

**INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGIA
MINISTERIO DE SALUD**

SERVICIO DE ONCOLOGÍA OCULAR Y ORBITA

RETINOBLASTOMA

I. NOMBRE Y CÓDIGO

Retinoblastoma SAI (M9510/3)
Retinoblastoma, diferenciado (M9511/3)
Retinoblastoma, indiferenciado (M9512/3)

II. DEFINICIÓN

1. Definición: El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en niños. La histogénesis del tumor fue controversial hasta que Kyritsis et al demostraron que las células cultivadas de retinoblastoma podían sufrir diferenciación glial o neuronal dependiendo del medio de cultivo. Ocurre en formas hereditaria y no hereditaria. Un caso se considera hereditario si hay historia familiar de retinoblastoma, o si la mutación causante de la enfermedad ocurrió tempranamente en la diferenciación. Los casos esporádicos se presentan como resultado de dos mutaciones sucesivas en la línea de descendencia de las células retinales.

2. Etiología y Fisiopatología: El retinoblastoma se debe a la mutación (deleción, duplicación o mutación puntual) de un gen supresor de tumores. El gen alterado se encuentra en el cromosoma 13 banda q14. Las mutaciones del gen RB-1 permiten que la proliferación celular ocurra sin control pudiendo ocasionar la formación de tumores en las capas nucleadas de la retina. El retinoblastoma es un ejemplo de la hipótesis de dos golpes de Knudson. Cada célula tiene dos copias de DNA, una de cada padre. Si un niño hereda una copia defectuosa del gen RB-1, o sufre una mutación tempranamente en la diferenciación, sólo dispondrá de un gen supresor funcional. Una segunda mutación ocurre en cerca de 1 por cada 10^7 divisiones celulares. Dado que el retinoblastoma tiene entre un 80 á 90% de penetrancia, la mayoría de pacientes que hereden un gen defectuoso sufrirá una segunda mutación en una de sus células retinales, desencadenando el tumor.

3. Aspectos epidemiológicos importantes: La incidencia anual estimada es de 1/20.000 nacimientos en promedio (1/15,000 á 1/34,000 nacimientos). La edad media al momento del diagnóstico es de 13 meses para la literatura anglosajona y de 24 meses para los pacientes del INO. El 80% de los casos son diagnosticados en menores de 5 años. Entre el 15 y el 30 % de los casos son bilaterales. La relación hombre:mujer es de 1.7:1.

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

1 Antecedentes personales y heredo-familiares: La presentación heredo-familiar corresponde al 30%. La enfermedad tiende a ser bilateral y multicéntrica en este caso. Se recomienda examinar a los padres y hermanos. En ocasiones se puede encontrar en uno de los padres un retinocitoma ("retinoblastoma frustrado"), por lo que el antecedente de problemas visuales podría estar ausente.

Los familiares deben ser controlados cada tres meses el primer año, cada cuatro el segundo y luego cada dos años. Las probabilidades de tener un hijo con retinoblastoma si el caso es hereditario son del 50%. La descendencia de un paciente afecto de RB esporádico tiene una posibilidad menor al 1% de verse afectada.

Los estudios y consejo genéticos son muy importantes en el manejo. El análisis del polimorfismo del DNA puede ser predictivo del riesgo.

2. Mutación nueva: Los casos no hereditarios o esporádicos son unilaterales y corresponden al 60% del total. La descendencia de un paciente afecto de RB esporádico tiene una posibilidad menor al 1% de verse afectada.

Riesgo de la descendencia futura cuando la historia familiar es negativa (y la penetrancia del 80%). Demuestra las posibilidades de tener hijos con retinoblastoma en los miembros de la familia nombrados:

Paciente con retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
Padre o madre del niño afectado	1%	6%
Niño afectado	8%	40%
Hermanos normales del niño afectado	1%	< 1%

Riesgo de la descendencia futura cuando la historia familiar es positiva (y la penetrancia del 80%). Demuestra las posibilidades de tener hijos con retinoblastoma en los miembros de la familia nombrados:

Paciente con retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
Padre o madre del niño afectado	40%	40%
Niño afectado	40%	40%
Hermanos normales del niño afectado	7%	7%

IV. CUADRO CLÍNICO

Las causas de consulta son las siguientes, en orden de frecuencia:

- Leucocoria (reflejo de ojo de gato "amaurótico") 56%
- Estrabismo 20%
- Esotropia 11%
- Exotropia 9%
- Ojo rojo y glaucoma 7%
- Disminución de la agudeza visual 5%
- Celulitis orbitaria 3%
- Midriasis unilateral 2%
- Heterocromía de iris, hipema, nistagmus 4%

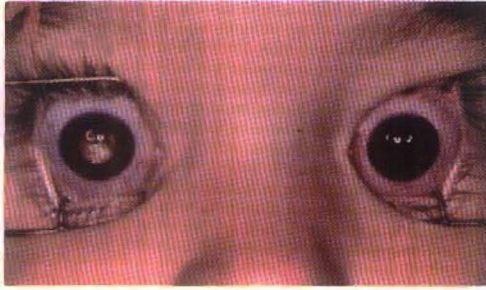


Fig. 1. Se aprecia leucocoria del ojo derecho.



Fig. 2. Se observa una masa blanquecina por detrás del cristalino transparente.



Fig. 3. Extensa invasión orbitaria en un caso avanzado.

La clasificación de Reese-Ellsworth es puramente clínica y tiene un valor pronóstico:

CLASIFICACIÓN DE REESE-ELLSWORTH

Grupo I: Muy favorable con respecto a la preservación de la visión

- a. Tumor solitario, menor de 4 discos de diámetro en tamaño, en o detrás del ecuador
- b. Múltiples tumores, ninguno mayor de 4 discos de diámetro en tamaño, todos en el o por detrás del ecuador

Grupo II: Favorable con respecto a la preservación de la visión

- a. Tumor solitario, de 4 a 10 discos de diámetro, en o detrás del ecuador
- b. Múltiples tumores, de 4 a 10 discos de diámetro, detrás del ecuador

Grupo III: Preservación de la visión posible

- a. Cualquier lesión por delante del ecuador
- b. Tumor solitario, mayor de 10 discos de diámetro, detrás del ecuador

Grupo IV: Desfavorable para la preservación de la visión

- a. Múltiples tumores, algunos mayores de 10 discos de diámetro
- b. Cualquier lesión con extensión anterior a la ora serrata

Grupo V: Muy desfavorable para la preservación de la visión

- a. Tumores masivos con compromiso de más de la mitad de la retina
- b. Siembra vítrea

V. DIAGNÓSTICO

1. Criterios de diagnóstico:

Punción-aspiración de humor acuoso: El estudio citológico puede realizarse sobretodo en casos de pseudo-hipopion o de humor vítreo en casos dudosos.

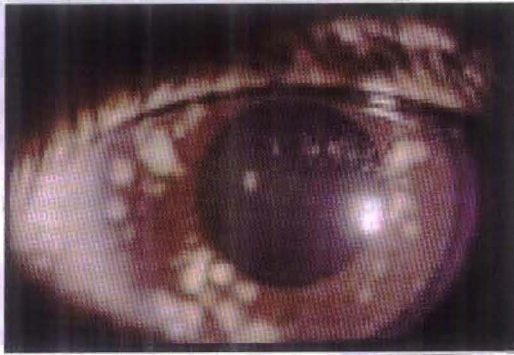


Fig. 5. Pseudohipopion

Los estudios enzimáticos del humor acuoso se basan en la determinación de la lactatodeshidrogenasa (LDH) principalmente, aunque también se puede cuantificar la presencia de la fosfogluco isomerasa (PGI) y a-enolasa. Se valora la relación LDH acuoso / LDH sérico. En los casos de retinoblastoma dicha relación es mayor de 1.5-2. Estas pruebas se indican ante la duda diagnóstica, sobretodo cuando el retinoblastoma simula una endoftalmitis o uveítis.

Estudio histopatológico: En el examen macroscópico se encuentra un tumor intraocular de color blanco tiza, de consistencia friable con densos focos de calcificación. Son frecuentes las áreas de hemorragia y necrosis.



Fig. 6. Tumor blanquecino friable

Es un tumor neuroblástico maligno compuesto por grandes células mayoritariamente redondas, con núcleos hipercromáticos y citoplasma escaso. Las mitosis son frecuentes. La diferenciación celular origina la formación de las siguientes estructuras, de mayor a menor grado de diferenciación:

- Floretas: Recuerda los fotorreceptores.
- Rosetas de Flexner-Wintersteiner
- Rosetas de Homer-Wright
- Pseudorosetas

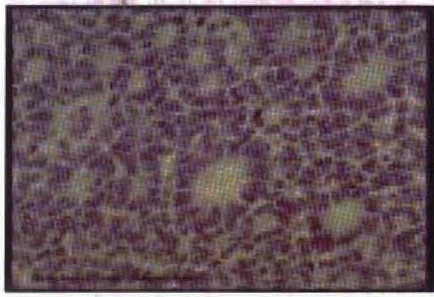


Fig. 7. Rosetas de Flexner-Wintersteiner

Es importante aplicar el sistema de clasificación TNM (Tumor, Node, Metastases) al contar con el estudio histopatológico:

CLASIFICACIÓN TNM

Reglas de clasificación: En los casos bilaterales, cada ojo debe ser clasificado separadamente. La clasificación no es aplicable para casos de regresión espontánea completa. Debe contarse con una confirmación histológica de los casos enucleados.

Los procedimientos que permiten evaluar las categorías T, N y M son los siguientes:

Categoría T	Examen físico y estudios de imágenes
Categoría N	Examen físico
Categoría M	Examen físico y estudios de imágenes; examen de la médula ósea y líquido céfalo-raquídeo

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son preauriculares, submandibulares y cervicales.

Clasificación TNM Clínica:

El grado del compromiso retinal se indica en porcentajes.

T – Tumor primario

- TX El tumor primario no puede ser evaluado
- T0 No hay evidencias del tumor primario
- T1 Tumor limitado al 25% de la retina o menos
- T2 Tumor compromete más del 25% y menos del 50% de la retina
- T3 Tumor compromete más del 50% de la retina y/o invade más allá de la retina permaneciendo intraocular
 - T3a Tumor compromete más del 50% de la retina y/o existen células tumorales en el cuerpo vítreo
 - T3b Tumor compromete el disco óptico
 - T3c Tumor compromete la cámara anterior y/o la úvea
- T4 Tumor con invasión extraocular
 - T4a Tumor invade el nervio óptico retrobulbar
 - T4b Extensión extraocular diferente a la invasión del nervio óptico

Nota: Los siguientes sufijos pueden ser añadidos a las categorías T apropiadas:

- (m) Indica tumores múltiples, ejemplo: T2(m)
- (f) Indica casos con historia familiar conocida
- (d) Indica compromiso retinal difuso sin formación de masas discretas

N – Ganglios linfáticos regionales

- NX Ganglios linfáticos regionales no evaluables
- N0 Ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Presencia de metástasis linfática regional

M – Metástasis a distancia

- MX Metástasis a distancia no evaluables
- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Presencia de metástasis a distancia

Las categorías M1 y pM1 pueden especificarse de acuerdo a la siguiente notación:

Pulmonar	PUL
Médula ósea	MAR
Ósea	OSS
Pleura	PLE
Hepática	HEP
Peritoneo	PER
Cerebro	BRA
Adrenales	ADR
Ganglios linfáticos	LYM
Piel	SKI
Otros	OTH

Clasificación pTNM patológica:

PT – Tumor primario

- PTX El tumor primario no puede ser evaluado
- PTO Ausencia de evidencias del tumor primario
- PT1 Corresponde a T1
- PT2 Corresponde a T2
- PT3 Corresponde a T3
 - PT3a Corresponde a T3a
 - PT3b Tumor invade el nervio óptico hasta la lámina cribosa
 - PT3c Tumor en la cámara anterior y/o invasión con engrosamiento de la úvea y/o invasión intraescleral
- PT4 Corresponde a T4
 - PT4a Tumor intraneural más allá de la lámina cribosa, pero no en la línea de resección del nervio óptico
 - PT4b Tumor en la línea de resección u otra extensión extraocular

pN - Ganglios linfáticos regionales

Las categorías pN corresponden a las categorías N.

pM – Metástasis a distancia

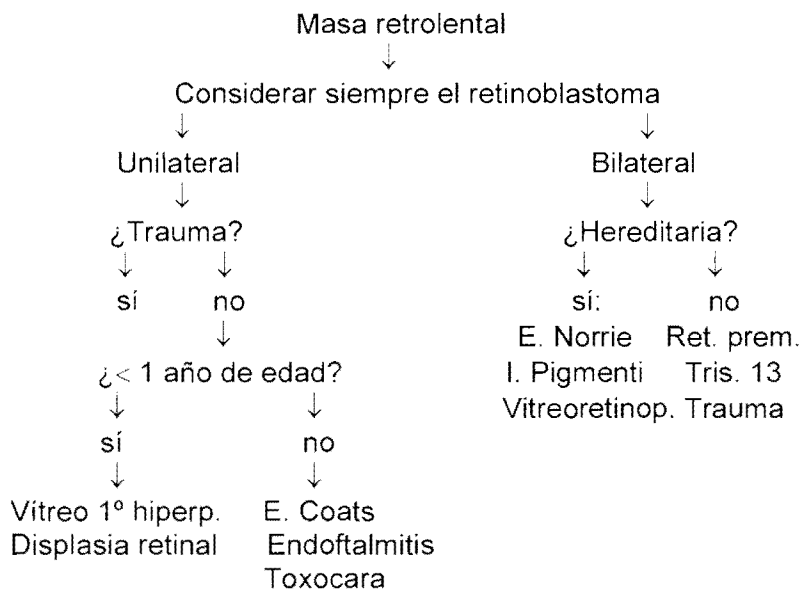
Las categorías pM corresponden a las categorías M.

Estudio genético: Las mutaciones son detectables por análisis de DNA. Se realiza de forma directa o indirecta. En la forma directa se detecta la mutación por cariotipo, técnicas de citogenética en sangre periférica o el tumor y de hibridación in vitro. Se buscan grandes deleciones o traslocaciones. En realidad, el método más directo para localizar las mutaciones sería estudiar el gen entero, sin embargo debido a su gran longitud este proceso resultaría sumamente costoso. Por tal motivo, en la forma indirecta se realiza un análisis de ligamiento empleando marcadores dentro del gen para seguir la herencia del alelo mutado. El inconveniente es que sólo puede efectuarse si hubiesen dos miembros afectados en la familia.

El estudio genético es muy importante en asintomáticos porque:

- Detecta portadores por lo que facilita un diagnóstico precoz.
- Evita controles periódicos innecesarios en no portadores.
- Identifica a portadores adultos no afectados. Su descendencia tiene un 40% de riesgo de desarrollar el tumor.

2. Diagnóstico diferencial:



VI. EXÁMENES AUXILIARES

Oftalmoscopia indirecta: Se aprecia el tumor y el desprendimiento de retina en los casos de Retinoblastoma exofítico, o una tumoración blanca con neovascularización en los casos de retinoblastoma endofítico. Deben buscarse otros focos retinales tumorales y descartarse la bilateralidad.

Radiografía de cráneo con incidencia para nervio óptico: Ante sospecha de extensión extraocular, se observa agrandamiento del agujero óptico debido a compromiso del nervio óptico.

Ecografía: En el modo A se ven picos de alta reflectividad por la presencia de calcio con sombra acústica detrás de ellos. En el modo B puede verse una masa sólida con focos de calcificación coincidentes con el modo A.

TAC y RMN: Determina la presencia de calcificaciones intratumorales y permite evaluar el compromiso extraocular (nervio óptico y órbita). Es útil en la evaluación del Retinoblastoma trilateral.

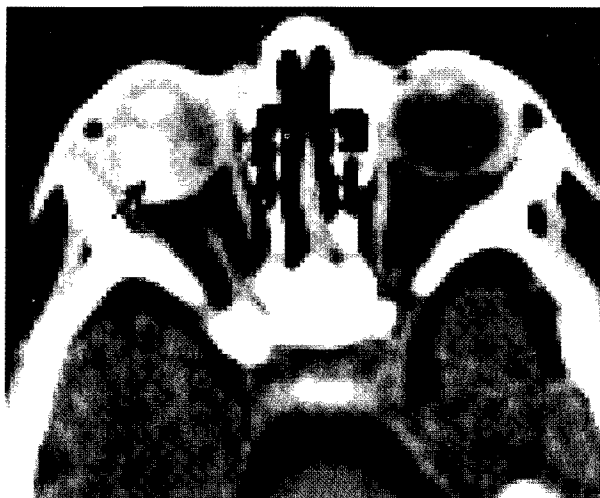


Fig. 4. Tumor intraocular señalado por la flecha.

Punción-aspiración de médula ósea en crestas ilíacas y de líquido céfalo-raquídeo para descartar metástasis e invasión del SNC.

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo debe estar a cargo de un oftalmólogo oncólogo que cuente con el soporte tecnológico, radioterápico y quimioterápico necesarios, así como con especialistas en rehabilitación y trabajadores sociales.

Los objetivos del tratamiento son: Curar la enfermedad y salvar la vida del paciente, preservar la visión remanente, diagnosticar tempranamente la recurrencia y prevenir o tratar tempranamente las neoplasias secundarias.

La terapia específica es compleja y debe individualizarse considerando la historia familiar, edad del paciente, lateralidad, tamaño, localización, número de tumores, siembra vítrea e invasión extraocular. Los tratamientos a considerar son:

- Fotocoagulación con láser: Empleada en tumores menores de 4.5 mm de base y 2.5 mm de altura aislados, posteriores al ecuador (excepto maculares o papilares), sin siembra vítrea. Se recomienda realizar una doble barrera alrededor del tumor con láser de xenón, diodo o argón para lograr la isquemia tumoral. Puede requerirse una sesión mensual por 2 ó 3 meses para lograr la regresión tumoral. El riesgo es la ruptura de la membrana de Bruch y la diseminación tumoral.

- Termoterapia transpupilar: Usada en tumores menores de 4 mm de base y 2 mm de altura sin siembra vítrea ni líquido subretiniano, localizados en el polo posterior. No se utiliza en tumores periféricos. En casos con más de 6 mm de altura puede usarse en combinación con la braquiterapia. La radiación infrarroja logra temperaturas de 42 a 60 °C sobre el tumor y hasta 1 mm de su borde. Las complicaciones incluyen la atrofia iridiana focal y catarata.

- Crioterapia: Empleada en tumores menores de 3.5 mm de base y 2 mm de altura, aislados, de localización anterior al ecuador, sin siembra vítrea. Se utiliza de manera transconjuntival. La destrucción tumoral puede lograrse con 1 a 2 sesiones de triple congelación (una sesión al mes). Las ventajas de la técnica son la preservación de la membrana de Bruch y el tratamiento de la coroides.

- Radioterapia externa: Aplicada en tumores mayores de 15 mm de base y 10 mm de altura, tumores múltiples, siembras vítreas extensas, invasión orbitaria o del nervio óptico (post-enucleación). Las dosis se dividen en 3 a 6 semanas hasta una dosis total de 3500-5000 cGy. El índice de curación es del 85%-90%. No debe usarse como principal tratamiento ante la pérdida de la visión irreversible, puesto que los efectos secundarios son múltiples: catarata, ojo seco, queratopatía, retinopatía, neuropatía óptica, alteraciones en el desarrollo óseo orbitario y osteosarcomas en la zona de irradiación.

- Braquiterapia: Utilizada en tumores menores de 16 mm de base y 8 mm de altura, así sean maculares y yuxtapapilares. Se coloca un implante focal radioactivo (Yodo-125, Iridio-192 y Rutenio-106) dentro del soporte de metal noble como oro, plata o platino, y se aplica sobre la base del tumor para irradiarlo por 2 a 4 días. La dosis total es de 3500-4000 cGy en el ápex tumoral. Las complicaciones más importantes son la retinopatía y la neuropatía óptica.

- Tratamiento quirúrgico: La enucleación con amplia resección del nervio óptico está indicada ante la falla del tratamiento conservador, invasión masiva sin posibilidades de una visión útil, glaucoma secundario, siembra en pars plana, invasión de la cámara anterior, y ante la invasión del nervio óptico por estudios radiológicos. En tumores bilaterales se enuclea el ojo más afectado. La exenteración actualmente ha sido desplazada por el uso de nuevas terapias coadyuvantes.

- Quimiorreducción: No pretende ser curativa ya que su función es la citorreducción. La disminución de la masa tumoral puede permitir el uso de terapias locales evitando la enucleación y la radioterapia externa. Los agentes usuales son vincristina, carboplatino y etopósido. Sus desventajas son la mielotoxicidad, el costo y la impredecible. También se emplea quimioterapia intratecal.

- Quimioterapia: Útil en casos de infiltración del nervio óptico, coroides y órbita, metástasis o retinoblastomas trilaterales. Se utilizan vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, carboplatino, ifosfamida y etopósido. No previene las metástasis.

- Terapia génica: En proceso de estudio.

El control debe realizarse cada tres meses hasta los diez años, y luego dos veces por año. En cada visita se deben realizar controles ecográficos.

VIII. COMPLICACIONES

Los pacientes tratados sufren de ceguera, pérdida del ojo si la enucleación es necesaria e incluso hipoplasia orbitaria secundaria a irradiación local.

Sin tratamiento, los pacientes con retinoblastoma usualmente mueren en los primeros cuatro años de vida. El tratamiento resulta en la cura en la mayor parte de casos (80-90%) debido a que el tumor está generalmente confinado al interior del ojo.

La variante hereditaria presenta una alta incidencia de neoplasias secundarias, sobretodo osteosarcomas, sarcomas de tejidos blandos, neuroblastoma, glioma, leucemia, carcinoma sebáceo, carcinoma escamoso y melanoma cutáneo. El uso de radioterapia condiciona la aparición de otras neoplasias, dos tercios de las cuales están en la zona de irradiación y un tercio fuera de ella.

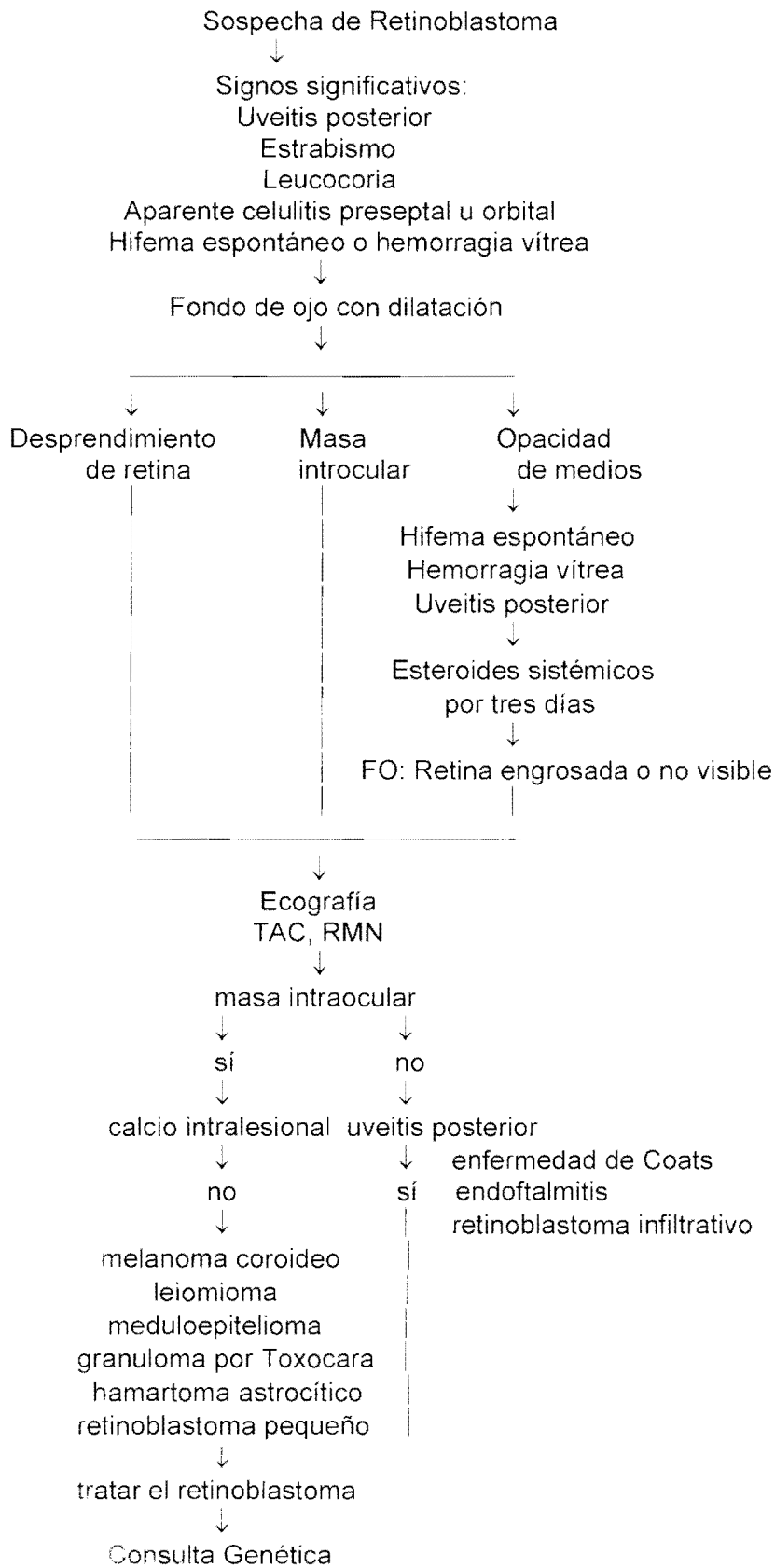
Otra complicación es el aumento de posibilidades de pérdida de la visión con una dosis de radioterapia mayor de 8,000 rads.

Las metástasis tienen un mal pronóstico. La quimioprofilaxis es importante en pacientes con nervio óptico afectado en el margen quirúrgico, invasión anterior y posterior a la lámina cribosa, infiltración coroidea difusa y afectación del segmento anterior.

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

El tratamiento es multidisciplinario, ya que requiere de radioterapeutas, oncólogos clínicos, psicólogos, entre otros especialistas.

X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO



XI. BIBLIOGRAFÍA

1. McLean IW. Retinoblastomas, Retinocytomas and Pseudoretinoblastomas. En: Spencer WH, ed. Ophthalmic Pathology: An Atlas and textbook, vol. 4, 4^{ta} ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
2. McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE & Jakobiec FA. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. 3ra Serie. Fascículo 12. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
3. Shields JA, Shields CL. Atlas of Intraocular tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
4. Zhang K, Wang M, Munier F, Roth D et al. Molecular Genetics of Retinoblastoma 1993; 33(3): 53-65.
5. Shields C, Shields J, Donoso L. Clinical Genetics of Retinoblastoma 1993; 33(3): 67-76.
6. Shields J, Shields C, De Potter P. Photocoagulation of Retinoblastoma 1993; 33(3): 95-99.
7. Shields J, Shields C, De Potter P. Cryotherapy for Retinoblastoma 1993; 33(3): 101-105.
8. Shields C, Shields J, De Potter P, Hernández C, Brady L. Plaque Radiotherapy for Retinoblastoma 1993; 33(3): 107-118.
9. Murphree AL, Cibis GW. Retinoblastoma. En: Decision Making in Pediatric Ophthalmology. St. Louis: Mosby, 1993.
10. Kyritsis AP, Tsokos M, Triche TJ, et al. Retinoblastoma: origin from a primitive neuroectodermal cell? Nature 1984; 307: 471-473.
11. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma: the experience of a single institution with 33 patients. Cancer 1994; 74(2): 722-732.
12. Murphree AL, Munier FL. Retinoblastoma. En: Ryan SJ, ed. Retina, 2da ed. St. Louis, Mo: CV Mosby; 1994.
13. Margo C, Hidayat A, Kopelman J, et al. Retinocytoma: a benign variant of retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1983; 101: 1519-1531.
14. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. Ophthalmol 1988; 95: 1583-1587.
15. Blodi FC. Leukokoria. En: Decision Making in Pediatric Ophthalmology. St. Louis: Mosby, 1993.
16. Martín N., Coll MD, García Arumi J et al. Retinoblastoma. Annals d'Oftalmologia 2001; 9(2): 74-92.

**INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGIA
MINISTERIO DE SALUD**

SERVICIO DE GENÉTICA OCULAR

NEUROFIBROMATOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

I. NOMBRE Y CÓDIGO

Neurofibromatosis - Enfermedad de von Recklinghausen (Q85.0)

II. DEFINICIÓN

1. Definición: Síndrome autosómico dominante usualmente presente al nacimiento, pero reconocido durante la infancia caracterizado principalmente por la presencia de manchas café con leche en la piel, neurofibromas múltiples y la predisposición a desarrollar neoplasias internas.
2. Etiología: Autosómica dominante de alta penetrancia pero expresión variable. Aproximadamente la mitad de los casos se deben a nuevas mutaciones. El gen afectado se encuentra en el locus cromosomal 17q11.
3. Fisiopatología: La mutación descrita origina tumores múltiples en la piel, signos esqueléticos y neurológicos entre otros.
4. Aspectos epidemiológicos importantes: La frecuencia de presentación es relativamente alta con un estimado de 1 caso por cada 2,500 á 4,000 nacimientos. La afectación por sexos es similar.

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

1. Herencia.
2. Mutación nueva: Siendo un trastorno autosómico dominante, el 50% de casos carece de antecedentes familiares

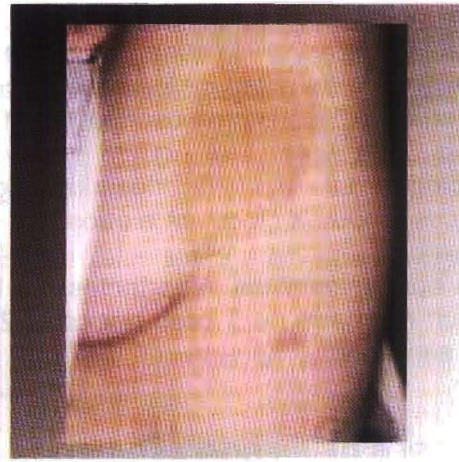
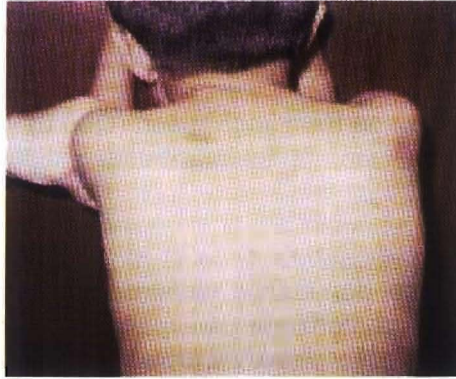
IV. CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico es clínico principalmente y se basa en el hallazgo de dos o más de los siete criterios diagnósticos (Sírvese ver el ítem V. Diagnóstico).

i. Hallazgos cutáneos:

- a. Manchas café con leche (máculas y parches amarillentos o marrones de color parejo y clara demarcación). Frecuentemente están presentes al momento del nacimiento y se encuentran en la mayor parte de pacientes con Neurofibromatosis tipo I, aunque pueden faltar en otras neurofibromatosis. Se pueden hallar 1 á 3 manchas en la población general.

Se encuentran al momento del nacimiento o dentro de los primeros años de vida. Se distribuyen en todo el cuerpo, excepto en el cuero cabelludo, palmas, plantas de pies y mucosa oral. Generalmente preceden a la aparición de tumores y tienden a aumentar en número y tamaño con la edad, pubertad y embarazo.



Figs. 1-3. Manchas café con leche.

- b. Pecas en las axilas y otros pliegues cutáneos, usualmente en niños y adultos (signo de Crowe).



Fig. 4. Manchas axilares.

- c. Hiperpigmentación gris o bronceada de la piel, la que simula argiria.
- d. Neurofibromas y otros tumores como schwannomas. Son pápulas, nódulos y tumores blandos, rosados o de color carne, que pueden ser sésiles o pedunculados. Pueden encontrarse desde algunos a cientos, tanto cutáneos como subcutáneos, más frecuentemente en el tronco. Tienden a aparecer en la pubertad, pero pueden presentarse desde la infancia hasta la cuarta década de la vida o posteriormente incluso. Los neurofibromas sufren un incremento en el número y tamaño durante la adultez, a veces se mantienen estacionarios posteriormente. El crecimiento de las lesiones se acompaña de prurito, en tanto que las lesiones subcutáneas pueden ser dolorosas. Ocasionalmente comprometen el cuero cabelludo, extremidades y mucosas oral o rectal. Cuando los neurofibromas crecen rápidamente y se encuentran próximos entre ellos pueden resultar en la formación de masas pendulares de piel (elefantiasis neuromatosa). Ocasionalmente los neurofibromas plexiformes de la piel y del tejido subcutáneo pueden observarse desde el nacimiento y tener consistencia firme, casi cartilaginosa. Los neurofibromas plexiformes de gran tamaño son descritos como "bolsas de gusanos" a la palpación y pueden progresar hasta comprometer las estructuras vecinas. Ocasionalmente los neurofibromas plexiformes pueden tener hiperpigmentación e hipertrichosis.



Fig. 5. Neurofibromas múltiples.

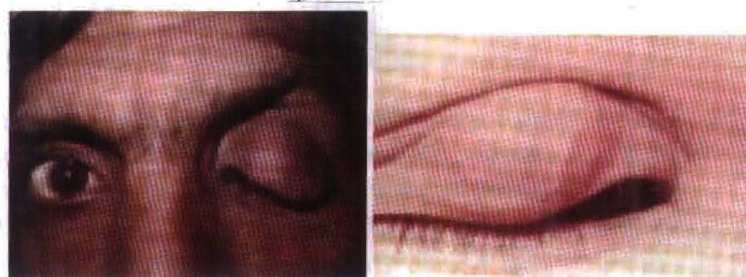


Fig. 6 y 7. Ejemplos de neurofibromas plexiformes palpebrales.

- e. Hipertrichosis (sobre el neurofibroma plexiforme subyacente) y/o máculas hipopigmentadas.
- f. Aumento en la incidencia de xantogranulomas juveniles, lo que puede indicar el desarrollo de leucemia mieloide crónica.

Hallazgos extra-cutáneos:

- a. Anormalidades del sistema nervioso como gliomas de la vía óptica probablemente congénitos, presentes en el 15% de pacientes (asintomáticos en el 45% de casos), tumores intracraneales incluyendo tumores gliales o meníngenos únicos o múltiples, gliomas y meningiomas espinales, deterioro intelectual en 40% de casos, retardo mental franco en 2 á 5% de pacientes y convulsiones en la infancia y niñez.
- b. Anormalidades oculares (nódulos de Lisch presentes en el 30% de pacientes menores de 6 años y en el 90% de casos en la segunda década de la vida, neurofibromas del nervio óptico, párpados, conjuntiva e iris, opacidades corneales, glaucoma, facomas retinales, neurofibromas palpebrales, proptosis ocular con desplazamiento del globo sincrónico con el pulso sin soplo, ptosis, elefantiasis palpebral, parálisis musculares, nódulos conjuntivales y atrofia del nervio óptico).

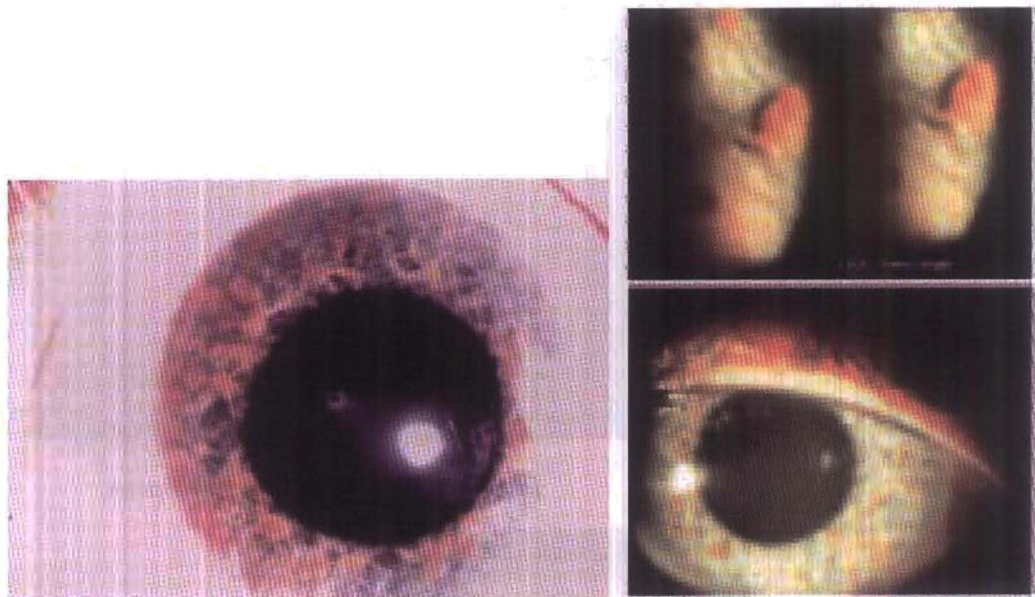


Fig. 10. Nódulos de Lisch (hamartomas melanocíticos del iris). En los pacientes hispánicos y africanos las lesiones pueden ser hipopigmentadas en lugar de hiperpigmentadas como en las fotos. En niños pequeños puede usarse un oftalmoscopio con una magnificación 10X para poder apreciarlas.

- c. Anormalidades esqueléticas (macrocefalia, pseudoartrosis congénita de la tibia o radio, escoliosis cervical y/o torácica superior con xifosis, cambios erosivos vertebrales, anormalidades craneales características como displasia del ala del esfenoideas o defecto óseo de la sutura lambdaidea, alteraciones costales, espina bífida, baja estatura, pectum excavatum, genu valgum o varum,

- ausencia de rótula, hemihipertrofia de un miembro o de un dedo, engrosamiento perióstico y quistes subperiósticos).
- d. Trastornos endocrinos (hipopituitarismo, hipogonadismo, gigantismo, acromegalia, hipoglicemia, diabetes insípida, mixedema e hiperparatiroidismo entre otros). Neoplasias (feocromocitomas durante la adultez en 1 % de casos, neurofibrosarcomas originados en los neurofibromas plexiformes o subcutáneos, leucemia y rabdomiosarcoma).
 - e. Anomalías cardiovasculares (estenosis valvular pulmonar, estenosis aórtica supravalvular, coartación aórtica, comunicación interauricular, bloqueo cardíaco congénito y estenosis de la arteria renal).
 - f. Otros hallazgos como fibrosis intersticial pulmonar, hipertensión renovascular, hepatopatía difusa, anormalidades endocrinas como acromegalia e irregularidades menstruales, hipospadias, criptorquidismo, tumores gastrointestinales como neurofibromas, pólipos adenomatosos, tumores carcinoides y leiomiomas, neurofibromas de vejiga y útero.

V. DIAGNÓSTICO

i. Criterios de diagnóstico:

1. Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en su diámetro mayor en sujetos pre-púberes y mayores de 15 mm en su diámetro mayor en individuos post-púberes.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Pecas en las regiones axilares o inguinales.
4. Glioma de la vía óptica.
5. Dos o más nódulos de Lisch.
6. Lesión ósea típica (displasia esfenoidal o adelgazamiento cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis).
7. Pariente de primer grado (padre, hermano o hijo) con Neurofibromatosis tipo I según los criterios descritos.

ii. Diagnóstico diferencial:

- a Neurofibromatosis tipo II o central: Cuadro autosómico dominante caracterizado por una edad de inicio más tardía y un cuadro clínico uniforme con afectación del sistema nervioso central predominantemente. Los pacientes presentan neuromas acústicos bilaterales y otros tumores del sistema nervioso central. La mayoría de pacientes tiene 1 ó 2 manchas café con leche o neurofibromas subcutáneos.
- b Síndrome de lentigenes múltiples: Se observan múltiples lentígenes en la piel, los que son de color marrón oscuro, miden hasta 5 mm de diámetro, y se localizan principalmente en la parte posterior del cuello y tronco superior, aunque pueden encontrarse en la cara, cuero cabelludo, palmas, plantas y genitales. Las

membranas mucosas no están comprometidas. Puede observarse hipertelorismo y una facies tosca. Se describen anomalías cardíacas como estenosis pulmonar leve y estenosis subaórtica o cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

- c. Síndrome de McCune-Albright: Se encuentran áreas café con leche y pigmentación oscura con bordes muy marcados e irregulares, generalmente ubicadas a lo largo de la línea media unilateralmente, preferentemente en las zonas glúteas, muslos, espalda y cuello. Cursa con menarquía precoz y desarrollo prematuro de las características secundarias. Los niños afectados presentan pubertad precoz excepcionalmente. Se observan fracturas espontáneas y/o deformidades esqueléticas, sobretudo en las extremidades inferiores, especialmente en el fémur, con displasia fibrosa poliostótica.

VI. EXÁMENES AUXILIARES

Se dispone de pruebas de ADN, pero son usualmente innecesarias para el diagnóstico. Se dispone de pruebas prenatales.

Los exámenes de imágenes contribuyen al diagnóstico de gliomas de la vía óptica.

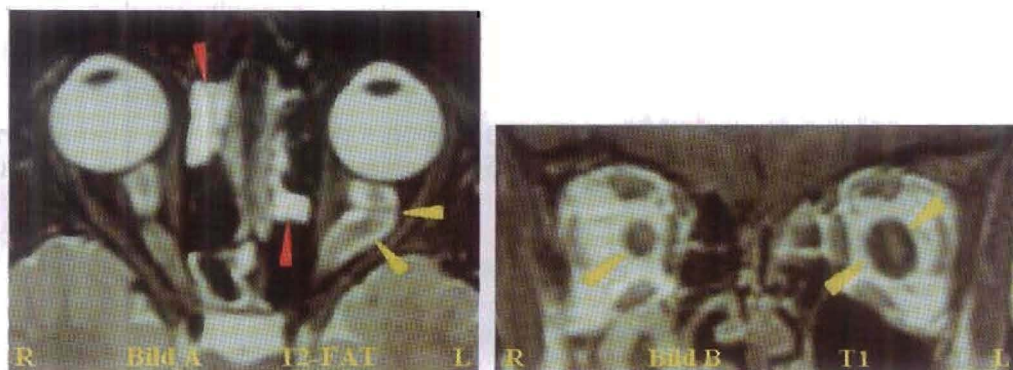


Fig. 8 y 9. RMN demostrando la presencia de glioma del nervio óptico (flecha amarilla). El 55% de casos puede manifestar estrabismo, cefalea, vómitos, baja estatura y síntomas hipotalámicos. Los signos incluyen disminución de la agudeza visual, defecto pupilar aferente, edema y/o atrofia del nervio óptico, defectos campimétricos, proptosis o ptosis, nistagmus asimétrico e hidrocéfalo. Sólo un tercio de los gliomas ópticos en NF I progresan a pérdida de la visión.

Las radiografías de tórax pueden detectar neurofibromas plexiformes mediastinales. El hallazgo de melanosomas gigantes por microscopía electrónica en las biopsias de manchas café con leche es común, pero no patognomónico.

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

i. Cuidados oftalmológicos:

Examen oftalmológico anual desde el nacimiento. Durante la pubertad, embarazo y menopausia los síntomas pueden empeorar.

Prevenir el deterioro visual y ambliopía por alteraciones como neurofibroma plexiforme palpebral, glaucoma, etc.

Observación o excisión de las lesiones tumorales según su gravedad.
Brindar una resolución efectiva sintomática y/o estética al menor costo posible.
Proveer asesoría genética a los pacientes y su entorno familiar.

ii. Manejo interdisciplinario:

Vigilancia de la escoliosis y xifosis en la segunda mitad de la primera década de la vida.
La fijación interna puede ser útil en la prevención de mayores deformidades.
Despistaje de hipertensión arterial durante la adolescencia.
Control neurológico.
Manejo de los problemas de aprendizaje por el déficit intelectual o retardo mental.
Rehabilitación temprana de los problemas esqueléticos.
Tratamiento psicológico.

VIII. COMPLICACIONES

i. Oculares:

Ambliopia y deformidad palpebral por tumores palpebrales, en particular neurofibroma plexiforme
Ceguera por tumores del nervio óptico (glioma) o glaucoma.
Proptosis por glioma o displasia esfenoidal.

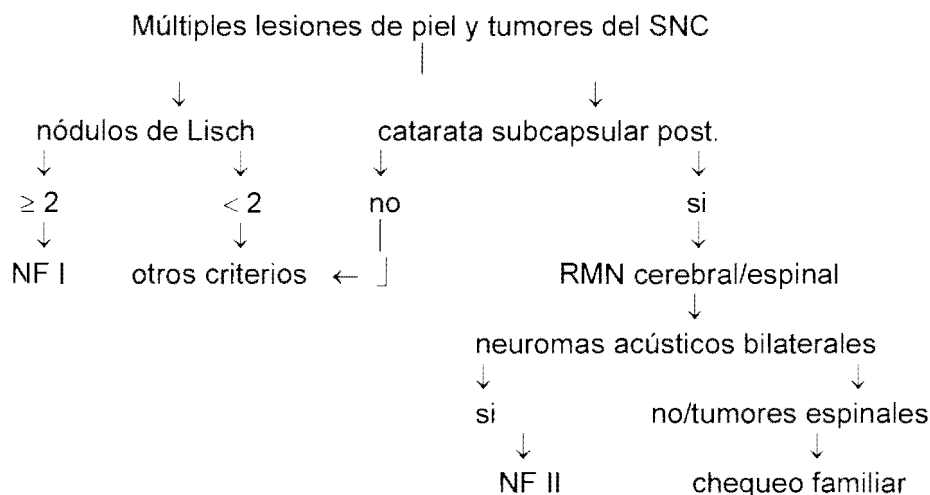
ii. Extraoculares:

Por ser una enfermedad progresiva con morbilidad significativa e incremento en el riesgo de muerte prematura se debe esperar la progresión con el desarrollo de blastomas displásicos en nervios periféricos profundos, nervios simpáticos, raíces espinales, nervios craneales, retina, cerebro o intramedularmente, así como en suprarrenales, riñones y otras ubicaciones. El 5% de casos puede desarrollar malignidades en las ubicaciones previamente mencionadas.
Deterioro neurológico por la aparición de tumores intracraneales.
Deformidades corporales progresivas.

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

No existe el alta. Debido a que la evaluación es multidisciplinaria, puede requerirse la interconsulta con el oncólogo ocular, cirujano plástico ocular, neuro-oftalmólogo, especialista en glaucoma, etc., según los hallazgos oculares, así como pediatras, neurólogos, neurocirujanos, etc.

X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Novice FM, Collison DW, Burgdorf WHC, Esterly NB. Handbook of Genetic Skin Disorders. WB Saunders Company, 1994.
2. Goodman RM, Gorlin RJ. Malformaciones en el lactante y en el niño. Guía ilustrada. Salvat Editores, 1986.
3. Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis. A Handbook for Patients, Families, and Health-Care Professionals. Thieme Medical Publishers Inc, 1990.
4. Pulst SM. Neurofibromatosis. En: Cibis GW, Cibis A, Stass-Isern ML. Decisión Making in Ophthalmology. B.C. Decker, 1993.
5. Fitzpatrick TB: Neurofibromatosis. In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. New York, NY: McGraw-Hill; 1997:458-462.
6. Geeraets W. Ocular syndromes. 2da ed. Lea & Febiger, 1969.
7. Morse RP: Neurofibromatosis type 1. Arch Neurol 1999 Mar; 56(3): 364-365.
8. Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981 Dec 31; 305(27): 1617-1627.
9. Karnes PS: Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. Mayo Clin Proc 1998 Nov; 73(11): 1071-1076.