

ENFERMEDADES DE LA RETINA

Prof. Dr. Juan Verdaguer T.

RETINOBLASTOMA

El Retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en la infancia, afectando a 1 de cada 20.000 niños. La edad media al momento del diagnóstico es de 18 meses y en la mayoría el diagnóstico se hace antes de los 3 años de vida.

El tumor se compone de neuroblastos primitivos y se origina por un defecto en el gene del Retinoblastoma, localizado en el brazo largo del cromosoma 13. El gene ejerce un rol protector contra el cáncer.

Clasificación

1. Casos con delección en el cromosoma 13. Sólo una pequeña minoría (5%) de los retinoblastomas presentan una pérdida de substancia detectable (delección) en el cariograma. Se acompañan de diversas dismorfias (orejas aladas). Un diagnóstico precoz del síndrome permite detectar tumores incipientes y posibles de curar con tratamientos locales y conservadores.
2. Casos familiares. No más del 6% de casos tienen historia familiar de Retinoblastoma. Este tipo de Retinoblastoma tiene una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 90-95% y obedece a una mutación en la línea germinal, y por tanto, presente en todas las células del individuo. Estos niños tienen riesgo de Retinoblastoma en ambos ojos y pueden presentar tumores neuroectodérmicos de la línea media (pinealoma-retinoblastoma trilateral) y pueden desarrollar tumores no oculares malignos con el pasar de los años.
3. Casos esporádicos. Son la inmensa mayoría de los casos; en ellos no aparecen otros familiares afectados. Esos casos esporádicos pueden ser:
 - a) **Bilaterales.** Corresponden a una mutación en la línea germinal y, por tanto, heredables a la descendencia.
 - b) **Unilaterales.** La mayoría corresponde a una mutación somática, que sólo afecta al ADN de la retina, y por lo tanto no tienen carácter hereditario. Sin embargo, un 10 a 15% de los casos unilaterales son el resultado de una mutación germinal. Está en desarrollo tests genéticos que permitan la diferenciación entre los casos hereditarios y no hereditarios.

Cuadro clínico

La forma de presentación más común es la leucocoria o pupila blanca; los padres advierten un extraño reflejo blanquecino en el ojo, a veces sólo en las miradas laterales; indica la presencia de una masa tumoral grande. Otra forma de presentación es el estrabismo, que se presenta cuando el tumor afecta la mácula y, por tanto, la fijación. Si bien el Retinoblastoma es infrecuente, el fondo de ojo debe ser examinado sin demora en todo niño con estrabismo; la omisión de este examen por el especialista le puede costar la vida al niño.

Si existen antecedentes familiares o el niño presenta dismorfia y cariograma alterado, el tumor debe buscarse deliberadamente con oftalmoscopia indirecta y amplia midriasis.

Al examen se puede encontrar lo siguiente:

- a) Masa tumoral blanquecina sólida única o múltiple, a veces con pequeños vasos sanguíneos; el tumor tiene poca cohesión, por lo que a veces se desprenden masas blanquecinas que flotan libremente en el vítreo (siembra vítrea); este es un signo ominoso. Esta forma se llama endofítica, porque el tumor crece desde la retina a la cavidad vítrea.
- b) Desprendimiento total de retina; el tumor crece hacia el espacio subretiniano, desprendiendo la retina (forma exofítica).

Examen de laboratorio

La ecografía es esencial para el diagnóstico. Estos tumores se suelen calcificar, lo que constituye un signo diagnóstico a la ecografía y la tomografía axial computarizada. Si la ecografía demuestra la presencia de calcio, la TAC se puede omitir y se prefiere una resonancia nuclear magnética de cerebro para evaluar si existe extensión extraorbitaria o invasión del nervio óptico. La RNM permite además descartar la existencia de un pinealoma (“Retinoblastoma trilateral”).

Evolución

En ausencia de tratamiento, el tumor ocupa todo el ojo y se propaga al SNC a través del nervio óptico; puede además propagarse a la órbita y dar metástasis por vía hemática.

Tratamiento

Enucleación. Se reserva para aquellos casos muy avanzados y sin visión útil. Esto es especialmente cierto en los tumores unilaterales. En casos bilaterales, se prefiere una quimioterapia (“quimiorreducción”), seguida de tratamientos locales al reducirse el tamaño de los tumores. Solo si uno de los ojos presenta un tumor muy avanzado, sin posibilidades de recuperación, se practica la enucleación de ese ojo, sometiendo el menos afectado a una terapia conservadora.

Radioterapia. El Retinoblastoma es un tumor esencialmente radiosensible. La radioterapia externa, en dosis de 3500 a 4000 cGy se prefiere en tumores grandes, tumores múltiples o siembra vítrea. En el resto, se prefiere la colocación de placas radioactivas episclerales sobre el tumor.

Tratamientos locales. Tumores pequeños pueden ser totalmente destruidos rodearlos de aplicaciones de laser en oftalmoscopia indirecta, con obliteración de los vasos nutricios retinales. En tumores periféricos, se prefiere la crioterapia.

Quimioterapia. La quimiorreducción se utiliza para reducir el tamaño del tumor como tratamiento inicial, para luego destruirlo con tratamientos locales (laser, crioterapia o termoterapia transpupilar).

Con los métodos terapéuticos actuales, la supervivencia supera al 90%. La conservación del ojo y una visión útil depende del tamaño del tumor al diagnóstico.

RESUMEN

- El Retinoblastoma es el tumor maligno ocular más frecuente en la infancia.
- Las formas de presentación más frecuentes son: reflejo anormal en la pupila (leucocoria) y estrabismo.
- Debe descartarse Retinoblastoma en todo niño con estrabismo. Mientras más precoz sea el diagnóstico, mejor es el pronóstico vital y visual.

RETINOPATIA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro se presenta en recién nacidos que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Peso al nacimiento de 1.500g o menos
2. Edad gestacional de 32 semanas o menos
3. Ventilación mecánica
4. Necesidad de oxígeno suplementario

La retina no inicia su vascularización sino al cuarto mes de la gestación, desde la papila hacia la periferia; los vasos alcanzan la periferia nasal después del octavo mes de la gestación, pero no llegan a la periferia temporal sino al mes de la vida postnatal. La vasculatura retinal inmadura del prematuro, expuesta al medio extrauterino rico en oxígeno, desarrolla brotes de neovascularización en el límite entre la retina vascularizada y no vascularizada.

La administración de oxígeno ya no se considera la única causa de la retinopatía del prematuro. El oxígeno debe ser usado con cautela en los prematuros y se recomienda no superar una presión parcial de 100 mmHg.

A menor peso del prematuro, mayor prevalencia de la retinopatía, estimándose en 8.5% en niños entre 1000 y 1250g; en prematuros de menos de 750g., 37% desarrollan retinopatía severa (etapa 3).

Cuadro clínico

Todo niño de peso inferior a 1.500 o menos de 32 semanas de gestación debe ser examinado por oftalmólogo con oftalmoscopia indirecta entre las 4 a 6 semanas del nacimiento, con pupila dilatada. La manifestación inicial (etapa 1) consiste en la aparición de una línea blanquecina aproximadamente paralela a la otra serrata que separa la retina vascularizada central de la no vascularizada periférica. En la etapa 2, se aprecia la aparición de una cresta prominente que reemplaza a la línea. En la etapa 3, la cresta asume un color rosado con aparición de neovascularización en la superficie de la cresta; si no se trata en este momento, la enfermedad puede progresar con desarrollo de proliferación fibrovascular que tracciona y desprende parcialmente (etapa 4) o totalmente la retina (etapa 5).

La dilatación de las venas y tortuosidad de las arteriolas en el polo posterior del ojo es un signo ominoso que se denomina “enfermedad plus”.

La enfermedad es más grave y el pronóstico es peor, mientras más central sea la zona divisoria entre retina vascularizada y no vascularizada.

Tratamiento

La retinopatía del prematuro es una causa importante de ceguera infantil. La pesquisa (“screening”) en la unidad de neonatología y el tratamiento oportuno reducen en forma muy significativa el riesgo de ceguera.

El tratamiento consiste en la ablación o destrucción en la retina avascular periférica, ya sea con crioterapia, o con láser con oftalmoscopio indirecto. El tratamiento debe hacerse cuando la enfermedad ha alcanzado el nivel denominado “retinopatía umbral”.

- Etapa 3
- + enfermedad plus (venas dilatadas, arterias tortuosas)

Alcanzando el nivel umbral, si el niño no es tratado, sufrirá la pérdida de función visual en 45% de los casos. Si es tratado con crio, un 19% tendrá un resultado desfavorable; el tratamiento con láser ofrece mejores resultados (8% de resultados desfavorables), con menos trauma para el niño y para el ojo.

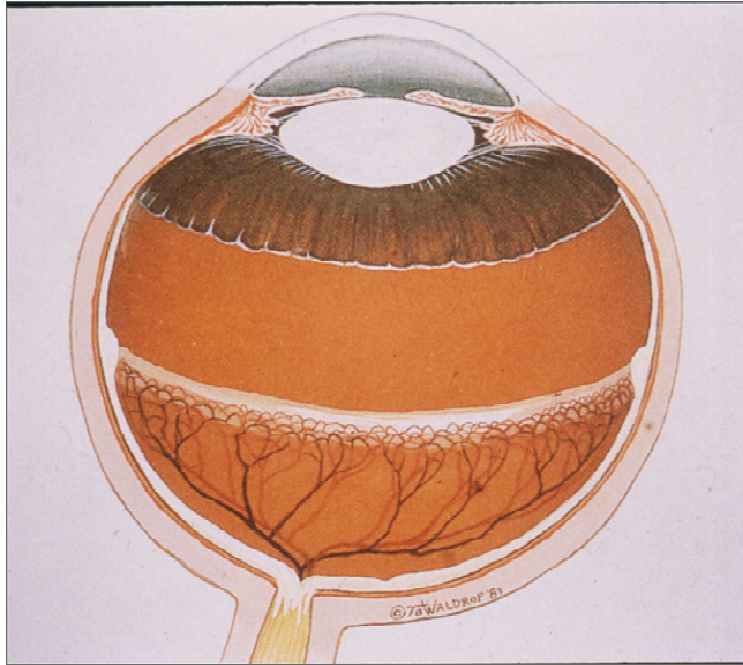
El tratamiento de la retinopatía en esa etapa, por lo tanto, *reduce significativamente, pero no elimina, la posibilidad de ceguera.*

El tratamiento quirúrgico del desprendimiento retinal en las etapas más avanzadas puede lograr el éxito anatómico, pero los resultados visuales son variables y pueden ser pobres.

RESUMEN

- Todo niño de peso al nacimiento menor a 1500 g o 32 semanas de edad gestacional debe ser examinado por oftalmólogo.
- La enfermedad se caracteriza por una incompleta vascularización de la retina al momento del nacimiento; la vasculatura inmadura expuesta al medio extrauterino desarrolla neovascularización en el límite entre la zona vascularizada y la no vascularizada. Si la enfermedad progresa, la proliferación fibrovascular conduce al desprendimiento de retina y a la pérdida de la visión.
- El tratamiento con crio o láser en una etapa intermedia de la enfermedad disminuye en forma importante el riesgo de ceguera.

Retinopatía del Prematuro



RETINOPATIA DEL PREMATURO

Etapa 3: neovascularización en la cresta que separa de retina vascularizada de la no vascularizada.

DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

El epitelio pigmentario de la retina tiene intensa actividad metabólica: debe digerir los discos gastados de los segmentos externos de los fotorreceptores que están en permanente renovación. Por otra parte, sus propias moléculas están en constante destrucción y renovación; para ambos fines, los lisosomas disponen de las enzimas necesarias específicos para ambas funciones (fagocitosis y autofagia). Si esta maquinaria funcionara en forma perfecta, la célula no envejecería nunca; con el pasar del tiempo, sin embargo, pequeños gránulos de desecho empiezan a acumularse en la base de la célula. Los gránulos anormales son el producto de una degradación incompleta, supuestamente debido a que los substratos se alteran por efecto de factores ambientales. Se ha postulado que la radiación solar podría ser uno de estos factores, dando lugar a la formación de radicales libres que modifican parcialmente la estructura de los substratos, que se tornan irreconocibles para los enzimas y terminan por acumularse como material de desecho.

Cuando los gránulos anormales sobrepasan la capacidad de la célula se exteriorizan y se acumulan entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, conformando montículos de material anhisto que se denominan **drusas**. Las drusas son la primera manifestación visible del envejecimiento retiniano y se aprecian al fondo de ojo como manchas redondeadas profundas de color amarillo ubicadas en la zona macular. El material de desecho se acumula también en la membrana de Bruch, en los tabiques intercapilares de la corio capilar. Las alteraciones descritas comprometen severamente la nutrición retiniana y favorecen la aparición de neovascularización subepitelial en el área macular.

Si bien la edad es el principal factor de riesgo para la enfermedad, no es el único, ya que siendo una enfermedad frecuente, las complicaciones no afectan a todos los viejos. Sin duda otros factores genéticos y ambientales, como la exposición a la radiación solar, juegan también un rol en su patogenia; una dieta rica en antioxidantes podría tener efecto protector.

Formas clínicas

1. **Forma atrófica.** Las capas externas de la retina se nutren desde la coriocupilar. La interposición del material de desecho entre la coriocupilar y la retina dificulta el paso del oxígeno y de los nutrientes, dando lugar a la formación de una placa atrófica en la zona de la mácula, con lenta instalación de un escotoma central, con seria dificultad o impedimento para la lectura y trabajo visual fino pero con conservación del campo visual periférico.

Al examen de fondo de ojo se observa una zona atrófica, depigmentada, de bordes bien definidos, “geográfica” que compromete el área macular. No tiene tratamiento. Terapias médicas y quirúrgicas están en investigación.

2. **Neovascularización coroidea.** Es la forma más severa y más dramática de la enfermedad. La membrana de Bruch, debilitada por la acumulación de material de desecho, sufre fisuras a través de la cual penetran capilares procedentes de la coriocapilar y empiezan a crecer bajo el epitelio pigmentario.

Cuando se produce un sangramiento a partir de estos vasos, sangre y líquido seroso se depositan bajo el epitelio pigmentario y bajo la retina, dando lugar a una pérdida brusca y catastrófica de visión central unilateral en forma de una mancha oscura central (escotoma central positivo). El examen de fondo revelaría sangre subretinal y un pequeño desprendimiento seroso circunscrito al área macular. El ojo contralateral puede presentar solo drusas o una cicatriz central, producto de un proceso similar previo.

Estos pacientes deben ser estudiados con angiografía fluoresceínica; durante el curso del examen, los vasos anormales (membrana neovascular coroidea) se inyectan con el colorante, más tarde lo dejan salir profusamente, (filtración) ya que, por su origen coroideo, sus vasos son incapaces de retener la pequeña molécula de fluoresceína.

La membrana neovascular puede ser destruida con láser si su posición es extramacular o yuxtafoveal; si la membrana es subfoveal, en cambio, su destrucción con láser necesariamente destruye los fotorreceptores de la fovea. Si bien el tratamiento con láser puede ser exitoso en destruir la membrana y es demostradamente más beneficioso que la evolución natural, el porcentaje de recidivas es muy alto (60%). Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, la membrana neovascular se sitúa bajo la fovea. Actualmente se tratan con inyecciones intravítreas de sustancias antiangiogénicas, que son anticuerpos contra el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial). Los principales son el ramibizumab (Lucentis) y el bevacizumab (Avastin). Está en curso un estudio para determinar si tienen similar potencia angiogénica o si uno es superior al otro. El Avastin, que es de bajo costo, está disponible en el país y se le ha usado profusamente. Las complicaciones de este procedimiento son extremadamente infrecuentes. Se recomienda colocar una serie de 3 inyecciones separadas por un mes y luego evaluar la conveniencia de suspender o continuar con las inyecciones.

Si el paciente no es tratado o la terapia no es eficaz, el proceso culmina con una cicatriz fibrosa macular que termina definitivamente con la visión central. Estos pacientes solo pueden ser ayudados, en algunos casos, con ayudas ópticas para baja visión.

La degeneración macular senil es una enfermedad frecuente, en aumento con el envejecimiento de la población. Es profundamente invalidante para la lectura y trabajo visual fino. El paciente, sin embargo, puede deambular perfectamente, ya que su campo visual periférico está intacto. La pérdida de la capacidad de lectura y distinguir rasgos finos es muy difícil de aceptar para quien ha desarrollado actividades intelectuales durante toda su vida. El uso de lentes protectores para la radiación solar y el consumo de una dieta rica en antioxidantes, con abundancia en verduras (o el consumo de comprimidos antioxidantes) son medidas protectoras simples sin efecto colaterales.

RESUMEN

- Con el pasar de los años, se acumulan productos de desecho en el epitelio pigmentario bajo la retina macular que alteran profundamente las estructuras externas a él.
- La enfermedad se puede manifestar en forma insidiosa, con la formación de placas de atrofia macular o por pérdida aguda y catastrófica por sangramiento de membranas neovasculares que crecen bajo el epitelio pigmentario en área macular.
- Si consultan en forma oportuna y antes de la transformación cicatricial, la membrana neovascular puede ser tratada con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. La ablación con laser se reserva para los casos de membrana extrafoveales.
- En su etapa final, el paciente presenta escotomas centrales que impiden la lectura y trabajo visual fino, pero no afectan la deambulaci3n, ya que el campo visual periférico est3 conservado.