

OFTAMOLOGIA

EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA OCULAR (ESTUDIO DE 11 CASOS DE HOSPITAL DR. RAFAEL ANGEL CALDERON GUARDIA, ENTRE EL PERIODO 2004 A 2012)

Andrea Orozco Cárdenas*

Yu-Cheng Liu Wu**

SUMMARY

Background: ocular or uveal melanoma is a disease in which cancer cells are found in the uvea. The uvea contains cells called melanocytes. When these cells become cancerous, the cancer called ocular melanoma, which is manifested by loss of visual function and subsequently threaten the patient's life. Most of ocular melanoma is asymptomatic, the diagnosis is made by indirect ophthalmoscopy eye. The chance of cure depends on the clinical behavior and pathological characterization of these tumors. Curative treatment is enucleation with or

without radiation therapy.

Descriptors: ocular melanoma, familial uveal melanoma, melanoma.

INTRODUCCION

“El melanoma surge como resultado de la transformación neoplásica de unas células de la epidermis denominadas melanocitos, cuya característica más específica es la capacidad de sintetizar pigmentos. Los melanocitos se localizan, además de la piel, en los folículos capilares, las estrías vasculares del oído interno y en la úvea. Proceden de células pluripotenciales de las

crestas neurales. Los melanocitos de la úvea son células de forma dendrítica, variablemente pigmentadas, distribuidas en el estroma del iris, cuerpos ciliares y coroides. Ocasionalmente pueden identificarse en los canales emisarios de la esclera e incluso en los tejidos episclerales”.⁶ Los melanomas uveales u oculares constituyen los tumores intraoculares malignos primarios más frecuentes en los adultos. “Su incidencia es de 6 casos por millón de habitantes por año, en Estados Unidos y en Europa del Norte. Afecta a personas de edad media y piel clara. En el 95% de los casos se localiza en cuerpos

* Médico general en área de salud San Ramón de Alajuela. Correspondencia: andoroca_ss@hotmail.com

** Médico general en consultorio privado. Correspondencia : yu-cheng-liu@hotmail.com

ciliares y coroides; no obstante, existe melanoma localizada en iris y en otras estructuras intraoculares".⁴

"Los melanomas oculares son más comunes en los hombres, entre 50 a 70 años de edad, es raro se de en la raza negra. Los factores etiológicos se pueden mencionar: las lesiones predisponentes como melanocitosis y nevus, los factores genéticos son poco estudiados, especialmente asociados a mutación de gen MUF (melanoma uveal familiar), además los melanomas intraoculares pueden asociarse a algunas patologías existentes como síndrome de nevus displásico, neurofibromatosis y xeroderma pigmentosum. La inmunodeficiencia congénita o adquirida parece tener alguna relación con la aparición de melanoma uveal". "Diversos factores de riesgo ambientales han sido implicados en la patogénesis del melanoma ocular". Como nivel socioeconómico bajo, sur de EEUU, exposición a la luz solar, exposición laboral como la soldadura, etiología viral, y lesiones o traumas previas a globo ocular favorecen crecimiento neoplásico sobre ellas.⁴ "Callender, en 1931 estableció por primera vez una clasificación anatomopatológica del melanoma maligno ocular, que originariamente comprendía 6 grupos". Actualmente se ha modificado dicha clasificación de

modo que sólo se contemplan 4 grupos: epitelioide, fusiforme, mixto y necrótico.³ La forma de presentación puede ser por un descubrimiento casual en una exploración rutinaria, o por disminución de agudeza visual. "Los de cuerpo ciliar suelen producir sintomatología tardía".² El diagnóstico se realiza mediante oftalmoscopia, ecografía, Angiofluoresceingrafía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.⁹ En nuestro medio el diagnóstico es clínico mediante oftalmoscopia, la cual es "un examen de fondo que revela una masa subretiniana de pigmentación oscura variable (puede ser amelanótico) que puede asociar o no desprendimiento de retina, presencia de pigmento anaranjado en la superficie, invasión retiniana o vítrea, hemorragia vítrea".⁹ "Después de haber confirmado el diagnóstico de melanoma, es necesario la realización de una valoración de la extensión sistémica de la enfermedad, ya que el resultado va a condicionar tanto el tratamiento como el pronóstico del paciente: Examen físico general, pruebas hepáticas (enzimas en sangre, ecografía y TAC si es necesario), Rx de tórax y gammagrafía ósea".⁸ El tratamiento depende del tamaño del tumor, de la existencia de extensión extraocular y/o sistémica, del estado del ojo

contralateral, de la edad del paciente y de su estado general, entre otros factores. "Si el tumor es menor de 8 mm de altura, existe función visual útil, y no hay extensión. En general, se trata de aplicar terapias conservadoras como: observación, fotocoagulación, braquiterapia episcleral, radioterapia externa o resección local, mediante las cuales se consigue el control local del tumor en el 70% de los casos". En tumores grandes con gran pérdida de función visual, el tratamiento es la enucleación. "En el caso de extensión extraocular hacia la órbita se debe realizar exenteración orbitaria".¹⁴ La diseminación del tumor ocurre por vía hematogena, "pero tiene una preferencia exagerada por el hígado, presenta sintomatología hepática en el 95% de los casos".¹¹ A pesar de que existe una gran variedad de tratamientos con éxito en cuanto al control local del tumor, y que se realice un diagnóstico precoz, "no se ha conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes que es de aproximadamente el 50% después de 10 años". Por esto se ha sugerido la posible existencia de metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico. "Una vez desarrollada la enfermedad sistémica no existe tratamiento eficaz para la misma, oscila la supervivencia de los pacientes entre 6 y 12 meses".¹ El objetivo

de este trabajo fue describir el perfil epidemiológico de melanoma ocular: el comportamiento clínico y la caracterización anatomopatológica de los tumores. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Periodo de enero de 2004 a diciembre de 2012.

MÉTODOS

Prevía autorización del protocolo por el Comité local de bioética en Investigación del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (CLOBI 03-03-2013), se realizó un estudio de tipo observacional descriptiva en la manera en que se manejaron las variables y retrospectiva porque se trabajaron con hechos que ya sucedieron en la realidad; basada en la información tomada de historias clínicas de los pacientes intervenidos en el Servicio de Oftalmología del HCG, la cual contiene los estudios anatomopatológicos (las biopsias de melanoma ocular) del Servicio de Anatomía Patológica del HCG, entre 2004 y 2012. El estudio no incluye pacientes que estén fuera del área de atracción de HCG, pacientes sin biopsia confirmatoria de melanoma ocular y melanoma metastásico ocular. La información se obtuvo de la base de reportes histopatológicos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital

y de datos clínicos de expedientes clínicos del Servicio de Oftalmología del mismo Hospital. Se seleccionaron estos pacientes con diagnóstico histopatológicos de melanoma ocular primario, durante el periodo del estudio. Se extrajo información general de los expedientes clínicos en cuanto a edad, género, procedencia, tipo de empleo, presentación clínica, presencia o no de metástasis a distancia, localización del tumor, tamaño del tumor, tipo del tratamiento recibido y la respuesta del mismo, y características histopatológicas como patrón histológico, pigmentación melánica, actividad mitótica, diferenciación celular, vascularización, infiltrado linfocitario tumoral y extensión extraescleral. Luego, se transcribió la información a la hoja de recolección de datos. Posteriormente, la información se procedió a ser estudiada, para posterior elaboración de una base de datos. De esta manera, se presentaron los resultados en forma descriptiva y analítica.

RESULTADOS

Se estudiaron 11 casos, como datos descriptivos generales, 6 corresponde a género masculino y 5 restantes a género femenino, con una relación de 1:1.2. La media de edad de los pacientes fue de 57,1 años, siendo la mayor con

79 años y la menor con 34 años. Se observó una mayor frecuencia de aparición de este tumor en personas de menos de 60 años y el porcentaje aumenta después de los 40 años. San José fue la provincia más afectada por este tumor con 5 casos, seguido por Cartago y Limón. Ama de casa fue el empleo registrado con más aparición de melanoma ocular con 3 casos, seguido por agricultor con 2 casos, y chofer, educador, comerciante, oficinista y oficial con un caso correspondiente. La presentación clínica, en 11 casos, fue 100% con la pérdida de agudeza visual, 40% con dolor de ojo afectado, 20% con sensación de cuerpo extraño y ojo rojo y 10% con cefalea y fosfeno. La localización de melanoma uveal en este estudio localizó totalmente en los 11 casos en la coroides, el tamaño del tumor con la media de diámetro mayor fue 1.34 cm, desviación típica de 0.46, siendo el tamaño mínimo de 0.6 cm y el máximo de 2 cm. 100% de los 11 casos recibieron enucleación ocular como tratamiento local, los 11 casos registraron buena respuesta post enucleación, algunos aún reciben control médico oncológico, ningún caso metastatizo a otro órgano distante ni causó muerte hasta el día de hoy. Las características histopatológicas y microscópicas, se reportaron 5 casos que tenían patrón histológico de tipo

fusiforme; 3 casos con epitelioides y 3 casos fueron de tipo mixto. La pigmentación melanica con 7 casos que mostraron pigmentación melánica aumentada y 4 casos con pigmentación melánica escasa. La actividad mitótica con 7 casos presentaron escasa mitosis; 2 casos con abundante mitosis y 2 casos con ausencia de mitosis. La diferenciación celular mostró 9 casos con buena diferenciación celular y 2 casos con pobre diferenciación celular tumoral. La vascularización con 6 casos presentaron baja vascularización, 4 casos con ausencia de vascularización y sólo 1 caso presentó alta vascularización. Los 11 casos presentaron infiltrado linfocitario escaso. La extensión extraescleral presentó 9 casos con ausencia de extensión y 2 casos con presencia de extensión extraescleral. Como datos de estadística analítica, se relacionaron los tipos histológicos con las características principales histopatológicas. La presencia de melanina afectó a los tres patrones histológicos, principalmente al patrón fusiforme. La actividad mitótica escasa predominó en los tres patrones histológicos. La buena diferenciación celular predominó en los tres patrones histológicos. Los tres patrones histológicos presentaron vascularización baja o ausente en este estudio, principalmente el patrón fusiforme. Pocos de los tres

patrones histológicos presentaron extensión extraescleral. Relación del patrón histológico con el tamaño tumoral, el patrón mixto presentó tamaño intermedio entre 1,4 cm y 1 cm de diámetro mayor, los tumores del patrón fusiforme fueron más grandes, mientras del patrón epitelioides fueron más pequeños.

DISCUSION

Los melanomas oculares o uveales son tumores relativamente infrecuentes. El Servicio de Oftalmología de Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en un periodo de 8 años, se operó 11 pacientes con melanomas oculares primarios diagnosticados y confirmados posteriormente por el Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital.

Asimismo, por medio del presente estudio, se pudo ordenar este grupo de 11 melanomas oculares primarios distribuidos en los años de diagnóstico, 36,3% sucedieron en el año 2011, 18,2% en el año 2012 y 9,1% en los años respectivos a 2004, 2005, 2007, 2009 y 2010. Este estudio retrospectivo se basó en las observaciones clínicas e histopatológicas de un número importante (11) de melanomas oculares tratados quirúrgicamente mediante enucleación ocular, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia entre los años

2004 y 2012, sin que exista constancia del empleo de otro tipo de tratamiento más conservador, en dicho centro asistencial en las fechas correspondientes. Así, pues, la enucleación ha constituido el método clásico de tratamiento de estos tumores. Sin embargo, su eficacia ha sido cuestionada en los últimos años. De todos modos, para muchos autores, *“el empleo de la enucleación sólo está indicado en casos muy avanzados y las técnicas de resección local de melanomas ocular de la cámara posterior son complejas, y aún no son empleadas de manera generalizada”*.¹³ *“Las series más amplias sobre los aspectos epidemiológicos del melanoma ocular ponen de manifiesto una ligera predilección de estos tumores por los varones”*. En el presente estudio, se encontró un ligero predominio del sexo masculino discretamente sobre el sexo femenino. La edad media de los pacientes de esta serie fue de 57,1 años, dato que concuerda con prácticamente *“todas las series publicadas en las que la edad media del diagnóstico oscila entre los 55-60 años”*. *“Es muy rara su aparición en niños o adultos jóvenes”*. A diferencia de otros cánceres propios de la edad adulta, *“se observa un descenso de su aparición a partir de los 70 años, tal como publican las series más amplias”*. En este estudio,

sólo 4 de 11 pacientes tenían más de 70 años y no hay ningún caso de aparición en edades inferiores a 30 años.^{4,13,5,10,12} *“Muy ligada a los diversos factores de riesgo ambientales han sido implicados la patogénesis del melanoma ocular”*. La exposición a la luz del sol ha sido estudiada como potencial factor de riesgo ambiental en cierto número de enfermedades oculares. Además, varias líneas de investigación aportan evidencias, tanto a favor como en contra, de un papel de la luz solar en el desarrollo del melanoma ocular y *“la única exposición ocupacional que ha sido asociada al melanoma ocular es la soldadura”*. Este estudio se opone sobre el factor de la exposición de la luz solar y el ocupacional que se expone más al sol, como facilitadores de la aparición del melanoma ocular. La ocupación como ama de casa ocupa mayor frecuencia al asociarse con el desarrollo de este tumor, seguido por agricultor. Lo anterior es respaldado por algunas literaturas consultadas en que *“los melanomas coroides no se asocian potencialmente con la exposición de la luz ultravioleta proveniente de la luz solar”*.^{4,15,7} Asimismo la provincia que presenta más casos de melanoma ocular es San José, seguido por Cartago y luego por Limón, en el área de atracción de Hospital Calderón Guardia. Entre

las manifestaciones clínicas ligadas al melanoma ocular, la pérdida de agudeza visual se ha convertido en la más importante y más llamativa. Por lo cual, *“la pérdida de agudeza visual podría ser el motivo más frecuente de la consulta médica”*.⁸ En cuanto a la localización tumoral, existió una marcada preferencia por la cámara posterior del ojo, en concreto las coroides (100%). No hay ningún reporte sobre la aparición del tumor tanto en cuerpos ciliares como en iris. *“Estos últimos constituyen entre el 3 y el 10% de todos los melanomas de la úvea”*. El tamaño de los tumores osciló entre 0.6 y 2 cm de diámetro mayor, siendo la desviación típica de 0.46.^{6,13} La melanina muestra una mayor tendencia a presentarse en las neoplasias oculares de tipo histológico fusiformes. Este hallazgo está en relación con el mayor grado de diferenciación celular de los mismos. Asimismo el número de mitosis es mayor en los melanomas de tipo epitelioides y menor en los constituidos por células fusiformes. El infiltrado linfocitario tumoral fue escaso en los tres patrones histológicos celulares del melanoma ocular. La presencia de vascularización del tumor fue relativamente baja en los tres patrones histológicos del melanoma ocular. Este factor está en relación con la escasa presencia de extensión extraescleral. Además la cual

coincidió concomitantemente a la baja tasa o nula de metástasis a distancia en el momento de diagnóstico del melanoma ocular. Los factores pronósticos del melanoma ocular están divididos en tanto clínicos como histopatológicos. Los clínicos, se les valora localización y tamaño del tumor y los histopatológicos son todos los cambios celulares: neoplásico con su entorno como patrón celular, mitosis, diferenciación celular, pigmentos: melánico, infiltrado linfocitario tumoral, vascularización, extensión extraescleral, neoplasia invasora y entre otros. Se resume que el melanoma ocular en Costa Rica limitado por el área de atracción de HCG es localizado en coroides, con un tamaño medio de 1.34 cm de diámetro mayor. El patrón celular fusiforme es el que predomina en el tipo celular, el cual posee mitosis escasa, pigmentos melánicos abundantes, con buena diferenciación celular, escaso infiltrado linfocitario y escasa vascularización. No se extiende fuera de esclera y no da metástasis, por lo tanto el melanoma ocular de coroides fusiforme es el mejor pronóstico.

CONCLUSION

Melanomas intraoculares son infrecuentes, en nuestro medio predominan los melanomas de coroides de tamaño mediano

de alrededor de 1.34 cm de su diámetro mayor, son considerados benignos en todos los patrones celulares (fusiforme, epitelioides y mixto). Afectan principalmente a los hombres blancos entre 40 y 60 años que habitan en el capital de Costa Rica. La explosión de la luz solar no es la causa principal de esta neoplasia, la visión borrosa es el motivo principal de la consulta. La enucleación ha constituido el método clásico y eficaz de tratamiento de estos tumores.

RESUMEN

Antecedentes: El melanoma ocular o uveal es una enfermedad en la cual se encuentran células cancerosas en la úvea. La úvea tiene células llamadas melanocitos. Cuando estas células se vuelven cancerosas, el cáncer se llama melanoma ocular, el cual se manifiesta por la pérdida de función visual o posteriormente amenazará a la vida del paciente. Mayoría del melanoma ocular es asintomática, el diagnóstico se hace mediante oftalmoscopia indirecta del ojo. La posibilidad de curación depende del comportamiento clínico y la caracterización anatomopatológica de estos tumores. Tratamiento curativo

consiste en enucleación con o sin radioterapia.

Descriptores: melanoma ocular, melanoma uveal familiar, melanoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Anastassiou G, Tschentscher F, Zeschnigk M. Prognostically relevant markers of malignant melanoma. *Ophthalmologie* 2002; 99:327-332.
2. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-186.
3. Connolly BP, Regillo CD, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA, Moran H. The histopathologic effects of transpupillary thermotherapy in human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:415-20.
4. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998;32:239-251.
5. Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952: A clinical, histopathological and prognostic study. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 1983;75:17-78.
6. Kumar, Cotran, Robbins. Neoplasias (Carcinogenesis: Bases Moleculares del cáncer). En: *Patología Humana de Robbins* (7ª edición en español). Madrid: Elsevier España SA, 2003; 55: 1437-1439.
7. Margo CE, McLean IW. Malignant melanoma of the choroid and ciliary body in black patients. *Arch Ophthalmol* 1984;103:77-79
8. McLean IW. Prognostic features of uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1995;8:143-153
9. Merbs, SL, Green WR. Pathology of Choroidal Melanoma en *Ed Retina* 4ª edición. Elsevier Mosby, Philadelphia PA 2006; 45: 228-230.
10. Mork T. Malignant neoplasms of the eye in Norway: Incidence, treatment and prognosis. *Acta Ophthalmologica* 1991;39:824-831.
11. Paul EV, Parnell BL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1992;2:387-402.
12. Raivio I. Uveal melanoma in Finland: An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1997;133:3-64.
13. Scheidter J, Leinsinger G, Kirsch CM, Scheiffarth OF, Stefani FH, Riedel KG. Immunoinaging of choroidal melanoma: Assessment of its diagnostic accuracy and limitations in 101 cases. *Br J Ophthalmol* 1992;76:457-460.
14. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Intraocular tumors. En: *Gospodarowicz MK et al (eds). Prognostic factors in cancer. UICC. 2ª ed. Nueva Cork: Wiley-Liss, 2001:647-669.*
15. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985;313:789-792.