiabendazol o albendazol, de elección) ha sido cuestionada en la afectación ocular, pues puede producir una reacción de hipersensibilidad tipo III como consecuencia de la liberación de antígenos tras la muerte de la larva. Se utilizarán midriáticos si el polo anterior se encuentra comprometido y corticoides (tópicos, perioculares o sistémicos) si hay compromiso visual por la reacción inflamatoria. La vitrectomía se indicará cuando se asocie desprendimiento de retina, membrana fibrocelular intravítrea o epirretiniana, e incluso para la extracción de la larva.^{61,62} El láser puede aplicarse en casos atípicos de nematodo móvil subretiniano.

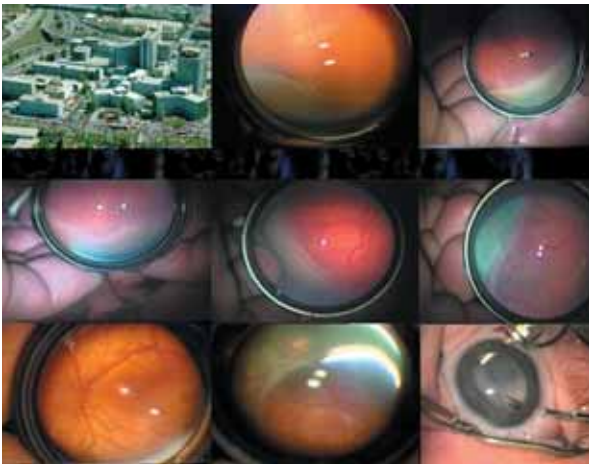


FIGURA 30. Grados activos de retinopatía del prematuro

6. RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro es una vitreoretinopatía fibro y vasoproliferativa periférica, de etiopatogenia poco conocida, que aparece en recién nacidos inmaduros, generalmente expuestos a oxigenoterapia.⁶³

Los estadios más avanzados (grados 4 y 5) cursan con desprendimiento de retina, que puede manifestarse en forma de leucocoria unilateral o bilateral, e incluso presentarse como una masa retrolental (figura 30).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad bilateral que también cursa con avascularidad de la retina periférica asociada a exudación, neovascularización y desprendimiento de retina traccional, sin antecedentes de prematuridad ni de exposición al oxígeno.⁶⁴ La diferenciación con el retinoblastoma no suele ser difícil, excepto en casos unilaterales muy evolucionados.

El tratamiento de estos grados avanzados de retinopatía del prematuro va a ser quirúrgico, cerclaje escleral y vitrectomía, para intentar la reaplicación retiniana y conseguir la mayor función visual posible.⁶⁵

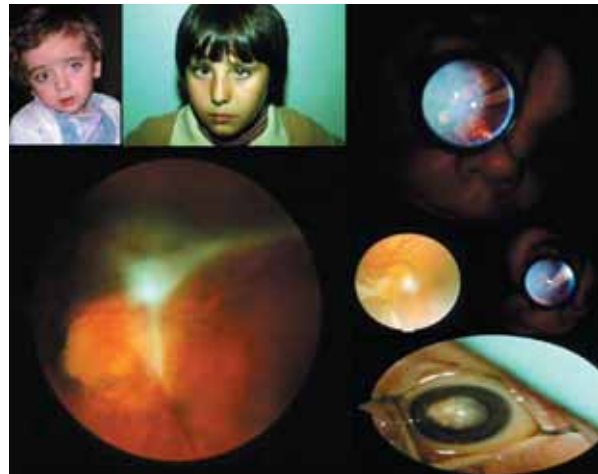


FIGURA 31. Persistencia de la vasculatura fetal, pliegues falciformes y malformaciones de papila con fibrosis

7. ASTROCITOMA RETINIANO

Los astrocitomas o hamartomas astrocíticos de la retina y nervio óptico rara vez aparecen como lesiones aisladas, sino que se observan con más frecuencia en la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). Esta facomatosis (figuras 32 y 33) se caracteriza por epilepsia, retraso mental, adenomas sebáceos, esclerosis nodular de la corteza cerebral y tumores en el riñón y otros órganos; en el 30% de casos tiene carácter autosómico dominante y en el 70% se presenta de forma esporádica.

Los hamartomas astrocíticos son el hallazgo oftalmológico más frecuente, pues aparecen en la mitad de estos pacientes; en el 50% de casos son bilaterales. Su presencia tiene gran importancia en la evaluación de todo niño afecto de crisis epilépticas y retraso mental.⁶⁶ También pueden aparecer drusas gigantes del nervio óptico, colobomas atípicos, manchas hipopigmentadas en retina e iris, opacidades en el cristalino y turbidez vítrea.

La existencia de más de un astrocitoma es propia de la esclerosis tuberosa y la presentación en solitario es más típica de la neurofibromatosis (más extensos, aunque raros) y en sujetos sin afectación sistémica.⁶⁷ Su tamaño oscila entre 0,5 a 4 diámetros papilares; a veces sólo producen un ligero engrosa-

miento de la retina. Se localizan en las capas internas de la retina, ocultan un vaso arterial y se extienden hacia los márgenes del disco óptico.

Morfológicamente se diferencian tres tipos,⁶⁸ que pueden coexistir en el mismo ojo y podrían ser distintos estadios evolutivos del mismo tumor.⁶⁹ Otros autores no encuentran correlación entre el tipo de tumor, la edad del paciente y el estadio evolutivo de la enfermedad:

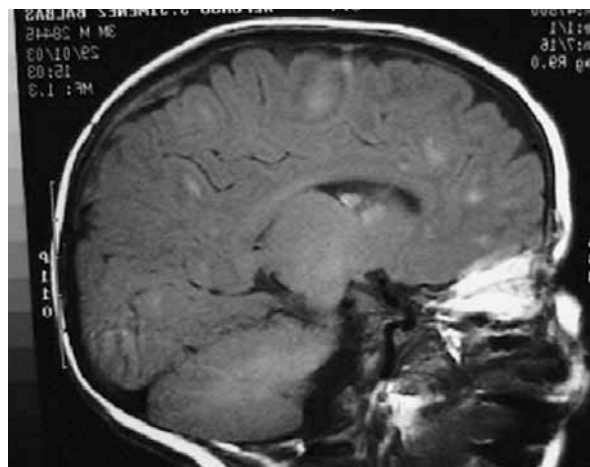
- **Tipo I:** Planos, de superficie lisa, semitransparentes, de forma oval o circular, de color salmón y localizados preferentemente en el polo posterior. Pueden confundirse con pequeños retinoblastomas; el seguimiento estrecho nos permitirá su diferenciación.
- **Tipo II:** Nodulares o multinodulares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

Pueden tener áreas quísticas de exudados serosos y sangre junto a áreas calcificadas, lo que indica crecimiento tumoral.⁶⁸ Con el tiempo pueden calcificarse o crecer; este crecimiento es más frecuente en jóvenes.

Los hamartomas localizados en el disco óptico o los que crecen hacia el área macular provocarán pérdida de agudeza visual. Otra complicación son las hemorragias vítreas que proceden del plexo vascular o de los quistes internos llenos de sangre del tumor.⁷⁰ Son frecuentes los exudados intrarretinianos y subretinianos, y el levantamiento sensorial; el glaucoma neovascular y desprendimiento de retina son más raros, pero dificultan mucho el diagnóstico diferencial.

La AGF es esencial en su diagnóstico y seguimiento; en tiempos coroides, muestra una lesión hipofluorescente que se rellena y hace hiperfluorescente en tiempos precoces, difundiendo contraste en tiempos tardíos. Además son autofluorescentes, ya que pueden descubrirse así tumores oftalmoscópicamente no visibles.⁷¹

No precisan tratamiento y deben realizar un seguimiento periódico, porque aunque en la literatura no hay publicadas asociaciones con retinoblastomas, sí las hay en las neurofibromatosis I.⁷² Hemos intentado tratar con termoterapia láser alguno de pequeño tamaño y aislado que planteaba diagnóstico diferencial y, aunque conseguimos la cicatriz de grado cuatro, la gran potencia de los parámetros utilizados, su proximidad a papila y mácula en la mayoría de los casos, y sus características multifocales hacen por el momento y a nuestro entender desaconsejable su utilización.



FIGURAS 32 Y 33. Facomatosis múltiple cerebral y ocular en un bebé de pocas semanas

8. DISPLASIA VITREORRETINIANA

Consiste en una anomalía del desarrollo embrionario del vítreo y retina que puede aparecer de forma aislada o dentro de distintos síndromes. Su presentación bilateral es común en la enfermedad de Norrie, *incontinentia pigmenti* (síndrome de Bloch-Sulzberger), síndrome de Walker-Warburg (HARD±E) y en la forma aislada (autosómica recesiva); también aparece en la trisomía 13 (síndrome de Patau), trisomía 18 y asociada a una amplia variedad de malformaciones cerebrales, como el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma-retraso mental.

El diagnóstico diferencial entre estos síndromes, genéticamente heterogéneos, se basa en las anomalías sistémicas asociadas y los antecedentes familiares, pues los hallazgos clínicos y anatomopatológicos son comunes.⁷² Este diagnóstico diferencial es especialmente importante de cara a ofrecer un consejo genético adecuado.

La displasia retiniana se manifiesta en el nacimiento o poco después como una masa retrolental bilateral, relativamente avascular y sin signos inflamatorios asociados, que no guarda relación con la prematuridad o uso de oxígeno.

Se asocia a una cámara anterior estrecha, cristalino transparente y en ocasiones microftalmos (trisomía 13) y procesos ciliares elongados. El glaucoma por cierre angular es una complicación frecuente, a veces difícil de diagnosticar, pues el aumento de presión intraocular puede ser transitorio y no muy acusado,⁷³ que puede precisar lensectomía vía limbo o *pars plicata*. También aparecen pliegues retinianos, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina de aparición precoz. Con el tiempo pueden aparecer opacificación corneal, queratopatía en banda y ptisis.

En la *incontinentia pigmenti* aparecen anomalías vasculares (tortuosidad vascular, cierres capilares, *shunts* arteriovenosos) y fibrosis prerretiniana en la retina periférica temporal; la AGF muestra áreas de no perfusión en dichas zonas. La crioterapia o foto-

coagulación profiláctica de estas anomalías retinovasculares puede evitar la aparición del desprendimiento de retina.⁷⁴

El diagnóstico diferencial puede ser difícil con la persistencia de la vasculatura fetal. Con relación al retinoblastoma, la ecografía y TC no muestran calcificación.

9. ENDOFTALMITIS METASTÁSICA

Causa rara de leucocoria, aparece como una gran opacificación vítrea. El síntoma inicial puede ser la fotofobia. Los patógenos más frecuentemente implicados son el estreptococo, estafilococo y meningococo, que se diseminan por vía hemática desde focos distantes, como meningitis, endocarditis o sepsis abdominal; también debe sospecharse en niños con traumatismo previo (extracciones dentales). En niños en tratamiento con quimioterapia, debe sospecharse la presencia de *Candida spp.* La presencia de signos inflamatorios y relacionados con la infección sistémica suele permitir el diagnóstico diferencial.²

10. MEDULOEPITELIOMA (DICTYOMA)

Este tumor se origina del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar. Aparece de forma unilateral, a edades más tardías que el retinoblastoma (edad media de 5 años, aunque el rango es muy amplio), con frecuencia asociado a pérdida de visión y dolor. Es una masa blanquecina, friable, localizada con mayor frecuencia en los cuadrantes inferiores, que se extiende desde el cuerpo ciliar e invade cámara anterior, y⁷⁵ puede producir un glaucoma neovascular, especialmente en los casos avanzados.

Aunque las metástasis son raras, invade las estructuras vecinas y la mortalidad se relaciona con la invasión intracraneal desde recidivas locales, por lo que se propugna la enucleación frente a la resección local.⁷⁶ Las pruebas de imagen son clave para establecer el diagnóstico en los casos avanzados que impiden la exploración oftalmoscópica.

Su localización retiniana es rara y su presentación en el nervio óptico⁷⁷ es excepcional.

11. OTRAS CAUSAS

Las cataratas congénitas, ya comentadas en un capítulo previo, pueden también presentarse en forma de leucocoria. Este signo aparece, con menor frecuencia, en otras entidades:

- **Pars planitis (figura 34)**

Casos de larga evolución con inflamación difusa.

- **Hemangiomas capilares (angiomatosis retiniana) (figura 35).** Casos muy evolucionados con gran exudación intrarretiniana o subretiniana; en ocasiones los angiomas sufren gliosis y se oscurecen por el desprendimiento suprayacente. Son difíciles de diferenciar de un retinoblastoma. La AGF muestra el carácter vascular del hemangioma, con su efecto de *shunt* arteriovenoso; la ecografía señala la ausencia de calcificaciones.⁷⁸

- **Uveítis crónicas granulomatosas con hipopión** Puede ser difícil el diagnóstico diferencial con retinoblastomas en estadio avanzado.

- **Hamartoma combinado de retina y EPR.**

Tumor congénito benigno y poco frecuente; suele aparecer en la neurofibromatosis tipo 2.^{79,80,81}

- **Angioma plano de coroides (figuras 36-38).**

- **Teratoma intraocular**

Presente al nacimiento, más frecuente en mujeres.

- **Fibras nerviosas mielinizadas extensas.**

- **Colobomas de nervio óptico.**

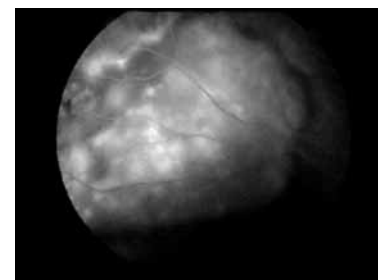
- **Vitreorretinopatía exudativa familiar.**



FIGURA 34. *Pars planitis*. Banco de nieve periférico



FIGURA 35. Angioma de crecimiento papilar que enmascara un meduloepitelioma del nervio óptico



FIGURAS 36-38. Angioma de coroides en un niño. Fotograma angiográfico. Fue tratado con láser y verteporfín

BIBLIOGRAFÍA

1. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulating retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60: 610-8.
2. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 338-40.
3. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 263-5.
4. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 576-83.
5. Sorahan T, Stewart AM. Retinoblastoma and fetal irradiation. *BMJ* 1993; 307: 870.
6. Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 128-32.
7. Freedman J, Goldberg L. Incidence of retinoblastoma in the Bantu of South Africa. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 655-6.
8. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4010-6.
9. Anteby I, Cohen E, Anteby E, BenEzra D. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1525-9.
10. Friend SH, Bernards R, Rodlj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.
11. Alonso J, García-Miguel P, Abelairas J, et al. Spectrum of germline RB1 mutations in Spanish retinoblastoma patients: phenotypic and molecular epidemiologic implications. *Hum Mutat* 2001; 17: 412-22.
12. Chevez-Barrios P, Boniuk M, Chintagumpala M, Hurwitz R. Suicide gene therapy for retinoblastoma: A phase I clinical trial. Scientific Poster 326. American Academy of Ophthalmology. New Orleans, 2001.
13. Beaverson K, Abramson DH, Lee TC, et al. Retinoblastoma: presentation and outcome. Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.
14. Roth DB, Scott IU, Murray TG, et al. Echography of retinoblastoma: histopathologic correlation and serial evaluation after globe-conserving radiotherapy or chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38: 136-43.
15. Char DH, Hedges TR, Norman D. Retinoblastoma. CT diagnosis. *Ophthalmology* 1984; 91: 1347-50.
16. Finger PT, Harbour JW, Karcioglu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 1-16.
17. Usitalo MS, van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients

- with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 41-8.
18. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-21.
19. Yamashita N, Nishiuchi R, Oda M, et al. Molecular detection of metastatic retinoblastoma cells by reverse transcription polymerase reaction for interphotoreceptor retinoid-binding protein mRNA. *Cancer* 2001; 91: 1568-73.
20. Duncan JL, Scott IU, Murray TG, Gombos DS, van Quill K, O'Brien JM. Routine neuroimaging in retinoblastoma for the detection of intracranial tumors. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 450-2.
21. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1269-72.
22. Eng C, Lin FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1121-8.
23. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma; a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105: 573-80.
24. Alsner J, Overgaard J, Olsen JH, Ehlers N. Risk of second primary cancer in hereditary and non-hereditary retinoblastoma: Results from a population based study with more than 40 years follow-up. Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.
25. Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AYN, Kuik DJ, Hofman P, Boers M. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a registered-based study, 1945-1997. Is there an age effect on radiation-related risk? Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.
26. Abelairas JM, Peralta J, De las Heras A, Sánchez M. Manejo actual del Retinoblastoma. En: Actualización en tumores intraoculares. Tecimedia Editorial S.L. Madrid, 1999; 187-92.
27. Murphree AL. A proposed new classification of intraocular retinoblastoma. Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.
28. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321-8.
29. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF III, et al. Chemotherapy plus local therapy in the treatment of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348-56.
30. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-8.
31. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1989-97.
32. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone:

- the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 80-3.
33. *Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB.* Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 2106-14.
 34. *Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, et al.* Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1499-508.
 35. *Gallie BL, Heon E, Budning A, Chan HSL.* Dose intensification of chemotherapy improved cure rate without increased toxicity for intraocular retinoblastoma. *Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.*
 36. *Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al.* Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 1130-6.
 37. *Cauchi P, Addison P, Gombos D, Hungerford J, Kingston J.* Does thermotherapy of retinoblastoma increase the rate of vitreous relapse? *Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.*
 38. *Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al.* Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 657-64.
 39. *Brichard B, De Bruycker JJ, De Potter P, Neven B, Vermylen C, Cornu G.* Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 411-5.
 40. *Gombos DS, Kingston JE, Hungerford JL.* Secondary leukemia and death following treatment of intraocular retinoblastoma with primary chemotherapy. *Comunicación libre. International Congress on Ocular Tumors. Amsterdam, 2001.*
 41. *Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ.* Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 460-4.
 42. *Anagnoste SR, Scott IU, Murray TG, Kramer D, Toledano S.* Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 817-9.
 43. *Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ.* A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1947-50.
 44. *Hayden BJ, Murray TG, Scott IU, et al.* Subconjunctival carboplatin in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1549-54.
 45. *Gutiérrez A, Alonso MJ, Borda M.* Oculodentodigital dysplasia. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1982; 1: 227-32.
 46. *Wells R, Miro P, Brummond R.* Color-flow doppler sonography of persistent hyperplastic primary vitreous. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 405-7.
 47. *Mafee M, Goldberg MF.* Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV): Role of computed tomography and magnetic resonance. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 683-92.
 48. *Liang JC, Augsburger JJ, Shields JA.* Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 31-3.
 49. *Karr DJ, Scott WE.* Visual acuity results following treatment of persistent hyperplastic primary vitreous. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 662-7.
 50. *Ridley ME, Shields JA, Brown GC, Tasman W.* Coats' disease: evaluation of management. *Ophthalmology* 1982; 89: 1381-7.
 51. *Char DH.* Coats' syndrome: Long term follow up. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 37-9.
 52. *Brisse HJ, Lumbroso L, Freneaux PC et al.* Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 499-504.
 53. *Sneed SR, Blodi CF, Pulido JS.* Treatment of Coats' disease with the binocular indirect argon laser photocoagulator. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 789-90.
 54. *Machemer R, Williams JM.* Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 170-81.
 55. *Gillespie SH, Dinning WJ, Voller A, Crowcroft NS.* The spectrum of ocular toxocariasis. *Eye* 1993; 7: 415-8.
 56. *Shields JA.* Ocular toxocariasis: a review. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 361-381.
 57. *Wan WL, Cano MR, Pince KJ, Green RL.* Echographic characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology* 1991; 98: 28-32.
 58. *Portus M, Riera C, Prats G.* A serological survey of toxocariasis in patients and healthy donors in Barcelona (Spain). *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 224-7.
 59. *Magnaval JF, Fabre R, Maurieres P, Charlet JP, de Larrard B.* Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res* 1991; 77: 697-702.
 60. *Robertson BD, Burkot TR, Gillespie SH, Kennedy MW, Wambai Z, Maizels RM.* Detection of circulating parasite antigen and specific antibody in *Toxocara canis* infections. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 236-41.
 61. *Werner JC, Ross RD, Green WR, Watts JC.* Pars plana vitrectomy and subretinal surgery for ocular toxocariasis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 532-4.
 62. *Maguire AM, Green WR, Michels RG, Erozan YS.* Recovery of intraocular *Toxocara canis* by pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1990; 97: 675-80.
 63. *Peralta Calvo J.* Retinopatía del prematuro: Factores etiológicos y tratamiento mediante crioterapia sectorial. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. 1992; 175 pp. Thesis doctoralis.
 64. *Criswick VG, Schepens CL.* Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 578-94.

65. *Peralta J, Abelairas JM, Fernández JM, Sánchez E, Fonseca A.* Retinopatía del prematuro: III. Tratamiento de la RP en los grados 4 y 5. Cerclajes y vitrectomías. En: Actualización en Cirugía Oftálmica Pediátrica. Tecnimedia Editorial S.L. Madrid 2000; 175-86.
66. *Robertson DM.* Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 17-25.
67. *Ulbricht TM, Fulling KM, Helveston EM.* Astrocytic tumours of the retina. Differentiation of sporadic tumours from phacomatosis associated tumours. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 160-3.
68. *Gass JDM.* Retinal and optic disc astrocytic hamartomas. In: *Gass JDM.* Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. 3rd ed. St Louis: CV Mosby, 1987; 1: 626-9.
69. *Nyboer JH, Robertson DM, Gómez MR.* Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 1277-80.
70. *Atkinson A, Sanders MD, Wong V.* Vitreous haemorrhage in tuberous sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 773-9.
71. *Williams R, Taylor D.* Tuberous sclerosis. *Surv Ophthalmol* 1985; 30: 143-54.
72. *Koestenberger M, Kroisel PM, Lackner H et al.* Simultaneous occurrence of retinoblastoma and neurofibromatosis I in a young child. *Med Pediatr Oncol* 2003; Feb; 40 (2): 124-5.
73. *Lahav M, Albert DM, Wyand S.* Clinical and histopathologic classification of retinal dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 648-67.
74. *Preslan MW, Beauchamp GR, Zakcov ZN.* Congenital glaucoma and retinal dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 166-70.
75. *Catalano RA, Lopatynsky M, Fasman WS.* Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 701-2.
76. *Broughton WL, Zimmerman LE.* A clinicopathologic study of 56 cases of intraocular medulloepithelioma. *Am J Ophthalmol* 1987; 85: 407-18.
77. *Canning CR, McCartney ACE, Hungerford J.* Medulloepithelioma (dictyoma). *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 764-7.
78. *Abelairas JM, Perera A, Regules E, et al.* Medulloepithelioma (dictyoma) del nervio óptico. *Arch Soc Esp Oftal* 1990; 58: 385-92.
79. *García-Arumí J, Sarasols L.* Hemangiomas capilares retinianos. En: Actualización en tumores intraoculares. Tecnimedia Editorial S.L. Madrid, 1999; 221-32.
80. *Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al.* Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1984; 91: 1609-15.
81. *Good W, Brodsky M, Edwards M, Hoyt W.* Bilateral retinal hamartomas in neurofibromatosis type 2. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 190.