

Conferencia

Patología de retina en el niño y el adolescente

E. SÁNCHEZ JACOB

Sección de Oftalmología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

1. Desarrollo de la oftalmología pediátrica. Organización de la actividad oftalmológica pediátrica hospitalaria. Trabajo interdisciplinario.
2. Crecimiento del ojo.
3. Maduración visual.
4. La retinopatía del prematuro. Niveles de atención neonatológica.
 - 4.1 Protocolo de exploración. Relación neonatólogo-oftalmólogo.
 - 4.2 Protocolo de tratamiento.
5. El retinoblastoma.
 - 5.1 El pediatra generalista como responsable en la detección del retinoblastoma. Signos de alarma: leucocoria y estrabismo.
 - 5.2 El papel de la genética en la práctica clínica diaria.
6. El desprendimiento de retina en el niño.
 - 6.1 Dificultades en el diagnóstico del desprendimiento de retina en el niño.
 - 6.2 Clasificación etiopatogénica del desprendimiento de retina. Imbricación frecuente de los tres mecanismos.
 - 6.3 La cirugía escleral.
 - 6.4 La vitrectomía. Aspectos anatómicoquirúrgicos diferenciales del ojo del niño.

1. DESARROLLO DE LA OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA

La necesidad de tratar de manera especial la patología oftalmológica del niño se fue asumiendo por subespecialistas pediátricos. En Norteamérica el oftalmólogo pediátrico realiza una residencia íntegra en oftalmología, recibe

un certificado por el American Board of Ophthalmological Surgery y completa un entrenamiento específico en oftalmología pediátrica. Con frecuencia las organizaciones de esta subespecialidad están asociadas a las divisiones estrabológicas, mucho más desarrolladas históricamente. En España existen secciones hospitalarias incardinadas en las divisiones pediátricas de los grandes hospitales.

Organización de la actividad oftalmológica pediátrica hospitalaria. Una visión de conjunto

Una unidad de oftalmología pediátrica atiende integralmente la patología que le es referida por el oftalmólogo generalista o por el pediatra. Se divide en subespecialidades, como polo anterior, glaucoma, estrabismo, órbita, oculoplastia y retina.

Se relaciona con especial frecuencia con la cirugía maxilofacial, neurocirugía y ORL. Se coordinan las cirugías creando unidades para patologías tratables en equipo o con el fin de ahorrar anestesia a un paciente que necesita cirugía secuencial de dos especialistas diferentes. Los anestesiólogos tendrán que asumir retos complejos, por la frecuente necesidad de intervenir a prematuros de muy bajo peso o con patologías intercurrentes.

Los neonatólogos remiten la patología del prematuro. Con frecuencia el prematuro intervenido por el oftalmólogo requiere atención intensiva después de la cirugía.

En la práctica clínica diaria hay comunicación fluida con todas las subespecialidades pediátricas clínicas y quirúrgicas.

El diagnóstico de imagen, electrofisiología y laboratorio forman parte de los estudios habituales en oftalmología.

El personal de enfermería debe tener adiestramiento específico

Los niños con resto visual y ceguera están a cargo de rehabilitadores especializados.

En el caso de pérdida del globo ocular se restaura la órbita y se necesita el concurso de protésicos ocularistas.

2. CRECIMIENTO DEL OJO

El estudio del crecimiento del ojo hasta los años 60 se realizó en cadáveres, de los 60 en adelante por paquimetría y desde los 70 en adelante por ultrasonografía.

Al nacer la longitud axial es de unos 15,5 mm. Y a los 15 años llega a tener entre 23 y 24,5 mm.

El mayor ritmo de crecimiento está entre el nacimiento y los dos años, en los que hay un incremento de 4 mm^(1,2).

En los siguientes 3 ó 4 años el ritmo es de 0,4 mm. Con posterioridad es un milímetro más:

	Volumen	Peso
<i>Neonato</i>	2,8 cc.	3 g
<i>Adulto</i>	6,8-7 cc.	7,5 g

	Superficie
<i>Neonatos</i>	812 mm ²
<i>Adultos</i>	2.450 mm ²

El volumen del segmento anterior es ya el 75-80% del que tendrá de adulto, mientras que el del segmento posterior es sólo la mitad del adulto.

Los cambios más importantes son por la expansión de la esclera que aumenta en los dos primeros meses el 50% del total de la superficie final del ojo.

Respecto a la retina, la periferia está bien desarrollada en el neonato, mientras la mácula es inmadura y va desarrollándose de manera importante hasta los cuatro años de edad.

En el prematuro las dimensiones son muy diferentes, y conocer las peculiaridades anatómicas es de especial relevancia, para no hacer abordajes inadecuados.

Hay una diferencia entre el aspecto oftalmoscópico (aparentemente madura) y el histológico. El proceso de elongación del segmento externo de los conos ocurre lentamente y es el factor anatómico responsable del desarrollo de la agudeza visual central⁽³⁾.

Densidad de conos por 100 milimicras

<i>Recién nacido</i>	18/100
<i>15 meses</i>	22/100
<i>45 meses</i>	31/100
<i>Adulto</i>	42/100

La vascularización de la retina, que aparece en la papila al cuarto mes de gestación, alcanza la *ora serrata* a los nueve meses de ésta por la parte nasal y a los diez por el temporal.

3. DESARROLLO VISUAL

El niño necesita unos requisitos para que se desarrolle la visión binocular en el mayor grado de perfección.

En primer lugar, las imágenes que se proyectan deben ser semejantes en forma, tamaño y color.

Deben proyectarse en los puntos correspondientes de cada ojo. Al aspecto sensorial se le suma el motor, el cual es regido por centros supranucleares.

El recién nacido tiene una agudeza visual muy rudimentaria y no tiene cooperación binocular. Con la maduración neurológica y la experiencia visual va mejorando hasta llegar a la situación del adulto.

Aunque la creencia generalizada es que a los 3-5 años se llega a la agudeza visual del adulto, es frecuente encontrar en la práctica clínica que se alcance los 10-12 años.

Hitos más relevantes en el desarrollo de la visión en el niño.

AV recién nacido	20/400
AV grado adulto	5-10 años
Maduración foveal (oftalmoscópica)	3-6 meses
Acomodación	4 meses
Alineamiento ocular	1-2 meses
Fijación	1-2 meses
Seguimiento	2 meses
Estereopsis ^(4,5)	3-6 meses

Durante el período sensible se pueden modificar la agudeza visual y la sensorialidad. Si las imágenes que recibe cada ojo son distintas se establece un mecanismo de competencia, haciéndose un ojo dominante y suprimiéndose el otro. Si se suprime el mismo ojo acaba haciéndose ambliope.

La plasticidad es máxima en los primeros meses de vida para luego ir disminuyendo. Hasta los 3 años es grande, menor de 3 a 6 y hacia los 12 es muy reducida, haciéndose entonces improbable la recuperación de la ambliopía a partir de esta edad.

En la prevención de la ambliopía la situación ideal sería una primera exploración al neonato, una segunda a los 9 meses y después cada 2 años.

Los planes de salud europeos aconsejan una revisión hacia los 3 y medio o 4 años y una segunda a los seis.

4. LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La historia de la retinopatía del prematuro se remonta a 60 años, período en el que los niños han podido sobrevivir y presentar la patología de la retina inmadura. Fue descrita por Terry⁽⁶⁾

En esta afección retiniana hay un cese de la angiogénesis normal seguida de una vasoproliferación anómala consecutiva a la isquemia retiniana.

Ocurre en retinas inmaduras y durante la aplicación de la oxigenoterapia.

El proceso de neovascularización puede tener un curso regresivo o progresivo, y en ciertos casos abocar a la ceguera por desprendimiento de la retina.

El factor vascular de crecimiento endotelial(VEGF) tiene un papel en la angiogénesis normal y en la neovascularización patológica. Este factor tiene actividad mitogénica y quimiotáctica, la disrupción de la angiogénesis se debe a un proceso de apoptosis. La hipoxia estimula la transcripción de VEGF y la hiperoxia hace que decrezca.

La atención neonatológica se realiza en hospitales con diversos grados de competencia.

CARACTERÍSTICAS DE LOS NIVELES ASISTENCIALES (ESTÁNDARES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA).

- **Nivel I**

Control de gestaciones normales e identificación precoz del riesgo, transporte intraútero, asistencia al trabajo de parto, asistencia a RN normales con cuidados de observación mínimos.

RN con EG ≥ 37 s con peso $\geq 2,500$ gr con trastornos discretos de adaptación tras el nacimiento, historia de factores de riesgo de poca intensidad.

Dotados para resucitación-reanimación y estabilización de RN con problemas vitales durante su hospitalización y posteriormente trasladados. \geq

- **Nivel II**

RN moderadamente enfermos que necesitan técnicas de cuidados medios.

RN con EG ≥ 32 s o peso ≥ 1.500 gr. así como los procedentes de unidades de cuidados intensivos neonatales que hayan superado gravedad.

RN con fototerapia y los intervenidos de cirugía menor

- **Nivel III.** Se responsabilizará de toda la patología con cambios frecuentes clínicos y biológicos con necesidad de métodos diagnósticos y de tratamiento complejos, así como cuidados médicos y de enfermería continuos.

RN con EG < 32 semanas, peso inferior a 1.500g.

RN que presenten patología cardiorrespiratoria grave, convulsiones de difícil control, hipoxia severa, sepsis de RN que necesitan ayuda ventilatoria, alimentación parenteral, cirugía mayor.

Los pacientes con formas activas de RP se derivan a los centros de nivel III con dotación de oftalmología pediátrica y anestesiológica.

Clasificación de la retinopatía del prematuro.

En 1984 se publicó la clasificación internacional de la RP especificando la localización, extensión y grado evolutivo de la enfermedad⁽⁷⁾.

Localización

- *Zona I*, interna, tiene un radio de dos distancias papila-centro de la mácula
- *Zona II*, concéntrica a la anterior y externa, abarca hasta la ora serrata nasal.
- *Zona III* comprende el creciente de retina temporal periférico a la zona II.

Extensión

- Se mide por sectores horarios o en grados de circunferencia.

Grado evolutivo

- *Grado I*: línea de demarcación. Son angioblastos que sufrieron hiperplasia.

- **Grado 2:** cresta monticular. Es la línea de demarcación engrosada. Hay ocasional formación de shunts. Los vasos posteriores a la cresta parecen congestivos.
- **Grado 3:** proliferación fibrovascular extrarretiniana, surge del borde posterior.
- **Grado 4:** desprendimiento subtotal de la retina. En el grado 4A no está la fovea afectada, y en el 4B sí. Hay que describir la extensión del DR
- **Grado 5:** desprendimiento de retina en embudo, con diferentes morfologías.

Un grado aparte es el “plus” que puede adjetivar a cualquiera de los otros grados. El signo es la congestión de los vasos del polo posterior. Se debe a shunt arteriovenoso importante y confiere un tono de actividad y de riesgo.

4.1 Protocolo de exploración de la retina del prematuro (Academia Americana de Pediatría, de Oftalmología y la de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo)

Plantean la primera exploración entre la 4ª y 6ª semanas de vida o entre la 31 y 33 semanas de edad postconcepcional.

Los niños que deben ser explorados son los de menos de 1.500 gramos o 28 semanas de edad gestacional al nacimiento. Los de peso superior, con inestabilidad clínica, a criterio del pediatra. Las exploraciones subsiguientes según los hallazgos (localización y severidad).

Pautas para revisiones oftalmoscópicas en prematuros (Hospital La Paz)

Empezar a la 4ª semana o cuando el niño abandone la unidad de cuidados intensivos si lo hace antes de la 4ª semana.

Si la retina es avascular, sin retinopatía del prematuro detectable. Si los vasos llegan a:

Zona I	Cada semana
Zona II central	Cada semana
Zona II periférica	Cada 2-3 semanas
Zona III	Cada 2-3 semanas

- RP grado 1 y 2 sin plus en zona II o III:
Cada 2 semanas
- RP en zona I o grado >2 en zona II o III:
Cada semana

Factores etiológicos

Oxigenoterapia. No se ha podido establecer una correlación estricta entre *Pa O₂ e incidencia de RP*, aunque históricamente en los primeros tiempos se demostró una correlación entre RP y duración de la oxigenoterapia⁽⁸⁾ y otro estudio entre concentración de oxígeno inspirado e incidencia de RP⁽⁹⁾. Sería a través de la liberación de radicales libres. Para otros investigadores es más bien la isquemia retiniana periférica el mecanismo patogénico⁽¹⁰⁾.

Bajo peso/inmadurez. Aunque está vinculado el bajo peso a la inmadurez retiniana, aquél no es condición suficiente para la RP⁽¹¹⁾.

Iluminación retiniana. Sería a través de liberación de radicales libres en la retina. Los estudios arrojan controversia en este aspecto. Otros factores se resumen en la tabla y siguiente.

Respiratorios	Enfermedad pulmonar crónica, distrés respiratorio del RN, episodios de apnea, anestesia general, ventilación mecánica
Gasométricos	Acidosis, hiper e hipocarbica
Hematológicos	Anemia, transfusiones y exanguinotransfusiones
Cardiológicos	Ductus arterial permeables
Intestinales	Enterocolitis necrotizante
Infecciosos	Septicemia
Cerebrales	Hemorragia periventricular

Se debe asumir que el mecanismo es complejo y multicausal

Profilaxis y tratamientos médicos

1. **Oxigenoterapia.** Existen estudios que muestran que mantener entre 96 y 99% el nivel de Pa O₂ propicia menor progresión hacia la enfermedad “umbral”. El efecto no es excesivamente significativo^(12,13).
2. **Vitamina E.** Históricamente se usó por su efecto antioxidante. Ha sido abandonado.
3. **Corticoides prenatales,** vía maduración del surfactante pulmonar y quizá la maduración retiniana o inhibiendo el proceso de neovascularización⁽¹⁴⁾.
4. **Surfactante pulmonar exógeno,** intentando mejorar las condiciones ventilatorias⁽¹⁵⁾.
5. **Inositol.** Está valorándose su efectividad⁽¹⁶⁾.

4.2 Tratamiento quirúrgico de la RP en el grado III plus. Criterio internacional: enfermedad umbral 5 sectores retinianos de 30°. Detectada la indicación realizar en un plazo de 72 horas.

Indicaciones actuales de tratamiento.

- **Fotocoagulación.**
Enfermedad "umbral" en zona II.
Enfermedad "preumbral" (grado 3+ que no llega a la extensión "umbral").
- **RP en zona I (la que tiene al menos 30 grados del borde de avance de la vascularización en esta zona).**
RP en ojo único (anatómica y/o funcionalmente).
RP en la que existan dudas acerca de su extensión.
RP en la que existan dudas acerca del seguimiento posterior del niño. (Figs. 1 y 2)

Indicaciones de crioterapia

Enfermedad "umbral" en zona II cuando el láser no está disponible o los medios oculares no permiten ver el impacto del láser.

Casos fotocoagulados previamente con progresión a pesar del tratamiento. La idea es conseguir mayor ablación y una retinopexia que impida el desprendimiento.

Indicaciones de la cirugía

El cerclaje está indicado en los grados 4, complementándolo con crioterapia.

Vitrectomía. Indicada en los grados 5.

Existen dos abordajes: "a cielo abierto" y cerrada (a través de la *pars plicata*). En la mayor parte de casos hay que eliminar el cristalino como primer paso de la intervención. En formas poco severas de desprendimiento traccional de la retina posterior podría conservarse el cristalino

5. EL RETINOBLASTOMA

5.1 El papel del pediatra en la detección

El retinoblastoma es un tumor maligno de las células primitivas de la retina sensorial. Aparece en los primeros años de la vida del niño. La incidencia es de 1/15.000 nacimientos⁽¹⁷⁾.

Es el tumor intraocular más frecuente de la infancia. Los bilaterales se diagnostican en promedio a los 12 meses de vida y los unilaterales los 23⁽¹⁸⁾.



Figura 1. ROP 3.

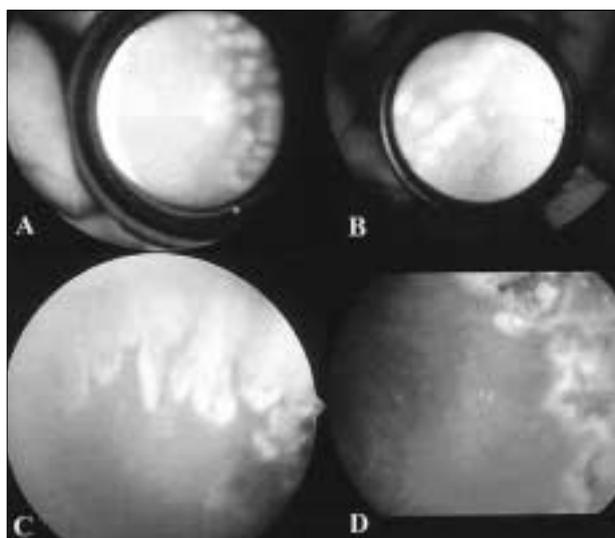


Figura 2. Fotocoagulación.

Un signo de presentación es la leucocoria⁽¹⁹⁾ y significa que el tumor tiene proporciones considerables. Hay una forma de crecimiento exofítica (desprendimiento con áreas sólidas y bolsas de fluido subretiniano) y otra endofítica (hacia el vítreo). Frecuentemente son mixtos. Muy raramente adopta la forma infiltrante difusa con carácter inflamatorio.

El estrabismo es el segundo síntoma de presentación.

Existen formas raras de enmascaramiento (hemofílicos, leucémicos y xantogranuloma juvenil).

Los estudios de imagen definen el proceso tumoral y su extensión. La ecografía informa del volumen (detecta

masas menores de 2 mm.) y de la existencia de calcificación (hasta en un 85-90%). Es inocua y no requiere sedación. La RM tiene menos sensibilidad a la hora de detectar calcio frente a TC, pero es mejor en la valoración de la extensión a coroides y nervio óptico. A parte del diagnóstico inicial se requiere para los controles evolutivos de los casos tratados.

Hay una clasificación histórica de Reese⁽²⁰⁾, muy útil en su momento, aunque con el enfoque actual de terapia quimiorreductora, se ajusta más a la realidad actual una clasificación práctica del retinoblastoma. (Fig. 3 y 4)

Clasificación práctica del retinoblastoma	
Pequeños	< 4,5 mm (3 DP)
Medianos	4,5-12 mm (3 -8 DP)
Grandes	12-18 mm (8-12)
Avanzados	>18 mm (>12 DP)

En la mayor parte de los casos se realiza quimiorreducción(carboplatino, vincristina y etopósido). Se revisa con frecuencia bajo anestesia general realizando tratamientos de consolidación con crioterapia, termoterapia transpupilar, o braquiterapia, según esté indicado. En ocasiones se requiere radioterapia externa o enucleación

5.2 El papel de la genética en la práctica clínica

El retinoblastoma es una mutación del gen Rb, que es un oncogen (gen supresor de tumores en el cromosoma 13q 14^(21,22)). Las primeras hipótesis se deben a Knudson. Hay formas familiares y no familiares.

Las mutaciones somáticas (enfermedad no familiar) producen un solo tumor con afectación uniocular. En la forma familiar la afectación es bilateral y multifocal.

Los familiares de riesgo deben pasar exámenes para descartar retinoblastoma. El consejo genético se realiza en familias seleccionadas y aporta una información que tiene relevancia clínica

5.2.1 Al caracterizar las mutaciones causantes de la enfermedad, se llega a saber qué miembros de la familia son portadores de la mutación y tienen riesgo de desarrollar el tumor. De esta manera los no portadores se ahorran las incómodas exploraciones y en los portadores se extrema la vigilancia, posibilitando un diagnóstico precoz y mayores posibilidades de conservar buena visión⁽²³⁾.

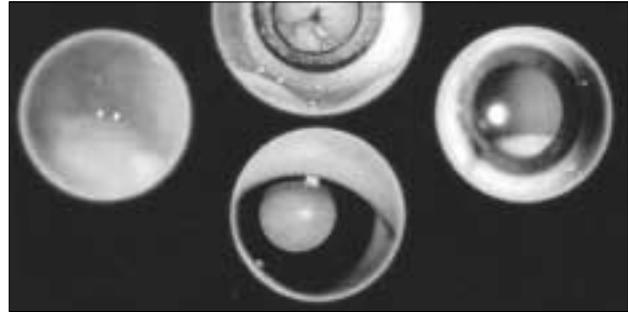


Figura 3. Retinoblastomas.

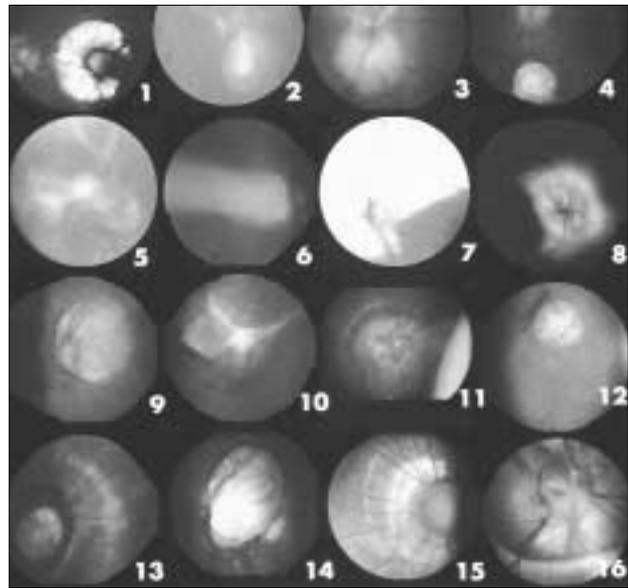


Figura 4. Diagnóstico diferencial de RB.

5.2.2 El diagnóstico molecular aporta información clínicamente relevante a menor coste. Selecciona los pacientes de alto riesgo susceptibles de monitorización convencional⁽²⁴⁾.

5.2.3 El diagnóstico molecular es imprescindible para el consejo genético documentado, que es demandado por los padres de forma creciente.

6. EL DESPRENDIMIENTO DE RETINA

6.1 Dificultades en el diagnóstico del desprendimiento de retina en el niño

El desprendimiento de retina en la infancia es un proceso infrecuente.

Contrastando con esta baja frecuencia existen muchas causas diferentes.

Los mecanismos son traccionales, regmatógenos y exudativos y una combinación secuencial o simultánea de éstos.

En la práctica clínica se llega, en ocasiones, tarde al diagnóstico. Puede apreciarse estrabismo, nistagmus, dificultades en la fijación, o ser un hallazgo casual, tras oftalmoscopia. El niño no relata sus sensaciones visuales hasta que tiene suficiente madurez para expresarse.

En los casos en los que hay factores predisponentes por otra patología ocular o casos hereditarios, se debe prestar atención preventiva.

A partir de los siete años de edad pueden empezar a relatar sus sensaciones de cortina negra, fotopsia y descenso de agudeza y campo visual.

6.2 Clasificación de los desprendimientos de retina

- *Espontáneos*: generalmente por diálisis retinianas
- *Ligados a enfermedades hereditarias*: retinosquisis ligada al sexo, síndrome de Stickler, vitreoretinopatía exudativa familiar (VREF), síndrome de Wagner, síndrome de Marfan síndrome de Ehler Danlos. *Incontinentia pigmenti*, Degeneración vitreo retiniana en copos de nieve.
- *Ligados a anomalías del desarrollo*: miopía magna, catarata congénita, glaucoma congénito, coloboma de coroides, anomalías del nervio óptico, persistencia de vasculatura fetal. retinopatía del prematuro.
- *Traumáticos*: Contusiones, heridas penetrantes, Cuerpo extraño intraocular, Lesiones no accidentales.
- *Traccionales*: Retinopatía del prematuro, *incontinentia pigmenti*, VREF, trauma, toxocariasis
- *Desprendimiento de retina exudativo*: retinopatía del prematuro, enfermedad de Coats, retinosis pigmentaria, Hemangioma capilar de la retina, escleritis posterior, enfermedad de Harada, hemangioma coroideo, retinoblastoma.

Tras la exploración, que en niños pequeños tiene que ser bajo anestesia general, se realiza el tratamiento quirúrgico.

6.3 Cirugía escleral

En los casos en los que se aprecia un desgarro o agujero de localización periférica o ecuatorial, sin proliferación vitreoretiniana importante, se realizan procedimientos extra-esclerales.

La forma de reparar un desprendimiento es obturar todas las soluciones de continuidad.

Se altera la geometría del globo produciendo un efecto de indentación. Se acerca el epitelio pigmentario a la retina emparedándola entre éste y el vítreo denso. Se usan esponjas de silicona ancladas a la esclera con sutura no reabsorbible. La disposición puede ser en meridiano o en paralelo. Para disminuir la tracción puede estar indicado un procedimiento circular, paralelo al ecuador llamado cerclaje. Además hay que generar una adherencia en los bordes de la lesión con crioterapia, o fotocoagulación (la diatermia va teniendo escasas indicaciones). Si la colección de líquido subretiniano es voluminosa, estará indicada la evacuación con una punción escleral. (Figs. 5 y 6)

6.4 Vitrectomía

Está indicada para tratar patología vitreoretiniana de localización muy posterior o macular, cuando existen opacidades vítreas densas (hemorragia, inflamación intensa), proliferación vitreoretiniana y cuerpos extraños intraoculares.

En los prematuros y en la persistencia de vasculatura fetal el único punto de abordaje seguro es a través de la raíz del iris o limbar.

En los casos de proliferación vitreoretiniana el primer paso es la lensectomía.



Figura 5. Cerclaje e implante.



Figura 6. Implantes en meridiano.

Una vez realizada la vitrectomía, si la retina estaba desprendida hay que reaplicarla con líquidos pesados perquirúrgicos y hacer un intercambio líquido gas, con el propósito de taponar durante el período de consolidación de la retinopexia. La posición terapéutica es en decúbito prono, difícilmente tolerada por los niños.

En algunos casos estará indicado usar un líquido pesado que sea tolerado dentro del ojo durante una semana, mientras la cicatriz crece, para luego ser retirado. La posición terapéutica durante la permanencia del líquido pesado es en supino, bastante más asumible.

Las dificultades de mantener una posición de prono mientras una mezcla de gas expansivo y aire sostienen la retina obligará a usar aceite de silicona^(25,26).

El aceite de silicona a largo plazo provoca catarata, opacidad corneal, glaucoma y emulsificación.

La retirada del aceite de silicona para evitar la progresión de efectos secundarios se sigue de recidivas del desprendimiento.

En general, los resultados de la cirugía vitreoretiniana pediátrica arrojan menor tasa de éxito anatómico a largo plazo, cuando se compara con los resultados en adultos en patologías comparables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laresen JS. The sagittal growth of the eye. *Acta Ophthalmologica*. 1971; 49: 872-885.
2. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of human eye. *Arch. Ophthalmol*. 1985; 103: 785-789.
3. Abramov I, Gordon J, Hendrickson A, Hainline L et al. The retina of the newborn human infant. *Science*. 1982; 217: 265-267.
4. Aslin RN, Shea SL, Dumais ST. Stereopsis in human infants. *Science*. 1980; 207: 323-324.
5. Held R, Birch E, Gwiazda J. Stereoacuity of human infants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77: 5572-5574.
6. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystallin lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 1409-1423.
7. ICROP Panel. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74 (1): 127-33.
8. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative study of Retrolental Fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1955; 59: 15-24.
9. Lanman JT. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy *JAMA* 1954; 155: 223-225.
10. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68: 137-180.
11. Harden AF. retinopathy of prematurity.- A long term follow-up. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 717-719.
12. The STOP-ROP Multicenter Study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP). A randomized, controlled trial. I. Primary outcomes. *Pedia*. 2000; 105: 295-310.
13. Gaynon MW, Stevenson DK. What can we learn from STOP-ROP and earlier studies? *Pediatrics* 2000; 105: 420-422.
14. Higgins RD, Mendelsohn AL, De Feo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal Dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 601-605.
15. Kennedy J, Todd DA, walls J, John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 31/2 years pre and post-surfactant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 282-292.
16. Friedman CA, Mc Vey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM, Robbins KK, Miller CJ, Rawson JE. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity. A prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 79-86.
17. Pendergrass T, Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1204-10.
18. Tamboli A, podgor M, Horm J. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 (1): 128-32.
19. Abramson D. Retinoblastoma: diagnosis and management. *CA Vancer J Clin* 1982; 32: 130- 140.
20. Reese A, Ellsworth R. Evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology*. 1963; 67: 164-72.
21. Friend S, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.
22. Sellers W, Kaelin W. Role of the retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(11): 3301-12.
23. Yandell DW, Campbell TA, Dayton SH, Petersen R, Walton D, Little JB, Mc Conkie- Rossel A, Buckley EG, Dryja TP (1989). Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to the genetic counseling. *New Engl. J. Med*. 321: 1689-1695.
24. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS (1996). Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am. J. Hum. Genet*. 59: 301-307.
25. Moisseiev J, Vidne O, Treister G. Vitrectomy and silicone oil injection in pediatric patients. *Retina*. 1998; 18: 221-227.
26. Ferrone Pj, Mc Cuen BW, de Juan E Jr, Machemer R. The efficacy of silicone oil for complicated retinal detachments in the pediatric population. *Arch. Ophthalmol*. 1994; 112(6): 773-777.