

***UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO***



***FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO***

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



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN:
OFTALMOLOGIA**

MELANOMA DE COROIDES

**PRESENTA
Dra. Alejandra Hitos Fájér**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TUTOR DE TESIS

Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. Daniel Ochoa Contreras

Asociación para Evitar la Ceguera en México

Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”

TÍTULO:

Melanoma de Coroides.

Dra. Alejandra Hitos Fájér
Residente de tercer año de Oftalmología

Email: hitos_atm@hotmail.com

Esta revisión fue realizada en el Hospital Dr. “Luis Sánchez Bulnes” de la Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P , ubicado en Vicente García Torres No 46, Col. Barrio San Lucas Coyoacán 04030. México, D.F., con número telefónico 1084-1400.

AGRADECIMIENTOS

“El futuro pertenece a quienes creen en la belleza de sus sueños”
Eleanor Roosevelt (1884-1962)

Después de un largo tiempo, finalmente he llegado a concluir una etapa más en mi vida.... una metaun logro! Es imprescindible reconocer que todo el camino recorrido hasta hoy, no lo hubiera logrado sin el amor y apoyo incondicional de mi familia permitiéndome así, llegar hasta donde estoy. Dedico esta obra a mi madre, amiga y confidente incondicional pero sobre todo luchadora incansable; a mi padre, por ser ejemplo de vida, ejemplo de perseverancia, entrega y amor al trabajo; a mi hermana – la flaca- , por su apoyo y alegría en cada momento de mi vida; a Juan por entregarme día a día todo su amor y apoyo en esta última fase para cumplir mis metas. Gracias por creer en mi ...y por creer en mis sueños.

INDICE

INTRODUCCIÓN.

RESUMEN.

I. EMBRIOLOGÍA DE COROIDES.

II. ASPECTOS BÁSICOS DE ANATOMÍA UVEAL.

III. MELANOMA COROIDEO.

IV. REPORTE DE CASO CLÍNICO.

V. DISCUSIÓN DEL CASO.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFÍA.

INDICE	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
RESUMEN	2
EMBRIOLOGÍA DE COROIDES	3
ASPECTOS BÁSICOS DE ANATOMÍA UVEAL	5
Iris	5
Cuerpo Ciliar	6
Coroides	7
MELANOMA COROIDEO	10
Etiología	10
Diagnóstico	11
Estirpe Celular	13
Estudios Paraclínicos	14
Pronóstico	16
Tratamiento	19
REPORTE DE CASO CLÍNICO	23
DISCUSIÓN DEL CASO	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular primario más frecuente del adulto. Generalmente afecta predominantemente al sexo masculino y la edad promedio al momento de la detección del melanoma coroideo es alrededor de los 55 a 60 años de edad. De acuerdo con lo descrito en la literatura es inusual encontrar o diagnosticar melanoma maligno en personas menores de 30 años de edad; y como ya mencionamos previamente, su frecuencia se incrementa con la edad. Dentro de las lesiones con las que se ha relacionado una mayor incidencia de este tumor se mencionan a la melanosis ocular y melanosis oculodérmica.

RESUMEN

La úvea es una estructura pigmentada que se encuentra ubicada entre la retina y la esclera; podemos dividirla en 3 sectores anatómicos: iris, cuerpo ciliar y coroides. El desarrollo de la coroides se inicia con la condensación de las células de la cresta neural a nivel de la copa óptica, transformándose así en tejido mesenquimatoso; dando lugar a la formación de la compleja trama vascular que conforma a la coroides. Los melanosomas en la coroides aparecen entre las semanas 24 y 27 de gestación; por lo tanto el grado de pigmentación observado en el polo posterior mediante exploración oftalmológica depende en gran parte del número de melanocitos pigmentados contenidos en la coroides.

El melanoma uveal es una neoplasia maligna que se origina a partir de los melanocitos del neuroectodermo. El melanoma puede presentarse en coroides, cuerpo ciliar o iris; siendo la coroides el sitio de afección más común. Este tumor afecta principalmente a la población adulta y de raza blanca; incrementándose su incidencia con la edad, generalmente se detecta entre los 55 y 60 años de edad. En este trabajo presentamos el reporte inusual de un caso de una niña de 6 años de edad con diagnóstico de melanoma amelanótico de coroides cuyos principales síntomas fueron disminución de la agudeza visual y estrabismo; por lo que también hablaremos de las características clínicas, estudios de gabinete para su diagnóstico, características histopatológicas del tumor y además mencionaremos brevemente su tratamiento y pronóstico.

EMBRIOLOGÍA DE COROIDES

El desarrollo de la coroides inicia en la porción anterior de la copa óptica y procede posteriormente hasta el tallo óptico. El desarrollo de la coroides esta asociado con la condensación de las células de la cresta neural alrededor de la copa óptica mismas que se diferencian en células del estroma corioideo; es decir, tejido mesenquimatoso. Durante la cuarta y quinta semana de gestación la coriocapilar comienza a diferenciarse. La malla coriocapilar esta formada por células mesodérmicas que se ponen en contacto con las células del epitelio pigmentado de la retina (EPR), mismo que se diferencia simultáneamente.

El ojo embrionario esta completamente cubierto por una capa primitiva de capilares al inicio de la sexta semana de gestación. Las células endoteliales adyacentes están unidas por complejos de unión de tipo zónula occludens y característicamente se desarrollan fenestraciones en el endotelio alrededor de la séptima y novena semana de gestación. Simultáneamente, la lámina basal se diferencia como una hilera continua de material extracelular que rodea los capilares; y que con el EPR, esta lámina constituye la quinta capa de la membrana de Bruch.

Los canales vasculares se abastecen entonces de vasos sanguíneos que provienen de la arteria carótida interna y posteriormente de la arteria oftálmica primitiva; dichos canales drenan en 2 espacios vasculares, el plexo venoso orbitario superior y el plexo venoso orbitario inferior, mismos que se transformarán en el seno cavernoso.

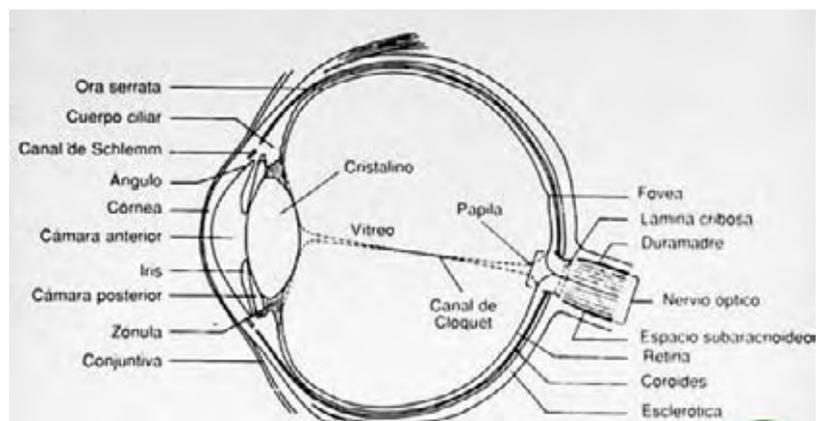
Hacia el final del segundo mes de gestación, las arterias ciliares posteriores cortas penetran en la cubierta capilar. Las arterias entonces pueden distinguirse por un lumen vascular delgado y sus paredes vasculares están formadas por dos o más capas celulares; las venas son mas largas y tan sólo presentan endotelio.

La vasculatura coroidea definitiva comienza a diferenciarse a partir del tercer mes de gestación, cuando la capa externa de los grandes vasos coroideos se empieza a desarrollar. Principalmente venosa, esta capa recibe pequeñas ramas eferentes de la coriocapilar y se conecta con las venas vórtice, mismas que eventualmente perforaran la esclera. Durante el cuarto mes de gestación, la arteria ciliar anterior y las arterias posteriores largas forman el círculo arterial mayor del iris. Durante el quinto mes de gestación, la tercera capa coroidea que se forma es la de las arteriolas de vasos medianos y ésta se desarrolla entre la coriocapilar y la capa externa de grandes vasos. La anastomosis final con la circulación arterial de la coroides se establece hasta el octavo mes de gestación.

El estroma coroideo inicialmente consiste en una trama de fibras de colágeno y abundantes fibroblastos poco organizados, el tejido elástico se desarrolla durante el cuarto mes de gestación. Los melanosomas aparecen entre las semanas 24 y 27 de gestación, y son más notables en los melanocitos de la coroides externa y espacio supracoroideo. Los melanocitos se diferencian a partir de las células de la cresta neural. La melanogénesis procede anteriormente desde el disco óptico hacia la ora serrata. Algunos melanosomas inmaduros pueden encontrarse en los melanocitos coroideos en los recién nacidos.

ASPECTOS BÁSICOS DE ANATOMÍA UVEAL

La úvea es una estructura pigmentada que se encuentra ubicada entre la retina y la esclera; y constituye la porción vascular del globo ocular. Además podemos dividirla en 3 sectores anatómicos: iris, cuerpo ciliar y coroides. La irrigación sanguínea de la úvea proviene de la arteria oftálmica, misma que nutre a la mayor parte del globo ocular a través de las arterias ciliares anteriores y arterias ciliares posteriores. La úvea tiene además la función de la producción del humor acuoso y el control en la acomodación cercana.



IRIS

El iris es la porción más anterior de la úvea, esta compuesto principalmente por estroma altamente vascularizado; así como de melanocitos, colágeno y mucopolisacaridos. La superficie anterior del iris esta compuesta por fibroblastos dispuestos en capas formando las criptas iridianas, con una apertura pupilar localizada ligeramente inferonasal al centro del iris. El color de los ojos esta determinado por el número y contenido de gránulos de melanina en los melanocitos localizados en el estroma iridiano.

Los elementos musculares y estructuras epiteliales pigmentadas del iris están localizados en la porción posterior del iris. El esfínter pupilar está compuesto por músculo liso y está inervado por fibras parasimpáticas que provienen del tercer par craneal. El músculo dilatador del iris tiene fibras orientadas de manera radial y presentan inervación simpática.

CUERPO CILIAR.

El cuerpo ciliar está dividido en 2 porciones: la pars plicata (anterior) y la pars plana (posterior). La pars plicata está compuesta aproximadamente por 70 procesos ciliares, mismos que están dispuestos de manera radial y que presentan dos capas de epitelio: el epitelio pigmentado en su porción interna y el epitelio no pigmentado en la porción externa. El epitelio no pigmentado es el sitio donde se lleva a cabo la secreción del humor acuoso.

La pars plana es una estructura plana de 4mm de largo que está localizada entre la pars plicata y la ora serrata. La porción interna de la pars plana está compuesta por células epiteliales pigmentadas que tienen forma cuboidal y que se continúan con el epitelio pigmentado de la retina; la porción externa está compuesta por células epiteliales no pigmentadas de aspecto columnar y que son las encargadas de secretar mucopolisacáridos ácidos, mismos que son uno de los componentes principales del vítreo.

El cuerpo ciliar se encuentra adyacente a la pars plicata, y esta compuesto por tres tipos de fibras musculares: longitudinales, circulares y radiales. Las 3 capas musculares actúan como una unidad y están inervadas principalmente por el sistema nervioso parasimpático que hace sinapsis con el ganglio ciliar. La contracción de estas fibras musculares produce relajación de las fibras zonulares, permitiendo así que el cristalino se desplace hacia delante para asumir una forma más esférica y producir la acomodación cercana.

COROIDES.

La coroides es la porción más posterior del tracto uveal, esta localizada entre la retina y la esclera, se extiende anteriormente desde el espolón escleral hasta el nervio óptico. La coroides esta compuesta por vasos sanguíneos, melanocitos y tejido conectivo. La función principal de la coroides es nutrir a las capas externas de la retina y de una pequeña porción del nervio óptico; es la única estructura que nutre el área foveolar. La coroides tiene aproximadamente 0.25mm de grosor y esta constituída básicamente por 3 capas formadas por vasos sanguíneos:

- a) Coriocapilar (capa interna)
- b) Capa media de vasos medianos.
- c) Capa externa de grandes vasos.

El flujo sanguíneo dentro de la coroides es alto; de tal manera que la concentración o el contenido de oxígeno en el sistema venoso es tan sólo 2% a 3% menor al contenido de oxígeno en el sistema arterial. El drenaje venoso de la coroides se realiza a través de las 7 venas vórticosas.

La perfusión de la coroides proviene de las arterias ciliares posteriores cortas y largas; así como, de las arterias ciliares anteriores. La coriocapilar es una capa o lámina vascular formada por múltiples capilares que se encuentran por debajo de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentado de la retina.

La arquitectura de la coriocapilar difiere en gran medida de un área a otra en el globo ocular; de tal manera tenemos que, en el área peripapilar y macular los capilares se alinean de una forma densa haciendo semejanza a un panal de abejas; mientras que en el polo posterior restante y ecuador del globo ocular se observan capilares en forma de lobulillos. La coriocapilar esta compuesta por vasos que tienen entre 40 – 60 μm de diámetro y contiene múltiples fenestraciones mismas que se observan fluorangiográficamente como el “flush” coroideo.

La capa media y externa de la coroides esta formada por vasos sanguíneos no fenestrados. Los grandes vasos, poseen una lámina interna elástica y músculo liso en su capa media; como resultado de esto, las moléculas de fluoresceína, que difunden a través del endotelio de la coriocapilar, no difunde a través de los vasos coroideos grandes y medianos.

En el estroma coroideo podemos identificar abundantes melanocitos; y algunos macrófagos, linfocitos, mastocitos y células plasmáticas. El grado de pigmentación observado en el polo posterior mediante exploración oftalmológica depende en gran parte del número de melanocitos pigmentados en la coroides; por lo tanto, los melanosomas están ausentes en el epitelio pigmentado de la retina y en la coroides de pacientes albinos.

MELANOMA COROIDEO

Los tumores intraoculares benignos y malignos tienen cierta predilección por la úvea posterior (coroides). En esta sección realizaremos una revisión sobre el melanoma coroideo, etiología, diagnóstico y tratamiento.

El melanoma coroideo es el tumor intraocular más frecuente del adulto; su incidencia es de aproximadamente 5 a 7 casos por millón por año en los Estados Unidos y Europa del Este.^{7,8} Los melanomas uveales ocurren comúnmente en personas de edad avanzada y de raza caucásica; así como en pacientes con melanosis ocular u oculodérmica (Nevo de Ota). Estudios epidemiológicos mencionan que la exposición a la luz solar se ha relacionado con un ligero aumento en la incidencia de este tumor.⁹ Friedman y colaboradores reportan 20 casos de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) relacionados con melanoma de coroides.¹⁰ Aproximadamente el 80% de los melanomas uveales se presentan a nivel de la coroides, 5%-8% se presentan en el iris y el 10%-15% involucran el cuerpo ciliar.

ETIOLOGÍA.

La etiología del melanoma continúa siendo un enigma. Actualmente no se ha establecido una co-relación entre la actividad ocupacional y el melanoma uveal. Existen varias alteraciones descritas a nivel molecular relacionadas con el melanoma uveal; dentro de las cuales, podemos mencionar la pérdida del cromosoma 3 (monosomía 3) y un aumento en el número de copias del cromosoma 8q.¹¹

White y colaboradores estudiaron los cambios en el genoma uveal y su relación con el pronóstico de 54 pacientes enucleados con dicho diagnóstico, ellos reportan un aumento relativo en el riesgo de metástasis en pacientes que presentaban anomalías simultáneas en el cromosoma 3 y en el cromosoma 8.¹¹ Actualmente también existe controversia en cuanto al papel que juega el gen supresor tumoral *p53*, y se han reportado mutaciones en el codón 238 y 253 en casos de melanoma uveal familiar.¹¹

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico correcto del melanoma uveal puede ser todo un reto; ya que la forma de presentación y la historia natural de la enfermedad puede variar ampliamente. Algunos pacientes pueden estar completamente asintomáticos al momento del diagnóstico; en cambio, otros pacientes suelen presentar escotomas, fotopsias, miodesopsias, disminución de la agudeza visual o incluso si el melanoma coroideo es de gran tamaño pueden presentarse con desprendimiento de retina seroso. Los tumores en el área macular o cercanos a ella pueden ocasionar metamorfopsia.

Los pacientes con tumores localizados anteriormente que involucran el cuerpo ciliar, pueden presentarse a consulta solicitando evaluación oftalmológica por ojo rojo ya que en estos casos se pueden observar vasos centinela episclerales. Dentro de los hallazgos atípicos ocasionados por el melanoma coroideo podemos mencionar: dolor ocular severo, glaucoma o extensión extraescleral.

Las lesiones con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial del melanoma coroideo son: nevos, hemangiomas coroideos, tumores del EPR, hipertrofia e hiperplasia del EPR, adenocarcinoma del EPR, melanocitoma y metástasis coroideas principalmente.¹²

Generalmente el diagnóstico clínico se realiza mediante la exploración oftalmológica con una lente de 20 Dioptrias. El objetivo principal durante la evaluación de tumores uveales posteriores es determinar si realmente se trata de una neoplasia maligna y el tipo de intervención o tratamiento que se realizara. El melanoma coroideo a la oftalmoscopia clínica se observa como una lesión pigmentada y con forma redondeada u oval; adquiriendo incluso en algunas ocasiones, forma de “hongo” al romper la membrana de Bruch.^{12,13} En algunos casos se ha documentado que el 25% de los melanomas pueden ser hasta cierto punto amelanóticos.¹³ La coloración generalmente es oscura, con áreas de coloración amarillenta o de color anaranjado que representan la presencia de lipofucsina. Frecuentemente pueden tener asociado un desprendimiento de retina seroso. Los melanomas de coroides de tipo difuso; es decir los tumores que tienen menos de 5mm de espesor y que afectan al menos 25% del tracto uveal, suelen ser mas difíciles de diagnosticar y más agresivos.¹³

Clínicamente es realmente complicado realizar el diagnóstico en lesiones pigmentadas uveales con dimensiones de 1mm - 3 mm; de tal modo, que es casi imposible diferenciar al melanoma de un nevo atípico. En estos casos, la ultrasonografía no es una buena herramienta diagnóstica en lesiones < 1 a 2 mm de grosor, pero es una buena herramienta para realizar una evaluación seriada de la lesión.¹⁴

Generalmente a todo paciente con sospecha de melanoma se le debe realizar una serie de estudios no invasivos; tales como: oftalmoscopia indirecta, campos visuales, fotografía de polo posterior, angiografía con fluoresceína y ultrasonografía. La biopsia obtenida por aspiración con aguja fina no debe realizarse a menos que una intervención quirúrgica esté planeada y debe ser interpretada por un citopatólogo experto.

ESTIRPE CELULAR.

En 1931, Callender propuso una clasificación de los melanomas uveales malignos basada en sus características citológicas e histológicas y posteriormente demostraron que su clasificación tenía valor pronóstico; ésta dividía los tumores en seis clases diferentes según el tipo celular presente. Investigadores del AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) simplificaron esta clasificación eliminando el grupo fascicular, combinando los tipos Fusiformes A y B y el de celularidad mixta con el tipo epiteliode.¹⁴

El patrón fusiforme tipo A esta formado por células cohesivas que contienen un núcleo pequeño y alargado con una hendidura central. No tienen nucleolo, y los bordes celulares no son claramente discernibles. Este patrón es raro (5%) y un tumor es clasificado como patrón fusiforme A cuando presenta menos del 5% de células fusiformes tipo B o epitelioides. Por otro lado el patrón fusiforme tipo B es mucho más común, presentándose en aproximadamente 39% de los casos. Estas células presentan un núcleo de mayor tamaño, cromatina más gruesa con nucleolo prominente y eosinofílico¹⁵.

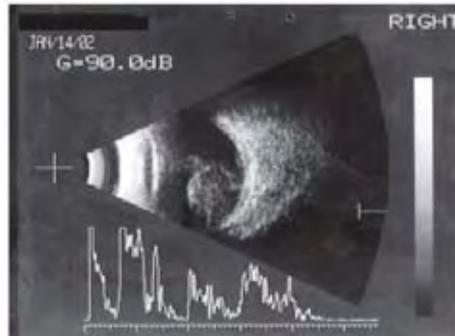
El tipo epiteloide es el más raro de todos (3%), y está compuesto de células no cohesivas con un núcleo grande, redondo o pleomórfico que contiene un nucleolo prominente y citoplasma abundante con bordes bien definidos. El patrón de celularidad mixta, es el tipo más común (45%), presenta un componente fusiforme, usualmente del tipo B, sumado a un componente epiteloide¹⁵. El patrón necrótico es relativamente poco común y se reserva para aquellos casos en que el tumor es tan necrótico que el tipo celular no se puede ser identificado. Los melanomas son reactivos para la proteína S-100, HMB-45 y melan-A.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS.

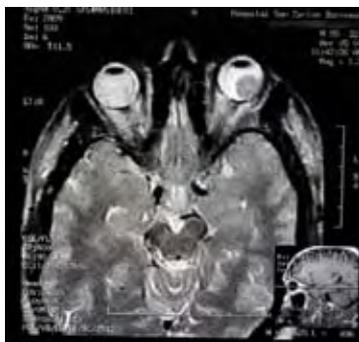
Angiografía con Fluoresceína. El patrón que se observa es una hiperfluorescencia en parches durante la fase arteriovenosa, puede presentarse también un patrón de doble circulación de vasos propios de tumor y zonas de puntos “calientes” sobre la superficie tumoral. Los hallazgos obtenidos mediante la angiografía con fluoresceína no son patognomónicos del tumor, pero son de gran utilidad para poder establecer el diagnóstico diferencial con algunas otras lesiones.

Ultrasonografía ocular (USG). Este estudio es realmente útil cuando se realiza en modo A y modo B. En tumores mayores de 3mm de grosor la ecografía tiene una certeza de hasta el 95%. En el modo A se observa que la tumoración presenta una reflectividad media a baja, con reducción progresiva de los ecos y también pueden detectarse ecos internos indicativos de vasculatura intralesional.

En el modo B se revela una elevación sólida, sonoluscente, con una zona de silencio acústico en su parte posterior, excavación coroidea y sombra orbitaria. Cuando el tumor rompe la membrana de Bruch, el corte ecográfico evidencia la imagen de “tapón de champagne”^{13,14}.



TAC y RMN. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) puede detectar extensión extraescleral del melanoma coroideo; sin embargo, se ha detectado que la Resonancia Magnética (RMN) es un método más sensible para la detección de la extensión del tumor. En la RMN se puede detectar al melanoma uveal como una lesión hiperintensa en comparación con el vítreo en la fase T1 y se observa como una lesión hipointensa en la fase T2.¹⁵



TAC



RMN fase T-2

Prueba de fósforo radioactivo (P32). La prueba con toma de fósforo radioactivo actualmente esta en desuso ya que tiene una especificidad y sensibilidad limitada. Anteriormente se utilizaba rutinariamente en melanomas de gran tamaño; sin embargo este tipo de melanomas eran relativamente sencillos de diagnosticar clínicamente por su tamaño y por los hallazgos obtenidos mediante USG. ¹⁶

Biopsia por aspiración. Se utiliza en casos de duda diagnóstica en donde se hayan agotado otro tipo de estudios, se realiza mediante aspiración con aguja de calibre menor a 25. Como ya mencionamos anteriormente, este estudio debe realizarse en manos expertas y debe ser interpretado por un citopatólogo experto en melanoma. La positividad en el estudio puede hacer el diagnóstico de melanoma; sin embargo, la negatividad *no* lo excluye. ¹⁶

PRONÓSTICO.

El melanoma uveal puede comprometer la visión y la vida del paciente. Existen factores que afectan el pronóstico de vida como son el tamaño del tumor, localización, pleomorfismo celular y la presencia o no de extensión extraescleral. Actualmente con las técnicas diagnósticas para el melanoma, es muy difícil distinguir entre un nevo y un melanoma pequeño, lo indicado es la observación periódica y la documentación fotográfica de la lesión para poder documentar en su caso datos clínicos que apoyan el diagnóstico como son su crecimiento y líquido subretiniano alrededor de la tumoración.

Las metástasis aparecen entre uno y tres años después de la enucleación. El sitio por frecuencia de mayor a menor frecuencia donde se presentan las metástasis son: hígado, pulmón, hueso, piel y sistema nervioso central¹⁵. El pronóstico en caso de metástasis es reservado. También se ha descrito que a mayor tamaño tumoral, mayor es la posibilidad de metástasis y peor el pronóstico de vida. El involucro del cuerpo ciliar por el tumor se considera un signo de pobre pronóstico.

La extensión extraescleral se puede efectuar por vía hematológica a través de las venas vorticosas o bien por invasión de los vasos tumorales y embolización de los mismos provocando metástasis. La invasión al nervio óptico y a la órbita es raro, y únicamente se observa en melanomas de gran tamaño. El factor determinante en una mayor incidencia de las metástasis es la enucleación realizada de manera no cuidadosa. Por lo tanto, se debe realizar valoración sistémica que incluya un examen físico completo, radiografía de tórax, pruebas de función hepática y ecografía hepática; así como interconsulta con un médico oncólogo.

El tipo celular influye importantemente en el pronóstico del paciente siendo los tipos fusiformes los de menor pronóstico con un índice de mortalidad aproximado de 11-19% a los 5 años, posteriormente le siguen los de células mixtas con 70% de mortalidad y finalmente el de células epiteloides con 80% - 100% de mortalidad en 5 años.¹⁵

El *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) es un estudio multicéntrico que se ha dedicado a estudiar la historia natural de melanomas coroideos de tamaño pequeño, también se ha encargado de comparar la terapia para melanomas de mediano y gran

tamaño; en donde definen que los melanomas de gran tamaño pueden definirse como tumores mayores 8 mm de altura de su ápice y con un diámetro de base mayor o igual a 16mm. Tumores coroideos de tamaño medio se clasificaron entre 3.1mm y 8 mm de altura y con un diámetro en su base no mayor a 16 mm. El melanoma coroideo de tamaño pequeño se define como aquél que tenga 1 a 3 mm en su altura y al menos 5 mm de diámetro pero menor a 16 mm.¹⁶ (Tabla 1)

Tumores Pequeños	Tumores Medianos	Tumores Grandes
1.5 - 2.4 mm altura	3.1 - 8 mm altura	> 10 mm altura
5- 16 mm DB	< 16 mm DB	> 16 mm DB

DB → Diámetro en su Base.

También se realizó un estudio por parte del COMS en donde comparan el tamaño del tumor, el tipo de tratamiento otorgado y el rango de mortalidad asociado al melanoma de coroides a los 5 años.¹⁶ (Tabla 2)

	Tumores Grandes	Tumores Medianos	Tumores Pequeños
5 años (toda causa de mortalidad)	43% (38-48%) a	19% (16-23%) c	6% (2.7- 9.3%)
	38% (34-43%) b	18% (15-21%) d	
5 años (mortalidad relacionada al tumor)	28% (24-32%) a	11% (8-13%) c	1% (0-25%)
	26% (22-31%) b	9% (7-11%) d	

a → Únicamente enucleación.

b → Enucleación con Radiación preoperatoria.

c → Enucleación

d → Braquiterapia

TRATAMIENTO.

Al establecer el diagnóstico de melanoma uveal posterior debe recomendarse la mejor opción terapéutica para el paciente. Los factores que se deben considerar para el tratamiento del melanoma son: agudeza visual del ojo afectado, condiciones en las que se encuentra el ojo sano, presión intraocular, tamaño y patrón de crecimiento del tumor, edad, estado general y psicológico del paciente.

Existen múltiples modalidades de tratamiento para el melanoma de coroides. La enucleación era el único método de tratamiento disponible anteriormente; sin embargo, en décadas recientes se han desarrollado nuevas técnicas de tratamiento con carácter conservador ya que tratan de preservar el globo ocular y en algunos casos de mantener la visión si es posible. Dentro de las modalidades para el tratamiento del melanoma uveal podemos mencionar a la fotocoagulación, termoterapia transpupilar, radioterapia, resección local, enucleación, excenteración orbitaria.

RADIOTERAPIA (Braquiterapia).

La radiación es una terapia alternativa para el tratamiento del melanoma. El Yodo-125 es el material más comúnmente utilizado en forma de placas de radioterapia; también se ha utilizado para este fin el cobalto-60, Iridio-192, entre otros. Las técnicas modernas de braquiterapia en placas consisten en suturar a nivel escleral una placa metálica que contiene en su interior fragmentos o semillas del isótopo radioactivo, ésta se mantiene en el sitio de fijación por un número de días específico para poder obtener una dosis de radiación adecuada.

En la mayoría de los melanomas se calcula una dosis máxima de 70 a 85 Gy. El estudio del COMS demostró que la radioterapia con Yodo-125 provee rangos estadísticos similares con respecto a la supervivencia de los pacientes con melanoma coroideo de tamaño mediano y grande, comparado con aquellos tratados con enucleación.¹⁶

Existen múltiples complicaciones con este tipo de tratamiento; dentro de las cuales, podemos mencionar a la retinopatía por radiación misma que se llega a presentar hasta en un 43% de los pacientes, otras complicaciones son: atrofia óptica, edema macular quístico, catarata, hemorragia vítrea, glaucoma secundario, oclusión de la vena central de la retina, necrosis escleral y estrabismo secundario a la colocación de la placa.

RESECCIÓN TRANSESCLERAL.

La resección transescleral actualmente como método de tratamiento es una técnica en vías del abandono debido a la existencia de métodos más exitosos y debido a que en algunas ocasiones se encontraba invasión tumoral en la esclera.

TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR (TTT).

En este tipo de tratamiento se busca incrementar la temperatura del tejido para realizar un efecto de potencialización de la radiación ionizante. La adición de calor permitirá entonces reducir casi un 50% la dosis total de radiación requerida para tratar el melanoma; y por lo tanto, se reduce el número de complicaciones secundarias a la radiación.

La termoterapia transpupilar se realiza utilizando láser de Xenón o láser de Diodo para poder elevar la temperatura tisular (45° s 60°) y producir necrosis de las células tumorales a través del daño a la membrana celular, desnaturalización de las proteínas, daño cromosómico y rompimiento mitocondrial. Este tipo de tratamiento utiliza radiación infraroja misma que se coloca en toda el área tumoral y se extiende hasta 1.5mm por fuera del borde tumoral. El pigmento en el tumor es el encargado de absorber la energía y sólo entonces es cuando la energía en forma de calor destruye las células tumorales el EPR y la retina en ese sector.

Dentro de las ventajas que ofrece este tipo de tratamiento es que se trata de una técnica precisa bajo anestesia local y se produce una necrosis inmediata y evidente regresión del tumor. También se ha visto que ocasiona menor daño coroideo comparado con la braquiterapia. Sin embargo, la TTT produce defectos del campo visual debido a la destrucción de los fotorreceptores y de la capa de fibras nerviosas que corresponden al área tratada. Algunos investigadores han reportado la presencia de desprendimientos de retina fraccional y oclusiones vasculares secundarias a la TTT.

La termoterapia transpupilar no puede realizarse si la pupila no se encuentra bajo dilatación farmacológica, si la localización del tumor es en extrema periferia y no son visibles sus bordes, tampoco puede realizarse adecuadamente si existe opacidad de medios o ante la presencia de líquido subretiniano de más de 3 mm. Sin embargo, en algunas ocasiones este tipo de tratamiento no es efectivo al 100% ya que se ha descrito la aparición de tejido tumoral en los bordes del área previamente tratada, probablemente debido a la presencia de células del melanoma viables en áreas de la retina adyacente.

ENUCLEACIÓN.

La enucleación sigue siendo el recurso más importante para el tratamiento del melanoma coroideo debido al alto riesgo de metástasis en este tipo de tumores. Generalmente las personas que presentan metástasis mueren antes de un año. La técnica de enucleación se realiza bajo anestesia general, realizando una peritomía perilímbica 360^a, se disecciona la conjuntiva y tenon, se toman los 4 músculos rectos y se cortan al nivel de su inserción escleral; posteriormente se hace lo mismo con los músculos oblicuos. Posteriormente se corta el nervio óptico, se realiza hemostasia y se coloca un implante de hidroxiapatita dentro de la cavidad orbitaria y se cierra por planos.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

El siguiente caso clínico se trata de una paciente femenina de 6 años de edad que acude a nuestro servicio en el Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” – Asociación Para Evitar la Ceguera en México; y que a su ingreso nos refieren sus padres que la paciente presenta exotropía de 3 semanas de evolución en ojo derecho (OD) y disminución de la agudeza visual. A la exploración oftalmológica se detectó una agudeza visual de cuenta dedos a 30 cm en OD y de 20/20 en ojo izquierdo (OI), con una exotropía de 15° Hirschberg. En la biomicroscopía con lámpara de hendidura no encontramos datos anormales en el segmento anterior y la presión intraocular se encontraba dentro de parámetros normales en ambos ojos. Se realizó entonces exploración bajo dilatación pupilar farmacológica y se observó gran desprendimiento de retina en OD con involucro de la región macular y hemorragias intrarretinianas (Fig. 1), en OI no se encontraron alteraciones (Fig.2).



Fig. 1. OD



Fig. 2. OD

Por los hallazgos obtenidos se decide realizar ecografía del globo ocular afectado y en modo B se observó un globo ocular fáquico con una lesión tumoral bien delimitada, sólida, localizada en el polo posterior del globo ocular con desprendimiento de retina seroso asociado, sin datos de calcificación intratumoral. En Modo A la base del tumor se midió en 10.07mm con reflectividad media-baja de 55% y con signos de vasculatura intratumoral. (Fig.3)

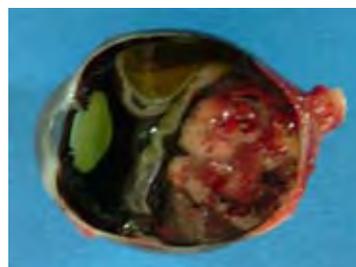


Fig.3

En la fluorangiografía de retina (FAG) se observaron vasos retinianos tortuosos, con hiperfluorescencia en el área de la lesión que progresa a fases tardías asociado al desprendimiento de retina. Debido a los hallazgos obtenidos se decidió realizar enucleación del globo ocular ante la sospecha de tumor intraocular maligno (Fig. 4), colocándose un implante No. 18 de hidroxiapatita en la cavidad orbitaria.



Durante el estudio macroscópico se observó el globo ocular con dimensiones 22 x 23.5 x 22 mm y con una longitud del nervio óptico de 6mm. Al realizar un corte en la pieza quirúrgica se observó la presencia de una lesión tumoral aparentemente amelanótico que ocupaba la mayor parte del polo posterior del globo ocular y con hemorragias intratumorales. La retina se encontraba totalmente desprendida con líquido subretiniano de aspecto seroso.



A la microscopía se observó una población celular de tipo fusiforme y otras epitelioides (Fig.6). Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica con marcadores específicos para detectar melanoma maligno; tales como PS-100 y HMB 45 resultando positivos y se realizó también reacción de inmunohistoquímica para CD68 siendo positiva para melanofagos (Fig.7); por lo que finalmente se llegó al diagnóstico de melanoma de coroides en una niña de 6 años de edad.

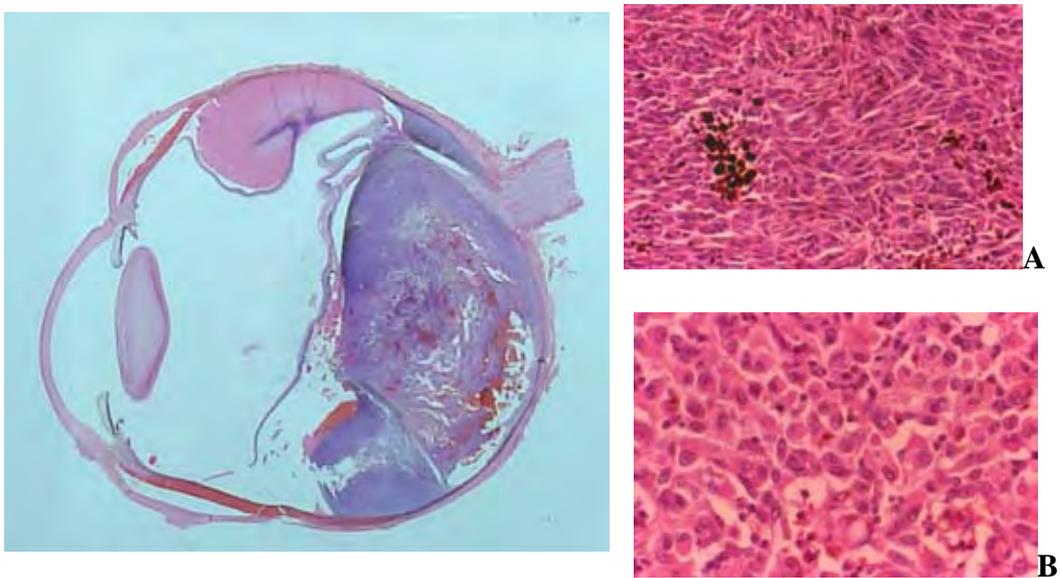


Fig. 6. Fotografía a mayor aumento de OD. **A.** Células fusiformes. **B.** Células epitelioides.

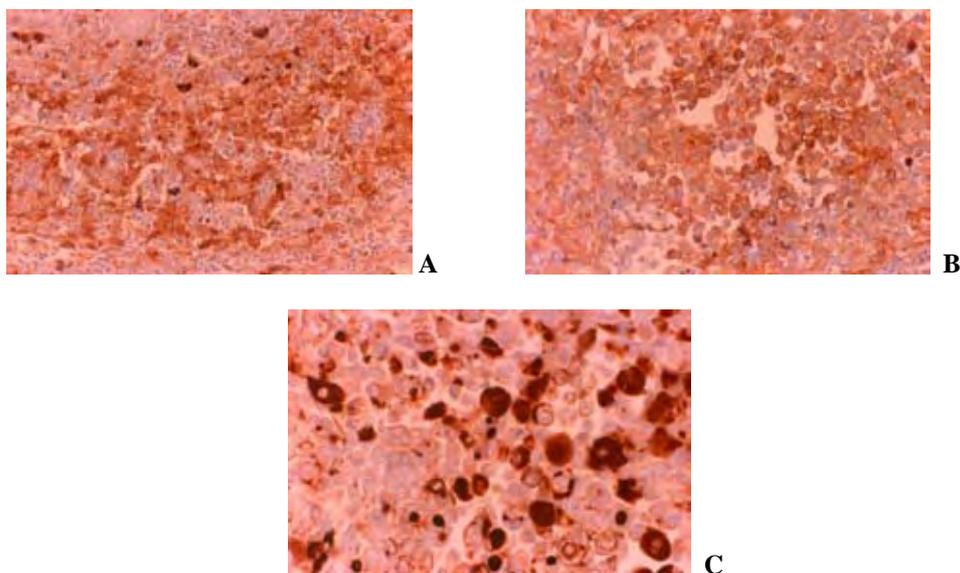


Fig. 7. Tinciones de Inmunohistoquímica positivas para melanoma **A.** PS-100 **B.** HMB-4 **C.**CD – 68.

DISCUSIÓN DEL CASO

De acuerdo a lo descrito en la literatura, el melanoma es el tumor intraocular que con más frecuencia se presenta en los adultos y es poco común en adolescentes; pero es extremadamente raro en niños. Debido a la poca incidencia de este tumor en pacientes pediátricos este tumor puede ser no reconocido o mal diagnosticado¹. Diversos estudios realizados por la AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) han sugerido que este tumor al presentarse en niños o adolescentes no difiere significativamente en cuanto a sus características clínicas y pronóstico comparado con aquellos tumores que se desarrollan en los adultos. En contraste; Jensen y colaboradores, indicaron que la enfermedad de tipo metastásica ocasionada por el melanoma uveal es extremadamente raro, sugiriendo que el pronóstico es mejor para pacientes pediátricos que para adultos.² Paul y asociados, en un revisión retrospectiva realizada en 3628 casos de pacientes con diagnóstico de melanoma de coroides y cuerpo ciliar en el Instituto de Patología, encontraron que solo 4 casos correspondían a pacientes que se encontraban en la primera década de la vida³.

En otros reportes se ha sugerido que existe una relación con factores hormonales y el desarrollo del melanoma maligno; mas sin embargo, esta teoría aún no ha sido confirmada⁴. La asociación con la melanososis ocular y la melanososis oculodérmica (Nevo de Ota) con el melanoma uveal también se ha descrito en varias publicaciones; por lo que se ha propuesto que en estos pacientes existe cierta susceptibilidad para desarrollar melanoma debido al aumento en el número de melanocitos en los tejidos afectados.⁵ Otras entidades relacionadas con el melanoma uveal son el síndrome del nevo displásico, melanoma uveal familiar y neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)

Existen pocos reportes en donde se describen las características clínicas e histopatológicas del melanoma uveal en niños⁶. En el caso clínico descrito anteriormente los principales diagnósticos diferenciales considerados fueron: retinoblastoma, retinocitoma, hemangioma coroideo e inclusive el melanoma coroideo debido a los hallazgos obtenidos por ecografía. En conclusión se puede mencionar que es imprescindible establecer un diagnóstico correcto y temprano para poder otorgar un tratamiento oportuno.

CONCLUSIONES

Los tumores oculares son un motivo de urgencia oftalmológica poco frecuente; no obstante, es importante reconocer no sólo la imagen de un tumor sino la orientación desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico que puede iniciarse en la primera consulta.

El melanoma maligno es un tumor intraocular que tiende a presentarse en edad adulta; la historia natural de la enfermedad tiende a variar ampliamente, de tal manera que el diagnóstico de este tumor puede representar todo un reto para el oftalmólogo. El melanoma maligno es poco común en adolescentes y extremadamente raro en niños. Por tal motivo, es importante tener en mente siempre este tipo de patologías inclusive si se trata de pacientes pediátricos ya que como vimos anteriormente hemos reportado la presencia de este tumor en una niña de apenas 6 años de edad, por lo que el diagnóstico correcto y el manejo médico-quirúrgico deben instaurarse tempranamente, sólo así podremos otorgar una adecuada calidad de vida y mejor pronóstico de vida a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) David Meyer, Seth Yoser, Shizhao Xu, Dan Wesmoreland; *Amelanotic Malignant Choroidal Melanoma in a 10-year-old girl*, J Pediat Ophthalmol Strabismus. 2000; 365-368.
- 2) Carol L. Shields, Jerry A. Shields, James Milite, Patrick de Potter, Raja Sabbagh, Hyman Menduke; *Uveal Melanoma in Teenagers and Children*; Ophthalmology. 1991; 1662-1666.
- 3) Paul, E.V., Parnell, S.L, and Fraker, M.; *Prognosis of malignant melanomas of the choroids and ciliary body*, Int Ophth. Clin. 1962.
- 4) Samuel T. Jones; *Choroidal Malignant Melanoma in a Child*; Brit. J. Ophthal. 1967; 489-491.
- 5) Kaan Günduz, Jerry A. Shields, Carol L. Shields; *Choroidal Melanoma in a 14 year-old patient with Ocular Melanocytosis*; Arch Ophthalmol. 1998; 1112-1114.
- 6) Arun D. Singh; Carol L. Shields, Jerry a. Shields; *Uveal Melanoma in Young Patients*; Arch Ophthalmol. 2000; 918- 923.
- 7) Scotto J, Fraumeni JF Jr, Lee JA. *Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects*. J Natl Cancer Inst 1976; 56: 489-91
- 8) Keller AZ. *Histology, survivorship and related factors in the epidemiology of eye cancers*. Am J Epidemiol 1973; 97: 386-93.
- 9) Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. *Sunlight exposure as a risk factor for intraocular malignant melanoma*. N Engl J Med 1985; 313; 789- 92.
- 10) Friedman SM, Margo CE. *Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1*. Arch Ophthalmol 1998; 116: 694-5
- 11) Sisley K, Cottam DW, Rennie IG, et al. *Non-random abnormalities with chromosome 3,6 and 8 associated with choroidal melanoma*
- 12) Devron H. Char. *Atlas of clinical oncology – Tumors of the Eye and Ocular Adnexa*. 2nd edition. 2001. 92-96 , 121-137.
- 13) Quiroz Mercado Hugo, Ochoa Contreras Daniel, Morales Cantón Virgilio, Dalma Weiszhausz José, Jiménez Sierra Juan M. *Retina – Diagnóstico y Tratamiento*. Segunda edición . 549- 563.
- 14) Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Accuracy of Diagnosis of Choroidal Melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study*. COMS Report No. 1. Arch Ophthalmol. September 1990. vol 108. 1268-1272.
- 15) Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Screening for Metastasis from Choroidal Melanoma: COMS Report No.23* Journal of Clinical Oncology. 2438-2443.
- 16) Curtis E. Margo. *The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview*. Cancer Control. Sept-Oct. 2004. Vol 11. 304- 308.