

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV**

# **10 | Lesiones pigmentadas del fondo de ojo**



GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

# 10 | Lesiones pigmentadas del fondo de ojo

## Coordinador y autor

---

### **José García Arumí**

Instituto de Microcirugía Ocular (IMO), Barcelona.  
Hospital Universitario Valle Hebrón, Barcelona.

## Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2012

Este documento debe ser citado como: Guía de lesiones pigmentadas del fondo de ojo "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es)

Copyright © 2012, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: M-6540-2012

ISBN: 978-84-615-7415-5

Maquetación e impresión: CF Comunicación

## Grupo de trabajo

---

### **Anna Boixadera Espax**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **José María Caminal**

Hospital Universitario de Bellvitge.  
Centro Médico Teknon, Barcelona.

### **Laura Distefano**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **Francisco J. Rodriguez**

Director Científico  
Fundacion Oftalmologica Nacional  
Bogota, Colombia

### **Miguel A. Zapata Victori**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **Carme Macià Badia**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **Tirso Alonso Alonso**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **Vicente Martínez-Castillo**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

### **Daniel Velázquez Villoria**

Hospital Universitario Valle Hebrón.  
Barcelona

## Revisores externos

---

### **Mario Saravia**

Jefe de Servicio Hospital Universitario Austral,  
Buenos Aires.

### **José Luis Encinas**

Jefe de Servicio Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

### **Maria Antonia Saornil**

Hospital Clínico Universitario Ramon y Cajal  
Valladolid

### **Juan David Bravo Acosta**

Clínica Oftalmológica de Medellín,  
Colombia

## Objetivos de la Guía



El objetivo de esta guía consiste en ofrecer un esquema diagnóstico y terapéutico de las lesiones pigmentadas de fondo de ojo, con especial énfasis en el melanoma maligno de coroides, dados su potencial metastásico y mortal.

Las recomendaciones aquí reflejadas se basan en la evidencia científica demostrada en publicaciones recientes. Con este fin se han revisado los artículos científicos más relevantes, basados en estudios en un gran número de pacientes, así como protocolos existentes de otras sociedades científicas.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación mencionados en este texto se basan en los publicados por la US Agency for Health Research and Quality:

### **Nivel de evidencia 1:**

**1a:** La evidencia proviene de metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

**1b:** La evidencia proviene de al menos un ensayo controlado aleatorizado.

### **Nivel de evidencia 2:**

**2a:** La evidencia proviene de al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

**2b:** La evidencia proviene de al menos un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.





### **Nivel de evidencia 3:**

La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

### **Nivel de evidencia 4:**

La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

### **Grado de Recomendación:**

**A:** Basada en un nivel de evidencia 1. *Extremadamente recomendable.*

**B:** Basada en un nivel de evidencia 2. *Recomendación favorable.*

**C:** Basada en un nivel de evidencia 3. *Recomendación favorable pero no concluyente.*

**D:** Basada en un nivel de evidencia 4. *Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.*

## Lista de abreviaturas



|                |                                                                           |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGF:</b>    | Angiografía fluoresceínica                                                |
| <b>AV:</b>     | Agudeza visual                                                            |
| <b>BCNU:</b>   | 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea                                       |
| <b>BDUMP:</b>  | Proliferaciones melanocíticas uveales difusas bilaterales paraneoplásicas |
| <b>CHPRE:</b>  | Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina               |
| <b>CMV:</b>    | Citomegalovirus                                                           |
| <b>COMS:</b>   | Collaborative Ocular Melanoma Study                                       |
| <b>COX-2:</b>  | Ciclooxygenasa-2                                                          |
| <b>DMAE:</b>   | Degeneración macular asociada a la edad                                   |
| <b>EPR:</b>    | Epitelio pigmentario de la retina                                         |
| <b>FSR:</b>    | Fluido subretiniano                                                       |
| <b>GM-CSF:</b> | Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos               |
| <b>ICG:</b>    | Angiografía con verde indocianina                                         |
| <b>OCT:</b>    | Tomografía de Coherencia Óptica                                           |
| <b>PAAF:</b>   | Punción aspiración con aguja fina                                         |
| <b>PET:</b>    | Tomografía por emisión de positrones                                      |
| <b>RM:</b>     | Resonancia magnética                                                      |
| <b>TC:</b>     | Tomografía computarizada                                                  |
| <b>TTT:</b>    | Termoterapia transpupilar                                                 |
| <b>UV:</b>     | Ultra Violeta                                                             |





## **Declaración de conflicto de interés de los participantes**



Los autores de esta Guía de Práctica Clínica de LESIONES PIGMENTADAS DEL FONDO DE OJO declaran no tener ningún interés comercial o económico en ninguno de los productos mencionados en el texto.

Ninguno de los autores mantiene dependencia, o relación económica, con las empresas farmacéuticas implicadas en la fabricación y/o comercialización de los productos farmacológicos mencionados en la Guía.

# Índice de contenidos



|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| <b>Lesiones pigmentadas no tumorales del fondo de ojo</b> | 8  |
| <b>Hipertrofia congénita del EPR</b>                      | 8  |
| <b>Hipertrofia adquirida del EPR</b>                      | 9  |
| <b>Nevus coroideo</b>                                     | 14 |
| <b>Clínica</b>                                            | 14 |
| <b>Variantes clínicas del nevus</b>                       | 15 |
| <b>Factores de riesgo de malignización/Melanocitosis</b>  | 16 |
| <b>Melanocitoma</b>                                       | 22 |
| <b>Hamartoma combinado de retina y EPR</b>                | 27 |
| <b>Hamartoma del EPR</b>                                  | 33 |
| <b>Melanoma de coroides</b>                               | 37 |
| <b>Epidemiología</b>                                      | 37 |
| <b>Genética</b>                                           | 38 |
| <b>Exploración</b>                                        | 39 |
| <b>Estudio Sistémico</b>                                  | 43 |
| <b>Tratamiento</b>                                        | 52 |
| <b>Sistémico</b>                                          | 52 |
| <b>Braquiterapia</b>                                      | 53 |
| <b>Termoterapia Transpupilar</b>                          | 60 |
| <b>Endorresección</b>                                     | 61 |
| <b>Enucleación</b>                                        | 63 |





## Lesiones pigmentadas no tumorales del fondo de ojo

### Hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (CHRPE)

---

Se trata de una lesión pigmentada, bien definida y plana de un tamaño de menos de 1 diámetro de disco a 10 mm o más. La coloración es variable de marrón oscuro a casi negro. Es una lesión asintomática detectada durante un examen oftalmológico de rutina, típicamente se detecta a la década de los 10-20 años. En los pacientes más jóvenes la hipertrofia congénita del EPR aparece negra de forma homogénea, en cambio en individuos de edad más avanzada aparecen focos de despigmentación (lacunas). Clínicamente la retina sobre la lesión y su vascularización son normales en la mayoría de los casos, ocasionalmente se observa en la biomicroscopia áreas de pigmentación intrarretiniana en los márgenes de la lesión<sup>1</sup>. En muchos casos la lesión puede crecer, pueden agrandarse las áreas de despigmentación, y pueden aparecer zonas de despigmentación adyacentes a la lesión<sup>1,2</sup>. Cuando se juntan varias lesiones de diferente tamaño se asemejan a la huella de un animal y se denominan también en “huella de oso”.

A nivel angiográfico la hipertrofia del EPR bloquea la fluorescencia coroidea, aumentando el contraste de la vasculari-

zación retiniana. Se ha descrito fuga de fluoresceína a través de los vasos retinianos que pasan sobre la lesión, pero no es así en la mayoría de los casos<sup>3</sup>. El electrooculograma y electroretinograma no muestran alteraciones funcionales<sup>1</sup> (nivel de evidencia 3).

Excepto cuando la lesión afecta la mácula, los pacientes con hipertrofia del EPR no tienen ningún síntoma visual relacionado con la visión. A nivel del campo visual se puede observar un escotoma que corresponde en tamaño y localización a la lesión pigmentada; suele tratarse de un escotoma relativo en los pacientes jóvenes y absoluto en aquellos de mayor edad<sup>1</sup> (nivel de evidencia 3) .

El principal diagnóstico diferencial es con el melanoma maligno de coroides, la principal diferencia está en la demarcación de la CHRPE con respecto al melanoma y que las lesiones malignas son elevadas, con los bordes no bien demarcados y puede crecer en 3 dimensiones (nivel de evidencia 4).

A nivel histopatológico encontramos una capa de células del epitelio pigmentario de la retina hipertrofiadas, densamente empaquetadas con gránulos de pigmento grandes y redondos. También



se han descrito casos en los que se encuentran múltiples capas de células hipertrofiadas. La coriocapilar y la coroides son normales bajo la lesión. La transición desde el EPR normal a la lesión es brusca. Sí que encontramos degeneración de la capa de fotorreceptores sobre la lesión de CHRPE, más acusada en personas de mayor edad. Las otras capas retinianas incluyendo la vascularización retiniana son normales<sup>1,4</sup> (nivel de evidencia 3).

La etiología del CHRPE es desconocida<sup>5</sup>. Dado que en la gente joven se observa un escotoma relativo a nivel de la lesión de CHRPE por una degeneración leve de los fotorreceptores y en pacientes de mayor edad se observa un escotoma absoluto por degeneración más avanzada de la capa de fotorreceptores, se piensa que la anomalía inicialmente se encuentra únicamente en las células del EPR. Así la capa anormal del EPR hipertrofiada sería incapaz de mantener la integridad de los fotorreceptores y esto produciría su degeneración progresiva<sup>1</sup>. Estas células del EPR hipertrofiadas pueden contener numerosos macromelanosomas, lo cual sugiere una función catabólica anormal, lo que resultaría no solo en la degeneración de fotorreceptores sino también en la muerte de las células del EPR y así la formación de áreas de despigmentación<sup>6</sup>.

Las lesiones múltiples o bilaterales de CHRPE están asociadas al síndrome de Gardner, una enfermedad autosómica dominante caracterizada por poliposis adenomatosa, hamartomas de los tejidos óseos y tumefacción de tejidos blandos<sup>7,8</sup>. En familiares de enfermos con síndrome de Gardner la visualización de la CHRPE sirve de confirmación de la enfermedad antes de que aparez-

can otras tumoraciones extraoculares. Los pólipos adenomatosos a nivel del intestino generalmente aparecen durante la tercera década de la vida y siempre progresan a adenocarcinomas en la quinta década. Las lesiones fundoscópicas se detectan incluso en niños menores de un año (nivel de evidencia 3).

## Hipertrofia adquirida del epitelio pigmentario de la retina

---

La hipertrofia adquirida del EPR es un cambio del envejecimiento y degeneración que aparece con frecuencia en la periferia, muchas veces en un patrón reticular. Histopatológicamente se caracteriza por células grandes y por gránulos de melanina esféricos. A diferencia de la hipertrofia congénita que pueden ser lesiones múltiples, la hipertrofia adquirida característicamente es una lesión única<sup>9</sup>.

Comúnmente la encontramos asociada a lesiones coroideas: frecuentemente en los márgenes de las degeneraciones en empalizada, también asociada a infartos coroideos y a neovascularización coroidea, desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina y ya en fases más avanzadas de degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular en cicatrices disciformes<sup>9</sup>.

La hipertrofia habitualmente se ve inmediatamente posterior a la ora serrata. Se ven características histopatológicas similares en la hipertrofia congénita del EPR (pigmentación agrupada o "huellas de oso").

También podemos encontrar hipertrofia adquirida del EPR de localización peripa-



pilar en forma de creciente peripapilar pigmentada. Estos casos son más frecuentes en pacientes miopes y pueden estar asociados a pérdida del campo visual en pacientes glaucomatosos<sup>10</sup>.

### **Hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina**

Es una forma frecuente de lesión pigmentada no tumoral, se trata de una proliferación reactiva y benigna del EPR en respuesta a traumatismos, inflamación y toxicidad medicamentosa. La encontramos como una lesión irregular focal de color café a negro. Puede acompañarse de atrofia coriorretiniana adyacente y raramente encontramos la hiperplasia solamente a nivel subretiniano ya que tiende a migrar a capas retinianas y a nivel perivascular. Puede acompañarse también de hipertrofia adquirida del EPR. La distribución es más amplia que la CHRPE. Durante el seguimiento las lesiones suelen ser estables, sin presentar cambios significativos (nivel de evidencia 3)<sup>11</sup>.

Encontramos focos de hiperplasia del EPR ya sean únicos y múltiples asociados a: cicatrices ya sean infecciosas como por ejemplo por toxoplasmosis,

retinitis por CMV, histoplasmosis, sífilis, tuberculosis; cicatrices de fotocoagulación láser; cicatrices disciformes o desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina en pacientes con DMAE; cicatrices por cierre del agujero macular<sup>12</sup>; telangiectasias yuxtafoveales; miopía degenerativa en forma de mancha de Fuchs o lacquer cracks; oclusiones venosas; estrías angioides; enfermedades hereditarias como la coroideremia o las distrofias maculares; enfermedad de Coats, en forma de lesiones nodulares disciformes submaculares; y en la retinopatía de células falciformes en forma de "black sunburst"<sup>13</sup>.

Cuando son estimuladas por una tracción crónica de bajo grado, las células del EPR proliferan de forma anormal. Se puede ver hiperplasia difusa del EPR acabalgada sobre la ora serrata con dimensiones que corresponden aproximadamente a la base del vítreo o que aparecen de forma focal en la pars plana y en la retina periférica, especialmente en las zonas de tracción focal, como los penachos vitreoretinianos y la degeneración en enrejado<sup>14</sup>. También aparecen zonas de hiperplasia del EPR en desprendimientos de retina crónicos formando la línea de demarcación.

# Resumen



- **Hipertrofia congénita del EPR:**

- Lesión congénita relativamente frecuente
- Clínicamente caracterizada por una mancha plana negra de hasta 10 mm de diámetro.
- Es frecuente que presente lacunas centrales o zonas periféricas con pigmentación menos densa.
- Generalmente esta tumoración benigna puede ser distinguida del nevus coroideo y del melanoma maligno por la exploración fundoscópica.
- Puede presentarse de forma esporádica o asociada al síndrome de Gardner, en este caso de forma bilateral o múltiple.

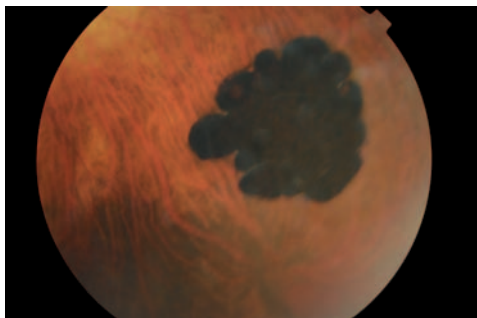
- **Hipertrofia adquirida del EPR**

- Lesión única
- Comúnmente asociada a lesiones coroideas
- Localización:
  - o peripapilar (creciente peripapilar pigmentada)
  - o periférica

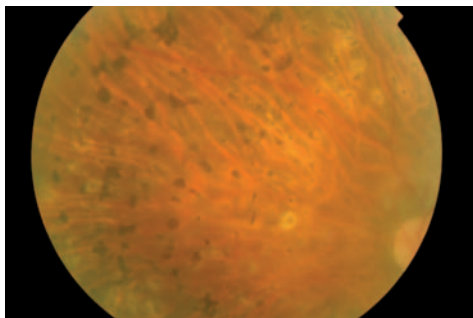
- **Hiperplasia del EPR**

- Proliferación reactiva benigna del EPR
- Frecuente
- Lesión irregular focal de color negro a marrón perivascular con atrofia adyacente
- En respuesta a:
  - o Trauma
  - o Toxicidad farmacológica
  - o Inflamación no infecciosa
  - o Inflamación infecciosa

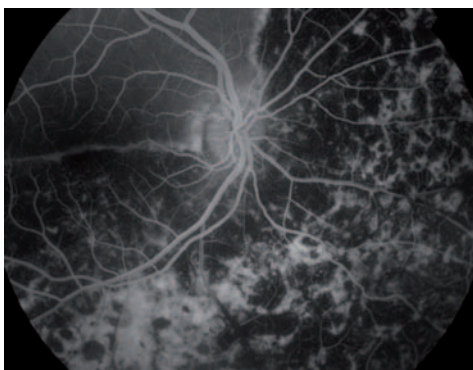
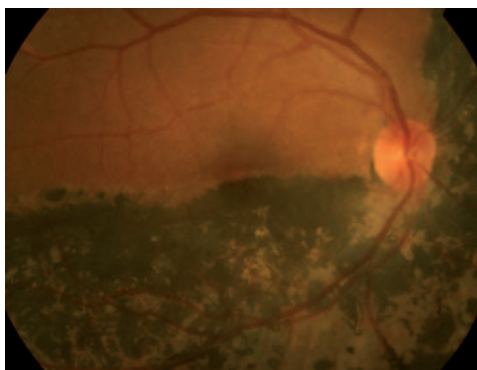




**Figura 1.** Lesión pigmentada bien definida, homogénea y plana en la periferia retiniana compatible con hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.



**Figura 2.** Paciente con retinopatía diabética proliferativa panfotocoagulada que muestra hiperplasia del EPR en las cicatrices del láser.



**Figura 3a:** Hiperplasia de EPR secundaria a desprendimiento de retina crónico. **3b:** AGF que muestra áreas moteadas de hiper e hipofluorescencia.

## Bibliografía



1. Buettner, H., *Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium*. Am J Ophthalmol, 1975. **79**(2): p. 177-89.
2. Chamot, L., L. Zografos, and G. Klainguti, *Fundus changes associated with congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium*. Am J Ophthalmol, 1993. **115**(2): p. 154-61.
3. Cleary, P.E., Z. Gregor, and A.C. Bird, *Retinal vascular changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium*. Br J Ophthalmol, 1976. **60**(7): p. 499-503.
4. Kurz, G., Zimmerman LE, *Vagaries of the retinal pigment epithelium*. Int Ophthalmol Clin, 1962. **2**: p. 441-464.
5. Champion, R. and B.C. Daicker, *Congenital hypertrophy of the pigment epithelium: light microscopic and ultrastructural findings in young children*. Retina, 1989. **9**(1): p. 44-8.
6. Lloyd, W.C., 3rd, et al., *Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Electron microscopic and morphometric observations*. Ophthalmology, 1990. **97**(8): p. 1052-60.
7. Gardner, E.J. and R.C. Richards, *Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis*. Am J Hum Genet, 1953. **5**(2): p. 139-47.
8. Gardner, E.J. and F.E. Stephens, *Cancer of the lower digestive tract in one family group*. Am J Hum Genet, 1950. **2**(1): p. 41-8.
9. Shields, J.A., C.L. Shields, and A.D. Singh, *Acquired tumors arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(5): p. 637-41.
10. Yasuzumi, K., et al., *Peripapillary crescent enlargement in highly myopic eyes evaluated by fluorescein and indocyanine green angiography*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(9): p. 1088-90.
11. Olsen, T.W., et al., *Idiopathic reactive hyperplasia of the retinal pigment epithelium*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(1): p. 50-4.
12. Pilyugina, S.A., et al., *Macular hole with retinal pigment epithelium hyperplasia simulating neoplasm*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2006. **37**(6): p. 484-5.
13. Laatikainen, L., *Diffuse chronic retinal pigment epitheliopathy and exudative retinal detachment*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1994. **72**(5): p. 533-6.
14. Balashevich, L.I. and Z.A. Kaverina, *[Retinal pigment epithelium hyperplasia in combination with other neoplasms of the fundus oculi]*. Vestn Oftalmol, 1982(2): p. 64-6.





## Nevus Coroideo

Es el tumor intraocular más común<sup>1</sup>. Suele ser aparente en adultos jóvenes y es raro en niños. La estimación de la prevalencia ha sido variable: en el Blue Mountain Eye Study<sup>2</sup> se encontró una prevalencia del 7% en población blanca de edad avanzada.

Los nevus están compuestos por melanocitos atípicos uveales de apariencia benigna.

### Clínica

La mayoría son ASINTOMÁTICOS y son hallazgos casuales durante una exploración oftalmológica. Según Shields y cols<sup>3</sup> puede existir pérdida de visión en un 2% de los nevus extrafoveales y en un 26% de los subfoveales a los 15 años de seguimiento, sobretodo si presentan pigmento anaranjado en superficie, desprendimiento del epitelio pigmentario o edema foveal.

También pueden inducir defectos de campo visual en un 38% de los casos,<sup>4</sup> posiblemente por cambios secundarios en los fotorreceptores, edema o adelgazamiento retiniano. Estos hallazgos han sido observados con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).<sup>5</sup>

### Fondo de ojo

Masa plana o ligeramente sobreelevada pigmentada (Figura 1) o más raramente amelanótica (Figura 2) de bordes más o menos bien definidos localizada en polo posterior. El diámetro suele oscilar entre 1.5 y 5 mm y el grosor suele ser inferior a 2 mm. Son frecuentes las drusas en superficie (en un 50% de los casos aproximadamente<sup>6</sup>) e indican cronicidad y que se trata de un tumor inactivo. También asocian con frecuencia alteración del epitelio pigmentario en forma de atrofia, hiperplasia o metaplasia fibrosa.

El pigmento anaranjado en superficie o la presencia de fluido subretiniano asociado son datos a favor de que existe crecimiento del nevus. La asociación de neovascularización coroidea o desprendimiento del epitelio pigmentario es rara.<sup>7</sup>

El riesgo de malignización es mayor a mayor edad siendo de 1:3664 a los 80 años (un 1% de media a lo largo de la vida)<sup>2</sup>. Es importante conocer que puede existir crecimiento del nevus sin que se asocie a malignización del mismo y ocurre en un 30% de los casos a los 15 años de seguimiento, con una velocidad media de crecimiento de 0.06



mm/año. El crecimiento es más común en pacientes de menos de 40 años (54%) que en pacientes de más de 60 años (19%).<sup>8</sup>

### Pruebas complementarias

En la angiografía fluoresceínica el nevus varía de una lesión hipofluorescente en casos de lesiones pigmentadas de pequeño tamaño a lesiones hiperfluorescentes en caso de lesiones menos pigmentadas y de mayor tamaño. Si existen drusas las veremos hiperfluorescentes en tiempos tardíos y también puede existir hiperfluorescencia por defectos del EPR.

La ecografía modo B tiene poco valor diagnóstico si la lesión es mínimamente sobreelevada pero es de utilidad para medir el grosor basal.

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) no tiene valor diagnóstico en si misma pero es útil para detectar pequeñas cantidades de fluido subretiniano, edema macular quístico, alteración del EPR asociado, desprendimiento del epitelio pigmentario o neovascularización coroidea<sup>5</sup>.

### Variantes clínicas del nevus:

- **Nevus amelanótico** puede presentar un diagnóstico diferencial más complejo con metástasis coroideas o hemangioma circunscrito de coroides.
- **Halo nevus** presenta una porción central pigmentada con una anillo periférico hipopigmentado amarillento. Algunos pacientes con halo nevus tienen antecedentes de melanoma cutáneo<sup>9</sup>.

- **Nevus multifocales** aparición simultánea de varios nevus.

- **Nevus Gigante.**

### Nevus gigante

Se definen como nevus de diámetro superior a 10 mm (Figura 3). Son raros, con una incidencia entre 1.5%-8%.<sup>2,10</sup>

Existe dificultad en diferenciarlos de los melanomas de coroides pequeños (el estudio COMS definió el melanoma de coroides pequeño : diámetro 6.5-16 mm y altura 1-3 mm).

Presentan con frecuencia hallazgos retinianos asociados sugestivos de estabilidad de la lesión<sup>10</sup>: 81% drusas, 15% hiperplasia EPR o metaplasia fibrosa. Los factores de riesgo de crecimiento son infrecuentes: 1% fluido subretiniano, 1% pigmento anaranjado, 7% síntomas.

El riesgo de malignización es de un 18% a 10 años, por este motivo en este tipo de nevus se debe maximizar el seguimiento.

### Nevus con fluido subretiniano

Entidad poco frecuente, alrededor de un 2%<sup>11</sup>. Es marcador de actividad tumoral y factor de riesgo de crecimiento, puede regresar espontáneamente.

Se han realizado múltiples tratamientos para conseguir la reabsorción del fluido: Observación, Terapia Fotodinámica, Termoterapia Transpupilar, inyección intravítrea de gas expansible, fotocoagulación con láser verde.

En nuestra serie de 17 casos de nevus (Figura 4 a 7) con fluido subretiniano



asociado, la media de diámetro fue 4.5 mm y la altura de 1.23 mm. En este grupo de pacientes se evaluó el tratamiento con Terapia Fotodinámica (TFD). La necesidad de retratamiento es frecuente, con una media de sesiones de TFD de 1.41 por paciente. Se ha observado buena respuesta funcional a TFD con una mejoría de agudeza visual media previa al tratamiento de 20/80 a un agudeza visual media posterior al tratamiento de 20/60. En el 100% de los casos disminuyó el fluido subretiniano, desapareciendo por OCT en el 53% de los pacientes. En un 18% de los pacientes se observó evolución hacia melanoma. En consecuencia, la TFD es un método efectivo en la reducción del FSR en el nevus de coroides, pero no previene la transformación en melanoma.

### Diagnóstico diferencial

Lo realizaremos con:

- Hipertrofia congénita del EPR
- Metástasis Coroideas
- Hemangiomas de Coroides
- Melanoma de Coroides pequeño

### Seguimiento:

Cada 6 meses con exploración oftalmológica y/o ecografía modo-B (en lesiones sobreelevadas para medir el grosor).

El principal indicador de malignidad es el CRECIMIENTO del nevus. Por este motivo, en el seguimiento de un nevus es importante evaluar los factores de riesgo de crecimiento.

### Factores de riesgo de crecimiento de un nevus

Existen 7 factores predictivos de malignización en base a una publicación de Shields y cols. del año 2009 <sup>12,13</sup>.

Hay una regla nemotécnica **“To find a small ocular melanoma using helpful hints”**. Están analizados en el capítulo de melanoma de úvea.

***Si hay >3 de los factores de riesgo, el riesgo de crecimiento es un 50% superior*** <sup>14,15</sup>

### Nevus coroideo y enfermedad sistémica

#### NEUROFIBROMATOSIS

Con frecuencia presentan nevus uveales ya que el origen de los melanocitos en la cresta neural es común a la de otros tumores presentes en esta facomatosis.

#### SÍNDROME DEL NEVUS DISPLÁSICO

Reese<sup>16</sup> describió la asociación de nevus cutáneos y uveales. Existe un riesgo aumentado de melanoma cutáneo y en algunos tipos de melanoma de úvea.

#### PROLIFERACIONES MELANOCÍTICAS UVEALES DIFUSAS BILATERALES PARANEOPLÁSICAS (BDUMP)

Síndrome paraneoplásico raro descrito en pacientes mayores con carcinomas sistémicos. Está en discusión si son lesiones malignas. Presentan nevus bilaterales.

## Resumen

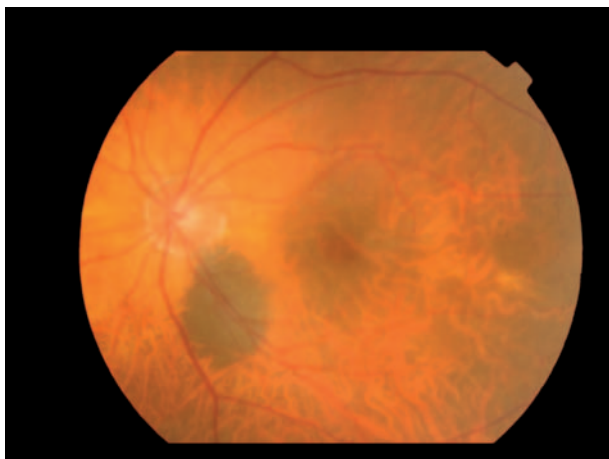


- Los nevus son tumores intraoculares benignos y frecuentes.
- Es importante diferenciarlos de melanomas de coroides pequeños.
- El seguimiento con retinografías es esencial para detectar cambios en el tamaño y aparición de nuevos factores de riesgo de crecimiento que aumenten el riesgo de malignización.
- Puede existir un crecimiento lento a largo plazo sin que signifique malignización, especialmente en pacientes jóvenes. Se debe advertir a los pacientes con un nevus, especialmente si es subfoveal, de la posibilidad de pérdida progresiva de visión central a largo plazo por presencia de fluido subretiniano.

### NIVELES DE EVIDENCIA

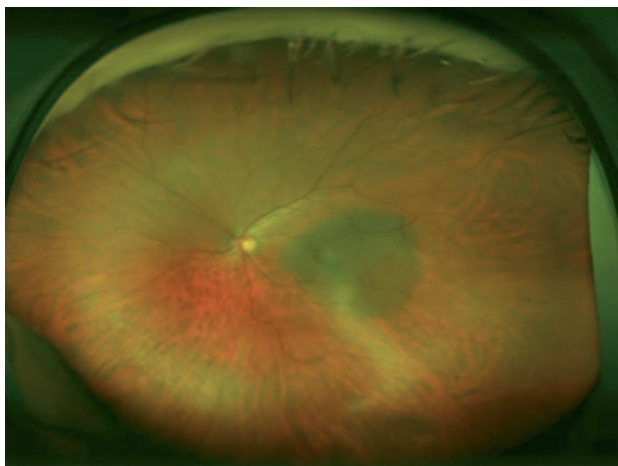
Todas la publicaciones que hacen referencia al diagnóstico, evolución y factores de riesgo de malignización de los nevus tienen un nivel de evidencia 3 con un Grado de Recomendación C.



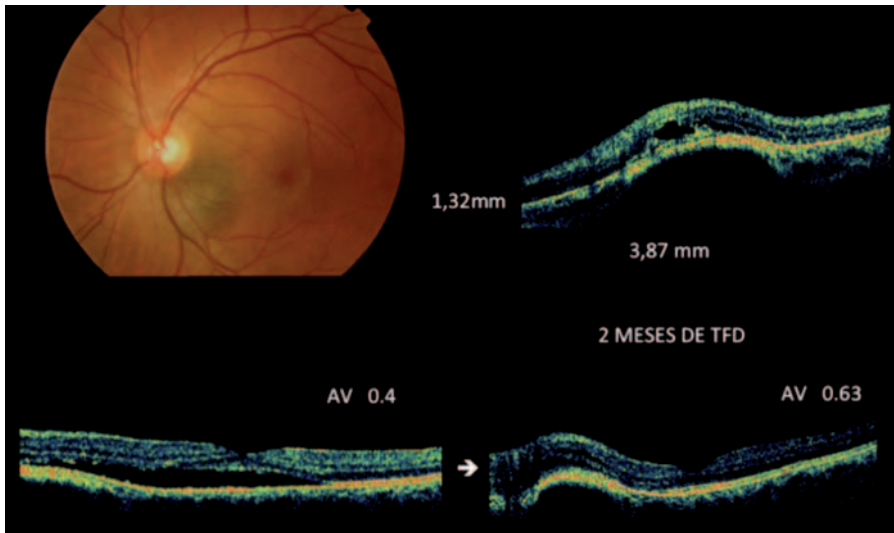


**Figura 1.** Retinografía en la que se observa un nevus coroideo en la arcada temporal inferior. Se trata de una tumoración pigmentada plana de 2 mm de diámetro.

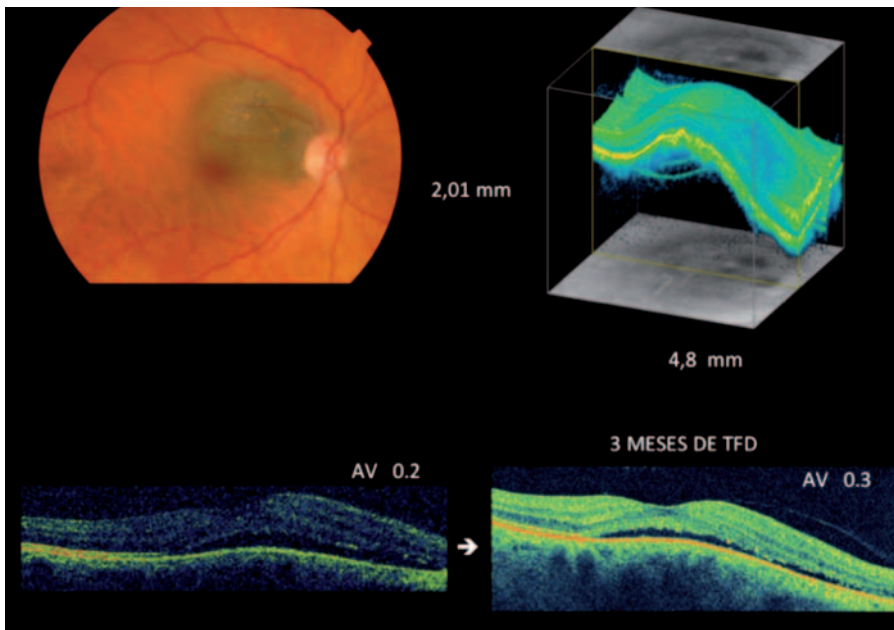
**Figura 2.** Retinografía en la que se observa un nevus coroideo amelanótico en polo posterior yuxtapapilar con discreta alteración del epitelio pigmentario asociado en superficie.



**Figura 3.** Retinografía de un nevus gigante.

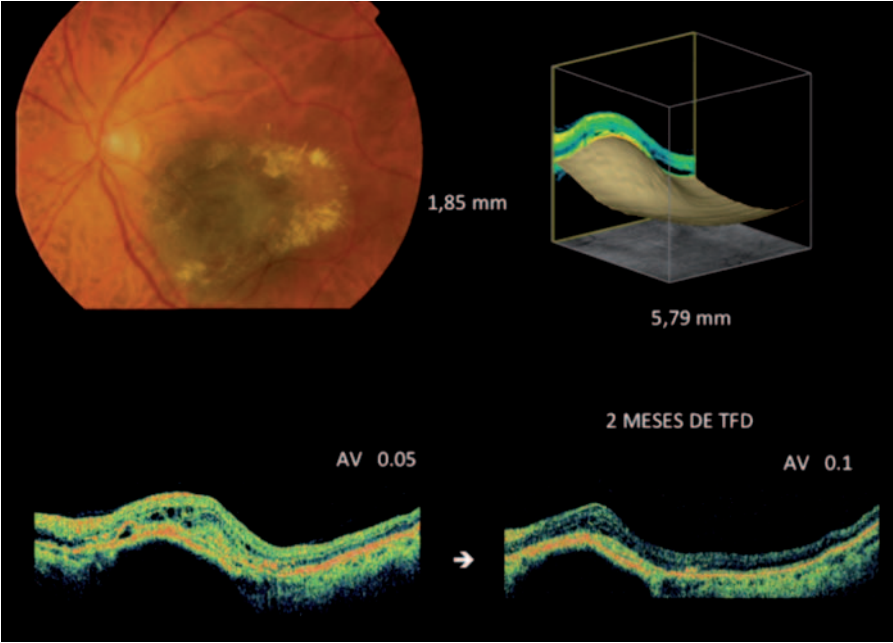


**Figura 4.** Paciente de 58 años de edad con un nevus coroideo con un grosor de 1.34 mm, agudeza visual de 0.4 y fluido subretiniano asociado en la Tomografía de Coherencia Óptica que fue tratado con Terapia Fotodinámica observándose resolución completa del fluido subretiniano a los 2 meses y mejoría de agudeza visual a 0.63.

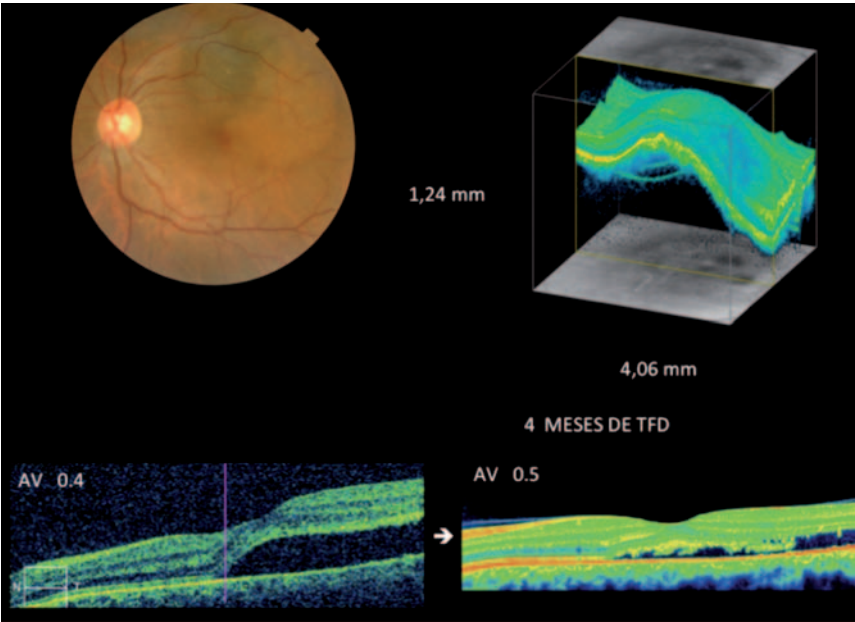


**Figura 5.** Paciente de 50 años de edad con un nevus coroideo con un grosor de 2.01 mm, agudeza visual de 0.2 y fluido subretiniano asociado en la Tomografía de Coherencia Óptica que fue tratado con Terapia Fotodinámica observándose resolución parcial del fluido subretiniano a los 3 meses y mejoría de agudeza visual a 0.3.





**Figura 6.** Paciente de 72 años de edad con un nevus coroideo en polo posterior con un grosor de 1.85 mm y exudación lipídica asociada, agudeza visual de 0,05 y edema macular quístico en la Tomografía de Coherencia Óptica que fue tratado con Terapia Fotodinámica observándose resolución del edema macular a los 2 meses y mejoría de agudeza visual a 0.1.



**Figura 7.** Paciente de 65 años de edad con un nevus coroideo con un grosor de 1.24 mm, agudeza visual de 0.4 y fluido subretiniano asociado en la Tomografía de Coherencia Óptica que fue tratado con Terapia Fotodinámica observándose resolución parcial del fluido subretiniano a los 4 meses y mejoría de agudeza visual a 0.5.

## Bibliografía



1. Shields JA, Shields CL. Choroidal nevus. In : Shields JA, Shields CL, eds. Intraocular Tumors. A text and Atlas. Philadelphia:WB Saunders;2008:60-67.
2. Sumich P, Mitchell P, Wang J. Choroidal nevi in white: The Blue Mountain Eye Study. Arch Ophthalmol 1998;116:645-650.
3. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A et al. Visual acuity in 3422 consecutive eyes with choroidal nevus. Arch Ophthalmol 2007;125:1501-07.
4. Tamler E, Maumenee AE. A clinical study of choroidal nevi. AMA Arch Ophthalmol.1959;62:196-202.
5. Shields CL, Mashayekhi A, Matrean MA, et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. Retina 2005;25:243-252.
6. Naumann G, Yanoff M, Zimmermann L. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. I Histopathologic characteristics of nevi of the choroid and ciliary body. Arch Ophthalmol 1966;6:784-96.
7. Zografos L, Mantel I, Schalenbourg A. Subretinal choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. Eur J Ophthalmol 2004;14:123-131.
8. Mashayekhi A, Siu S, Shield CL, Shields J. Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. Ophthalmology 2011;118:332-388.
9. Shields CL, Maktabi AA, Jahnle E et al. Halo nevus of the choroid in 150 patients. Arch Ophthalmol 2010;128:859-64.
10. Li HK, Shields C. et al. *Giant Choroidal Nevus. Clinical features and natural course in 322 cases.* Ophthalmology 2010;117:324:333.
11. Pro M, Shields J., Tomer T. Serous detachment of the macula associated with presumed ocular nevus. Arch Ophthalmol 1978;96:1374-77.
12. Shields CL, Shields JA, Kirali H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions Ophthalmology 1995;102:1351-61
13. Shields CL, Furuta M, Berman EL et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. Arch Ophthalmol. 2009 Aug; 127(8):981-7.
14. Kivela T, Eskelin S. Transformation of nevus to melanoma. Ophthalmology 2006;113:887-8.
15. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. Ophthalmology 2005; 112:1784-9.
16. Reese A. Association of uveal nevi with skin nevi. Arch Ophthalmol 1952; 48:271-275.





# Melanocitoma

## Definición

El término melanocitoma fue originalmente acuñado por Zimmerman para describir un tumor con características clínicas y patológicas específicas y que se localiza parcial o totalmente en la cabeza del nervio óptico<sup>1</sup>. Se define actualmente como una variante específica del nevus melanocítico, localizado en la papila o en cualquier punto de la túnica vascular del ojo, caracterizado clínicamente por un color marrón oscuro a negro, e histopatológicamente por poseer células redondeadas u ovaladas con abundante citoplasma, muy pigmentadas y con núcleos pequeños<sup>1,2</sup>.

A lo largo de la historia, el melanocitoma se ha confundido frecuentemente desde un punto de vista clínico e histopatológico con el melanoma maligno<sup>1,3</sup>. Una diferencia importante es que el melanocitoma parece tener una incidencia igual en todas las razas, mientras que el melanoma maligno es infrecuente en la raza negra<sup>4</sup>. Por otra parte, tampoco es habitual que el melanoma se limite a la papila óptica ni que invada al nervio óptico de forma secundaria<sup>4</sup>.

Se desconoce la patogenia del melanocitoma de la papila óptica. Se asume que es una lesión congénita, pero rara

vez se observa en niños pequeños. Se postula que se puede tratar de una lesión amelanótica que posteriormente se pigmenta y se hace clínicamente visible<sup>5</sup>.

## Características clínicas

- Asintomáticos: la mayoría de los melanocitomas no causan una alteración visual.
- Leve pérdida visual (hasta el 26% de los casos<sup>2</sup>): debida, normalmente, a una ligera exudación retiniana con fluido subretiniano afectando a la fóvea<sup>2</sup>.
- Pérdida visual grave: se produce en raras ocasiones, pudiendo deberse a una obstrucción de la vena central de la retina, una necrosis espontánea del melanocitoma<sup>1,6</sup>, neuroretinitis asociada al melanocitoma<sup>7</sup> o una transformación maligna<sup>2,8</sup>.
- Defecto pupilar aferente relativo (10-30% de casos<sup>2</sup>): puede suceder incluso cuando la agudeza visual es buena; probablemente por compresión de las fibras del nervio óptico por las células del melanocitoma.
- Unilaterales: rara vez se han descrito casos bilaterales en niños<sup>2,9,10</sup>.

## Características oftalmoscópicas

- Lesión de color marrón oscuro o negro localizado principalmente en la papila:
  - 15% de los casos son pequeños y limitados a la papila óptica<sup>2</sup>.
  - 54% de los casos se extienden sobre el margen de la papila y afectan a la coroides subyacente<sup>2</sup>.
  - 30% casos afectan a la retina sensorial contigua<sup>2</sup> (Figura 1).
- Generalmente se presentan de forma aislada; sin embargo pueden asociar algunas complicaciones<sup>2</sup>:
  - Edema de papila (25% casos).
  - Edema intraretiniano (16% casos).
  - Líquido subretiniano (14% casos).
  - Exudación amarillenta intrarretiniana (12% casos).
  - Hemorragia focal (5% casos): se sospecha que en algunos casos puede ser secundaria a una neovascularización coroidea yuxtapapilar asociada.
  - Diseminación vítrea (4% casos): debido a necrosis del tumor, pudiendo, a veces, extenderse hacia cámara anterior y produciendo un pseudohipopion negro.
  - Obstrucción venosa retiniana (3% casos): puede causar pérdida visual severa y suele ser debida a necrosis isquémica intra-tumoral o por compresión vascular causada por el melanocitoma<sup>6</sup>.

Entre los factores de riesgo estadísticos para la pérdida visual se encuentra la extensión retiniana del tumor y la presencia de fluido subretiniano<sup>2</sup>.

Tradicionalmente se ha reconocido que el melanocitoma de la papila óptica era una lesión estable sin tendencia a crecer. Sin embargo, se ha comprobado que entre el 11%-15% de las lesiones presentan un ligero aumento de tamaño durante el seguimiento sin malignización<sup>2,11,12</sup>. El principal factor de riesgo pronóstico para el crecimiento de los melanocitomas es un grosor inicial de 1,5 mm o superior en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

## Métodos diagnósticos

El diagnóstico se realiza mediante un reconocimiento oftalmoscópico de su cuadro clínico característico. Las técnicas auxiliares pueden facilitar su diagnóstico y ayudarnos en las evaluaciones de seguimiento:

- AGF: muestra hipofluorescencia en todo el angiograma<sup>4</sup> (Figura 2), debido a que las células están muy pigmentadas y muy compactadas con vascularización relativamente pequeña. En los casos que presentan edema de papila, habrá hiperfluorescencia del edema papilar contiguo al tumor.
- ICG: muestra generalmente hipofluorescencia en la lesión<sup>13</sup>.
- Campo visual: variable, en función del tamaño y la extensión de la lesión. Los defectos más característicos son aumento de mancha ciega y escotomas arqueados<sup>2</sup>.
- Ecografía o TAC: si la elevación del melanocitoma es superior a 0,5 mm pueden estudiarse con estas técnicas; aunque no lo diferencian de otras lesiones sobrelevadas de la papila óptica. La ecografía no detecta la extensión microscópica tumoral en



la porción retrolaminar del nervio óptico.

- RM: puede ayudar a determinar la extensión en la porción retrolaminar del nervio óptico.
- OCT: aunque el melanocitoma no muestra características específicas con OCT, puede ayudar a determinar la extensión de fluido subretiniano y edema macular quístico asociado. Suele mostrar una elevación nodular con una pendiente moderada e hiperreflectividad en la superficie anterior, con una transición brusca a una sombra acústica posterior, mostrando un espacio ópticamente vacío<sup>14</sup>.

Riesgo de transformación maligna en melanoma: estimado en 1 % - 2 % de los casos<sup>2</sup>.

- Una extensa afectación del nervio óptico con pérdida visual severa asociada sugiere la presencia de una transformación maligna de la lesión<sup>2,8,15</sup>.
- Sin embargo, el aumento de tamaño del melanocitoma y disminución de agudeza visual no siempre implican una transformación maligna, ya que pueden ocurrir en casos de necrosis isquémica tumoral<sup>16,17</sup>.

### Diagnóstico diferencial:

- Melanoma coroideo yuxtapapilar: en raros casos el melanoma maligno primario puede originarse en el disco óptico y puede ser difícil de diferenciar clínicamente del melanocitoma.<sup>18</sup>
- Nevus coroideos: lesiones coroideas planas o levemente sobreelevadas que no recubren el nervio óptico.

- Hiperplasia del EPR: suelen tener una historia de traumatismo ocular o inflamación intraocular y las lesiones suelen ser más irregulares con signos de cicatrización coriorretiniana<sup>4</sup>.

- Hipertrofia del EPR.

- Hamartoma combinado de retina y EPR: no engloba al disco óptico, aunque pueden extenderse desde su localización yuxtapapilar sobre el margen del nervio óptico. Suele presentar un componente de gliosis pre-retiniana que causa tracción sobre los vasos retinianos, produciendo tortuosidad vascular visible en la oftalmoscopia<sup>19</sup>. No presenta componente coroideo yuxtapapilar o invasión de la capa de fibras nerviosas retinianas<sup>20</sup>.

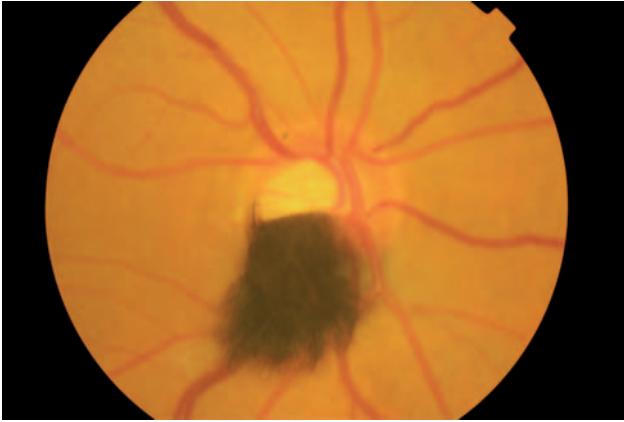
- Adenoma del EPR: pueden extenderse sobre el margen del disco óptico pero no muestran invasión de la capa de fibras nerviosas retinianas. Puede presentar exudación amarillenta retiniana y en contraste al melanocitoma, pueden ser amelanóticos<sup>21</sup>.

### Tratamiento y recomendaciones

- Exploraciones anuales con retinografías. Se pueden producir pequeños grados de crecimiento que no significan malignización. Sin embargo, un crecimiento más progresivo y una pérdida visual indicarán que habrá que considerar la existencia de una posible transformación maligna así como valorar la enucleación.

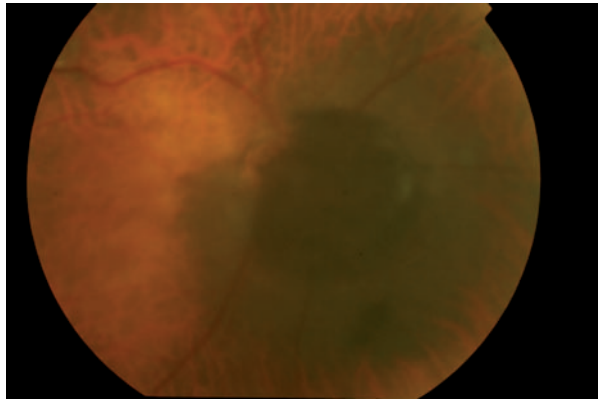
### NIVELES DE EVIDENCIA

Todas la publicaciones que hacen referencia al diagnóstico, evolución y opciones terapéuticas en los melanocitomas tienen un nivel de evidencia 3 con un Grado de Recomendación C.

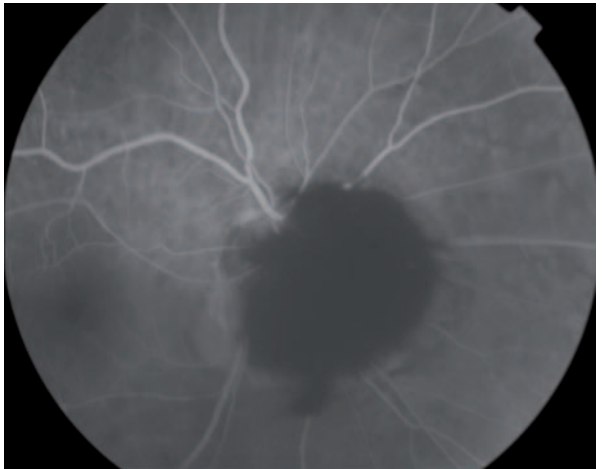


**Figura 1:** Melanocitoma de la papila óptica con componente retiniano asociado.

**Figura 2:** Angiografía fluoresceínica del melanocitoma de la papila óptica con componente retiniano y coroideo. A) Aspecto clínico de la lesión. B) Angiografía muestra hipofluorescencia de la lesión.



**Figura 2.A)**



**Figura 2.B)**



## Bibliografía

1. Zimmerman LE. Melanocytes, melanocytic nevi and melanocytomas. *Invest Ophthalmol.* 1965;4:11-41.
2. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL. Melanocytoma of optic disc in 115 cases: the 2004 Samuel Johnson Memorial Lecture, part 1. *Ophthalmology.* 2004; 111(9):1739-1746.
3. Cordes FC, Hogan MJ. Primary malignant melanoma of the optic disc; report of a case. *Am. J. Ophthalmol.* 1949;32(8):1037-1047.
4. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Eagle RC Jr, Shields CL. Melanocytoma of the optic disk: a review. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(2): 93-104.
5. Shields JA, Shields CL, Piccone M, Snady-McCoy LC. Spontaneous appearance of an optic disk melanocytoma in an adult. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134(4):614-615.
6. Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr, et al. Central retinal vascular obstruction secondary to melanocytoma of the optic disc. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119(1):129-133.
7. García-Arumí J, Salvador F, Corcostegui B, Mateo C. Neuroretinitis associated with melanocytoma of the optic disk. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1994;14(2):173-176.
8. Apple DJ, Craythorn JM, Reidy JJ, et al. Malignant transformation of an optic nerve melanocytoma. *Can. J. Ophthalmol.* 1984;19(7):320-325.
9. Demirci H, Shields CL, Shields JA. Bilateral optic disk melanocytoma in a 10-month-old infant. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(1):190-192.
10. Walsh TJ, Packer S. Bilateral melanocytoma of the optic nerve associated with intracranial meningioma. *Ann Ophthalmol.* 1971;3 (8):885-888.
11. Joffe L, Shields JA, Osher RH, Gass JD. Clinical and follow-up studies of melanocytomas of the optic disc. *Ophthalmology.* 1979;86(6):1067-1083.
12. Mansour AM, Zimmerman L, La Piana FG, Beauchamp GR. Clinicopathological findings in a growing optic nerve melanocytoma. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(6):410-415.
13. Kadayifcilar S, Akman A, Aydin P. Indocyanine green angiography of optic nerve head melanocytoma. *Eur J Ophthalmol.* 1999;9(1):68-70.
14. Shields CL, Perez B, Benavides R, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography of optic disk melanocytoma in 15 cases. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 2008;28 (3):441-446.
15. Meyer D, Ge J, Blinder KJ, Sinard J, Xu S. Malignant transformation of an optic disk melanocytoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;127(6):710-714.
16. Wiznia RA, Price J. Recovery of vision in association with a melanocytoma of the optic disk. *Am. J. Ophthalmol.* 1974;78(2):236-238.
17. Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Pandav SS. Progressive growth in melanocytoma of the optic nerve head. *Indian J Ophthalmol.* 1995;43(4):198-200.
18. De Potter P, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA, Lipkowitz JL. Malignant melanoma of the optic nerve. *Arch. Ophthalmol.* 1996;114(5):608-612.
19. Shields CL, Materin MA, Shields JA. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(3):141-154.
20. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1609-1615.
21. Shields JA, Eagle RC Jr, Barr CC, Shields CL, Jones DE. Adenocarcinoma of retinal pigment epithelium arising from a juxtapapillary histoplasmosis scar. *Arch. Ophthalmol.* 1994;112(5):650-653.



## Hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina

### Definición

Los hamartomas combinados de retina y EPR son tumores benignos, unilaterales y solitarios que se localizan próximos a la papila o en el polo posterior.

Gass<sup>1</sup> fue el primero en emplear el término de hamartoma combinado de retina y EPR, enumerando sus características:

- Lesiones levemente sobreelevadas, de color gris marengo que engloban el EPR, retina y vítreo adyacente.
- Muestran extensiones radiales hacia la periferia media.
- Presentan márgenes poco definidos con el EPR adyacente.
- Existe un recubrimiento grisáceo del tejido retiniano y pre-retiniano.
- Se observa ausencia de atrofia corioidea o EPR en su margen así como ausencia de desprendimiento de retina, hemorragias, exudación o inflamación en cavidad vítrea.

Presentan un aspecto característico, ligeramente elevado, con diferentes grados de pigmentación, tortuosidad vascular y formación de membrana epi-

retiniana (Figura 1.A, 1.C y 2.A). Suelen ser detectados en niños pequeños con síntomas de estrabismo o baja agudeza visual<sup>2</sup>.

Se asume que los hamartomas combinados de retina y EPR son lesiones congénitas; aunque algunos datos indican que pueden ser adquiridas tras un proceso inflamatorio con edema de papila<sup>3</sup> o meningoencefalitis<sup>4</sup>.

Histopatológicamente se caracterizan por presentar una desorganización marcada de la arquitectura retiniana con engrosamiento retiniano y del nervio óptico<sup>2</sup>. Muestran un tejido displásico vascular de origen glial infiltrado con cordones y láminas de células de EPR, y proliferación de tejido fibroso sobre la cara interna de la retina<sup>2</sup>.

### Características clínicas

- Leve pérdida visual indolora (hasta 60% de casos<sup>5</sup>). La afectación directa del nervio óptico, del haz papilomacular o de la fóvea pueden reducir la agudeza visual<sup>5</sup>. Además, la distorsión macular provocada por las estrías retinianas o por una membrana epirretiniana también afectarán a la agudeza visual. Otras causas secundarias de pérdida visual serían la neovascularización coroidea<sup>5,6</sup>, la hemo-

rragia vítrea<sup>7,8,9</sup> y la formación de agujeros maculares<sup>10</sup>.

- Estrabismo (hasta 18% de casos<sup>5</sup>): cuando asocian afectación macular y baja agudeza visual.
- Miodesopsias (5% casos<sup>5</sup>).

### Características oftalmoscópicas

- Las lesiones tienen cantidades variables de epitelio pigmentario de la retina y de componente vascular y neurológico.
  - 18% casos se localizan en la papila óptica y en la retina contigua<sup>5</sup>.
  - 28% casos se localizan adyacentes a la papila<sup>5</sup>.
  - 10% casos se extienden desde la papila hasta la fóvea<sup>5</sup>.
  - 38% casos se localizan en la mácula<sup>5</sup>.
  - 5% casos se localizan en la periferia media<sup>5</sup>.
- Las características oftalmoscópicas más características de los hamartomas combinados de retina y EPR son:
  - Tortuosidad vascular retiniana en la lesión (93% casos).
  - Hiperpigmentación (87% casos).
  - Lesiones levemente sobreelevadas (80% casos).
  - Formación de membrana epirretiniana (78% casos).
  - Exudación (7% casos).
- Suelen ser lesiones solitarias y unilaterales: rara vez se ha descrito afectación bilateral en pacientes jóvenes con signos de neurofibromatosis<sup>11,12,13</sup>.

### Pronóstico

En el estudio de la Macula Society, Schachat y cols.<sup>5</sup>, describieron los casos de 60 pacientes con hamartomas combinados de retina y EPR en 1984. En su serie el 45% de los casos mostraron una agudeza visual final  $\geq 20/40$  y el 40% de casos una agudeza  $\leq 20/200$ . En la revisión de Font y cols.<sup>14</sup>, el 28% tenía una AV  $\geq 20/40$ , mientras que el 28% tenía AV  $\leq 20/200$ .

La localización de la lesión próxima al área macular es predictora de una baja AV, la cual se observa en el 69% de los tumores que afectan al área macular, en comparación con el 25% de los tumores extramaculares<sup>2</sup>.

### Métodos diagnósticos

El diagnóstico de los hamartomas combinados es clínico por el aspecto oftalmoscópico característico. Otras exploraciones complementarias de utilidad serían:

- AGF:
  - Primera fase: el grado de hiperfluorescencia tiende a ser paralelo al grado de hiperpigmentación del tumor. La tracción retiniana conduce a una tortuosidad vascular marcada y telangiectasias (Figura 1B, 1D).
  - Fase intermedia: muestra mejor las anomalías vasculares, pudiendo presentar defectos de perfusión y enderezamiento relativo de los vasos en la periferia de la lesión.
  - Fase tardía: hiperfluorescencia tardía por exudación de los vasos tortuosos (Figura 2.B). Si existe neovascularización coroidea asociada, también se observará una fuga marcada.



- OCT: lesión sobreelevada con hipereflectividad en la retina interna, hiporreflectiva en las capas subyacentes, y oscurecimiento de las capas retinianas normales.

### Diagnóstico diferencial

- Membranas epirretinianas: muestran alteración de la superficie de contacto vitreorretiniana y tortuosidad vascular. En raras ocasiones puede observarse hiperpigmentación asociada.
- Melanoma corioideo: casi siempre son subretinianos. Si existiese invasión retiniana el tumor tiene al menos varios milímetros de grosor. Los melanomas corioides no presentan alteraciones en la superficie de contacto vitreorretiniana ni tortuosidad vascular.
- Nevus corioides: no muestran tortuosidad vascular ni alteraciones en la superficie de contacto vitreorretiniana.
- Hipertrofia congénita del EPR: son lesiones planas y sin tortuosidad vascular.
- Anomalía papilar morning-glory: no suelen tener un componente vascular marcado y muestran una excavación central de la papila, mientras que en

el hamartoma combinado de retina y EPR se observa una elevación central de la papila.

### Tratamiento y recomendaciones

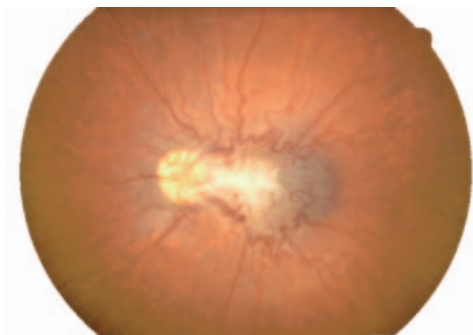
La mayoría no precisa tratamiento. Es recomendable la oclusión para prevenir la ambliopía en niños<sup>15</sup>.

Las indicaciones de la vitrectomía vía pars plana no están todavía bien establecidas con respecto al tratamiento de la membrana epirretiniana asociada al hamartoma combinado de retina y EPR. Los casos descritos en la bibliografía presentan resultados visuales desiguales<sup>2,16,17,18,19</sup>. Esta controversia es debida a que la lesión histológicamente es intrarretiniana, por tanto sólo se demuestra mejoría en aquellos casos en los que se objeive clara tracción vítrea<sup>18,19</sup>. La cirugía vitreorretiniana estaría indicada como tratamiento de las complicaciones (hemovítreo, desprendimiento de retina) con resultados variables según los autores<sup>16,18</sup>.

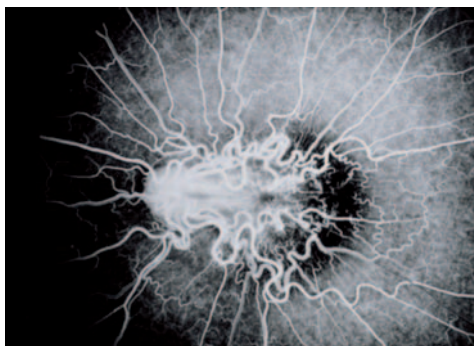
### NIVELES DE EVIDENCIA

Todas la publicaciones que hacen referencia al diagnóstico, evolución y opciones terapéuticas en los hamartomas combinados de retina y EPR tienen un nivel de evidencia 3 con un Grado de Recomendación C.





**Figura 1. A)** Hamartoma combinado de retina y EPR con marcada tortuosidad vascular asociada y formación de membrana epirretiniana. La agudeza visual del paciente era 20/400.



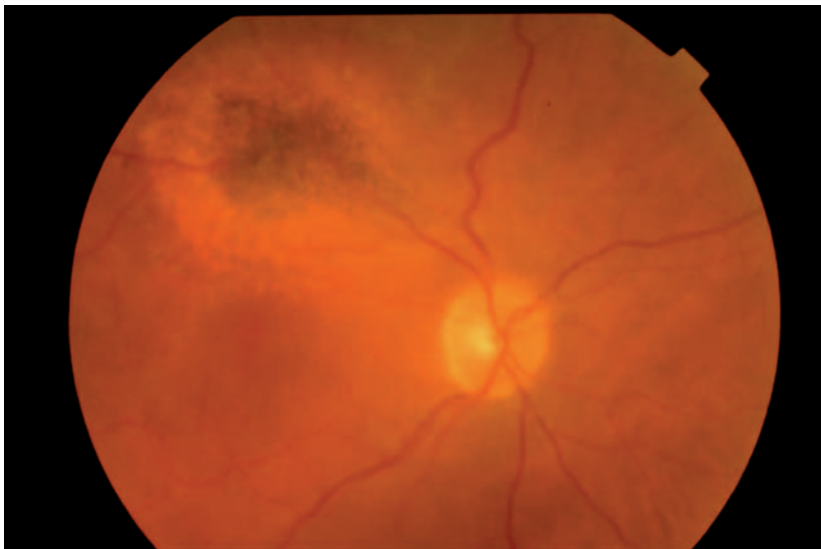
**Figura 1. B)** Angiografía fluoresceínica ilustra el marcado componente traccional y la tortuosidad vascular asociada.



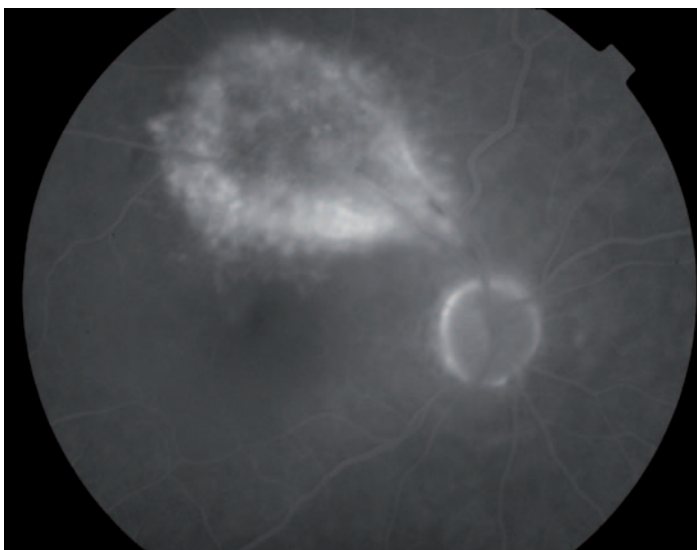
**Figura 1. C)** Aspecto fundoscópico del mismo paciente tras la extracción quirúrgica de la membrana epirretiniana. La visión aumentó alcanzando una agudeza visual final de 20/100.



**Figura 1. D)** Angiografía fluoresceínica en fases intermedias del mismo paciente, tras la extracción quirúrgica del componente pre-retiniano, muestra lesiones telangiectásicas en los bordes del hamartoma combinado de retina y EPR .



**Figura 2. A)** Hamartoma combinado de retina y EPR mostrando hiperpigmentación y un cierto grado de tortuosidad vascular retiniana asociado.



**Figura 2. B)** Angiografía fluoresceínica en fases tardías que muestra hiperfluorescencia marcada por exudación de los vasos tortuosos.



## Bibliografía

1. Gass JD. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1973;71:171-183; discussions 184-185.
2. Shields CL, Thangappan A, Hartzell K, et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 77 consecutive patients visual outcome based on macular versus extramacular tumor location. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2246-2252.e3.
3. Hrisomalos NF, Mansour AM, Jampol LM, Fowell SM, Greenwald MJ. "Pseudo"-combined hamartoma following papilledema. Case report. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105(12):1634-1635.
4. Ticho BH, Egel RT, Jampol LM. Acquired combined hamartoma of the retina and pigment epithelium following parainfectious meningoencephalitis with optic neuritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35(2): 116-118.
5. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1609-1615.
6. Flood TP, Orth DH, Aaberg TM, Marcus DF. Macular hamartomas of the retinal pigment epithelium and retina. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1983;3(3):164-170.
7. Helbig H, Niederberger H. Presumed combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium with preretinal neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(6):1157-1159.
8. Kahn D, Goldberg MF, Jednock N. Combined retinal-retina pigment epithelial hamartoma presenting as a vitreous hemorrhage. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1984; 4(1): 40-43.
9. Wang CL, Brucker AJ. Vitreous hemorrhage secondary to juxtapapillary vascular hamartoma of the retina. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1984;4(1):44-47.
10. Mason JO 3rd, Kleiner R. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with epiretinal membrane and macular hole. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1997;17(2):160-162.
11. Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch. Ophthalmol.* 1991;109(5):662-666.
12. Palmer ML, Carney MD, Combs JL. Combined hamartomas of the retinal pigment epithelium and retina. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1990;10(1):33-36.
13. Vianna RN, Pacheco DF, Vasconcelos MM, de Laey JJ. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol.* 2001;24(2):63-66.
14. Font RL, Moura RA, Shetlar DJ, Martinez JA, McPherson AR. Combined hamartoma of sensory retina and retinal pigment epithelium. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 1989;9(4):302-311.
15. Kushner BJ. Functional amblyopia associated with organic ocular disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1981;91(1):39-45.
16. McDonald HR, Abrams GW, Burke JM, Neuwirth J. Clinicopathologic results of vitreous surgery for epiretinal membranes in patients with combined retinal and retinal pigment epithelial hamartomas. *Am. J. Ophthalmol.* 1985;100(6):806-813.
17. Konstantinidis L, Chamot L, Zografos L, Wolfensberger TJ. Pars Plana vitrectomy and epiretinal membrane peeling for vitreoretinal traction associated with combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium (CHRRPE). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(4):356-359.
18. Stallman JB. Visual improvement after pars plana vitrectomy and membrane peeling for vitreoretinal traction associated with combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 2002;22(1):101-104.
19. Zhang X, Dong F, Dai R, Yu W. Surgical management of epiretinal membrane in combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 2010;30(2):305-309.



## Hamartoma congénito simple del epitelio pigmentado de la retina

### Definición

El hamartoma congénito simple del epitelio pigmentado de la retina (EPR) es un tumor benigno, unilateral y solitario que suele localizarse próximo al área macular.

Fue inicialmente descrito por Laqua<sup>1</sup> en 1981, basándose en las observaciones clínicas de 2 pacientes. Posteriormente, en 1989, Gass<sup>2</sup> describió 3 patrones de afectación en el hamartoma congénito simple del EPR:

- Afectación retiniana superficial.
- Afectación retiniana en todas las capas con extensión pre-retiniana.
- Afectación retiniana en todas las capas con extensión pre-retiniana y vascularización intrínseca.

Se clasifica como un hamartoma por estar compuesto de forma casi exclusiva a partir de células del EPR y por su origen congénito. Otros términos empleados para referirse a este tumor son *hiperplasia congénita del EPR* y *adenoma congénito del EPR*; aunque preferimos emplear el término hamartoma congénito simple del EPR para especificar claramente el tejido involucrado, su supuesto origen congénito y para dife-

renciarlo del hamartoma combinado de retina y EPR.

### Características clínicas

- Lesiones asintomáticas en la mayoría de casos (Shields y cols.<sup>3</sup>). A pesar de estar localizados en la proximidad de la fovea muchos pacientes son asintomáticos, siendo diagnosticados de forma casual en la etapa adulta.
- Cuando producen pérdida visual esta suele ser leve y la mayoría de las veces debida a una leve tracción foveal causada por la lesión.
- No muestra asociación con ninguna enfermedad sistémica.

### Características oftalmoscópicas

- En la mayoría de casos observamos un nódulo solitario de color negro y márgenes bien delimitados, localizado en la región macular central, adyacente a la fovea con un diámetro <1 mm, y de 1 - 2.5 mm de grosor (Figura 1.A).
- En algunos casos el nódulo puede protruir a través de la retina neurosensorial, alcanzando la cavidad vítrea.
- Basándose en la mayor serie de casos clínicos publicada (5 pacientes), Shields y cols.<sup>3</sup> describen los

hallazgos clínicos asociados con mayor frecuencia:

- Arteria y vena nutricias mínimamente dilatadas (100% casos).
- Leve tracción retiniana adyacente (80% casos).
- Exudación retiniana de color amarillento (20% casos).
- Células pigmentadas en cavidad vítrea (20% casos)

### Pronóstico

A pesar de localizarse muy próximas a la fovea, estas lesiones no causan disminución de agudeza visual, salvo que se encuentren en el área foveolar o que asocien tracción foveal radial<sup>3</sup> (Figura 1.B); hecho que explica que sean diagnosticadas de forma casual en adultos asintomáticos.

Las lesiones se mantienen estables, sin mostrar un crecimiento a lo largo del tiempo<sup>4</sup>. No se ha descrito malignización a partir de casos de hamartoma congénito simple del EPR<sup>4</sup>.

### Métodos diagnósticos

- AGF: Hipofluorescencia precoz y persistente de la lesión<sup>7</sup>. En tiempos tardíos se puede observar fluorescencia intrínseca en forma de anillo o placa en algunos casos<sup>3</sup>.
- OCT: área hiperreflectiva en superficie, sobreelevada, de márgenes abruptos, que muestra una sombra reflectiva posterior<sup>5,6</sup>.
- Ecografía: masa nodular de espesor total localizado en la región retinocoroidea empleando ultrasonido modo B<sup>3</sup>. La lesión muestra alta reflectividad

interna en ultrasonido modo A; siendo dichos hallazgos similares a los adenomas pequeños de EPR<sup>3</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes patologías:

- Hamartoma combinado de retina y EPR: lesiones retinianas de grosor completo de color gris marengo con tortuosidad vascular y membranas pre-retinianas asociadas.
- Hipertrofia congénita de EPR: lesiones planas limitadas al plano del EPR, sin invasión retiniana<sup>8</sup>, salvo en casos excepcionales en los cuales puede desarrollarse una masa de aspecto nodular sobreelevada<sup>4,9</sup>.
- Adenoma o adenocarcinoma de EPR: son tumores adquiridos diagnosticados en pacientes mayores que se comportan de forma diferente, mostrando crecimiento progresivo, exudación, fluido subretiniano y hemovítreo<sup>4,10</sup>.
- Hiperplasia del EPR: puede desarrollarse hasta convertirse en una masa retiniana de espesor completo, aunque generalmente se observa un moteado disperso del EPR adyacente y evidencia de la causa previa que ha inducido la hiperplasia<sup>11,12</sup>.
- Cuerpo extraño intrarretiniano: asociado a historia de traumatismo ocular, evidencia focos de fibrosis y tracción vítrea, mostrando un patrón con sombra acústica posterior en la ecografía<sup>4</sup>.
- Invasión retiniana de lesiones coroides como nevus coroideo o melano-



ma corioideo: los nevus de coroides raramente muestran crecimiento hacia la retina<sup>13</sup>. Los melanomas corioideos pueden englobar la retina, aunque suelen ser grandes lesiones con forma de champiñón, isodensos en la ecografía<sup>4</sup>.

## NIVELES DE EVIDENCIA

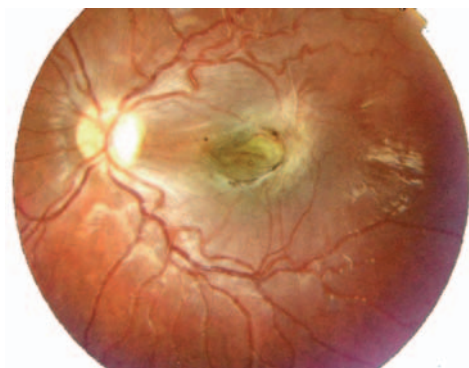
Todas la publicaciones que hacen referencia al diagnostico, evolución y opciones terapéuticas en los hamartomas congénitos simples del EPR tienen un nivel de evidencia 3 con un Grado de Recomendación C.

## Tratamiento y recomendaciones

- Se recomiendan revisiones periódicas anulares. La mayoría de las lesiones se mantienen estables a lo largo del tiempo<sup>3</sup>.



**Figura 1.A)** Hamartoma congénito simple del EPR: lesión retiniana pigmentada sobreelevada de márgenes bien definidos que afecta al área foveolar con componente traccional asociado. La agudeza visual del paciente era de 20/200.



**Figura 1.A)** Hamartoma congénito simple del EPR: lesión retiniana pigmentada sobreelevada de márgenes bien definidos que afecta al área foveolar con componente traccional asociado. La agudeza visual del paciente era de 20/200.





## Bibliografía



1. Laqua H. Tumors and tumor-like lesions of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica*. 1981;183(1):34-38.
2. Gass JD. Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1989;3 ( Pt 1):1-18.
3. Shields CL, Shields JA, Marr BP, Sperber DE, Gass JDM. Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium: a study of five cases. *Ophthalmology*. 2003;110(5):1005-1011.
4. Shields JA. *Atlas of Intraocular Tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
5. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4o ed. St Louis: CV Mosby; 1997.
6. Shukla D, Ambatkar S, Jethani J, Kim R. Optical coherence tomography in presumed congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;139(5):945-947.
7. Madgula IM, Adatia FA, Sagoo MS, Wescott M. Simple hamartoma of the retinal pigment epithelium in a man of African descent. *Can. J. Ophthalmol*. 2009;44(4):e35-36.
8. Purcell JJ Jr, Shields JA. Hypertrophy with hyperpigmentation of the retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol*. 1975; 93(11):1122-1126.
9. Shields JA, Shields CL, Singh AD. Acquired tumors arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118(5):637-641.
10. Shields JA, Shields CL, Gündüz K, Eagle RC Jr. Neoplasms of the retinal pigment epithelium: the 1998 Albert Ruedemann, Sr, memorial lecture, Part 2. *Arch. Ophthalmol*. 1999;117(5):601-608.
11. Jampel HD, Schachat AP, Conway B, et al. Retinal pigment epithelial hyperplasia assuming tumor-like proportions. Report of two cases. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 1986;6(2):105-112.
12. Shields JA, Shields CL, Slakter J, Wood W, Yannuzzi LA. Locally invasive tumors arising from hyperplasia of the retinal pigment epithelium. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2001;21(5):487-492.
13. Jürgens I, Roca G, Sedó S, et al. Presumed melanocytoma of the macula. *Arch. Ophthalmol*. 1994;112(3):305-306.



# Melanoma de coroides

## Epidemiología

El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en adultos, y la principal causa intraocular de muerte en esta población. El melanoma de coroides en particular, constituye el segundo tipo más frecuente de melanoma después del cutáneo, correspondiendo al 3 a 4 % de todos los casos de melanoma y el 85% de los casos de melanoma ocular<sup>1-3</sup>.

La incidencia anual ha permanecido estable durante los últimos 40 años, siendo de 5 a 6 casos por millón de habitantes<sup>3</sup>. Se ha observado un aumento de la incidencia con la edad<sup>4</sup>:

- De 15 a 44 años: 2.3 casos por millón de habitantes.
- De 45 a 64 años: 15 casos por millón de habitantes.
- 65 años y más: 25 casos por millón de habitantes.

No se han descrito diferencias significativas en la incidencia entre hombres y mujeres. La edad media al diagnóstico es de 62 años, aunque el rango de edad puede variar ampliamente entre 3 y 100 años. Los niños y jóvenes menores de

20 años suponen un 0.8% de los casos, siendo la asociación con melanocitosis ocular u oculodérmica unas 9 veces más frecuente que en la población adulta con diagnóstico de melanoma uveal<sup>5</sup>.

La gran mayoría de los pacientes es de raza blanca (97.8%), con una proporción entre población blanca y negra de 196:1<sup>3</sup>. Los pacientes que proceden de países nórdicos tienen una incidencia 6 veces mayor que los procedentes del sur de Europa y el mediterráneo.

## Factores de riesgo

La gran mayoría de los casos son esporádicos, pero en 0.6% de los pacientes existe una asociación familiar, estando afecto en 63% de estos un familiar de primer grado. Podría existir en estos pacientes un mayor riesgo de una segunda neoplasia primaria, ya que se ha visto una incidencia 4 veces mayor que en la población general<sup>6, 7</sup>.

Se sabe que el melanoma se desarrolla a partir de melanocitos dendríticos derivados de la cresta neural, presentes en piel, ojos, epitelio mucoso y leptomeninges<sup>8</sup>, pero no se conocen las causas que originan el cambio hacia la malignización. Así como en el melanoma cutáneo está establecida una relación con el color de ojos, la piel, y la exposición

solar, en el caso del melanoma uveal esta asociación no está tan clara. Se ha descrito una asociación con los siguientes factores:

- **Nevus coroideos:** se piensa que la mayoría de los melanomas deriva de nevus existentes, y que cada año 1 de cada 8845 nevus sufre una transformación a melanoma de coroides<sup>9</sup>.
- **Melanocitosis ocular u oculodérmica:** la prevalencia durante toda la vida de transformación a melanoma de úvea es de 1 de cada 400 casos<sup>10</sup>. Según datos de EEUU, 1.24 a 1.36% de los pacientes con melanoma uveal presentan previamente melanocitosis ocular u oculodérmica<sup>11, 12</sup>, mientras que en estudios realizados en España se observa una prevalencia de 2.7% (nivel de evidencia 4)<sup>13</sup>.
- **Piel clara, iris claro, nevus de iris** (nivel de evidencia 3)<sup>14</sup>.
- **Lesiones cutáneas pigmentadas:** nevus cutáneo atípico, nevus cutáneo común y pecas cutáneas<sup>15</sup>.

No se ha encontrado una relación clara entre la **exposición solar** intermitente o la **exposición ocupacional a la luz UV**, aunque según resultados de algunos estudios podría haber una mayor predisposición en trabajadores expuestos a soldadura eléctrica<sup>16</sup>.

### Factores pronósticos:

Los factores de mal pronóstico que han sido asociados con el melanoma uveal son:

- Tipo celular: la proporción de células epitelioides parece ser hasta ahora el factor predictivo más importante<sup>17, 18</sup>

- Características cromosómicas: la monosomía del cromosoma 3 parece ser un indicador claro de afectación de la supervivencia<sup>19</sup>

- Tamaño tumoral, invasión escleral y compromiso del cuerpo ciliar<sup>20</sup>

- Figuras mitóticas, infiltración por linfocitos y macrófagos y presencia de asas vasculares cerradas<sup>18, 21</sup>.

La tasa estimada de supervivencia a 5 años es del 50 al 70% en adultos<sup>22</sup>, siendo la supervivencia media libre de enfermedad de 36 meses<sup>23</sup>. En cambio, en niños, la supervivencia a 5 años es del 95%, aunque a 15 años es de 77%, que iguala a la de los adultos<sup>10</sup>.

En cuanto a la mortalidad, la incidencia acumulada en el melanoma uveal es de 31% a los 5 años, 45% a los 15 años, 49% a los 25 años, y 52% a los 35 años de seguimiento<sup>20</sup>. Si se tiene en cuenta el tamaño de la lesión al diagnóstico, la mortalidad a 5 años es del 16% en tumores pequeños (altura menor a 3 mm), 32% en tumores medianos (altura entre 3.1 y 8 mm) y 53% en tumores grandes (altura mayor a 8 mm)<sup>24</sup>. También se ha descrito la relación existente entre el tamaño y el riesgo de desarrollar metástasis a 10 años de seguimiento<sup>25</sup>: 10% en tumores pequeños, 23% en tumores medianos, y 52% en tumores grandes. A pesar de los avances en el tratamiento del tumor primario, las tasas de supervivencia no han variado en los últimos 40 años<sup>3</sup>.

### Genética

En 1990, Sisley y colaboradores fueron los primeros en describir alteraciones



citogenéticas en 6 ojos enucleados por melanoma uveal: en 3 de los casos observaron monosomía en el cromosoma 3<sup>26</sup>. Más tarde fueron descritas alteraciones en los genes 1, 6 y 8<sup>27, 28</sup>. Parece ser que la alteración del cromosoma 8 ocurre más tarde en la evolución del tumor, y que de entrada los cambios genéticos se bifurcan en una afectación del cromosoma 3 o del cromosoma 6, aparentemente mutuamente excluyentes<sup>27</sup> (Tabla 1).

Las primeras implicaciones pronósticas de estos hallazgos fueron publicadas por Prescher et al en 1996, describiendo un 50% de enfermedad metastásica a 3 años de seguimiento en pacientes con monosomía 3, frente a ningún caso en el grupo de disomía en el cromosoma 3<sup>19</sup>. Hoy en día, la monosomía 3 está asociada a un 30 a 50% de los casos de melanoma uveal, y esta presencia está claramente asociada a un peor pronóstico, ya que el porcentaje de pacientes que desarrolla metástasis a 3 años en pacientes con disomía 3 es de un 2.6%, mientras que asciende a 24% en los casos de monosomía 3. Sin embargo, la afectación parcial del cromosoma 3 (monosomía parcial) parece tener un pronóstico similar al de la disomía: 5.3% de metástasis a 3 años<sup>29</sup>.

La presencia de monosomía 3 parece ser más frecuente en pacientes con tumores de mediano y gran tamaño (aproximadamente 35%), mientras que en los tumores pequeños es del 26%<sup>30</sup>. En estos últimos, la determinación genética de monosomía 3 ha sido asociada tanto a mayor edad del paciente, como a crecimiento tumoral documentado<sup>31</sup>.

## Exploración

La exactitud del diagnóstico clínico ha mejorado notablemente en los últimos 40 años ya que en 1964 en un 19% de los ojos enucleados por diagnóstico de melanoma uveal, el diagnóstico anatomopatológico revelaba otra entidad<sup>32</sup>. Este porcentaje es actualmente del 0.3% en manos expertas<sup>17</sup>.

## Síntomas

Muchos pacientes pueden ser asintomáticos y presentarse como un hallazgo casual durante una exploración de rutina, o referir disminución de visión, alteraciones del campo visual, o miodesopías.

## Signos

El melanoma de coroides se presenta como una masa subretiniana sobreelevada en forma de domo, de color marrón o gris (Figura 1), aunque en ocasiones de aspecto blanquecino en caso de tumores amelanóticos (Figura 2). Cuando el tumor rompe la membrana de Bruch puede adquirir la típica forma en champiñón (Figura 3).

En cuanto al tamaño, es importante la valoración tanto de la altura como de la base del tumor mediante ecografía, ya que tiene implicancias en el manejo terapéutico. El Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) los dividió en tres grupos<sup>33</sup>:

- Tumores pequeños: 2.5 mm de altura o menos y 5 mm de base o menos.
- Tumores medianos: entre 2.6 y 10 mm de altura, y entre 5.1 y 16 mm de base.



- Tumores grandes: más de 10 mm de altura y más de 16 mm de base.

Los tumores de mayor altura suelen estar localizados en una región más anterior, ya que los tumores posteriores, al dar síntomas más tempranamente, también son diagnosticados mucho tiempo antes <sup>34</sup>.

Características asociadas:

- Pigmento naranja en superficie: por la acumulación de melanocitos cargados de lipofucsina.
- Fluido subretiniano que puede provocar un desprendimiento de retina exudativo total.
- La presencia de drusas en superficie denota un comportamiento más estable, así como la presencia de alteraciones en el EPR, más frecuentemente asociados a nevus coroideos. Algunas lesiones pueden presentar un halo periférico hipopigmentado, que también podría denotar estabilidad de la lesión.

Otras características que pueden estar presentes son pliegues coroideos, hemovítreo, glaucoma y cataratas.

En conjunto, las características clínicas son suficientes para el diagnóstico adecuado en la mayoría de los casos de tumores de gran tamaño. La dificultad radica en la diferenciación entre melanomas coroideos de pequeño tamaño, y nevus coroideos. El 6% de la población de raza blanca presenta nevus<sup>35</sup>, de los cuales 1 de cada 8000 sufrirá una transformación maligna<sup>9</sup>. 2% lo desarrolla al cabo de un año de seguimiento, 9% a los 5 años, y 13% a los 10 años<sup>36</sup>. Por esto, es imprescindible diferenciar cuáles son las lesiones con mayor probabi-

lidad de malignización. En 1995, el grupo de Shields observó que una altura mayor a 2 mm, una localización a menos de 3 mm del nervio óptico, y la presencia síntomas, fluido subretiniano y pigmento naranja en superficie, se asociaba estadísticamente con un mayor riesgo de crecimiento y diseminación metastásica de las lesiones coroideas melanocíticas de pequeño tamaño<sup>37</sup>. 3 o más de estos factores conferían más de 50% de probabilidades de crecimiento de la lesión en 5 años<sup>38</sup>. Más tarde, en 2009, el mismo grupo agregó las características de vacío acústico en ecografía (ver sección ecografía ocular), la ausencia de halo de despigmentación y la ausencia de drusas como factores de riesgo de crecimiento, basado en una serie retrospectiva de 2514 casos propios<sup>36</sup>, y en datos publicados por el COMS<sup>39</sup> y el grupo de Singh y colaboradores<sup>40</sup>, y desarrollaron una mnemotecnica para recordar cuáles son estas características (Tabla 2). La presencia de 1 a 2 de estas características representa una tasa de riesgo de 3, mientras que con 3 o 4 factores esta aumenta a 5, de 5 a 6 factores se tiene un riesgo de 9 y con los 7 factores el riesgo es de 21. El manejo recomendado de estas lesiones se encuentra reflejado en la tabla 3.

También es importante tener en cuenta que aunque la documentación de crecimiento de la lesión debe levantar la sospecha ante una posible malignización, los nevus coroideos pueden presentar un crecimiento lento de 0.5 mm en varios años o décadas que solo representa su evolución natural. En la serie de Shields y colaboradores, sin embargo, el crecimiento medio de las lesiones consideradas malignas fue de 1 mm por año, tanto en diámetro basal como en altura <sup>36</sup>.



### Ecografía ocular:

El valor de los ultrasonidos en esta patología radica tanto en la certeza diagnóstica, como en determinar posibles extensiones extraoculares, así como en la monitorización del tratamiento. Los hallazgos considerados característicos son<sup>41, 42</sup>:

#### Modo A:

- Reflectividad interna baja a media con altura del pico de un 5 a 60%. Ángulo kappa.
- Estructura interna uniforme.
- Vascularización interna en forma de oscilaciones en el patrón interno en ecografía dinámica.

#### Modo B:

- Consistencia sólida.
- Vacío acústico. Corresponde a la reflectividad interna del modo A.
- Excavación coroidea: invasión de la coroides por el tumor.
- Sombra acústica orbitaria (vacío ecogénico).
- Aunque es más frecuente la presentación en forma de domo (60%), es muy característica la forma en champiñón producida por la ruptura de la membrana de Bruch (27%).

En cuanto a la extensión extraescleral, esta ocurre en 8 a 40% de los casos, aunque se considera que tumores en los cuales la altura del nódulo extraescleral es menor a 1.5 mm son fácilmente pasados por alto. Más aún, son los tumores intraoculares con una altura de más de 10 mm los más proclives a producir extensión extraocular, siendo también estos los que mayor sombra acústica posterior producen, dificultando el diagnóstico.

En la revisión del patrón ecogénico presente en los casos estudiados en el COMS, un 88% de los casos presentaba una reflectividad interna baja o media, forma de champiñón, o ambas características<sup>34</sup>.

### Autofluorescencia

El hallazgo más llamativo es una hiperautofluorescencia brillante producida por la lipofucsina, incluso en áreas en donde el depósito naranja es poco llamativo<sup>43</sup>. Sin embargo, el valor de la autofluorescencia intrínseca del tumor con el espectro de onda actual utilizado aún no está determinado. Se ha visto que la mayoría de los melanomas de coroides presentan una hiperautofluorescencia intrínseca leve (55%), sobre todo los de gran tamaño, pigmentados frente a no pigmentados, y con presencia de roturas en el EPR<sup>44</sup>. Los nevos coroides, al contrario, presentan en su mayoría hipoautofluorescencia (56%), lo que podría ayudar en el diagnóstico diferencial, así como la presencia más frecuente de áreas de hipoautofluorescencia intensa producidas por atrofia o hiperplasia del EPR<sup>45</sup>.

### Angiografía fluoresceínica

No existe un patrón patognomónico. Es característica la presencia de doble circulación, tinción positiva y retención prolongada del contraste, sobre todo visibles en tumores amelanóticos (Figura 4).

### Angiografía con verde de Indocianina

En muchos casos es mejor que la angiografía fluoresceínica porque no está influenciada por la pigmentación del tumor, y se delimitan mejor los márgenes del tumor y los vasos coroides.



### Resonancia Magnética Nuclear

Las imágenes del melanoma son hiperintensas en T1 e hipointensas en T2, aunque esto no es patognomónico.

### Anatomía patológica

#### Tipos celulares:

En 1931 Callender demostró la relación entre el tipo celular y el pronóstico en el melanoma de coroides, clasificando los tumores en 6 grupos dependiendo de su morfología celular (Figura 5):

- Células fusiformes A: es característica en el núcleo la presencia de una banda de cromatina longitudinal, producida por un pliegue de la membrana nuclear.
- Células fusiformes B: mayor tamaño que las fusiformes A, núcleo grande y nucléolo prominente.
- Células fasciculares.
- Células epitelioides: células más grandes y redondeadas, núcleo y citoplasma abundantes, nucléolo eosinofílico prominente y pérdida de cohesividad.
- Celularidad mixta.
- Necrótico.

Los tumores de células fusiformes se asociaron a mejor pronóstico y las epitelioides a un peor pronóstico. El tipo celular sigue siendo actualmente el factor pronóstico más utilizado.

Más tarde McLean realizó una modificación de esta clasificación:

- *Nevo de células fusiformes*: exclusivamente formado por células fusiformes A, ya que se observó su carácter benigno.

- *Melanoma de células fusiformes*: células fusiformes A y B.
- *Melanoma de celularidad mixta*: presencia de células epitelioides, además de las fusiformes, en un porcentaje menor al 50%.
- *Melanoma de células epitelioides*: más de 50% de células epitelioides.

#### Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

En 1998 el grupo de Sisley publicó los primeros resultados de esta técnica, realizada en 10 casos de melanomas uveales posteriores enucleados, demostrando que el tejido obtenido para estudio genético era comparable al de las preparaciones histológicas clásicas obtenidas a partir de muestras oculares enucleadas<sup>46</sup>. Más tarde se publicaron series cortas de muestras obtenidas en pacientes antes de la colocación de la placa de braquiterapia, mediante punción transescleral con aguja de 25-gauges<sup>47</sup> o de 30-gauges<sup>48</sup>. La muestra obtenida parece ser suficiente para determinación genética en 86% de los casos<sup>49</sup>, siendo más rentable obtenerla del ápex tumoral mediante un abordaje a través del vítreo con aguja de 27-gauges (97% de las muestras con ADN suficiente para estudio), frente al 75% de rentabilidad en la técnica transescleral en la base tumoral con aguja de 30-gauges<sup>49</sup>.

La seguridad de la punción aspiración con aguja fina ha sido demostrada. En la serie del grupo de Shields de 140 casos, no se observaron hemorragias vítreas difusas, desprendimientos de retina ni recurrencias por diseminación tumoral en el trayecto de la aguja<sup>49</sup>.



## Estudio sistémico

Se ha observado que aproximadamente un 50% de los pacientes desarrollará enfermedad metastásica, incluso 10 a 15 años después del diagnóstico<sup>50</sup>.

Del 55 al 90% de estas metástasis se producen en el hígado, a diferencia del melanoma cutáneo, en el que esta diseminación no llega al 15%<sup>23</sup>. Menos frecuentes son las metástasis a pulmón (45%), hueso (29%) y piel (17%)<sup>23</sup>. El compromiso hepático se asocia tanto a una peor respuesta al tratamiento quimioterápico, como a una menor supervivencia (7 meses de media en caso de metástasis hepática frente a 19 meses de media en metástasis extrahepáticas)<sup>23</sup>. Para valorar su afectación son útiles los test de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-GT, LDH y bilirrubina), así como la ecografía hepática para descartar la presencia de masas<sup>51</sup> (nivel de evidencia 3). Las recomendaciones del grupo del COMS son la realización de una Tomografía Computarizada cuando los valores hepáticos se encuentren alterados, y estudio

citopatológico a través de punción con aguja fina en casos de nódulos hepáticos sugestivos de metástasis<sup>24</sup>.

Muchos autores recomiendan la realización de una radiografía de tórax, con una alta especificidad pero solo un 2% de sensibilidad en la detección de metástasis pulmonares<sup>52, 53</sup>. También está recomendada la gammagrafía ósea para el cribado de metástasis óseas, aunque no se ha encontrado un beneficio en la supervivencia para ningún régimen de cribado específico actualmente<sup>54</sup> (Tabla 4).

En los últimos años ha ido ganando aceptación la Tomografía por Emisión de Positrones combinada con Tomografía Computarizada (PET-TC) para el cribado de metástasis en todo el cuerpo<sup>55</sup>. Esta técnica combina la visualización anatómica de la Tomografía Computarizada tradicional con la administración de moléculas radiomarcadas que permite la visualización de la actividad metabólica en tejidos vivos para la detección de focos metastásicos ocultos<sup>56</sup>.





## Resumen



El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en adultos, con una incidencia anual de 5 a 6 casos por millón de habitantes. El 98% de los pacientes es de raza blanca, siendo la piel y el iris claros, los nevus de iris, ciertas lesiones cutáneas pigmentadas y la melanocitosis ocular u oculodérmica factores de riesgo asociado. La mayoría deriva de la transformación maligna de nevus corioides, lo que ocurre en 1 de cada 8000 cada año. La supervivencia media libre de enfermedad es de 36 meses, la misma que hace 40 años a pesar de los avances en el tratamiento del tumor primario.

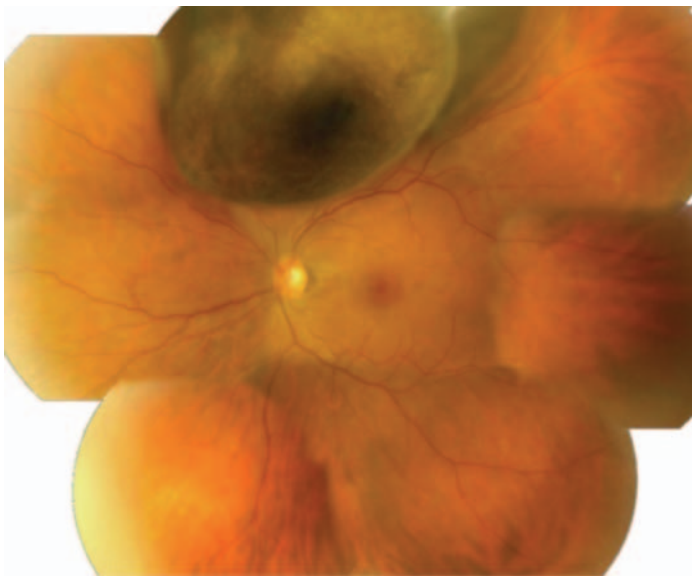
Factores de mal pronóstico son el tipo celular epiteliode, la cantidad de mitosis, la infiltración linfocitaria y de macrófagos, la presencia de asas vasculares cerradas, el tamaño tumoral, la invasión escleral, el compromiso ciliar, y la monosomía del cromosoma 3. Esta última está asociada al desarrollo de metástasis casi invariablemente.

El diagnóstico se realiza ante una masa subretiniana pigmentada, aunque en ocasiones amelanótica, que puede romper la membrana de Bruch si continua creciendo, y adquirir la típica forma en champiñón. El tamaño de la lesión condiciona la pauta terapéutica, y la presencia de ciertas características sugieren malignidad en casos dudosos: altura mayor de 2 mm, fluido subretiniano asociado, síntomas, pigmento naranja en superficie, margen del nervio óptico menor a 3 mm, vacío acústico en la ecografía, ausencia de halo de hipopigmentación y de drusas.

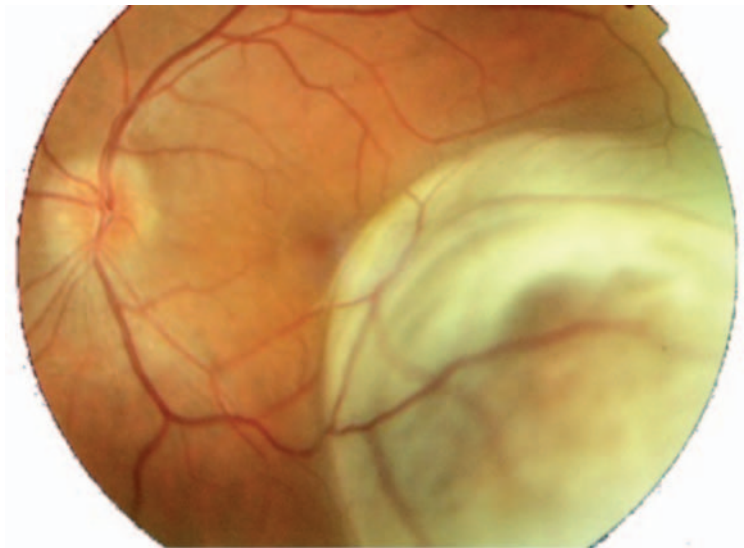
El estudio histológico y del patrón cromosómico pueden realizarse por punción aspiración con aguja fina, que es una técnica segura y rentable en cuanto a material obtenido.

No existe un protocolo estándar para el cribado de diseminación metastásica, pero se recomienda la realización de test de función hepática, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y radiografía de tórax, con TC si se evidencian alteraciones y PAAF si existen masas nodulares. Recientemente se ha iniciado el estudio con PET-TC, que combina la visualización anatómica con la valoración de la actividad metabólica tisular de todo el cuerpo para la detección de focos metastásicos ocultos.

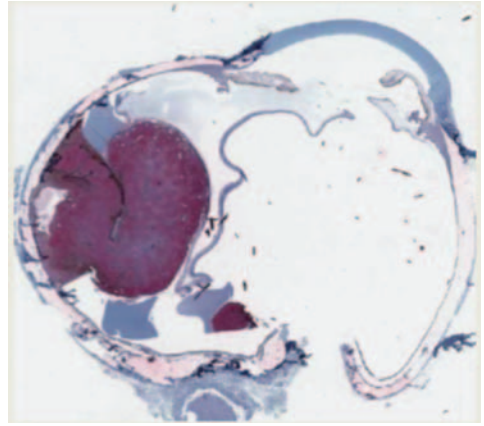
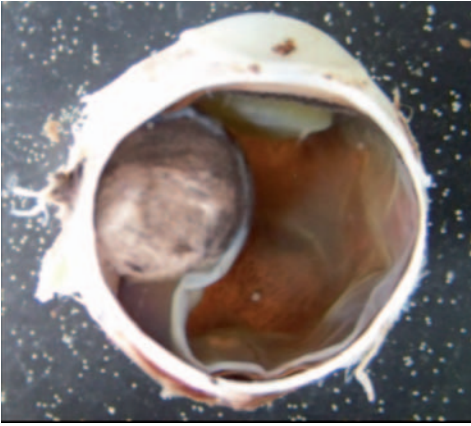
Figuras



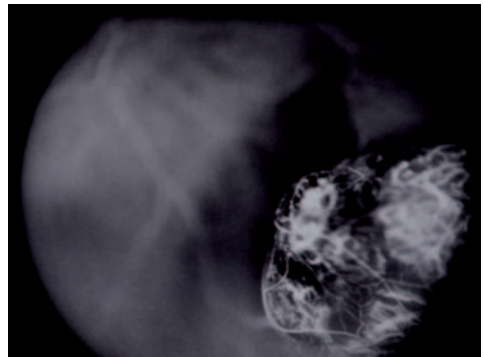
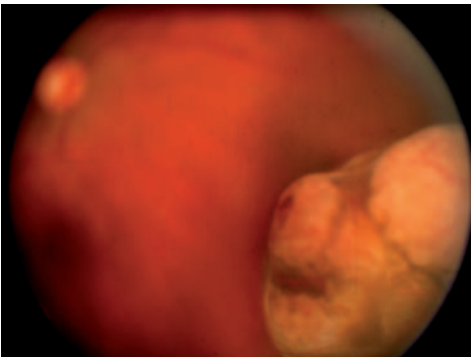
**Figura 1:** Masa endofítica hiperpigmentada en cuadrante superior, con desprendimiento de retina plano circundante.



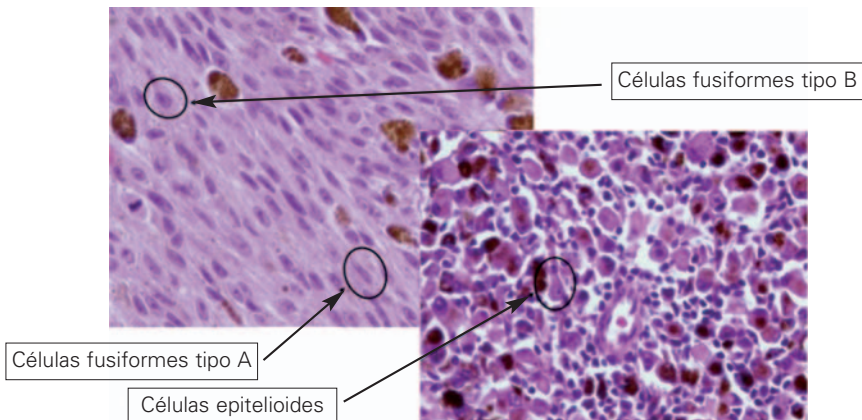
**Figura 2:** Melanoma corioideo amelanótico yuxtafoveal.



**Figura 3:** Imagen macroscópica de globo ocular enucleado donde se observa una lesión coroidea hiperpigmentada que rompe la membrana de Bruch y protruye a cavidad vítrea (izquierda). Corte histológico a bajo aumento que evidencia la típica forma de champiñón de la lesión (derecha).



**Figura 4:** Angiografía fluoresceínica de un melanoma amelanótico. Obsérvese la doble circulación retiniana y coroidea.



**Figura 5:** Cortes histológicos de melanoma de coroides donde se observan los dos tipos celulares fusiforme y epitelioides (hematoxilina y eosina).

Tablas

**Tabla 1.** alteraciones cromosómicas más frecuentes presentes en el melanoma de úvea.

| Monosomía 3                                                                       | Duplicación 6p                                                                    | Alteraciones 8q                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| 30-50%                                                                            | 28%                                                                               | 60%                                                                               |
| Asociado a muerte por metástasis                                                  | Buen pronóstico                                                                   | Asociado a muerte por metástasis                                                  |

**Tabla 2.** Factores de riesgo predictores de crecimiento de nevus coroideos.

To Find Small Ocular Melanoma Using Helpfull Hints Daily

|    |               |                                          |
|----|---------------|------------------------------------------|
| T  | Thickness     | Altura > 2mm                             |
| F  | Fluid         | Fluido subretiniano                      |
| S  | Symptoms      | Síntomas                                 |
| O  | Orange        | Pigmento naranja                         |
| M  | Margins       | Margen del tumor a <3mm de nervio óptico |
| UH | US Hollowness | Vacío acústico                           |
| H  | Halo Absence  | Ausencia de halo                         |
| D  | Drusen        | Ausencia de drusas                       |

**Tabla 3.** Seguimiento recomendado (nivel de evidencia 3) para lesiones melanocíticas de pequeño tamaño, basado en la presencia de las características descritas en la tabla 2.

|                                    |                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Sin factores de riesgo</b>      | Cada 6 meses durante el primer año, después control anual si estables |
| <b>1 o 2 factores de riesgo</b>    | Cada 4 a 6 meses                                                      |
| <b>Más de 3 factores de riesgo</b> | Derivar a centro de referencia para valoración de manejo              |

**Tabla 4.** Estudios recomendados para el despistaje de enfermedad metastásica.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>Cribado de diseminación metastásica</b> |
| Analítica general con función hepática     |
| Radiografía de tórax                       |
| Ecografía abdominal                        |
| PET-TC                                     |

# Referencias



1. Chang, A.E., L.H. Karnell, and H.R. Menck, *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society.* Cancer, 1998. **83**(8): p. 1664-78.
2. Parkin, D.M. and C.S. Muir, *Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data.* IARC Sci Publ, 1992(120): p. 45-173.
3. Singh, A.D., M.E. Turell, and A.K. Topham, *Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival.* Ophthalmology, 2011. **118**(9): p. 1881-5.
4. Seddon JM, Y.T., *Ryan - Retina*, 2008, Marbán: Madrid.
5. Singh, A.D., et al., *Uveal melanoma in young patients.* Arch Ophthalmol, 2000. **118**(7): p. 918-23.
6. Singh, A.D., et al., *Familial uveal melanoma. Clinical observations on 56 patients.* Arch Ophthalmol, 1996. **114**(4): p. 392-9.
7. Singh, A.D., et al., *Familial uveal melanoma, III. Is the occurrence of familial uveal melanoma coincidental?* Arch Ophthalmol, 1996. **114**(9): p. 1101-4.
8. McCartney, A.C., *Pathology of ocular melanomas.* Br Med Bull, 1995. **51**(3): p. 678-93.
9. Singh, A.D., P. Kalyani, and A. Topham, *Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus.* Ophthalmology, 2005. **112**(10): p. 1784-9.
10. Singh, A.D., et al., *Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis.* Ophthalmology, 1998. **105**(1): p. 195-8.
11. Gonder, J.R., et al., *Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis.* Ophthalmology, 1982. **89**(8): p. 953-60.
12. Velazquez, N. and I.S. Jones, *Ocular and oculodermal melanocytosis associated with uveal melanoma.* Ophthalmology, 1983. **90**(12): p. 1472-6.
13. Carreno, E., et al., *Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma.* Eye (Lond), 2011.
14. Singh, A.D., et al., *Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma.* Surv Ophthalmol, 2004. **49**(4): p. 419-28.
15. Weis, E., et al., *The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis.* Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 536-543 e2.
16. Shah, C.P., et al., *Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis.* Ophthalmology, 2005. **112**(9): p. 1599-607.
17. *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6.* Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 745-66.
18. McLean, I.W., V.S. Saraiva, and M.N. Burnier, Jr., *Pathological and prognostic features of uveal melanomas.* Can J Ophthalmol, 2004. **39**(4): p. 343-50.
19. Prescher, G., et al., *Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma.* Lancet, 1996. **347**(9010): p. 1222-5.
20. Kujala, E., T. Makitie, and T. Kivela, *Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(11): p. 4651-9.
21. McLean, I.W., K.S. Keefe, and M.N. Burnier, *Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size.* Ophthalmology, 1997. **104**(5): p. 777-80.
22. Shields, J.A., et al., *Diagnosis and treatment of uveal melanoma.* Semin Oncol, 1996. **23**(6): p. 763-7.
23. Kath, R., et al., *Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma.* Cancer, 1993. **72**(7): p. 2219-23.
24. Diener-West, M., et al., *A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis*



- of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol, 1992. **110**(2): p. 245-50.
25. Shields, C.L., et al., *Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes*. Arch Ophthalmol, 2009. **127**(8): p. 989-98.
26. Sisley, K., et al., *Cytogenetic findings in six posterior uveal melanomas: involvement of chromosomes 3, 6, and 8*. Genes Chromosomes Cancer, 1990. **2**(3): p. 205-9.
27. Parrella, P., D. Sidransky, and S.L. Merbs, *Allelotype of posterior uveal melanoma: implications for a bifurcated tumor progression pathway*. Cancer Res, 1999. **59**(13): p. 3032-7.
28. Sisley, K., et al., *Non-random abnormalities of chromosomes 3, 6, and 8 associated with posterior uveal melanoma*. Genes Chromosomes Cancer, 1992. **5**(3): p. 197-200.
29. Shields, C.L., et al., *Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 396-401.
30. Shields, C.L., et al., *Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases: the Deborah Iverson, MD, Lectureship*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(8): p. 1017-24.
31. Shields, C.L., et al., *Small choroidal melanoma with chromosome 3 monosomy on fine-needle aspiration biopsy*. Ophthalmology, 2007. **114**(10): p. 1919-24.
32. Ferry, A.P., *Lesions Mistaken for Malignant Melanoma of the Posterior Uvea. A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases with Ophthalmoscopically Visible Lesions*. Arch Ophthalmol, 1964. **72**: p. 463-9.
33. *Design and methods of a clinical trial for a rare condition: the Collaborative Ocular Melanoma Study*. COMS Report No. 3. Control Clin Trials, 1993. **14**(5): p. 362-91.
34. Collaborative Ocular Melanoma Study, G., et al., *Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29*. Ophthalmology, 2008. **115**(8): p. 1390-7, 1397 e1-2.
35. Sumich, P., P. Mitchell, and J.J. Wang, *Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(5): p. 645-50.
36. Shields, C.L., et al., *Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases*. Arch Ophthalmol, 2009. **127**(8): p. 981-7.
37. Shields, C.L., et al., *Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1995. **93**: p. 259-75; discussion 275-9.
38. Shields, C.L., et al., *Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(3): p. 360-4.
39. *Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group*. Arch Ophthalmol, 1997. **115**(12): p. 1537-44.
40. Singh, A.D., et al., *Small choroidal melanocytic lesions: features predictive of growth*. Ophthalmology, 2006. **113**(6): p. 1032-9.
41. Goldberg, M.F. and B.L. Hodes, *Ultrasonographic diagnosis of choroidal malignant melanoma*. Surv Ophthalmol, 1977. **22**(1): p. 29-40.
42. Fuller, D.G., et al., *Ultrasonographic features of choroidal malignant melanomas*. Arch Ophthalmol, 1979. **97**(8): p. 1465-72.
43. Shields, C.L., et al., *Autofluorescence of orange pigment overlying small choroidal melanoma*. Retina, 2007. **27**(8): p. 1107-11.
44. Shields, C.L., et al., *Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(5): p. 617-22.
45. Shields, C.L., et al., *Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases*. Retina, 2008. **28**(8): p. 1035-43.
46. Sisley, K., et al., *Clinical applications of chromosome analysis, from fine needle aspiration biopsies, of posterior uveal melanomas*. Eye (Lond), 1998. **12** ( Pt 2): p. 203-7.
47. Midena, E., et al., *Corneal diabetic neuropathy: a confocal microscopy study*. J Refract Surg, 2006. **22**(9 Suppl): p. S1047-52.



48. Young, T.A., et al., *Fluorescent in situ hybridization for monosomy 3 via 30-gauge fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma in vivo*. Ophthalmology, 2007. **114**(1): p. 142-6.
49. Shields, C.L., et al., *Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2007. **105**: p. 43-52; discussion 52-3.
50. Triozzi, P.L., C. Eng, and A.D. Singh, *Targeted therapy for uveal melanoma*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(3): p. 247-58.
51. Diener-West, M., et al., *Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23*. J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2438-44.
52. Hicks, C., A.J. Foss, and J.L. Hungerford, *Predictive power of screening tests for metastasis in uveal melanoma*. Eye (Lond), 1998. **12** ( Pt 6): p. 945-8.
53. Eskelin, S., et al., *Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited*. Cancer, 1999. **85**(5): p. 1151-9.
54. Augsburger, J.J., Z.M. Correa, and N. Trichopoulos, *Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival*. Am J Ophthalmol, 2011. **152**(1): p. 5-9 e1.
55. Finger, P.T., et al., *Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(8): p. 1095-7.
56. Finger, P.T., et al., *Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(10): p. 1270-4.





## Tratamiento

### Tratamiento sistémico

Como se detalla en el capítulo anterior, la diseminación metastásica se produce con mayor frecuencia a hígado. La quimioterapia utilizada para tratar la enfermedad metastásica hepática del melanoma cutáneo se ha probado en casos de melanoma uveal, con resultados poco alentadores: algunos protocolos tienen menos del 1 % de respuesta y no parecen afectar las tasas de supervivencia<sup>1</sup>. Por esta razón, se han probado distintas modalidades terapéuticas, como la quimioterapia arterial intrahepática, la embolización o resección de la metástasis, o la quimioembolización<sup>2</sup>. Esta última parece ser de las más prometedoras, ya que presenta una respuesta más alta que con el tratamiento quimioterápico endovenoso<sup>3</sup>. No existe actualmente un protocolo establecido de tratamiento, pero se han observado tasas de respuesta del 66% en el tratamiento con cisplatino<sup>4</sup>, y tasas de extracción hepática 6 veces mayores en el caso del BCNU – (1,3-bis (2-chloroethyl) -1- nitrosourea).

A pesar de una buena respuesta inicial con estabilidad de la metástasis, se ha observado que pacientes tratados desarrollan metástasis extrahepáticas dentro de los siguientes 4 meses<sup>5</sup>. En un

intento por suprimir o enlentecer este crecimiento, la inmuoembolización con GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) es una opción terapéutica relevante<sup>6</sup>, ya que no solo destruye la metástasis mediante isquemia, sino que estimula a las células presentadoras de antígeno y posiblemente mejora la inmunidad sistémica contra las células tumorales. Esta última opción parece ser incluso mejor que la quimioembolización con BCNU, ya que las tasas de supervivencia totales pasan de 9.8 meses de media con BCNU a 20.4 meses en el caso del GM-CSF, con una mayor supervivencia en aquellos pacientes en los que se consigue regresión de las masas metastásicas<sup>3</sup> (Nivel de evidencia 2).

Nuevos fármacos están siendo diseñados para interferir específicamente en una determinada vía molecular, basados en las alteraciones subyacentes en el melanoma (Tabla 1). Estos fármacos podrían modificar la regulación del ciclo celular y por lo tanto la tendencia del tumor hacia la apoptosis o la proliferación, inhibir a moléculas involucradas en la invasión tisular y diseminación metastásica, y dificultar la angiogénesis tumoral y con ello el crecimiento del tumor y la formación de metástasis<sup>7</sup>. Una de estas líneas de investigación actuales

es la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima que se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios y mitogénicos, y que parece suprimir la actividad de los macrófagos citotóxicos presentes en el tumor y aumentar las tasas de proliferación celular<sup>8</sup>. Se ha observado una expresión de esta enzima en 58% de células de melanoma uveal, y su presencia se relaciona con otros mar-

cadores de mal pronóstico como son el tipo celular epitelioides, la presencia de asas vasculares cerradas y la infiltración linfocitaria<sup>9</sup>. La administración de inhibidores de la COX-2 ha demostrado disminuir la proliferación celular in vitro<sup>8</sup>, por lo que nuevos estudios son necesarios para determinar su papel en el tratamiento coadyuvante del melanoma uveal (Nivel de evidencia 2).

Vías moleculares y fármacos en estudio

Apoptosis y proliferación

|          |                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bcl-2    | Oblimersan                                                                   |
| Rb       | Vorinostat, Depsipeptide                                                     |
| P53      | Bortezomib, Vorinostat, Depsipeptide                                         |
| MAPK     | Imatinib mesilato, Sorafenib, Sunitinib                                      |
| PI3K/AKT | Temsirolimus, Everolimus, Imatinib mesilato, Sorafenib, Sunitinib, Nepafenac |
| RTK      | Imatinib mesilato, Sorafenib, Sunitinib, Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib     |

Invasión y metástasis

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| MMP | Vitaxin, Volociximab, Marimastat |
|-----|----------------------------------|

Angiogénesis

|           |                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| bFGF      | Lenalidomide                                                        |
| VEGF/VEGR | Bevacizumab, VEGF Trap, AZD2171, Sorafenib, Sunitinib, Lenalidomide |

**Tabla 1:** Vías moleculares implicadas en el crecimiento del tumor y la diseminación metastásica, y fármacos inhibidores en estudio.

Braquiterapia

Moore en 1930 describió el primer tratamiento de braquiterapia mediante la inserción de semillas de radon-222 dentro de un melanoma coroideo<sup>10</sup>. Esta técnica posteriormente fue modificada por Stallard, y con el tiempo se mejoró con el uso de placas conteniendo cobalto-60, suturadas a la superficie episcleral justo en la localización de la base

tumoral<sup>11, 12</sup>. En los Estados Unidos este isótopo radioactivo fué progresivamente reemplazado por placas cargadas con semillas de yodo-125, puesto que este isótopo reducía la dosis total recibida por los tejidos adyacentes y mejoraba la radioprotección del personal que las utilizaba. Simultáneamente en Europa Lommatzsch en la década de los 70 introdujo el uso del ruthenio-106 como fuente radioactiva para la braquiterapia del melanoma.



Actualmente en la mayoría de centros dedicados al tratamiento del melanoma ocular el tratamiento de primera elección es habitualmente la braquiterapia epiescleral. El isótopo radioactivo más utilizado es el yodo-125 y el ruthenio-106, aunque en pocos centros también se utiliza el paladio-103.

### Diseño de las placas

La mayoría de las placas tienen una forma curvada y un diámetro que oscila entre los 12 y 22 mm de diámetro. La parte interna cóncava contiene el material radioactivo, que puede estar integrado en la propia placa (como en el caso del ruthenio) o bien colocado en un molde de silicona o pegados mediante una cola en la propia placa (como en el caso del yodo o paladio). La parte convexa de la placa está hecha de plata u oro con un grosor adecuado para prevenir la radiación de los tejidos adyacentes al tumor que vamos a tratar. (Fig.1)

### Dosimetría

Las placas de yodo emiten radiación gamma de baja energía suficiente para tratar tumores de hasta 8-10 mm de altura. Las placas de ruthenio emiten una radiación beta, con una penetración más limitada, por lo que podemos tratar tumores hasta unos 5 mm de altura.

La dosis tumoricida óptima oscila entre 80 y 100 Gy por lo que se intenta administrar una dosis total de radiación de 85 Gy en el ápex tumoral siguiendo los criterios del Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) y de la American Brachytherapy Society. Una dosis mayor nos aumentará la morbilidad radiogénica y con una dosis menor tendremos un mal control tumoral. La tasa de dosis en el ápex tumoral debe

estar comprendida entre 0.43 y 1.05 Gy/h<sup>13</sup>. (Nivel de evidencia 2; Recomendación B)

Se han desarrollado sistemas informáticos para crear un modelo en 3-D del globo ocular y que nos permiten calcular la dosis recibidas tanto por el volumen tumoral como por las estructuras nobles del globo ocular (nervio óptico, macula y cristalino)<sup>14</sup>. (Fig 2)

### Procedimiento

Debemos establecer la localización anatómica y el tamaño tumoral (diámetro basal máximo y la altura) mediante exploraciones clínicas y ecográficas, que nos permitirá realizar un estudio dosimétrico y una planificación quirúrgica adecuada para cada paciente.

A la hora de elegir el tamaño de la placa a utilizar dejaremos un margen de seguridad de 2-3 mm en todo el perímetro del tumor, aunque no se conoce el margen óptimo requerido. Este margen permite eliminar posibles errores en el posicionamiento de la placa o incertidumbres en la localización del margen tumoral posterior. (Nivel de evidencia 3; Recomendación C)

En la mayoría de los pacientes se utiliza una anestesia loco-regional. Los márgenes tumorales se localizan mediante transiluminación, indentación o ambas y se marcan en la esclera con un rotulador. Cuando es necesario se desinsertan los músculos que interfieran con la adecuada colocación de la placa. En la mayoría de los centros una vez localizado el tumor se sutura un fantoma inactivo a la esclera y se comprueba su correcto posicionamiento y a continuación es sustituido por la placa radioactiva definitiva. Se puede comprobar el

correcto posicionamiento de la placa mediante ecografía o mediante indentación y oftalmoscopia indirecta. En un estudio se ha demostrado la utilidad de comprobar el posicionamiento de la placa, puesto que en un 24% de pacientes se ha requerido su recolocación cuando se ha comprobado su posición mediante ecografía<sup>15</sup>. (Nivel de evidencia 3; Recomendación C)

Una vez la placa esta posicionada, se suturan los músculos desinsertados y se cierra la conjuntiva.

Cuando prescribe la dosis de radiación, generalmente a los 2-7 días, la placa es retirada en una segunda intervención y los músculos se recolocan en su inserción.

## Indicaciones

Siguiendo la clasificación de tamaño tumoral según el COMS las indicaciones quedan resumidas a continuación: (Tabla 1)

### *Melanoma de pequeño tamaño*

En aquellas lesiones en que se objetiva un crecimiento o que presentan varios factores de riesgo para crecimiento se aconseja el tratamiento con braquiterapia episcleral<sup>16-18</sup>.

Estos factores de riesgo son el grosor tumoral superior a 2 mm, fluido subretiniano, presencia de sintomatología, pigmento naranja, margen tumoral próximo al nervio óptico, vacío ecogénico y ausencia de halo perilesional<sup>19</sup>. (Nivel de evidencia 2b; Recomendación B)

### *Melanoma de mediano tamaño*

Estos tumores son la principal indicación de la braquiterapia en la mayoría de

centros que disponen del tratamiento. Solamente la enucleación y la braquiterapia han sido estudiados de manera prospectiva en el estudio COMS sin evidenciar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre los dos tratamientos<sup>19</sup>. (Nivel de evidencia 1a; Recomendación A)

La radiación mediante partículas cargadas aparentemente presenta unos resultados similares, aunque este tratamiento no ha sido valorado en un estudio randomizado prospectivo y a gran escala<sup>20-22</sup>. (Nivel de evidencia 2b; Recomendación B)

### *Melanoma de gran tamaño*

En general el tratamiento habitual para los tumores de tamaño grande es la enucleación, aunque también se utilizan la resección (escleral o endoresección) y la radioterapia externa (radiocirugía o partículas cargadas).

Estudios recientes muestran que la supervivencia tras la braquiterapia respecto de la enucleación, es similar en los pacientes afectos de un melanoma de tamaño grande<sup>23, 24</sup>. (Nivel de evidencia 2b; Recomendación B)

## Seguimiento

Estos pacientes son programados Inicialmente cada 6 meses durante los primeros 5 años y después anualmente de por vida.

La ecografía ocular y la oftalmoscopia indirecta son de gran utilidad para el seguimiento de estos pacientes, porque nos permiten valorar cambios de tamaño en el tumor. En general la regresión de la lesión no es evidente hasta 3-6 meses después del tratamiento. Una



tasa de regresión muy elevada se relaciona con una mayor enfermedad metastásica<sup>25</sup>. (Fig 3-4)

### Complicaciones

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento se relacionan con el tamaño tumoral y con la localización ocular<sup>26-28</sup>.

Tras el tratamiento con braquiterapia podemos encontrar complicaciones inmediatas, como hemorragias en o alrededor del tumor, desprendimientos de coroides o de retina y diplopia. A largo plazo podemos encontrar la formación de una catarata, retinopatía y neuropatía por radiación, glaucoma neovascular y necrosis escleral.

### Resultados

#### *Agudeza visual:*

A los 3-5 años después de la braquiterapia, la mitad de los pacientes (49-55%) mantienen una visión de 20/200 o mejor, y un tercio (31-33%) presentan una visión de 20/50 o mejor en el ojo afecto<sup>29, 30</sup>.

Una pérdida de visión significativa tras la braquiterapia se asocia a una mayor altura tumoral y a la proximidad del tumor a la fovea<sup>31</sup>. En el caso de tumores de gran tamaño la visión útil sólo se mantiene durante 1-2 años después del tratamiento<sup>26</sup>.

#### *Recurrencia tumoral local*

La recurrencia tumoral local es la principal causa de enucleación secundaria después de un tratamiento mediante braquiterapia<sup>32</sup>. De todas maneras muchos ojos pueden conservarse mediante un retratamiento con braquiterapia, termoterapia transpupilar o con resección local.

La tasa de recurrencia global es de aproximadamente 10% a los 5 años, y se asocia con un mayor tamaño tumoral y con una extensión posterior del tumor. La tasa de control local es significativamente mejor en el caso de tumores pequeños y la recurrencia es del 3% a los 7 años<sup>32</sup>.

Aunque la mayoría de recidivas se han descrito durante los primeros años tras el tratamiento, se han publicado recidivas a los 10-15 años, indicando la necesidad de seguimiento de por vida<sup>29</sup>.

#### *Supervivencia*

Aunque numerosos estudios retrospectivos sugerían que no había diferencias de supervivencia entre los pacientes tratados mediante braquiterapia respecto de los pacientes tratados con enucleación, a mediados de los 80 se inició el Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) en el que se incluían a pacientes afectados de un melanoma de tamaño mediano y se randomizaron o a la enucleación del globo ocular o a la braquiterapia con yodo-125. Durante la década de los 80 y 90 y en paralelo a la inclusión de pacientes en el COMS, la braquiterapia episcleral se ha convertido en el tratamiento más utilizado en los pacientes afectados de melanoma.

El estudio del COMS concluyó que la supervivencia de los pacientes afectados de melanoma de úvea de tamaño mediano tratados con braquiterapia respecto a los tratados mediante enucleación no era significativamente diferente. Los pacientes incluidos en el estudio COMS presentaron una supervivencia a los 5 años del 82% en el caso de la braquiterapia y del 81% en el de la enucleación. Las metástasis confirmadas mediante histopatología fueron del 9% y del 11% respectivamente<sup>33</sup>.

En otro estudio los pacientes tratados mediante braquiterapia con rutenio presentaron una supervivencia a los 5 y 10 años del 84% y 72% respectivamente<sup>29</sup>.

En un meta análisis de pacientes afectados de melanoma tratados con rutenio la supervivencia de los pacientes con tumores similares en tamaño era equiparable a los pacientes tratados con enucleación<sup>24</sup>.

Otros estudios recientes muestran que en los pacientes afectados de un melano-

ma de tamaño grande la supervivencia tras la braquiterapia respecto de la enucleación es similar<sup>23</sup>.

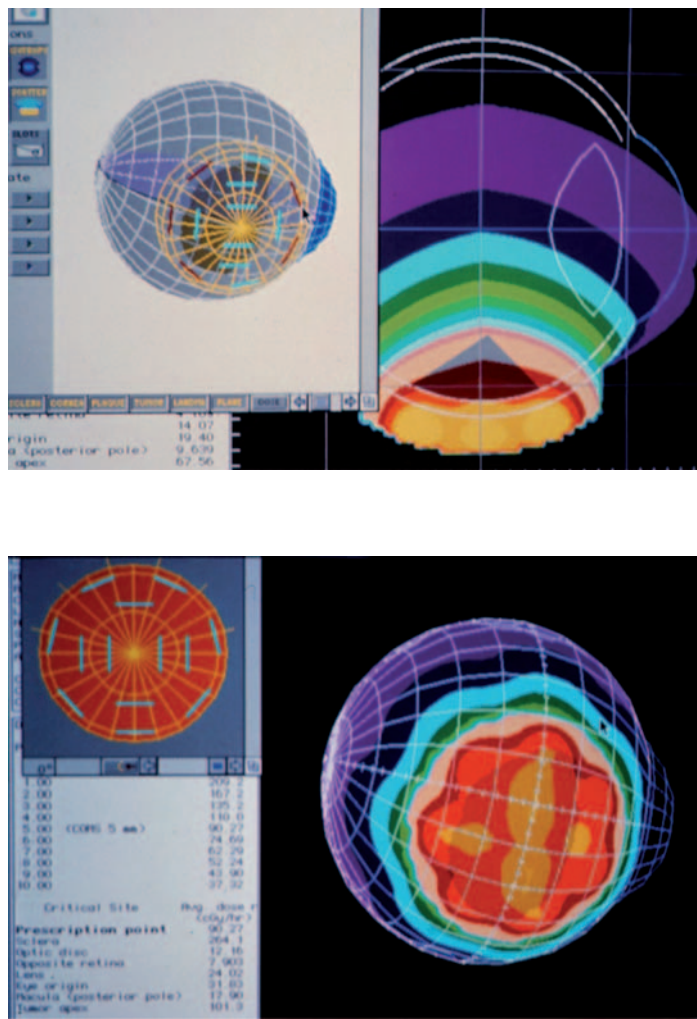
| Tamaño                | Diámetro basal (mm) | Altura tumoral (mm) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Pequeño <sup>16</sup> | 5.0-16.0            | 1.0-3.0             |
| Mediano <sup>33</sup> | ≤ 16                | 3.1-10.0            |
| Grande <sup>34</sup>  | >16                 | >10                 |

**Tabla 1.** Clasificación tumoral según el tamaño basada en el estudio COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study).

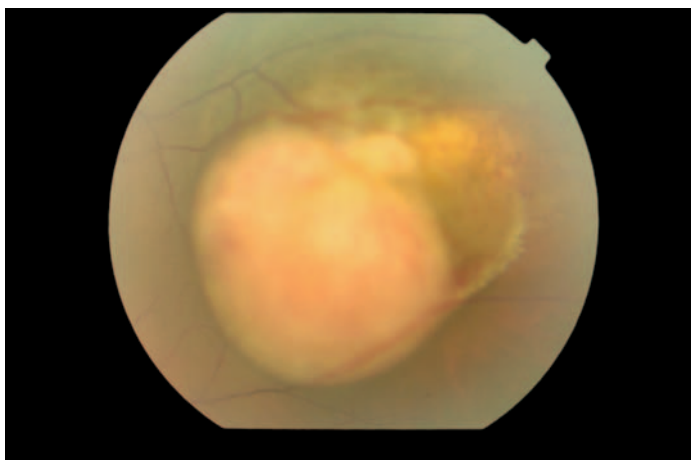


**Figura 1.** Placa tipo COMS para yodo-125. La parte externa está formada por una aleación de oro. La parte interna es de silicona y presenta unas ranuras en donde se colocan las semillas de yodo-125 dispuestas según el cálculo dosimétrico previo.

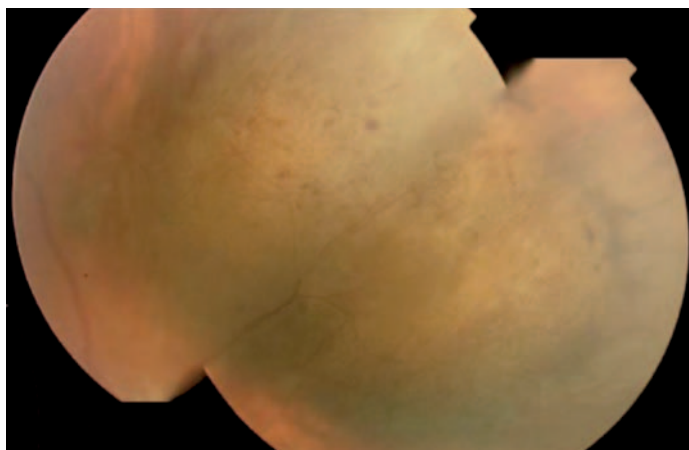
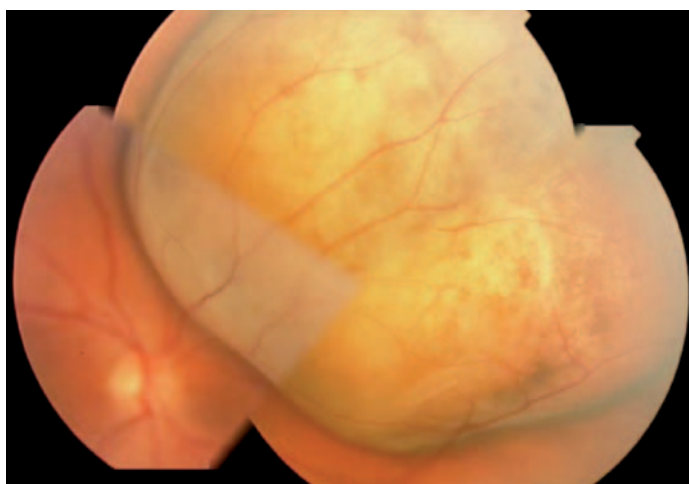




**Figura 2.** Curvas de isodosis en la planificación dosimétrica de un paciente (a) en un corte sagital del globo ocular y del tumor (b) sobre la superficie escleral externa que corresponde a la base tumoral



**Figura 3.** Melanoma de coroides con rotura de la membrana de Bruch (a) antes del tratamiento y (b) después del tratamiento con una importante atrofia coriorretiniana y restos pigmentarios centrales



**Figura 4.** Melanoma de coroides amelanótico (a) antes del tratamiento y (b) después del tratamiento con una importante regresión, aunque no completa.



### Termoterapia transpupilar (TTT)

#### Indicaciones

Melanomas de pequeño tamaño, poco sobre elevados, pigmentados y de localización posterior. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación A.

#### Procedimiento

Consiste en la realización de un laser de diodo con una longitud de onda de 810 nm con spots grandes de incluso más de 3000 micras y tiempos elevados de exposición de al menos 60 segundos. La realización de un láser cercano al infrarrojo permite penetrar en capas profundas de la coroides sin realizar coagulación de la retina <sup>35</sup>. Las lesiones deben adquirir una coloración grisácea en el momento del tratamiento. El tratamiento se realiza mediante lentes de campo amplio tipo cuadrassférica. Se puede realizar con anestesia tópica aunque en algunos pacientes es imprescindible la realización de anestesia retrobulbar. El tratamiento se inicia por el centro de la lesión y pueden ser necesarias varias sesiones para tratar el tumor. La regre-

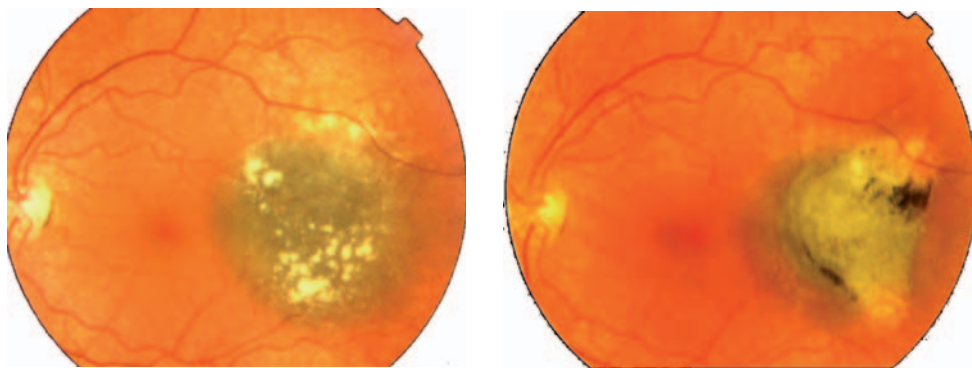
sión ecográfica se suele observar entre los 6 y 9 meses, dejando con frecuencia cicatrices atróficas en el fondo de ojo.

#### Resultados

Los primeros resultados mostraron una tasa de regresión del tumor del 90% en casos de tumores menores de 12 mm de base, menores a 4 mm en altura y posteriores al ecuador <sup>36</sup>. Estudios posteriores no han demostrado tanta diferencia respecto a la fotocoagulación clásica de las lesiones. Se ha descrito recurrencias locales hasta en el 9% de los casos, más frecuentemente en tumores cercanos al disco óptico o que necesitaron más de tres sesiones de TTT <sup>37</sup>.

#### Complicaciones

Son similares a las que presenta la fotocoagulación. En casi la mitad de los casos podemos encontrar tracciones retinianas y oclusiones vasculares secundarias al tratamiento <sup>37</sup>. En caso de tratamientos sobre la zona foveolar encontramos una importante disminución de la agudeza visual. Otras complicaciones son evitables siguiendo una técnica adecuada.



**Figura 5.a** Melanoma de 3.1mm de altura con drusas en superficie previo al tratamiento. **5b** A los 3 meses del TTO con TTT.

## Endoresección

### Indicación

La endoresección puede ser una modalidad terapéutica en aquellos tumores posteriores que presentan una altura superior a 8 mm y una base inferior a 15 mm, en estos casos la radioterapia no está indicada debido a la alta morbilidad que asocia por lo que si no realizamos una endoresección la única alternativa es la enucleación<sup>38, 39</sup>. Este tipo de tumor con un rápido crecimiento apical suele verse en pacientes más jóvenes que el resto de melanomas uveales. La endoresección también se ha utilizado como primera elección en aquellos casos donde no se preveían buenos resultados con otros tratamientos o para preservar la visión en pacientes con un único ojo funcional<sup>40, 41</sup>. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación A.

### Procedimiento

La técnica quirúrgica<sup>38, 39, 42</sup> varía dependiendo de la afectación retiniana por el tumor aunque todos los casos se realiza una vitrectomía vía pars plana con disección de la hialodes posterior.

Si el melanoma no invade la retina

- retinotomía anterior de unos 120° evertiendo la retina para trabajar directamente sobre la lesión
- endofotocoagulación de límites tumorales con láser de diodo a 810 nm a una alta potencia (800-1000 mW)
- extracción del melanoma con el vitreotomo (con el objetivo de evitar sangrados coroideos se aumenta la presión intraocular entre 100 y 120 mmHg durante 5 minutos)
- destrucción de los posibles restos celulares aplicando dosis altas de láser

de diodo (800–1000 mW) en el lecho escleral.

- aposicionamiento de la retina con ayuda de perfluorocarbono líquido, retinopexia con laser de diodo infrarrojo, intercambio aire por aceite de silicona

Si el melanoma invade la retina

- fotocoagulación de los márgenes a través de la retina
- extracción de retina y tumor con vitreotomo.
- El resto de la técnica no difiere, fotocoagulación del lecho escleral e intercambio por aceite de silicona.

Para evitar recurrencias locales es conveniente realizar un tratamiento coadyuvante con braquiterapia. Posteriormente a la vitrectomía se sutura a la esclera una placa de Rutenio 106 intentando cubrir todo el coloboma quirúrgico. La carga y el tiempo de la placa se calculan en base a la aplicación de una dosis de 80 Gy a una profundidad de 3 mm.

En el postoperatorio los pacientes deben realizar reposo en decúbito prono al menos una semana. El aceite de silicona puede ser retirado a partir del segundo mes de la cirugía.

### Resultados

Éxito anatómico: más del 90 % de los pacientes intervenidos conservan el globo visual.<sup>38-40, 43</sup>

Éxito funcional: la media de agudeza visual postoperatoria de las últimas series publicadas oscila entre el 20/300 y 20/100<sup>39, 40</sup> (Figura 1).

Recurrencias locales: Las principales series refieren un 5% de recurrencias

locales a largo plazo<sup>33, 38, 39, 44</sup>, similares a las recurrencias evidenciadas con la braquiterapia.

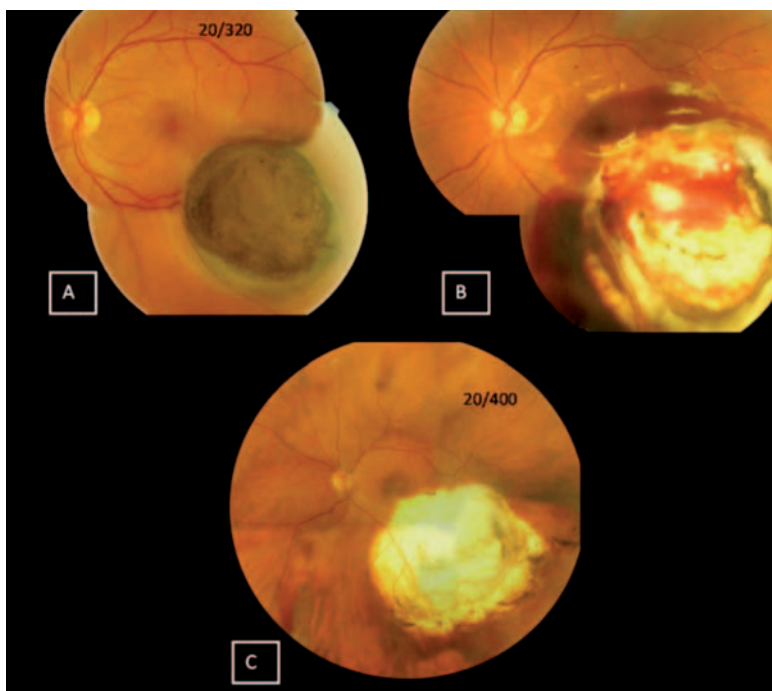
**Metástasis:** La incidencias de metástasis varía según la serie aunque se estima en torno a un 3 o un 5% a los 5 años. La mortalidad general de los tumores medianos del COMS<sup>33</sup> fue del 20% y la específica del 10% a los 5 años, datos muy similares a los obtenidos a largo plazo con la endoresección: mortalidad general del 12% y específica del 9.1%.

### Complicaciones

Las principales complicaciones derivan de la agresividad quirúrgica que supone la técnica.

- desprendimiento de retina, supone la complicación más grave y oscila según los estudios entre un 9.4 y un 32,6 %<sup>38-40</sup>.
- sangrado masivo del lecho escleral
- hipertensión ocular
- membranas epirretinianas
- catarata

Todos los autores coinciden que la endoresección es una técnica quirúrgica que suele necesitar de otros procedimientos quirúrgicos posteriores, para la extracción del aceite de silicona o de la catarata, debido a ello los pacientes deben conocer esta posibilidad y dar su consentimiento previo a la cirugía.



**Figura 6.** (A) Imagen fundoscópica de paciente de 46 años con melanoma corioideo temporal inferior en un ojo ambliope. Base 10 mm, altura 9,8 mm. Retina no invadida (B) Imagen fundoscópica de postoperatorio inmediato, se observa el sangrado del lecho escleral con hemorragia submacular. (C) Un año después de la cirugía con endoresección primaria y braquiterapia coadyuvante. Se aprecian los vasos retinianos por encima de la lesión, en este caso la retina fue respetada ya que no estaba invadida.

## Enucleación

### Indicaciones

En el tratamiento de un tumor maligno hay que diferenciar por un lado el tratamiento local, cuyo objetivo es eliminar el tumor primario sin recidivas, y por otro lado, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad metastásica.

En el manejo del melanoma maligno de coroides la enucleación se presenta, a priori, como el tratamiento más efectivo para eliminar el tumor primario. Pero las consecuencias de la enucleación sobre la visión y el daño estético han motivado y justificado la búsqueda de tratamientos más conservadores que permitan conservar el globo ocular y la visión.

Se planteará la enucleación cuando por las características del tumor (tamaño, localización) no podamos ofrecer un tratamiento conservador con determinada garantía de éxito en el control de la enfermedad local, o cuando una vez realizados tratamientos conservadores, exista recidiva local del tumor. A peor pronóstico visual del ojo afectado y a mejor visión del ojo contralateral, tendremos que exigirle al tratamiento conservador una mayor eficacia.

Suele utilizarse los 8-10 mm de altura del tumor como límite para los tratamientos conservadores, excepto para la endoresección. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de diferentes tratamientos conservadores en eliminar el tumor local sin aumentar las tasas de mortalidad.

### Técnica quirúrgica

Cuando se realiza la enucleación del globo ocular por un tumor intraocular

maligno debe tenerse especial cuidado en 2 aspectos:

- Extraer el ojo correcto. En la mayoría de casos el aspecto externo del globo ocular será normal, por lo que hay asegurarse que se extrae el globo ocular correcto realizando la exploración del fondo de ojo antes de la cirugía. Para conseguir la máxima seguridad, es aconsejable realizar el fondo de ojo cuando ya está el campo quirúrgico preparado, encontrándose el globo ocular a enuclear expuesto y dilatado, y el otro tapado e inaccesible.
- Extraer el globo ocular sin diseminar localmente el tumor. Durante la cirugía debe tenerse especial cuidado en evitar la penetración o rotura del globo ocular, que podría provocar la diseminación local del tumor. En caso de tumores con importante invasión escleral, o en casos de tratamientos previos, pueden existir zonas de adelgazamiento de la esclera y adherencias patológicas, donde deberemos realizar una disección cuidadosa.

La cirugía se puede realizar habitualmente bajo anestesia local con sedación.

Los pasos quirúrgicos son los siguientes<sup>45</sup>:

- Inyección del anestésico local.
- Peritomía conjuntival de 360° con 2 incisiones relajantes a las 3 y 9 horas.
- Desinserción de los músculos extraoculares. Se pasa una sutura por cada músculo recto que nos permitirá posteriormente suturar los músculos al implante. Puede ser útil dejar parte del tendón de 1 o 2 rectos unido al globo ocular para poder pasar suturas de tracción.



- Disección de la capsula de Tenon del globo ocular. Debe ser muy cuidadosa en el cuadrante donde se encuentra el tumor.
- Sección del nervio óptico. Debe realizarse lo más posterior posible, sobre todo en tumores que afectan al disco óptico. En casos con invasión del nervio óptico, será muy importante conseguir un margen de seguridad libre de tumor.
- Extracción del globo ocular. Es aconsejable colocar una sutura en la inserción de un músculo recto para facilitar al patólogo la orientación de la pieza.
- Colocación del implante. Los músculos se suturan por delante del implante.
- Cierre de la cápsula de Tenon con puntos sueltos.
- Cierre de la conjuntiva con sutura continua.

### Tipo de implante

Podemos elegir entre diferentes tamaños del implante y diferentes materiales.

Hoy día existe bastante consenso en utilizar implantes grandes de 20 o 22 mm, que permiten una mejor adaptación protésica. El volumen del globo ocular será compensado entre el implante orbitario y la prótesis ocular. Cuanto mayor sea el volumen del implante orbitario, menor será el volumen de la prótesis ocular. Un menor volumen de la prótesis ocular permitirá una mejor movilidad de la misma y menos complicaciones en cuanto a incontinencia de la prótesis y alteraciones palpebrales.

Respecto al tipo de material, se ha extendido el uso de los materiales poro-

sos (hidroxiapatita, polietileno poroso,...). A diferencia de los materiales sólidos (PMMA, silicona,...) los porosos permiten la vascularización del implante mejorando la integración del mismo en los tejidos y disminuyendo el riesgo de extrusión. A pesar de las teóricas ventajas de los implantes porosos, todavía no existe evidencia suficiente para afirmar que éstos presentan menos riesgo de exposición que los sólidos. Podemos encontrar publicaciones utilizando implantes sólidos con tasas muy bajas de complicaciones<sup>46</sup>. Aún así, su mayor uso se justifica en la posibilidad de salvar la mayoría de los implantes porosos expuestos mediante el uso de diferentes injertos, frente a la inevitable evolución a la extrusión en la mayoría de los implantes sólidos expuestos<sup>47</sup>.

### Recubrimiento del implante

La enucleación supone un mayor riesgo de exposición y extrusión del implante respecto a la evisceración, al no existir la cobertura escleral. Las tasas de exposición que encontramos publicadas van desde el 1% al 36%. Esta gran variabilidad puede ser debida a la multitud de variables que influyen en la exposición del implante. En una revisión de 49 artículos publicados entre los años 1989 y 2005<sup>47</sup>, los autores encontraron un menor riesgo de exposición cuando se recubre el implante con esclera donante, duramadre donante o fascia autóloga. En cambio, no recubrir el implante o el uso de otros tipos de recubrimiento, como el pericardio bovino, se asociaron a mayores tasas de exposición. Más recientemente, se ha descrito el uso de un injerto de dermis autólogo suturado a la cápsula de Tenon<sup>48</sup> que, a diferencia de los injertos usados para recubrir el implante, permite colocar implantes de mayor tamaño ya que no precisa ser

cubierto en su totalidad por la conjuntiva.

Además de recubrir el implante, algunos autores proponen algunas modificacio-

nes de la técnica quirúrgica para disminuir el riesgo de exposición, como es el uso del músculo oblicuo inferior<sup>49</sup> o la sutura de la cápsula de Tenon<sup>50</sup>.



**Figura 7.** Aspecto a los 2 meses de enucleación OI con implante medidor de 20 mm y recubrimiento con grasa periumbilical



**Figura 8.** Aspecto tras adaptación protésica posterior a enucleación del ojo derecho por melanoma de coroides





## Resumen tratamiento



La diseminación metastásica más frecuente es la hepática, para la que los tratamientos con mayor efectividad son la quimio y la inmunoeMBOLIZACIÓN de la masa metastásica. A nivel sistémico, la quimioterapia utilizada clásicamente para el melanoma cutáneo ha demostrado poca respuesta, por lo que nuevos fármacos están siendo diseñados para interferir en la proliferación, diseminación y angiogénesis del tumor, entre ellos, los inhibidores de la ciclooXigenasa-2 con potencial inhibición de la proliferación tumoral.

La TTT consiste en la realización de láser de diodo sobre el tumor, que permite tratar capas profundas de la coroides sin coagular la retina. Está indicada en tumores de pequeño tamaño, poco sobre elevados, pigmentados y de localización posterior, y demuestra una tasa de regresión del 90%, aunque pueden observarse recurrencias en 9% de los pacientes. Las complicaciones más frecuentes son tracciones retinianas y oclusiones vasculares secundarias al tratamiento.

La endoresección es la extracción del melanoma con vitrectomo mediante una vitrectomía por pars plana. Es una opción terapéutica en tumores mayores de 8 mm de altura y menos de 15 mm de base, en los que la radioterapia como monoterapia conllevaría una alta tasa de morbilidad asociada. La colocación de una placa de radioterapia al final de la cirugía disminuye las recurrencias locales. La tasa de conservación del globo ocular es de 90%, con una agudeza visual final que oscila entre 20/300 y 20/100. Las tasas de recurrencias locales y metástasis no difieren de las de otros tipos de tratamiento.

Se planteará cirugía de enucleación cuando por el tamaño o localización del tumor no se pueda plantear un tratamiento conservador, o cuando existe recidiva local. En la cirugía debemos asegurarnos de extraer el ojo correcto y evitar la diseminación local.

Hoy en día los implantes más utilizados son los porosos de 20 mm, habitualmente con algún tipo de cobertura para disminuir el riesgo de sexposición.

## Bibliografía



1. Bedikian, A.Y., et al., *Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors*. Cancer, 1995. **76**(9): p. 1665-70.
2. Hsueh, E.C., et al., *Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma*. Cancer, 2004. **100**(1): p. 122-9.
3. Yamamoto, A., et al., *High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma*. Radiology, 2009. **252**(1): p. 290-8.
4. Carrasco, C.H., et al., *Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin*. JAMA, 1986. **255**(22): p. 3152-4.
5. Patel, K., et al., *Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study*. Melanoma Res, 2005. **15**(4): p. 297-304.
6. Sato, T., et al., *Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5436-42.
7. Triozzi, P.L., C. Eng, and A.D. Singh, *Targeted therapy for uveal melanoma*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(3): p. 247-58.
8. Marshall, J.C., et al., *The effects of a cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibition on human uveal melanoma cell proliferation and macrophage nitric oxide production*. J Carcinog, 2007. **6**: p. 17.
9. Figueiredo, A., et al., *Cyclooxygenase-2 expression in uveal melanoma: novel classification of mixed-cell-type tumours*. Can J Ophthalmol, 2003. **38**(5): p. 352-6.
10. Moore, R.F., *Choroidal Sarcoma Treated by the Intraocular Insertion of Radon Seeds*. Br J Ophthalmol, 1930. **14**(4): p. 145-52.
11. Stallard, H.B., *Radiotherapy of malignant intraocular neoplasms*. Br J Ophthalmol, 1948. **32**(9): p. 618-39.
12. Stallard, H.B., *Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid*. Br J Ophthalmol, 1966. **50**(3): p. 147-55.
13. Nag, S., et al., *The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(2): p. 544-55.
14. Astrahan, M.A., et al., *Optimization of 125I ophthalmic plaque brachytherapy*. Med Phys, 1990. **17**(6): p. 1053-7.
15. Tabandeh, H., et al., *Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma*. Am J Ophthalmol, 2000. **129**(2): p. 199-204.
16. *Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group*. Arch Ophthalmol, 1997. **115**(12): p. 1537-44.
17. Shields, C.L., et al., *Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions*. Ophthalmology, 1995. **102**(9): p. 1351-61.
18. Shields, C.L., et al., *Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases*. Arch Ophthalmol, 2009. **127**(8): p. 981-7.
19. Collaborative Ocular Melanoma Study, G., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(12): p. 1684-93.
20. Gragoudas, E.S., *Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(11): p. 4666-73.
21. Kodjikian, L., et al., *Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(6): p. 1002-10.
22. Dendale, R., et al., *Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(3): p. 780-7.
23. Shields, C.L., et al., *Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients*. Ophthalmology, 2002. **109**(10): p. 1838-49.
24. Shieldkrot Y, G.W., Smith ME et al, *Long-term survival in patients with large ciliary body and choroidal melanomas treated with iodine-125 plaque brachytherapy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**: p. 5704.
25. Kaiserman, I., et al., *Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(7): p. 892-5.



26. Puusaari, I., J. Heikkonen, and T. Kivela, *Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(10): p. 3425-34.
27. Puusaari, I., J. Heikkonen, and T. Kivela, *Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas*. Ophthalmology, 2004. **111**(9): p. 1768-77.
28. Finger, P.T., *Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(9): p. 1068-70.
29. Bergman, L., et al., *Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population*. Ophthalmology, 2005. **112**(5): p. 834-40.
30. Melia, B.M., et al., *Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16*. Ophthalmology, 2001. **108**(2): p. 348-66.
31. Jampol, L.M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19*. Ophthalmology, 2002. **109**(12): p. 2197-206.
32. Damato, B., et al., *Local tumor control after I-125 brachytherapy of choroidal melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 385-91.
33. Diener-West, M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(7): p. 969-82.
34. *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9*. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 767-78.
35. Oosterhuis, J.A., et al., *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 315-21.
36. Shields, C.L., et al., *Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases*. Ophthalmology, 1998. **105**(4): p. 581-90.
37. Shields, C.L., et al., *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations*. Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 225-34.
38. Garcia-Arumi, J., et al., *Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas*. Retina, 2001. **21**(5): p. 445-52.
39. Garcia-Arumi, J., et al., *Endoresection in high posterior choroidal melanomas: long-term outcome*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(8): p. 1040-5.
40. Damato, B., et al., *Endoresection of choroidal melanoma*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(3): p. 213-8.
41. Damato BE, F.W., *Surgical resection of choroidal melanoma.*, in *Ryan Retina 2006*, Elsevier Inc.
42. Corcostegui B, A.A., García-Arumi J, Mateo C, Nieto I., *Cirugía Vitroretiniana. Indicaciones y técnicas.*, in *Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología*.1999, Tecnimedia Editorial.
43. Kertes, P.J., J.C. Johnson, and G.A. Peyman, *Internal resection of posterior uveal melanomas*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(10): p. 1147-53.
44. Karkhanavh, R., et al., *Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection*. Retina, 2007. **27**(7): p. 908-14.
45. Nerad, J., *Enucleación, evisceración y exenteración*, in *Cirugía Oculoplástica*.
46. Wells, T.S. and G.J. Harris, *Direct fixation of extraocular muscles to a silicone sphere: a cost-sensitive, low-risk enucleation procedure*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011. **27**(5): p. 364-7.
47. Custer, P.L. and K.M. Trinkaus, *Porous implant exposure: Incidence, management, and morbidity*.
48. Vagefi, M.R., et al., *Autologous dermis graft at the time of evisceration or enucleation*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(11): p. 1528-31.
49. McInnes AW, D.S., *Using the inferior oblique muscle to augment implant coverage in enucleation surgery*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2001. **27**(1): p. 52-4.
50. Cho, R.I. and V.M. Elner, *Closure of mid-posterior Tenon's capsule in enucleation*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2010. **26**(6): p. 462-6.



