

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA



**“Características clínico-patológicas del
melanoma uveal en pacientes mexicanos menores
de 30 años de edad.”**

Trabajo de investigación para obtener el título de:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

Presenta:

DRA. DIANA ELIZABETH BÁEZ GONZÁLEZ

México, DF.

Septiembre de 2004



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P.
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

JEFATURA DE ENSEÑANZA

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the author or a supervisor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Diana Elizabeth Baez Gonzalez
FECHA: 20/ Sept / 2004
FIRMA: [Signature]

“Características clínico-patológicas del melanoma uveal en pacientes mexicanos menores de 30 años de edad.”

Trabajo de investigación para obtener el título de:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

Presenta:

DRA. DIANA ELIZABETH BÁEZ GONZÁLEZ

México, DF.

Septiembre de 2004

**Características clínico-patológicas del melanoma uveal en
pacientes mexicanos menores de 30 años de edad.**

**Clinical-pathologic characteristics of uveal melanoma in mexican patients
younger than thirty years old.**

Autor:

Dra. Diana Elizabeth Báez-González ¹

Director de tesis:

Asesor de tesis:

Dr. Abelardo A. Rodríguez-Reyes ²

Dr. Guillermo Salcedo-Casillas ³

1. Doctor en Medicina
2. Doctor en Medicina. Patología Oftálmica
3. Doctor en Medicina. Oftalmólogo-Oculoplastico

Institución:

Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.
Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes".
México, DF.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA:

A mi padre: *Juan Javier Báez Rueda*

A mi madre: *Maria Isabel González Escudero*

A mis hermanos: *Luis y Rebeca*

A Dios por dejarnos estar juntos todavía.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES.....	15
REFERENCIAS.....	16
TABLAS.....	20
FIGURAS.....	24
ANEXOS.....	28

AGRADECIMIENTOS:

Al departamento de Fotografía y Patología Oftálmica
del Hospital "Dr. Luis Sánchez-Bulnes"
Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.,
por su apoyo para la realización de este trabajo

RESUMEN:

Objetivo: Determinar las características clínicopatológicas del melanoma uveal en pacientes mexicanos menores de treinta años.

Métodos: Se revisaron los casos del Servicio de Patología Oftálmica con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal de 1957 a marzo de 2002. Se analizaron: edad, sexo, ojo afectado, diagnóstico clínico, tamaño, tipo celular, índice mitótico, infiltrado linfocitario, patrón vascular, necrosis, invasión vascular y/o de estructuras intraoculares así como extensión orbitaria.

Resultados: De 122 casos con diagnóstico de melanoma uveal, 14 correspondieron a pacientes menores de 30 años (11.4 %). La edad promedio fue de 21.7 años, con predominio en mujeres. El diagnóstico clínico preoperatorio fue melanoma uveal en un 92.85 %, originándose en coroides en la mayoría de los casos. El tipo celular más frecuente fue el de células fusiformes, con predominio de los patrones vasculares 3 y 4 de Folberg.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los clínicos deben considerar el melanoma uveal como un diagnóstico diferencial más en pacientes menores de 30 años con un tumor intraocular. Las características histológicas observadas se han correlacionado con un mejor pronóstico.

Palabras clave: melanoma uveal, características anatomopatológicas

INTRODUCCIÓN:

El melanoma uveal se presenta a una edad promedio al momento del diagnóstico de 53 años (1,2). En menores de 30 años, su incidencia es menor de un caso nuevo por millón (3). Se han informado casos aislados y en algunas series la frecuencia es de 0.6 a 1.6% en pacientes menores de 20 años (4-13).

La clasificación de Callender permanece como uno de los indicadores pronósticos más fidedignos (14, 15). Existen pocos informes en la literatura de series de casos de melanomas uveales en población joven confirmados con estudio histopatológico completo (4, 5, 6).

El objetivo del presente trabajo es presentar las principales características clínicas e histopatológicas del melanoma uveal en pacientes mexicanos menores de 30 años de edad, así como conocer su frecuencia de presentación en este grupo de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se revisaron todos los casos de los archivos del Servicio de Patología Oftálmica de la Asociación para evitar la Ceguera en México, I.A.P., Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal (1957 a marzo del 2002).

Se analizaron como variables clínicas: edad, sexo, ojo afectado, diagnóstico clínico y como variables anatomopatológicas: tamaño del tumor, tipo celular, índice mitótico, infiltrado linfocitario, patrón vascular, presencia de necrosis, invasión vascular y/o de estructuras intraoculares y extensión orbitaria. La información clínica se obtuvo de los informes de patología y de los expedientes clínicos.

Para el tamaño del tumor se consideró tanto su diámetro mayor como su altura máxima. De acuerdo a su diámetro o eje mayor se clasificaron en pequeños (< 10 mm), medianos (11 – 15 mm) y grandes (> 15 mm). Para el tipo celular se utilizó la clasificación de Callender modificada (14,15,17). El índice mitótico se evaluó por el número de mitosis presentes en 40 campos de gran aumento (CGA) (16,18,19,20). La vascularización fue valorada de acuerdo a la clasificación de Folberg (16,21,22).

RESULTADOS:

Se estudiaron 135 ojos enucleados con diagnóstico histopatológico de melanoma uveal (de 1957 a marzo del 2002). Se eliminaron trece casos por no contar con datos clínicos completos. De los 122 casos restantes, 14 correspondieron a pacientes menores de 30 años (11.4%) (Tabla 1). La edad promedio de los pacientes al momento de la enucleación fue de 21.7 años, con un intervalo de 13 a 28 años. Diez casos correspondieron a mujeres (71.4%) y cuatro a hombres (28.6%). El ojo derecho se afectó en 64.3% de los casos.

El melanoma uveal se originó en coroides en el 81.7% de los casos (12 ojos) (Fig. 1) y el resto tuvo su origen en el cuerpo ciliar (14.3%). El diagnóstico clínico preoperatorio fue de melanoma uveal en el 92.9% de los casos y de glaucoma absoluto en el 7.1% restante. El tipo celular más frecuente fue el de células fusiformes en 57.1% (Fig. 2), seguido por las variedades mixta (Fig. 3) y epitelioides en igual proporción. En la mayoría de los melanomas mixtos, el componente de células epitelioides se presentó predominantemente en las porciones periféricas.

Los tumores de tamaño mediano fueron los más frecuentes (42.9%) (Tabla 2). La altura del tumor varió entre 3 y 20 mm, con un promedio de 8.9 mm.

La invasión a estructuras intraoculares se identificó en siete casos, que se resumen en la tabla 3 (Fig. 4). El desprendimiento de retina como la degeneración microquística o atrofia asociados al tumor se presentaron en el 78.6% y 35.7% de los casos respectivamente. Los patrones vasculares de Folberg más frecuentes fueron los tipos 3 y 4, cada uno en igual proporción de 21.4% (Fig. 5). Las mitosis se presentaron en el 56.2% de los tumores, con un promedio de 10.4 mitosis por 40 CGA. El infiltrado inflamatorio linfocitario intratumoral se presentó en un 28.7%. La necrosis intratumoral se identificó solo en el 21.4%.

DISCUSION:

Kuo (23) informó un 19% de los melanomas de coroides en China entre los 19 y 30 años de edad. La frecuencia de melanoma uveal en nuestro estudio fue del 11.4% en pacientes menores de 30 años. Hudson y colaboradores (24) informaron que el melanoma coroideo tiende a presentarse en menor edad en pacientes hispánicos que en caucásicos. Muchas series han informado una frecuencia de melanoma uveal en menores de 20 años de 0.6% a 1.6% (4, 5, 25). En nuestra cohorte encontramos una frecuencia del 4.9% en el mismo grupo de edad. El porque del desarrollo de melanoma de coroides a menor edad, podría explicarse por el papel que juegan factores inmunológicos (18, 26) o genéticos en el desarrollo de esta neoplasia en nuestra población mestiza.

A diferencia de otras series informadas (4, 5, 24), el melanoma uveal en nuestra serie predominó en mujeres en el 71.4 %. Margo (27) informó un 90.5% de certeza diagnóstica en un centro oftalmológico de Florida. En nuestro estudio el diagnóstico clínico de melanoma uveal previo a la enucleación se realizó en el 92.8% de los ojos enucleados. La dimensión mayor del tumor tiene mejor correlación pronóstica que el volumen o altura del tumor (16, 17, 28).

En la serie de Folberg (16) los tumores más frecuentes fueron los medianos (50%), seguidos de los grandes (21.4%). En nuestra serie, los tumores medianos correspondieron al 42.8%, y los pequeños fueron el 35.7%. Shields informó en su serie de 40 pacientes un eje mayor de 3 a 20 mm y una altura promedio de 5 mm (4). En nuestra población estudiada el tamaño del tumor fue mayor, midiendo en su eje mayor de 6 a 29 mm, con una altura promedio de 8.9 mm. Hudson encontró un incremento en el eje mayor de los tumores en pacientes hispánicos en comparación con pacientes caucásicos(24). Nuestros resultados pueden traducir un estadio más avanzado del tumor al momento del diagnóstico, ya sea por un retardo voluntario o por dificultad para la atención médica.

En nuestra serie, la mayor parte de los melanomas se originaron en coroides en el 85.7 % de los casos, resultado similar a los informados por Shields (4) y Folberg (16) en 75% y 77%, respectivamente. Solo dos casos de nuestra serie se originaron en el cuerpo ciliar, similar a lo informado por Shields (12.5%) (4).

En nuestros casos predominó el tipo de células fusiformes en el 57.1 %, en contraste con el 31.1% y 38% en las series de Barr (5) y Shields (4) respectivamente. El melanoma tipo celularidad mixta representó el 21.4 % de nuestros casos, contrastando con el 52%, 43.4% y 41.7% de las series de Shields (4), Barr (5) y Verdaguer (6) respectivamente. El tipo epitelioides estuvo presente en el 21.4% de nuestros casos, a diferencia del 10% informado por Shields (4) y 6.4% por Barr (5). Verdaguer informó un porcentaje de 23.5%, pero todos localizados en iris y cuerpo ciliar) (6). Hudson en su serie de pacientes hispánicos informó una frecuencia de los tipos de células fusiformes, mixto y epitelioides de 22%, 61% y 17% respectivamente (24).

El índice mitótico tiene un valor pronóstico en melanomas uveales (16,18,19,20). En nuestro estudio la actividad mitótica estuvo presente en el 56.2 % de los tumores. Folberg encontró presencia de mitosis en el 47.9% de sus casos (16). Gass (29) en su estudio observó correlación lineal entre el índice mitótico y la tasa de crecimiento del melanoma. Los tumores de células fusiformes son de crecimiento muy rápido, pero también son los que menos desarrollan metástasis.

Folberg y colaboradores han documentado el significado pronóstico de los patrones vasculares en el melanoma uveal (16,21,30). En nuestro estudio los patrones vasculares más frecuentes fueron el 3 (vasos rectos) y el 4 (vasos paralelos, sin entrecruzamientos) en igual proporción cada uno (21.4%), los cuales correlacionan con los tumores de células fusiformes. De igual forma los patrones vasculares en asas cercanas y redes han correlacionado con los tumores de células epitelioides (30).

CONCLUSIONES:

Podemos concluir que el melanoma uveal no es un tumor raro en pacientes menores de 30 años, por lo que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tumores intraoculares. En nuestro estudio fue más frecuente en mujeres, con un origen predominantemente en coroides y en más de la tercera parte de los casos el tamaño del tumor en su eje mayor fue menor de 15 mm. El tipo celular más frecuente fue el de células fusiformes, que en otras series se ha correlacionado con mejor pronóstico. Es muy importante el seguimiento clínico y oncológico a largo plazo de estos pacientes, para poder conocer y predecir cual será el comportamiento biológico de este tumor en la población mexicana.

REFERENCIAS:

1. McLean IW, Burnier MN Jr, Jakobiec FFA, Zimmerman LE. Atlas of tumor pathology, tumors of the eye and ocular adnexa. Fascicle 12, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994: 155-194
2. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988;32:239-251.
3. Augsburger JJ, Damato BE, Burnfeld N. Uveal melanoma. En Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Mosby, 1999. p. 9.3.1
4. Shields CL, Shields JA, Milite J, De Potter P, Sabbagh R, Menduke H. Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 1991; 98: 1662-1666.
5. Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 2133-2136.
6. Verdaguer Jr. Prepuberal and puberal melanomas in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1965; 60: 1002-1011.
7. Fiedelius H, Land AM. Malignant melanoma of the choroid in an 11-month-old infant. *Acta Ophthalmol Copenh* 1975; 53: 160-166.

8. Jones ST. Choroidal malignant melanoma in a child. *Br J Ophthalmol* 1967; 51: 489-491.
9. Rosenbaum PS, Boniuk M, Font RL. Diffuse uveal melanoma in a 5-year-old child. *Am J Ophthalmol* 1988;106: 601-606.
10. Gunduz K, Shields JA; Shields CL, Eagle RC Jr. Choroidal melanoma in a 14-year-old patient with ocular melanocytosis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1112 – 1114.
11. Roldan M, Llanes F, Negrete O, Valverde F. Malignant melanoma of the choroid associated with melanosis oculi in a child. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 662-663.
12. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Singh AD. Iris mamillations as the only sign of ocular melanocytosis in a child with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:716-717
13. Hill JC, Stannard C, Bowen RM. Ciliary body malignant melanoma in a black child. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 38-40.
14. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modification of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 502-509.
15. Gamel JW, McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanomas: correlation of cytologic features with prognosis. *Cancer* 1978; 41: 1897-1901.

16. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1389-1398.
17. Mc Lean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982;13:123-132.
18. de la Cruz PO Jr, Specht CS, Mc Lean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990;65:112 -115.
19. Mclean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 48-58.
20. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1894-1899.
21. Folberg R, Pe'er J, Gruman LM, Woolson RF, Jeng G, et al. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study. *Human Pathol* 1992; 23:1298-1305.
22. Rummelt V, Folberg R, Rummelt C, Gruman LM, Hwang T, Woolson RF, et al. Microcirculation architecture of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology* 1994; 101:718-727.

23. Kuo PK, Puliafito CA, Wang KM, Liu HS, Wu BF: Uveal melanoma in china. *Int Ophthalmol Clin* 1982; 22: 57-71.

24. Hudson HL, Valluri S, Rao NA. Choroidal melanomas in Hispanic patients. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 57-62.

25. Callender GR, Campbell WH, Ash JE. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body followed five years or longer. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 962 -967.

26. Whelchel JC, Farah SE, McLean IW, Burnier MN. Immunohistochemistry of infiltrating lymphocytes in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2603-2606.

27. Margo CE. The accuracy of diagnosis of posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 432-434.

28. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 886-893.

29. Gass JD. Comparison of uveal melanoma growth rates with mitotic index and mortality. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 924-931.

30. Mehaffey MG, Gardner LM, Folberg R. Distribution of prognostically important vascular patterns across multiple levels in ciliary body and choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 373-378.

TABLAS:

TABLA 1
MELANOMA UVEAL EN MENORES DE 30 AÑOS

CASO	EDAD/SEXO	OJO	LOCALIZACION	EJE MAYOR (mm)	ALTURA (mm)	TIPO CELULAR	INFILTRADO LINFOCITARIO	NECROSIS	MITOSIS (x40CGA)
1	18 / F	OD	C	6	4	F	-	-	16
2	24 / F	OD	C	29	4	E	+	+	48
3	25 / M	OI	C	12	9	E	+	+	0
4	13 / F	OI	C	11	9	M	+	-	12
5	18 / M	OD	C	NV	13	F	-	-	24
6	24 / M	OD	C	13	14	F	-	-	12
7	27 / F	OD	C	8	3	F	-	-	0
8	25 / F	OI	CC	9	7	F	+	-	8
9	28 / F	OD	C	10	9	M	-	-	4
10	26 / F	OI	C	15	10	E	-	-	0
11	20 / F	OD	C	13	14	F	-	-	0
12	16 / F	OD	CC	15	20	M	-	+	NV
13	15 / M	OI	C	17	10	F	-	-	4
14	25 / F	OI	C	8	3	F	-	-	8

C = COROIDES
 CC= CUERPO CILIAR
 NV= NO VALORABLE
 F = FUSIFORME
 M= MIXTO
 E=EPITELIOIDE
 - = AUSENTE
 + = PRESENTE

TABLA 2

MELANOMA UVEAL EN MENORES DE 30 AÑOS			
<u>TAMAÑO DEL TUMOR</u>			
		No.	%
GRANDES	> 16 mm	2	14.30%
MEDIANOS	11 - 15 mm	6	42.90%
PEQUEÑOS	< 10 mm	5	35.70%

TABLA 3

MELANOMA UVEAL EN MENORES DE 30 AÑOS <u>INVASION A OTRAS ESTRUCTURAS</u>		
	No.	%
INVASION ESCLERAL	4	28.60%
INVASION A CUERPO CILIAR	4	28.60%
INVASION A IRIS	1	14.30%
INVASION VASCULAR	3	21.40%
EXTENSION A ORBITA	2	14.30%

FIGURAS:

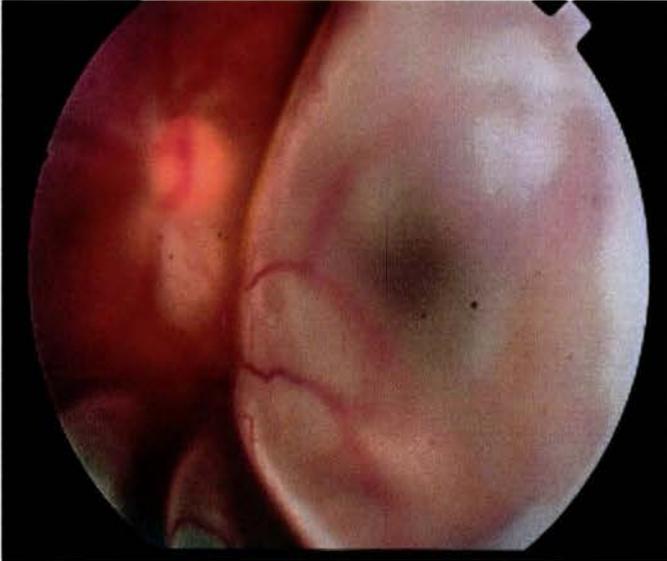


Fig. 1: Foto clínica de melanoma de coroides.

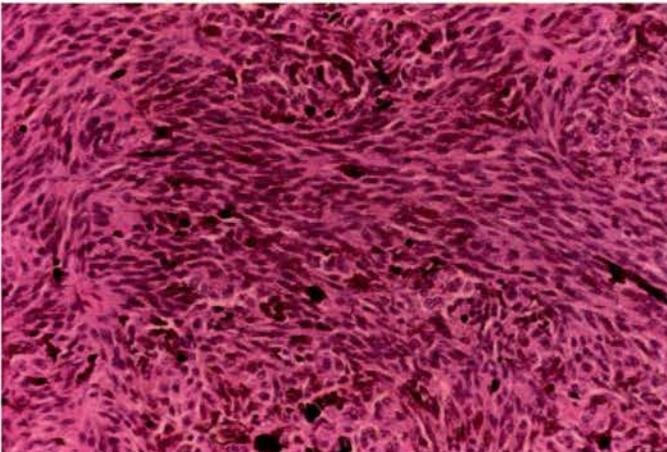


Fig. 2: Fotomicrografía que muestra tumor compuesto por células de tipo fusiformes (H-E, x20).

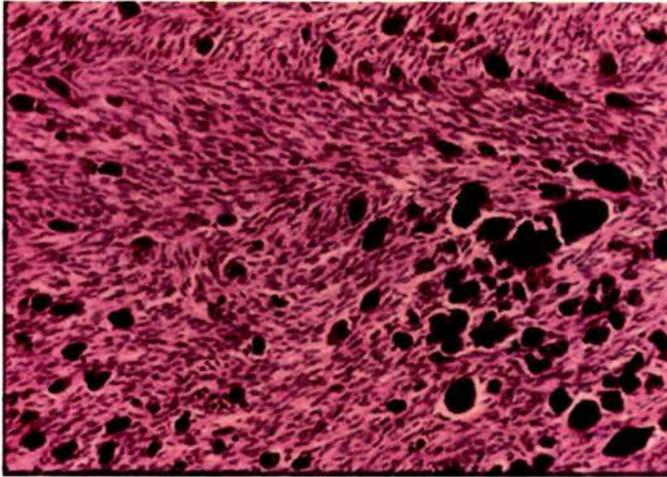


Fig. 3: Fotomicrografía que muestra un melanoma de tipo mixto. Las células epitelioides son de mayor tamaño y muy pigmentadas (H-E, x10).

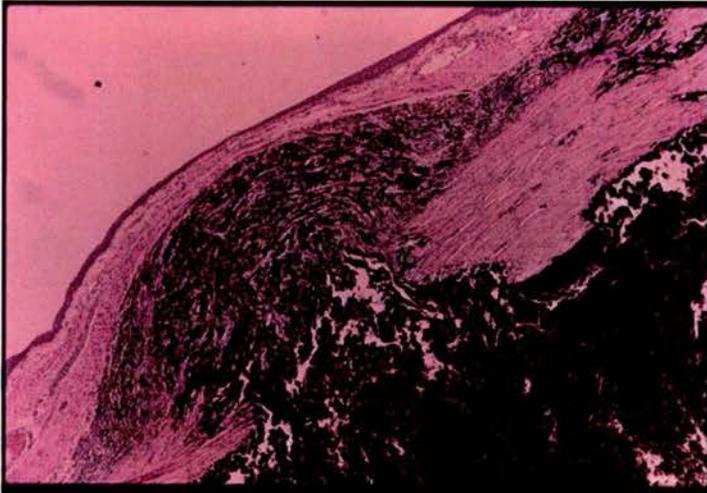


Fig. 4: Fotomicrografía de melanoma originado en coroides densamente pigmentado que infiltra todo el espesor de la esclerótica y se extiende a episclera (H-E, x4).

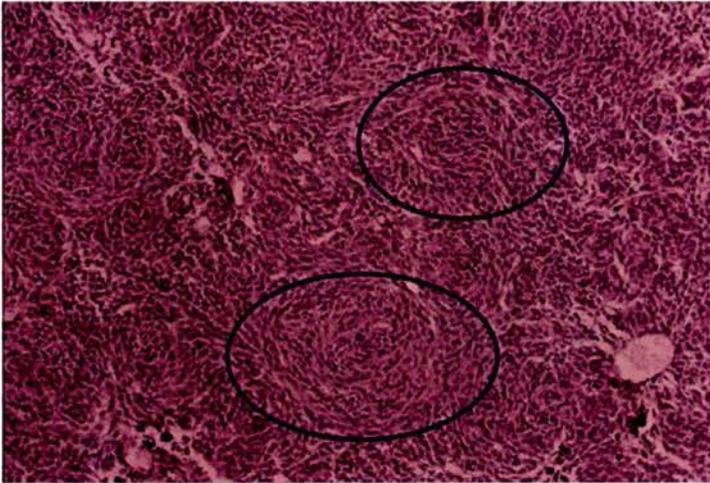


Fig. 5: Fotomicrografía que muestra asas vasculares cercanas entre sí, rodeando nidos de células neoplásicas (patrón 8 de Folberg) (H-E, x10).

ANEXOS:

PATRONES VASCULARES DE FOLBERG

- 1 VASOS NORMALES
 - 2 SILENTE, NO APARENTES
 - 3 VASOS DERECHOS, AL AZAR
 - 4 VASOS PARALELOS, SIN CRUCES
 - 5 VASOS PARALELOS, CON CRUCES
 - 6 ASAS INCOMPLETAS
 - 7 ASAS CON RAMAS
 - 8 ASAS RODEANDO UN LOBULO TUMORAL
 - 9 REDES
-

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

**BASE DE DATOS:
HOJA DE CAPTURA (1)**

No. CONTROL PATOLOGIA	EXPEDIENTE	EDAD	SEXO	OJO	DX CLINICO	LOCALIZACION			TIPO CELULAR				HISTOLOGIA	
						IRIS	C. CILIAR	COROIDES	FUSIFORME	EPITELIOIDE	MIXTO	FASCICULAR		VEROKAY-LIKE

**BASE DE DATOS:
HOJA DE CAPTURA (2)**

No. CONTROL PATOLOGIA	NECROSIS		TAMAÑO ALTURA	TAMAÑO BASE			NUMERO DE MITOSIS X 40 CGA	INFILTRADO LINFOCITARIO		PATRON VASCULAR DE FOLBERG										
	+	-		<10 mm	11-15 mm	> 15 mm		+	-	1	2	3	4	5	6	7	8	9		

**BASE DE DATOS:
HOJA DE CAPTURA (3)**

No. CONTROL PATOLOGIA	INVASION			RETINA SOBRE EL TUMOR		DR	EXTENSION EXTRAOCULAR (VASOS, ESCLERA, ORBITA, NERVIO OPTICO)
	ESCLERA	ANGULO	IRIS O CUERPO CILIAIR	ATROFIA	DEG. CISTOIDE		