CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

Estudio retrospectivo en el diagnóstico y tratamiento de las masas uveales anteriores (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica): signos clínicos y de biomicroscopía ultrasónica.

Silvia Méndez Martínez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Estudio retrospectivo en el diagnóstico y tratamiento de las masas uveales anteriores (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica): signos clínicos y de biomicroscopía ultrasónica

Dña. Silvia Méndez Martínez

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
4) *Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 8 de febrero de 2019

Fdo. Silvia Méndez Martínez

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Estudio retrospectivo en el diagnóstico y tratamiento de las masas uveales anteriores (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica): signos clínicos y de biomicroscopía ultrasónica

D. Antonio Piñeiro Ces

Dña. María José Blanco Teijeiro

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. ***Silvia Méndez Martínez****, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 10 de mayo de 2019

Fdo. Antonio Piñeiro Ces Fdo. María José Blanco Teijeiro

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Estudio retrospectivo en el diagnóstico y tratamiento de las masas uveales anteriores (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica): signos clínicos y de biomicroscopía ultrasónica

Dña. Silvia Méndez Martínez declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral.

En Santiago de Compostela, 10 de mayo de 2019

Fdo. Silvia Méndez Martínez

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

I. AGRADECIMIENTOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

El desarrollo de una tesis doctoral no es un proyecto individual, sino un trabajo en equipo donde cada uno de los participantes tiene un papel fundamental y complementario en el resultado final.

En primer lugar, me gustaría agradecer a los compañeros de la Universidad de Santiago de Compostela los casos clínicos y materiales que ilustran la presente tesis doctoral, en especial al Dr. García-Caballero, por las imágenes de Anatomía Patológica. En la misma línea, me gustaría agradecer al Dr. Krema (Princess Margaret Cancer Center, Toronto), Dra. Cassoux, Dra. Levi, Dra. Lumbroso, Dra. Desjardins (Instituto Curie, París) y Dr. Bèrges (Fundación Oftalmológica Adolphe Rothschild, París) por compartir conmigo todos los recursos, conocimientos y experiencia clínico-quirúrgica durante los tres meses de estancias internacionales realizadas durante el 2017. Todas estas estancias hubiesen sido mucho más complejas de realizar sin el apoyo de la Beca de Larga Estancia de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), así como el soporte por parte de todo el equipo del Hospital Universitario Miguel Servet y Hospital Nuestra Señora de Gracia (Hospital Provincial) de Zaragoza. Estoy muy agradecida por vuestro compañerismo, esfuerzo y comprensión para que yo pudiese realizar estas estancias. Todas estas experiencias me han abierto las puertas a nuevos proyectos laborales, asentando las bases teórico-prácticas de mi práctica clínica actual y de la presente tesis doctoral.

Quiero agradecer a María Santiago su complicidad, predisposición y ayuda para la realización de esta tesis doctoral. Ha sido un apoyo constante, tanto en la parte práctica de desarrollo, como en la parte emocional que implica un trabajo de esta envergadura.

Con especial cariño, me gustaría agradecer a mi tutor y director de tesis, Antonio Piñeiro Ces, su confianza para desarrollar un tema tan personal que refleja el trabajo de la URQTIA durante casi treinta años; por apoyarme, animarme y empujarme a seguir hacia adelante, a pesar de la distancia que, en ocasiones, se antojó infinita. Y, también, por contagiarme esa curiosidad, energía y entusiasmo por la Oncología Ocular. Son un gran ejemplo de como la tenacidad, la ilusión y la pasión permiten el desarrollo de cualquier proyecto, tanto laboral como vital. Gracias, Antonio y gracias, Marisé Blanco. Me habéis enseñado mucho estos años.

Finalmente, no hay manera de agradecer lo suficiente a mis padres, Daría y José, todo el apoyo incondicional recibido siempre, no sólo en este

proyecto que está a punto de finalizar, sino por todo lo luchado para que sea la persona que soy ahora. A vosotros dedico esta tesis doctoral. Y gracias también a ti, Roberto, por ser mi gran compañero y por compartir conmigo todo el abanico emocional resultante de este proyecto.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

II. ÍNDICE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

I: AGRADECIMIENTOS **1**
II: ÍNDICE **5**
III: ABREVIATURAS DEL TEXTO **21**
IV: RESUMEN **25**
1. INTRODUCCIÓN **33**
1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL **35**
1.2. MELANOMA DE ÚVEA **36**
1.2.1. Consideraciones anatómicas de la úvea anterior ... **36**
1.2.1.1. El iris 37
1.2.1.1.1. Estructura anatómica del iris *38*
1.2.1.1.2. Origen de los melanocitos en la úvea *40*
1.2.1.2. El cuerpo ciliar 41
1.2.1.2.1. Estructura anatómica del cuerpo ciliar *41*
1.2.1.3. La coroides 43
1.2.2. Epidemiología y factores de riesgo del melanoma uveal **43**
1.2.2.1. Epidemiología del melanoma uveal 44
1.2.2.2. Factores de riesgo del melanoma uveal 44
1.2.2.2.1. Edad y sexo *44*
1.2.2.2.2. Raza *45*
1.2.2.2.3. Nevus uveal preexistente *45*
1.2.2.2.4. Antecedentes personales de enfermedad autoinmune *45*
1.2.2.2.5. Antecedentes personales de enfermedad tumoral *45*
1.2.2.2.6. Predisposición genética *46*
1.2.2.2.7. Factores ambientales *46*
1.2.3. Diagnóstico del melanoma de úvea **47**
1.2.3.1. Masas pigmentadas melanocíticas de coroides 47

1.2.3.1.1. Diagnóstico de los nevus y melanoma de coroides 47
1.2.3.1.2. Diagnóstico del melanocitoma coroideo 56
1.2.3.1.3. Diagnóstico de otras masas coroideas que se deben tener en consideración en el diagnóstico diferencial 57
1.2.3.2. Masas pigmentadas melanocíticas del cuerpo ciliar 62
1.2.3.2.1. Diagnóstico de los nevus y melanoma del cuerpo ciliar 63
1.2.3.2.2. Diagnóstico de los melanocitomas del cuerpo ciliar 65
1.2.3.2.3. Diagnóstico de otras masas ciliares a tener en consideración en el diagnóstico diferencial 66
1.2.3.3. Masas pigmentadas melanocíticas del iris 69
1.2.3.3.1. Diagnóstico de las efélides 69
1.2.3.3.2. Diagnóstico de los nevus y melanomas de iris 70
1.2.3.3.3. Diagnóstico de los melanocitomas de iris 74
1.2.3.3.4. Diagnóstico de las lesiones quísticas 75
1.2.3.3.5. Diagnóstico de otras masas a tener en consideración en el diagnóstico diferencial de los melanomas de iris 79
1.3. BIOMICROSCOPÍA ULTRASÓNICA 83
1.3.1. Conceptos básicos 83
1.3.1.1. Características de una onda ultrasónica 83
1.3.2. Propiedades físicas de los ultrasonidos 85
1.3.2.1. Descomposición de la energía de los ultrasonidos 85
1.3.2.2. Velocidad de propagación del sonido 87

1.3.2.3. Atenuación del haz de ultrasonidos 88
1.3.3. Componentes de un sistema de ultrasonidos 90
1.3.3.1. Sonda-transductor 90
1.3.3.2. Modificación de la señal 91
1.3.3.3. Resolución-penetrancia 91
1.3.3.4. Ganancia 92
1.3.3.5. Sistemas de visualización 93
1.3.4. Modos ecográficos 93
1.3.4.1. Modo A (Amplitud) 93
1.3.4.2. Modo B (Brillo) 94
1.3.4.3. Ecografía Doppler 95
1.3.5. Historia de los ultrasonidos en Oftalmología 96
1.3.5.1. Desarrollo de la BMU 97
1.3.6. Componentes de la BMU 98
1.3.7. Estructuras oculares visualizables con BMU 98

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 101

3. MÉTODOS 105
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO 107
3.1.1. Diseño 107
3.1.2. Aspectos éticos y legales 107
3.1.3. Procedencia de los sujetos a estudiar 109
3.1.4. Cálculo del tamaño muestral 109
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 109
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 110
3.4. VARIABLES PARA ESTUDIAR 110
3.4.1. Factores demográficos 110

3.4.2. Antecedentes familiares de patologías tumorales. 110
3.4.3. Antecedentes personales 110
3.4.3.1. Antecedentes personales médicos 110
3.4.3.2. Antecedentes quirúrgicos 111
3.4.4. Antecedentes oftalmológicos previos 111
3.4.4.1. Presencia de nuevos síntomas visuales posiblemente asociados con el tumor 111
3.4.4.2. Presencia de otros diagnósticos, asociados o no a la lesión tumoral 111
3.4.4.3. Forma de detección 112
3.4.4.4. Momento de detección 112
3.5. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA COMPLETA 112
3.5.1. Estudio mediante biomicroscopía y fotografía con lámpara de hendidura 113
3.5.2. Estudio mediante BMU de alta resolución 114
3.6. ANÁLISIS DE CRECIMIENTO 116
3.7. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO 117
3.8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO 117
3.8.1. Criterios diagnósticos de quiste estromal de iris .. 117
3.8.2. Criterios diagnósticos de quiste del EPI 118
3.8.3. Criterios diagnósticos de efélide 118
3.8.4. Criterios diagnósticos de nevus 119
3.8.5. Criterios diagnósticos de nevus de Ota o melanosis oculodérmica 119
3.8.6. Criterios diagnósticos de melanocitoma 120
3.8.7. Criterios diagnósticos de adenoma o adenocarcinoma del epitelio no pigmentario del cuerpo ciliar 120
3.8.8. Criterios diagnósticos de metástasis en iris 120

3.8.9. Criterios diagnósticos de melanoma de iris 121
3.8.10. Criterios diagnósticos de melanoma de cuerpo ciliar y coroides 121
3.9. CLASIFICACIÓN DE LAS MASAS PIGMENTADAS 122
3.9.1. Clasificación TNM de las masas pigmentadas de iris 122
3.9.2. Clasificación de las masas pigmentadas de cuerpo ciliar 122
3.10. RASTREO METASTÁSICO 124
3.11. DERIVACIÓN A ONCOLOGÍA MÉDICA 124
3.12. PROTOCOLOS EN LA URQTIA 125
3.12.1. Indicaciones a la enucleación 126
3.12.2. Indicaciones a la radiación 126
3.12.3. Otros tratamientos 126
3.13. SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO 127
3.14. CRITERIOS DE ALTA DEL PACIENTE 127
3.14.1. En pacientes con masas pigmentadas benignas 127
3.14.2. En pacientes con masas pigmentadas malignas 127
3.15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 128
3.15.1. Análisis de la naturaleza de las variables de estudios 128
3.15.2. Análisis descriptivo univariante 128
3.15.3. Análisis bivariante 128
3.15.3.1. De las variables cuantitativas 128
3.15.3.2. De las variables cualitativas 129

4. RESULTADOS 131
4.1. INTRODUCCIÓN A LOS RESULTADOS 133
4.2. RESULTADOS GLOBALES 134

4.2.1. Análisis epidemiológico 134
4.2.1.1. Pacientes incluidos en el estudio 134
4.2.1.2. Seguimiento 135
4.2.1.3. Epidemiología y demografía 136
4.2.1.3.1. Raza, origen y distribución geográfica 136
4.2.1.3.2. Sexo 137
4.2.1.3.3. Edad 137
4.2.2. Antecedentes familiares oncológicos 138
4.2.3. Antecedentes personales 139
4.2.3.1. Patología tumoral 139
4.2.3.1.1. Patología tumoral maligna 139
4.2.3.1.2. Patología tumoral benigna 141
4.2.3.2. Patología autoinmune 141
4.2.3.3. Antecedentes personales cutáneos 142
4.2.3.4. Otras patologías 143
4.2.4. Diagnóstico de las masas melanocíticas 146
4.2.4.1. Precisión en el diagnóstico previo a la entrada del paciente a la URQTIA 146
4.2.4.1.1. Masas benignas 146
4.2.4.1.2. Masas malignas (melanoma y metástasis) 147
4.2.4.2. Forma de detección de la masa 149
4.2.4.3. Momento de detección de la masa 149
4.2.4.4. Síntomas asociados 150
4.2.4.4.1. Disminución de MAVC 150
4.2.4.4.2. Fotopsias 151
4.2.4.4.3. Dolor 151
4.2.4.5. Exploración ocular 152
4.2.4.5.1. Análisis de la MAVC 152
4.2.4.5.2. Presión intraocular 154

4.2.4.5.3. Estudio mediante retinoscopía indirecta de fondo de ojo 156

4.2.4.6. Estudio con biomicroscopía y gonioscopía de segmento anterior con visualización directa y fotografía 156

4.2.4.6.1. Color del iris 156

4.2.4.6.2. Coloración de la lesión 157

4.2.4.6.3. Regularidad en la coloración de la masa ... 158

4.2.4.6.4. Localización de la masa por biomicroscopía y lentes de visualización periférica 159

4.2.4.6.5. Extensión de la masa en husos horarios 159

4.2.4.6.6. Afectación por cuadrantes 160

4.2.4.6.7. Lesiones satélites 161

4.2.4.6.8. Afectación del cuerpo ciliar 161

4.2.4.6.9. Morfología de la masa 162

4.2.4.6.10. Cierre angular focal 163

4.2.4.6.11. Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados asociados 164

4.2.4.6.12. Presencia de vasos epiesclerales dilatados asociados 164

4.2.4.6.13. Presencia de tracción del esfínter pupilar 165

4.2.4.6.14. Presencia de extensión extraescleral 166

4.2.4.6.15. Presencia de opacidad del cristalino 167

4.2.4.7. Estudio con imagen de BMU 168

4.2.4.7.1. Morfología de las masas pigmentadas 168

4.2.4.7.2. Presencia de línea hipoecogénica 169

4.2.4.7.3. Estructura de la línea del EPI 170

4.2.4.7.4. Presencia de cierre angular focal asociado a la masa 171
4.2.4.7.5. Presencia de contacto de la masa con el endotelio 172
4.2.4.7.6. Presencia de quistes asociados a la masa .. 173
4.2.4.7.7. Presencia de extensión de la masa al cuerpo ciliar 174
4.2.4.7.8. Presencia de extensión de la masa a la coroides 174
4.2.4.7.9. Dimensiones de la masa al diagnóstico 175

4.3. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO DE LAS MASAS BENIGNAS 179
4.3.1. Lesiones de tipo quístico 180
4.3.1.1. Características demográficas de la serie de las lesiones tipo quísticas 181
4.3.1.2. Antecedentes familiares de carácter oncológico 181
4.3.1.3. Antecedentes personales 181
4.3.1.4. Características relacionadas con el diagnóstico de las lesiones quísticas 182
4.3.1.5. Exploración ocular de las lesiones tipo quístico 183
4.3.1.6. Estudio mediante biomicroscopía y fotografía... 184
4.3.1.7. Estudio de las lesiones tipo quiste por BMU 185
4.3.2. Masas benignas de segmento anterior y coroides periférica de tipo melanocítico 190
4.3.2.1. Características comunes de todas las masas melanocíticas benignas tipo melanocítico 190
4.3.2.2. Serie de pacientes con efélides 196
4.3.2.2.1. Características del diagnóstico de las masas tipo efélide 196
4.3.2.2.2. Características de la exploración ocular de las masas tipo efélide 197

4.3.2.2.3. Características de las masas tipo efélide por biomicroscopía y fotografía 197
4.3.2.2.4. Características de las masas tipo efélide mediante BMU 198
4.3.2.3. Serie de nevus 201
4.3.2.3.1. Características del diagnóstico de las masas tipo nevus 205
4.3.2.3.2. Características de la exploración ocular de las masas tipo nevus 206
4.3.2.3.3. Características por biomicroscopía y fotografía de las masas tipo nevus 208
4.3.2.3.4. Estudio de los nevus mediante BMU 212
4.3.2.4. Serie de pacientes con melanocitomas 217
4.3.2.4.1. Características del diagnóstico de las masas tipo melanocitoma 217
4.3.2.4.2. Características de la exploración ocular de las masas tipo melanocitoma 218
4.3.2.4.3. Características de la biomicroscopía y fotografía de los melanocitomas 219
4.3.2.4.4. Estudio de las masas pigmentadas tipo melanocitoma mediante BMU 220
4.3.2.5. Otros tipos de masas: neoplasias adquiridas benignas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar: AENPCC 224
4.3.2.5.1. Características del diagnóstico de las masas tipo AENPCC 224
4.3.2.5.2. Características de la exploración ocular en los AENPCC 225
4.3.2.5.3. Características por biomicroscopía y fotografía de los AENPCC 225
4.3.2.5.4. Estudio de las masas tipo AENPCC mediante BMU 227

4.4. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO DE LAS MASAS MALIGNAS 231

4.4.1. Masas malignas del segmento anterior y coroides periférica 232

4.4.1.1. Características del diagnóstico de las masas malignas 232

4.4.1.2. Estudio de las masas malignas de segmento anterior y coroides periférica en conjunto 233

4.4.1.2.1. Estudio epidemiológico 233

4.4.1.2.2. Antecedentes familiares de carácter oncológico 233

4.4.1.2.3. *Antecedentes personales 234*

4.4.2. Diagnóstico de las masas malignas melanocíticas: melanoma 237

4.4.2.1. Características del diagnóstico de los melanomas 238

4.4.2.2. Características de la exploración ocular de los melanomas 239

4.4.2.3. Características por biomicroscopía y fotografía. 240

4.4.2.4. Estudio de las masas pigmentadas mediante BMU 241

4.4.2.5. Clasificación para los melanomas considerados primariamente de iris, según los criterios TNM. 249

4.4.2.6. Clasificación para los melanomas considerados primariamente de cuerpo ciliar y coroides según los criterios TNM 249

4.4.2.7. Clasificación TNM 250

4.4.2.8. Anatomía patológica de los melanomas 250

4.4.2.9. Tratamiento de los melanomas 254

4.4.2.10. Seguimiento tras tratamiento 259

4.4.2.11. Metástasis sistémicas del melanoma de úvea anterior 260
4.4.3. Manejo y actitud ante la metástasis del segmento anterior 261
4.4.3.1. Características del estudio demográfico y epidemiológico 261
4.4.3.2. Características de las metástasis en la exploración ocular 262
4.4.3.3. Características de las metástasis por biomicroscopía y fotografía 262
4.4.3.4. Estudio de las metástasis mediante BMU 264

5. DISCUSIÓN 267
5.1. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS 269
5.1.1. Tipo de estudio 269
5.1.2. Ventajas y desventajas de los estudios retrospectivos 269
5.1.2.1. Ventajas de los estudios retrospectivos 269
5.1.2.2. Desventajas de los estudios retrospectivos 270
5.1.3. Tipo de muestreo 271
5.1.4. Criterios de inclusión y exclusión 272
5.1.5. Variables a estudio 273
5.1.5.1. Factores demográficos 274
5.1.5.2. Antecedentes del paciente 274
5.1.5.3. Síntomas relacionados con la masa estudiada ... 275
5.1.5.4. Características de la exploración oftalmológica 275
5.1.5.4.1. Características de la toma de la MAVC 275
5.1.5.4.2. Particularidades en relación con la medición de la PIO 275

5.1.5.4.3. Particularidades en el estudio biomicroscópico y fotográfico.....276
5.1.5.4.4. Particularidades en el estudio mediante BMU.....278
5.1.5.4.5. Publicaciones valoradas, aceptadas por grupos de oncología ocular, para conformar los criterios diagnósticos 283
5.1.5.4.6. Estudio metastásico tras el diagnóstico de una masa maligna 285
5.1.5.4.7. Clasificación de los melanomas según su localización 286
5.1.5.4.8. Necesidad de biopsia en oncología ocular .287
5.1.5.4.9. Protocolos establecidos en la URQTIA 288
5.1.5.4.10. Consideraciones en el estudio estadístico 289
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS 292
5.2.1. DISCUSIÓN DE LAS MASAS BENIGNAS 292
5.2.1.1. Lesiones tipo quísticas 292
5.2.1.1.1. Signos biomicroscópicos de las lesiones quísticas del iris 295
5.2.1.1.2. Signos en la BMU de las lesiones quísticas del iris.....297
5.2.1.1.3. Signos en AS-OCT de las lesiones quísticas de iris 299
5.2.1.1.4. Quistes asociados a tumores.....299
5.2.1.2. Masas pigmentadas benignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica de tipo melanocítico 301
5.2.1.2.1. Efélides.....302
5.2.1.2.2. Nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica.....303
5.2.1.2.3. Otras masas benignas de cuerpo ciliar y coroides periférica: AENPCC.....318

5.2.2. Discusión de las masas malignas..... 325

5.2.2.1. Melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica 325

5.2.2.1.1. Características clínicas de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica . 325

5.2.2.1.2. Características en la BMU en los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica..... 330

5.2.2.1.3. Otras técnicas de imagen en melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica..... 335

5.2.2.1.4. Diferencias entre los melanomas diagnosticados ya inicialmente y los melanomas diagnosticados durante el seguimiento 335

5.2.2.1.5. Evolución en los tratamientos a lo largo del estudio y diferencias entre las diferentes modalidades terapéuticas 339

5.2.2.1.6. Pronóstico de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica 344

5.2.2.1.7. Recurrencias del melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica 345

5.2.2.1.8. Valor de la anatomía patológica en las masas pigmentadas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica..... 347

5.2.2.2. Serie de metástasis. 354

5.2.3. Discusión de las variables asociadas a malignidad. 356

5.2.3.1. Variables epidemiológicas de la muestra global estudiada. 356

5.2.3.2. Precisión del diagnóstico a la llegada a la URQTIA de ña muestra global. 359

5.2.3.3. Antecedentes familiares y personales. 361

5.2.3.4. Asociaciones relacionadas con la clínica. 368
5.2.3.5. Hallazgos biomicroscópicos.....371
5.2.3.6. Hallazgos ultrasonográficos. 373
5.2.3.7. Futuro de la BMU ante la aparición de las nuevas tecnologías: OCT y OCT-A. 377

6. CONCLUSIONES. 381

7. REFERENCIAS. 387

8. ANEXOS. 411

8.1. PROTOCOLOS PROPUESTOS PARA LA EXPLORACIÓN DE LESIONES DE IRIS, CUERPO CILIAR Y COROIDES PERIFÉRICA PRIMERA VISITA 413

8.2. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN DE MASAS, CUERPO CILIAR Y COROIDES PERIFÉRICA EN SUCESIVAS VISITAS.....418

8.3. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN DE QUISTES DE IRIS O CUERPO CILIAR EN SUCESIVAS.....420

8.4. DOCUMENTOS RELACIONADOS CON EL COMITÉ TERRITORIAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO 423

III. ABREVIATURAS DEL TEXTO

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ADN: Ácido Desoxirribonucleico
AENPCC: Adenoma Del Epitelio No Pigmentado Del Cuerpo Ciliar
AEPCC: Adenoma Del Epitelio Pigmentado Del Cuerpo Ciliar
AFF: Autofluorescencia de Fondo
AF: Antecedentes Familiares
AGF: Angiografía Fluoresceínica
AJCC: *American Joint Committee on Cancer*
AS-OCT: *Anterior Segment Optical Coherence Tomography*
AVi: Agudeza Visual inicial
AVI: Angiografía Verde Indocianina
BMC: Biomicroscopía
BMU: Biomicroscopía Ultrasónica
CAF: Cierre Angular Focal
CHUS: Complejo Universitario de Santiago de Compostela
COMS: *Colaborative Ocular Melanoma Study*
DMID: Diabetes Mellitus Insulín Dependiente
DMNID Diabetes Mellitus No Isulín Dependiente
DR: Desprendimiento de Retina
ECP: Epitelio Ciliar Pigmentado
ECNP: Epitelio Ciliar No Pigmentado
EDI-OCT: *Enhanced Deep Imagen Optical Coherence Tomography*
ENPCC: Epitelio No Pigmentado del Cuerpo Ciliar
EPCC: Epitelio Pigmentado del Cuerpo Ciliar
EPI: Epitelio Pigmentado del Iris
EPR: Epitelio Pigmentado de la Retina
FO: Fondo de Ojo
FSR: Fluído Sub-Retiniano
GPAC: Glaucoma Crónico de Angulo Cerrado
GCS: Glaucoma Crónico Simple
Gy: Greys
HTA: Hipertensión Arterial
HR: *Hazard Ratio*

I^{125}: Yodo radioactivo
IC95%: Intervalo de Confianza al 95%
LASIK: *Keratomileusis Laser In Situ*
LIO: Lente Intraocular
MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
MHz: Mega Hertzios
mmHg Milimetros de Mercurio
N: Número de pacientes con la característica a estudio
NF1: Neurofibromatosis 1
NPL: No Percepción de Luz
OACR: Oclusión de Arteria Central de la Retina
OCT: *Optical Coherence Tomography*
OCT-A: *Optical Coherence Tomography- Angiography*
OD: Ojo Derecho
OI: Ojo Izquierdo
p: Valor de la prueba de significación estadística
PIM: Pseudo-Iris en Meseta
Pa^{103}: Paladio radioactivo
PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina
PIO: Presión Intra-Ocular
RI: Rango Intercuartílico
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
Ru^{106}: Rutenio radioactivo
SD: Desviación estándar
SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*
SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo
SS-OCT: *Swept Source Optical Coherence Tomography*
TAC: Tomografía Axial Computerizada
TTT: Termoterapia Transpupilar
URQTIA: Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto

IV. RESUMEN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) es la neoplasia maligna intraocular primaria más común en los adultos. El rango de masas melanocíticas uveales abarca desde masas pigmentadas benignas como pecas y nevus pequeños, pasando por masas pigmentadas requieren vigilancia como melanocitomas o nevus con factores de riesgo de malignidad, hasta masas pigmentadas malignas como el melanoma.

Los melanomas de iris son los menos frecuentes y presentan un mejor pronóstico, por su pequeño tamaño y lento crecimiento. Suelen producir alteraciones morfológicas visibles por el mismo paciente, por lo que se diagnostican normalmente pronto y tienen menor riesgo de metastatización. Por el contrario, los melanomas de cuerpo ciliar son los melanomas intraoculares de peor pronóstico, entre otros factores por detectarse de forma más tardía y con mayor tamaño, por lo que el riesgo de diseminación metastásica es mayor que el de otros melanomas uveales.

La mayor parte de los estudios prospectivos multicéntricos desarrollados sobre esta área de estudio, como el *Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS),* no incluyeron a las masas melanocíticas de iris, por lo que las recomendaciones actuales se basan en criterios definidos por estudios retrospectivos. La regla ABCDEF recoge las siglas en inglés de uno de los estudios retrospectivos más importantes sobre melanoma de iris hasta la actualidad, donde se determinaron los factores predictivos de crecimiento: la edad menor de 40 años a la presentación, haber sufrido un episodio de hipema, la localización del tumor a nivel inferior, la presentación difusa que incluya toda la superficie del iris, la presencia de ectropión uveal o de márgenes tumorales imprecisos. Sin embargo, estos factores no recogen ningún criterio ecográfico, a diferencia de lo que sucede en el melanoma de coroides.

La biomicroscopía ultrasónica (BMU) es una modalidad ecográfica que permite el estudio del segmento anterior y retina-coroides-esclera periférica, con una penetración de hasta 4 mm y con una resolución casi microscópica. Este tipo de imagen es fundamental para el estudio de las masas retroidianas, donde otros métodos convencionales de imagen como la tomografía de coherencia óptica o la ecografía convencional muestran imágenes con claros artefactos debido al bloqueo de la luz por

parte del epitelio pigmentario del iris con pobre resolución o imágenes incompletas, respectivamente.

Dado que en medicina, y especialmente en el campo de la oncología, los métodos de diagnóstico por imagen son completamente esenciales en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, el objetivo de la presente tesis doctoral es describir de manera retrospectiva y consecutiva todas las masas benignas y malignas de aspecto melanocítico de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (y otras masas no melanocíticas interesantes a nivel del diagnóstico diferencial con las masas melanocíticas) analizadas en la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto (URQTIA) desde hace casi 30 años, para poder comparar las características clínicas y ecográficas de los pacientes con masas benignas y malignas con el fin de encontrar diferencias significativas que soporten el diagnóstico diferencial. Además se pretende mejorar las bases del protocolo de diagnóstico y seguimiento basándonos en los criterios de riesgo de malignidad hallados en la presente tesis doctoral y revisar los tratamientos realizados en los pacientes en la URQTIA para comprobar que la actuación desarrollada se correlaciona con las actuales guías de práctica clínica.

En la presente tesis doctoral, el estudio mediante BMU permitió elucidar la naturaleza benigna o maligna de las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica y precisar su localización anatómica, así como determinar la relación de las masas con las estructuras adyacentes. Por ejemplo, el análisis de las lesiones en la URQTIA afinó el diagnóstico en cuanto a la benignidad o malignidad de la masa o a su localización exacta hasta casi un 40% de los pacientes, siendo esta proporción aún más importante en las masas retroiridianas y en las masas malignas, en las hasta un 70% de los pacientes presentaban un diagnóstico y/o localización erróneos al momento de la derivación.

Dentro de los factores de riesgo encontrados en la presente tesis doctoral, se pueden encontrar factores relacionados con los antecedentes del paciente, con los signos en la exploración ocular básica y con los signos ultrasonográficos. En la exploración oftalmológica básica, los signos y síntomas asociados a malignidad fueron la presencia de síntomas relacionados con la masa, la diferencia de presión intraocular mayor o igual a 4 mmHg entre ambos ojos, los iris de coloración azul, la presencia

de masas amelanóticas o poco pigmentadas con una coloración o tonalidad irregular y morfología nodular, el cierre angular focal, la opacidad de cristalino focal y los vasos epiesclerales dilatados asociados a la masa, la tracción del esfínter pupilar, la afectación del cuerpo ciliar y la extensión extraescleral. Los signos exclusivamente ecográficos asociados a malignidad fueron la presencia de una masa con morfología nodular o tipo masa, la ruptura de la línea del epitelio pigmentado del iris, la presencia de cierre angular focal, catarata focal o contacto del iris con el endotelio asociados con la masa, la presencia de quistes intralesionales o perilesionales, la extensión al cuerpo ciliar o a la coroides y unas dimensiones superiores a 3,8 mm en diámetro mayor o 1,5 mm en altura.

El estudio mediante BMU resultó esencial para el seguimiento a lo largo del tiempo de las masas melanocíticas sospechosas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, al proporcionar medidas precisas y repetibles en el tiempo. Esto es fundamental dado que el crecimiento documentado de las masas a lo largo del seguimiento sigue siendo el factor de riesgo más importante para dilucidar la naturaleza maligna de las masas melanocíticas. Igualmente, resultó fundamental para el diagnóstico diferencial con otras lesiones como los adenomas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con patrones más hiperecogénicos y morfología más redondeada, con las metástasis que poseen mayor heteroecogenicidad interna, o con los quistes de sulcus o epitelio pigmentado del iris, que son patologías benignas con un claro contenido hipoecogénico en la mayor parte de los casos. El estudio mediante BMU fue fundamental igualmente para el seguimiento de las masas malignas tras el tratamiento con radioterapia al permitir mediciones precisas de las masas y determinar cambios en los patrones de reflectividad a lo largo del tiempo relacionados con la efectividad del tratamiento. Cabe destacar que a lo largo de los años, la braquiterapia fue adquiriendo una mayor importancia como opción terapéutica en la URQTIA, debido a ser un tratamiento realizado en el Servicio y a una menor complejidad quirúrgica que las técnicas de resección. Finalmente, ninguna masa melanocítica maligna presentó metástasis hasta el momento del cierre del estudio, lo que demuestra que las lesiones primariamente iridianas suelen presentar mejores pronósticos

por presentar un menor tamaño (TNM en T1 o T2a), en relación con las localizadas en coroides o cuerpo ciliar (TNM T2 o T3).

ABSTRACT:

Melanoma of the uveal tract (iris, ciliary body and choroid) is the most common primary intraocular malignancy in adults. Uveal melanocytic masses range from benign pigmented masses such as freckles and small nevi, to pigmented masses that require vigilance such as melanocytomas or suspicious nevi with risk factors for malignancy, up to malignant pigmented masses such as melanoma.

Melanomas of the iris are not frequent and usually have a good prognosis, due to their small size and slow growth. They usually produce morphological alterations in the iris that are visible to the patients themselves, so they are usually diagnosed early and have a lower risk of metastasis. On the other hand, ciliary body melanomas are the worst intraocular melanomas in terms of a poorer prognosis, probably because they are detected later, with a larger size, so the risk of metastatic dissemination is greater than that of other uveal melanomas.

Most multicenter prospective studies developed in this field, such as the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), did not include melanocytic iris masses, so current recommendations are based on criteria defined by retrospective studies. The ABCDEF rule is the acronym of one of the most important retrospective studies on iris melanoma to date, where the most important predictors of growth were determined: under 40 years of age at presentation, the presence of hyphema, the location of the tumor in an inferior area of the iris, a diffuse presentation that includes the entire surface of the iris, the presence of uveal ectropion or diffuse tumor margins. However, these factors do not include any ultrasound criteria, unlike in choroidal melanomas.

Ultrasonic biomicroscopy (UBM) is an ultrasound modality that allows the study of the anterior segment and peripheral retina-choroid-sclera, with a penetration of up to 4 mm and with an almost microscopic resolution. This type of image is fundamental for the study of retro-iridian masses, where other conventional imaging techniques such as optical coherence tomography or conventional

ultrasound show poor quality images due to the blocking of the light by the pigmentary epithelium of the iris or incomplete images with poor resolution, respectively.

In medicine, especially in the field of oncology, diagnostic imaging techniques are essential in the diagnosis and monitoring of patients. The objective of this doctoral thesis was to describe the benign and malignant melanocytic masses of the iris, ciliary body and peripheral choroid analyzed retrospectively and consecutively in the URQTIA for almost 30 years, to compare the clinical and ultrasound characteristics of benign and malignant masses in order to find significant differences that support the differential diagnosis. Furthermore, other non-melanocytic masses that show special interest in the differential diagnosis were described. The aim is to improve the protocol of the diagnosis and monitoring of iris, ciliary body and peripheral choroidal masses, based on the risk factors of malignancy found in this doctoral thesis. Finally, an audit regarding the treatments was performed to analyze the evolution of treatment modalities through this long period of time and verify that they correlated well with current guidelines of clinical practice.

In the present doctoral thesis, the UBM analysis allowed us to elucidate the benign or malignant nature of the masses of the iris, ciliary body and peripheral choroid and to determine their anatomical location, as well as to determine the relationship of the masses with the adjacent structures. For example, the analysis of these masses in the Unit refined the first diagnosis, carried out by their general ophthalmologist, regarding the benign or malignant mass or its exact location in up to 40% of the patients. This proportion was even greater for those masses located behind the iris or for malignant masses, in which up to 70% of the patients were inaccurately located or diagnosed at the referral.

The risk factors for malignancy found in this doctoral thesis, were related to the basic ocular exploration and to the ultrasonographic signs. In the basic ophthalmological examination, the signs and symptoms associated with malignancy were the presence of symptoms related to the mass, the difference in intraocular pressure greater than or equal to 4 mmHg between both eyes, the blue-colored iris, the

presence of amelanotic or slightly pigmented masses or irregular colored masses, nodular morphology, focal angular closure, focal lens opacity and dilated episcleral vessels associated with the mass, pupillary sphincter traction, ciliary body involvement and extrascleral extension. The ecographic signs associated with malignancy were the presence of nodular or mass-like morphology, the rupture of the iris pigmented epithelium, the presence of focal angular closure, focal cataract or endothelium contact associated with the mass, the presence of intralesional or perilesional cysts, the extension into the ciliary body or the choroid and dimensions greater than 3.8 mm in greater diameter or 1.5 mm in height.

The UBM study was essential for the monitoring over time of the suspicious melanocytic masses of the iris, ciliary body and peripheral choroid, providing accurate and repeatable measurements. This is fundamental as the documented growth remains the most important risk factor to elucidate the malign nature of the melanocytic masses. Likewise, it was essential for differential diagnosis with lesions such as adenomas of the non-pigmented epithelium of the ciliary body, with more hyperechogenic patterns and more rounded morphology, such as metastases that have greater internal hetero-echogenicity, or with sulcus or iris pigmented epithelium cysts, which are benign pathologies with a clear hypoechogenic content in most cases. The UBM study was also essential for the follow-up of the malignant masses after treatment with radiotherapy, allowing accurate measurements of the masses and determining changes in their reflectivity patterns over time that reflected the effectiveness of the treatment. It is worth noting that throughout the monitoring, brachytherapy became more important as a therapeutic option, as it was an easily accessible treatment due to the fact that it was performed in the department, and as it demanded a lower surgical complexity than endoresection techniques. The primary iris lesions usually presented smaller sizes (TNM in T1 or T2a) than those located in the choroid or ciliary body (TNM T2 or T3). Finally, no malignant melanocytic mass presented metastasis up to the moment of the presentation of this study.

1. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) es la neoplasia maligna intraocular primaria más común en los adultos, a pesar de que su frecuencia es baja.

El rango de masas melanocíticas uveales abarca desde masas pigmentadas benignas como pecas y nevus pequeños, pasando por masas pigmentadas que requieren vigilancia como melanocitomas o nevus con factores de riesgo de malignidad, hasta masas pigmentadas malignas como el melanoma. Todas estas masas presentan diferentes incidencias, edades típicas de presentación, factores predisponentes, histología, clínica y pronóstico.

Las masas melanocíticas de la úvea anterior (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica) presentan ciertas particularidades en relación con las de coroides posterior. Los melanomas de localización iridiana son los menos frecuentes y los de mejor pronóstico, por su pequeño tamaño y lento crecimiento. Suelen producir alteraciones morfológicas visibles por el mismo paciente o en exploraciones oftalmológicas rutinarias, por lo que se diagnostican pronto y tienen menor riesgo de metastatización, con una tasa de supervivencia tras tratamiento a los cinco años superior al 95%.[1] Por el contrario, los melanomas de cuerpo ciliar son los melanomas intraoculares de peor pronóstico, entre otros factores por detectarse de forma más tardía y por tanto, con mayor tamaño y un mayor número de signos biomicroscópicos y ecográficos asociados a malignidad. Además, al ser el cuerpo ciliar un tejido muy vascularizado, el riesgo de diseminación metastásica es mayor que el de otros melanomas uveales. Así, la frecuencia de diseminación metastásica a los diez años tras el tratamiento en el melanoma del cuerpo ciliar o coroideo es aproximadamente del 30%, en comparación con el 7% que presenta el melanoma de iris.[1]

Por esto, los métodos de diagnóstico y seguimiento por imagen reproducibles, fiables y de alta definición son fundamentales en la consulta de Oncología Ocular, puesto que permiten delimitar bien la localización del tumor, y sus relaciones con las estructuras circundantes oculares. Todas estas características son definitorias de la BMU.

La mayor parte de los estudios prospectivos multicéntricos realizados sobre melanoma, como el *Colaborative Ocular Melanoma*

Study (COMS), no incluyen a las masas melanocíticas de iris, por lo que la literatura científica sobre el tema suele describir estudios retrospectivos con un número variable de casos. En el presente estudio se estudian las características biomicroscópicas y ultrasonográficas de las masas benignas y malignas del iris, cuerpo ciliar y coroides periférica analizadas en la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto (URQTIA) a lo largo de un período de casi 30 años y se comparan el valor de las pruebas de imagen, fotografía con lámpara de hendidura y biomicroscopía ultrasónica (BMU), entre masas benignas y malignas para encontrar signos diferenciales que permitan el diagnóstico precoz, así como el estudio de sus principales diagnósticos diferenciales.

1.2. MELANOMA DE ÚVEA

Para el estudio del melanoma uveal, se precisa comprender determinados conceptos anátomo-fisiológicos de la úvea.

1.2.1. Consideraciones anatómicas de la úvea anterior[2]

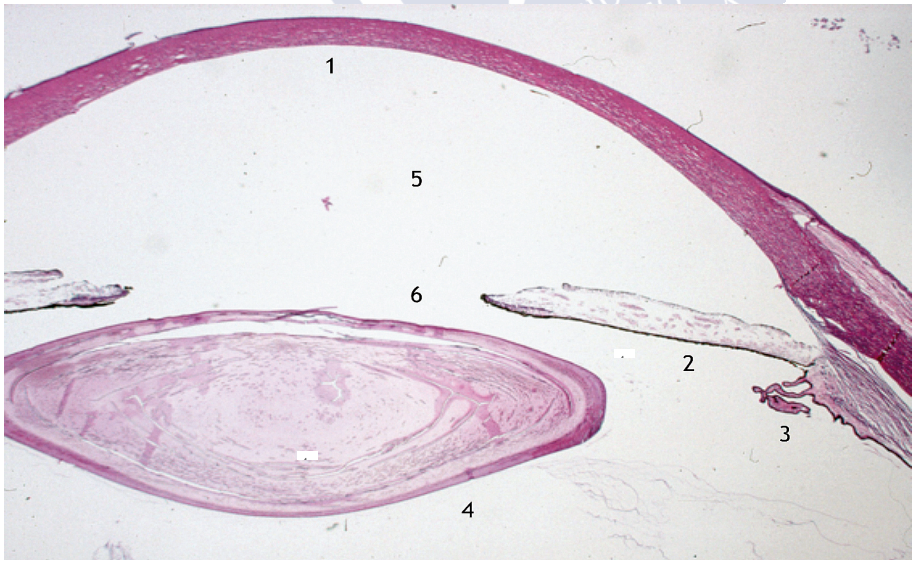


Figura 1: Imagen histológica de la anatomía del segmento anterior. Se visualizan 1: córnea; 2: iris; 3: cuerpo ciliar; 4: cristalino; 5: cámara anterior; 6: cámara posterior; 5+6: compartimento anterior Imágenes cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica del CHUS.

1.2.1.1. El iris

El iris se localiza anatómicamente delante del cristalino, separando a la cámara anterior de la posterior que conforman la cavidad anterior del globo ocular, a donde se secreta el humor acuoso. El iris funciona como un diafragma que permite regular la entrada de luz a la cámara vítrea. Este diafragma está regulado por el sistema nervioso central simpático y parasimpático, que permiten dilatar o contraer la pupila según las condiciones ambientales, entre otros factores. La luz pasa exclusivamente a través de la pupila, debido al bloqueo de la barrera del epitelio pigmentado del iris (EPI), que actúa de pantalla para disminuir la exposición de la retina a la radiación ultravioleta y facilita la visión adecuada al actuar como agujero estenopeico.

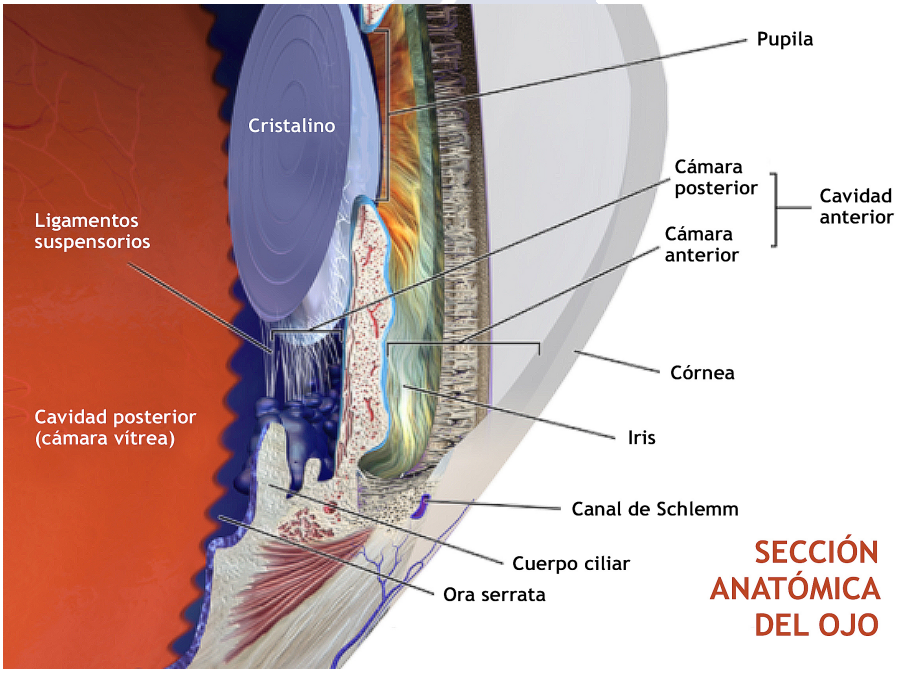


Figura 2: Imagen seccional del segmento anterior del ojo, donde se observa la cámara anterior y la cámara posterior, separadas por el iris y que conforman la cavidad anterior. Posteriormente al cristalino y zónula, se encuentra la cavidad posterior o cámara vítrea. Imagen de *Wikimedia Commons* (modificado).

La superficie anterior del iris está constituida por depresiones y crestas iridianas. Las crestas están formadas por bandas fibrosas del estroma del iris, y siguen una dirección radial desde la pupila hacia la raíz del iris. Las depresiones o criptas del iris son las excavaciones observadas entre de las crestas. Ante una pupila en dilatación se pueden visualizar surcos concéntricos al limbo.

1.2.1.1.1. Estructura anatómica del iris

El iris está formado por cuatro capas:

Capa limitante anterior
Estroma
Capa muscular
Epitelio pigmentado del iris

La **capa limitante anterior** está compuesta por células estromales adelgazadas y melanocitos. Su atrofia sobre las criptas iridianas, permite la visualización de las células pigmentadas del estroma anterior del iris.

El **estroma iridiano** se conforma de tejido conectivo organizado entre estructuras como los vasos sanguíneos, las fibras nerviosas y otros grupos celulares.

Los vasos sanguíneos son derivados de las arterias y venas ciliares posteriores largas. Estas arterias entran entre la raíz del iris y el músculo ciliar y se dividen en dos para anastomosarse y conformar el círculo arterio-venoso mayor del iris. Desde ahí, numerosas ramas convergentes discurren entre el tejido conectivo hacia el margen pupilar, para conformar el círculo arterio-venoso menor del iris. Los vasos peri/intraestromales engrosados tienen típicamente una pared gruesa, con una capa de endotelio sobre una base de fibras de colágeno.

Las fibras nerviosas del iris pueden ser de tipo sensitivo, vasomotor y motor.

Entre otros grupos celulares iridianos se incluyen células como los melanocitos, los macrófagos o las células neuroepiteliales. El color del iris viene determinado por el contenido de pigmento de los melanocitos del estroma. La mayoría de los iris en humanos son azules al nacimiento y se van pigmentando de manera progresiva. Según la cantidad de melanina que posean los melanocitos en el estroma, el iris puede ser

desde marrón intenso hasta color verdoso o tonalidad miel. En cambio, si el estroma carece de melanocitos cargados de melanina, pero el EPI está pigmentado, el iris se observa de color azul. En pacientes donde ni el estroma ni el EPI contienen melanina, el color del iris será el reflejo del fondo de ojo a través del iris, como sucede en el albinismo. Las células neuroepiteliales poseen gránulos citoplásmicos de melanina y células del EPI que han emigrado al estroma en la zona del esfínter.

La **capa muscular** se compone del músculo esfínter del iris y el músculo dilatador de la pupila. El músculo esfínter del iris es músculo liso localizado en el estroma posterior del iris cercano a la pupila. Sus anclajes a las fibras de colágeno del estroma permiten que funcione incluso tras la realización de iridectomías. El músculo dilatador de la pupila se continúa con la superficie anterior del EPI y se extiende desde la región del esfínter hasta la raíz del iris.

El **EPI** está formado por una doble capa de células muy pigmentadas que cubre la superficie posterior del iris. La capa anterior del EPI, compuesta por células cuboideas, se relaciona en su zona apical contacta funcionalmente–con el ápice de la capa posterior de EPI y por su zona basal con las células musculares lisas del músculo dilatador de la pupila. La capa posterior del EPI está conformada por células columnares.

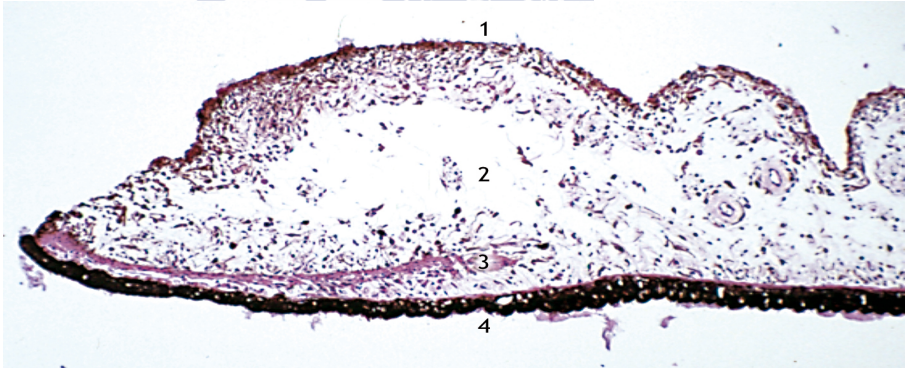


Figura 3: Imagen histológica de las capas del iris: 1-capa limitante anterior; 2-estroma iridiano; 3-capa muscular con fibras longitudinales y transversales; 4-capa del EPI. Imágenes cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica del CHUS.

Embriológicamente, el EPI, el músculo del esfínter del iris y el dilatador del iris son derivados del neuroctodermo, mientras que el resto de las estructuras iridianas provienen del mesectodermo.

1.2.1.1.2. Origen de los melanocitos en la úvea

Los melanocitos son derivados de células pluripotenciales de la cresta neural, que tras diferentes procesos de diferenciación celular derivan a melanoblastos, los precursores de los melanocitos.

A nivel ocular, los melanoblastos migran desde la cresta neural por las vainas de los nervios centrales y periféricos hasta la rama oftálmica del nervio trigémino, y seguidamente por los nervios ciliares que inervan el iris y el cuerpo ciliar, diferenciándose durante este proceso a melanocitos, que pueden expresar pigmento.

Schwab *et al*[3] analizaron 632 participantes voluntarios diagnosticados de nevus cutáneos y de iris, y su exposición a la radiación ultravioleta y observaron que el 74% de los nevus iridianos solitarios estaban situados en cuadrantes inferiores, más expuestos a la radiación solar, mientras que los nevus sectoriales se localizaban más en los cuadrantes superiores. Este grupo propuso una nueva clasificación basada en la etiopatogenia de los nevus de iris según los actuales conceptos de la nevogénesis cutánea. Cuando existe una migración acelerada de los melanoblastos y se diferencian a melanocitos en la rama oftálmica del trigémino, se forma una lesión melanocítica que cubre toda la región inervada por dicha rama, (piel periocular, tejidos uveales, y esclera), dando lugar a los *nevus de Ota* (Figura 4A). Si la diferenciación de melanoblastos a melanocitos ocurre tras la bifurcación de los nervios ciliares, se producen los *nevus congénitos*. Éstos, si se desarrollan siguiendo la distribución de los nervios ciliares, de manera sectorial de la periferia al eje pupilar, dan lugar a los *nevus en sector* (Figura 4B). Cuando la diferenciación anómala sucede en las fibras terminales se producen los *nevus adquiridos*, que son típicamente pequeños y redondos, distantes al borde pupilar y con frecuente asociación a factores de riesgo como la luz ultravioleta (Figura 4C).

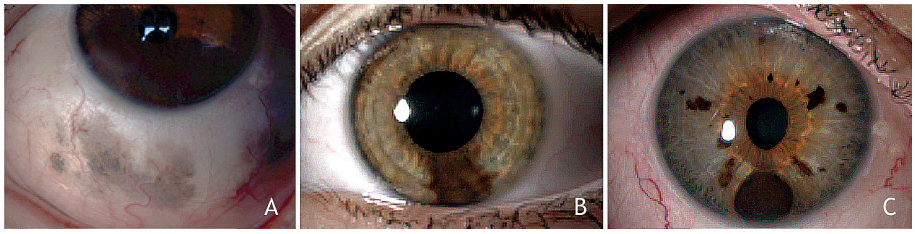


Figura 4: **A:** Nevus de Ota; **B:** Nevus en sector; **C:** Nevus adquirido. Imagenes URQTIA.

1.2.1.2. El cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar tiene una anchura aproximada de 6 mm desde la base del iris hasta la *ora serrata*.

Está formado por dos zonas: la *pars plicata* y la *pars plana*. La *pars plicata* (o corona ciliar) conforma los 2 mm anteriores del cuerpo ciliar y contiene los procesos ciliares, que son crestas irregulares radiales de 2 mm de largo y 0,8 mm de altura, en un número aproximado de 70 procesos. La *pars plana* (o ciliar orbicular) es la parte posterior y aplanada del cuerpo ciliar, de aproximadamente 4 mm de longitud.

1.2.1.2.1. Estructura anatómica del cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar puede dividirse histológicamente en siete capas. De externo a interno se describen:

Lámina fusca o tejido supracoroideo
Músculos ciliares longitudinal y circular
Capa vascular
Lámina vítrea o membrana basal del ECP
Epitelio pigmentado del cuerpo ciliar
Epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar
Lámina basal del epitelio no pigmentado

La **lámina fusca** está formada por una capa de colágeno que separa el cuerpo ciliar de la esclera, conformando un espacio virtual entre la esclera y el cuerpo ciliar, denominado espacio supraciliar. Los bucles vasculo-nerviosos de Axenfeld son estructuras importantes al ser camino de extensión de las células neoplásicas del cuerpo ciliar al resto de las estructuras extraoculares.[4] Se extienden en este espacio visualizándose como unos puntos oscuros debajo de la conjuntiva.

Los **músculos ciliares** se dividen en tres grupos de fibras. En la zona externa, el músculo de Brücke forma la porción longitudinal, que se une con anterioridad al espolón escleral y a la malla trabecular. En la zona interna, el músculo de Müller forma la porción circular. La porción radial se forma con fibras del músculo longitudinal de Brücke, que discurre oblicuamente para continuar con las fibras circulares.

La **capa vascular** es una continuación de la capa vascular coroidea.

La **membrana basal del epitelio ciliar pigmentado (ECP)**, que es una estructura gruesa con patrón reticular.

El **ECP** es la capa más externa del epitelio ciliar y es una continuación del EPR. Está unido firmemente por su ápex a la superficie apical del ECNP.

El **epitelio ciliar no pigmentado (ECNP)** es la capa más interna del epitelio ciliar y es una continuación de la retina neurosensorial. Va adquiriendo pigmento conforme se aproxima a la raíz del iris.

La **membrana basal del ECNP** es a donde se unen las fibras zonulares del cristalino.

La función del cuerpo ciliar es la producción de humor acuoso para el compartimento anterior del ojo y del ácido hialurónico para el compartimento posterior.

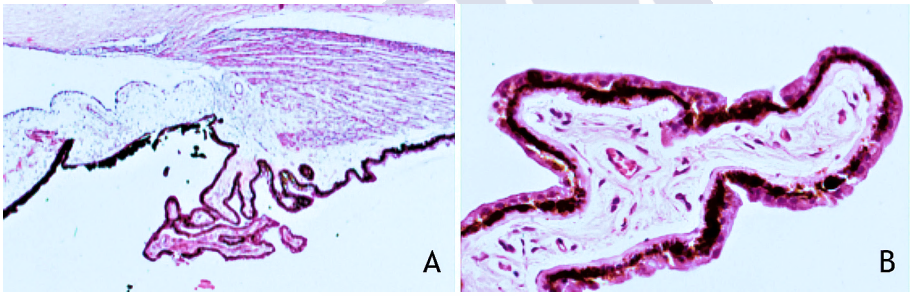


Figura 5: **A:** Imagen histológica del cuerpo ciliar en sus relaciones con el iris, a la izquierda, y con la pars plicata, a la derecha. Se visualiza perfectamente el canal de Schlemm en el límite entre el iris y el cuerpo ciliar, a nivel del ángulo. **B:** Detalle anatómico de los procesos ciliares. Los procesos ciliares están compuestos por células basales con melanina (continuación del ECP) y sin melanina (ECNP) y superficiales cúbicas, por células musculares longitudinales y transversales, y por capilares para la formación humor acuoso. Imágenes cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica de la USC.

Embriológicamente, los músculos y las capas pigmentadas y no pigmentadas del ECP derivan del neuroectodermo, mientras que el resto de las estructuras del cuerpo ciliar tienen origen mesectodérmico.

1.2.1.3. La coroides

La coroides es una capa vascular y pigmentaria, con funciones de homeostasis para la retina, y con una estructura más gruesa en el polo posterior y más adelgazada hacia el cuerpo ciliar.

Consta de tres partes:

La supracoroides
La coroides
La coriocapilar
Membrana de Bruch

La **supracoroides** está formada láminas de colágeno rodeando fibroblastos y melanocitos. Se relaciona con la esclera, conformando un espacio virtual supracoroideo y sirve como fijación del resto de la estructura coroidea a la esclera y como pantalla térmica al paso de luz.

La **coroides** es una capa vascular formada por ramificaciones de las arterias ciliares posteriores (ramas de la arteria oftálmica, rama de la carótida interna). La circulación coroidea drena a través de las venas vorticosas, que salen del ecuador en los cuatro cuadrantes (vena oftálmica, seno cavernoso). Existen melanocitos y fibroblastos alrededor de la vasculatura coroidea. La función de la coroides es permitir un correcto funcionamiento del metabolismo de la retina y regular los efectos del calor producido por la luz.

La **coriocapilar** es una zona de transición de arteriolas a capilares, y está en relación con el EPR. Su estructura, carente de pericitos endoteliales, permite la filtración de nutrientes hacia EPR. La **membrana de Bruch** es una membrana basal localizada entre la coriocapilar y el EPR que tiende a engrosarse con la edad y a formar depósitos de sustancias de desecho como el A2E que conforman las drusas.

1.2.2. Epidemiología y factores de riesgo del melanoma uveal

El estudio del *"The National Cancer Data Base"*[5] basado en 84.836 casos de melanoma cutáneo y no cutáneo diagnosticados en EE. UU. entre 1985 y 1994 reflejó que el 92% de los melanomas eran cutáneos, el 5% sólo oculares y el restante porcentaje, melanoma de mucosas o de origen

desconocido. Sin embargo, el melanoma uveal es responsable del 13% de las muertes debidas a melanoma.[6]

La epidemiología de las masas melanocíticas oculares es compleja, dada la heterogeneidad de las lesiones y su ocurrencia en diferentes localizaciones (piel de los párpados, conjuntiva o úvea).

Los nevus de iris son masas melanocíticas muy frecuentes, siendo las responsables del 25% de todas las masas de iris de la infancia, del 36% de las masas de iris en los adultos jóvenes y del 47% de las masas de iris de las personas de edad media o ancianos.[7] La distribución de los nevus de cuerpo ciliar es más difícil de precisar porque, al estar localizados detrás del iris, suelen ser hallazgos incidentales. Los nevus de coroides se presentan con una prevalencia de hasta un 6,5% en la población.[8]

En cuanto a las masas melanocíticas malignas, Shields *et al*[1] estudiaron la mayor serie de casos de melanoma de úvea y observaron que la distribución de los melanomas intraoculares era mayoritaria en la coroides (90,3%), seguido del cuerpo ciliar (6,1%) e iris (3,5%).

1.2.2.1. Epidemiología del melanoma uveal

El melanoma uveal es la neoplasia intraocular primaria más frecuente en adultos.[9] En uno de los estudios más recientes en EE. UU. basado en el programa *SEER* se ha visto una incidencia media ajustada por edad del melanoma uveal de 5,2 por millón de habitantes (IC95%: 5,0 a 5,4 por millón de habitantes),[10] cifra que concuerda con otras como 5-7 por millón de habitantes.[11] La incidencia estandarizada en Europa del melanoma uveal según el *EUROCARE Working Group* aumenta de sur a norte siendo menor a 2 por millón de habitantes en España o sur de Italia hasta más de 8 por millón de habitantes en Noruega o Dinamarca.[12] En España, no hay datos publicados de incidencia global, ni por comunidades autónomas. En el Grupo de Registros de Cáncer de población españoles se analizó una incidencia estimada de melanoma uveal de 4 por millón de habitantes y año (164 casos) según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores. Esta incidencia se mantuvo estable desde 1973 hasta 2008.[13]

1.2.2.2. Factores de riesgo del melanoma uveal

1.2.2.2.1. Edad y sexo: el melanoma uveal se presenta a cualquier edad, aunque sólo un 1% de los casos suceden en pacientes menores de edad y suelen asociarse a melanocitosis oculodérmica.[14] La incidencia del melanoma uveal aumenta con la edad, siendo superior a 20 casos por millón de individuos al año a la edad de 70,2 años. La edad media de presentación es la sexta década de la vida (61,4% ± 15 años).[9,15] No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, aunque sí se ha visto una predominancia por el sexo masculino, excepto en Israel[16] y en determinados centros españoles (Valladolid[17] y Bellvitge[18]).

1.2.2.2.2. Raza: es el factor de riesgo más significativo, siendo hasta ocho veces más incidente en población caucásica que entre población con mayor pigmentación cutánea o tres veces más común en pacientes caucásicos que entre asiáticos.[19] Los fototipos I y II con tendencia a quemarse tras exposición ultravioleta, el pelo rubio y los ojos claros se consideran factores de riesgo de melanoma de úvea.[20]

1.2.2.2.3. Nevus uveal preexistente: La tasa de transformación de nevus a melanoma es aproximadamente 1/8.500 casos para el melanoma de coroides.[21]

1.2.2.2.4. Antecedentes personales de enfermedad autoinmune: determinados estudios abren la posibilidad de la asociación de determinadas enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo con el melanoma uveal.[22] Según este estudio, existe una tendencia hacia una mayor supervivencia tras metástasis en pacientes con melanoma uveal y un trastorno autoinmune (exceptuando el hipotiroidismo), lo que sugiere que la autoinmunidad sistémica puede desempeñar un papel modificador de la actividad de las metástasis. Además, dada la alta prevalencia de hipotiroidismo en la población de pacientes con melanoma uveal podría existir una posible interacción molecular entre los dos procesos.[22]

1.2.2.2.5. Antecedentes personales de enfermedad tumoral: determinados estudios encontraron una asociación entre padecer melanoma uveal y otros tumores,[23] especialmente melanoma cutáneo,[24] y

que pacientes con múltiples neoplasias pueden tener una mayor prevalencia de metástasis por melanoma uveal.[25]

1.2.2.2.6. Predisposición genética: el melanoma de úvea suele ser esporádico, aunque hay asociaciones bien conocidas como:

- Melanocitosis óculo-dérmica:[26] uno de cada 400 pacientes con nevus de Ota desarrolla melanoma ocular.
- Síndrome familiar de melanoma y nevus múltiples atípicos:[27,28] se define como la presencia de más de 50 nevus cutáneos y antecedentes familiares de melanoma cutáneo de primer o segundo orden.
- Neurofibromatosis tipo 1:[29,30] es un trastorno de las células de la cresta neural. Se ha sospechado la asociación entre ambas enfermedades, aunque debido a su alta prevalencia en la población general de la neurofibromatosis (1/3000 habitantes) es posible que sea coincidental.[30]
- Síndrome de Li-Fraumeni:[31] es un síndrome de predisposición al cáncer autosómico dominante causado por una mutación germinal de p53, asociado a melanoma uveal.
- Otras formas de predisposición genética como el melanoma en el paciente joven (menor de 20 años) o el melanoma bilateral también pueden tener carácter hereditario con características genéticas como mutaciones en el gen BAP-1,[32–34] aunque son formas poco frecuentes.[35]

1.2.2.2.7.Factores ambientales

- Exposición a luz solar: estudios antiguos sobre melanoma uveal encontraron una alta asociación entre la exposición solar, especialmente en actividades intermitentes,[20,36,37] y el melanoma uveal.[38] Sin embargo, en estudios más recientes se ha visto cierta inconsistencia en estos resultados.
- Exposición a luz de onda corta (azul) de alta energía: se ha estudiado el efecto de la luz azul en el ADN nuclear, sugiriendo un posible mecanismo para la formación de tumores. Además, algunos estudios concluyen que favorece procesos de neovascularización, que están asociados a la consolidación de la tumorogénesis.[39]

1.2.3. Diagnóstico del melanoma de úvea

Se comentarán separadamente las técnicas diagnósticas de las masas melanocíticas de coroides, cuerpo ciliar e iris porque, dependiendo de la localización, se realizarán diferentes pruebas específicas que poseen mayor rendimiento diagnóstico.

1.2.3.1. Masas pigmentadas melanocíticas de coroides

Se describen a continuación las masas pigmentadas más comunes en la coroides.

1.2.3.1.1. Diagnóstico de los nevus y melanoma de coroides

Los signos clínicos para el diagnóstico diferencial de los nevus o melanoma pequeño de coroides fueron descritos por Shields *et al*[40] en el año 2004. Incluyen el crecimiento documentado, un grosor mayor a 2 mm, presencia de fluido subretiniano, presencia de síntomas, visualización de pigmento naranja y localización a menos de 3 mm del nervio óptico. Tras demostrar que cada milímetro de crecimiento en grosor de los melanomas de úvea está asociado a un aumento en la frecuencia de metástasis,[1] decidieron crear una regla nemotécnica para la valoración sistemática y sencilla de la malignidad de las masas coroideas pigmentadas que ayudase a un diagnóstico más precoz y, por tanto, con un menor tamaño. Estos signos sugestivos de malignidad fueron recogidos en una regla nemotécnica llamada "TFSOM" (*To Find Small Ocular Melanoma*) donde:[41]

Tabla 1: Factores de riesgo asociados con malignidad en las masas coroideas melanocíticas de pequeño tamaño descritos por Shields *et al* en 2004[40,41]

REGLA	INGLÉS	SIGNIFICADO
To	*T=Thickness >2 mm*	Grosor de la lesión pigmentada > 2mm
Find	*F=Fluid*	Presencia de fluido subretiniano
Small	*S=Symptoms*	Presencia de síntomas como: • Disminución de MAVC • Pérdida de campo visual • Fotopsias
Ocular	*O=Orange pigment*	Presencia de pigmento naranja (lipofuscina)
Melanoma	*M=Margin touching optic disc*	Localización a menos de 3 mm del nervio óptico

Los tumores melanocíticos que no presentan ninguno de estos factores tienen un 3% de riesgo de malignización a los 5 años. Si presentan un factor tienen un 38% de riesgo de crecimiento y si tienen dos o más factores crecerán en un 50% de los casos, por lo que deben ser considerados melanomas pequeños que precisan un tratamiento precoz.[42]

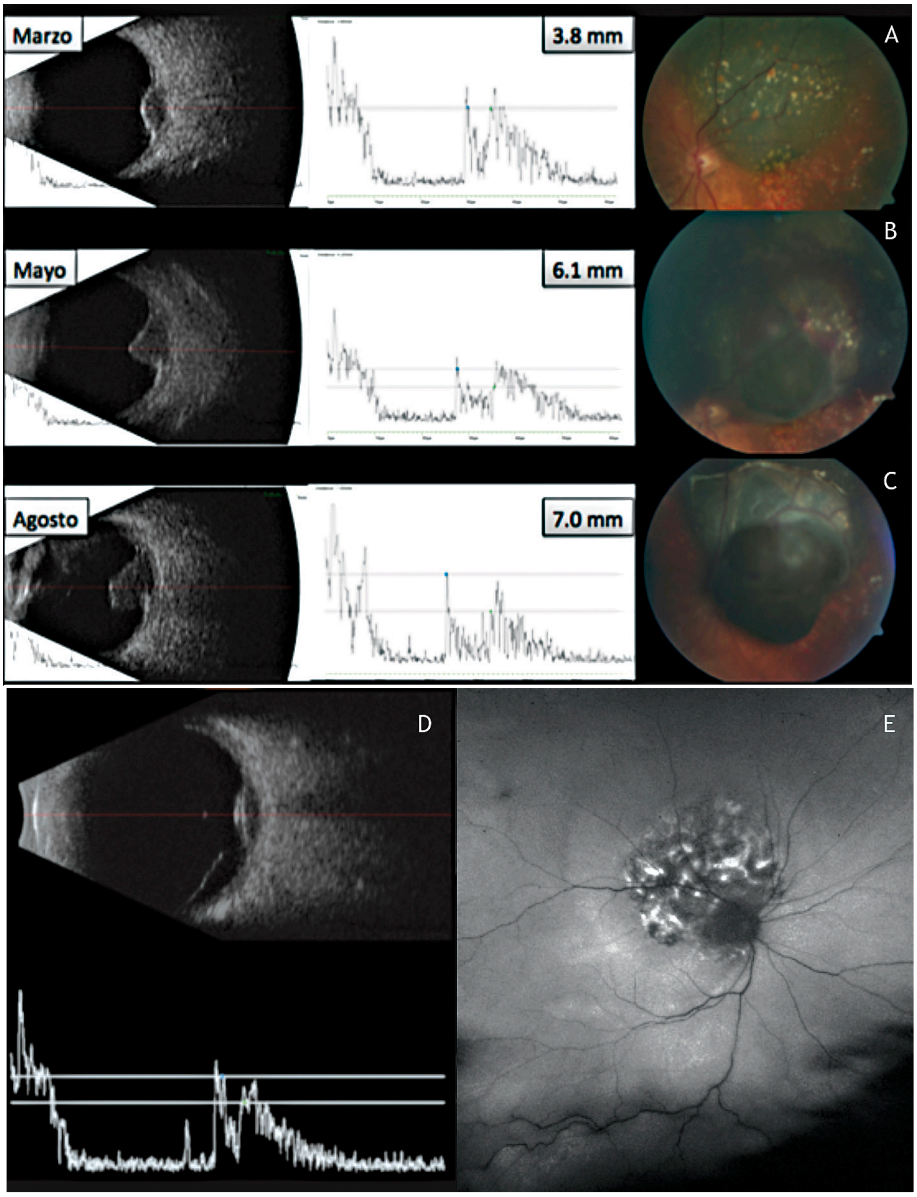
Esta regla fue posteriormente ampliada a TFSOM-UHHD (*To Find Small Ocular Melanoma-Using Helpful Hints Daily*) para recoger los signos ecográficos de riesgo, como la presencia de sombra acústica posterior, y otras características como la ausencia de halo o de drusas.[43]

Tabla 2: Factores de riesgo asociados con malignidad en los melanomas coroideos descritos por Shields *et al* en 2009, actualización[43]

REGLA	INGLÉS	SIGNIFICADO
Using Hepful	*UH= ultrasonographic hollowness*	Sombra ecográfica
Hints	*H= Halo absence*	Ausencia de halo alrededor de la lesión
Daily	*D= Drusen absence*	Ausencia de drusas en la superficie

En la suma de ambas reglas, el riesgo de crecimiento a melanoma en aquellas masas con uno o dos factores de riesgo fue de 3 (HR=3), con tres o cuatro factores fue de 5 (HR=5) y para aquellas masas con 5 o 6 factores de riesgo fue de 9 (HR=9). Las masas con todos los factores de riesgo presentaron un riesgo de crecimiento a melanoma de 21 (HR=21).[43]

El crecimiento de un nevus de hasta un 1 mm de diámetro a lo largo del tiempo puede ser considerado como normal si su tasa media de aumento es de 0,06 mm/año, siendo más frecuente el aumento del tamaño en pacientes menores de 40 años (54%) en comparación con los mayores de 60 (19%).[44] Ante cualquier aumento en el tamaño mayor a 1 mm se debe reevaluar la lesión, en busca de la presencia de nuevos signos que obliguen a reconsiderar el diagnóstico.


Marzo
3.8 mm
A
Mayo
6.1 mm
B
Agosto
7.0 mm
C
D
E

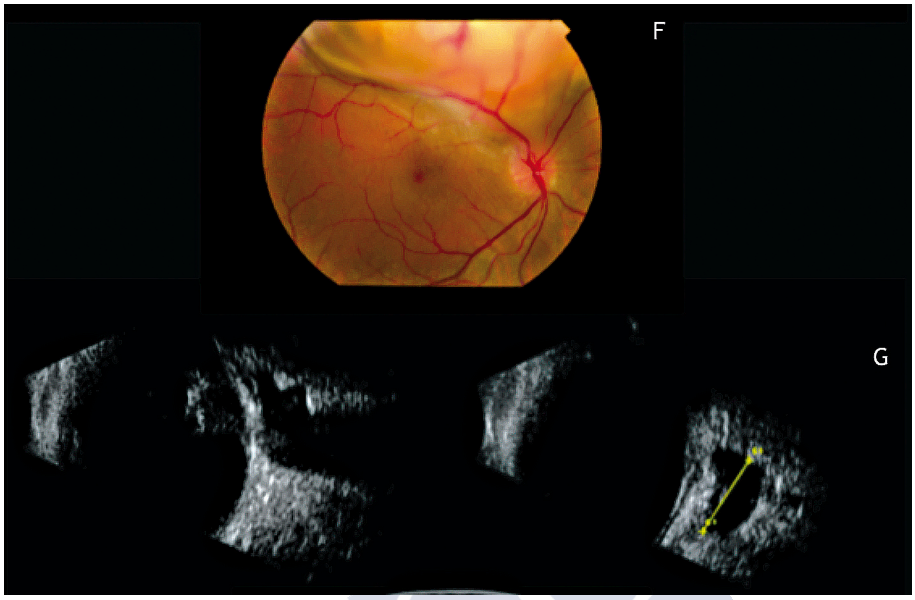


Figura 6: Relación de factores de riesgo típicos del melanoma coroideo. Imágenes relacionadas con la altura (A-C): **Caso 1 (A, B, C). A:** Imágenes de ecografía ocular (izquierda) y retinografía (derecha) de un paciente diagnosticado de melanoma uveal en marzo 2017, que rechazó tratamiento. Se observa una lesión nodular, pigmentada, con pigmento naranja y drusas, a menos de 2 mm del nervio óptico. En ecografía presentaba un grosor de 3,8 mm, con vacío acústico y un mínimo DR exudativo. **B:** Imágenes de la lesión 2 meses después. Se observa una conversión a morfología en champiñón, asociado a sangrado intralesional. En la ecografía se observa la rotura de la membrana de Bruch, con morfología en champiñón, con una altura de 6,1 mm. **C:** Misma lesión 5 meses después del diagnóstico donde se evidencia un crecimiento claro de la lesión en altura, con DR perilesional. En la ecografía se objetiva dicho crecimiento a 7,00 mm. **Caso 2 (D y E). D:** Imagen relacionada con la sombra ecográfica. Ecografía de 10 MHz en modo B (superior) y A (inferior) donde se observa el vacío acústico o disminución de la reflectividad interna de la lesión a medida que penetra el haz de ultrasonidos, ilustrado en la caída de la pendiente en la ecografía en modo A, denominado ángulo kappa. Se puede observar también un doble pico retiniano en modo A, debido a la presencia de fluido subretiniano, objetivable también en modo B. **E:** Imagen de AFF donde se observa la hiperautofluorescencia intensa asociada al pigmento naranja de un melanoma de coroides peripapilar. **Caso 3: F y G. F:** Retinografía de melanoma amelanótico peripapilar con DR asociado. **G:** Imágenes ecográficas de la lesión de la imagen E, donde se observa la sombra ecográfica y la extensión extraescleral. Imágenes cedidas por Dr. Krema, *Princess Margaret Cancer Center,* no incluidos en estudio.

Aunque el diagnóstico del melanoma de coroides es clínico, determinadas técnicas diagnósticas son también fundamentales como las retinografías seriadas, la ecografía ocular, la AGF o AVI, la OCT o la AFF.

– Las **retinografías** seriadas proporcionan una información muy valiosa para la comparación de la lesión a lo largo de sucesivas revisiones, permitiendo objetivar su crecimiento: valoración de sus bordes, dimensiones, morfología, presencia de pigmento naranja, fluido subretiniano clínicamente visible o DR seroso, el grado de pigmentación de la masa, su localización y sus relaciones con nervio óptico y la fóvea, que determinarán el pronóstico visual (Figuras 6A, 6B, 6C derechas).

– La **ecografía ocular**,[45,46] especialmente asociándola a la ecografía estandarizada,[47] permite estudiar diferentes signos como:

– La forma de la lesión: nodular (membrana de Bruch intacta) (Figura 6A izquierda) o en champiñón (tras rotura de la membrana de Bruch) (Figura 6C izquierda), bilobular, difuso, etc.

– Localización: periférica, ecuador o polo posterior. Si se encuentran en periferia deben ser valoradas también con la BMU.[46,48]

– Presencia de DR exudativo o fluido subretiniano (Figuras 6C izquierda).

– Infiltración escleral, o extensión extraocular u orbitaria (Figura 6G).

– El tamaño (altura y en diámetros).

– La reflectividad de la lesión: la reflectividad media baja y la atenuación de los ultrasonidos a medida que atraviesan el espesor tumoral, que en ecografía modo A estandarizada se aprecia como el ángulo kappa y en el modo B como un vacío acústico, el patrón hiperecogénico superficial y la sombra acústica posterior son signos muy sugerentes de melanoma uveal (Figura 6D).

– La regularidad y homogeneidad de la estructura interna de la lesión (Figura 6D).

– El pulso vascular o pulso ecográfico se puede valorar tanto en la ecografía en modo A estandarizada (oscilación fina, rápida y vertical de algunos ecos) como en modo B de alta resolución (pulsación en la localización de los vasos sanguíneos grandes). Este signo es más valorable en masas medianas o grandes.

– La **AGF o AVI** pueden ayudar al estudio de las masas pigmentadas, aunque no ofrece ningún signo completamente patognomónico de la enfermedad. Muestran la llamativa y anárquica vascularización del tumor, sus límites, y determinadas áreas de alteración del EPR, atrofia o de bloqueo de la fluoresceína por la lipofuscina. En ocasiones pueden verse simultáneamente los vasos tumorales y los de la retina constituyendo la llamada imagen de "doble circulación" especialmente con la AVI, por sufrir menos artefactos con el pigmento del tumor. La AGF es útil también para diagnosticar membranas neovasculares asociadas a la lesión (Figura 7B).

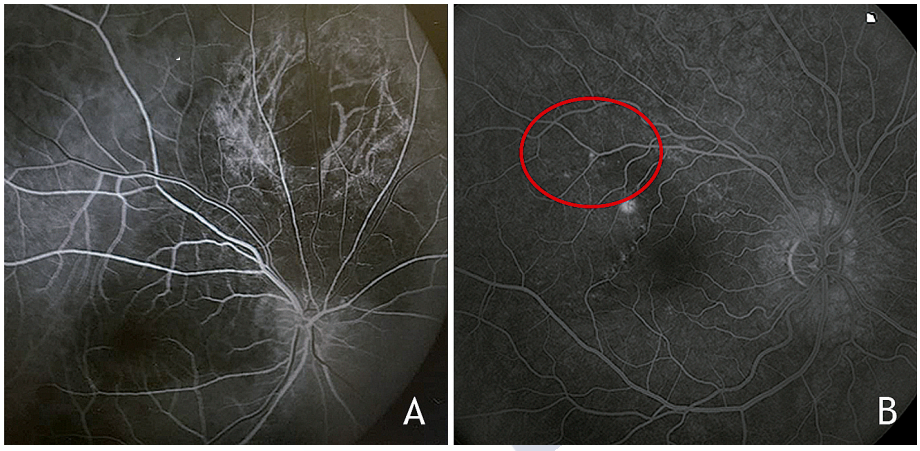


Figura 7: A: Imagen angiográfica de melanoma coroideo donde se visualiza la vascularización de la masa melanocítica maligna. **B:** Membrana neovascular asociado a nevus coroideo (círculo rojo sobre área de efélide). Imágenes cedidas por Hospital Universitario Miguel Servet, no incluídas en el estudio.

– El **eco-doppler color** permite estudiar el pulso vascular interno de la lesión. Este signo puede detectarse en un 60% de los tumores estudiados con ecografía en modo B y en un 80% de los casos con ecografía en modo A estandarizada y en un 96,5% de los casos con eco-doppler. Permite la clasificación de los melanomas coroideos en 5 estadíos en base a los parámetros de velocidad sistólica máxima y al índice de resistencia, que para el melanoma uveal debe estar comprendido entre 0,55 y 0,60. Además, permite la realización de seguimiento tras braquiterapia al objetivar la desaparición del pulso vascular y realizar el diagnóstico diferencial con otras masas como hemangiomas, metástasis, hamartomas,

varices de las venas vorticosas e incluso con los nevus coroideos, que tienen todos diferentes índices de resistencia y velocidades.[49,50]

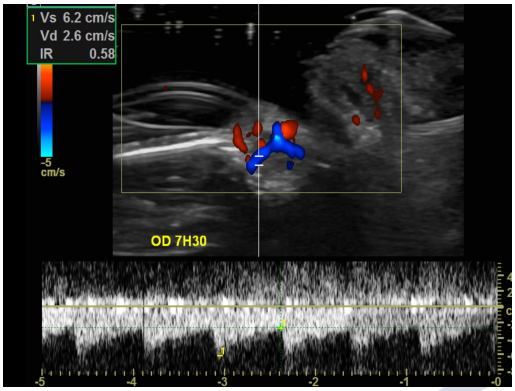


Figura 8: Imagen de melanoma de iris y cuerpo ciliar con eco-doppler. Presenta vascularización interna desde la arcada arterial circular del iris, por lo que la circulación arterial en este caso de observa azul y la vascularización venosa se visualiza en rojo. Tiene una velocidad sistólica máxima de 6,2 cm/sg y un índice de resistencia de 0,58, compatible con melanoma uveal estadio I. Imagen cedida por *Instituto Rothschild. París.*

–La **OCT** demuestra otras posibles complicaciones como el DR exudativo, detectar la presencia de fluido subretiniano o pigmento naranja, la presencia de *shaggy photorreceptors*, la pérdida de la estructura de los fotorreceptores, el estado de la capa coriocapilar y del EPR y realizar mediciones de las masas pigmentadas de pequeño tamaño (<1 mm), especialmente con el sistema EDI-OCT o con el sistema *swept source*.

–En un estudio de Sayanagi *et al*[51] las masas pigmentadas benignas presentaron en la **EDI-OCT** contorno en forma de cúpula, profunda sombra posterior, adelgazamiento de la coriocapilar sobre la lesión (94%), atrofia del EPR (14%), pérdida del EPR (14%), nodularidad del EPR (8%), pérdida de los fotorreceptores (43%), alteración de los elipsoides (37%) o pérdida de estos (6%), alteración de la membrana limitante externa (18%), presencia de fluido sobre la lesión (16%).[52] Además, permite analizar signos más comunes en los melanomas como el fluido subretiniano (91% de los melanomas *vs.* 14% de los nevus), el edema intraretiniano (61% *vs.* 14%, respectivamente) y los depósitos subretinianos de lipofuscina (61% *vs.* 11%, respectivamente).

–Adicionalmente, la **SS-OCT** permite visualizar más detalles intrínsecos de la tumoración[53] como una estructura interna homogénea, vasos intralesionales (100%,) cavidades (20%), granulado intratumoral (47%) y vasos perilesionales distendidos (73%).

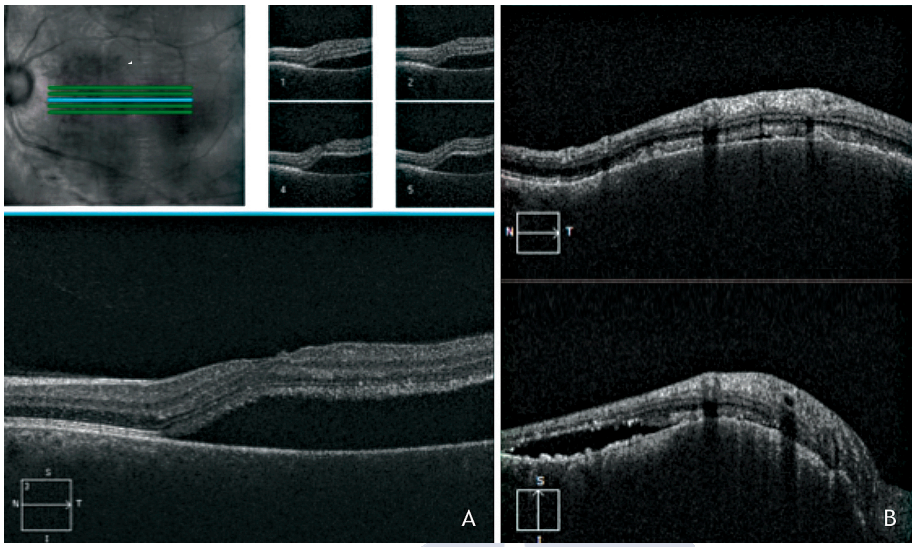


Figura 9: Imágenes de OCT con fluido subretiniano. **A:** Imagen de fluido subretiniano tipo DR exudativo asociado a melanoma. **B:** Imagen de fluido subretiniano con alteración del EPR y puntos hiperreflectivos y adelgazamiento de la coriocapilar sugestivos de lesión melanocítica crónica, posiblemente nevus coroideo. Imágenes cedidas por *Dr. Krema. Princess Margaret Cancer Center*.

– La **OCT-A** muestra ciertos aspectos de la vasculatura de las masas pigmentadas malignas como una red vascular irregular y capas coroideas capilares, que puede tener cierta utilidad en el estudio de los melanomas coroideos de pequeño tamaño.[54] Tiene también cierto valor para analizar el efecto de la radioterapia como las complicaciones en forma de retinopatía.[55,56]

– La **AFF** en general es un buen método para valorar el estado del EPR sobre la lesión coroidea y el pigmento naranja y es una herramienta más en el diagnóstico diferencial:[57] En la AFF de longitud de onda corta (470-500 nm) se analiza principalmente la lipofuscina, y por lo tanto es muy útil para analizar el pigmento naranja o el fluido subretiniano de reciente aparición y en la AFF de longitud de onda larga cercana al infrarrojo (787 nm) el fluoróforo excitado es la melanina, observando:

- Un patrón hiperautofluorescente en los nevus coroideos planos.
- Un patrón uniforme que indica que el EPR tiene una actividad metabólica normal.

o Un incremento en la autofluorescencia en los primeros meses tras el tratamiento de un melanoma coroideo, debido a un aumento de la lipofuscina y la pigmentación así como al inicio de una importante hiperplasia reactiva del EPR.[58,59]

o Un patrón hipoautofluorescente con el incremento de la metaplasia fibrosa y la presencia de hiperplasia reactiva crónica y atrofia del EPR.[60]

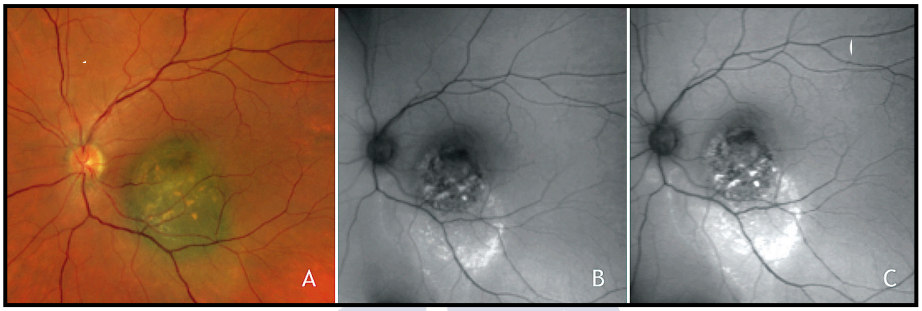


Figura 10: A: Retinografía de melanoma coroideo. Se puede visualizar las dimensiones del tumor en comparación con las estructuras vecinas. B y C: Imagen de autofluorescencia verde (B) y azul (C) donde se observa pigmento naranja hiperautofluorescente sobre el tumor y bajo el tumor, donde puede haber o pudo haber en algún momento fluido subretiniano arrastrando el pigmento. Imágenes cedidas por Hospital Universitario Miguel Servet.

– Otras pruebas de imagen:

- El **TAC** podría tener utilidad en situaciones en las que la visualización del fondo de ojo resulte difícil o imposible, como hemorragias vítreas, desprendimientos de retina extensos o cataratas hipermaduras.
- La **RMN**, gracias a las propiedades paramagnéticas de la melanina, muestra una imagen hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 e hipointensa en T2 con respecto al vítreo, mostrando un realce homogéneo tras la inyección de contraste de gadolinio en secuencias T1. Sin embargo, en dichas situaciones, la ecografía convencional sigue siendo diagnóstica, permitiendo analizar las características descritas sugestivas de malignidad y el eco-doppler color también tiene un papel relevante al detectar la vasculatura y el índice de resistencia del tejido, incluso ante ausencia de trasparencia de medios, sin los inconvenientes de la RMN.

– **Biopsias**: hoy en día, las indicaciones para la realización de la biopsia diagnóstica son la posible duda diagnóstica por parte de un experto

en oncología ocular tras la correcta realización de las anteriores pruebas descritas, el deseo del paciente de tener una confirmación histológica previa al tratamiento, o la sospecha clínica de metástasis cuando el tumor primario no es conocido, para ayudar a localizarlo. Sin embargo, actualmente la biopsia pronóstica es la más realizada, ya que proporciona material tumoral para el estudio citogenético que permite clasificar el tumor en un grupo de alto o bajo perfil de riesgo metastásico.

Existen cuatro técnicas de biopsia para tumores intraoculares:

– La **aspiración de fluidos oculares** (acuoso, vítreo) es útil para un estudio citológico, aunque en desuso por la posible dispersión de las células tumorales.

– La **biopsia-aspiración** (punción aspiración con aguja fina: PAAF) transescleral, la más usada para biopsias de tipo pronóstico. Es la más adecuada en los tumores preecuatoriales.[61,62]

– La **biopsia asistida con vitreotomo tipo incisional** tiene como indicación principal las masas pigmentadas con altura menor a 3 mm o retroecuatoriales.

– La **biopsia asistida con vitreotomo tipo escisional** (endoresección) está indicada para biopsias diagnósticas, pronósticas, como una opción terapéutica "*per se*"[63–65] o para evitar complicaciones relacionadas con el tratamiento de tumores grandes (síndrome tumoral tóxico).[66,67]

1.2.3.1.2. Diagnóstico del melanocitoma coroideo

El melanocitoma coroideo es una lesión poco frecuente.[68] La edad habitual de presentación es de entre 30 y 50 años,[68] con presentaciones poco frecuentes en la infancia.[69] Los tumores suelen ser de pigmentación oscura y tener forma de cúpula,[68] aunque también se ha descrito una variante difusa.[69] Un melanocitoma coroideo puede ser indistinguible del melanoma en oftalmoscopia, ultrasonografía y angiografía.[70] De hecho, en el *report 1* del COMS, de un total de 413 pacientes analizados anatomopatológicamente tras tratamiento con radioterapia, solo dos fueron incorrectamente diagnosticados y tratados: un hemangioma coroideo y un melanocitoma.[71]

Las complicaciones de los melanocitomas coroideos vienen dadas por la necrosis y la inflamación intralesional, que pueden dar lugar a un ojo

ciego y doloroso.[72] Existe también un pequeño riesgo de transformación maligna a melanoma.[72,73]

La observación de las masas pigmentadas pequeñas suele ser la mejor opción terapéutica. La biopsia por aspiración con aguja fina puede ser engañosa, ya que solo puede revelar melanocitoma y puede pasar por alto regiones asociadas de melanoma.[72,73] El diagnóstico correcto se puede alcanzar solo cuando el globo es examinado histológicamente después de la enucleación.[72,73]

1.2.3.1.3.Diagnóstico de otras masas coroideas que se deben tener en consideración en el diagnóstico diferencial

Aunque existen otras masas coroideas que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial, si nos ceñimos en el diagnóstico diferencial a las lesiones que típicamente ocurren la coroides anterior, se deben considerar las siguientes masas en el diagnóstico diferencial:

Un **desprendimiento coroideo hemorrágico** puede ser periférico y simular una lesión melanocítica maligna. Suele estar relacionadoscon cirugías o traumatismos, pero en pacientes ancianos anticoagulados también pueden suceder de manera espontánea. En ecografía modo B se muestra como una línea hiperecogénica con una ecogenicidad menor en su interior, homogéneo o heterogéneo en función del estado de coagulación en el que se encuentre la sangre.[45] En la BMU se puede encontrar una cámara poco profunda, y los procesos ciliares rotados anteriormente produciendo un cierre de ángulo directo de una manera similar al iris de meseta, si se asocian a síndrome de efusión uveal.[74]

Los **tumores vasoproliferativos** son lesiones coriorretinianas benignas de etiología no bien conocida. Las formas primarias afectan a individuos entre 40 y 60 años sin predilección por sexos. Normalmente son tumores muy vascularizados de morfología nodular con una superficie irregular y con una coloración rojizo-amarillenta.[75] Suelen estar localizados anteriores al ecuador y predominantemente en el cuadrante temporal inferior. En general, se asocian a cambios exudativos, hemorrágicos o a membrana epiretiniana que, cuando afectan al polo posterior, puede causar disminución de la MAVC.[76] En un 25% de los casos se pueden asociar a uveítis (*pars planitis,* toxoplasmosis e histoplasmosis), retinopatía de células falciformes, retinitis pigmentosa, retinopatía de la prematuridad y

enfermedad de Coats.[77] Un correcto diagnóstico de los tumores vasoproliferativos debe ser clínico-ecográfico, teniendo en cuenta signos ultrasónicos como la morfología nodular y sólida, altura baja, tendencia al contorno irregular en superficie, estructura interna irregular, reflectividad variable y ausencia de ángulo kappa, ausencia de excavación coroidea y carencia de signos de vascularidad interna (Figura 11).[78]

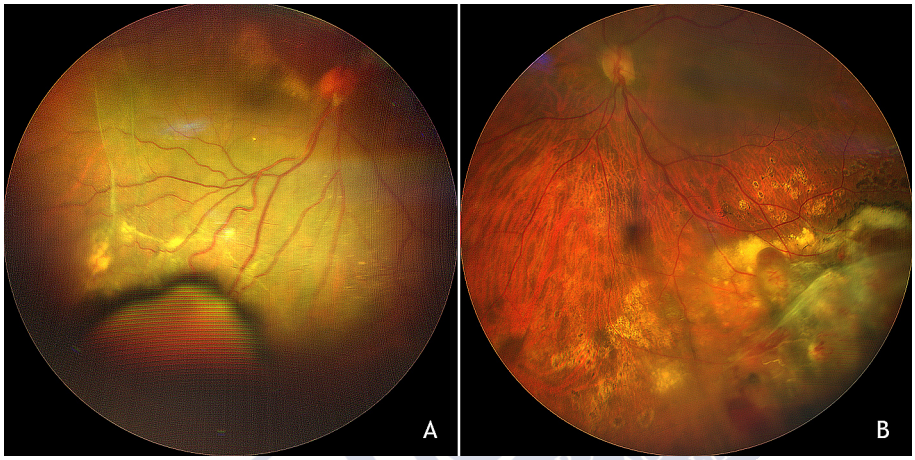


Figura 11: A: Retinografía de campo amplio. Se observan masa amelanótica en la periferia temporal inferior tratada con braquiterapia (Ru^{106}) con mala respuesta a pesar del tratamiento (véase el desprendimiento exudativo de retina y componente exudativo en área macular). B: retinografía de campo amplio donde se ve tumor vasoproliferativo en temporal inferior OI, tratado con fotocoagulación de sus límites. Imágenes cedidas por Hospital Universitario Miguel Servet.

La **corioretinopatía periférica exudativa hemorrágica** es un subtipo de tumor vasoproliferativo.[75] Clínicamente, se suele asociar con exudados intrarretinianos y subretinianos o hemorragia intraretiniana y subretinianas, cambios exudativos dentro de la mácula, hiperpigmentación del EPR en el borde de los cambios exudativos de la retina, hemorragias vítreas y DR exudativo.[77] Ecográficamente, se observan masas nodulares que afectan la retina sola o en combinación con la coroides.[80] El contorno de la superficie de la masa puede ser regular o irregular y estructura interna es sólida e irregular y la reflectividad media-alta. El diagnóstico diferencial e hace con hemangioma capilar de la retina, enfermedad de Coats, metástasis o melanoma de la coroides con infiltración secundaria de la retina.[77]

Las **membranas neovasculares periféricas** producen hemorragias subretinianas o sub-EPR, que pueden mostrar una pigmentación oscura como los melanomas. El diagnóstico diferencial es complejo ya que, los melanomas pueden asociarse a hemorragia coroidea, subretiniana o vítrea. Ecográficamente, las membranas extramaculares aparecen como una lesión subretiniana hiperecogénica, cuya ecogenicidad va disminuyendo a medida que la sangre subretiniana se reorganiza, mostrando incluso excavación coroidea y simulando un melanoma coroideo. En estadios crónicos, es posible observar cicatrices, fibrosis y calcificación ocasionando una apariencia de una lesión discoide, mostrando en ecografía una ecogenicidad media-elevada, con una morfología en cúpula de bordes irregulares, lobulados y heterogénea, que facilita el diagnóstico diferencial. En estos casos el estudio doppler puede ser de gran utilidad ya que son lesiones avasculares ecográficamente que tienden a disminuir de tamaño con el tiempo, a diferencia de los melanomas que permanecen estables o progresan. También se pueden encontrar áreas de ecogenicidad muy aumentada, con sombra acústica posterior (calcificaciones), que indican la cronicidad del proceso. Es muy frecuente encontrar hemovítreo en este tipo de lesiones que puede ser masivo, o desprendimientos de retina hemorrágicos asociados.[80]

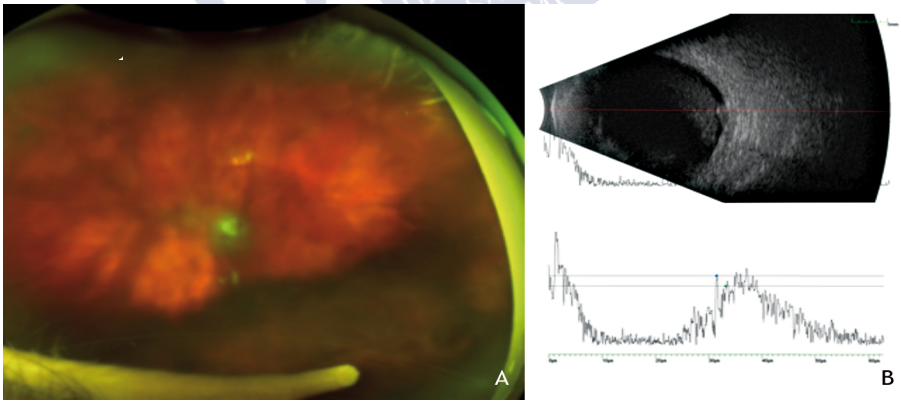


Figura 12: Imagen de membrana neovascular periférica**. A:** Retinografía de campo amplio. Se observa imagen de masa multilobulada de aspecto melanocítico en nasal inferior. **B**: Ecográficamente se observa una lesión con un pico hiperreflectivo inicial y caída de la ecogenicidad en su interior en modo B (superior), con un dudoso ángulo kappa en modo A (inferior). La paciente desarrollo un hemovítreo durante el seguimiento. Imágenes cedidas por *Dr. Krema. Princess Margaret Cancer Center*.

Una **variz de vena vorticosa** en un diagnóstico diferencial al simular una masa melanótica cupuliforme, aunque sin otros factores de riesgo. Ecográficamente puede verse como una lesión con una ecogenicidad media-baja y un pseudo ángulo kappa que dificulta el diagnóstico. El diagnóstico diferencial es sencillo, al ejercer un poco de presión en el globo ocular tras su localización ecográfica y provocar un aumento de la PIO, la variz se colapsará y desaparecerá el pseudotumor.[81]

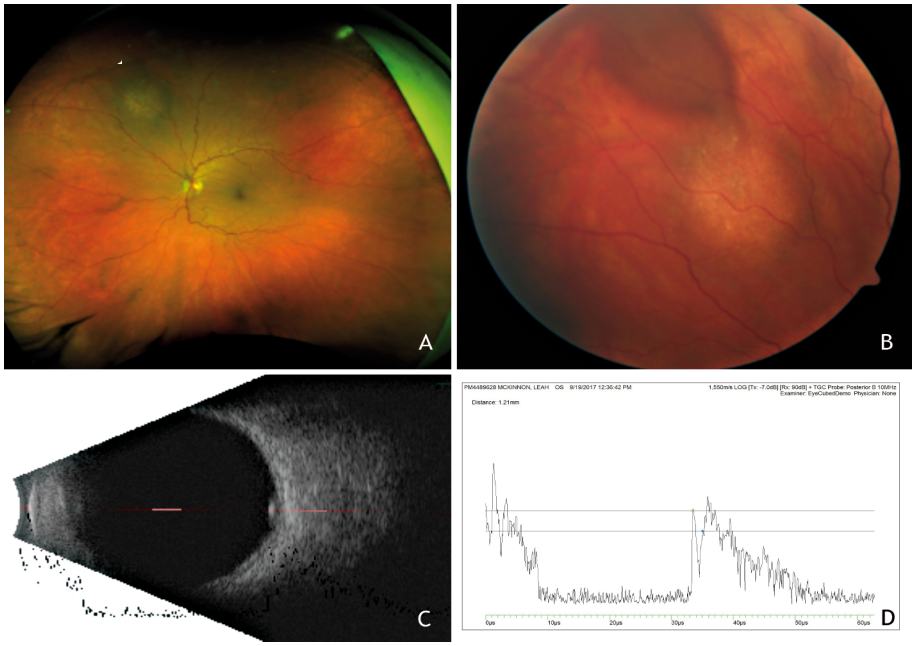


Figura 13: Imagen de variz de la ampolla de la vena vorticosa diagnosticada incidentalmente al estudiar la masa coroidea inferior. **A:** Imagen de retinografía de campo amplio donde se observa una lesión melanocítica en el cuadrante nasal superior sin pigmento naranja ni alteraciones en el EPR. **B**: Detalle de la lesión con retinografía de 35º. **C:** Ecografía en modo B de 10 MHz, donde se observa una lesión inicialmente hiperreflectiva con pérdida de ecogenicidad, que en modo A es indeterminada, con un ángulo kappa dudoso o negativo **(D).** Con la presión, ejercida desde el exterior del ojo, o con el Valsalva, este tipo de lesiones se colapsan. Imágenes cedidas por *Dr. Krema. Princess Margaret Cancer Center*.

La **calcificación esclerocoroidea idiopática** también puede simular un melanoma de coroides, al ser una masa elevada con cierto grado de pigmento, aunque no suelen ser tan periféricas y ecográficamente la sombra posterior asociada a toda lesión cálcica facilita su diagnóstico diferencial.[80,82]

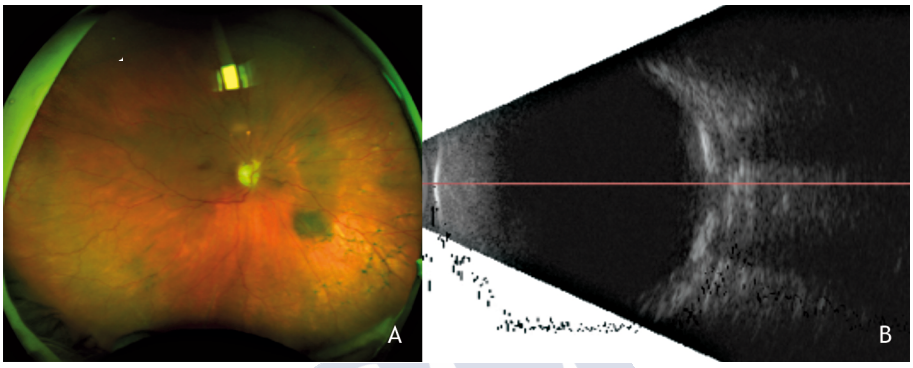


Figura 14: Imagen de calcificación esclerocoroidea idiopática. **A**: Retinografía donde se observan áreas de hiperpigmentación asociadas a áreas de calcificación. **B:** la ecografía es diagnóstica al mostrar una lesión hiperecogénica con sombra posterior multifocal. Imágenes cedidas por *Dr. Krema. Princess Margaret Cancer Center*.

Las **hiperplasias del EPR** son masas pigmentadas no tumorales, que consisten en una proliferación reactiva y benigna del EPR en respuesta a traumatismos, inflamación o toxicidad medicamentosa, en las zonas de tracción focal vítrea, como los penachos vitreorretinianos y la degeneración en empalizada. Clínicamente, son masas muy pigmentadas de bordes irregulares que pueden acompañarse de atrofia coriorretiniana adyacente. Suelen ser estables pero están incluidas en el diagnóstico diferencial de melanoma.[79]

Las **hipertrofias congénitas del EPR** son lesiones pigmentadas, bien definidas y planas de un tamaño variable. Suelen ser también hallazgos en la exploración clínica puesto que son asintomáticos.[57,80] Clínicamente, pueden ser lesiones pigmentadas de forma homogénea, o aparecer con focos de despigmentación (lagunas). La retina sobre la lesión y su vascularización suelen ser normales.

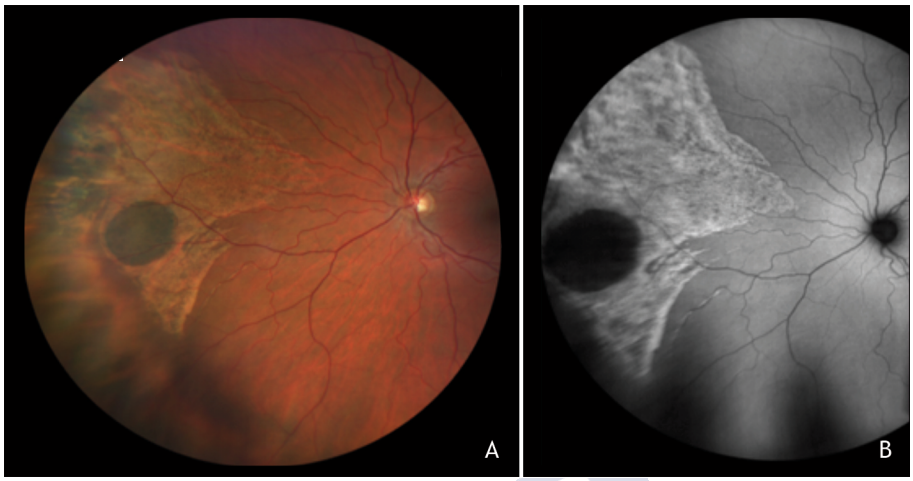


Figura 15: Retinografía de campo amplio de una hipertrofia congénita del EPR. **A:** se visualiza un área de atrofia muy amplio alrededor de la lesión melanocítica intensa, redonda, plana, de bordes muy bien definidos, tan sugestiva de estas hipertrofias. **B:** AFF de campo amplio (verde) que permite ver la ausencia de pigmento naranja en la lesión. Imágenes cedidas por Hospital Universitario Miguel Servet.

Existen otras masas como los hemangiomas coroideos, osteomas, etc. que no han sido descritas en este apartado dado que no suelen presentarse en esta localización, sino más cercanos al polo posterior, por lo que no son objetivo de este estudio.

1.2.3.2. Masas pigmentadas melanocíticas del cuerpo ciliar

Las masas pigmentadas sospechosas de cuerpo ciliar, por su localización tan periférica, son más complejas de diagnosticar debido a que puede permanecer clínicamente asintomáticas, dificultándose su diagnóstico por visualización directa. Igualmente, su localización, hace que el seguimiento sea más dificultoso, ya que las fotografías seriadas, la AFF, la OCT y la AGF/AVI pocas veces permiten estudiar la totalidad de la lesión. La retinografía, autofluorescencia y angiografías de campo amplio, cada vez más globalmente extendidas, permiten un mejor seguimiento de estas masas pigmentadas, aunque no perfecto.

En estos casos, determinadas técnicas de imagen son fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de estas lesiones.

1.2.3.2.1. Diagnóstico de los nevus y melanoma del cuerpo ciliar

A diferencia de los nevus coroideos o del iris, los nevus del cuerpo ciliar fueron estudiados por un menor número de grupos científicos en la literatura publicada.[83] Los nevus coroideos se definen como masas pigmentadas que tienen un grosor menor de 1 mm y un diámetro basal menor de 5 mm. Sin embargo, no hay criterios de tamaño disponibles para los nevus del cuerpo ciliar.[84] La mayor parte de los estudios se basan en el análisis de masas que fueron resecadas como sospecha de melanoma y que posteriormente, el estudio anatomopatológico demostró las características de benignidad.[84–86]

Clínicamente, tanto las masas benignas como las malignas del cuerpo ciliar pueden estar pigmentadas o no, sufrir necrosis, causar iritis o cataratas secundarias o aumentar la PIO al invadir el ángulo, mostrar un crecimiento lento o un comportamiento agresivo localmente.[83] Por lo tanto, ante un crecimiento tumoral lento o el descubrimiento reciente no se debe establecer el diagnóstico, sino que se debe realizar un seguimiento en busca de otras características como vasos centinela prominentes, la multilobulación de la masa, las pulsaciones vasculares intrínsecas, u otros signos que sugieran melanoma de cuerpo ciliar. En caso de duda, la confirmación diagnóstica la hará la histopatología.

El melanoma de cuerpo ciliar de pequeño tamaño es un reto diagnóstico, por su localización detrás del iris. La biomicroscopía ofrece signos indirectos de la presencia de masas en el cuerpo ciliar:

Tabla 3: Signos indirectos visibles en lámpara de hendidura de masas pigmentadas de cuerpo ciliar benignas o malignas

Signos indirectos biomicroscópicos	Ref.
Vasos conjuntivales y epiesclerales (vaso centinela),	87–89
Abultamiento anterior del iris	90
Infiltración iridiana	89,90
Signos de uveítis anterior y/o posterior	92
Nódulo de extensión extraocular	90,91
Catarata focal o total	90
Desplazamiento del cristalino con astigmatismo irregular secundario	87,90
Glaucoma de difícil control	90
Dispersión pigmentaria en gonioscopía	
Desprendimiento de retina	89,90

La **ecografía en modo B** de baja frecuencia revela una masa con una reflectividad media-baja, retroiridiana que puede extenderse por detrás de la *pars plana* o hacia el iris. Las áreas de ecogenicidad variada son comunes en estos tumores (cavitaciones).[87,92]

La **BMU** ofrece muy buenas imágenes de los melanomas de cuerpo ciliar, que permiten medir el tamaño del tumor, la extensión a la raíz del iris y el desplazamiento del cristalino. Permite estudiar la típica reflectividad interna moderada, la ruptura del EPI, que es sugestiva de malignidad y la invasión del ángulo. La BMU también permite valorar la existencia de DR serosos más pequeños y anteriores. La cavitación de los tumores de cuerpo ciliar debe ser diferenciada de los vasos sanguíneos tumorales agrandados, así como del líquido secundario a efusión uveal. La invasión escleral se demuestra como zonas localizadas de pérdida de integridad de la interfaz coroidoescleral, descenso de la reflectividad escleral, o por regiones de línea ecográfica diferente compatible con un canal emisor (Tabla 4).

Tabla 4: Signos ecográficos de masas pigmentadas de cuerpo ciliar

Signos ecográficos		Ref.
Ecografía de 10 MHz	Lesión en forma de cúpula	93,94
	Reflectividad interna baja	93,94
	Ecogenicidad variada	93,94
BMU	Tamaño del tumor	88,95-97
	Forma nodular centrada en el cuerpo ciliar	90,95-97
	Aspecto sólido	90,95-97
	Extensión a la raíz del iris	90,95-97
	Desplazamiento del cristalino	90,95-97
	Reflectividad interna media baja	88,90,95-97
	Invasión angular o de la línea EPI	95-97
	DR seroso	89,95-97
	Cavitación o quistes asociados	87,90,95-97
	Invasión escleral	95-98

La **OCT** no permite una buena visualización de las masas pigmentadas localizadas en cuerpo ciliar en su totalidad.[99–102]

La **biopsia** con fines diagnósticos o pronósticos en los tumores de cuerpo ciliar es relativamente sencilla de realizar por la accesible localización de la masa, siendo la PAAF transescleral la técnica más adecuada para estas masas pigmentadas. Las biopsias escisionales podrían ser una opción terapéutica en las masas pigmentadas pequeñas.

1.2.3.2.2. Diagnóstico de los melanocitomas del cuerpo ciliar

Se trata de una neoplasia benigna estable, aunque puede crecer lentamente a lo largo del tiempo. Su incidencia aumenta en pacientes de pigmentación cutánea e iridiana más marcadas, en sexo femenino y a partir de los 30 años. Puede sufrir transformación a melanoma por lo que su seguimiento es imprescindible.[86,103]

Clínicamente es una lesión en forma de cúpula, muy pigmentada, de superficie lisa y con afectación del cuerpo ciliar hasta en un 85% de los casos.[104] Su crecimiento progresivo puede comprometer el eje visual.[105,106] En algunos casos, puede simular un melanoma con hipema, corectopia o glaucoma de difícil control, tras sufrir cavitación (necrosis).[105] Puede presentar extensión extraescleral.[106]

En ecografía modo B se aprecia una masa a nivel del cuerpo ciliar en forma de cúpula, con bordes definidos, altamente ecogénica y con gran atenuación. En ecografía modo A estandarizada, la reflectividad es media-alta con estructura interna regular, sin evidencia de vascularidad, con espacios quísticos pequeños en su interior y presencia de atenuación importante.[99] En la BMU se ve una imagen de densidad homogénea con gran atenuación, cupuliforme, con pequeñas cavidades quísticas en su interior, y desplaza el iris o el cristalino. [92]

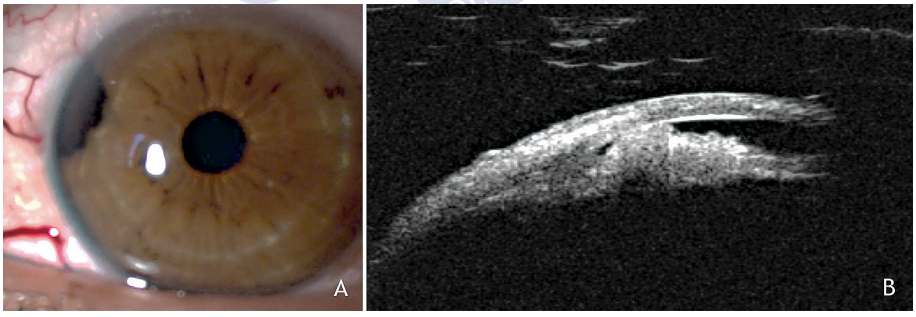


Figura 16: Paciente N53. A: Imagen fotográfica de masa melanocítica muy pigmentada en la periferia del iris que ocupa una hora y media de reloj de 9 a 10:30 en el cuadrante nasal superior. No altera el borde pupilar, pero produce cierre angular y contacto endotelial. Se visualiza una vasodilatación simétrica subconjuntival nasal bilateral. **B:** Imagen de BMU donde se observa una masa iridociliar de estructura ligeramente irregular, sin quistes asociados. No se observa línea superficial, se observa una línea del EPI no valorable y cierre angular con contacto endotelial. Las dimensiones son en su diámetro vertical 5,7 x 1,69 mm y en su diámetro horizontal 4,67 x 1,62 mm. Imágenes URQTIA.

1.2.3.2.3. Diagnóstico de otras masas ciliares para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial

Diferentes masas ciliares deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las masas melanocíticas de cuerpo ciliar.

El **leiomioma del cuerpo ciliar** es un tumor miogénico extremadamente raro tanto en iris como en cuerpo ciliar.[107,108] Es de origen mesoectodérmico. Se encuentran con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y su localización en el cuerpo ciliar o coroides periférica es característica. Tiende a crecer en el espacio supraciliar o supracoroideo y no en el estroma uveal. El principal diagnóstico diferencial es el melanoma amelanótico. Clínicamente, es una lesión relativamente amelanótica, en forma de cúpula, con superficie lisa y con transiluminación positiva.[109] En ecografía modo B[110] se observa una masa elevada que proviene del cuerpo ciliar, de aspecto sólido, cupuliforme, con bordes bien definidos y de estructura homogénea. En ecografía modo A la reflectividad es media-baja, con una estructura interna ligeramente irregular y altamente vascularizada.[110] En el estudio con BMU, se observa una lesión sólida, cupuliforme, bastante homogénea, localizada desde el cuerpo ciliar, que presenta menor densidad que el melanoma uveal, con pequeños y múltiples espacios quísticos en su interior.[111]

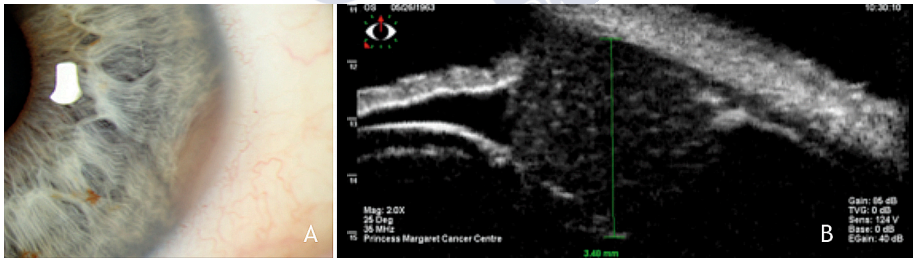


Figura 17: Imágenes de posible leiomioma. **A:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de detalle de lesión en cuadrante nasal inferior. Lesión amelanótica cupuliforme homogénea de cuerpo ciliar que afecta a la raíz del iris, estable en el tiempo. **B:** Lesión de BMU donde se ve un claro origen en cuerpo ciliar, con morfología homogénea, aunque irregular, debido a los múltiples quistes intralesionales. Parece localizarse en el espacio supracoroideo por su íntima relación con la esclera. Imágenes cedidas por *Dr. Krema. Princess Margaret Cancer Center*.

El **meduloepitelioma** es una neoplasia congénita rara, que se origina del ECNP. Se ha descrito con mayor frecuencia en la primera década de la vida.[112] Los meduloepiteliomas se clasifican como en teratoideos y no teratoideos.[112] Clínicamente, se puede presentar como una masa rosácea o gris dependiente de cuerpo ciliar con espacios quísticos grandes en su interior.[113] A pesar de ser una tumoración benigna, tiene la capacidad de invadir localmente, recidivar, o dar lugar a complicaciones como neovascularización del iris, glaucoma y/o catarata. Ecográficamente, en modo B, presenta una masa en el cuerpo ciliar con forma de cúpula, densidad heterogénea, con grandes espacios quísticos en su interior, muy característicos.[114] Ciertas formas de meduloepitelioma contienen tejido cartilaginoso dando lugar a ecos de alta reflectividad, especialmente si se encuentra calcificado. Se pueden desprender células hacia el vítreo desarrollando quistes flotantes.[115] En el estudio A estandarizado, la reflectividad es alta, la estructura interna es irregular, con moderada vascularidad y múltiples espacios quísticos en su interior.[80] En BMU, es típica la heterogeneidad ecogénica del tumor y la presencia de múltiples quistes en el interior, irregulares, como con prolongaciones ramificadas.[113]

El adenoma del ECNP forma parte del grupo de neoplasias del ECNP. Estas neoplasias pueden ser benignas (adenoma) o malignas (adenocarcinoma) y son extremadamente raras.[116] Generalmente el diagnóstico se hace en adultos después de la cuarta década de la vida y no existe predilección por sexo o raza. Su crecimiento es lento, por lo que el paciente puede estar asintomático o referir disminución progresiva e indolora de la MAVC, cursando con discoria, catarata focal o total y/o cristalino subluxado.[117,118] Clínicamente, son indistinguibles de un melanoma amelanótico o de un adenocarcinoma del cuerpo ciliar.[119] A la biomicroscopía, la presencia de vasos centinela no es común, aunque si los presenta son más pequeños que en el melanoma de cuerpo ciliar. Tiene superficie irregular o multilobulada, con un color ligeramente pigmentado que permite la transiluminación. [52,120] En ecografía modo B se ve una lesión proveniente del cuerpo ciliar, de bordes bien definidos, forma de cúpula, densidad homogénea y sin atenuación.[99] En modo A estandarizado se aprecia lesión de bordes bien definidos, estructura interna regular, reflectividad media-alta. Con BMU se ve una lesión sólida, de aspecto redondeado, de densidad homogénea y con muy poca atenuación.

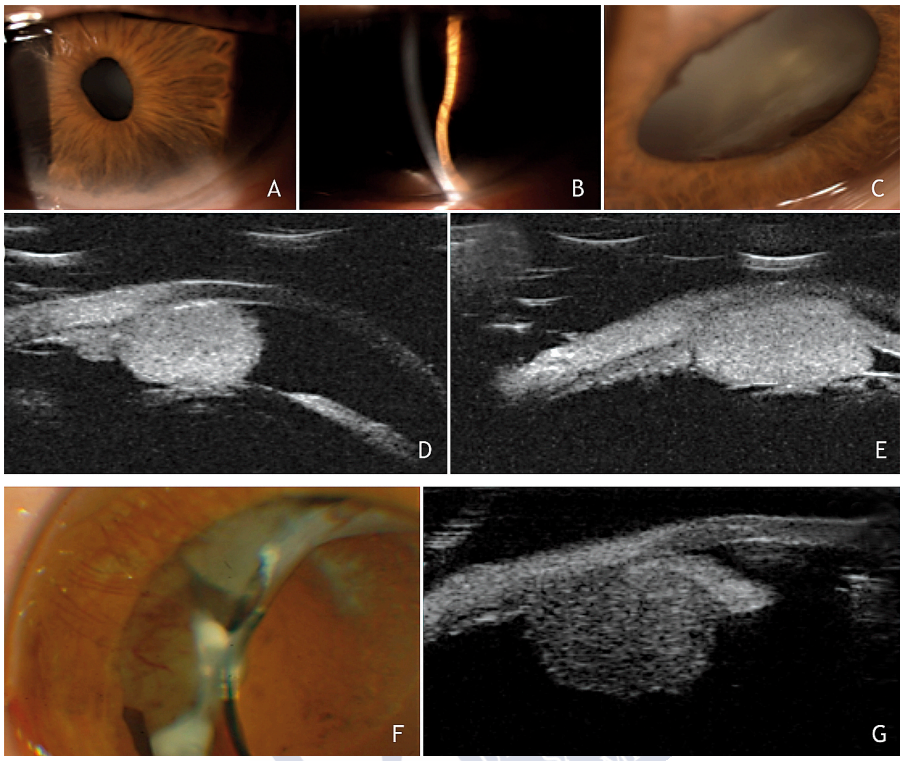


Figura 18: Imágenes de adenoma de cuerpo ciliar. **Paciente A1 (A-E): A:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris, donde se observa cierta dispersión de pigmento a nivel endotelial, con tracción de la pupila inferior y elevación del plano iridiano en el cuadrante temporal inferior con atrofia del EPI en una extensión de 2 horas en dicho cuadrante. **B:** Detalle de la figura A del haz de luz de la lámpara de hendidura donde se observa la protrusión de la lesión por detrás del iris. **C:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura tras dilatación pupilar farmacológica, donde se observa la masa melanocítica retroidiana y la protrusión de la lesión por detrás del iris. **D:** Imagen de BMU en su corte vertical de la lesión. Se observa una lesión en cuerpo ciliar hiperecogénica, uniforme, con un característico aspecto redondeado. Estructura iridiana no valorable. Contacto endotelial, cierre angular. Dimensiones verticales: 3,2 x 2,51 mm. **E:** BMU corte horizontal de la lesión. Dimensiones: 5,124 x 2,22 mm. **Paciente A2 (F-G): F:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris tras dilatación, donde se observa directamente la lesión localizada en el cuerpo ciliar, de color marrón, bordes bien definidos, aspecto redondeado, importante vascularización y desplazamiento de la lente intraocular secundario a la propia lesión. **G:** imagen de corte vertical de BMU: Se observa una lesión en cuerpo ciliar hiperecogénica, con un característico aspecto redondeado, uniforme, aunque con quistes en su interior de aspecto hipoecogénico. Valoración de la estructura iridiana con protrusión del EPI hacia anterior. Cierre angular. Dimensiones: 4,36 x 4,08 mm. Imágenes URQTIA.

1.2.3.3. Masas pigmentadas melanocíticas del iris

Dentro de las masas iridianas, se encuentran patologías muy variadas, que pueden ser primarias del iris o secundarias a otras masas del cuerpo ciliar o incluso sistémicas.

Se comentarán exclusivamente las que no se han comentado en el apartado de masas de cuerpo ciliar.

Tabla 5: Clasificación de las masas iridianas benignas o malignas, según su etiología primaria o secundaria

Tumores	Lesión
Primarios de iris	Nevus Melanoma Melanocitoma Leiomioma Leiomiosarcoma Hemangioma Rabdomiosarcoma Neurofibroma Xantogranuloma juvenil Tumores del EPI: adenomas y adenocarcinomas Xantomas Quistes primarios
Secundarios	Metástasis Linfoma Meduloepitelioma Pseudotumor inflamatorio Quistes secundarios

Las masas melanocíticas del iris están presentes en un amplio porcentaje de la población. Dentro del grupo de masas melanocíticas del iris se pueden encuadrar diferentes patologías.

1.2.3.3.1. Diagnóstico de las efélides

Las **pecas iridianas o efélides** están presentes en un 60% de la población y no tienen potencial maligno,[121] aunque lo consideramos aquí en referencia al diagnóstico diferencial. No alteran el margen pupilar, no producen elevación del estroma ni alteraciones en el estroma iridiano circundante. Pueden ser múltiples y suelen ser estables a lo largo del tiempo.

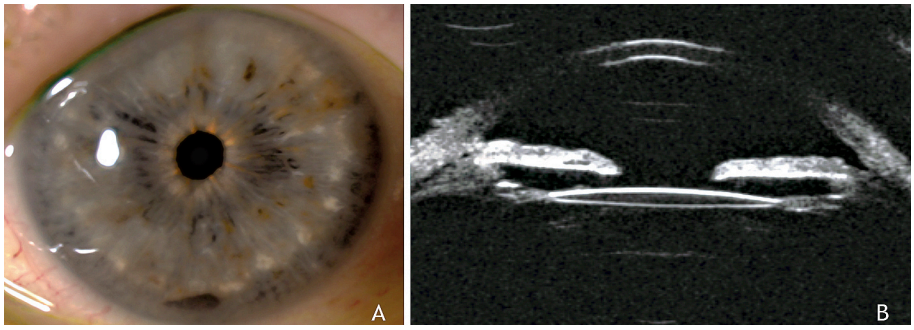


Figura 19: Paciente E4. A: Imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se observa lesión melanocítica iridiana tipo efélide inferior sin signos de riesgo. **B:** Imagen de BMU de la lesión donde no se observan cambios en los patrones de reflectividad ni en la arquitectura circundante. Imágenes URQTIA.

1.2.3.3.2. Diagnóstico de nevus y melanomas de iris

Los **nevus iridianos** se encuentran en el 5% de la población y pueden alterar la arquitectura del estroma iridiano, lo que los diferencia de las efélides. El nevus es el tumor más frecuente del iris y su potencial de malignización es bajo. [121,122]

Las masas pigmentadas de iris, al contrario que las de cuerpo ciliar, son relativamente sencillas de diagnosticar al ser visibles en la biomicroscopía.

El nevus de iris suele ser una lesión pigmentada, plana, carente de vasos y muy bien delimitada. Su diámetro mayor no suele superar los 4 mm. En general no suele deformar la pupila ni producir glaucoma.[123]

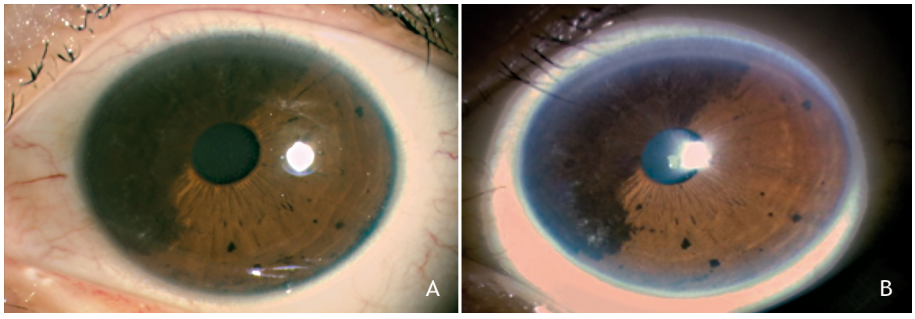


Figura 20: Paciente N19. Imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se observa lesión melanocítica iridiana que ocupa casi 6 horas de iris, de 7 a 1:30, sin traccionar el borde pupilar. **A:** inicio seguimiento. **B:** 6 años después, donde se observa una mayor opacificación del cristalino con el paso del tiempo. Imágenes URQTIA.

Tabla 6: Características de la OCT y BMU de las efélides y de los nevus de iris

	Efélides iris	Nevus iris
OCT	Visualizables 100%	No permite definir borde posterior o afectación del cuerpo ciliar por sombra posterior
	Patrón normo o hiperreflectiva	No permite estudiar reflectividad interna por sombra posterior
	No altera la línea del EPI	Aceptable para masas de poco grosor
	Sin vascularidad (OCT-A)[124]	Con vascularidad intrínseca (OCT-A)
BMU	Patrón normo/hiperecogénico	Patrón hiperecogénico
	Visualizables 100%	Visualizables 100%
	No alteran estructuras circundantes, ej. EPI	Pueden deformar estructuras circundantes, ej. EPI, ectropión uveal, etc.[101]

Los **nevus de Ota** afectan predominantemente al sexo femenino, haciéndose evidente en la adolescencia o juventud. Suelen ser unilaterales y asociarse con afectación cutánea en los territorios de la primera y/o segunda rama del trigémino ipsilateral. Se puede observar aumento de la pigmentación en la epiesclera, esclera, úvea y conjuntiva, además de una hiperpigmentación difusa del iris, que da lugar a una heterocromía de iris y del cuerpo ciliar.[125] El ángulo también presenta una hiperpigmentación llamativa, que puede asociarse a hipertensión ocular y glaucoma.[26,125] Existe también mayor riesgo de melanoma de úvea, así como de melanoma orbitario e intracraneal, por lo que precisan un seguimiento continuo.[26] En BMU tienden a caracterizarse por un aumento importante de la reflectividad estromal.[125]

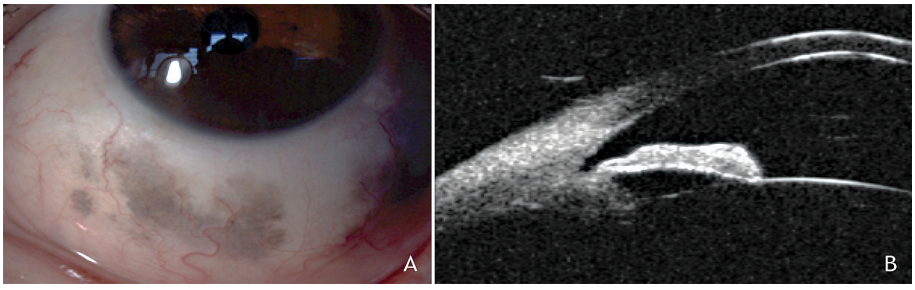


Figura 21: Paciente N23. Imágenes de paciente con nevus de Ota. **A:** imagen de fotografía con lámpara de hendidura. Se observa la lesión iridiana melanocítica de 4 a 10 horas y la melanosis epiescleral. **B:** imagen de BMU donde se observa la hiperecogenicidad del iris en su totalidad en comparación con el cuerpo ciliar. Imágenes URQTIA.

Otras enfermedades que cursan con masas pigmentadas similares a nevus son la neurofibromatosis tipo 1[126,127] y el síndrome de Cogan-Reese.[128] En la neurofibromatosis tipo 1, el iris suele contener varias pigmentaciones focales nodulares o difusas denominadas "nódulos de Lisch".[129] Son masas pigmentadas característicamente bilaterales que se asocian con otras manifestaciones oftalmológicas, como el melanoma uveal, glaucoma, ptosis, glioma, por lo que los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 deben ser explorados a nivel oftalmológico con regularidad.[29] El síndrome de Cogan-Reese o síndrome de nevus de iris, se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos pequeños, unilaterales, hiperpigmentados de aspecto pedunculado con una distribución focal o difusa en la superficie del iris.

Los **melanomas malignos de iris** representan el 3-10% de todos los melanomas uveales según series,[1] y son la enfermedad maligna primaria de iris más frecuente.[130] Por lo general, alrededor de un 2-5% de los nevus sospechosos muestran crecimiento a los 5 años del diagnóstico, evolucionando a un melanoma de bajo grado.[131]

Realizar un diagnóstico diferencial inicial de una forma sencilla en una consulta de oftalmología general es clave para que el oftalmólogo pueda seguir de forma segura los nevus benignos de iris y remitir a las unidades de oncología ocular los nevus de riesgo con signos asociados a malignidad. Para facilitar esta labor, Shields *et al*[131] desarrollaron un estudio análogo a los realizados sobre melanoma cutáneo.[132] En éstos se demostró que la supervivencia de los pacientes con melanoma cutáneo a los 5 años había mejorado gracias a la mejoría en el diagnóstico precoz con la regla nemotécnica ABCDE, que permitió aumentar el porcentaje de tumores cutáneos diagnosticados en Estadío I de un 50% en 1950 y a un 90% en el 2005, a pesar de que había aumentado la incidencia de estos tumores debido a una mayor exposición solar asociada al ocio en las últimas décadas.[132] Así, Shields *et al* realizaron un estudio con los nevus de iris para definir los factores de riesgo de evolución a melanoma en 1611 pacientes.[131] La transformación de nevus a melanoma fue confirmada en el 2% de los casos a lo largo de 68 meses. Los factores predictivos de crecimiento por análisis multivariante fueron la edad menor de 40 años a la presentación (HR=3), episodio de hipema (HR=9), localización del tumor de 4:00 a 9:00 horas (HR=9), tumor difuso que incluya toda la superficie

del iris (HR=14), ectropión uveal (HR=4), y márgenes del tumor imprecisos (HR=3). La siembra tumoral a la superficie anterior del iris o al ángulo, los vasos nutricios o formación nodular fueron otros signos importantes en el análisis univariable. Con todo estos factores, redactaron una regla nemotécnica simple, muy similar a los de los nevus cutáneos: ABCDEF,[131] donde representan A = edad joven (*age young*), B = sangre (*blood*), C = horas de reloj inferiores (*clock hour inferior*), D = difuso (*diffuse*), E = ectropión, and F = margen del tumor impreciso (*feathery margin*), que son los signos predictores de transformación maligna más empleados en la actualidad.

Tabla 7: Regla mnemotécnica ABCDEF sobre los signos de riesgo de malignidad de masas melanocíticas de iris

REGLA	INGLÉS	SIGNIFICADO
A	*Age*	Edad menor a 40 años
B	*Blood*	Presencia de sangre en cámara anterior
C	*Clock*	Localización en horas inferiores del iris
D	*Diffuse*	Configuración difusa
E	*Ectropion*	Ectropión uveal
F	*Feathery margin*	Limites imprecisos de la lesión

El manejo de estas masas pigmentadas está determinado por dichos factores de riesgo de transformación a melanoma uveal, así como el crecimiento documentado, de ahí la importancia de un método repetible, fiable y objetivo de medición a lo largo del seguimiento.

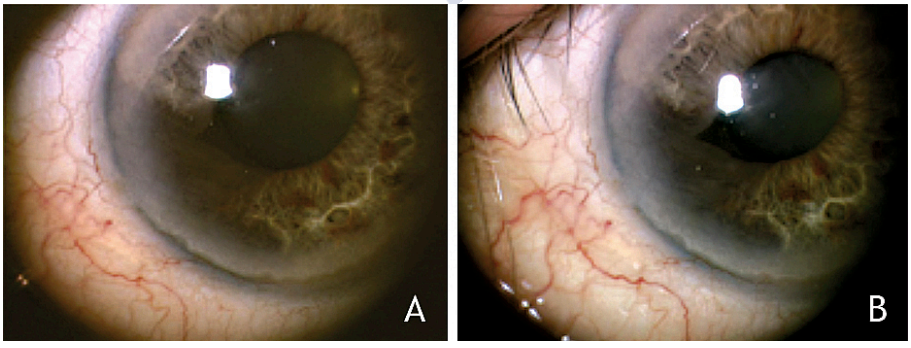


Figura 22: **Paciente M2** con sospecha de melanoma de iris. Imágenes de fotografía con lámpara de hendidura. **A:** Imagen inicial con masa melanocítica de menos de 3 horas (de 6 a 9 horas), con lesiones satélite. **B:** Mismas lesión a los 8 meses del inicio del seguimiento. Hay sospecha de crecimiento de la masa en temporal superior, con tracción pupilar y ectropión uveal. Imágenes URQTIA.

La AGF muestra una vascularización llamativa y anárquica de la masa iridiana, sin aportar información en el diagnóstico diferencial.

La OCT de segmento anterior es útil en la medición de las masas pigmentadas planas que no sobrepasan la línea del EPI, dado que la luz se bloquea por el pigmento del EPI y el del propio tumor, impidiendo una buena valoración de los bordes posteriores de la masa.[99,101,133]

La OCT-A muestra una vasculatura intratumoral tortuosa y desorganizada con bucles vasculares finos y mayor vascularidad que los nevus.[124,134] Es útil para valorar la regresión tumoral después de la radioterapia. El problema de la OCT-A, al igual que en la OCT, es que en tumores muy gruesos y altamente pigmentados no se puede visualizar la lesión en su espesor total.[124]

La BMU permite el completo estudio de las masas pigmentadas iridianas, sus patrones de reflectividad y relaciones con estructuras vecinas, como la rotura del EPI, presencia de línea hipoecogénica superficial, cierre angular, contacto endotelial, presencia de quistes o afectación del cuerpo ciliar o coroides.[99,100,102]

Ante la duda diagnóstica o con fines pronósticos se puede realizar una PAAF. Sin embargo, la fiabilidad de dicha prueba es variable por la heterogeneidad del propio tumor.[135,136] El conocimiento del tipo celular y perfil genético permiten ajustar el pronóstico.[137]

1.2.3.3.3. Diagnóstico de los melanocitomas de iris

Los **melanocitomas de iris** son masas pigmentadas benignas compuestas por células poliédricas, densamente pimentadas. Se presentan sobre los 30 años.[138] Son masas poco frecuentes, aunque el su frecuencia aumenta en pacientes muy pigmentados y en el sexo femenino. Suelen ser masas estables asintomáticas, aunque a los 10 años un 48% de los casos pueden crecer, un 63% pueden crear siembras, cavitarse y dispersar pigmento al ángulo irido-corneal[92] provocando aumentos de la PIO hasta en un 11% de los pacientes de difícil manejo terapéutico (glaucoma melanomalítico).[139] También pueden presentar hipema, corectopia, o glaucoma refractario,[139] por lo que deben ser observados estrechamente y si se documentan cambios

en el tamaño se debe descartar la presencia de un melanoma concomitante, ya que se ha demostrado su posible coexistencia.[105,139]

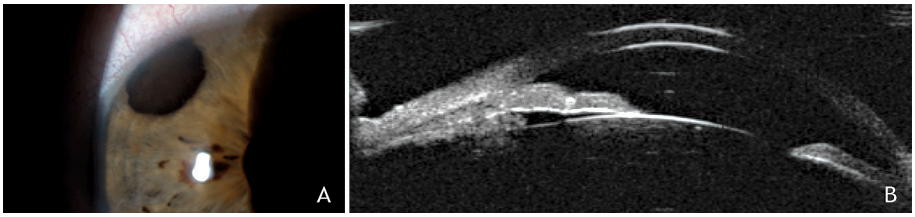


Figura 23: Paciente MC2. A: Fotografía con lámpara de hendidura de melanocitoma en raíz del iris donde se observa una lesión melánica nodular plana de límites muy bien definidos en periferia iridiana, con probable contacto endotelial. No vasos peri/intralesionales engrosados asociados visibles, ni alteraciones en el borde pupilar. **B:** imagen de BMU que muestra una lesión iridiana en raíz de iris en cuadrante temporal superior. Estructura interna regular y reflectividad medio-alta. Contacto endotelial que provoca cierre angular completo en esa zona. Límites posteriores con respecto a cuerpo ciliar muy precisos. No alteraciones de la línea EPI. Dimensiones: 2,72 X 0,82 mm en diámetros verticales y 4,10 X 0,80 mm en diámetros horizontales. Imágenes URQTIA.

1.2.3.3.4. Diagnóstico de las lesiones quísticas

En esta sección se incluyen también los quistes de sulcus y de cuerpo ciliar, con el fin de especificar todas las lesiones quísticas juntas.

–Diagnóstico de los quistes primarios del iris

Su etiología es desconocida. Se piensa que son consecuencia de un defecto en el desarrollo neuroectodérmico.[140]

Los **quistes del EPI** se producen por la separación de las dos capas epiteliales del EPI, con contenido seroso en su interior. Son estructuras globulares de color marrón que pueden transiluminarse (pupilares).[141,142] Suelen localizarse en el surco iridociliar (73%), en la zona media del iris (21%) o a nivel pupilar (3%).[143] Infrecuentemente se pueden separar del EPI y flotar en la cámara anterior o en el cuerpo vítreo (<1%).[143] Los quistes pupilares se pueden visualizar espontáneamente, aunque los de la zona media requieren dilatación para su diagnóstico. Al dilatarse pueden sobrepasar la línea de la pupila y adelantarse al iris.[144] Los quistes periféricos son difíciles de ver incluso con dilatación.[144] Un tercio de los quistes periféricos pueden ser multilobulados o múltiples,

alterando la morfología del ángulo en forma de pseudo *iris plateau*.[145–148] Si esto sucede en más de 180º se puede dar un glaucoma de ángulo cerrado.[145–149] Normalmente no requieren tratamiento.[144]

En BMU se observan como lesiones redondeadas localizadas en el EPI, con una pared iso o hiperecogénica y un contenido claramente hipoecogénico.[150]

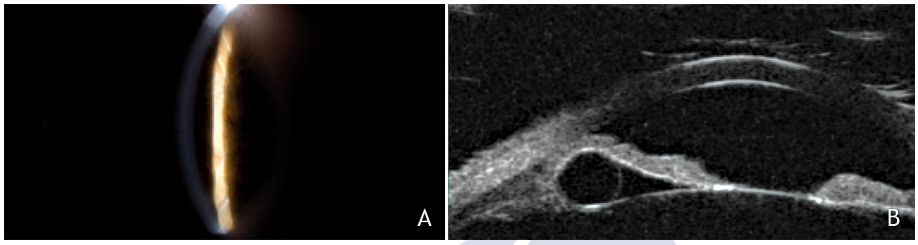


Figura 24: Paciente Q10. A: Imagen fotográfica con lámpara de hendidura con haz de luz donde se observa el abultamiento tenue del iris en el área temporal superior. Sobre las 10, de la zona afectada por el quiste de sulcus. **B:** Imagen de BMU correspondiente a la imagen A. Se encuentra un quiste en sulcus con paredes finas y contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. Línea del EPI normal. Se observa cierre angular focal. Imagen de la URQTIA.

Los **quistes del estroma del iris** constituyen alrededor de un 15% de los quistes primarios de iris. Suelen ser congénitos y se pueden observar desde los primeros meses de vida, aunque frecuentemente se manifiestan en la juventud. Están formados por tejido del EPI dentro del estroma iridiano. Dicho tejido se puede configurar en forma de vesículas que pueden protruir hacia la cámara anterior. Estos quistes pueden crecer y romper, dando lugar a iritis secundaria, dolor y glaucoma. En recién nacidos, los quistes congénitos pueden manifestarse en las primeras semanas de vida y producir fotofobia y buftalmos.[144] En estos casos, el pronóstico visual puede ser malo, al requerir múltiples cirugías para actuaciones terapéuticas para evitar la ambliopía. En adolescentes tienen un curso más benigno, necesitando tratamiento quirúrgico sólo en un 25% de los casos.[144]

En BMU se pueden observar como lesiones redondeadas en el área del estroma, con una pared iso o hiperecogénica y un contenido normalmente hipoecogénico.[151]

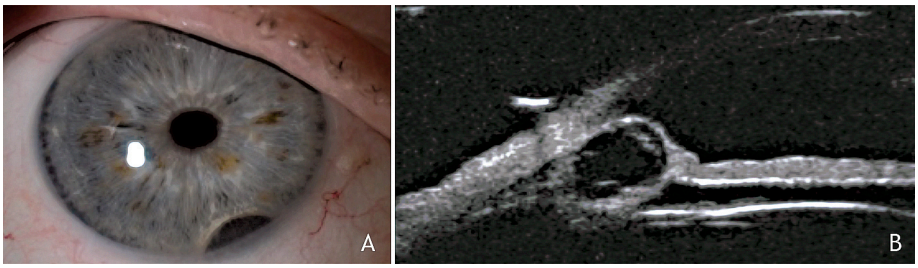


Figura 25: Paciente Q5. A: Fotografía de paciente con quiste estromal iridiano. Se observa una lesión tipo melanocítico periférica de bordes bien definidos, redondeada, sin tracción pupilar, con cierre angular y contacto endotelial. **B:** Imagen de BMU correspondiente con imagen A: Se observa un quiste en el estroma iridiano, con un centro hipoecogénico compatible con componente seroso, rodeado de una pared isoecogénica al resto del estroma iridiano. Se observa también protrusión de la línea, EPI. Se observa también cierre angular y contacto endotelial. No afectación del cuerpo ciliar. Posible contacto con la LIO. Imágenes URQTIA.

–Diagnóstico de los quistes secundarios del iris

Los quistes secundarios del iris son también masas pigmentadas vacías, con una etiología normalmente reconocible, como un traumatismo perforante, tras cirugía de segmento anterior o por un uso prolongado de agentes mióticos.

Los **quistes epiteliales** son más comunes. Suelen ser solitarios y unilaterales. Son producidos secundariamente a la invasión de tejido corneal o de la conjuntiva en el iris o cámara anterior tras un trauma perforante o una cirugía. Pueden aumentar de tamaño en fases iniciales y después estacionarse. También pueden alterar la estructura endotelial o del ángulo, dando lugar a descompensación corneal, glaucoma y uveítis secundaria.

Los **quistes perlados** son pequeñas lesiones sólidas, opacas y de color blanquecino, localizadas en el estroma del iris y no están en contacto con la entrada del traumatismo perforante. Son pequeños quistes de inclusión derivados de las células epiteliales corneales o de la conjuntiva en el estroma del iris. Como resultado, desarrollan un contenido seroso amarillento que contiene queratina y células descamadas. Suelen ser unilaterales y solitarios. Estos quistes se deben resecar para evitar un glaucoma mucogénico.[152]



Figura 26: Paciente Q3. Imagen de BMU de quiste perlado. Se observa una lesión de aspecto quístico con unas paredes de bordes de grosor intermedio y un contenido isoecogénico. No se observa la línea del EPI por sombra posterior, al igual que la lente intraocular, con la que se intuye que pueda haber contacto. Imágenes URQTIA.

Los **quistes secundarios a fármacos** son derivados de un uso prolongado de mióticos o prostaglandinas.

Los **quistes parasitarios** son típicos de la cisticercosis (*Taenia spp.)*.[153] Suelen ser no pigmentados y presentan una imagen pedunculada o sésil. Inicialmente pueden ser asintomáticos, aunque con el tiempo pueden producir iritis con hipopión. Es importante realizar un diagnóstico diferencial con el meduloepitelioma, que también puede producir quistes en cámara anterior y glaucoma neovascular.[112–114]

Los **quistes asociados a tumores** pueden retrasar el diagnóstico y tratamiento de las masas con potencial metastásico. Es importante recordar que tumores como el meduloepitelioma o los melanomas del iris o cuerpo ciliar pueden mostrar imágenes quísticas (Figura 27A).[114]

–Diagnóstico de los quistes de cuerpo ciliar

Los quistes intraepiteliales del cuerpo ciliar suelen suceder de manera espontánea y también están asociados a glaucoma de ángulo cerrado[114,147,149,151] o Neurofibromatosis 1[154] (Figura 27B).

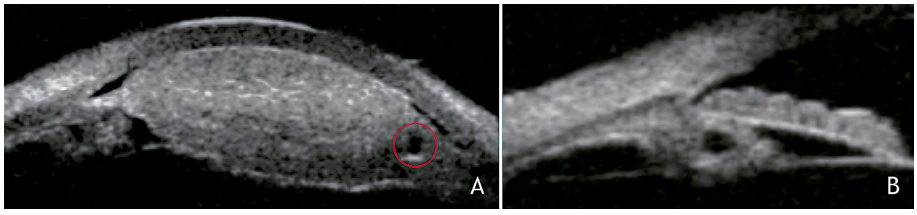


Figura 27: A: Paciente M12. Quiste en cuerpo ciliar en paciente con melanoma de iris y cuerpo ciliar. **B: Paciente Q4.** Imagen de BMU de lesión quística en cuerpo ciliar, con paredes isogénicas de aspecto grueso bien definidas y contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. La línea del EPI es normal. Imágenes URQTIA.

1.2.3.3.5. Diagnóstico de otras masas iridianas que incluir en el diagnóstico diferencial de los melanomas de iris

Dentro de otras masas de iris que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son los leiomiomas, hemangiomas, algunos sarcomas, como el leiomiosarcoma o el rabdomiosarcoma, el neurofibroma, el xantogranuloma juvenil, otros tumores del EPI, y otros tumores secundarios como los plasmocitomas, las metástasis, los linfomas, o el pseudotumor inflamatorio.

Las **metástasis** son los tumores intraoculares más frecuentes.[162] Las localizaciones más frecuentes de las metástasis en el globo ocular son: la coroides (88%), especialmente en el polo posterior, el iris (9%) y el cuerpo ciliar (2%),[46,80,144,163] de ahí que las introduzcamos principalmente en el diagnóstico diferencial de las masas pigmentadas iridianas en el presente estudio. Ocurren más frecuentemente por tumores primarios de mama en mujeres y pulmón en varones, aunque también pueden suceder por enfermedades malignas del tracto gastrointestinal, hígado, tiroides o testículos. [164] Sin embargo, hasta en un 32% de los casos la metástasis ocular es la forma de presentación de un cáncer no diagnosticado.[162] Las metástasis concomitantes en cerebro o en pulmón son frecuentes también, por lo que estaría indicada la asociación de pruebas de imagen en estas localizaciones.

Clínicamente, se presentan en biomicroscopía como masas pigmentadas nodulares de coloración rosácea-amarillenta, solitarias o multifocales. Suelen ser unilaterales. Un 50% de los pacientes pueden cursar de manera asintomática o pueden cursar con glaucoma secundario, hipema, uveítis anterior o pseudohipopión. La BMU puede demostrar reflectividad interna alta y estructura interna irregular.[165] La biopsia por aspiración con aguja fina de la lesión del iris puede ayudar al diagnóstico en el caso de que la imagen y la evolución rápida no sean lo suficientemente evidentes.

El tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambos puede lograr el control local del tumor. Sin embargo, el pronóstico de supervivencia tras una metástasis de iris y cuerpo ciliar es pobre.

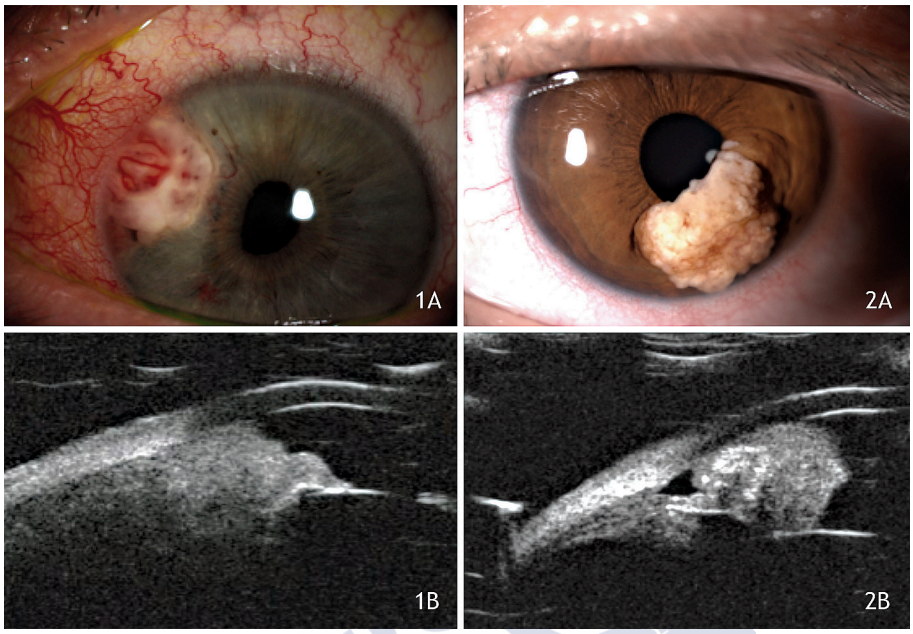


Figura 28: Pacientes con metástasis. **PACIENTE MT1:** Tumor primario: Adenocarcinoma pulmonar. **1A:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura. Se observa lesión amelanótica vascularizada de 9 a 10:30 horas, con importante componente de hiperemia conjuntival. **1B:** Imagen de BMU: se objetiva afectación irido-cilio-coroidea con irregularidad interna debido a quistes pequeños intralesionales. **PACIENTE MT 2:** Tumor primario: carcinoma ductal infiltrante mamario. **2A:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura. Se observa lesión amelanótica multinodular que ocupa tres horas de iris, de 3:30 a 6:30, que altera la arquitectura del iris circundante. La masa es de aspecto, irregular y produce cierre angular y vasos centinela esclerales. **2B:** imagen de BMU vertical donde se observa una lesión tipo nodular-masa, con un contorno y estructura interna irregulares, rotura de la línea del EPI y contacto con la cápsula anterior del cristalino. Se objetiva contacto endotelial y quistes intralesionales, sin cierre angular, ni infiltración del cuerpo ciliar. Las dimensiones mediante BMU son 3,77 x 2,80 mm en dimensiones verticales. Imágenes URQTIA.

El **leiomioma** es un tumor derivado de las fibras musculares lisas. Estas fibras se encuentran, fundamentalmente, en el esfínter y en el músculo dilatador del iris. Al presentar los melanocitos, la cresta neural y el neuroectodermo un origen embriológico común pueden surgir dificultades en el diagnóstico diferencial, tanto clínico como histológico, con el melanoma amelanótico.[155] En la mayoría de las ocasiones, se presenta como una masa hipopigmentada pediculada o

lobulada que afecta al esfínter inferior, más frecuentemente en mujeres jóvenes, aunque también puede presentarse como una lesión difusa y plana.[108,155,156]

El **rabdomiosarcoma** es un tumor maligno derivado de las células musculares, que según Shields *et al*[156] puede ser considerado un subtipo de meduloepitelioma bien diferenciado. El rabdomiosarcoma orbitario es el tumor orbitario maligno más frecuente de la infancia, aunque su localización en el iris es menos frecuente. El rabdomiosarcoma intraocular se presenta como una masa carnosa amarillenta-rosácea que surge del estroma del iris y cuerpo ciliar, no encontrándose casos descritos en la coroides.[80,157,158]

El **neurofibroma** es muy típico en pacientes diagnosticados de neurofibromatosis tipo I y clínicamente es muy difícil de diferenciar del melanoma amelanótico. Se deben diferenciar de los nódulos de Lisch típicos de la neurofibromatosis, que no tienen potencial maligno. Son lesiones iridianas bilaterales múltiples y superficiales en vez de profundos en el estroma como los neurofibromas.[80]

El **hemangioma** es una entidad extremadamente rara en el iris, y suele ser confundida con el xantogranuloma juvenil u otro tipo de granulomas. Se pueden clasificar en racemosos, capilares o cavernosos. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con una variz iridiana. El diagnóstico diferencial con melanoma del iris es menos complejo por el color y la morfología arbitraria de la masa.

Los **xantogranuloma juveniles** son lesiones mal definidas de color amarillento o grisáceo de forma nodular o tipo engrosamiento difuso. Ocurren también en la infancia. Anátomo-patológicamente muestran un infiltrado inflamatorio difuso con histiocitos cargados de lípidos y células gigantes de Touton.[80,159]

Los **linfomas** localizados en el iris pueden ser variantes tipo B o T y sus manifestaciones clínicas son muy variables, desde indolentes hasta muy agresivos. Estos últimos producen un engrosamiento del estroma iridiano, con un pseudohipopión e hipema. Siempre se debe realizar una evaluación sistémica porque puede estar en relación con un linfoma sistémico.[80] Suelen tener buena respuesta quimioterápica o radioterápica.[80]

Los **plasmocitomas**[160,161] son colecciones de células plasmáticas monoclonales que pueden aparecer de modo aislado (plasmocitomas solitarios) o bien en el contexto de un mieloma múltiple. Son infrecuentes y muestran un amplio rango de diferenciación pudiendo ser imposible distinguir los benignos (plasmocítico y plasmoblástico) de los malignos (anaplásicos) sin la ayuda de métodos inmunohistoquímicos que demuestren monoclonalidad para cadenas ligeras en el componente de células plasmáticas proliferantes.

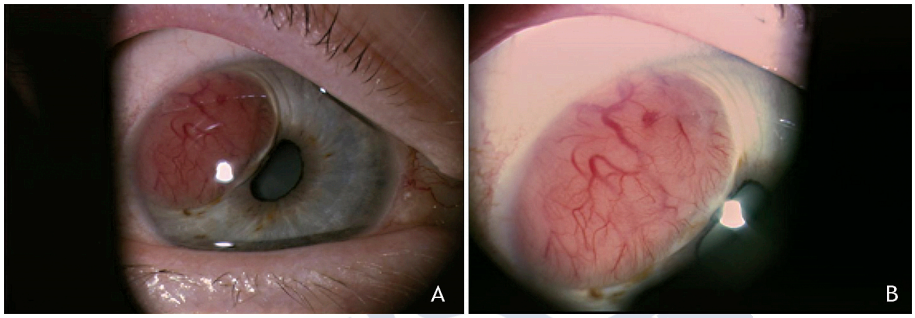


Figura 29: Paciente con mieloma múltiple que presenta lesión en iris de reciente evolución. Imágenes de fotografía con lámpara de hendidura. Lesión rosácea nodular de bordes suaves, vascularizada, no translucente. Imagen cedida por Dr Krema, *Princess Margaret Cancer Center*.

1.3. BIOMICROSCOPÍA ULTRASÓNICA

1.3.1. Conceptos básicos

El **sonido** es la sensación percibida como respuesta a la difusión de una onda elástica producida por la vibración en un cuerpo.

Los **ultrasonidos** se definen, como una serie de ondas mecánicas, generalmente longitudinales, originadas por la vibración de un cuerpo elástico (cristal piezoeléctrico) y propagadas por un medio material (tejidos corporales), cuya frecuencia supera a la del sonido audible por el humano: 20.000 ciclos/segundo o 20 kilohertzios (KHz).

La **ecografía** es una técnica de imagen basada en la emisión y la recepción de ondas ultrasónicas. Las modificaciones que sufren las ondas sonoras al atravesar un medio físico se traducen en una imagen que refleja la estructura ultrasónica del medio estudiado.

La **BMU** es una técnica ecográfica que utiliza ultrasonidos de alta frecuencia (40-100 MHz) y resolución, para analizar en tiempo real y de forma bidimensional, las estructuras anatómicas del segmento anterior ocular.[166,167]

1.3.1.1. Características de una onda ultrasónica

Las **ondas sonoras** se crean por disturbios mecánicos de comprensión *y* rarefacción en un medio fluido y se transmiten en línea recta en forma de ondas de presión. Los medios fluidos están conformados por una colección de moléculas en movimiento continuo aleatorizadamente y son el medio ideal de transmisión de los ultrasonidos. Así, un aumento de la presión en un medio fluido provoca una *compresión* de las moléculas que lo componen y el posterior cese de la presión produce una expansión de dichas moléculas, que recrea el espacio inicial previo a la fase de compresión, efecto conocido como *rarefacción.* Este proceso se repite sucesivamente en ciclos de presión.

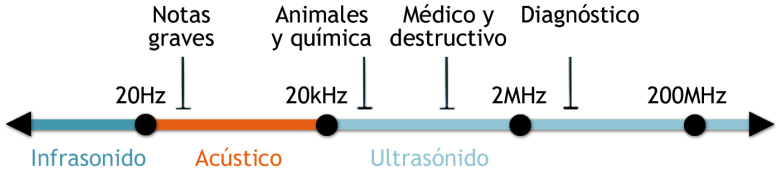


Figura 30: Imagen de una onda especificando el concepto de longitud de onda. Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificado).

Las ondas ultrasónicas pueden desplazarse por el medio en forma de ondas longitudinales (las partículas vibran en la dirección de propagación de la onda), transversales (las partículas vibran perpendicularmente) o de superficie (los movimientos de las partículas forman elipses en un plano paralelo a la dirección de propagación y perpendicular a la superficie). Sin embargo, en Oftalmología, sólo estudiamos las ondas longitudinales.

La **frecuencia de una onda** de ultrasonidos consiste en el número de ciclos o de cambios de presión que ocurren en un segundo. La frecuencia se cuantifica en ciclos por segundo (Hz). La frecuencia está determinada por la fuente emisora del sonido y por el medio a través del cual está viajando. Aunque los ultrasonidos pueden propagarse por un medio gaseoso, su aplicación diagnóstica en Medicina se limita a su utilización en medio líquido y sólido.

Cuando la energía acústica interactúa con los tejidos corporales, las moléculas tisulares son estimuladas y la energía se va transmitiendo contiguamente a través de las moléculas del medio, generando ondas longitudinales de energía acústica a través de los tejidos.

La **longitud de onda (λ)** es la distancia entre el punto más alejado de la onda con respecto al punto de equilibrio o medio y el siguiente punto más alejado. La longitud de onda se obtiene al dividir la velocidad de propagación entre la frecuencia de la onda.

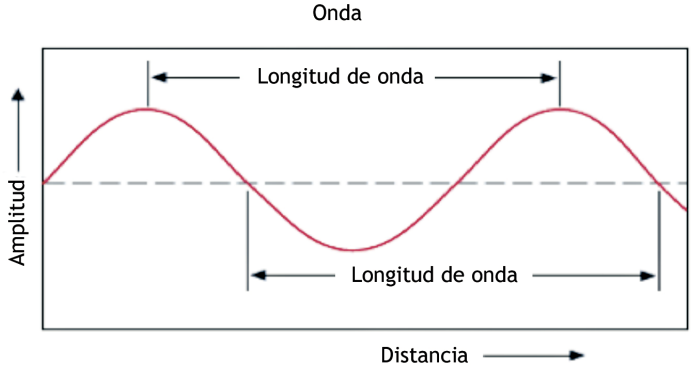


Figura 31: Imagen de una onda especificando el concepto de longitud de onda. Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificado).

El **período de oscilación** de una onda es el mínimo lapso empleado por la onda en completar una longitud de onda. El período es inverso a la frecuencia.

La **amplitud de una onda** es la distancia entre el punto más alejado de una onda y el punto de equilibrio o medio. En ondas sonoras, la amplitud normalmente se mide en decibelios (dB). Es una unidad de medida relativa, es decir, representa la relación entre dos señales acústicas en base a un logaritmo de base 10 del cociente entre dos amplitudes sonoras o presiones. En la comparación de las magnitudes se emplea a menudo como magnitud de referencia un valor convenido muy bajo: el umbral mínimo de percepción del sonido en el ser humano, que se le asigna el valor de 0 dB. Por tanto, el decibelio no es un valor absoluto, sino que expresa cuantas veces más o menos es la amplitud de un sonido determinado en relación con el umbral de percepción del sonido en el ser humano. Un bel equivale a 10 decibelios y representa un aumento de potencia de 10 veces sobre la magnitud de referencia. Así, dos belios, al ser una variable logarítmica, representan un aumento de cien veces en la potencia y tres belios equivalen a un aumento de mil veces, sucesivamente.

1.3.2. Propiedades físicas de los ultrasonidos

Cuando los ultrasonidos atraviesan los tejidos oculares, existen tres propiedades fundamentales que afectan su transmisión: reflectividad, velocidad del sonido y atenuación.

1.3.2.1. Descomposición de la energía de los ultrasonidos.

Las ondas de ultrasonido se propagan en un material ideal con propiedades elásticas uniformes. Cualquier material con propiedades elásticas no homogéneas provocará una atenuación en la onda ultrasónica, de manera que sea parcialmente reflejada (reflexión), parcialmente transmitida (refracción) y parcialmente absorbida (calor). La dispersión contribuye a la atenuación al redireccionar la energía ultrasónica fuera del eje del haz de ultrasonido.

La energía reflejada es la base de la imagen por ultrasonidos. La onda sonora que se refleja en un medio y retorna hacia la fuente emisora

(transductor) se denomina **eco** y su intensidad se relaciona con las características de la onda y con la impedancia acústica del medio.

La **impedancia acústica** es la resistencia que opone un medio a las ondas que se propagan por el. La impedancia es el producto de la velocidad de la onda de sonido en un medio por la densidad de dicho medio.[168] En la unión de dos medios de distintas impedancias acústicas se crea una **interfase acústica** (superficie de separación).

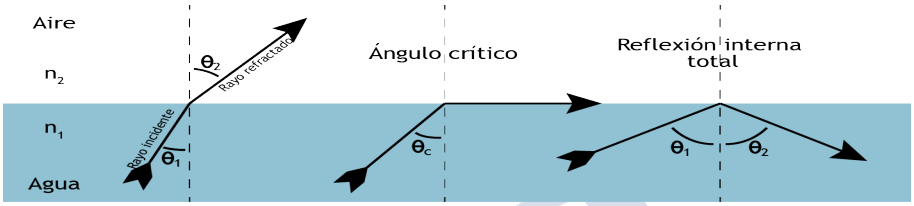


Figura 32: Imagen de una onda especificando el concepto de refracción, ángulo crítico y reflexión. Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificado).

La **reflexión** consiste en el cambio en la dirección de una onda al encontrarse con una interfase acústica.

– Si la reflexión es total la onda no atraviesa ningún medio.

– Cuanto mayor es la diferencia entre los dos medios, mayor impedancia acústica, mayor será el eco; se verá hiperecogénico.

– Si la diferencia en la impedancia acústica es pequeña, se producirá un eco débil; se verá hipoecogénico.

– Cuando dos materiales tienen la misma impedancia acústica, no se produce un eco; se verá anecogénico (Figura 33).

– Cuando las interfases son irregulares como sucede, por ejemplo, en los procesos ciliares, se originan ecos débiles; hipoecogénicos.

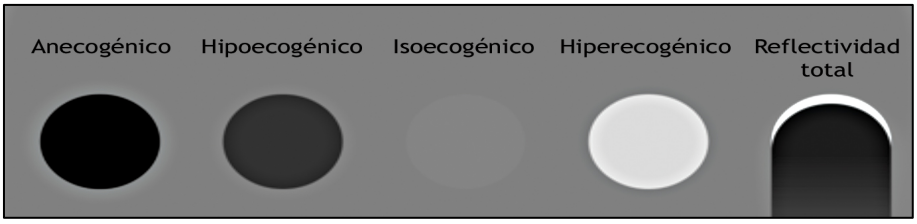


Figura 33: Imagen de las diferentes gamas de grises que se pueden ver en una ecografía según su grado de ecogenicidad: anecogénico, hipoecogénico, isoecogénico, hiperecogénico, y reflectividad total. Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificada).

La **refracción** es la modificación en la dirección y velocidad de una onda al cambiar el medio en que se propaga. Ocurre cuando una onda de sonido se dirige oblicuamente hacia una interfase de dos medios con distintas velocidades de propagación del sonido.

– Si en el segundo medio, la velocidad del sonido es mayor que en el primero, la onda es refractada, alejándose de la perpendicular.

– Por el contrario, si la onda de sonido viaja de un medio de mayor a otro con menor velocidad de transmisión de sonido, la onda transmitida se acercará a la perpendicular.

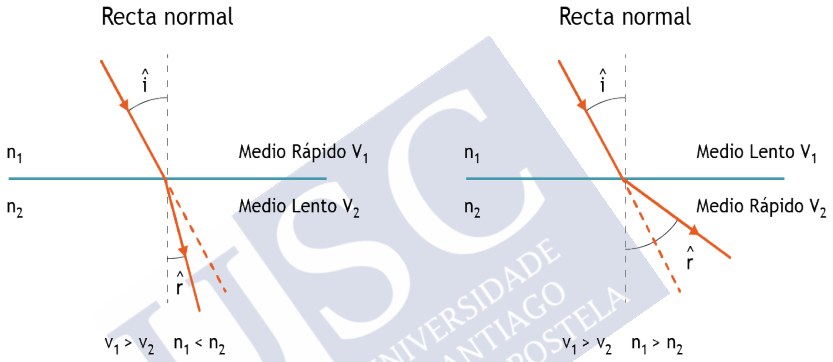


Figura 34: Imagen de los fenómenos de refracción, que representan la modificación de la dirección de una onda al cambiar de medio según el segundo medio (imagen inferior) posea una velocidad de transmisión del sonido A: mayor; B: menor que la velocidad de transmisión del sonido en el medio previo (imagen superior). Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificada).

1.3.2.2. Velocidad de propagación del sonido.

La velocidad de propagación del sonido a través de los tejidos varía dependiendo del tipo y características del material que atraviese. Los factores que determinan la velocidad del sonido a través de una sustancia son la densidad y la compresibilidad. Estos dos términos se refieren a la cantidad y distancia entre las moléculas, respectivamente; la velocidad es directamente proporcional a la densidad e inversamente proporcional a la compresibilidad del tejido. Los materiales con mayor densidad y menor compresibilidad transmitan el sonido a una mayor velocidad.[169]

Los tejidos blandos del organismo están compuestos fundamentalmente por agua, que es muy compresible en relación con

medios solos, y en ellos la velocidad del sonido es muy similar a la del agua. Así, a 37ºC, la velocidad del sonido en el agua es de 1524 m/sg, en esclera 1622 m/sg, en iris 1542 m/sg y en la córnea oscila entre 1550 y 1620.[168,169]

1.3.2.3. Atenuación del haz de ultrasonidos

Mientras las ondas ultrasónicas se propagan a través de las diferentes interfases tisulares, van perdiendo potencia y su intensidad disminuye progresivamente a medida que inciden estructuras más profundas (atenuación secundaria a la absorción o dispersión). La atenuación depende de 3 factores: la absorción del haz, la dispersión y la refracción.

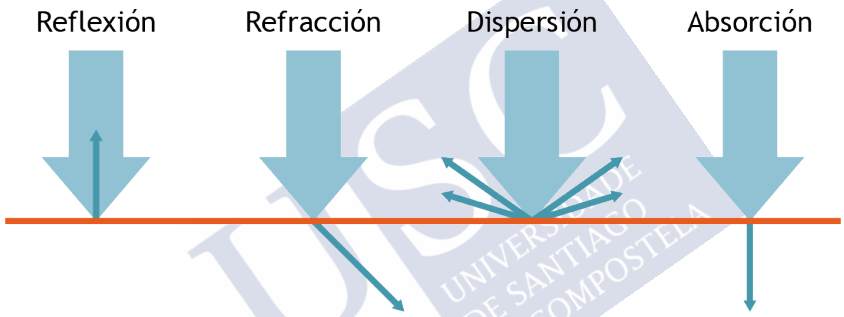


Figura 35: Imagen esquemática de los fenómenos de reflexión, refracción dispersión y absorción. Imagen de libre uso de *Wikimedia Commons* (modificada).

La **absorción** involucra la transformación de la energía acústica en calor y se debe a que la vibración de las moléculas es frenada por las fuerzas de fricción. Finalmente, toda la energía acústica se degrada a energía térmica en virtud de dicho proceso.

La **dispersión** es una consecuencia de la refracción y reflexión de la luz. Cuando las interfases acústicas son menores a la longitud de onda de haz de ultrasonidos, se produce fenómeno de dispersión y se descompone en sus diferentes longitudes de onda, dispersándose en diferentes ejes con respecto al eje de la onda original de ultrasonido contribuyendo así a la atenuación. Sólo una parte de los ecos producidos por la dispersión van a alcanzar el transductor ya que en su mayoría se van a absorber por los tejidos o bien toman una dirección que los aleja de este.

Por lo tanto, la atenuación depende de la estructura interna de cada tejido, y para cada tejido existe un **coeficiente de atenuación** que se expresa en dB/mm. Además, para un mismo tejido, la atenuación es mayor cuanto mayor es la frecuencia del haz ultrasónico, por ello con ultrasonidos de alta frecuencia, como la BMU, la penetración está muy limitada.

En el ojo, el colágeno juega un papel fundamental en la atenuación. La esclera posee bandas de colágeno densamente superpuesto por lo que posee un alto coeficiente de atenuación (4,2 dB/mm a 50 MHz), mientras que la matriz extracelular de la córnea es menos densa y contiene abundantes compuestos sulfatados que le proporcionan un menor coeficiente de atenuación (1,3 dB/mm a 50 MHz).[168]

Los líquidos son considerados como no atenuadores. Sin embargo, el hueso y el aire atenúan la energía acústica de manera importante. Dado el componente principal del ojo es el agua y que no posee tejido óseo o gaseoso, la ecografía es un método de diagnóstico por imagen muy conveniente.

Por lo tanto, podemos concluir que la intensidad de los ecos que retornan se ve alterada por diferentes factores:

- El ángulo de incidencia del sonido sobre la interfase
- El tamaño, forma y uniformidad de las interfases acústicas
- La absorción, dispersión y refracción de la onda de ultrasonido
- La diferencia entre interfases

En resumen, las frecuencias utilizadas en la ecografía convencional para el diagnóstico oftalmológico se sitúan en el rango de 8 a 10 MHz. Estas frecuencias, más altas que en otras modalidades de ecografía como la hepática o la pediátrica, producen mayor atenuación del ultrasonido, menor penetración, pero también longitudes de onda corta (menores a 0,2 mm), que permiten una buena resolución de las estructuras tisulares oculares y orbitarias, similar a lo que ocurre, por ejemplo, en ecografía tiroidea. En las frecuencias utilizadas en la BMU (40-50 MHz), se aumenta más la atenuación, disminuye la penetración, pero se mejora notablemente la resolución.

1.3.3. Componentes de un sistema de ultrasonidos

El ecógrafo consta básicamente de tres componentes principales:
- El transductor que genera la onda (pulso) y la recoge (eco)
- Un sistema de modificación de la señal
- Un sistema de visualización

1.3.3.1. Sonda-Transductor

El cristal piezoeléctrico es el elemento del ecográfo que permite convertir la electricidad en vibraciones mecánicas y estas de nuevo en electricidad de nuevo. El cuarzo es un ejemplo de un cristal piezoeléctrico natural. Los cristales de cuarzo están hechos de átomos de silicio y oxígeno. En el cuarzo, los átomos de silicio tienen una carga positiva y los átomos de oxígeno tienen una carga negativa. Normalmente, cuando el cristal no está bajo ningún tipo de estrés externo, las cargas se dispersan uniformemente en las moléculas a través del cristal. Pero cuando el cuarzo se modifica mecánicamente, el orden de los átomos cambia ligeramente. Este cambio causa que las cargas negativas se acumulen en un lado y las cargas positivas se acumulen en el lado opuesto. Cuando se realiza un circuito que conecta un extremo del cristal con el otro, se puede utilizar esta diferencia potencial para producir corriente. Por otro lado, una corriente eléctrica puede cambiar la forma del cristal.

Básicamente, el cristal piezoeléctrico estimulado por energía eléctrica sufre una vibración mecánica que genera un haz de ultrasonidos longitudinal. Este haz de ultrasonidos se propaga a través de los tejidos, modificándose según la refracción, refracción y absorción de los mismos. Así, el cristal piezoeléctrico recibe los ecos que regresan (vibración mecánica) y los transforma a una señal eléctrica. Este proceso se repite constantemente, sucediendo con una alta frecuencia de ciclos por segundo, que dará la resolución de la imagen. Cada uno de los pulsos recibidos y digitalizados pasan a la memoria gráfica, se ordenan, se procesan y son presentados en forma de puntos brillantes en el monitor, donde se emiten secuencias de al menos 20 barridos tomográficos por segundo para ser visualizados como una imagen en tiempo real.

1.3.3.2. Modificación de la señal

El haz de ultrasonidos modificado tras su interacción con los tejidos oculares (modificado por la refracción, reflexión y absorción) regresan al cristal piezoeléctrico, que lo vuelve a convertir en electricidad. Sin embargo, esta señal eléctrica es muy débil y debe procesarse para poder interpretarla. El procesamiento de la imagen implica diferentes fases como la amplificación, compensación, compresión, demodulación y exclusión. El más importante de todos ellos es la amplificación.

En ecografía ocular, la amplificación se realiza de manera lineal, logarítmica o en forma de S. En la amplificación lineal, la señal obtenida se magnifica de forma aritmética, por lo tanto, es la representación exacta y proporcional hasta un cierto nivel a partir del cual ya no es posible conocer directamente su valor. En la amplificación logarítmica se disminuye la amplitud de los ecos elevados, por lo que se permite visualizar un gran rango de intensidad de eco simultáneamente en la pantalla y se pueden apreciar mejor los ecos de poca intensidad, pero pierde capacidad de detectar diferencias pequeñas entre señales de eco. La amplificación en forma de S, desarrollada por Ossoinig,[47] combina las ventajas de ambos tipos de amplificaciones, mejorando notablemente la diferenciación tisular.

Dos aspectos importantes modificables al momento de la adquisición de la imagen y que influyen en la misma son la penetrancia y la ganancia.

1.3.3.3. Resolución-penetrancia

La **resolución** es la distancia mínima entre dos puntos para que estos sean detectados como puntos independientes. Al utilizar un haz de ultrasonidos, la unidad de medida es la longitud de onda del haz, por ello, no podremos diferenciar dos puntos cuya separación sea menor que la longitud de onda.

El **radio de enfoque** (radio de la circunferencia que proyecta una fuente al incidir sobre una superficie no transparente a esa onda) de una onda es proporcional a la longitud de la onda. Es decir, aumentando la frecuencia (disminuyendo longitud de onda) podemos conseguir un "punto" más fino, concentrando toda la energía en menos superficie y mejorando la resolución.

La **resolución axial** o lineal de un sistema de ultrasonidos es la separación mínima detectable entre dos puntos situados axial o

longitudinalmente a la dirección de la onda de sonido para que produzcan dos señales independientes. Así, en ecografía oftalmológica convencional (10 MHz), la resolución axial es de 190 μm, y en los sistemas de ultrasonidos de 50 MHz es de 37-50 μm.[168]

La **resolución lateral** es la capacidad para distinguir entre dos ecos procedentes de dos puntos que están colocados uno al lado del otro, en dirección perpendicular al haz de ultrasonido. Los factores que afectan la resolución lateral son: la anchura del haz de ultrasonido, la frecuencia y la densidad de escaneo.

La **resolución espacial** o del detalle del sistema de ultrasonidos es la combinación de la resolución axial y lateral del sistema. La resolución lateral es la que más afecta a la resolución espacial.

La **resolución** de **contraste** del sistema de ultrasonidos es la capacidad del sistema de identificar dos puntos adyacentes que tienen diferentes intensidades. Determina la diferencia de amplitud que deben tener dos ecos antes de ser asignados a diferentes niveles de gris.

En ecografía, siempre existe un balance constante entre resolución y penetrancia:

– La ecografía convencional (8-10 MHz), con una resolución lateral y axial de unos 0,5 mm y 0,2 mm respectivamente, permite una penetración de 5 cm.

– La BMU, carácterizada por sus transductores de alta frecuencia (40-100 MHz), permiten una resolución axial y lateral de 37-50 μm, con una penetración máxima de 5x5 mm.[169]

1.3.3.4. Ganancia

Para compensar la pérdida global de intensidad de la señal debida a la atenuación, los ecógrafos disponen de la ganancia global, que es un sistema de amplificación de la señal ecográfica que aumenta de forma artificial todos los ecos que recibe, independientemente de la profundidad de origen, añadiendo artificialmente unos decibelios determinados a los ecos recibidos (no afecta a la energía de emisión de los ultrasonidos). Se expresa en decibelios (dB), que representan unidades de intensidad ultrasónica.[110] Al aumentar la ganancia al máximo, aumenta la sensibilidad del sistema para la recepción de las señales más débiles pero además aumenta el ruido, por lo que se observan imágenes menos nítidas. En

contra, al descender la ganancia del sistema, restringimos la onda de retorno, por lo que estamos seleccionando los ecos de mayor intensidad. La mayor resolución de las ondas se localiza en el centro de las mismas, que es donde se encuentra la mayor intensidad, por lo tanto, al disminuir la ganancia, se aumenta la resolución lateral y longitudinal del sistema, de ahí que se recomiende la menor ganancia posible que permita una adecuada adquisición de las imágenes de las diferentes interfases a estudiar.[110]

La manera de aumentar la ganancia de una manera selectiva en distintos segmentos o en distintas profundidades es a través de la **curva de la ganancia en el tiempo**. Su ajuste se realiza generalmente a través de un control de deslizadores que permite regular la ganancia por segmentos. Este ajuste, que se realiza de una manera selectiva, permite ampliar las señales que llegan de estructuras más profundas o de aquellas que se encuentran detrás de una interfase con alta impedancia. Del mismo modo, permite disminuir aquellas señales que provienen de interfaces más superficiales y, por lo tanto, más intensas.

1.3.3.5. Sistemas de visualización

Consisten en monitores que permiten la visualización de las imágenes ecográficas a tiempo real en escalas de grises, tras el procesamiento de la imagen.

1.3.4. Modos ecográficos

1.3.4.1. Modo A (Amplitud)

La ecografía A utiliza un solo haz de ultrasonidos y la información recogida es representada en gráficas (imagen unidimensional). El eje horizontal representa la distancia de los ecos, que depende del tiempo requerido por la onda de ultrasonido para alcanzar una determinada interfase y del tiempo que invierte el eco en regresar a la sonda. El eje vertical representa la amplitud de los ecos. Conociendo la velocidad del sonido del medio del que se reciben los ecos y el tiempo transcurrido entre dos puntos, se puede conocer la distancia entre ellas mediante la fórmula (distancia = velocidad x tiempo). Ossoinig[47,170] desarrolló el modo A que emplea una amplificación acústica en forma de S única y una sonda de 8 MHz.

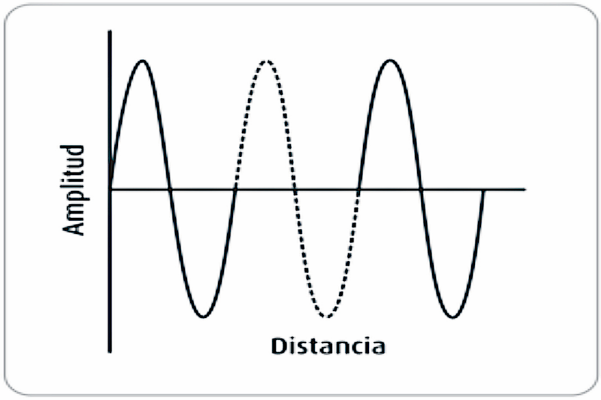


Figura 36: Imagen esquemática de la amplitud de los ecos (eje vertical) y de la distancia de los ecos (eje horizontal). Imagen de *Wikimedia Commons* (modificada).

1.3.4.2. Modo B (Brillo)

La ecografía en modo B es el formato más utilizado y conocido. Se utilizan múltiples haces emitidos secuencialmente por un transductor oscilante y se obtienen imágenes bidimensionales en movimiento. El brillo del punto es proporcional a la amplitud del eco y la posición al tiempo de recepción. El conjunto de los puntos reproduce un corte anatómico de la región examinada. Cuanto mayor sea el rango o el número de escala de grises que puede mostrar un aparato, mayor será la capacidad de éste de cuantificar diferencias en la intensidad de los ecos.[171]

Ossoinig protocolizó la exploración ecográfica para facilitar la interpretación de las imágenes adquiridas:[47,170]

–Realización de un estudio topográfico (modo B) para analizar anatómicamente las estructuras oculares.

–Realización de un estudio cuantitativo (modo A) para analizar su estructura histológica.

–Ecografía cinética (modo M), para explorar el movimiento de las estructuras intraoculares. Aunque se define como el modo M de movimiento, realmente es una variante del modo B, para obtener imágenes bidimensionales en movimiento.

1.3.4.3. Ecografía Doppler

El efecto Doppler[171] es el cambio en la frecuencia de una onda de sonido que atraviesa un medio cuando interacciona con un elemento que se encuentra en movimiento. La ecografía doppler es una variedad de la ecografía tradicional, en la que aprovechando el efecto Doppler, permite analizar la dirección y velocidad del flujo de las estructuras vasculares que atraviesan los tejidos.[172] Si el elemento en movimiento se dirige hacia el transductor, la frecuencia del eco que retorna es mayor que la frecuencia emitida. Por el contrario, si el elemento en movimiento se dirige en dirección opuesta al transductor, la frecuencia del eco que retorna es menor que la emitida. A mayor velocidad del flujo vascular, mayor será la diferencia entre las frecuencias emitidas y reflejadas. Con el Doppler color, si aumenta la frecuencia (el flujo se acerca a la sonda) se codifica en color rojo y si disminuye la frecuencia (se aleja de la sonda) se codifica en color azul. Las técnicas de ecografía Doppler color en Oftalmología se utilizan principalmente en Oncología Ocular.[50,173]

La frecuencia Doppler cae en el rango audible (entre 4-8MHz) y puede escucharse utilizando altavoces estéreo, produciendo un sonido pulsátil distintivo.

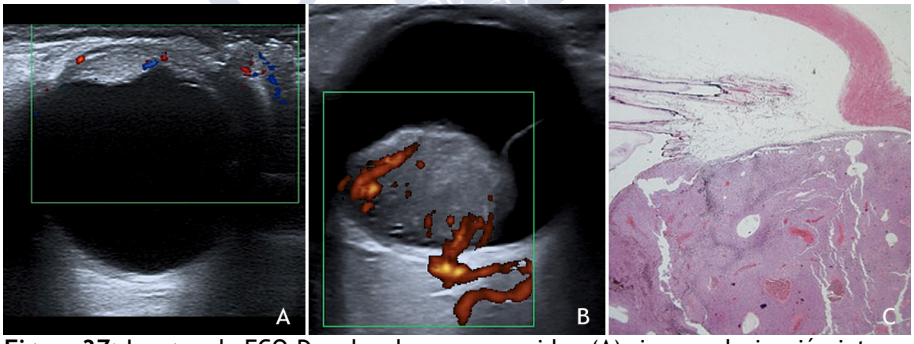


Figura 37: Imagen de ECO-Doppler de nevus coroideo (A) sin vascularización interna, melanoma coroideo (B) con vascularización interna y confirmación anatomopatológica de melanoma coroideo (C) de la masa analizada en la figura 37B. Imagen de URQTIA.

1.3.5. Historia de los ultrasonidos en Oftalmología

En 1880, los hermanos Jackes y Pierre Curie[174] demostraron que se podía crear una diferencia de potencial eléctrico mediante la presión mecánica de las superficies opuestas de un cristal de turmalina.[175] Este fenómeno se denominó efecto piezoeléctrico y es la base de la tecnología del ultrasonido. Sus primeras aplicaciones se realizaron durante la Segunda Guerra Mundial (Langevin y Chilowsky, 1916) para detectar submarinos mediante tecnología sonar y en el mundo de la industria (Firestone, 1942), como el reflectoscopio para detectar defectos dentro de estructuras sólidas.

Durante esa misma época, la comunidad científica se dio cuenta del potencial de diagnóstico de esta tecnología. En 1942, Dussik[176] los empleó para el estudio de los ventrículos cerebrales y Wild y Reid (1952) para el estudio de patología tumoral mamaria.[177,178]

En el área de la Oftalmología, el empleo de los ultrasonidos despertó un gran interés en dos aspectos fundamentales: la biometría ocular ante la falta de transparencia de medios y para el diagnóstico y seguimiento de los tumores intraoculares. En Oncología Ocular, en 1956 Mundt y a Hughes[175] usaron ojos porcinos para el estudio con una sonda de tipo A unidireccional de tumores mamarios implantados dentro del globo ocular y posteriormente con ojos de pacientes (melanomas y retinoblastomas). Otro hito en cuanto a la seguridad de la técnica fue el de Baum[179] en 1956 quién delimitó los límites de seguridad para los ultrasonidos en 1 watio/cm2 durante 5 minutos. Esta técnica se fue popularizando tras la aparición de la ecografía en modo B bidimensional con frecuencias de 15 MHz para el uso oftalmológico en 1958 gracias a Baum y Greenwood[180] con su lámpara de hendidura por ultrasonidos y en 1973 gracias a Bronson y Turner[181] con el modo B de contacto que evitó las incomodidades de la técnica de inmersión de la sonda de ultrasonidos en un medio líquido y permitió disponer de una visión real de las estructuras oculares. Ossoinig[170] en 1974, ante el número creciente de estudios sobre la ecografía oftalmológica, fue consciente de la necesidad de estandarizar los instrumentos y las técnicas para poder hacer que los resultados de las exploraciones fuesen comparables y reproductibles. Desarrolló, en primer lugar, la estandarización de ecografía en modo A, y después la amplió a la ecografía en modo B. Este concepto evolucionó a lo que hoy llamamos ecografía estandarizada. Actualmente,[171] se aplican en oftalmología cuatro tipos de

diagnóstico ultrasónico; biometría modo A para determinar la longitud axial del ojo y paquimetría corneal, modo A estandarizado para diagnóstico tisular, modo B diagnóstico y Eco Doppler.

1.3.5.1. Desarrollo de la BMU

El desarrollo de la BMU por Foster y Sherar[182–185] durante la década de los 80, y su introducción en la práctica clínica por Pavlin, Harasiewicz, Foster y Sherar en 1990 [166,167] cambió el concepto de la exploración de la parte anterior del globo ocular. La BMU permite el estudio de la córnea, iris, cristalino, ángulo camerular, e incluso esclera, úvea y retina anterior con una resolución casi microscópica y con unas imágenes bastante intuitivas. De ahí su nombre, parejo al del concepto de lámpara de hendidura por ultrasonidos, ya que son cortes sonoros de las estructuras oculares permiten ver u oír lo oculto tras las estructuras de la cámara anterior.

Los transductores con muy alta frecuencia ultrasónica (40-100 MHz), comenzaron a utilizarse por primera vez a mediados de los años 80 por Pavlin, Sherar, Foster y colaboradores, siendo estos transductores de polivinedeno difluor.[185] En 1989 apareció la primera imagen microscópica a través de un sistema de modo B a tiempo real con imágenes captadas con una sonda de 100 Mz,[184] consiguiendo una resolución de 36 μm tanto en dirección lateral como longitudinal. A finales de los 80 principios de los 90 se publicaron los primeros artículos sobre la estructura del globo ocular normal con BMU[166] y posteriormente se mejoraron los transductores a 50 y 80 MHz, ampliando el campo de exploración a 4,4 mm, lo que permitía una buena visualización de todo el segmento anterior y una alta resolución.[167,186] Las primeras imágenes clínicas se obtuvieron utilizando la técnica de inmersión descrita previamente por Coleman.[187] Posteriormente apareció la versión comercial (*Humphrey Instruments. Carl Zeiss Group*, diseñada por *Zeiss-Humphrey Inc.* (San Leandro, California)) desarrollada por Pavlin y colaboradores en Toronto.[95] Este modelo dispone de un transductor de 50 MHz, con una sonda de resolución axial y lateral de 50 μm y con campo de visualización de 5 x 5 mm. Iezzi *et al*[188] desarrollaron un programa informático donde los videos se computerizaron para sacar imágenes tridimensionales que permitieron mejorar la visualización de las relaciones espaciales entre las estructuras anatómicas del segmento anterior

y mejorar el campo de visión horizontal. Con la incorporación del ultrasonido doppler a la BMU, se consiguió cuantificar el flujo vascular en los tejidos oculares,[189] siendo esto especialmente relevante en el estudio de las masas pigmentadas tumorales.

1.3.6. Componentes de la BMU

Los componentes de la BMU son comparables a cualquier sistema de ecografía.[47,167,189]

– El transductor de alta frecuencia se mueve linealmente sobre el campo de exploración de 4-5 mm de amplitud emitiendo pulsos ultrasónicos de 40 a 100 MHz que se transmiten a través del tejido hasta unos 4-5 mm de profundidad, según la frecuencia.

– El eco ultrasónico reflejado desde los tejidos es recogido por el transductor para dar una nueva señal de radiofrecuencia.

– La compensación de la ganancia de tiempo es un mecanismo para compensar la pérdida de intensidad del ultrasonido en función de la distancia de la sonda o de la profundidad del tejido a estudiar para evitar que a iguales condiciones de diferencia de impedancia acústica se obtengan ecos de diferente amplitud. Así, esta señal eléctrica es amplificada según la profundidad donde se originó, permitiendo compensar la atenuación de las señales que provienen de estructuras situadas más posteriormente al lugar a estudiar.

– Una vez que la señal de radiofrecuencia ha sido procesada, es traducida a una señal en modo A, transferida a un convertidor de señales, y mostrada como puntos brillantes en un monitor.

1.3.7. Estructuras oculares visualizables con BMU

Los primeros estudios realizados en ojos sanos para el estudio de la normalidad en la BMU fueron realizados por Pavlin *et al*[186] Primero, definieron una serie de puntos de referencia fácilmente reconocibles, como el espolón escleral, procesos ciliares y la raíz del iris como referencia.

– Córnea: la máxima nitidez en la visualización de la córnea se consigue con transductores entre cerca de 100 MHz. La BMU podría tener resolución suficiente para realizar medidas de las distintas capas de la

córnea y detectar patologías como descompensaciones corneales o las incisiones quirúrgicas.[165]

– Esclera: la esclera se encuentra posteriormente a la cornea y se diferencia porque su mayor ecogenicidad. El espolón escleral ve como una banda hiperecogénica gruesa. Las diferentes ecogenicidades de la esclera, la epiesclera, el cuerpo ciliar y la coroides permiten su estudio.

– Cámara anterior: la cámara anterior puede visualizarse como una zona anecogénica que comprende de la superficie interna de la córnea a la superficie anterior cristaliniana.[165]

– Ángulo camerular: la resolución obtenida mediante BMU no consigue discriminar las estructuras visualizadas por gonioscopía, aunque permite el estudio de las estructuras angulares y la medición del ángulo (en grados de apertura angular y la distancia de apertura camerular). La línea de Schwalbe se localiza en la terminación de la línea hiperreflectiva de la membrana de Descemet.[165]

– Iris: el estroma iridiano se visualiza como una zona de ecogenicidad relativamente baja y contrasta con el EPI, que es una línea de alta ecogenicidad situada en la superficie posterior del iris, delimitándolo. El receso iridiano (zona de convergencia del iris y del cuerpo ciliar) y el borde pupilar pueden localizarse fácilmente mediante BMU. El sulcus ciliar se visualiza como el espacio comprendido entre la superficie anterior de los procesos ciliares y la superficie posterior del iris periférico. En pacientes sin patología el perfil iridiano es recto. El grosor del iris varía según la localización. de más grueso en el borde pupilar a más delgado en la raíz.[165] La BMU es útil para evaluar la estructura interna y para medir masas tumorales del iris, como nevus, melanomas de iris, o quistes iridociliares.[95,99,114]

– Cuerpo ciliar: los procesos ciliares poseen una configuración morfológica muy variable, acorde a su morfología.[165] Mediante BMU es posible visualizar *pars planitis*,[190] quistes iridociliares,[101] tumores del cuerpo ciliar[95] y extensiones intraciliares de tumores coroideos periféricos,[48] ciclodiálisis traumáticas,[191] y efusiones supraciliocoroideas.[192]

– Zónula: la superficie anterior de la zónula se visualiza como unas líneas de ecogenicidad media, que se extienden desde los procesos ciliares a la superficie del cristalino.[165,193]

– Segmento posterior: el área más anterior del vítreo, retina, coroides y esclera se pueden analizar con BMU, de ahí su utilidad para estudiar masas pequeñas. La hialoides posterior se define como una línea hiperecogénica de convexidad anterior y la coroides periférica, como una zona delgada de baja ecogenicidad debajo de la esclera. Bajo el área coroidea se observa una línea hiperecogénica que corresponde al EPR y a la membrana de Bruch.[165]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Con las premisas anteriores que sugieren que en el estudio y diagnóstico diferencial de las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica es fundamental, no sólo la exploración básica oftalmológica sino el estudio ultrasonográfico con la BMU de alta resolución, planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: la BMU puede aportar signos clave en el diagnóstico diferencial de las masas de segmento anterior y coroides periférica, que permiten una más sencilla y rápida diferenciación de las masas benignas y malignas, permitiendo un manejo terapéutico de estas lesiones de una manera más precoz, así como un mejor seguimiento post-tratamiento. Para intentar probar esta hipótesis, los objetivos específicos de esta tesis son:

– Estudiar retrospectivamente las masas benignas y malignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica analizadas en la URQTIA desde la disposición de la BMU.

– Describir la epidemiología, antecedentes personales y familiares, detalles de la exploración oftalmalmológica básica: MAVC, PIO, biomicroscopía y exploración funduscópica, así como describir los signos ecográficos mediante ecografía convencional y BMU de alta resolución.

– Comparar los signos de la exploración clínica y ecográfica en los pacientes con masas benignas y malignas con el fin de encontrar diferencias significativas que soporten el diagnóstico.

– Analizar las ventajas y limitaciones de la BMU para el seguimiento de las masas, incluído el período tras el tratamiento.

– Mejorar los protocolos de diagnóstico y seguimiento de las masas benignas o malignas según sus características clínicas y ecográficas basándonos en los criterios de riesgo de malignidad hallados en la presente tesis doctoral.

– Revisar los tratamientos realizados en los pacientes de la URQTIA para comprobar que nuestra actuación se correlaciona con las actuales publicaciones en cuanto a supervivencia y comorbilidad asociada.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. MÉTODOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. Diseño

El presente estudio se corresponde con un estudio longitudinal retrospectivo de casos consecutivos de cohorte única de tipo ***descriptivo****-analítico.*

3.1.2. Aspectos éticos y legales

Este estudio retrospectivo, observacional será llevado a cabo con un cumplimiento estricto del protocolo, adhiriéndose a las normas de buena práctica clínica y a la normativa actual de investigación que incluye la Ley 14/2007, de acuerdo con los principios derivados de la última versión de la Declaración de Helsinki y del Convenio de Oviedo.

Se dará cumplimiento en materia de protección de datos de carácter personal de todos los implicados a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

El presente estudio ha pasado el correspondiente Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emitiendo un dictamen favorable para la realización del citado estudio con un código del registro número 2019/170.

Se ha solicitado al comité de ética la exención del consentimiento informado debido a que la base de datos se recogió con motivo de evaluar la calidad asistencial del servicio, y se quiere utilizar para investigación. Los datos se han seudonimizado para el estudio, de acuerdo con la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Además, se ha garantizado la existencia una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación de los sujetos a los que

pertenecen los datos, en los términos exigidos por la Disposición Adicional 17ª de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Todo material, información (oral o escrita), o documentación no publicado se ha considerado como datos confidenciales. La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se ha realizado conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.

Toda la información obtenida se registró en documentos fuente. y en el cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado al efecto. Los datos de los CRD se almacenaronen una base de datos y se procesaron electrónicamente. En el formulario de recogida de datos el paciente se ha identificado sólo mediante un código para garantizar el anonimato y los posibles sesgos del investigador que manipula los datos. El investigador principal mantendrá un registro confidencial que relacione los códigos de identificación con la identificación del paciente.

En lo referente al acceso a la historia clínica y consentimiento informado, este se ha realizado de acuerdo con la normativa vigente que incluye la Ley 3/2001, Ley 3/2005, Ley 41/2002, Decreto 29/2009 (Galicia), Decreto 164/2013 (Galicia) e instrucción 6/2007 (Galicia).

No existen beneficios potenciales para los pacientes participantes. En lo referente a los riesgos para el sujeto participante, no existe ningún riesgo o efecto adverso asociado a su participación en este proyecto de investigación, dado su carácter retrospectivo. Tampoco hay programada ninguna visita específica para este proyecto de investigación, ya que se utilizarán los datos disponibles en la historia clínica del paciente y de los registros de las imágenes fotográficas o ecográficas retrospectivas.

3.1.3. Procedencia de los sujetos a estudiar

Pacientes con diagnóstico de masa melanocítica de iris, cuerpo ciliar o coroides periférica sin filiar (nevus, pecas, melanocitomas y pequeños melanomas) y masas no melanocíticas (incluyendo los quistes), que afecten a esas localizaciones y que se deban tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, derivados a la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto (URQTIA) del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), *Servizo Galego de Saúde* (SERGAS) entre octubre 1979 y junio del 2018. Esta unidad, tras afrontar una auditoría externa en 2008, fue reconocida por el Ministerio de Sanidad como Unidad de Referencia para el diagnóstico y tratamiento de tumores intraoculares del adulto (melanoma uveal), siguiendo el RD 1302/2006 (resolución 26 de diciembre de 2008 para los Centros, Departamentos y Unidades de Referencia del sistema Nacional de Salud de España).

3.1.4. Cálculo del tamaño muestral

Dado el tipo de diseño del estudio de casos consecutivos, se han recopilado todos los pacientes analizados durante el período de tiempo descrito, sin calcular el tamaño muestral necesario.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes derivados a la URQTIA por masa de aspecto melanocítico pigmentado o no de iris y/o cuerpo ciliar y/o coroides periférica con un seguimiento mínimo de 6 meses:
  - Con diagnóstico ya realizado de inicio por las características clínicas y ecográficas de la lesión, o
  - Con diagnóstico realizado durante el seguimiento, por cambios en sus características y crecimiento documentado o por estabilidad clínica en estas masas.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con masas pigmentadas o no que afecten exclusivamente a la coroides.
- Pacientes que se sometieron a enucleación en centro de origen.
- Pacientes que sólo acudieron a la URQTIA en busca de una segunda opinión, por lo que no presentan seguimiento de las masas pigmentadas o no.
- Pacientes de reciente incorporación a la URQTIA pendientes de tratamiento y con seguimiento menor a 6 meses.
- Masas de origen melanocítico o no que no presentasen imágenes, especialmente ultrasonográficas, de buena calidad o registro detallado de las características de estos en la historia clínica.

3.4. VARIABLES PARA ESTUDIAR

Se evalúan diferentes variables demográficas, así como antecedentes de los pacientes de los datos encontrados en la historia clínica:

3.4.1. Factores demográficos:

- Edad: Edad (en años) en el momento del diagnóstico inicial
- Sexo: varón o mujer
- Lugar de nacimiento
- Raza: caucásica, hispánica, africana, asiática

3.4.2. Antecedentes familiares de patologías tumorales

3.4.3. Antecedentes personales

3.4.3.1. Antecedentes personales relacionados con el historial médico previo, especialmente la presencia al diagnóstico o durante el seguimiento de otras patologías tumorales y la presencia de nevus cutáneos.

3.4.3.2. Antecedentes quirúrgicos, especialmente relacionadas con la extirpación de tumores o de masas melanocíticas de la piel y su diagnóstico histológico. A los pacientes con fototipo I o II según la clasificación de Fitzpatrick (pacientes de piel muy pálida o pálida, respectivamente, que sufren quemadura solar frente a la exposición solar siempre, que no se broncean o se broncean de manera muy discreta, respectivamente y con efélides cutáneas abundantes) se les derivaba al Servicio de Dermatología para valoración de nevus cutáneos, masas sospechosas o masas pigmentadas malignas, para su correspondiente tratamiento y análisis anatomopatológico. En los pacientes con otro fototipo, se les preguntaba en la anamnesis por su facilidad de quemarse y no se derivaban al Servicio de Dermatología excepto que hubiese dudas en el diagnóstico diferencial de alguna lesión cutánea.

3.4.4. Antecedentes oftalmológicos previos

Se incluye una anamnesis ocular dirigida, donde se preguntaban:

3.4.4.1. Presencia de nuevos síntomas visuales posiblemente asociados con el tumor:

- Pérdida de MAVC
- Presencia de fotopsias
- Alteración del campo visual
- Dolor

3.4.4.2. Presencia de otros diagnósticos, asociados o no a la lesión tumoral:

- Glaucoma
- Uveítis
- Presencia de otras enfermedades oculares no relacionadas con el tumor pero que puedan alterar la MAVC como alteraciones maculares, que afecte al nervio óptico, ambliopía, miopía magna, alteraciones corneales, catarata, cirugía de catarata u otras cirugías oftalmológicas, etc.

3.4.4.3. Forma de detección

- Autoexploración
- Detectado por otra persona: familiar, amigo
- Detectado en exploración oftalmológica previa

3.4.4.4. Momento de la detección

- Desde nacimiento
- Desde hace tiempo: número de años/meses
- No sabe
- No registrado

3.5. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA COMPLETA:

Se analizarán los siguientes datos de la historia clínica y de la fotografía de segmento anterior y de las imágenes de BMU.

– Agudeza visual corregida (decimal) con optotipo Snellen (AO).

– Tonometría con tonómetro de Perkins y con colirio de Colircusí Fluotest colirio en solución 2,5 mg/ml + 4 mg/ml (fluoresceína sódica, oxibuprocaína hidrocloruro) de ALCON® (AO).

– Biomicroscopía de segmento anterior con lámpara de hendidura (AO).

– Gonioscopía con lente de 3 espejos de Volk® y/o lente de Goldmann (ojo(s) afectado(s)).

– Fotografía del segmento anterior y gonioscopía con cámara de fotos externa TOPCON DC-3 (*Topcon Medical Systems, Inc. Tokyo, Japan*) (ojo(s) afectado(s)).

– Imagen de BMU como se detalla a continuación (sección 3.5.4.) (ojo(s) afectado(s)).

– Ecografía de segmento anterior con una sonda de 20 MHz y de 10 MHz en caso de no excelente visualización de la extensión periférica de la lesión (*Innovative Imaging Inc. Sacramento, LA. USA*) (ojo(s) afectado(s)).

– Retinoscopía indirecta (tras dilatación pupilar con colirios midriáticos: Colircusí tropicamida 10mg/ml y Colircusí fenilefrina 100mg/ml) (AO).

3.5.1. Estudio mediante biomicroscopía y fotografía con lámpara de hendidura

Las imágenes de biomicroscopía y gonioscopía se realizaron sin dilatación farmacológica para analizar:

– la extensión de la lesión en iris y/o cuerpo ciliar y coroides periférica (visualizables tras midriasis farmacológica)

– localización de la lesión: en husos horarios (A), en periferia, zona medial o borde pupilar (B) o por cuadrantes (superior, temporal, inferior o nasal)

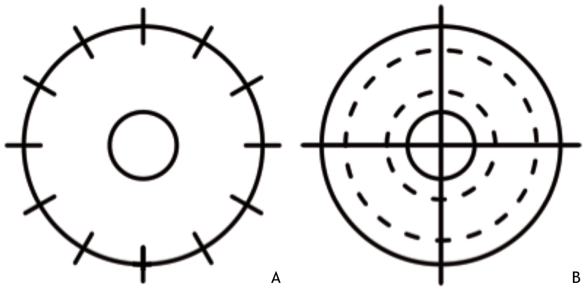


Figura 38: A la izquierda, imagen de los husos horarios para la localización de las masas de iris y cuerpo ciliar analizables mediante biomicroscopía. A la derecha, imagen de los cuadrantes (línea recta continua) y de la localización periférica, medial o interna o pupilar (círculos discontinuos). Imagen propia.

– La forma de la masa
- Nodular: ocupa un volumen superior a la superficie del iris
- Plana: no sobresale sobre el plano del iris

– La tonalidad de la masa
- Regular: toda la masa posee una tonalidad similar
- Irregular: puede haber áreas de diferente tonalidad

– La coloración de la lesión
- Melanótica: la lesión tiene color marrón pigmentado
- Amelanótica: alguna parte de la lesión tiene una tonalidad no pigmentada o amelanótica

– El color del iris
- Marrón
- Verde
- Azul

– La presencia de cierre angular focal: por gonioscopía o por visualización directa. En ocasiones también es valorable por fotografía
– La presencia de vasos iridianos intralesionales o perilesionales
– La presencia de vasos centinela (vasos epiesclerales ingurgitados)
– La presencia de tracción pupilar, con o sin entropión uveal
– La presencia de perforación escleral
– La presencia de afectación focal del cristalino

3.5.2. Estudio mediante BMU de alta resolución

- Procedimiento: La BMU se realizó con dos aparatos diferentes, la plataforma *Zeiss-Humphrey* modelo 840 (*Humphrey Instruments, San Leandro, CA*) hasta el año 2009 y la plataforma *Aviso linear scanning probe* de 50 MHz (*Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France)* desde entonces hasta el final del estudio. Con el fin de aumentar la reproductividad de la exploración con BMU, ésta se realizó siempre bajo las mismas condiciones de iluminación de la sala. Además, todos los pacientes fueron explorados en decúbito supino y por el mismo explorador.

- Técnica habitual

– Anestésica tópica ocular mediante la instilación con Colircusí anestésico doble en solución (1 mg/ml oxibuprocaína hidrocloruro + 4 mg/ml tetracaína hidrocloruro).

– Como medio de inmersión, se utilizó carbómero Viscotears® Bausch & Lomb, España SA (2,0 mg/g ácido poliacrílico) sin necesidad de medios de sujeción como copas u otros instrumentales gracias al elevado peso molecular del carbómero (4 millones Dalton).

– Para realizar las mediciones de la manera más estandarizada posible se utilizó un protocolo de toma de imágenes ya descrito en el libro de Pavlin y Foster *et al*[74] sobre la BMU, dividiendo el globo ocular por husos horarios y tomando dos imágenes de cada huso horario: el horizontal al limbo y el vertical al limbo cuando se necesitaba analizar la estructura 360º (Figura 39). En el huso en el que se hallaba la lesión, se estudiaron cortes horizontales y verticales de la base y la altura. Se nombraban en base al huso horario en el que se

encontraba la lesión y con relación al corte vertical (v) y horizontal (h) como base vertical (Bv), base horizontal (Bh), altura vertical (Av) o altura horizontal (Ah). La ganancia inicial utilizada en cada exploración fue de 110 dB.

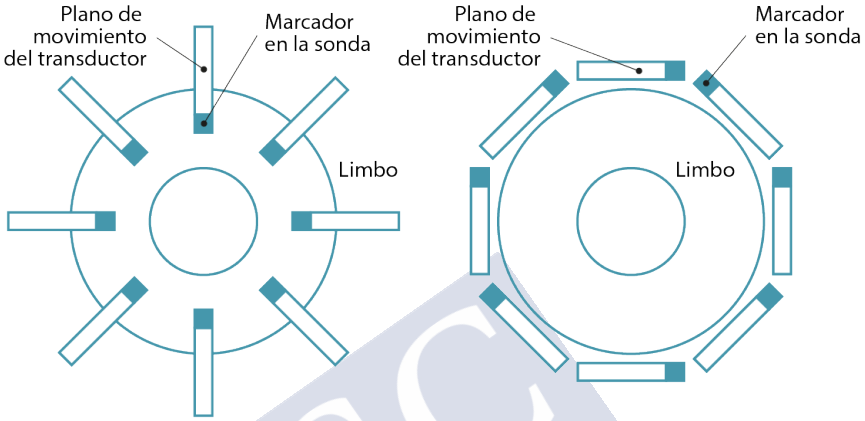


Figura 39: Posiciones de la sonda en un ojo derecho en el corte vertical (izquierda) y horizontal (derecha) para el análisis de todos los cuadrantes descrito por Pavlin y Foster *et al*.[74]

3.5.2.1. Análisis de las imágenes de BMU

–La morfología nodular, plana o masa
–La presencia de línea hipoecogénica superficial en la lesión
–La estructura de la línea del EPI como normal, con protrusión o con ruptura
–La presencia de cierre angular focal
–La presencia de contacto endotelial de la lesión
–La presencia de quistes asociados a la lesión
–La presencia de extensión al cuerpo ciliar o coroides
–La presencia de afectación focal del cristalino
–Las dimensiones al inicio
–Las dimensiones en la última revisión antes del tratamiento
–Las dimensiones en la última revisión

Como cada lesión tiene dos diámetros, pero sólo una altura, se obvió la altura inicial menor al inicio, siendo sólo la altura mayor (vertical u horizontal) la valorada durante las sucesivas mediciones.

3.6. ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO

Para el estudio de crecimiento de la lesión, se analizaron las mediciones de las imágenes de la BMU de la visita inicial y las de las sucesivas revisiones. No se realizaron mediciones de fotografías con lámpara de hendidura. Durante este seguimiento, cuando en una revisión se objetivó un tamaño, en alguno de sus diámetros, mayor al 20% en comparación con la revisión inicial se consideró crecimiento, y por lo tanto, se consideró criterio de tratamiento (ver Figura 40).

Los pacientes que experimentaron un crecimiento mayor a 1 mm desde la revisión previa también fueron considerados como pacientes en posible crecimiento significativo y fueron evaluados para tratamiento, aunque no hubiesen alcanzado el 20% de crecimiento desde el inicio del seguimiento.

Basándonos en estos criterios, encontramos tres grupos de masas:

– Masas pigmentadas cuyo crecimiento nunca sobrepasó el 20% y fueron consideradas estables.

– Masas pigmentadas que crecieron más de 20% su tamaño inicial y que, por tanto, el crecimiento documentado "*per se*" fue considerado criterio de tratamiento. La revisión en la que se objetivó dicho crecimiento se denominó visita previa a tratamiento. Este subgrupo de pacientes diagnosticados de melanoma a lo largo del estudio, destacan dos períodos de seguimiento analizables:

- Aquel que comprende el período entre la revisión inicial y el diagnóstico de malignidad, donde se pudieron analizar los signos de malignidad encontrados en BMU y el crecimiento de la lesión, que "*per se*" ya es criterio diagnóstico de tratamiento. Se denominó **período de observación pretratamiento**.
- Aquel que comprende el período entre la visita previa al tratamiento y la última revisión del estudio, que permite analizar los cambios en la lesión tras el tratamiento (los tratados con radioterapia), comparando las mediciones y las características morfológicas y de reflectividad de la lesión previo a tratamiento con las de la última revisión al final del estudio.

– Masas pigmentadas que fueron diagnosticados de melanoma ya en la visita inicial, por sus características biomicroscópicas y ultrasonográficas, y que recibieron indicación de tratamiento en la misma. En estas masas pigmentadas, las mediciones de la primera revisión y las mediciones previas al tratamiento son coincidentes y solo se estudia la disminución de tamaño de la lesión (los tratados con radioterapia) y el sitio de las iridectomías e iridociclectomías.

3.7. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

En los pacientes donde hubo duda diagnóstica o en aquellos donde el propio paciente precisase confirmación anatomopatológica para aceptar el tratamiento (a pesar de ser un diagnóstico clínico) se realizó una biopsia incisional que fue analizada por el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Dicho Servicio dispone de un equipo de anatomopatólogos especializados en oncología ocular. En los pacientes en los que se realizó enucleación (primaria o secundaria), se realizó estudio anatomopatológico para la caracterización del tipo celular y factores pronósticos, cuando fue posible. Se recogieron los datos de la historia clínica del paciente.

3.8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

Masa de tipo pigmentado o no asociada a los siguientes criterios:[80,95,194]

3.8.1. Criterios diagnósticos de quiste estromal de iris

- *Criterios biomicroscópicos*

- Deformación de la superficie anterior del iris de morfología nodular
- Disminución de la cámara anterior de ojo a nivel focal
- Ausencia o no de cambios en la coloración del iris
- Superficie lisa, con una masa translúcida en el estroma del iris

-*Criterios ultrasonográficos*

- Se encuentran en el estroma
- Desplaza el estroma normal del iris
- Presenta cavidades de tendencia hipoecogénica

3.8.2. Criterios diagnósticos de quiste del EPI

-Criterios biomicroscópicos

- Lesión quística
- En el borde pupilar: se visualizan fácilmente sin dilatación
- En la zona media del iris: requieren dilatación para su diagnóstico, donde fácilmente pueden simular un melanoma de cuerpo ciliar, que es su principal diagnóstico diferencial
- En la periferia del iris: Los quistes periféricos son difíciles de ver incluso con dilatación. Hasta un tercio de los quistes periféricos pueden ser multilobulados o múltiples, alterando la morfología del ángulo en forma de pseudo iris *plateau* o iris *plateau* secundario.

-Criterios ultrasonográficos

- Quistes de pared fina de alta reflectividad con un contenido anecogénico en su interior
- Múltiples quistes o quistes multilobulados asociados a glaucoma e iris *plateau* poseen paredes ligeramente más gruesas, son más numerosos y suelen ser bilaterales. Se consideraron múltiples cuando se encontraban más de 3 quistes en la misma localización.

3.8.3. Criterios diagnósticos de efélide

-Criterios biomicroscópicos

- Lesión pigmentada en relación con el resto del estroma iridiano que no altera la arquitectura estromal
- Ausencia de elevación en comparación con el estroma
- Ausencia de deformación de la pupila
- No ectropión uveal
- Ausencia de catarata secundaria

-Criterios ultrasonográficos

- Aumento mínimo o normalidad en la reflectividad del estroma a nivel focal
- Ausencia de deformación del estroma
- Estabilidad de la lesión a lo largo del tiempo

3.8.4. Criterios diagnósticos de nevus

-*Criterios biomicroscópicos*

- Lesión pigmentada, plana o ligeramente sobreelevada, muy bien delimitada del resto del estroma
- Ausencia de vasos
- Localización en las capas superficiales del iris
- Diámetro menor de 4 mm

-*Criterios ultrasonográficos*

- Placa superficial o placa hiperreflectiva superficial en el plano de la lesión, acompañada de un engrosamiento difuso del iris subyacente
- Patrones morfológicos
  - Patrón en rueda en nevus pequeños periféricos
  - Patrón en ratón en nevus pequeños y centrales
  - Patrón de engrosamiento difuso
  - Apariencia 'en pegote' o de una masa independiente del iris, con bordes bien definidos entre la lesión y el tejido no tumoral
  - Forma de botones de cuello de camisa o champiñón
- Ausencia de catarata focal
- Ausencia de ectropión uveal (no siempre)
- Ausencia de márgenes imprecisos o difusos

3.8.5. Criterios diagnósticos de nevus de Ota o melanosis oculodérmica

-*Criterios biomicroscópicos*

- Afectación cutánea en los territorios de la primera y/o segunda rama del trigémino ipsilateral
- Aumento de la pigmentación en la epiesclera, esclera, úvea y conjuntiva, además de una hiperpigmentación difusa del iris, que da lugar a una heterocromía de iris. El ángulo también presenta una hiperpigmentación, que puede asociarse a hipertensión ocular.

-*Criterios ultrasonográficos*

- Aumento importante de la reflectividad estromal
- Estructura interna regular

3.8.6. Criterios diagnósticos de melanocitoma

-Criterios biomicroscópicos

- Masas pigmentadas estables o de lento crecimiento intensamente pigmentada
- Pueden simular un melanoma uveal, causando hipema, corectopia, extendiéndose a esclera o causando glaucoma refractario al tratamiento (glaucoma melanomalítico)

-Criterios ultrasonográficos

- Lesión sólida, cupuliforme, hiperecogénica y con estructura interna regular, con importante atenuación acústica posterior

3.8.7. Criterios diagnósticos de adenoma o adenocarcinoma

-Criterios biomicroscópicos

- Masa poco melanótico del cuerpo ciliar
- Transiluminación positiva
- Signos inflamatorios y uveítis (más típico de adenocarcinoma)

-Criterios ultrasonográficos

- Masa redondeada de moderada-alta reflectividad interna regular con poca o ninguna penetración en la coroides

3.8.8. Criterios diagnósticos de metástasis en iris

-Criterios biomicroscópicos

- Masas pigmentadas o no, nodulares, rosácea-amarillentas, solitarias o multifocales
- Pueden asociarse a hipema, uveítis anterior o pseudohipopión

-Criterios ultrasonográficos

- Lesión de reflectividad interna alta
- Estructura interna irregular

3.8.9. Criterios diagnósticos de melanoma de iris

Masa de tamaño de > 1 mm de altura y >3 mm de base, pigmentada o no de iris que cumplan al menos tres de:

-*Criterios biomicroscópicos*

- Vasculatura prominente
- Ectropión de iris y/o distorsión pupilar
- Catarata secundaria en sector
- Glaucoma secundario (PIO >24 mmHg)
- Crecimiento documentado o diámetro > 3 mm (alta sospecha)

-*Criterios ultrasonográficos complementarios a la biomicroscopía*

- Presencia de contacto endotelial
- Catarata secundaria en sector
- Crecimiento documentado
- La infiltración del EPI: ruptura o protrusión del EPI
- La presencia de canales emisores intraesclerales de extensión
- Afectación del cuerpo ciliar: cambios en su reflectividad

3.8.10. Criterios diagnósticos de melanoma de cuerpo ciliar y coroides

Masa en cuerpo ciliar nodular y coroides asociada a:

-*Criterios biomicroscópicos*

- Catarata y subluxación del cristalino
- Presencia de vasos epiesclerales dilatados (vaso centinela)
- Extensión extraocular

-*Criterios ultrasonográficos*

- Reflectividad media
- Estructura interna irregular, cavitaciones o quistes intralesionales) o regular
- Quistes perilesionales asociados

3.9. CLASIFICACIÓN DE LAS MASAS PIGMENTADAS

3.9.1. Clasificación TNM de las masas pigmentadas de iris

Tabla 8: Clasificación del AJCC 8ª edición (Springer) para el melanoma primario de iris, coroides y de cuerpo ciliar[195]

T1	Tumor limitado al iris	
	T1a	Tumor limitado al iris que no afecta más de 3 husos horarios
	T1b	Tumor limitado al iris que afecta más de tres husos horarios
	T1c	Tumor limitado al iris con glaucoma secundario
T2	**Afectación de iris con invasión de cuerpo ciliar y/o coroides**	
	T2a	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con glaucoma 2º
T3	**Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral**	
	T3a	Invasión de cuerpo ciliar y/o coroides con extensión escleral y glaucoma secundario
T4	**Extensión extraescleral**	
	T4a	Extensión extraescleral menor o igual a 5 mm de diámetro
	T4b	Extensión extraescleral mayor a 5 mm de diámetro

3.9.2. Clasificación de las masas pigmentadas de cuerpo ciliar

En las masas pigmentadas de cuerpo ciliar, se puede seguir la clasificación TNM descrita previamente en la introducción.

T se clasifica en función de la dimensión basal tumoral y el grosor en cuatro clases de tamaño creciente, incluyendo T1, T2, T3, T4.

Tabla 9: Clasificación del AJCC para el melanoma melanoma primario de coroides y de cuerpo ciliar 8ª Ed.[195]

Grosor (mm)	T						
>15	4	4	4	4	4	4	4
12,1-15	3	3	3	3	3	3	4
9,1-12	3	3	3	3	3	3	4
6,1-9	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6	1	1	1	2	2	3	4
≤3	1	1	1	1	2	2	4
	≤3	3,1-6	6,1-9	9,1-12	12,1-15	1,1-18	>18

Secundariamente, T se clasifica de acuerdo con la extensión anatómica específica en relación con la afectación del cuerpo ciliar (aplicación principal en el presente estudio a los melanomas coroideos con afectación del cuerpo ciliar) y la extensión extraescleral utilizando las categorías a a-e. Los ganglios linfáticos regionales se evalúan por

NX (no se puede evaluar por la diseminación hematógena de estos tumores), N0 (ausencia de metástasis en ganglios linfáticos) y N1 (presencia de metástasis ganglionares).

Tabla 10: Subclasificación definida por la extensión anatómica del tumor basándose en el cuerpo ciliar y / o la afectación extraescleral[195]

	Extensión cuerpo ciliar	Extensión escleral
Tx	No evaluable	No evaluable
Ta	No	No
Tb	Si	No
Tc	No	≤5 mm
Td	Si	≤5 mm
Te		>5 mm

De forma similar, las metástasis a distancia se evalúan según MX (no se puede evaluar), M0 (ausencia de metástasis a distancia) y M1 (presencia de metástasis a distancia). Cuando está presente, M1 se divide además en M1a para metástasis ≤3 cm, M1b para aquellos de 3,1-8,0 cm y M1c para aquellos ≥8 cm.

Tabla 11: Clasificación del AJCC para el estadiaje de los melanomas de cuerpo ciliar y coroides según el método TNM[195]

Estadío	T	Linfático	Metástasis
I	T1a	N0	M0
IIa	T1b-d,T2a	N0	M0
IIb	T2b, T3a	N0	M0
IIIA	T2c-d, T3b-c, T4a	N0	M0
IIIB	T3d, T4b-c	N0	M0
IIIC	T4d-e	N0	M0
IV	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a-c

Además de la información clínica anterior, identificada como cTNM, la AJCC explica la información patológica, pTNM, de una manera similar. El grado histológico se registra como GX (no se puede evaluar), G1 (tipo fusiforme), G2 (tipo mixto) y G3 (tipo epitelioide).

3.10. RASTREO METASTÁSICO

En los pacientes diagnosticados de lesión melanocítica maligna (no a aquellos diagnosticados de lesiones benignas) se realizaba un rastreo metastásico sistémico para descartar la presencia de metástasis al diagnóstico o durante el seguimiento.

Dicho rastreo incluye:

– Imagen hepática: ecografía si parénquima y estructuras hepáticas normales o RMN abdominal.
– Imagen pulmonar: radiografía simple si asintomático. Ante cualquier alteración: RMN tóraco-abdominal.
– Analítica sanguínea con marcadores CEA, transaminasas.
– Si duda diagnóstica por imagen: biopsia.

3.11. DERIVACIÓN A ONCOLOGÍA MÉDICA

Los pacientes se derivaron al servicio de oncología médica en tres situaciones:

– Parámetros de anormalidad en el rastreo metastásico
– Metástasis de melanoma uveal
– Sospecha de metástasis iridiana, cuerpo ciliar o coroides periférica con/sin tumor primario filiado

3.12. PROTOCOLOS EN LA URQTIA:

REFERENCIA GENERAL PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:

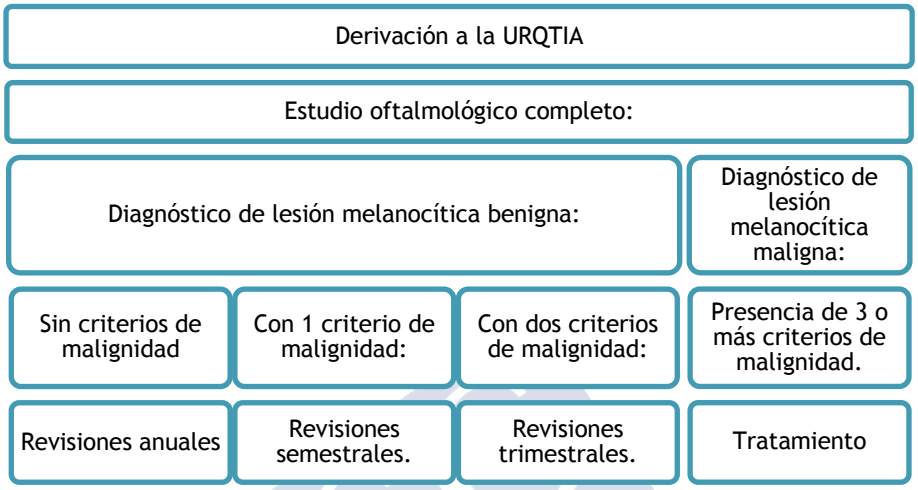


Figura 40: protocolo de seguimiento de pacientes de la URQTIA.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO ESCISIONAL:

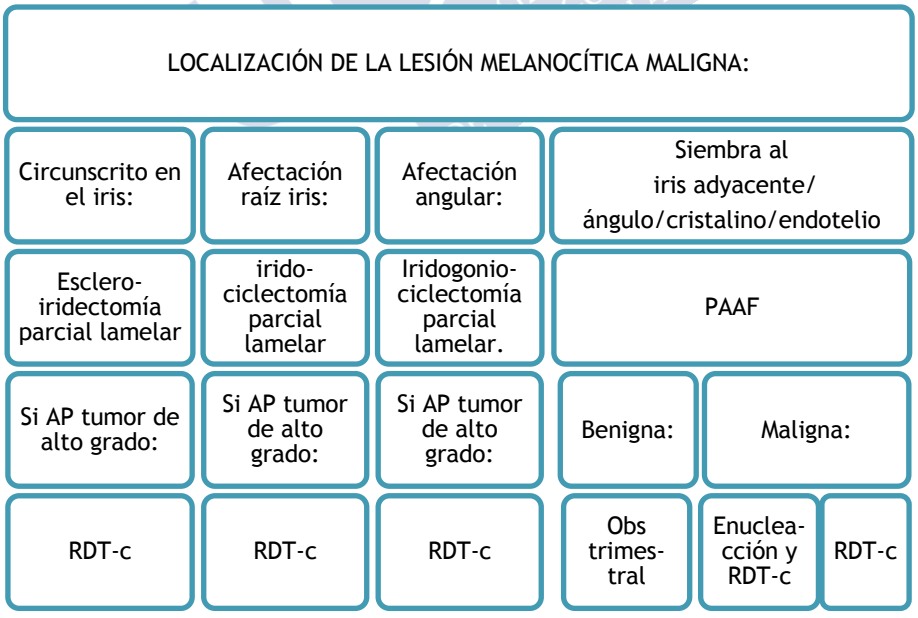


Figura 41: protocolo de tratamiento escisional. RDT-c: Radioterapia de consolidación; PAAF: Punción-aspiración con aguja fina; Obs: observación.

3.12.1. Indicaciones a la enucleación

- Extensión superior al 40% del cuerpo ciliar
- Presencia de glaucoma asociado no controlable con medicación
- Melanomas difusos
- Invasión escleral superior a 6 mm en la base

3.12.2. Indicaciones a la radiación (haz de protones, braquiterapia con I^{125} o Ru^{106})

- Melanoma difuso en pacientes que rechazan la enucleación
- Melanoma difuso en ojo único
- Melanoma circunscrito no resecable en ojo único
- Tratamiento complementario en tumores con resección incompleta o completas
- La braquiterapia debe alcanzar 85Gy en el ápex de la masa con un margen de seguridad de 2 mm desde el borde de la lesión sobre tejido sano oftalmoscópica o ultrasonográficamente

3.12.3. Otros tratamientos

- Termoterapia transpupilar (TTT): para tratamiento de rescate de masas pigmentadas con afectación muy posterior.
  - Tipo "sándwich": tratamiento con TTT en el ápex asociado a braquiterapia.
  - Como control de una posible extensión de la parte posterior.
- Pupiloplastia: si la fotofobia resultante es muy intensa.
- Facoemulsificación con implante de lente intraocular: puede asociarse a la escleroiridectomía parcial lamelar, iridociclectomía parcial lamelar e iridogoniociclectomía parcial lamelar.
- Cirugía de glaucoma: implante exprés, válvula de Ahmed, crioablación.

3.13. SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO

Los pacientes fueron revisados al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes, de manera trimestral el primer año y posteriormente semestral.

En las revisiones se realizaba la exploración oftalmológica completa y se analizaba el rastreo metastásico.

3.14. CRITERIOS DE ALTA DEL PACIENTE

3.14.1. En pacientes con masas pigmentadas benignas

- Las efélides se dieron de alta el mismo día de la visita inicial.
- Los nevus sin signo de riesgo se revisaron cada 6 meses durante dos años y si no existieron signos de riesgo se derivaron a su oftalmólogo para vigilancia anual.
- Los nevus con algún signo de riesgo no se dieron de alta.
  - Si tenían un signo de riesgo se revisaron cada 6 meses.
  - Los nevus con 2 signos de riesgo o con cambios desde la última revisión se evaluaron cada 3-4 meses.

3.14.2. En los pacientes con masas pigmentadas malignas

- En los pacientes con resección local: Tras haber sido realizada la escisión del tumor con bordes libres, sin alteraciones en ninguno de los parámetros fotográficos, biomicroscópicos, analíticos, ni de otras pruebas de imagen, se dieron de alta 2 años tras el tratamiento siempre que no fueran del área sanitaria y con un informe completo para la coordinación de los seguimientos por parte de su oftalmólogo local.
- En los pacientes tratados con radiación no se dieron altas.
- En los pacientes tratados con enucleación, no se dieron altas y se continúa el tratamiento coordinado con el servicio de oncología.

3.15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.15.1. Análisis de la naturaleza de las variables de estudio

3.15.1.1. Cualitativas en nominales u ordinales

3.15.1.2. Cuantitativas en discretas o continuas

– Normalidad de las distribuciones muestrales variables a estudiar con la prueba de Shapiro-Wilk (swilk en STATA).

– Asimetría y curtosis: Se realizó el estudio de la simetría y curtosis (sktest en STATA), mediante métodos gráficos para la comprobación de la normalidad o no normalidad de la distribución de la variable.

– Uniformidad de las varianzas con la prueba de Levene.

3.15.2. Análisis descriptivo univariante

El objetivo de este análisis es estudiar la tendencia central de la distribución y dispersión de cada una de las variables.

Las variables cuantitativas fueron sometidas previamente a un estudio estadístico descriptivo básico. Estas variables cuantitativas fueron evaluadas por su valor numérico real, tomando como valores representativos la media aritmética y la desviación estándar, como parámetros de centralización y dispersión, respectivamente para aquellas variables con distribución simétrica y con medianas y rangos intercuartílicos para las variables con distribución asimétrica. Además, se especificaron los mínimos, máximos de los valores de la muestra.

Las variables cualitativas se distribuyeron en 2 a 6 categorías, según el caso, calculando las frecuencias absolutas y relativas.

3.15.3. Análisis bivariante

3.15.3.1. De las variables cuantitativas

– Paramétricas

- La prueba t student se utilizó para las comparaciones de las medias de las variables normales continuas independientes.
- La prueba t pareada se utilizó para comparaciones de variables cuantitativas normales apareadas paramétricas.

– No paramétricas

- La prueba de Mann-Whitney se utilizó para las comparaciones de las medias de dos variables en grupos independientes.
- La prueba de Wilconxon se utilizo para la comparación de las medias de las variables pareadas (mediciones repetidas en el tiempo).

3.15.3.2. De las variables cualitativas

– La prueba exacta de Fisher fue utilizada para las comparaciones de variables cualitativas entre dos grupos de patologías (especialmente entre patologías benignas y malignas), cuando las frecuencias teóricas incluyen frecuencias que son inferiores a 5, o cuando las sumas marginales del conjunto de datos (sumas por fila o por columna) son muy desiguales.

– La prueba Chi-Cuadrado fue utilizada para las comparaciones de variables cualitativas entre dos grupos de patologías (benignas y malignas) cuando la muestra se consideró grande.

– La prueba de McNemar se utilizó para comparar dos muestras apareadas

Todas las pruebas de contraste de hipótesis fueron consideradas bilaterales.

Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos cuando dicho valor *p* fue menor a 0.05.

Los análisis estadísticos se hicieron con el programa estadístico STATA (*StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP. USA*) y los gráficos con STATA y Microsoft Excel 2010 *(Microsoft, Redmond, Washington, USA)*.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4.1. INTRODUCCIÓN A LOS RESULTADOS

Se detallarán los resultados correspondientes a esta tesis doctoral en 3 apartados diferentes:

En el primero, los *resultados globales*, se analizarán los resultados para el total de los 110 pacientes integrados en este estudio. Con ello, se pretende realizar un primer análisis descriptivo global, así como encontrar características o asociaciones estadísticas generales a partir de los datos encontrados en una primera visita que faciliten la clasificación de las masas en benignas o malignas ya desde una primera exploración.

En el segundo, los *resultados del estudio de las masas benignas*, se describirán las masas benignas pigmentadas como efélides, melanocitomas, nevus, heterocromías, quistes y otras masas benignas no pigmentadas como los adenomas del epitelio ciliar no pigmentado pero que pueden presentar dudas en el diagnóstico diferencial, para analizar características diferenciales y factores clínicos, biomicroscópicos y ultrasonográficos según su localización en iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, así como los diferentes seguimientos llevados a cabo en cada una de las patologías estudiadas.

En el tercero, los *resultados del estudio de las masas malignas*: melanomas y metástasis, se valorarán los rasgos distintivos clínicos, biomicroscópicos y ultrasonográficos entre estos dos tipos de masas que permitan realizar el diagnóstico diferencial, y los diferentes tratamientos y seguimientos según el diagnóstico que se han llevado a cabo en la URQTIA.

4.2. RESULTADOS GLOBALES

4.2.1. Análisis epidemiológico

4.2.1.1. Pacientes incluidos en el estudio

Se estudiaron los datos referidos a los 110 pacientes con masas de segmento anterior y coroides periférica, cuya distribución se muestra a continuación.

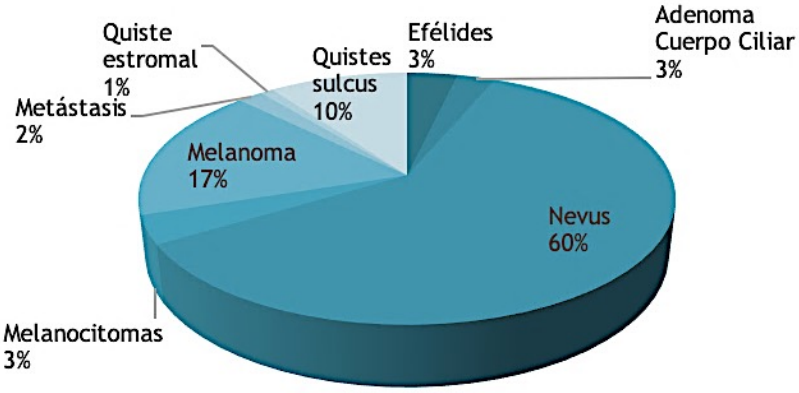


Figura 42: Porcentaje de pacientes derivados a URQTIA según diagnóstico final.

El 60% de los pacientes finalmente estudiados fueron nevus (n=66), seguido de un 17% de melanomas (n=19) y de un 9% de quistes de sulcus (n=10). Se estudiaron en menor proporción un 3% de efélides (n=4), un 3% de melanocitomas (n=4), un 2% de adenomas del epitelio pigmentario del cuerpo ciliar (n=3), un 1% de metástasis (n=2) y un 1% de otras patologías como quistes estromales (n=1) o perlados (n=1).

Tabla 12: Relación de pacientes finalmente incluidos en el estudio

		N	%
MASAS BENIGNAS			
Quistes	Quistes iris estromal	1	0,91
	Quiste iris perlado	1	0,91
	Quistes sulcus	10	9,09
	Quistes totales	**12**	**10,9**
Efélides		**4**	**3,36**
Nevus	Nevus Iris	49	
	Nevus Ota	5	
	Nevus iris y cuerpo ciliar	15	
	Nevus de coroides y cuerpo ciliar	2	
	Nevus totales	**66**	**60**
Melanocitoma	Melanocitoma iris	3	
	Melanocitoma iris y cuerpo ciliar	1	
	Melanocitomas totales	**4**	**3,36**
Adenoma del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar		**3**	**2,72**
MASAS MALIGNAS			
Melanoma	Melanoma de iris	5	
	Melanoma de iris y cuerpo ciliar	8	
	Melanoma de coroides y cuerpo ciliar	1	
	Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides	5	
	Melanomas totales	**19**	**17,27**
Metástasis		**2**	**1,82**
Total		**110**	**100**

4.2.1.2. Seguimiento

El seguimiento medio de los pacientes en global fue de 64,97 meses (5,41 años) (DS 58,24 meses) con una mediana de 4,09 años (RI: 3,6-5,8 años; rango 6 meses a 357,6 meses)

El número medio de revisiones fueron de 8,8 consultas (DS 7,8) con una mediana de 7 consultas (RI: 3-10 consultas, rango: 2-52).

Se estudió el seguimiento de los pacientes con patología benigna separado de los pacientes con patología maligna (tabla 13). Se han

visto pocas diferencias en las medias de seguimiento entre las masas benignas y malignas, pero no en las medianas, donde hay casi 20 meses de diferencia. Un paciente melanoma de iris presentaba un seguimiento de casi 30 años.

Tabla 13: Media y rango de los meses de seguimiento y número de consultas realizadas por los pacientes finalmente estudiados

		Media (SD)	Mediana (RI)	Rango
Seguimiento (meses)	*Global*	64,97 (58,24)	49,05 (42,7-69,9)	6-357,6
	Masas benignas	64,6 (52,34)	54,4 (22,23-100,2)	6-215
	Masas malignas	66,36 (80)	35,8 (14,77-97,62)	6-357,6
Nº Consultas	*Global*	8,8 (7,8)	7 (3-11)	2-52
	Masas benignas	7,5 (5,9)	6 (3-10)	2-25
	Masas malignas	13,9 (11,5)	10 (5,5-20,5)	2-52

4.2.1.3. Epidemiología y demografía

4.2.1.3.1. Raza, origen y distribución geográfica

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio fueron de raza caucásica, de origen español y con la distribución geográfica que se presenta a continuación:

- Pacientes del área sanitaria del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS): 450136 habitantes están registrados en el área sanitaria del CHUS con fecha de diciembre de 2014, según datos de la tarjeta sanitaria.[196] Dicha área sanitaria comprende 46 ayuntamientos del centro de Galicia, incluyendo ayuntamientos de la provincia de A Coruña, Lugo y Pontevedra. Se han incluido en el estudio, 42 pacientes pertenecientes al área sanitaria del CHUS.
- Pacientes de la Comunidad Autónoma de Galicia, fuera de área sanitaria del CHUS: Se han incluido 12 pacientes de la provincia de A Coruña, 11 pacientes de la provincia de Lugo, 10 pacientes de la provincia de Ourense y 25 pacientes de la provincia de Pontevedra.
- Pacientes de fuera de la Comunidad Autónoma: al ser centro de referencia para Tumores Intraoculares del Adulto, la URQTIA recibe pacientes de otras comunidades autónomas y se han incluido en este estudio pacientes de Asturias (n=7), Murcia (n=2) e Islas Canarias (n=1).

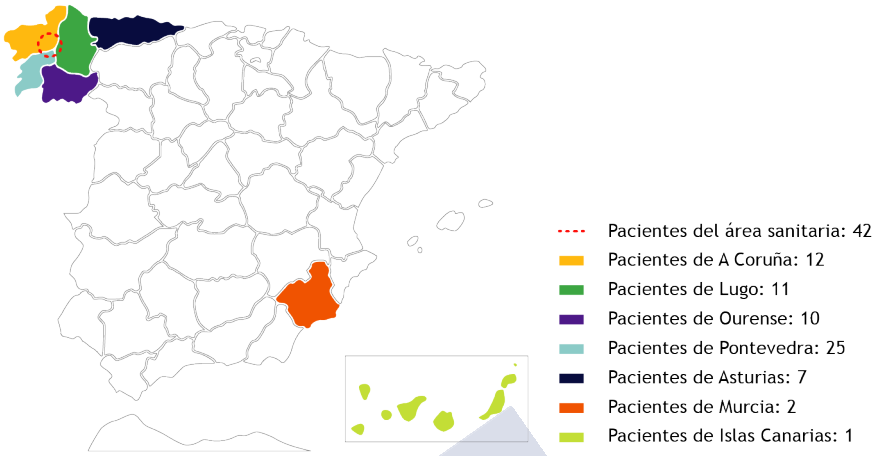


Figura 43: Mapa de España con provincias y comunidades autónomas de donde se derivaron pacientes a la URQTIA. Imagen Wikimedia Commons (modificada).

4.2.1.3.2. Sexo

La distribución de los pacientes con respecto al sexo fue de 70,9% mujeres (n= 78) y 29,09% hombres (n=32).

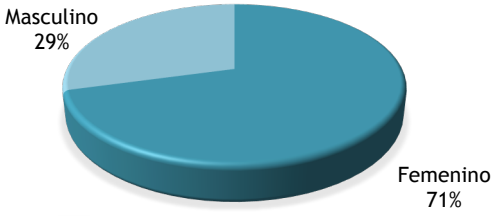


Figura 44: Distribución por sexo de los pacientes estudiados en global.

4.2.1.3.3. Edad

Tabla 14: Edad al diagnóstico global y edad según sexo

	%	Media (SD)	Mediana (IC95%)	Rango
Global (n=110)	100	53,81 (20,3)	53,79 (49,96-62,69)	3,52-87,35
Mujeres (n=78)	70,9	53,3 (20,9)	51,82 (46,21-66,62)	3,52-87,35
Hombres (n=32)	29,1	55,1 (18,9)	58,73 (48,72-65,93)	12,45-86,16
Prueba Mann-Whitney de comparación de medias de edad por sexo: p=0,7076				

En la Tabla 14 se observan la media y la mediana de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico y edades estratificadas según el sexo. La muestra está distribuida de manera no homogénea en cuanto al sexo: se ha visto un 70,9% de sujetos femeninos en relación con un 29,1% de sujetos masculinos. Sin embargo, la media de edad de ambos grupos es similar (prueba no paramétrica de Mann-Whitney; (p=0,7)). Se observan ciertas diferencias entre la media y la mediana entre sexos, aunque la variable edad tiene una distribución simétrica (coeficiente de simetría de 0,002 con p=0,0081).

No se han visto diferencias estadísticamente significativas entre la edad y la presencia de patología maligna (melanoma y metástasis) (prueba de U de Mann-Whitney: p=0,24).

4.2.2. Antecedentes familiares oncológicos

De las 110 masas estudiadas, un 10 % de los pacientes presentaban antecedentes familiares de patología oncológica: 10 pacientes (9,09%) referían antecedentes familiares oncológicos de primer grado y 1 paciente (0,9%) de segundo grado (Tabla 15 y Figura 45).

Tabla 15: Relación entre tipo de lesión ocular y diagnóstico oncológico sistémico

n	Lesión ocular	Diagnóstico oncológico sistémico
M13	Melanoma de iris y cuerpo ciliar	Hermana con neoplasia uterina Hermana con leucemia Madre cáncer colon
M18	Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides	Hermano cáncer de colon Hermano cáncer estomacal
N9	Nevus de iris	Hijo retinoblastoma
N27	Nevus de iris	Madre melanoma cutáneo Madre melanoma cutáneo
N10	Nevus de iris	Hermana melanoma cutáneo Otros familiares con neoplasias
N14	Nevus de iris	Padre cáncer de próstata Hermana neoplasia ginecológica Sobrinas neoplasias edad pediátrica
N2	Nevus de iris	Abuelo melanoma cutáneo
N28	Nevus de iris	Abuelo cáncer de pulmón Bisabuelo cáncer colon
N55	Nevus de iris y cuerpo ciliar	Tres hermanos con cáncer colorectal Un hermano con cáncer de pulmón
N56	Nevus de iris y cuerpo ciliar	Hermano y sobrino con otros cánceres
E1	Efélide	Padre con melanoma conjuntival

M: grupo melanoma; N: grupo nevus; E: grupo efélide

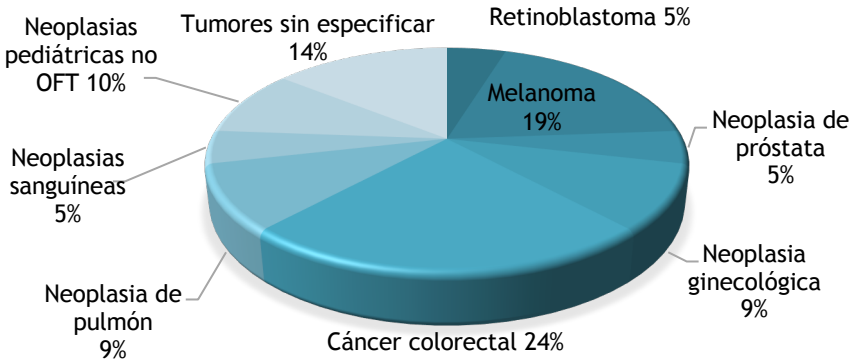


Figura 45: Porcentaje de antecedentes familiares de tipo oncológico.

4.2.3. Antecedentes personales

Debido a la posible asociación entre neoplasias entre sí y neoplasias con patologías autoinmunes o inmunodepresoras, se dividieron los antecedentes personales en cuatro grupos: patología tumoral, patología autoinmune, patología cutánea y otros.

4.2.3.1. Patología tumoral

4.2.3.1.1. Patología tumoral maligna

De los 110 pacientes estudiados, 13 pacientes (11,82%) tenían antecedentes de neoplasias malignas (Tabla 16).

Tabla 16: Relación entre tipo de masa ocular y diagnóstico oncológico sistémico

n	Neoplasia maligna	Diagnóstico ocular
A1	Adenocarcinoma pulmón	Adenoma de CC
N1	Melanoma cutáneo	Nevus de iris
N9	Retinoblastoma	Nevus de iris
N32	Adenocarcinoma endometrio	Nevus de iris
N39	Adenocarcinoma mama y endometrio	Nevus de iris
N41	Adenocarcinoma prostático	Nevus de iris
N45	Adenocarcinoma prostático	Nevus de iris
N53	Melanoma cutáneo	Nevus de iris y CC
M7	Adenocarcinoma prostático	Melanoma de iris y CC
M7	Carcinoma papilar tiroideo	Melanoma de iris y CC
M15	Adenocarcinoma mama y ovario	Melanoma de iris, CC y C
M19	Adenocarcinoma endometrio	Melanoma de CC y C
Me1	Adenocarcinoma de pulmón	Metástasis iris y CC
Me2	Cáncer de mama	Metástasis iris, CC y C

A: adenoma; N: nevus; M: melanoma; Me: metástasis; CC: cuerpo ciliar; C: coroides

Se dividió el conjunto de pacientes en dos grupos: un grupo de pacientes con neoplasias malignas de origen extraocular y otro grupo de pacientes con patología tumoral benigna o sin patología oncológica. Para este subestudio se excluyeron del grupo de malignidad ocular a los pacientes con metástasis, ya que están directamente asociadas a neoplasia maligna extraocular y podrían falsear los resultados. Se encontró que un 15,78% de los pacientes presentaban una neoplasia sistémica maligna extraocular presentaban a la vez una neoplasia maligna intraocular (melanoma), con una frecuencia casi doble a la observada en el grupo de pacientes sin enfermedad maligna ocular (quistes, efélides, nevus, melanocitomas y AENPCC), pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (prueba exacta de Fisher = 0,376).

Tabla 17: Asociación entre la presencia de masa ocular maligna y diagnóstico oncológico sistémico

Masa maligna ocular	Ausente (%)	Presente (%)	Total (%)
Ausencia de patología maligna sistémica extraocular	81 (91,01)	16 (84,21)	97 (89,81)
Neoplasia sistémica maligna extraocular	8 (8,99)	3 (15,78)	11 (10,18)
Total	89 (100)	19 (100)	108 (100)
Prueba exacta de Fisher p= 0,376			

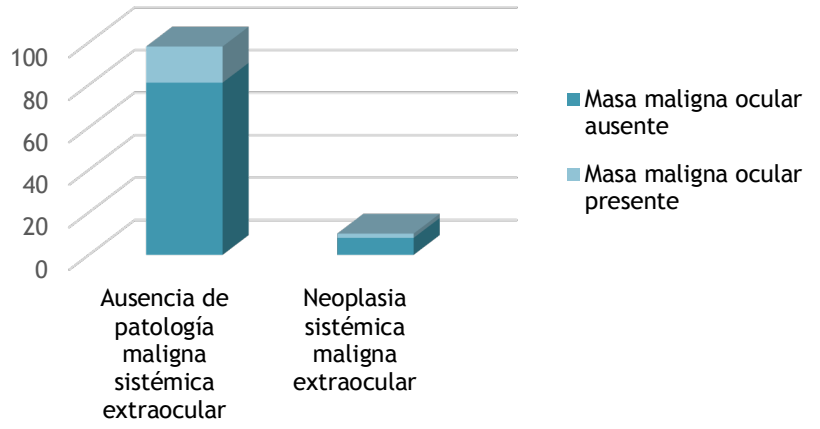


Figura 46: Relación entre patología maligna ocular y sistémica. Se observa una menor diferencia entre la presencia y ausencia de patología ocular maligna en el grupo de los pacientes con neoplasia maligna sistémica.

4.2.3.1.2. Patología tumoral benigna

De los 110 pacientes estudiados, el 10,9% tenían antecedentes de tumoraciones benignas (n=12), como se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 18: Relación entre la presencia de patología tumoral sistémica benigna en los pacientes analizados en el estudio

Patología tumoral benigna	Diagnóstico oftalmológico
Adenoma prostático	Quistes en cuerpo ciliar
Nódulo pulmonar benigno	Efélide
Hemangioma hepático	Nevus de coroides y cuerpo ciliar
Hipertrofia benigna de próstata	Nevus de iris
Hipertrofia benigna de próstata	Nevus de iris
Fibroma uterino	Melanocitoma de iris
Fibroma uterino	Nevus de iris
Fibroadenoma de mama	Quistes en cuerpo ciliar
Poliposis colónica	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Lipoma	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Meningioma cerebral	Melanoma de coroides, cuerpo ciliar e iris
Hipertrofia benigna de próstata	Melanoma de coroides, cuerpo ciliar e iris

4.2.3.2. Patología autoinmune

De los 110 pacientes estudiados en este estudio, el 9,09% presentaban diferentes tipos de patología autoinmune (n=10) (Tabla 19).

Tabla 19: Relación entre la presencia de enfermedad autoinmune en los pacientes analizados

Enfermedad autoinmune	Diagnóstico oftalmológico
Enfermedad celíaca	Nevus de iris
Enfermedad de Crohn	Efélide
Tiroiditis de Hashimoto	Melanoma de iris
Hipotiroidismo autoinmune	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Hipertiroidismo autoinmune	Nevus de iris
Artritis reumatoide	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Sarcoidosis	Nevus de iris
Sarcoidosis	Nevus de iris
Sarcoidosis	Quiste de EPI
Psoriasis	Nevus de iris

No existieron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de enfermedades autoinmunes y la presencia de malignidad ocular (prueba exacta de Fisher: 0,6).

Tabla 20: Asociación entre la presencia de masa ocular maligna y diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica

Malignidad ocular	**No** (%)	**Si** (%)	**Total** (%)
Ausencia enfermedades AI	80 (89,9)	20 (95,24)	100 (90,09)
Enfermedades sistémicas AI	9 (10,11)	1 (4,76)	10 (9,01)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher = 0,6			

AI: autoinmune

4.2.3.3. Antecedentes personales cutáneos

De los 110 pacientes estudiados, el 21,82% presentaban lesiones cutáneas de diferente índole (n=24) (Tabla 21).

Tabla 21: Número de pacientes y porcentaje absoluto de afectaciones dermatológicas en pacientes con masas benignas o malignas oculares

Enfermedad	**N**	**%**
No lesiones cutáneas relevantes	82	74,55
Nevus cutáneos benignos	9	8,18
Hiperpigmentación cutánea ipsilateral	3	2,73
Neurofibromatosis cutánea	1	0,9
Dishidrosis palmar	1	0,9
Tricolemoma	1	0,9
Melanoma cutáneo	2	1,82
Queratosis seborreica	2	1,82
Dermatitis psoriasiforme	1	0,9
Tuberculosis cutánea	2	1,82
Xantogranuloma	1	0,9
No registrado	1	0,9

No existieron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de lesiones melanocíticas (melanoma cutáneo, nevus cutáneos benignos e hiperpigmentación cutánea ipsilateral) y la presencia de melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (prueba exacta de Fisher p=0,548). No se encontraron datos relacionados con las lesiones dermatológicas en 3 pacientes con patología benigna.

Tabla 22: Asociación entre la presencia de lesiones melanocíticas cutáneas en pacientes con masas benignas o malignas oculares

Masas malignas oculares	**No** (%)	**Si** (%)	**Total** (%)
Ausencia de lesiones melanocíticas cutáneas	74 (86,05)	19 (90,05)	93 (86,91)
Presencia de lesiones melanocíticas cutáneas	12* (13,95)	2 (9,5)	14 (13,08)
Total	86 (100)	21 (100)	107 (100)
Prueba exacta de Fisher = 0,548			

*2 lesiones fueron melanomas cutáneos

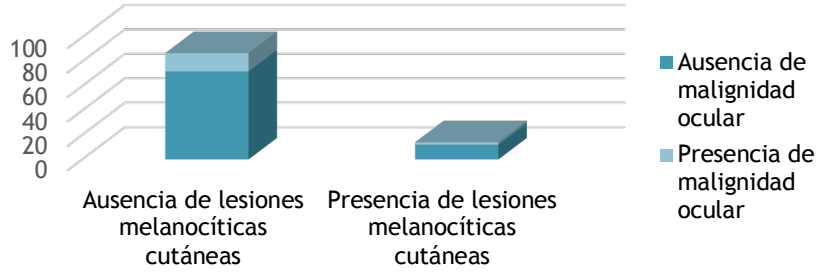


Figura 47: Relación entre la presencia de lesiones melanocíticas cutáneas en pacientes con presencia o ausencia de masas melanocíticas malignas oculares.

4.2.3.4. Otras patologías

– *Antecedentes quirúrgicos*

De los 110 pacientes estudiados, un 20,9% presentaban antecedentes quirúrgicos, entre los que destacaron: (Tabla 23).

Tabla 23: Relación de número de pacientes y porcentajes de pacientes con antecedentes quirúrgicos

Enfermedad	**N**	**%**
Estenosis de canal medular	1	0,91
Cirugía de cadera	1	0,91
Amigdalectomizado	2	1,82
Apendicectomizado	2	1,82
Colecistectomizado	2	1,82
Cirugía ginecológica *	6	5,45
Cirugía de mama *	3	2,73
Cirugía torácica *	2	1,82
Cirugía prostática *	3	2,73
Cirugía de colon *	1	0,91

*Pacientes con patología tumoral operados

– *Antecedentes sistémicos*

Dentro de otras patologías sistémicas destacaron en orden de frecuencia y con sus respectivos porcentajes en relación con la muestra estudiada.

Tabla 24: Relación de número de pacientes y porcentajes con determinadas enfermedades concomitantes en el grupo de pacientes con masas benignas o malignas oculares

Enfermedad	N	%
Hipertensión arterial	32	29,09
Dislipemia	15	13,64
Diabetes mellitus no insulin-dependiente	7	6,36
Hipotiroidismo	4	3,64
Cardiopatía	3	2,73
Ictus	3	2,73
Fibrilación auricular	3	2,73
Asma	3	2,73
Obesidad	3	2,73
Diabetes mellitus insulín-dependiente	2	1,82
Alcoholismo crónico	2	1,82
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2	1,82
Infarto agudo de miocardio	1	0,91
Derrame pericárdico crónico	1	0,91
Gastritis crónica	1	0,91
Síndrome de colon irritable	1	0,91
Hipertiroidismo	1	0,91
Hiperuricemia	1	0,91
Talasemia	1	0,91
Enfermedad psiquiátrica	1	0,91
Síndrome ansioso depresivo	1	0,91
Hidrocefalia	1	0,91
Síndrome de Guillén Barré	1	0,91
Pseudomiastenia	1	0,91
Neurofibromatosis tipo 1	1	0,91
Síndrome de ovario poliquístico	1	0,91
Artrosis	1	0,91

– *Antecedentes oculares*

Dentro de otras patologías oculares (incluyendo el ojo de estudio o el ojo contralateral) destacan en orden de frecuencia y con los porcentajes respectivos en relación con la muestra estudiada.

Tabla 25: Enfermedades oculares concomitantes en el total de pacientes

Enfermedad ocular	N	%
Glaucoma crónico simple	11	10
Efélides ojo contralateral	9	8,18
Melanosis epiescleral (incluidos nevus Ota)	4	3,64
Catarata quirúrgica	4	3,64
Miopía magna	3	2,73
Conjuntivitis crónica	3	2,73
Iris plateau	2	1,81
Cirugía refractiva	3	2,73
Nevus en sector contralateral	2	1,81
Ptosis	2	1,81
Glaucoma agudo	1	0,91
Queratopatía bullosa	1	0,91
Anoftalmía traumática	1	0,91
Ambliopía	1	0,91
Xantogranuloma	1	0,91
Parálisis VI par craneal	1	0,91
Uveítis posterior	1	0,91
Oclusión de arteria central de la retina	1	0,91
Oclusión de rama venosa de la retina	1	0,91
Retinopatía diabética no proliferativa leve	1	0,91
Glaucoma normotensivo	1	0,91
Glaucoma pseudoexfoliativo	1	0,91

Se comparó la presencia lesiones pigmentadas (efélides, melanosis, nevus, o nevus en sector) en el ojo contralateral con la presencia de neoplasia maligna ocular, sin encontrar asociación estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p= 0,683). No existe registro de este dato en 7 pacientes.

Tabla 26: Asociación entre la presencia de otras lesiones pigmentadas en el fondo de ojo en los pacientes con masas benignas o malignas oculares

Malignidad ocular	No (%)	Si (%)	Total (%)
Ausencia de lesiones pigmentadas contralaterales	76 (90,5)	17 (89,5)	89 (86,4)
Lesiones pigmentadas en ojo contralateral	8 (9,5)	2 (10,5)	10 (9,71)
Total	84 (100)	19(100)	103 (100)
Prueba exacta de Fisher = 0,683			

4.2.4. Diagnóstico de las masas

De las 110 masas, el 19,09% fueron malignas (19 melanomas y 2 metástasis), mientras que el 91,91% no mostraron criterios suficientes de malignidad al momento del cierre del estudio.

4.2.4.1. Precisión en el diagnóstico previo a la entrada del paciente a la URQTIA

El 60,9% de las masas (n=67) fueron derivadas con un diagnóstico correcto (Tabla 27).

Se describen a continuación los porcentajes de pacientes correcta o incorrectamente diagnosticados según la patología.

4.2.4.1.1. Masas benignas

– Quistes: se derivaron 12 quistes, de los cuales el 41% acudieron a la URQTIA incorrectamente diagnosticados (5 de 12): dos como quistes estromales de iris (uno correctamente diagnosticado, el otro un quiste de sulcus), otro como lesión pigmentada retroiridiana, otro como lesión asociada a neurofibromatosis tipo I (nódulos de Lisch) y otro como glaucoma crónico simple.

– AENPCC: se derivaron tres AENPCC, los tres como masa pigmentada retroiridiana.

– Efélides: se derivaron también 4 efélides a la URQTIA, de las cuales 3 (75%) venían diagnosticadas como nevus de iris y 1 (25%) como lesión pigmentada iridiana.

– Melanocitomas: de los melanocitomas diagnosticados, 3 casos (75%) fueron derivados como nevus de iris y 1 (25%) como melanocitoma.

– Nevus: de los 44 nevus de iris derivados a la URQTIA sólo 3 (6,82%) llegaron incorrectamente diagnosticados: un paciente como metástasis de iris, otro como tumor indeterminado y otro como melanoma de iris. De los 15 nevus de iris y cuerpo ciliar derivados a la URQTIA, 10 fueron referidos con un diagnóstico incorrecto (66,6%), como melanoma de iris, lesión pigmentada retroiridiana, lesión pigmentada iridocorneal y 7 masas como nevus de iris (46,7%). De los 2 nevus de coroides y cuerpo ciliar, 1 (50%) estaba

correctamente diagnosticado y el otro paciente venía diagnosticado como un melanoma de cuerpo ciliar.

4.2.4.1.2. Masas malignas (melanoma y metástasis)

De las 21 masas malignas, 8 acudieron con un diagnóstico de lesión benigna previa a la consulta en la URQTIA (38,1%·) y sólo 13 de las masas fueron correctamente categorizadas como lesión maligna previo al estudio en la URQTIA (61,9%), aunque no correctamente clasificadas (diagnóstico o localización). Categorizándolos acorde con su localización, sólo 6 masas acudieron a la URQTIA especializada con el diagnóstico y la localización correctas (28,57%), 4 de 5 melanomas de iris (80%) acudieron correctamente diagnosticados, siendo la otra lesión diagnosticada como nevus de iris. Uno de los 9 melanomas de iris y cuerpo ciliar venía correctamente diagnosticado (11,1%), siendo referidos 2 pacientes como nevus de iris, 4 pacientes como melanoma de iris, 1 paciente como melanoma de cuerpo ciliar y otro como tumoración retroiridiana pigmentada. El melanoma de coroides y cuerpo ciliar vino referido como nevus de cuerpo ciliar. Uno de los 4 melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides vino diagnosticado correctamente (25%), siendo los otros melanomas diagnosticados como melanoma de coroides, melanoma de iris y cuerpo ciliar y melanocitoma de iris. Uno de los pacientes con metástasis vino referido como melanoma de iris amelanótico y el otro como masa iridiana sin especificar (Tabla 27).

De todas estas masas pigmentadas, el 85% de las masas localizadas exclusivamente en el iris (1 efélide, 46 nevus o 4 melanomas y ninguna metástasis) vinieron correctamente diagnosticadas mientras que sólo el 41,86% de las masas que afectaban también al cuerpo ciliar (6 quistes de sulcus, ningún AENPCC, 8 nevus de iris y cuerpo ciliar, 1 nevus de cuerpo ciliar y coroides, 2 melanomas de iris y cuerpo ciliar, 1 melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides) presentaban un diagnóstico correcto (Figura 48).

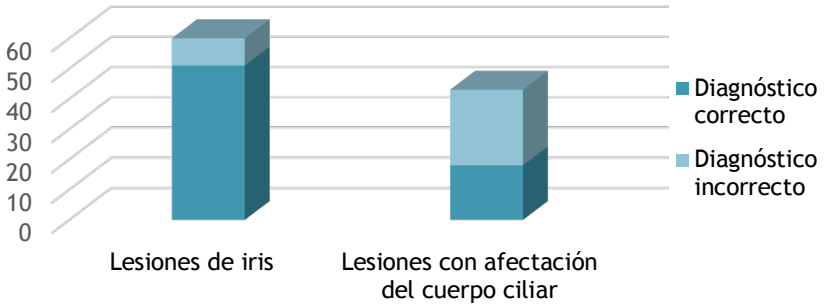


Figura 48: Precisión en el diagnóstico tras el estudio en la URQTIA, comparando las masas que afectan exclusivamente al iris con las masas que afectan al cuerpo ciliar. Estas últimas fueron incorrectamente diagnosticadas en mayor proporción.

Tabla 27: Porcentaje de pacientes con diagnóstico correcto previo a la derivación del paciente a la URQTIA y relación de diagnósticos previos realizados en sus áreas sanitarias

Diagnósticos URQTIA	Diagnóstico correcto	Diagnósticos previos	n
Quistes sulcus	60%	Quiste estromal Lesión melanocítica Lesión asociada a NFI Glaucoma crónico simple	1 1 1 1
Quistes estromales	100%		
Adenoma del EPI	0%	Masa pigmentada retroiridiana	3
Efélides	25%	Nevus de iris	3
Nevus iris	93,18%	Metástasis de iris Tumor iridiano Melanoma de iris	1 1 1
Nevus de iris y CC	33,3%	Nevus de iris Melanoma de iris Lesión retroiridiana indeterminada Lesión iridocorneal	7 1 1 1
Nevus de coroides y CC	50%	Melanoma de CC	1
Melanoma de iris	80%	Nevus de iris	1
Melanoma de iris y CC	11,1%	Nevus de iris Melanoma de iris Tumoración retroiridiana Melanoma de CC	2 3 1 1
Melanoma de iris, CC y coroides	25%	Melanoma de coroides Melanocitoma de iris Melanoma de iris y CC	1 1 1
Metástasis	0%	Melanoma de iris amelanótico	1

4.2.4.2. Forma de detección de la masa

El 64,15% de los pacientes no se habían percatado de la lesión previamente a la revisión rutinaria oftalmológica.

Tabla 28: Detección de las masas en el grupo global de pacientes tanto en masas benignas o malignas

Detección	N	%
Exploración oftalmológica	71	64,54
Autoexploración	16	14,54
Detectado por otra persona	13	11,81
No registrado en historia clínica	10	9,09



Figura 49: Porcentaje de pacientes diagnosticados en tres diferentes modalidades: autoexploración, detección por otra persona, detección por parte de oftalmólogo.

4.2.4.3. Momento de detección de la masa

Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos según el momento de detección de la lesión melanocítica, según como lo refería el paciente o estaba registrado en su historial.

- Desde el nacimiento
- Desde hace tiempo: registrado en número de meses, si la lesión ha sido detectada hace menos de 1 año (lesión reciente) o en número de años, en caso de que se haya detectado hace más de 1 año.
- El paciente no es consciente desde cuando tiene la lesión
- No registrado en el historial clínico

Tabla 29: Momento del diagnóstico de la masa en el grupo global de pacientes

Momento detección	N	Media (meses)	%
Nacimiento	30		27,3
Menos de 12 meses	16	7,9	14,5
Más de 1 año	18	18,9	16,4
No sabe	25		22,7
No registrado	21		19,1

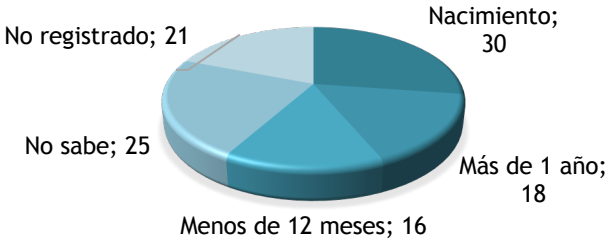


Figura 50: Distribución del total de los pacientes según el momento del diagnóstico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de malignidad y el momento de la detección de la lesión melanocítica (prueba exacta de Fisher p= 0,6). Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes con desconocimiento del momento del inicio de la lesión y de pacientes que no tienen registrado esta variable (41,81% en total) hacen de este dato, un dato poco valorable.

4.2.4.4. Síntomas asociados

Se registraron los síntomas asociados a la lesión melanocítica en la primera visita, como disminución de MAVC, fotopsias o dolor. En dos pacientes no están registrados los síntomas.

4.2.4.4.1. Disminución de AV

Un 5,56% de los pacientes presentaban síntomas de disminución de MAVC en el diagnóstico. La falta de trasparencia de medios estaba relacionada con la pérdida de MAVC en los 2 pacientes con patología benigna ocular. Dentro de los pacientes con diagnóstico de malignidad (melanoma o metástasis), 4 refirieron disminución de AV como síntoma. Uno de estos pacientes además presentaba un área de pérdida de campo visual.

Tabla 30: Relación de número de pacientes que presentaban disminución de MAVC como síntoma en la consulta inicial por grupo de masas benignas y malignas

Presencia de malignidad ocular	**No** (%)	**Si** (%)	**Total** (%)
No disminución MAVC	85 (97,7)	17 (80,95)	102 (94,44)
Disminución MAVC	2 (2,29)	4 (19,04)	6 (5,56)
Total	87 (100)	21(100)	108 (100)

4.2.4.4.2. Fotopsias

El 3,7% de los pacientes presentaron fotopsias, siendo este síntoma más frecuente entre los pacientes con benignidad ocular (n=3), en relación con cambios degenerativos de la edad. Dentro de los pacientes con diagnóstico de malignidad (melanoma o metástasis), 1 refirió fotopsias.

Tabla 31: Relación de número de pacientes que presentaban fotopsias como síntoma en la consulta inicial por grupo de masas benignas y malignas

Presencia de malignidad ocular	**No** (%)	**Si** (%)	**Total** (%)
Ausencia de fotopsias	84 (96,55)	20 (95,23)	104 (96,29)
Presencia de fotopsias	3 (3,45)	1 (4,76)	4 (3,7)
Total	87 (100)	21 (100)	108 (100)

4.2.4.4.3. Dolor

Ningún paciente con diagnóstico de benignidad presentó dolor (uno presentaba molestias tipo síntomas de ojo seco).

Un paciente con diagnóstico de malignidad (melanoma o metástasis) presentó dolor y fotofobia y otro paciente presentó dolor asociado a glaucoma melanomalítico de difícil control.

Tabla 32: Relación de número de pacientes que presentaban dolor como síntoma en la consulta inicial

Presencia de malignidad ocular	**No** (%)	**Si** (%)	**Total** (%)
No dolor	87 (100)	19 (90,47)	106 (98,14)
Dolor	0	2 (9,52)	2 (1,85)
Total	87(100)	21 (100)	108 (100)

Se ha analizado hasta un 11,11% de pacientes sintomáticos (disminución de MAVC, fotopsias y dolor) en el total de los pacientes analizados. En el análisis de síntomas por subgrupos estratificados por presencia o ausencia de malignidad ocular, un tercio de los pacientes con patología maligna presentaban síntomas, mientras que solo el 5,75% de los pacientes con patología benigna eran sintomáticos. Los pacientes con patología maligna presentaron presencia de síntomas de manera estadísticamente significativa mayor que los pacientes con

patología benigna (prueba exacta de Fisher: p= 0,044). Existe pérdida de datos en 2 pacientes con patología benigna.

Tabla 33: Asociación entre la presencia de síntomas en la consulta inicial y la presencia de masas melanocíticas malignas

Síntomas	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Asintomático	82 (94,25)	14 (66,67)	96 (88,89)
Sintomático	5 (5,75)	7 (33,33)	12 (11,11)
Total	87 (100)	21 (100)	108 (100)
Prueba exacta de Fisher asociación síntomas y malignidad p=0,044			

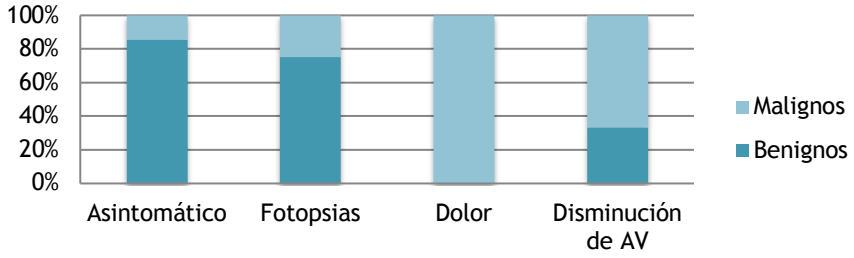


Figura 51: Relación de número de pacientes que presentaban síntomas en la consulta inicial como disminución de AV, fotopsias o dolor, y la presencia o ausencia de masas melanocíticas malignas por grupo de masas benignas y malignas.

4.2.4.5. Exploración ocular

4.2.4.5.1. Análisis de la MAVC

La variable MAVC (Snellen) presentó una distribución asimétrica y los parámetros de normalidad la clasificaron como una variable no normal (prueba de Shapiro-Wilk p=0,00; estudio de la simetría y curtosis p=0,00) (Figura 52).

Las medidas de tendencia central de la MAVC se muestran a continuación:

Tabla 34: Estudio de la MAVC inicial y final medida en Snellen

	Mediana Snellen (IC95%)	Rango Snellen
MAVC inicial	1 (0,1 - 0,7)	0,1 - 1,0
MAVC final	1 (0,1 - 0,7)	0 - 1,0

IC95%: intervalo de confianza

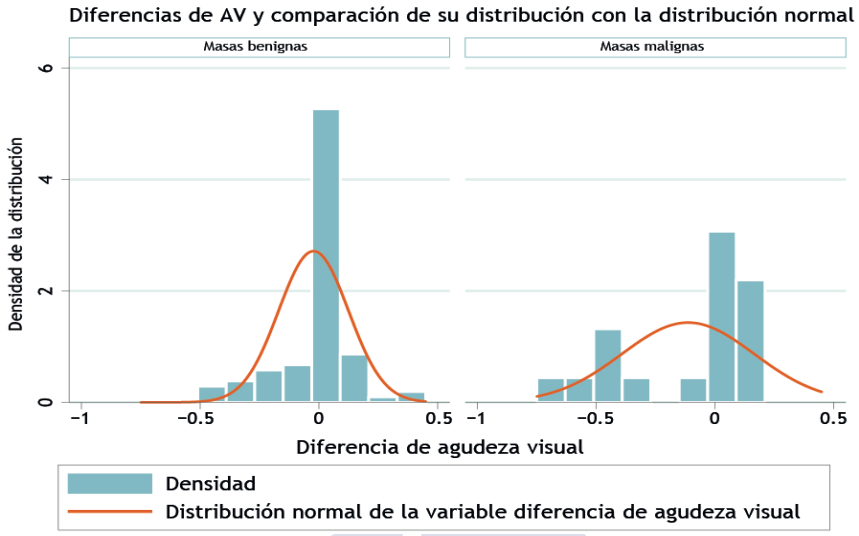


Figura 52: Estudio de densidad distribución de la muestra para el estudio de normalidad del parámetro continuo MAVC que demuestra una asimetría en la distribución de la muestra, especialmente en las masas malignas.

La variable diferencia de MAVC entre el inicio y el fin del seguimiento en ambos grupos presentó una distribución muestral no normal (prueba de normalidad Shapiro-Wilk 0,001 para el grupo de masas benignas y malignas). No existen diferencias estadísticamente significativas en relación con las diferencias de MAVC entre el inicio y el fin del seguimiento, cuando comparamos al grupo de pacientes con patologías benignas (efélides, quistes, nevus, melanocitomas y AENPCC) con el grupo de los pacientes con patologías malignas (melanoma y metástasis) (prueba Wilconxon: p= 0,468).

Tabla 35: Relación de número de pacientes con patología ocular maligna y benigna, con la diferencia de AV en Snellen a lo largo del seguimiento, y el rango de diferencias

	N	Mediana de la diferencia de AV en Snellen (RI*)	Rango de diferencia	
Patología benigna	87	0,0 (0 a 0)	Mínima	-0,5
			Máxima	+0,45
Patología maligna	19	0,0 (-0,4 a 0,1)	Mínima	-0,75
			Máxima	+0,2
Prueba Wilconxon: p= 0,54				

Sin embargo, se observa una tendencia a menores agudezas visuales finales en el grupo de las masas malignas, si lo comparamos con las masas benignas sin asociación estadísticamente significativa (p>0,05).

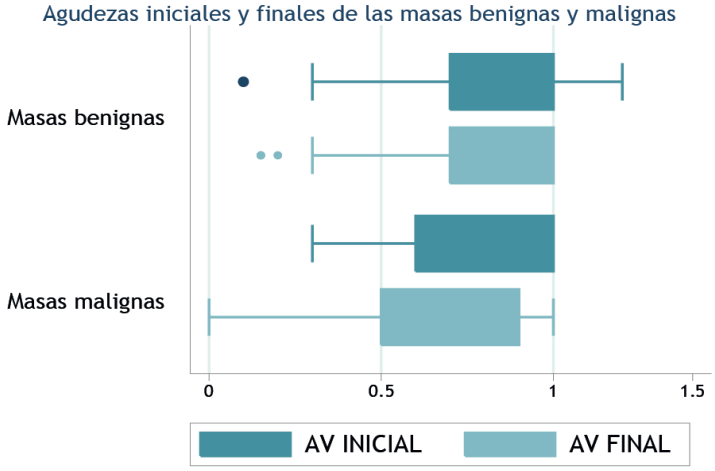


Figura 53: Diagrama de agudezas iniciales y finales de las masas melanocíticas benignas y malignas.

4.2.4.5.2.Presión intraocular

La PIO ipsilateral al tumor y la diferencia de presiones como variables presentaron una distribución asimétrica y los parámetros de normalidad la clasificaron como una variable no normal (prueba de Shapiro-Wilk p=0,00; estudio de la simetría y curtosis p=0,00). Sólo la PIO contralateral presentó una distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk p=0,19) pero con una cierta asimetría en su distribución (estudio de la simetría y curtosis p=0,03 y 0,35 respectivamente), por lo que todas se trataron como variables no normales con pruebas no paramétricas (prueba Mann-Whitney)

Las medidas de tendencia central de PIO se muestran a continuación (Tabla 36).

Tabla 36: Relación de mediana de PIO en los ojos ipsilaterales y contralaterales de las masas melanocíticas benignas y malignas en global

	Mediana (IC95%)	Rango
PIO ipsilateral al tumor	14 (12-16)	6-34
PIO contralateral al tumor	13 (11-17)	6-23

En 6 pacientes no se presentaban los valores de PIO inicial y final en la historia clínica por lo que no se incluyeron para este subanálisis. La diferencia de PIO entre los ojos afectados por patología maligna (melanoma o metástasis) y el ojo contralateral no es significativamente mayor que la diferencia de PIO entre ambos ojos en pacientes con patología benigna (prueba Mann-Whitney=0,47).

Tabla 37: Relación de la mediana de la diferencia de PIO con los rangos de las diferencias entre las patologías benignas y malignas

	N	Mediana de diferencia de PIO (RI)	Rango de diferencia
Patología benigna	87	0,0 (0 a 0)	-2 a 12
Patología maligna	19	0 (-1 a 2,75)	-6 a 24
Prueba Mann-Whitney: p= 0,47			

Sin embargo, si se divide el conjunto de pacientes en dos grupos: uno con diferencia entre la PIO≥4 mmHg entre ambos ojos (ojo con lesión pigmentada a estudiar *vs.* ojo contralateral "sano") y otro con PIO más homogénea entre ambos ojos se observa que cerca de un 10% de los pacientes presentan diferencias relevantes en la PIO entre ambos ojos. Entre los pacientes encontrados en el grupo de patología ocular maligna (melanoma y metástasis) se encuentran un 28,57% de pacientes con diferencias de PIO≥4 mmHg, en comparación con el 6,74% de los pacientes sin patología maligna ocular, y esta diferencia es estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p = 0,039).

Tabla 38: Asociación entre los pacientes con una diferencia de PIO mayor o igual a 4 mmHg en asociación con la presencia malignidad ocular

Malignidad ocular	No (%)	Si (%)	Total (%)
Dif <4 mmHg	83 (93,25)	15 (71,42)	98 (88,18)
Dif ≥4 mmHg	6 (6,74)	6 (28,57)	12 (10,9)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher: p = 0,039			

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de PIO en pacientes con afectación o no del cuerpo ciliar (prueba Mann-Whitney: p=0,51). Tampoco se observaron diferencias en la diferencia de PIO en pacientes con patología maligna con o sin afectación del cuerpo ciliar (prueba Mann-Whitney: p=0,68).

4.2.4.5.3. Estudio mediante retinoscopía indirecta de fondo de ojo

Dentro de los hallazgos en fondo de ojo, un paciente con melanoma con afectación coroidea presentó un DR exudativo. Dos pacientes presentaban atrofia del EPR. 5 pacientes tenían una hiperpigmentación coroidea ipsilateral al ojo de la lesión y uno tenía una melanosis coroidea. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de alteraciones pigmentarias en el fondo de ojo (efélides, nevus coroideos o melanosis coroidea) y la presencia de malignidad (melanoma o metástasis) (prueba exacta de Fisher p=0,253). Existe pérdida de datos en 2 pacientes con patología maligna y 3 con patología benigna.

Tabla 39: Relación de pacientes según las alteraciones en el fondo de ojo

Masas pigmentadas FO	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Sin alteraciones	73 (84,88)	16 (84,21)	89 (8,57)
Atrofia EPR	2 (2,32)	0 (0)	2 (1,9)
Hiperpigmentación	5 (5,81)	0 (0)	5 (4,76)
Nevus	6 (6,98)	2 (10,52)	8 (7,62)
DR exudativo	0 (0)	1 (5,26)	1 (0,9)
Total	86 (100)	19 (100)	105 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación masas pigmentadas en FO y malignidad: p=0,253			

4.2.4.6. Estudio con biomicroscopía y gonioscopía de segmento anterior con visualización directa y fotografía

4.2.4.6.1. Color del iris

Un 90% de los pacientes (n=99) tenían registrado el color del iris: 58 pacientes (58,58%) presentaron iris de color marrón, 27 (27,27%) de color azul y 14 (14,14%) de color verde.

Se analizó el color del iris (verde, azul o marrón) y la presencia de benignidad o malignidad (melanoma o metástasis). Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de malignidad e iris de color azul (prueba exacta de Fisher: p= 0,011). No se han recogido datos en 11 pacientes con patología benigna.

Tabla 40: Relación de pacientes con masas malignas o benignas y color del iris

Malignidad ocular	No (%)	Si (%)	Total (%)
Iris azul	18 (23,07)	9 (42,85)	27 (27,27)
Iris marrón	46 (58,97)	12 (57,14)	58 (58,58)
Iris verde	14 (17,94)	0 (0)	14 (14,14)
Total	78 (100)	21 (100)	99 (100)
Prueba exacta de Fisher: p= 0,011			

4.2.4.6.2. Coloración de la lesión

Se clasificaron las masas por su color como amelanóticas, poco pigmentadas, marrones, negras o masas con el mismo color al iris circundante. Se encontraron un 75,45% de masas marrones (n=83), un 10,9% de masas amelanóticas (n=12), un 2,72% de masas poco pigmentadas (n=3), un 5,45% de masas negras o de masas sin diferencias en el color con respecto a la coloración basal (n=6 cada grupo). Dentro de las amelanóticas se observó un mayor porcentaje de casos en el grupo de las masas malignas (23,8% *vs.* 7,87%), considerándose esta diferencia estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,019). Las dos metástasis eran amelanóticas.

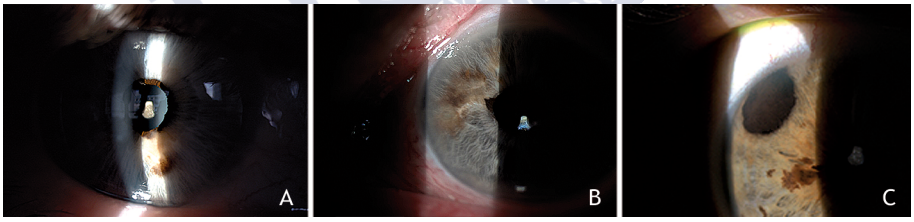


Figura 54: Diferencias en la coloración de las masas pigmentadas. **A:** amelanótico (N40), **B:** poco pigmentado (N29), **C:** muy pimentado (MC3). Imágenes URQTIA.

Tabla 41: Relación de número de pacientes y porcentajes de pacientes con patología ocular maligna y benigna, con diferentes tipos de coloración

Coloración	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Amelanótica	7 (7,87)	5 (23,8)	12 (10,9)
Poco pigmentada	2 (2,25)	1 (4,8)	3 (2,72)
Marrón	68 (76,4)	15 (71,42)	83 (75,45)
Negra	6 (6,74)	0 (0)	6 (5,45)
Color basal	6 (6,74)	0 (0)	6 (5,45)
No registrado	6 (6,74)	0 (0)	6 (5,45)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher asociación coloración malignidad p=0,019			

4.2.4.6.3. Regularidad en la coloración de la masa

Se clasificaron las masas por la uniformidad o irregularidad de la coloración de la lesión. El 26,47% de las masas mostraron una distribución irregular en su coloración, siendo la diferencia más importante en el grupo de las masas malignas (52,38%), en comparación con el grupo de las masas benignas (19,75%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p= 0,004), (melanoma o metástasis). No existen datos en 8 pacientes con patología benigna.

Tabla 42: Relación masas según la regularidad en la coloración de la masa

Regularidad coloración masa	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Uniforme	65 (80,25)	10 (47,62)	75 (74,26)
Irregular	16 (19,75)	11 (52,38)	27 (26,47)
Total	81 (100)	21 (100)	102 (100)
Prueba exacta de Fisher regularidad coloración malignidad: p=0,004			

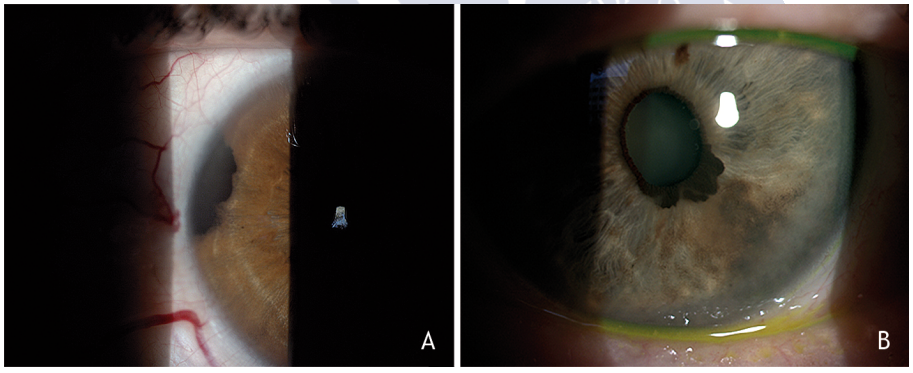


Figura 55: Fotografías de las diferentes tonalidades de las masas estudiadas. A: Melanocitoma de coloración uniforme (MC4). B: Nevus de iris de coloración irregular, con áreas pigmentadas y áreas amelanóticas (N35). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.4. Localización de la masa por biomicroscopía y lentes de visualización periférica

De las 110 masas estudiadas mediante biomicroscopía, 72 masas (65,45%) sugerían afectación del iris, 28 (25,45%) de iris y cuerpo ciliar, 6 (5,45%) de cuerpo ciliar, 3 (2,72%) de coroides y cuerpo ciliar y 1 (0,9%) de coroides periférica.

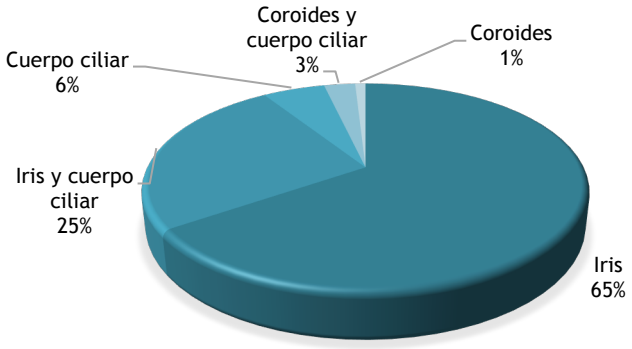


Figura 56: Porcentaje de masas según su localización en coroides, coroides y cuerpo ciliar, cuerpo ciliar, iris y cuerpo ciliar, o iris según el estudio mediante biomicroscopía.

4.2.4.6.5. Extensión de la masa en husos horarios

El 95,2% de las masas tienen afectación del iris (con o sin afectación del cuerpo ciliar) (n=99) de los cuales, el 81,93% de ellos (n=78) tienen reflejado el número de horas de afectación de iris en el momento del diagnóstico, como se especifica en la siguiente tabla.

Tabla 43: Número de pacientes y porcentaje de pacientes en relación con el número de horas afectadas por la masa melanocítica maligna o benigna

N horas	N ojos	%
1	24	30,76
2	28	35,89
3	7	8,97
4	6	7,69
5	2	2,69
6	2	2,6
7	1	1,3
9	1	1,3
10	1	1,3
12	6	7,8

4.2.4.6.6. Afectación por cuadrantes

Existe registro del cuadrante afectado por la lesión en el 97,27% de los pacientes (n=107), cuya distribución se muestra en la siguiente tabla (Tabla 44):

Tabla 44: Número de pacientes y porcentaje de pacientes en relación con el cuadrante o combinación de cuadrantes afectados por la masa melanocítica maligna o benigna

Cuadrante	N	%
Cuadrante temporal inferior	26	24,29
Cuadrante nasal inferior	19	17,75
Cuadrante temporal superior	11	10,28
Cuadrante nasal superior	13	12,14
Mitad inferior	17	15,88
Mitad temporal	7	6,5
Mitad nasal	5	4,7
Mitad superior	3	2,8
En los 4 cuadrantes	7	6,5

Existe una tendencia a una mayor afectación en los cuadrantes de mayor exposición solar (inferiores y temporales). Sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa entre la afectación de estos cuadrantes y la presencia de malignidad (prueba exacta de Fisher: p= 0,174). Si analizamos las masas benignas y malignas susceptibles de crecer (nevus y melanoma) y excluimos patologías que se influyen menos por la exposición solar (quistes, efélides, metástasis y adenomas) tampoco se ve una relación estadísticamente significativa entre la localización horaria de la lesión y malignidad, aunque este valor es más cercano a la significación estadística (prueba exacta de Fisher: p= 0,093). No se encontraron datos en 3 pacientes con patología benigna.

Tabla 45: Asociación entre la exposición solar y la presencia de masas melanocíticas benignas o malignas

Exposición solar	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
No	13 (15,11)	7 (33,33)	20 (18,69)
Si	73 (84,88)	14 (66,66)	87 (81,3)
Total	86 (100)	21 (100)	107 (100)
Prueba exacta de Fisher asociación localizaciones de exposición solar y malignidad = 0,174			

4.2.4.6.7. Lesiones satélites

De las 99 masas visualizables en el iris se encontraron satélites en el 2,02% (2 melanomas difusos: M6 y M16).

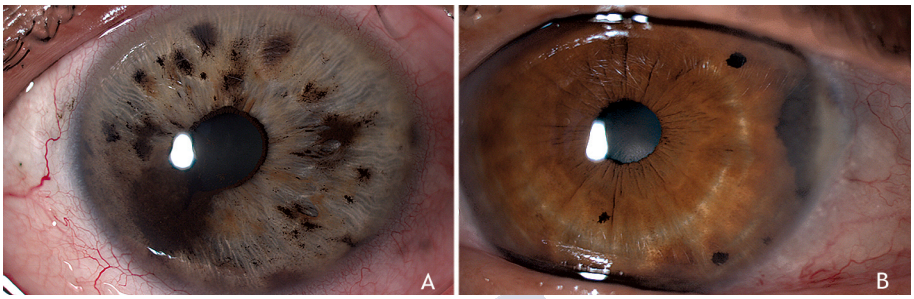


Figura 57: Fotografías que muestran lesiones satélites. **A:** melanoma de iris con lesiones satélites (M6). **B:** Nevus de raíz de iris con efélides asociadas donde debe hacerse diagnóstico diferencial con lesiones satélites (N56). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.8. Afectación del cuerpo ciliar

Se objetivó afectación del cuerpo ciliar en el 29,09% de las masas (n=32), siendo el porcentaje de afectación del cuerpo ciliar mayor para el grupo de las masas malignas que para las benignas (57,14% *vs.* 22,47%, respectivamente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,000).

Tabla 46: Asociación entre la afectación del cuerpo ciliar y la presencia de masas benignas o malignas

Afectación CC	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
No	69 (77,52)	9 (42,85)	78 (70,9)
Si	20 (22,47)	12 (57,14)	32 (29,09)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher afectación cuerpo ciliar-malignidad: p=0,000			

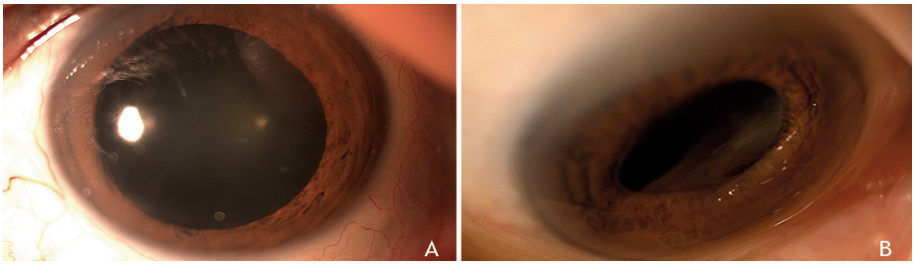


Figura 58: Imágenes donde se observa la afectación del cuerpo ciliar. **A:** Melanoma de iris y cuerpo ciliar (M14). **B:** Adenoma de cuerpo ciliar (A1). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.9. Morfología de la masa

Según su forma, un 63,63% de las masas se clasificaron como nodulares, un 9,09% como nodular-planas y un 27,27% como planas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las masas nodulares entre grupos de benignidad y malignidad (prueba exacta de Fisher: p=0,000).

Tabla 47: Asociación entre la forma de las masas melanocíticas y su naturaleza benigna o maligna según el estudio mediante biomicroscopía

Forma	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Nodular	53 (59,55)	17 (80,95)	70 (63,63)
Nodular-plana	9 (10,11)	1 (4,76)	10 (9,09)
Plana	27 (30,33)	3 (14,28)	30 (27,27)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher: p=0,000			

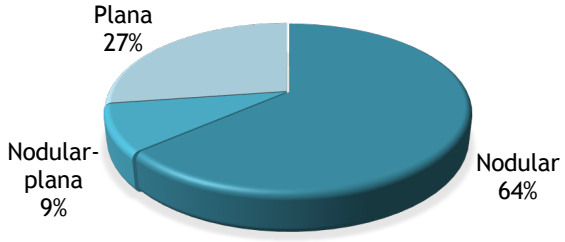


Figura 59: Porcentaje de masas con morfología de la masa según el estudio mediante biomicroscopía.



Figura 60: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura donde se puede visualizar directamente la afectación del cuerpo ciliar. **A:** nevus de iris con forma nodular (N14). **B:** melanoma de iris con forma nodular-plana (M10). **C:** Nevus con forma plana (N34). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.10. Cierre angular focal

Se clasificaron los pacientes en función de la presencia o ausencia de cierre angular focal asociado con la lesión. Se detectó cierre angular por biomicroscopía en el 40,9% de los pacientes (n=45), encontrándose diferencias en su distribución en el grupo de patología maligna (61,9%) en relación con el de patología benigna (35,95%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher: p=0,001).

Tabla 48: Asociación entre la presencia de cierre focal angular asociado o no a la presencia de una masa maligna

Cierre focal	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausencia	57 (64,04)	8 (38,09)	65 (59,09)
Presencia	32 (35,95)	13 (61,9)	45 (40,9)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher asociación cierre focal y malignidad: p=0,001			

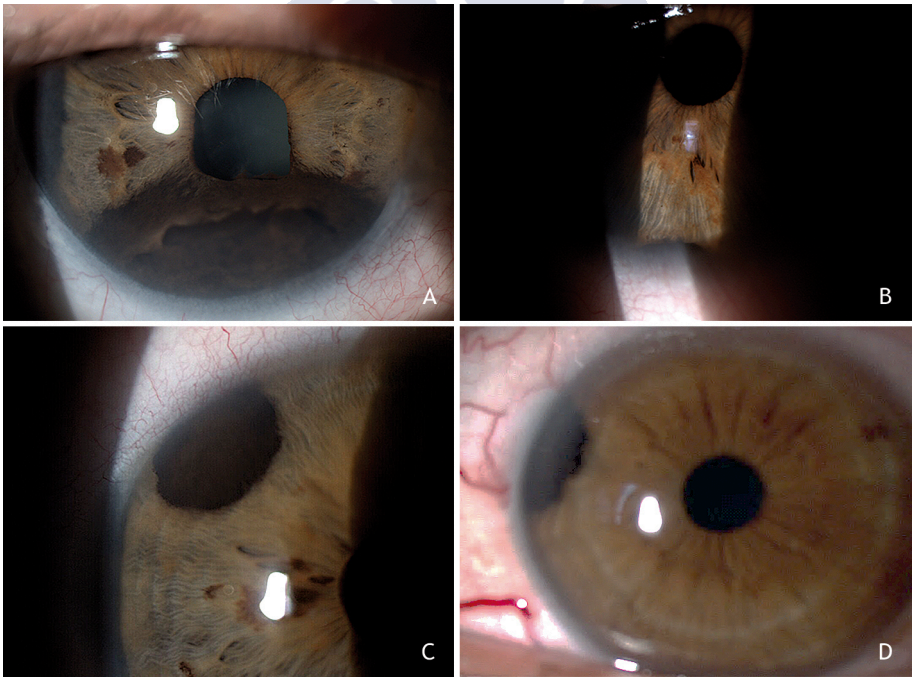


Figura 61: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura donde se puede visualizar cierre angular. **A:** melanoma de iris (M12). **B:** nevus de raíz de iris (N10). C: melanocitoma de iris (MC2). D: nevus de iris (N53). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.11. Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados asociados

Se encontraron vasos peri/intralesionales engrosados en un 10,57% de los pacientes, siendo más frecuentemente encontrados en las masas malignas, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher p=0,199). Pérdida de datos en 6 pacientes con patología benigna.

Tabla 49: Asociación entre la presencia de vasos peri/intralesionales engrosados asociados o no a la presencia de una masa maligna

Vasos peri o intralesionales engrosados	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausentes	75 (90,36)	18 (85,71)	93 (89,42)
Presentes	8 (9,64)	3 (14,28)	11 (10,57)
Total	83 (79,8)	21 (100)	104 (100)
Prueba exacta de Fisher vasos lesionales engrosados-malignidad: p=0,199			

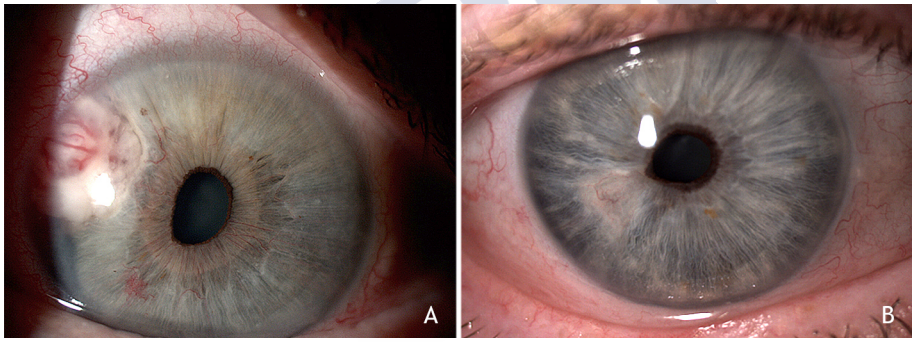


Figura 62: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura donde se puede visualizar: **A:** una lesión amelanótica vascularizada con vasos peri/intralesionales engrosados asociados en una metástasis irido-cilio-coroidea (MT1); **B:** vasos intralesionales aumentados en relación con nevus de iris amelanótico (N33). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.12. Presencia de vasos epiesclerales dilatados asociados

Se estudió la presencia de vasos centinela. Se encontró que existían vasos epiesclerales engrosados en un 11,53% de los pacientes, 6,02% con patología benigna y 33,33% con patología maligna. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher = 0,008). Existe una pérdida de datos en 6 masas benignas.

Tabla 50: Asociación entre la presencia de vasos epiesclerales asociados o no a la presencia de una masa maligna

Vasos epiesclerales engrosados	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausentes	78 (93,97)	14 (66,67)	92 (88,46)
Presentes	5 (6,02)	7 (33,33)	12 (11,53)
Total	83 (100)	21 (100)	104 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación vasos centinela y malignidad: p=0,008			

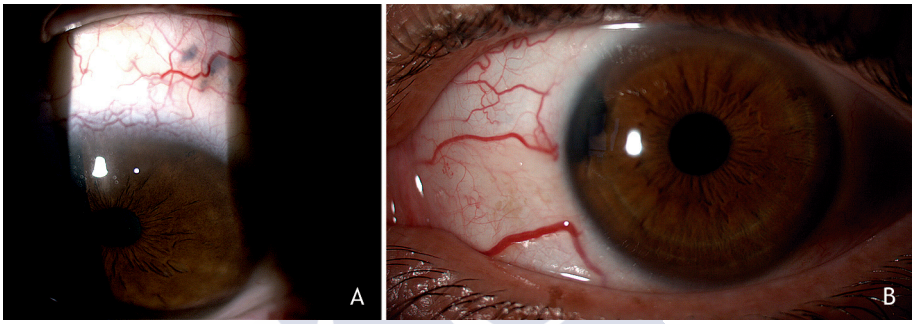


Figura 63: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura donde se puede visualizar vasos epiesclerales engrosados tipo centinela. **A:** Melanoma de iris y cuerpo ciliar (M14). **B:** Melanocitoma de iris y cuerpo ciliar (MC53). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.13. Presencia de tracción del esfínter pupilar

Se estudió la presencia de tracción pupilar y su asociación a la presencia de malignidad. Se encontraron un 25% de pacientes con tracción del esfínter pupilar, siendo la distribución de estos pacientes más frecuente en el grupo con patología maligna que en el de benigna (52,38 *vs.* 18,07%, respectivamente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: 0,001). Pérdida de datos en 6 pacientes con patología benigna.

Tabla 51: Asociación entre la presencia de tracción pupilar asociada o no a la presencia de una masa maligna

Tracción pupilar	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	68 (81,92)	10 (47,61)	78 (75)
Presente	15 (18,07)	11 (52,38)	26 (25)
Total	83 (100)	21 (100)	104 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación tracción pupilar y malignidad: p=0,001			

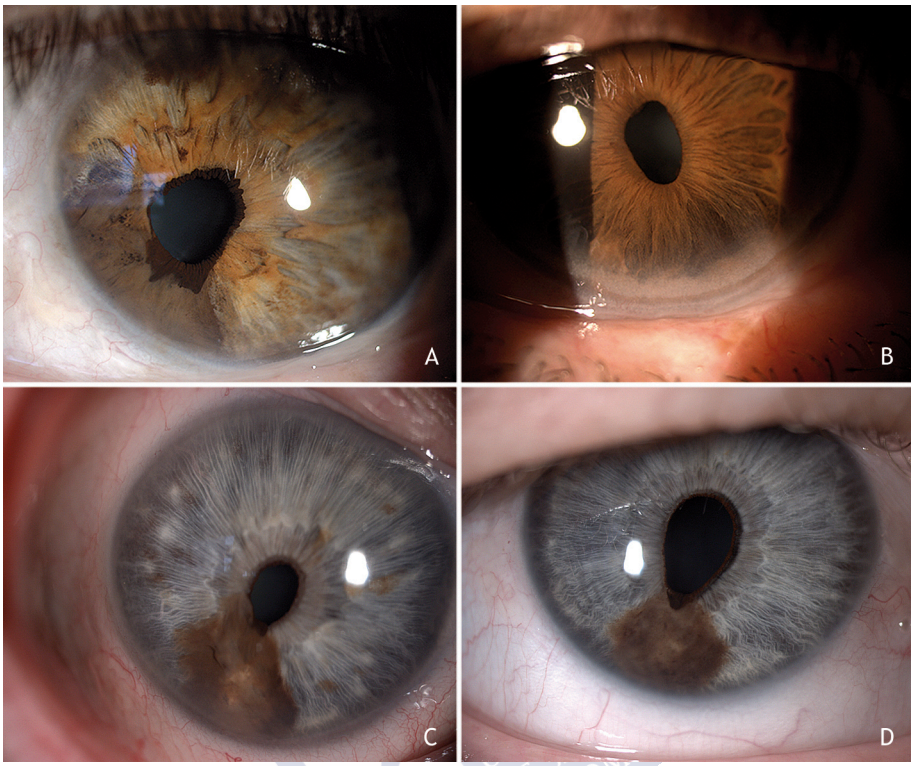


Figura 64: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura donde se puede visualizar ejemplos de tracción pupilar. **A:** Melanoma de iris tratado, con tracción pupilar y ectropión uveal (M2). **B:** Adenoma de cuerpo ciliar con tracción pupilar (A1). **C:** Melanoma de iris con ectropión uveal y tracción pupilar (M10). **D:** Nevus de iris con tracción pupilar y ectropión uveal (N15). Imágenes URQTIA.

4.2.4.6.14. Presencia de extensión extraescleral

Se estudió la presencia de perforación escleral y su asociación a malignidad. Sólo un paciente del grupo de patología maligna ocular presentó por biomicroscopía sospecha de perforación escleral.

Tabla 52: Asociación entre la presencia de extensión escleral asociada o no a la presencia de una masa maligna

Perforación escleral	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	82 (98,89)	20 (95,23)	102 (98,07)
Presente	1 (1,2)	1 (4,76)	2 (1,92)
Total	83 (100)	21 (100)	104 (100)

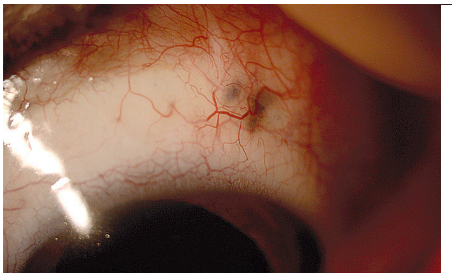


Figura 65: Imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se puede ver posible extensión extraescleral. Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides donde se visualiza pigmento uveal en área epiescleral compatible biomicroscópicamente con posible perforación extraescleral (M14). Imagen URQTIA.

4.2.4.6.15. Presencia de opacidad del cristalino

Se estudió la presencia de catarata focal asociada a la masa y su asociación a malignidad. Un 12,5% de los pacientes presentaron catarata focal, siendo más frecuentemente encontrada en el grupo de las masas malignas (un 38,09% de las masas malignas), que en el de masas benignas (6,24%) de una manera estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher p=0,000).

Tabla 53: Asociación entre la presencia de cierre focal angular asociado o no a la presencia de una masa maligna

Catarata focal	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	78 (93,97)	13 (61,9)	91 (87,5)
Presente	5 (6,24)	8 (38,09)	13 (12,5)
Total	83 (100)	21 (100)	104 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación catarata focal y malignidad: p=0,000			

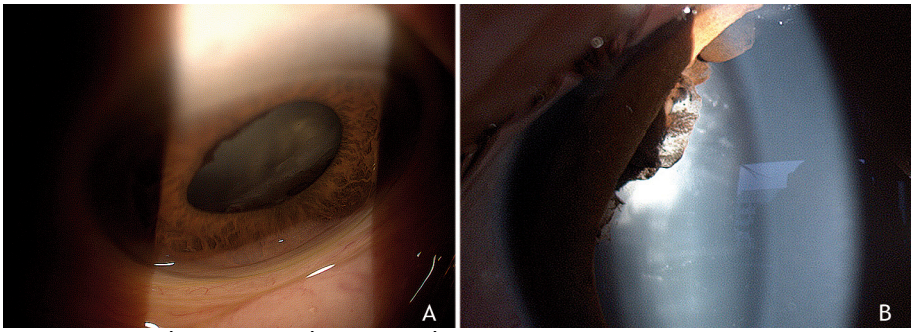


Figura 66: Imágenes fotográficas con lámpara de hendidura de masas que producen opacidad del cristalino secundario a la propia lesión. **A:** adenoma de cuerpo ciliar que se visualiza tras la dilatación pupilar y que provoca opacidad del cristalino focal (A1). **B:** Melanoma de iris y cuerpo ciliar que se visualiza tras la dilatación pupilar y que provoca opacidad del cristalino focal. Imagen URQTIA.

4.2.4.7. Estudio con imagen de BMU

Se analizaron las siguientes características en la imagen mediante BMU.

4.2.4.7.1. Morfología de las masas pigmentadas

Se clasificaron los pacientes según su morfología en masas con forma de masa, nodular, plana, difusa o quística. Un 45,87% de los pacientes tenían masas con forma nodular, un 16,51% con forma de masa, 17,43% con forma plana, 9,17% con forma difusa y 10,09% con forma de quiste. Existe una pérdida de datos en 1 paciente con masa benigna. Dentro de las lesiones tipo masa se encontró una diferencia entre las masas benignas y malignas (11,36 *vs.* 38,09%, respectivamente) que se consideró estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p= 0,009).

Tabla 54: Asociación entre las diferentes morfologías que pueden tomar las lesiones en BMU y la presencia o no de malignidad

Morfología	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Nodular	39 (44,31)	11 (52,38)	50 (45,87)
Masa	10 (11,36)	8 (38,09)	18 (16,51)
Difusa	9 (10,22)	1 (10)	10 (9,17)
Plana	19 (21,59)	0 (0)	19 (17,43)
Quística	11 (12,5)	0 (0)	11 (10,09)
No valorable	0 (0)	1 (4,76)	1 (0,92)
Total	88 (100)	21 (100)	109 (100)
Prueba exacta de Fisher forma nodular/masa y malignidad: p=0,009			

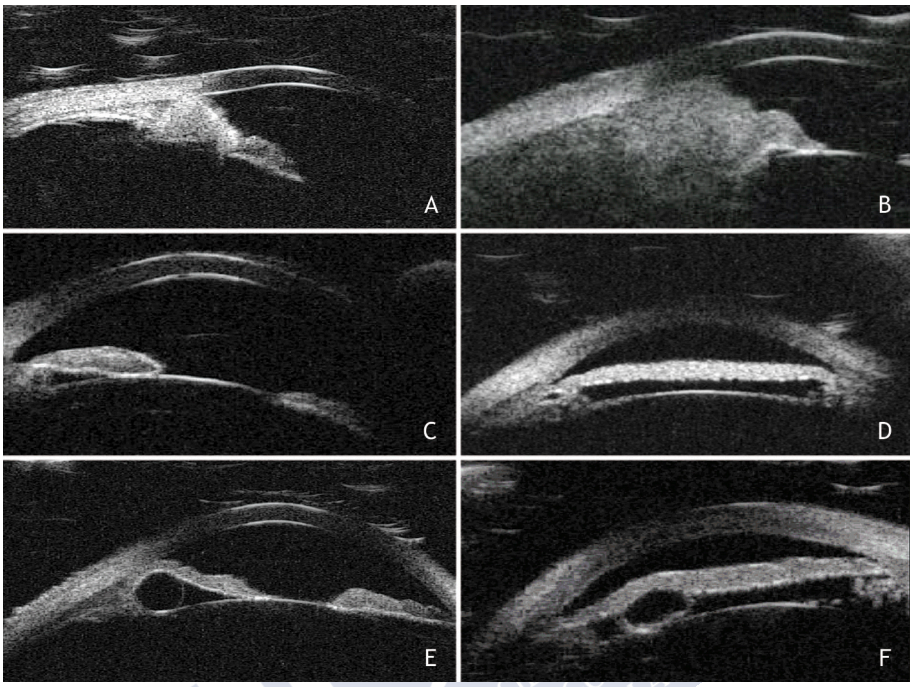


Figura 67: Imágenes de BMU donde se ejemplifican las diferentes morfologías que pueden tener las masas de segmento anterior y coroides periférica. **A:** Nodular (M8: melanoma de iris y cuerpo ciliar), **B:** Masa (MT1 metástasis iris, cuerpo ciliar y coroides), **C:** Difusa (N11: nevus de iris), **D:** Plana (E2: efélide), **E-F:** Quística (Q10: quiste de sulcus y Q6: quiste de EPI) proyección vertical y horizontal. Imágenes URQTIA.

4.2.4.7.2. Presencia de línea hipoecogénica

Se estudió la presencia o ausencia de línea hipoecogénica sobre el estroma de la lesión y se definió como no valorable en aquellas masas en las que por las dimensiones o localización no se podía estudiar la presencia de ésta. Se encontró una línea hipoecogénica en el 27,02% de las masas, no fue valorable en el 20,27% de las masas y no se poseen los datos en el 48,64% de las masas (n=36). Si analizamos los tres subgrupos por separado, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de la línea o línea no valorable y la presencia de malignidad (prueba exacta de Fisher = 0,05 a favor de línea hipoecogénica no valorable, encontrada en un 61,9% de las masas malignas).

Tabla 55: Asociación entre presencia de línea hipoecogénica superficial y la presencia o no de una masa maligna

Línea hipoecogénica	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausencia	34 (64,15)	5 (23,8)	39 (52,7)
Presencia	17 (32,07)	3 (14,28)	20 (27,02)
No valorable	2 (3,77)	13 (61,9)	15 (20,27)
Total	53 (100)	21 (100)	74 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación línea hipoecogénica y malignidad: p=0,05			

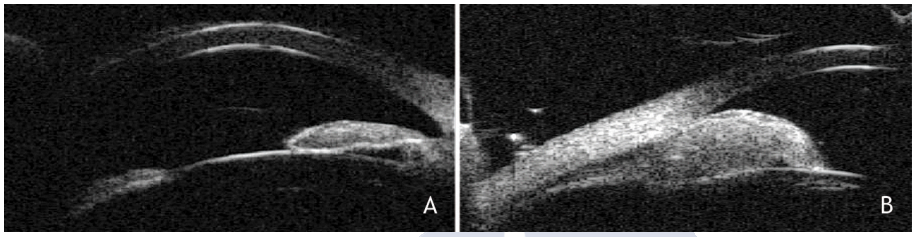


Figura 68: Imagen de BMU donde se observa la presencia de línea hipoecogénica superficial. **A**: Nevus de iris (N11). **B:** Nevus de iris y cuerpo ciliar N64).

4.2.4.7.3. Estructura de la línea del EPI

Se analizó la estructura del EPI clasificando las masas según fuese normal, protrusión, irregularidad o ruptura de la misma. El 55,45% de los pacientes tenían la línea EPI normal, el 16,36% protrusión, el 10% irregularidad y el 11,81% ruptura. La línea EPI no era valorable en 7 pacientes (6,67% del total), 3 con patología benigna y 4 con maligna. Se encontró una diferencia llamativa en las masas con ruptura del EPI en los pacientes con masas malignas en relación con las benignas (47,61% *vs.* 3,37%, respectivamente) que resultó estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,012).

Tabla 56: Asociación entre la estructura del EPI en BMU y la presencia o no de una masa maligna

Línea EPI	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Normal	57 (64,04)	4 (19,04)	61 (55,45)
Protrusión	16 (17,97)	2 (9,52)	18 (16,36)
Irregular	10 (11,23)	1 (4,76)	11 (10)
Ruptura	3 (3,37)	10 (47,61)	13 (11,81)
No valorable	3 (3,37)	4 (19,04)	7 (6,63)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación forma protrusión y malignidad: p=0,012			

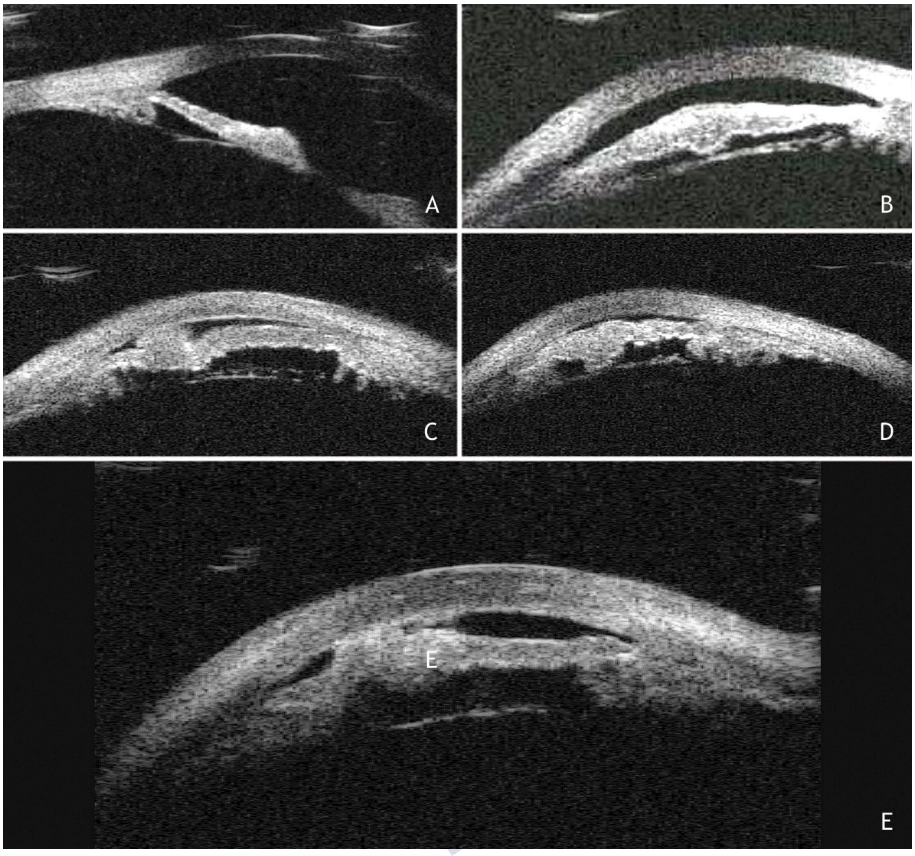


Figura 69: Imágenes de BMU con las posibilidades de estructura de la línea del EPI. **A:** Normal (N4). **B:** Protrusión (N14). **C:** Irregularidad (MC1). **D:** Rotura, **E:** No valorable (MC4). Imágenes URQTIA

4.2.4.7.4. Presencia de cierre angular focal asociado a la masa

Se analizó la presencia de cierre focal angular y su asociación con patología maligna. En el 44,95% de los pacientes se observó cierre focal angular asociado a la lesión, siendo más frecuente en los pacientes con patología maligna (61,9%) en relación con los pacientes con patología benigna (40,9%). Esta diferencia de frecuencias fue estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,001). Faltan datos de 1 paciente con patología benigna.

Tabla 57: Asociación entre la presencia de cierre angular focal asociado a la masa por BMU y la presencia o no de una masa maligna

Cierre angular	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	52 (59,09)	8 (38,09)	60 (55,04)
Presente	36 (40,9)	13 (61,9)	49 (44,95)
Total	88 (100)	21 (100)	109 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación cierre angular y malignidad: p=0,001			

4.2.4.7.5. Presencia de contacto de la masa con el endotelio

Se analizó la presencia de contacto endotelial de la masa y su asociación con patología maligna. El 23,85% de los pacientes presentaban contacto endotelial asociado a la lesión. La distribución de los pacientes con contacto endotelial de la masa era mayor para los pacientes con masas malignas (47,61% *vs.* 18,18%), siendo estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,007). Faltan los datos de 1 paciente con patología benigna en relación con esta variable.

Tabla 58: Asociación entre la presencia de contacto endotelial por BMU y la presencia o no de una masa maligna

Contacto endotelial	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	72 (81,81)	11 (52,38)	83 (76,14)
Presente	16 (18,18)	10 (47,61)	26 (23,85)
Total	88 (100)	21 (100)	109 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación contacto endotelial y malignidad: p=0,007			

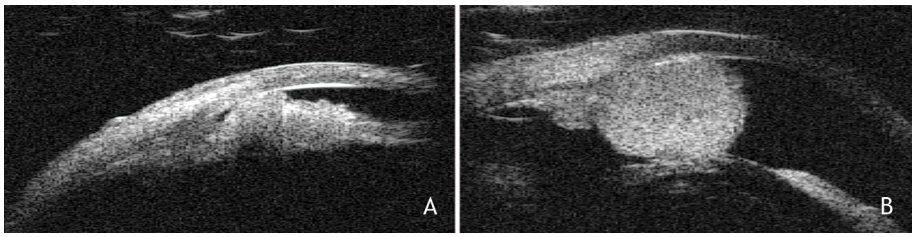


Figura 70: Imágenes de BMU donde se observa contacto de la lesión con el endotelio y cierre angular focal. **A:** Melanocitoma de iris y cuerpo ciliar (MC4). **B:** Adenoma de cuerpo ciliar (A1). Imágenes URQTIA.

4.2.4.7.6. Presencia de quistes asociados a la masa

Se analizó la presencia de quistes asociados a la masa. El 28,18% de las masas tenían quistes asociados a la lesión, con una mayor proporción de ellos afectando a las masas malignas (42,85 *vs.* 24,71%), diferencia que resulta estadísticamente significativa (melanoma o metástasis) (prueba exacta de Fisher: p=0,038).

Tabla 59: Asociación entre la presencia de quistes asociados a la masa (intra o perilesionales) en BMU y la presencia o no de una masa maligna

Quistes asociados	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	67 (75,28)	12 (57,14)	79 (71,81)
Presente	22 (24,71)	9 (42,85)	31 (28,18)
Total	89 (100)	21 (100)	110 (100)
Prueba exacta de Fisher comparación quistes asociados y malignidad: p=0,038			

Si realizamos este análisis excluyendo las masas quísticas de carácter benigno, se observa un aumento en la significación estadística, con una prueba exacta de Fisher: p=0,001.

Tabla 60: Asociación entre la presencia de quistes intralesionales o perilesionales asociados a la masa (excluyendo las masas quísticas de carácter benigno) en BMU y la presencia o no de una masa maligna

Quistes asociados	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	67 (87,012)	12 (57,14)	79 (80,61)
Presente	10 (9,25)	9 (42,85)	19 (19,38)
Total	77 (100)	21 (100)	98(100)
Prueba exacta de Fisher comparación quistes asociados y malignidad: p=0,001			

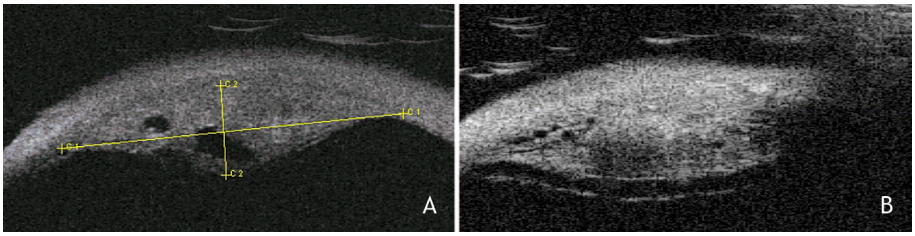


Figura 71: Imágenes de BMU donde se observa presencia de quistes intralesionales. **A:** Melanoma de coroides-cuerpo ciliar e iris, con cavitaciones quísticas (M16). **B:** Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides con cavitaciones quísticas (M14). Imágenes URQTIA.

4.2.4.7.7.Presencia de extensión de la masa al cuerpo ciliar

Se analizó la presencia de afectación del cuerpo ciliar. El 34,86% de las masas afectaban al cuerpo ciliar de forma primaria (afectación del cuerpo ciliar de manera inicial) o secundaria (desde otras localizaciones primarias, iris o coroides). Se ha visto que la distribución de los pacientes con quistes era mayor en los pacientes con masas malignas (66,67 *vs.* 27,27%), resultando esta diferencia en la distribución estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,000). Hubo pérdida de datos en 1 paciente con patología benigna.

Tabla 61: Asociación entre la extensión de la masa hacia el cuerpo ciliar en BMU y la presencia o no de una masa maligna

Extensión c ciliar	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	64 (72,27)	7 (33,33)	71 (65,13)
Presente	24 (27,27)	14 (66,67)	38 (34,86)
Total	88 (100)	21 (100)	109 (100)

Prueba exacta de Fisher comparación extensión cuerpo ciliar y malignidad: p=0,000

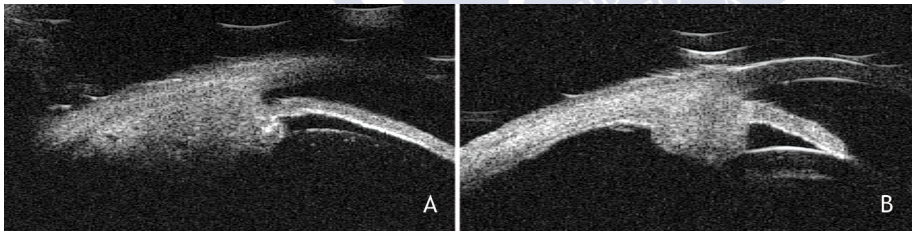


Figura 72: Imágenes de BMU que demuestra afectación de cuerpo ciliar. **A:** Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides Se observan además quistes en su interior (M17). **B:** AENPCC (A1). Imágenes URQTIA.

4.2.4.7.8.Presencia de extensión de la lesión a la coroides

Se analizó la presencia de extensión de la lesión a la coroides mediante BMU. El 10,09% de las masas tenían extensión a la coroides primaria o secundaria, siendo más frecuentemente asociado a las masas malignas (33,33% *vs.* 4,55%). Esta diferencia en la distribución se consideró estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p=0,001). Hubo pérdida de datos en un paciente.

Tabla 62: Asociación entre la extensión a la coroides en BMU y la presencia o no de una masa maligna

Extensión coroides	Masas benignas (%)	Masas malignas (%)	Total (%)
Ausente	84 (95,45)	14 (66,67)	98 (89,9)
Presente	4 (4,55)	7 (33,33)	11 (10,09)
Total	88 (100)	21 (100)	109 (100)

Prueba exacta de Fisher comparación afectación coroidea y malignidad: p=0,001

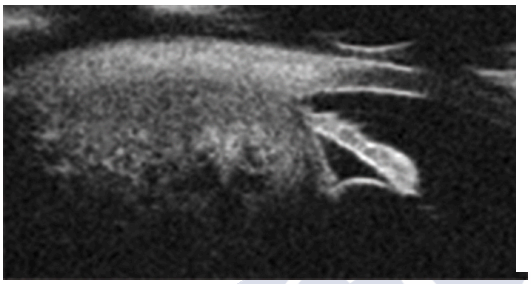


Figura 73: Imagen de BMU de metástasis de iris (M1), cuerpo ciliar y coroides donde se demuestra presencia de extensión coroidea, se visualizan también áreas de cavitación (M14). Imagen URQTIA.

4.2.4.7.9. Dimensiones de la lesión al diagnóstico

Se estudiaron las dimensiones de las masas (base vertical y horizontal y altura vertical y horizontal, como muestra en la Figura 74) al diagnóstico en aquellos pacientes donde las dimensiones y las diferencias de reflectividad de la lesión permitían su medición y se analizaron estas dimensiones en relación con la presencia de malignidad. Se obtuvieron datos en 78 pacientes al diagnóstico. Los 32 pacientes que no poseían datos eran 9 quistes de sulcus, que al ser múltiples las mediciones no eran practicables y las 4 efélides, 19 nevus planos y 5 heterocromías de iris (nevus de Ota) en los que, aunque se diferenciaba la reflectividad entre el estroma de la lesión y el estroma iridiano circundante, la diferencia en reflectividad no era suficiente para garantizar una buena medición de sus dimensiones. En tres pacientes se realizaron las mediciones con ecografía de 20 MHz: un nevus de coroides y cuerpo ciliar, un melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides y la metástasis de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica debido que la afectación del área coroidea impedía una buena visualización del margen más posterior).

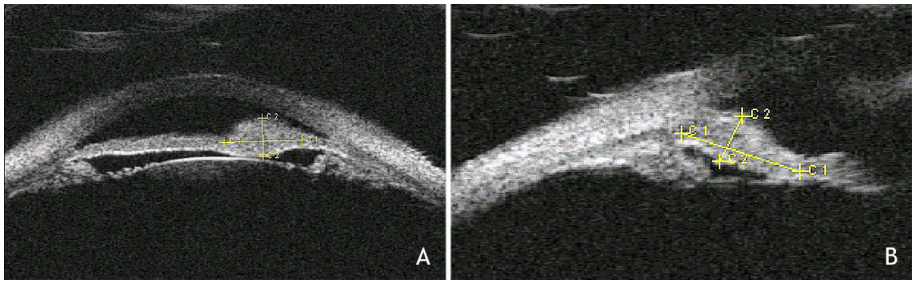


Figura 74: Mediciones de las masas (N16): **A:** C1: medición de la base en el corte horizontal; C2: medición de la altura en el corte horizontal; **B:** C1: medición de la base en el corte vertical; C2: medición de la altura en el corte vertical. Imágenes URQTIA.

Ninguna de las dimensiones estudiadas seguía una distribución normal, con una prueba de Shapiro-Wilk <0.05 (p=0,00) (igura 75).

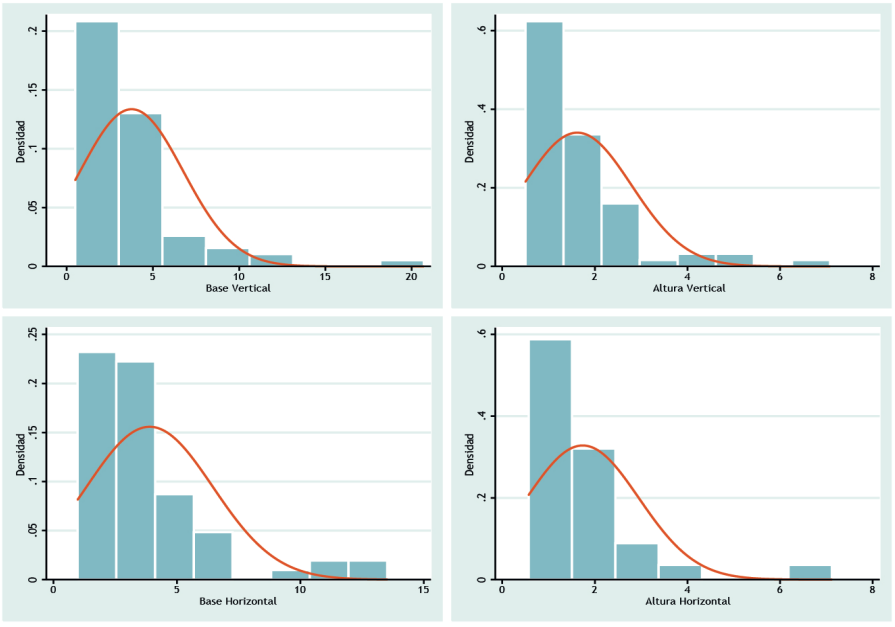


Figura 75: Gráficos de pruebas de normalidad de la distribución de los datos de las variables: A: base vertical, B: altura vertical, C: base horizontal y D: altura horizontal.

Las dimensiones se detallan a continuación (Tabla 63).

Tabla 63: Relación de los diámetros de las bases y alturas verticales y horizontales de las masas al diagnóstico expresadas en media, desviación estándar y rangos mínimos y máximos

Diámetro	Media	SD	Rango	
Base vertical	3,77	1,24	Mínima Máxima	0,5 20,7
Altura vertical	1,62	1,24	Mínima Máxima	0,5 7,08
Base horizontal	3,9	3,37	Mínima Máxima	0,98 13,52
Altura horizontal	1,74	1,04	Mínima Máxima	0,57 7,12

SD: desviación estándar

Si se analizan estas mediciones sin tener en consideración las masas pigmentadas benignas tipo efélides (4 pacientes) y los quistes de sulcus (12 pacientes de los cuales solo 3 tenían mediciones útiles para estudio), que son los dos grupos de masas estudiadas donde no se han realizado las mediciones, se pueden encontrar diferencias en el tamaño al diagnóstico, entre las patologías benignas (nevus, melanocitomas y el adenoma) y las patologías malignas (melanoma y metástasis), sin tener una pérdida de datos tan relevante. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dimensiones de las masas benignas y las malignas en todos los diámetros estudiados (prueba de Mann-Whitney: p= 0,0003 para base vertical; p=0,0002 para altura vertical; p= 0,0008 para la base horizontal y p=0,0028 para la altura horizontal).

Tabla 64: Relación de los diámetros de las bases y alturas verticales y horizontales en las masas melanocíticas con potencial crecimiento al diagnóstico expresadas en media de las masas benignas y malignas, diferencia entre masas benignas y malignas, intervalos de confianza al 95%

Diámetro		Media	Diferencia	IC95%:	p
Base vertical	Masas benignas Masas malignas	3,28 5,24	1,96	2,52-4,04 3,8-6,68	0,0003
Altura vertical	Masas benignas Masas malignas	1,31 2,62	1,31	1,1-1,51 1,8-3,44	0,0002
Base horizontal	Masas benignas Masas malignas	3,23 5,66	2,43	2,71-3,76 3,97-7,34	0,0008
Altura horizontal	Masas benignas Masas malignas	1,45 2,46	1,01	1,2-1,7 1,59-3,34	0,0028

De esta tabla se puede intuir que masas con una base mayor a 3,5 mm o altura mayor de 1,5 mm son sugestivas de malignidad.

A modo de resumen de todos los signos estudiados, se pueden recopilar diferentes características clínicas, biomicroscópicas o ultrasonográficas como factores asociados a masas malignas:

FFRR	Clínicos	BMC	BMU
Lesión sintomática	p=0,044		
Diferencia PIO > 4 mmHg	p=0,039		
Color azul iris		p=0,011	
Color lesión amelanótico		p=0,019	
Tonalidad irregular de la lesión		p=0,004	
Vasos centinela o epiesclerales engrosados		p=0,008	
Deformación esfínter pupilar		p=0,001	
Afectación del cuerpo ciliar		p=0,000	p=0,000
Cierre angular focal		p=0,001	p=0,001
Catarata sectorial		p=0,000	P=0,001
Forma de masa o nodular		P=0,000	p=0,009
Presencia de línea hipoecogénica superficial			P=0,05
Ruptura del EPI			p=0,012
Contacto endotelial			p=0,007
Presencia de quistes			p=0,038
Presencia de quistes asociados a la masa (exceptuando quistes de sulcus)			p=0,001
Afectación coroides			p=0,001
Base vertical > 3,8 mm			p=0,0003
Altura vertical > 1,8 mm			p=0,0002
Base horizontal > 3,97 mm			p=0,0008
Altura horizontal > 1,59 mm			p=0,0028

Tabla 65: Factores de riesgo asociados a malignidad de las masas.

4.3. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO DE LAS MASAS BENIGNAS

Para el estudio descriptivo de las masas benignas, se distribuirán en tres diferentes grupos de enfermedades:

- Lesiones tipo quístico

- Masas pigmentadas benignas de segmento anterior y coroides periférica de tipo melanocítico: efélides, nevus y melanocitoma.

- Otros tipos de masas: adenoma de epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.1. Lesiones de tipo quístico

De las 110 lesiones estudiadas, el 10,9% (n=12) cumplían los criterios diagnósticos de quistes. Se detallan a continuación las características más relevantes.

Tabla 66: Relación de pacientes con quistes de iris, cuerpo ciliar o coroides periférica, con el diagnóstico previo a la revisión en la URQTIA, localización según dicho diagnóstico, enfermedades sistémicas, complicaciones relacionadas o no, y diagnósticos finales

N/S/E/O	Diagnóstico previo	Localización	Enfermedad sistémica	Complic	Diag. final
Q1/F/35/OI	Quiste sulcus	Sulcus	Ausente	CAF	Quiste de sulcus
Q2/F/67/AO	Quiste CC	CC	Ausente	CAF PIM	Quiste de CC y sulcus
Q3/F/79/OD	Quiste CC	Iris	Ausente	No	Quiste perlado de iris
Q4/F/46/OI	Quiste sulcus	CC	Fibroadenoma mama	CAF	Quiste de CC
Q5/M/78/OD	Quiste iris	Iris	Adenoma prostático. OARC	CAF	Quiste de iris estromal
Q6/F/74/AO	Lesión melanocítica	Sulcus	Hpotiroidismo	CAF	Quiste de sulcus
Q7/M/10/AO	Quiste iris	Sulcus	Conjuntivitis alérgica	CAF	Quiste de sulcus
Q8/F/39/OI	Quiste CC	CC	Sarcoidosis	No	Quiste de CC
Q9/M/25/AO	Quiste CC	CC	Ausente	No	Quiste de CC
Q10/F/33/AO		Sulcus	Xantogranuloma	CAF	Quiste de sulcus
Q11/F/44/AO	GPAC	Sulcus	Glaucoma secundario	CAF PIM	Quiste de sulcus
Q12/F/35/AO	NF-1	Sulcus	NF I	CAF	Quiste de sulcus

N: número de paciente dentro de la serie de lesiones quísticas de iris, cuerpo ciliar o coroides periférica anterior; S: sexo; F: femenino; M: masculino; E: edad; O: ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; CC: cuerpo ciliar; CPAC: glaucoma primario de ángulo abierto; NF1: neurofibromatosis tipo 1; OARC: oclusión de arteria central de la retina; PIM pseudo iris en meseta, CAF cierre angular focal

De las 12 lesiones quísticas estudiadas un 83,3% (n=10) correspondían con quistes de cuerpo ciliar y/o sulcus y 16,7% (n=2) a otras lesiones quísticas de iris.

- 5 quistes de sulcus
- 3 quistes estromales de cuerpo ciliar
- 1 quiste del EPI
- 1 quiste de sulcus y cuerpo ciliar
- 1 quiste perlado de iris
- 1 quiste estromal de iris

4.3.1.1. Características demográficas de la serie de las lesiones tipo quísticas

– *Seguimiento*: la media de seguimiento de los quistes fue de 56,23 meses (RI: 33,77-72,47; rango: 6-106,4 meses), con un número medio de consultas de 6 (rango: 2-9 consultas).

– *Datos epidemiológicos:*

- *Edad:* la edad mediana de los pacientes con quistes fue de 41,62 años (RI: 33,77-72,47 años; rango de 10,3 a 79,1 años).
- *Sexo:* el 75% de los pacientes eran del sexo femenino (9 mujeres) y el 25% eran del sexo masculino (3 hombres). De nuevo encontramos una ausencia de homogeneidad en cuanto a la distribución del sexo en la muestra.
- *Raza:* todos los pacientes eran caucásicos.

4.3.1.2. Antecedentes familiares de carácter oncológico

No se encontraron antecedentes oncológicos en los familiares en ningún caso.

4.3.1.3. Antecedentes personales

–*Enfermedades de carácter oncológico:* de todos los pacientes estudiados en este apartado, un paciente presentaba un antecedente de fibroadenoma de mama y otro paciente presentaba un adenoma benigno de próstata.

–*Enfermedades de carácter autoinmune:* ningún paciente presentaba antecedentes de enfermedades autoinmune.

–*Enfermedades de carácter cutáneo:* un paciente presentaba una neurofibromatosis tipo 1 con afectación cutánea. Otro paciente presentaba un xantogranuloma juvenil cutáneo. No se observaron otros antecedentes cutáneos melanocíticos o no.

–*Otras enfermedades:* un paciente presentaba HTA controlada con tratamiento oral, otro paciente padecía sarcoidosis y otro paciente presentaba hipotiroidismo controlado.

–*Antecedentes oculares*: de todos los quistes estudiados en este apartado, un paciente se había sometido a cirugía refractiva (LASIK), otro paciente tenía infiltrados subepiteliales corneales secundarios a una infección adenovírica previa, otro paciente tenía conjuntivitis alérgicas de repetición estacionarias y otro paciente tenía antecedentes de glaucoma primario de ángulo abierto. Un paciente había sufrido una oclusión de rama venosa de la retina previo a la primera consulta.

–*Antecedentes relacionados con posibles causas de quistes secundarios:* no está reflejado en el historial de ningún paciente el uso de fármacos mióticos u otros fármacos asociados a quistes secundarios, traumatismos, enfermedades infecciosas parasitarias o uveítis. Tres pacientes eran pseudofáquicos, uno de ellos se correspondía con el paciente que presentaba un quiste perlado.

4.3.1.4. Características relacionadas con el diagnóstico de las lesiones quísticas

– *Detección de la lesión*

El 91,7% de todos los quistes fueron sospechadas por el especialista en oftalmología. El resto se habían detectado por autoexploración o por exploración por parte de otra persona. En un paciente no está registrado.

–*Certeza del diagnóstico al momento de la detección*

El 41% de los pacientes con quistes acudieron a la URQTIA diagnosticados correctamente. En un 33% de los pacientes el diagnóstico no era correcto y en un 25% el diagnóstico era de glaucoma primario de ángulo estrecho o neurofibromatosis tipo 1 y fueron derivados para

descartar masas asociadas a ambas enfermedades. En un paciente no existen referencias en la historia clínica sobre este dato.

– *Momento del diagnóstico*

Todas las masas fueron detectadas por primera vez en la consulta oftalmológica no oncológica (oftalmología general y/u otras subespecialidades).

–*Síntomas asociados*

Un paciente refería síntomas relacionados con disminución de MAVC al diagnóstico. El 91,7% de los pacientes se encontraban asintomáticos al diagnóstico.

4.3.1.5. Exploración ocular de las lesiones tipo quístico

Tabla 67: Relación de las medias de los parámetros analizados durante la exploración ocular

N	AVi	PIO	Dif PIO	Cuadrante	Horas	CAF BMC	Cristalino
1	1	6,00	0,00	TI	III-IV-V	NO	Fáquico
2	0,8	15,00	0,00	4C	360º	SI	Fáquico
3	0,3		0,00			NO	Pseudofáquico
4	1	10,00	0,00	I	VI	NO	Fáquico
5	0,7	12,00	0,00	NI	VII	SI	Pseudofáquico
6	1	10,00	0,00	TI	III-IV-V	SI	Pseudofaquico
7	1	14,00	0,00	TS Y TI	VI-XII	SI	Fáquico
8	1	10,00	0,00	I	VI	NO	Fáquico
9	1	10,00	0,00	4C	360º	NO	Fáquico
10	1,2	16,00	3,00			NO	Fáquico
11	1	12,00	0,00	4C	360º	SI	Fáquico
12	1	18,00	0,00			NO	Fáquico

AVi: Agudeza Visual inicial; PIO: presión intraocular; Dif PIO: diferencia de PIO; CAF BMC: cierre angular focal por biomicroscopía; T: temporal; I: inferior; S: superior; N: nasal, 4C: cuatro cuadrantes.

– *Agudeza visual:* la mediana de MAVC de estos pacientes era de 1 Snellen al inicio (RI de 0,85 a 1.0; rango de 0,3 a 1,2) y de 0,9 al final del seguimiento (rango 0,3 a 1). No existieron diferencias clínicamente relevantes entre las agudezas visuales iniciales y finales y todas ellas fueros justificadas por cambios refractivos propios de la edad.

– *Presión intraocular:* La mediana de la PIO fue de 12 mmHg (RI: 10-15 mmHg, rango: de 10 a 18 mmHg). No existieron diferencias clínicamente relevantes entre ambos ojos (sólo un paciente presentó una diferencia de 3 mmHg entre ambos ojos).

4.3.1.6. Estudio mediante biomicroscopía y fotografía

– *Color del iris:* de todos los iris con quistes estudiados, 4 iris fueron clasificados como marrones, 1 como azul, el resto no fueron clasificados.

– *Cuadrante afectado:* tres pacientes tenían afectación de un solo cuadrante, 2 del temporal superior y 1 del nasal inferior. Tres pacientes tenían dos cuadrantes afectados: 1 el temporal y 2 el inferior. Tres pacientes presentaban quistes en los 4 cuadrantes. No se registraron datos de 3 pacientes.

– *Presencia de lesiones satélite:* ningún paciente presentaba lesiones satélites al diagnóstico o fin del seguimiento.

– *Morfología de la lesión:* el 83,3% de los pacientes con quistes (n=10) se presentaban como una protrusión del iris (Figura 76 D). Una lesión se presentó como una lesión iridiana amelanótica y otra lesión se presentó como una masa pigmentada, sin propiedad de transiluminación (Figura 76 A).

– *Cierre angular focal asociado a la lesión:* un 41,7% de los pacientes con quistes (n=5) presentaban cierre angular focal en biomicroscopía. El resto presentaban un ángulo abierto en diferente grado.

– *Regularidad en la coloración de la lesión:* todos los quistes visibles tenían una coloración regular o uniforme.

– *Color de la lesión:* en el 83,3% de los quistes (n=10) no se puede identificar una tonalidad diferente en el área de la lesión. En una lesión se observa un color amelanótico y en otra lesión se observa un color marronáceo compatible con el color del pigmento del EPI.

– *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados:* ningún quiste presentaba vasos peri/intralesionales engrosados.

– *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados:* ningún quiste presentaba vasos epiesclerales engrosados asociados.

– *Tracción del esfínter pupilar:* no se encontraron deformaciones en el esfínter pupilar.

– *Perforación escleral:* ningún quiste provocaba perforación escleral.

– *Presencia de opacidad del cristalino:* de todos los casos estudiados, el 25% (n=3) producían catarata focal asociada al quiste.

4.3.1.7. Estudio de las lesiones tipo quiste mediante BMU

Tabla 68: Relación de los diámetros de las bases y alturas verticales y horizontales de las masas al diagnóstico expresadas en media, desviación estándar y rangos mínimos y máximos

N	Nº	Clasificación	Meridiano	Localización	Línea EPI	CA	CE	QA	Pared
1	U	Sulcus	III-V	Periférica	Protrusión	Si	Si	No	F
2	M	CC y sulcus	4C	Media	Protrusión	Si	No	No	F y G
3	U	Perlado iris		Media	Desaparición	No	No	No	I
4	U	CC*	VI	Media	Normal	Si	No	No	G
5	U	Iris*	VII	Media	Protrusión	Si	Si	No	I
6	M	Sulcus	III-V	Periférica	Protrusión	Si	No	No	F
7	U	Sulcus	VI-XII	Periférica	Normal	Si	Si	No	F
8	U	CC*	VI	Media	Protrusión	No	No	No	G
9	M	CC*	4C	Media	Protrusión	No	No	No	G
10	U	Sulcus	XII	Periférica	Normal	Si	No	No	F
11	M	Sulcus	4C	Periférica		Si	No	No	F
12	M	Sulcus		Periférica	Normal	Si	Si	No	F

Nº: número de quistes; U: única; M: múltiple; CC: cuerpo ciliar; 4C: Cuatro cuadrantes; CA: cierre anterior focal; CE: contacto endotelial; CF: complicaciones focales; F: Finas; I: intermedias; G: Gruesas. *estromal

– *Localización*: de todos los quistes estudiados, el 25% (n=3) ocupaban alrededor de 360º del ángulo o EPI.

– *Bilateralidad*: el 50% de los pacientes (n=6) tenían afectación bilateral. De los pacientes con quistes neuroepiteliales (n=7), el 85,7% presentan afectación bilateral (n=6).

– *Morfología de las masas pigmentadas:* el 91% de todas las lesiones estudiadas en este apartado presentaban una estructura quística, con bordes bien definidos hiperecogénicos y centro hipoecogénico compatible con contenido seroso o líquido (Figura 76B, C, D-G). El quiste perlado se localizó en el estroma del iris y presentaba un material de ecogenicidad media a baja en su interior con un núcleo central altamente ecogénico (Figura 76C).

– *Tipo de paredes:*

▪ *Paredes finas*: todos los pacientes con quistes de sulcus presentaban paredes finas (Figura 76E, F, G).

▪ *Paredes gruesas*: todos los quistes de cuerpo ciliar presentaban paredes gruesas (Figura 76H).

▪ *Paredes intermedias:* encontradas en el quiste estromal de iris (Figura 76B) y el quiste perlado (Figura 76C).

– *Número de quistes:* de todas las lesiones quísticas estudiadas, el 50% eran quistes múltiples (Figura 76F), cuya localización ocurría en el sulcus exclusivamente (83,3%) o en asociación con quistes en el cuerpo ciliar (16,7%).

– *Línea hipoecogénica:* ninguna lesión quística presentaba una línea hipoecogénica superficial.

– *Estructura del EPI:* el 50% de los quistes presentaban protrusión del EPI (entendiendo en este caso protrusión como desplazamiento posterior del mismo (Figura 76B), o hacia adelante (Figura 76E, F) El 33,3% tenían una línea del EPI normal (Figura 76H) y en el quiste perlado, la línea del EPI se encontraba borrada por la sombra acústica posterior del material hiperreflectivo (Figura 76C).

– *Presencia de cierre angular:* el 75% de los quistes presentaban cierre angular focal (n=9). El 16,7% (n=2) no presentaban alteraciones focales angulares.

– *Presencia de contacto endotelial*: de todas las lesiones quísticas estudiadas, el 33,3% presentaban contacto endotelial (n=4) (Figura 76B). El 58,3% de los quistes no presentaban contacto endotelial (n=7).

– *Presencia de quistes intralesionales:* el quiste perlado presentaba una colección hiperecogénica, pero al presentar bordes bien definidos y al estar encuadrada dentro de la clasificación de quistes, se consideró quística también. El resto de las lesiones estudiadas en este apartado eran quísticas por definición.

– *Extensión al cuerpo ciliar:* el 33,33% de los quistes (n=4) pertenecían al cuerpo ciliar (Figura 76H) y el 50% (n=6) se encontraban en el sulcus, pero en directa relación con el cuerpo ciliar (Figura 76E). El 16,67% (n=2) no tenían ningún tipo de relación con el cuerpo ciliar.

– *Dimensiones al diagnóstico:* este parámetro no ha sido valorado por la multiplicidad de quistes en algunos pacientes y su pequeño tamaño.

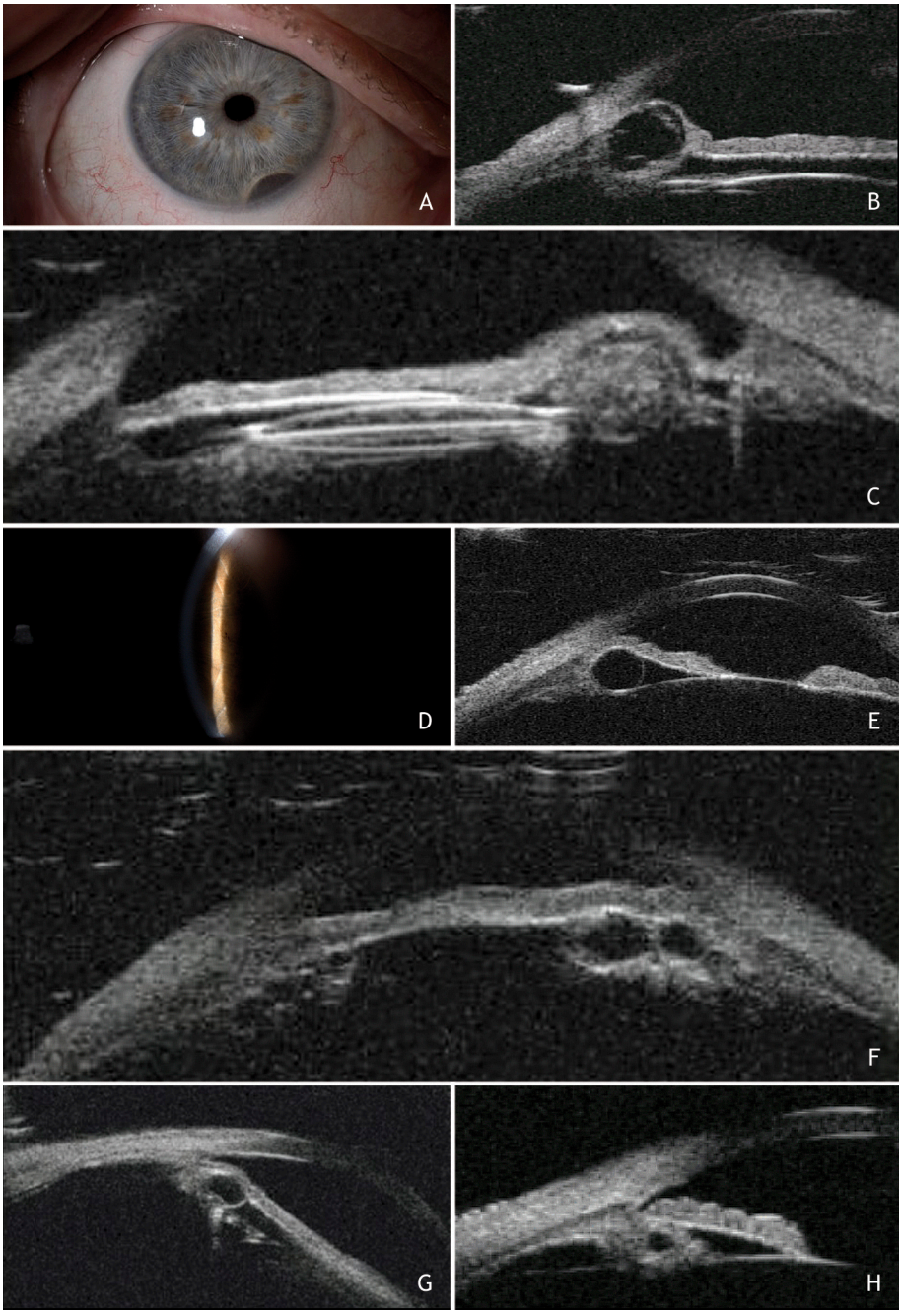

A
B
C
D
E
F
G
H

Figura 76: A: Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de paciente con quiste estromal iridiano (Q5). Se observa una lesión tipo melanocítico periférica de bordes bien definidos, redondeada, sin tracción pupilar, con cierre angular y contacto endotelial. **B:** Imagen de BMU correspondiente con imagen A: Se observa un quiste en el estroma iridiano (Q5), con un centro hipoecogénico compatible con componente seroso, rodeado de una pared isoecogénica al resto del estroma iridiano. Se observa también protrusión de la línea, EPI, cierre angular y contacto endotelial. No se objetiva afectación del cuerpo ciliar, aunque sí se intuye un posible contacto con la LIO. **C:** Imagen de BMU correspondiente a quiste perlado (Q3). Se observa una lesión de aspecto quístico con unas paredes de bordes intermedios en cuanto a grosor y un contenido isoecogénico. No se observa la línea del EPI por sombra ecogénica posterior, al igual que la lente intraocular, con la que se intuye que pueda haber un contacto directo. No se observa afectación del cuerpo ciliar. **D**: Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de paciente con quiste en sulcus (Q10). No se observa masas iridianas ni cambios en la pigmentación, aunque se intuye una protrusión a nivel de las 12 horas. **E:** Imagen de BMU correspondiente a la imagen D. Se encuentra un quiste en sulcus (Q10) con paredes finas y contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. Se observa una línea del EPI normal y cierre angular focal. **F:** Imagen de BMU horizontal de quistes múltiples en cuerpo ciliar (Q9), con paredes iso/hiperecogénicas de aspecto intermedio-grueso, bien definidas y de contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. Producen cierta protrusión de la línea del EPI. **G:** Imagen de BMU de lesión quística en sulcus (Q6), con paredes iso/hiperecogénicas de aspecto fino bien definidas y contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. Producen cierta protrusión de la línea del EPI. **H:** Imagen de BMU de lesión quística en cuerpo ciliar (Q4), con paredes isogénicas de aspecto grueso bien definidas y contenido hipoecogénico, compatible con contenido seroso. La línea del EPI es normal. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU fue imprescindible para la correcta clasificación y diagnóstico en el 50% de las lesiones tipo quísticas.

N	Previo a BMU	Tras BMU	Bilateralidad
Q1	Quiste de sulcus	Quiste de sulcus	No
Q2	Quiste CC	Quiste de CC y sulcus	Si
Q3	Quiste CC	Quiste perlado de iris	No
Q4	Quiste de sulcus	Quiste de CC	No
Q5	Quiste de iris	Quiste de iris estromal	No
Q6	Lesión melanocítica del iris	Quiste de sulcus	Si
Q7	Quiste de iris	Quiste de sulcus	Si
Q8	Quiste de CC	Quiste de CC	No
Q9	Quiste de CC	Quiste de CC	Si
Q10	Sn diagnóstico	Quiste de sulcus	No
Q11	GPAE	Quiste de sulcus	Si
Q12	Neurofibromatosis 1	Quiste de sulcus	Si

Tabla 69: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU).

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.2. **Masas benignas de segmento anterior y coroides periférica de tipo melanocítico**

De las 110 masas estudiadas, 75 masas (68,18%) cumplían los criterios diagnósticos de masas benignas de tipo melanocítico.

Se describirán las características epidemiológicas e iniciales al diagnóstico de todo el grupo de masas benignas de segmento anterior y coroides periférica de tipo melanocítico y después se describirán detalladamente las características clínicas y ecográficas de cada serie por separado.

Tabla 70: Relación de las masas melanocíticas benignas

MASAS MELANOCÍTICAS BENIGNAS		N	%
Efélides		**4**	**5,33**
Nevus	Nevus Iris	49	65,33
	Nevus Ota	5	6,67
	Nevus iris y cuerpo ciliar	15	20
	Nevus de coroides y cuerpo ciliar	2	2,67
	Nevus totales	**66**	**88**
Melanocitoma	Melanocitoma iris	3	4
	Melanocitoma iris y cuerpo ciliar	1	1,33
	Melanocitomas totales	**4**	**5,33**
TOTAL		**75**	**100**

4.3.2.1. Características comunes de todas las masas melanocíticas benignas tipo melanocítico

–Características demográficas

- *Tipo de masas pigmentadas estudiadas:* de las 75 masas melanocíticas estudiadas en este apartado un 5,33% correspondían con efélides (n=4), un 88% con nevus (n=66) y un 5,33% a melanocitomas (n=4).

- *Seguimient*o: Las masas melanocíticas benignas tuvieron un seguimiento mediano de 4,75 años (RI: 1,7-8,9 años; rango: 6 meses – 17,94 años) y una media de número de consultas de 7,72 consultas (rango: 2 - 25 consultas). Cabe destacar que las efélides, por sus características benignas, se estudiaron entre dos y tres ocasiones para demostrar estabilidad antes de dar el alta de la URQTIA, mientras que los nevus y melanocitomas no se dieron de alta, salvo excepciones.

Tabla 71: Relación de las características del seguimiento de las masas melanocíticas benignas y datos epidemiológicos

	Efélides	Nevus iris	Nevus CC ± otras loc	Melano-citoma	Total
Segui-miento*	23,1 m (12,4-30)	74 m (6-215)	62,2 m (6-210)	57,2 m (7,4-76,4)	42 m (6-215)
Segui-miento**	25 m (15-29)	62 m (39-103)	31,7 m (7-107,5)	52,6 m (15-74,5)	57 m (20-107)
Consultas (nº)	2,5 (2-3)	8,2 (2-25)	8 (2-24)	5,75 (3-9)	7,72 (2-25)
Edad (años)*	47,9 (13-80)	50,9 (1-81)	59,7 (28-84)	49,6 (27-74)	52,68 (1-85)
Edad (años)**	49,3 (17-77)	54 (38-71)	61 (47,9-76)	48,6 (32,5-68)	51,74 (44,6-70)
Sexo F (%)	75	79,6	64,7	50	74,32

(rango); m: meses; CC: cuerpo ciliar; loc: localizaciones; *Media (desviación estándar); **Mediana (RI); F: femenino; CC: cuerpo ciliar

–Datos epidemiológicos

- *Edad:* la edad mediana de los pacientes con masas melanocíticas benignas fue de 52 años (RI: 1-85; rango: 1,34-84,78 años).
- *Sexo:* el 74,32% de los pacientes fueron del sexo femenino (n=55) y el 25,68% fueron del sexo masculino (n=19).
- *Raza*: todos los pacientes eran caucásicos.

–Antecedentes familiares de carácter oncológico

Se han visto diferentes neoplasias malignas entre los antecedentes familiares de los pacientes con masas benignas en este estudio (Tabla 72).

Tabla 72: Relación las masas benignas con los antecedentes familiares

Tipo lesión ocular	AF primer grado	Otros AF
Efélide	Padre melanoma conjuntival	
Nevus iris	Madre cáncer colon	
Nevus iris	Hijo retinoblastoma	
Nevus iris	Padre cáncer próstata Hermana cáncer ginecológico	
Nevus iris	Hermana melanoma cutáneo	
Nevus iris	Madre melanoma cutáneo	Abuela melanoma cutáneo
Nevus iris		Abuelo cáncer pulmón Bisabuelo cáncer colon
Nevus iris	3 hermanos cáncer renal 1 hermano cáncer pulmón	
Nevus iris y CC	Hermano cáncer desconocido	

–Antecedentes personales

Debido a la posible asociación entre neoplasias entre sí y neoplasias con patologías autoinmunes o inmunodepresoras, se dividen los antecedentes personales en cuatro grupos: patología tumoral, patología autoinmune, patología cutánea y otros.

–Antecedentes personales de patología tumoral maligna: de los 74 pacientes estudiados, 7 pacientes (9,46%) presentaban antecedentes de neoplasias malignas como se describe en la siguiente tabla:

Tabla 73: Relación de las neoplasias malignas sistémicas encontradas en las masas melanocíticas benignas de segmento anterior

Neoplasia maligna	Diagnóstico ocular
Melanoma cutáneo	Nevus de iris
Melanoma cutáneo	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Retinoblastoma	Nevus de iris
Adenocarcinoma endometrio	Nevus de iris
Adenocarcinoma prostático	Nevus de iris
Adenocarcinoma prostático	Nevus de iris
Adenocarcinoma mama y endometrio	Nevus de iris

–Antecedentes personales de patología tumoral benigna: de los 74 pacientes estudiados, 10 pacientes (13,51%) presentaban antecedentes de tumoraciones benignas.

Tabla 74: Relación de patologías sistémicas tumorales benignas encontradas en pacientes con masas melanocíticas benignas de segmento anterior

Patología tumoral benigna	Diagnóstico oftalmológico
Adenoma prostático	Quistes en cuerpo ciliar
Nódulo pulmonar benigno	Efélide
Hemangioma hepático	Nevus de coroides y cuerpo ciliar
Hipertrofia benigna de próstata	Nevus de iris
Hipertrofia benigna de próstata	Nevus de iris
Fibroma uterino	Melanocitoma de iris
Fibroma uterino	Nevus de iris
Fibroadenoma de mama	Quistes en cuerpo ciliar
Poliposis colónica	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Lipoma	Nevus de iris y cuerpo ciliar

–*Antecedentes personales de patología autoinmune:* de los 74 pacientes estudiados en este estudio, un 10,81% presentaban alguna patología autoinmune.

Tabla 75: Relación de enfermedades sistémicas autoinmunes halladas en los pacientes con masas melanocíticas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

Enfermedad autoinmune:	Diagnóstico ocular:
Enfermedad celíaca	Nevus de iris
Enfermedad de Crohn	Efélide
Hipotiroidismo autoinmune	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Hipertiroidismo autoinmune	Nevus de iris
Artritis reumatoide	Nevus de iris y cuerpo ciliar
Sarcoidosis	Nevus de iris
Sarcoidosis	Nevus de iris
Psoriasis	Nevus de iris

–*Antecedentes personales cutáneos:* por orden de frecuencia se observaron los siguientes antecedentes cutáneos.

Tabla 76: Relación de lesiones cutáneas diagnosticadas por parte de facultativo especialista en dermatología en los pacientes estudiados con masas melanocíticas benignas y sus porcentajes relativos

Enfermedad	N	%
No lesiones cutáneas relevantes	58	78,4
Nevus cutáneos benignos	Efélide	6,8
	Nevus iris	
	Nevus iris	
	Nevus iris y CC	
	Nevus iris y CC	
Hiperpigmentación cutánea ipsilateral	Nevus iris x 2	5,4
	Nevus iris	
	Nevus iris	
	Nevus iris	
Tricolemoma	Nevus iris	1,4
Melanoma cutáneo	Nevus iris	4,1
	Nevus iris y CC	
	Nevus iris y CC	
Dermatitis psoriasiforme	Nevus iris	2,7
	Nevus iris	
No registrado	Nevus iris y CC	1,4

–Antecedentes personales de otras patologías

- *Patologías de tipo médico*: de los 74 pacientes con masas melanocíticas benignas destacan las siguientes patologías sistémicas por orden de frecuencia y con sus respectivos porcentajes.

Tabla 77: Relación de las patologías sistémicas encontradas en los pacientes con masas melanocíticas benignas y la frecuencia relativa

Patologías médicas	N	%
HTA	22	29,7
Dislipemia	8	10,8
DMNID	6	8,1
Hipotiroidismo	3	4,0
Cardiopatía	3	4,0
ICTUS	2	2,7
Asma	3	4,0
Obesidad	1	1,4
DMID	2	2,7
Alcoholismo crónico	2	2,7
EPOC	2	2,7
Gastritis crónica	1	1,4
Síndrome de colon irritable	1	1,4
Hipertiroidismo	1	1,4
Hiperuricemia	1	1,4
Talasemia	1	1,4
Enfermedad psiquiátrica	1	1,4
Síndrome ansioso depresivo	1	1,4
Hidrocefalia	1	1,4
Síndrome de Guillén Barré	1	1,4
Pseudomiastenia	1	1,4
Síndrome de ovario poliquístico	1	1,4
Artrosis	1	1,4

▪ *Patologías de tipo quirúrgico*: de los 74 pacientes con masas melanocíticas benignas destacan los siguientes antecedentes quirúrgicos por orden de frecuencia.

Tabla 78: Relación de las patologías sistémicas de tipo quirúrgico encontradas en los pacientes con masas melanocíticas benignas y la frecuencia relativa

Patologías quirúrgicas	N	%
Cirugía ginecológica *	3	4,1
Colecistectomizado	2	2,7
Cirugía de mama *	2	2,7
Estenosis de canal medular	1	1,4
Cirugía de cadera	1	1,4
Amigdalectomizado	1	1,4
Apendicectomizado	1	1,4
Cirugía de colon *	1	1,4

*Pacientes con patología tumoral operados

▪ *Antecedentes oculares:* en los 74 pacientes con masas melanocíticas benignas destacan en orden de frecuencia otras patologías oculares como los que se describen a continuación con sus porcentajes de frecuencia.

Tabla 79: Relación de las enfermedades oculares encontradas en los pacientes con masas melanocíticas benignas y la frecuencia relativa

ENFERMEDAD OCULAR	N	%
Glaucoma crónico simple	5	6,8
Efélides ojo contralateral	5	6,8
Melanosis conjuntival	4	5,4
Catarata quirúrgica	4	5,4
Miopía magna	3	4,1
Conjuntivitis crónica	1	2,9
Iris plateau	2	2,7
Cirugía refractiva	1	1,4
Nevus en sector contralateral	1	1,4
Ptosis	1	1,4
Anoftalmía traumática	1	1,4
Uveítis posterior	1	1,4
ORVR	1	1,4
RDNP leve	1	1,4
Glaucoma normotensivo	1	1,4
Glaucoma pseudoexfoliativo	1	1,4

4.3.2.2. Serie de pacientes con efélides

Las características clínicas, biomicroscópicas y ultrasonográficas de estos pacientes serán detalladas a continuación:

Tabla 80: Relación de las características de los pacientes con efélides

N/S/ E/O	Diagnóstico previo	Localización	Enfermedad sistémica	Complicación	Asociaciones	Diagóstico final
E1/F/ 12/OI	Nevus iris	Iris	Enfermedad Crohn	No	No	Efélide
E2/F/ 30/OI	Nevus iris	Iris	Ausente	No	No	Efélide
E3/M/ 67/OD	Nevus iris	Iris	Asma Nódulo pulmonar	No	No	Efélide
E4/F/ 80/OI	Lesión melánica	Iris	DMNID HTA	No	No	Efélide

N: número de paciente; S: sexo; F: femenino; M: masculino; E: edad; O: ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; DMNID: diabetes mellitus no insulin-dependiente; HTA: hipertensión arterial

4.3.2.2.1. Características del diagnóstico de las masas tipo efélide

- *Edad al diagnóstico:* 49,25 años (RI: 17,4-77,02; rango 12-80 años).
- *Sexo:* 75% fueron mujeres (n=3), y 25% hombres (n=1).
- *Detección de la lesión*: de todas las masas pigmentadas diagnosticadas como efélide, el 50% (n=2) fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología, considerándose un hallazgo casual. Un 25% (n=1) fue observada mediante autoexploración y un 25% (n=1) fue detectada por otra persona.
- *Certeza del diagnóstico al momento de la detección*: el 75% de los pacientes (n=3) acudieron a la URQTIA diagnosticados de nevus de iris. En un 25% de los pacientes (n=1) el diagnóstico era de lesión melanocítica de iris.
- *Momento del diagnóstico*: una masa estaba presente ya desde la infancia, otra desde hace 4 años, otra desde hace 4 meses y otra persona desconocía la presencia de ésta.
- *Síntomas asociados*: todos los pacientes se encontraban asintomáticos al diagnóstico.

4.3.2.2.2.Características de la exploración ocular de las masas tipo efélide

Tabla 81: Relación las características básicas de la exploración ocular básica de las efélides

N	AVi	PIO	Dif PIO	Cuadrante	Horas	CAF BMC	Cristalino
1	1	12,00	0,00	S	1 h	NO	Fáquico
2	1	16,00	2,00	TS	1 h	NO	Fáquico
3	0,8	15,00	0,00	TI	1 h	NO	Fáquico
4	0,7	17,00	2,00	NI	1 h	NO	Pseudofáquico

AVi: agudeza visual inicial; PIO: presión intraocular; S: Superior; N: Nasal; I: inferior; T: Temporal; CAF: cierre angular focal; BMC: biomicroscopía

- *Agudeza visual*: la mediana de MAVC de estos pacientes era de 0,9 Snellen al inicio (RI: 0,7-1,0; rango de 0,7 a 1) y de 0,85 al final del seguimiento (RI: 0,6-1,0; rango 0,6 a 1,0). No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las agudezas visuales iniciales y finales y todas ellas fueron justificadas por cambios refractivos propios de la edad.
- *Presión intraocular*: la mediana de la PIO fue de 15,5 mm (RI: 12,75-16,75; rango de 12 a 17 mmHg). No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre ambos ojos (sólo dos pacientes presentaron una diferencia de 2 mmHg entre ambos ojos).

4.3.2.2.3.Características de las masas tipo efélide por biomicroscopía y fotografía

- *Color del iris*: de todas las masas pigmentadas diagnosticadas como efélide, el 50% de los iris eran de color marrón (n=2) (Figura 77C) y el otro 50% eran de color azul (n=2) (Figura 76A).
- *Cuadrante afectado*: todos los pacientes tenían afectación de un solo cuadrante.
- *Localización*: el 100% de las efélides ocupaban1 hora (Figuras 77 A y C), siendo uno de ellos más periférico (Figura 77 A).
- *Presencia de lesiones satélite*: ningún paciente presentaba lesiones satélites al diagnóstico o fin del seguimiento.
- *Afectación del cuerpo ciliar*: ningún paciente presentaba afectación en el cuerpo ciliar en la fotografía.

- *Morfología de la lesión*: de todas las masas pigmentadas estudiadas, el 75% de las efélides (n=3) se presentaban como una lesión plana del iris (Figuras 77A y C). Una lesión se presentó como una lesión iridiana difusa.
- *Cierre angular focal asociado a la lesión*: ninguna efélide presentó cierre angular focal en biomicroscopía.
- *Regularidad en la coloración de la lesión*: todas las efélides tenían una coloración regular o uniforme.
- *Color de la lesión*: todas las efélides tenían una coloración marrón pigmentada (Figuras 77A y C).
- *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados*: ninguna lesión presentó vasos engrosados.
- *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados*: ninguna efélide presentó vasos epiesclerales engrosados.
- *Tracción del esfínter pu*pilar: ninguna masa pigmentada tipo efélide deformaba el esfínter pupilar.
- *Perforación escleral*: ninguna efélide provocaba perforación escleral.
- *Presencia de opacidad del cristalino*: ninguna efélide causaba catarata focal asociada a la masa.

4.3.2.2.4. Características de las masas tipo efélide mediante BMU

Tabla 82: Relación de características básicas de las efélides encontradas en BMU

N	Nº	Clasif	Localiz	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
1	Único	Efélide iris	Media	No	Normal	No	No	No
2	Único	Efélide iris	Media	No	Normal	No	No	No
3	Único	Efélide iris	Periferia	No	Normal	No	No	No
4	Único	Efélide iris	Media	No	Normal	No	No	No

EPI: epitelio pigmentario de la retina; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: quistes asociados; LHS: línea hipoecogénica superficial

- *Morfología de las masas pigmentadas*: todas las masas estudiadas en este apartado presentaban una estructura plana hiperecogénica sin alterar las estructuras circundantes (Figuras 77B, D).
- *Localización*: 3 efélides se encontraban a nivel medio en el iris y una se encontraba más periférica (Figura 77B).

- *Línea hipoecogénica superficial*: ninguna lesión presentaba una línea hipoecogénica.
- *Estructura del EPI*: todas las masas estudiadas en este apartado mostraban una línea del EPI normal.
- *Presencia de cierre angular*, *contacto endotelial*, *quistes intralesionales o extensión al cuerpo ciliar*: ninguna efélide poseía estas características.
- *Dimensiones al diagnóstico*: este parámetro no ha sido valorado por el pequeño tamaño de estas masas y la dificultad en valorar el límite de la ecogenicidad entre la lesión y el estroma iridiano circundante en algunos cortes.

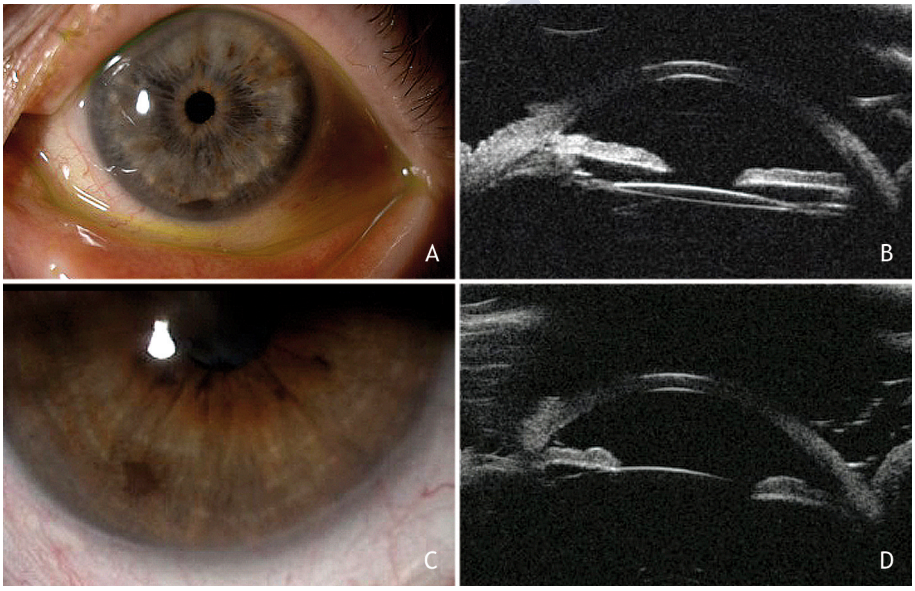


Figura 77: A: Fotografía con lámpara de hendidura donde se observa una lesión melanocítica pequeña en el área medio-periférica del iris, plana, de menos de 1 hora de iris de extensión, a las 6 horas, que no tracciona del borde pupilar (E4). **B:** Imagen de BMU correspondiente a la figura A (E4): Se observa un área hiperecogénica correspondiente a la lesión iridiana melanocítica, que no altera la línea del EPI, no presenta línea hipoecogénica superficial, no deforma la estructura iridiana circundante, ni produce cierre angular o contacto endotelial. **C:** Fotografía con lámpara de hendidura donde se observa una lesión melanocítica pequeña, poco pigmentada, en el área medio-periférica del iris, plana, de menos de 1 hora de iris de extensión, a las 7 horas, que no tracciona del borde pupilar (E3). **D:** Imagen de BMU correspondiente a la figura C (E3): No se encuentran áreas de diferente ecogenicidad, ni otros signos diferenciales. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU corrigió el diagnóstico del 75% de las masas de nevus iridiano a efélide y precisó el diagnóstico de la lesión melánica iridiana, permitiendo corroborar la naturaleza benigna de estas masas y por lo tanto detener el seguimiento de éstas, tras comprobar estabilidad.

N	Previo a BMU	Tras BMU
E1	Nevus iris	Efélide
E2	Nevus iris	Efélide
E3	Nevus iris	Efélide
E4	Lesion melánica iridiana	Efélide

Tabla 83: Diagnóstico final de las masas tipo efélides tras el estudio en la URQTIA con biomicroscopía y BMU.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.2.3. Serie de pacientes con nevus

La serie de nevus es la serie más amplia de la presente tesis doctoral. Incluye 49 nevus de iris (74,24%), 15 de iris y cuerpo ciliar (22,73%) y 2 de cuerpo ciliar y coroides (3,03%).

El subgrupo de nevus de iris incluye masas como nevus congénitos (n=43), nevus en sector (n=16) (Figura 78B), nevus de Ota (n=5 pacientes, 6 ojos) (Figura 78C), y nevus con mamilaciones (n=1) (Figura 78D).

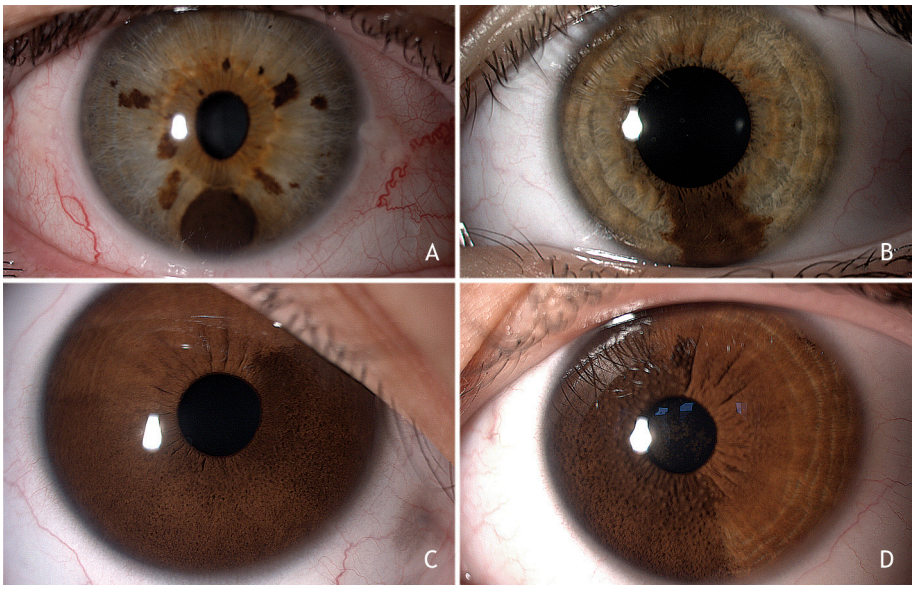


Figura 78 A: Imagen de lesión melanocítica tipo nodular, a las 6 horas en área media del iris, regular, con una tonalidad uniforme, que no produce cierre angular, ni contacto endotelial (N14). **B:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de lesión melanocítica tipo plana, que afecta uniformemente desde la raíz del iris hasta el borde pupilar en forme de banda. La coloración es bastante uniforme. No deforma el borde pupilar ni el resto del iris circundante, aunque los bordes no están bien definidos. No se produce cierre angular ni contacto endotelial. *Nevus en sector (N28).* **C:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de lesión melanocítica tipo plana que afecta a la mayor parte de la estructura del iris, siendo mejor delimitado a nivel de las 2 horas y estando peor definido el límite lesional a nivel de las 9. La tonalidad del color de la lesión es uniforme, aunque más marcada en el área nasal. No deforma el borde pupilar ni el resto del iris circundante. No se produce cierre angular ni contacto endotelial. *Nevus de Ota (N11).* **D:** Imagen de fotografía con lámpara de hendidura de lesión melanocítica tipo plana que afecta a la mitad de la estructura del iris, con pequeños nódulos en toda su superficie. No deforma el borde pupilar ni el resto del iris circundante, aunque los bordes no están bien definidos. No se produce cierre angular ni contacto endotelial. *Mamilomaciones del iris en un nevus en sector (N34). Imágenes URQTIA.*

Tabla 84: Relación de pacientes con masas melanocíticas tipo nevus, con los diagnósticos con los que fueron derivados a la URQTIA, diagnósticos finales y enfermedades sistémicas de los pacientes

N/S/E/O	Diag. previo	Loc.	Enfermedad sistémica	Diag. final
N1/F/30/OI	Nevus iris	Iris	Melanoma cutáneo	Nevus iris
N2/F/68/OI	Nevus iris	Iris	DMNID Prótesis cadera	Nevus iris
N3/F/73/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N4/F/76/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N5/F/63/OI	Nevus iris	Iris	Hipertiroidismo Sarcoidosis HTA, DL Pseudomiastenia	Nevus iris
N6/F/58/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N7/F/71/OI	Melanoma iris	Iris	Obesidad DMNID	Nevus iris
N8/F/45/OI	Lesion melánica iridiana	Iris	DMID, HTA Enf psiquiátrica	Nevus iris
N9/F/37/OI	Lesion melánica iridiana	Iris	Enucleación por retinoblastoma	Nevus iris
N10/F/42/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N11/F/4/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris*
N12/F/1/OI	Heterocromia iris	Iris	No	Nevus iris*
N13/F/46/OD	Nevus iris	Iris	Celiaquía Asma. SOP Hipotiroidismo Psoriasis	Nevus iris
N14/F/59/OD	Nevus iris	Iris	DMNID HTA. SAD Colon irritable	Nevus iris
N15/F/41/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N16/F/34/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N17/F/34/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N18/F/48/OI	Lesión melánica iridiana	Iris	No	Nevus iris
N19/F/80/OI	Lesion melánica iridiana	Iris	No	Nevus iris
N20/F/71/OI	Nevus iris	Iris	Arritmia	Nevus iris
N21/F/73/OI	Nevus iris	Iris	Dislipemia Cirrosis alcohólica SAD	Nevus iris
N22/F/66/OI	Nevus iris	Iris	DL	Nevus iris
N23/F/45/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus

N/S/E/O	Diag. previo	Loc.	Enfermedad sistémica	Diag. final
				iris*
N24/F/45/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris*
N25/F/76/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N26/F/75/OD	Nevus iris	Iris	HTA, DL	Nevus iris
N27/F/1/OD	Heterocromía iris	Iris	No	Nevus iris
N28/F/4/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N29/F/49/OI	Nevus iris	Iris	SAD	Nevus iris
N30/F/81/OI	Nevus iris	Iris	HTA, DL	Nevus iris
N31/F/74/OI	Nevus iris	Iris	HTA Fibroma uterino	Nevus iris
N32/F/50/OD	Nevus iris	Iris	Adenocarcinoma de endometrio	Nevus iris
N33/F/62/OD	Metástasis iris	Iris	HTA, DL, DMNID	Nevus iris
N34/F/7/OI	Lesión melánica iridiana	Iris	No	Nevus iris
N35/F/62/OD	Nevus iris	Iris	Estenosis de canal	Nevus iris
N36/F/36/OI	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N37/F/62/OD	Nevus iris	Iris	Asma	Nevus iris
N38/F/64/OI	Nevus iris	Iris	HTA	Nevus iris
N39/F/47/OD	Melanoma iridiana	Iris	Adenocarcinoma de mama y endometrio	Nevus iris
N40/M/75/OD	Nevus iris	Iris	HBP	Nevus iris
N41/M/65/OD	Nevus iris	Iris	HTA Asma Adenocarcinoma prostático	Nevus iris
N42/M/42/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N43/M/56/OI	Nevus iris	Iris	HTA Artropatía psoriásica	Nevus iris
N44/M/64/OD	Nevus iris	Iris	HTA	Nevus iris
N45/M/72/OD	Nevus iris	Iris	ICTUS Cardiopatía HTA Adenocarcinoma de próstata	Nevus iris
N46/M/45/OD	Nevus iris	Iris	DMID	Nevus iris
N47/M/4/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N48/M/51/OD	Nevus iris	Iris	No	Nevus iris
N49/M/46/OD	Nevus iris	Iris	HTA, DL Amigdalectomia Apendicectomia	Nevus iris*
N50/F/44/OI	Nevus iris CC	Iris-CC	No	Nevus iris

N/S/E/O	Diag. previo	Loc.	Enfermedad sistémica	Diag. final
				CC
N51/F/76/OI	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	HTA	Nevus iris CC
N52/F/51/OD	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	Talasemia	Nevus iris CC
N53/F/67/OD	Melanoma iris	Iris-CC	Melanoma cutáneo	Nevus iris CC
N54/F/28/OI	Nevus iris	Iris-CC	Enfermedad psiquiática	Nevus iris CC
N55/F/69/OD	Nevus iris CC	Iris-CC	Poliposis colónica	Nevus iris CC
N56/F/84/OI	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	HTA EPOC	Nevus iris CC
N57/F/76/OI	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	HTA Ictus Lipoma	Nevus iris CC
N58/F/78/OD	Nevus iris CC	Iris-CC	Cardiopatía HTA, DL	Nevus iris CC
N59/M/51/OI	Nevus iris CC	Iris-CC	AR Guillén Barré	Nevus iris CC
N60/M/47/OD	Lesión pigmentada iris	Iris-CC	No	Nevus iris CC
N61/M/61/OI	Nevus iris CC	Iris-CC	Hipotiroidismo	Nevus iris CC
N62/M/56/OD	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	No	Nevus iris CC
N63/M/45/OI	Nevus iris	Iris-CC	Hepatopatía HTA, DL, DMNID Obesidad	Nevus iris CC*
N64/M/62/OI	Lesión melánica iridiana	Iris-CC	HTA Neumoconiosis múltiple	Nevus iris CC
N65/F/52/OI	Nevus C-CC	Iris-CC	HTA Migrañas Cirugía rodillas Mastectomía	Nevus C-CC
N66/F/59/OI	Melanoma CC	Iris-CC	IAM HTA	Nevus C-CC

N: Número dentro de la serie nevus; S: Sexo: F: Femenino; M: Masculino; O: Ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; IAM: infarto agudo de miocardio; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SAD: síndrome ansioso depresivo; HBP: hipertrofia benigna de próstata; AR: artritis reumatoide; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DMNID: diabetes mellitus no insulin dependiente; DMID: diabetes mellitus insulin-dependiente; *Nevus de Ota

4.3.2.3.1. Características del diagnóstico de las masas tipo nevus

– *Epidemiología:*

▪ *Edad*: la mediana de edad entre los pacientes estudiados en este apartado es de 56,44 años (RI: 44,9-69,97 años; rango: 1-84 años). Los nevus de iris presentaban una mediana de edad de 51,12 años (RI 41,5-69,7 años; rango1-81 años) y los nevus que afectaban de alguna manera al cuerpo ciliar presentaban una mediana de edad de 61,02 años (RI: 47,9-76,1 años; rango (28-84).

• *Sexo*: 39 pacientes eran de sexo femenino (59,09%) y 27 eran de sexo masculino (40,91).

• *Raza*: de todos los pacientes eran de raza caucásica.

– *Detección de la lesión*: de todas las masas pigmentadas estudiadas en este apartado, el 60,6% (n=40) fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología, considerándose un hallazgo casual. Un 12,12% (n=8) fueron observadas mediante autoexploración, un 16,6% (n=11) fueron detectadas por otra persona y en un 10,6% (n=7) no ha sido registrado o no se dispone de la información.

– *Momento del diagnóstico*: el 18,18% (n=12) de los pacientes con masas melanocíticas tipo nevus aseguraban presentarlos desde el nacimiento, el 3,03% (n=2) desde la infancia, el 9,09% (n=6) se habían diagnosticado en el último año (media de 3 meses antes de la consulta inicial en la URQTIA), 24,24% (n=16) se habían diagnosticado hacía más de un año (media 11,84 años antes de la consulta inicial en la URQTIA), en 21,21% pacientes (n=14) se desconocían la presencia de las masas melanocíticas antes de ser informado por el oftalmólogo y en 24,24% (n=16) de los registros no existe información al respeto del diagnóstico de dicha lesión.

–*Síntomas asociados*: De todas las masas pigmentadas estudiadas en este apartado, ningún paciente refería disminución de MAVC. Un paciente refería molestias inespecíficas, 2 pacientes (3,03%) referían fotopsias y miodesopsias y 2 pacientes (3,03%) referían crecimiento de la lesión (uno de ellos, presentaba un nevus de Ota y refería crecimiento del componente cutáneo).

4.3.2.3.2. Características de la exploración ocular en las masas tipo nevus

Tabla 85: Exploración ocular inicial y por biomicroscopía de las masas melanocíticas benignas tipo nevus

N	AVi	PIO	Dif PIO	Color lesión	C	H	Localiz	CAF	Cristalino
1	1	12,00	0,00	Marrón	NS	1	Perif	SI	Fáquico
2	0,8	21,00	1,00	Marrón	NI	3	Sector	NO	Fáquico
3	0,4	12,00	0,00	Amelanótica	I		Pupilar	NO	Fáquico
4	1	16,00	0,00	Marrón	TI	2	Sector	NO	Fáquico
5	0,7	14,00	0,00	Marrón	NSI	3	Sector	NO	LIO
6	1	24,00	2,00	Marrón	TS	2	Perif	SI	Fáquico
7	0,7	12,00	0,00	Marrón	I	2	Sector	SI	Fáquico
8	0,8	12,00	0,00	Marrón	I		Perif	NO	Fáquico
9	1	11,00	0,00	Marrón	I		Perif	SI	Fáquico
10	1	19,00	-1,00	Marrón	I	2	Perif	SI	Fáquico
11	1		0,00	Marrón	NIT	7	Sector	NO	Fáquico
12	1	10,00	0,00	Marrón	4C	12	Sector	NO	Fáquico
13	1	16,00	1,00	Marrón	S	2	Sector	NO	Fáquico
14	1	12,00	-2,00	Marrón	I	2	Medio	NO	Fáquico
15	1	12,00	-1,00	Marrón	TI		Sector	NO	Fáquico
16				Marrón	NI	1	Perif	SI	Fáquico
17	1	21,00	1,00	Marrón	TS	2	Perif	SI	Fáquico
18	1	20,00	0,00	Marrón	TSI	5	Sector	NO	Fáquico
19	0,9	15,00	2,00	Marrón	N	6	Sector	SI	Fáquico
20	0,8	13,00	1,00	Marrón	NS	1	Pupilar	NO	LIO
22	0,7	22,00	12,00	Marrón	NS	3	Media perif	NO	LIO
22	1	15,00	0,00	Marrón	TI	1	Perif	NO	Fáquico
23	1	18,00	0,00	Marrón	NIT	6	Sector	NO	Fáquico
24	0,8	18,00	0,00	Marrón	4C	12	Sector	NO	Fáquico
25	0,6	12,00	0,00	Marrón	TI	2	Sector	NO	Fáquico
26	0,7	12,00	0,00	Marrón	TI	1	Perif	SI	LIO
27	0,9			Marrón	4C	10	Sector	NO	Fáquico
28	1			Marrón	I	2	Sector	NO	Fáquico
29	1	18,00	2,00	Amelanótico	TS	1	Pupilar	NO	Fáquico
30	1	15,00	0,00	Marrón	NI	2	Media perif	NO	LIO
31	0,6	16,00	2,00	Marrón	I	1	Perif	SI	Fáquico
32	1	11,00	1,00	Amelanótico	NI	2	Sector	NO	Fáquico
33	0,7	16,00	0,00	Amelanótico	TI	2	Medio-pupila	NO	Fáquico
34	1			Marrón	N	6	Sector	NO	Fáquico
35	0,9	16,00	0,00	Amelanótico	NI	1	Perif	SI	Fáquico

N	AVi	PIO	Dif PIO	Color lesión	C	H	Localiz	CAF	Crista-lino
36	1	16,00	0,00	Marrón	NS		Medio	NO	Fáquico
37	1	15,00	0,00	Marrón	TI	1	Medio	NO	Fáquico
38	1	15,00	0,00	Marrón	NS	1	Pupilar	NO	Fáquico
39	0,8	10,00	0,00	Marrón	NI		Perif	NO	Fáquico
40	0,6	10,00	-1,00	Amelanótico	I	1	Pupilar	NO	Fáquico
41	1	12,00	-1,00	Marrón	TS	1	Pupilar	NO	Fáquico
42	1	10,00	0,00	Marrón	NI		Pupilar	NO	Fáquico
43	0,7	14,00	-1,00	Marrón	TI	2	Sector	NO	Fáquico
44	1	12,00	0,00	Marrón	NIT	4	Sector	NO	Fáquico
45	0,7	8,00	0,00	Marrón	NI	1	Pupilar	NO	Fáquico
46	1	12,00	0,00	Marrón	TS	2		NO	Fáquico
47	1	10,00	0,00	Marrón	TI	2	Sector	SI	Fáquico
48	0,9	16,00	0,00	Marrón	NS	2	Sector	SI	Fáquico
49	0,9	16,00	0,00	Marrón	NI	1	Medio	NO	Fáquico
50	1	14,00	0,00	Marrón	TI	1	Perif	SI	Fáquico
51	0,8	12,00	0,00	Marrón	I		Perif	SI	Fáquico
52	0,6	11,00	0,00	Marrón	TI		Perif	SI	
53	0,6	12,00	-2,00	Marrón	NS		Perif	SI	Fáquico
54	1	14,00	-1,00	Marrón	TS	2	Perif	SI	Fáquico
55	0,6	10,00	0,00	Marrón	NI	2	Perif	SI	Fáquico
56	0,6		0,00	Marrón	T	2	Perif	SI	Fáquico
57	0,7	15,00	0,00	Marrón	TI	2	Sector	NO	Fáquico
58	0,6	14	12	Marrón	NS	1	Perif		Fáquico
59	1	12,00	-1,00	Marrón	TI	2	Perif	SI	Fáquico
60	1	14,00	-2,00	Marrón	T	1	Perif	SI	Fáquico
61	0,8	14,00	0,00	Marrón	TI	2	Perif	SI	LIO
62	1	10,00	0,00	Marrón	TI	1	Perif	NO	Fáquico
63	0,7	14,00	-2,00	Marrón	TIN	6	Perif	NO	Fáquico
64	1	14,00	2,00	Marrón	TI	2	Perif	SI	Fáquico
65	0,9	10,00	0,00		I		Perif	NO	Fáquico
66	1	8,00	0,00	Marrón	NI	2	Perif	NO	Fáquico

N: orden de paciente con nevus y número. AVi: agudeza visual inicial; difPIO: diferencia de PIO; T: temporal; N: nasal; S: superior; I: inferior; 4C: cuatro cuadrantes; H: horas; CAF: cierre angular focal; LIO: lente intraocular

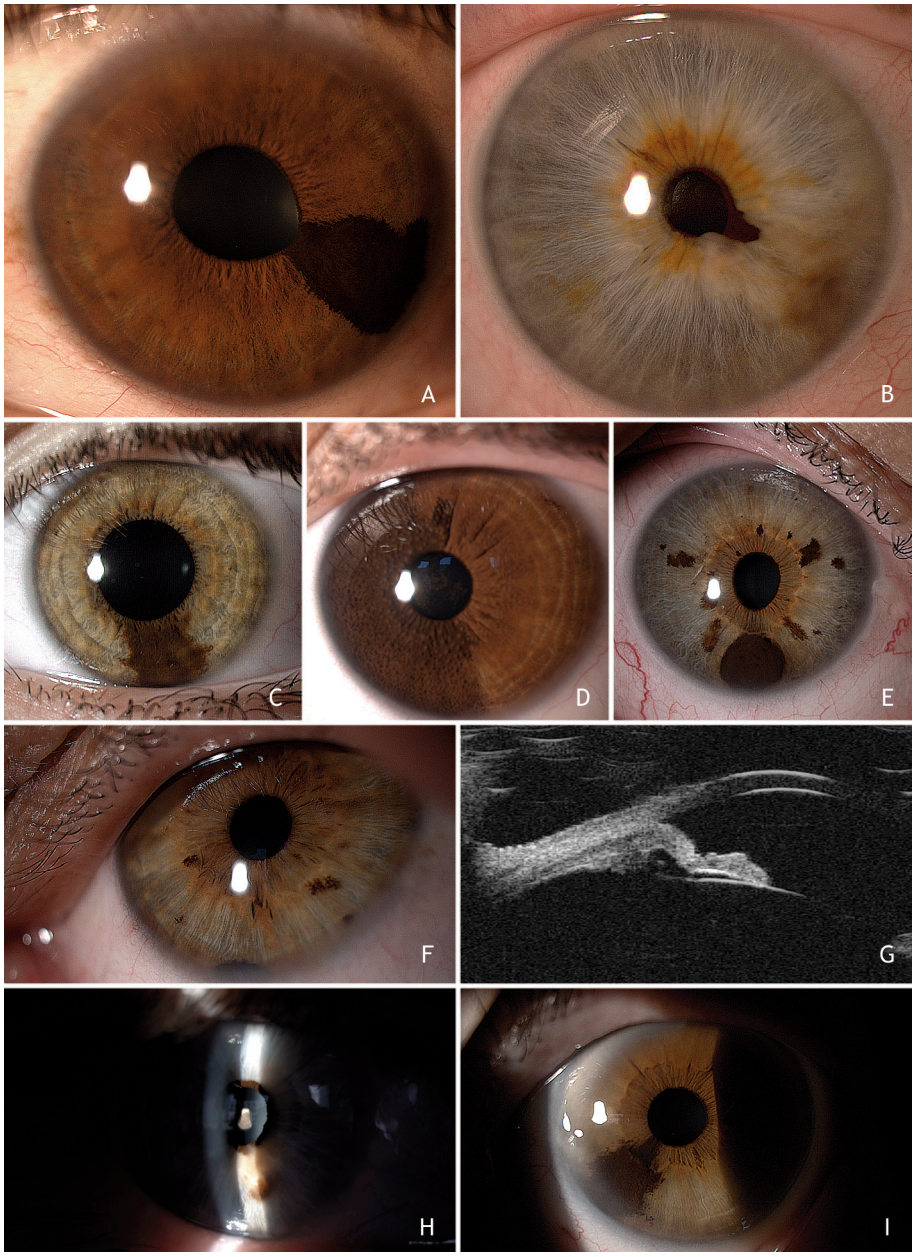
- *Agudeza visual*: la mediana de MAVC de estos pacientes era de 1,0 Snellen al inicio (RI: 0,7-1,0; rango: 0,4 a 1) y de 0,9 al final del seguimiento (RI: 0,7-1,0; rango 0,2-1,0 Snellen). No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las agudezas visuales iniciales y finales y todas ellas fuero justificadas por cambios refractivos propios de la edad.
- *Presión intraocular:* la mediana de la PIO fue de 14 mmHg (RI: 12-16 mmHg; rango: 8-24 mmHg). No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre ambos ojos (sólo dos pacientes presentaron una diferencia mayor de 2 mmHg entre ambos ojos).

4.3.2.3.3. Características por biomicroscopía y fotografía de las masas tipo nevus

- *Color del iris*: de todas las masas estudiadas en este apartado, el 56,06% (n=37) de los iris eran de color marrón, el 25,75% (n=17) eran de color azul y el otro 15,15% (n=10) eran de color verde. En 2 casos este dato no estaba registrado.
- *Color lesión*: el 89,39% de los nevus (n=59) eran muy pigmentadas (Figura 79A, C, D, E, F, I) siendo el 9,09% (n=6) restante de las masas amelanóticas (Figura 79B, H, K).
- *Cuadrante afectado*: el 65,15% de los nevus (n=43) tenían afectación de un solo cuadrante. El 25,75% (n=17) de los pacientes tenían dos cuadrantes afectados (Figura 79D) 2 pacientes presentaban tres cuadrantes afectados y 4 pacientes presentaban los 4 cuadrantes afectados. 53 masas tenían afectado al menos el cuadrante inferior (n=53).
- *Presencia de lesiones satélite*: ningún paciente presentaba lesiones tipo satélite (sin incluir efélides, como se observa en Figura 79E) al diagnóstico o fin del seguimiento.
- *Afectación del cuerpo ciliar*: el 36,36 % (n=24) de los pacientes presentaba signos indirectos de afectación en el cuerpo ciliar en la exploración y mediante fotografía (Figura 79L). Estas masas tenían una distribución de los signos un poco diferente: el 100% eran de color marrón, una de ellas en sector, el resto periféricas, el 64,7% producían cierre angular focal por biomicroscopía, el 5,88%

producían tracción del esfínter pupilar, y otro 5,88% catarata focal, y en ninguna se objetivaba perforación escleral, presencia de vasos epiesclerales o perforación escleral.

- *Morfología de la lesión*: el 54,55% de las masas tipo nevus se presentaban como una lesión plana o difusa del iris (n=36) (figura 79 A, C, D, I, J). El 1,5% de las masas (n=1) se presentaron como una lesión iridiana con configuración tipo masa y el 43,94% de las masas (n=29) se presentaron como una lesión nodular (figura 78 E, L), de las cuales el 7,5% eran nodulares-plana o nodulares difusas (n=5) (figura 78 B).
- *Cierre angular focal asociado a la lesión*: el 36,36% (n=24) presentaban cierre angular focal en biomicroscopía (Figura 79F, L)).
- *Regularidad en la coloración de la masa*: el 19,69% de los nevus (n=13) presentaban una coloración irregular (Figura 79B, H, J) mientras que el 75,75% (n=50) tenían una tonalidad regular o uniforme (Figura 79A, C, D, E, F, I, L). En tres pacientes no existían registros.
- *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados*: el 9,09% de los nevus (n=6) presentaban vasos peri/intralesionales engrosados visibles, especialmente las poco pigmentadas (Figuras 79B, K).
- *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados:* el 6,06% de los nevus (n=4) presentaban vasos epiesclerales engrosados (Figura 79J, L).
- *Tracción del esfínter pupilar*: el 18,18% de los nevus (n=12) deformaban el esfínter pupilar (Figura 79A, B, H, K, M).
- *Perforación escleral*: ninguna lesión provocaba perforación escleral.
- *Presencia de opacidad del cristalino*: ninguna lesión causaba catarata focal asociada a la lesión.


A
B
C
D
E
F
G
H
I

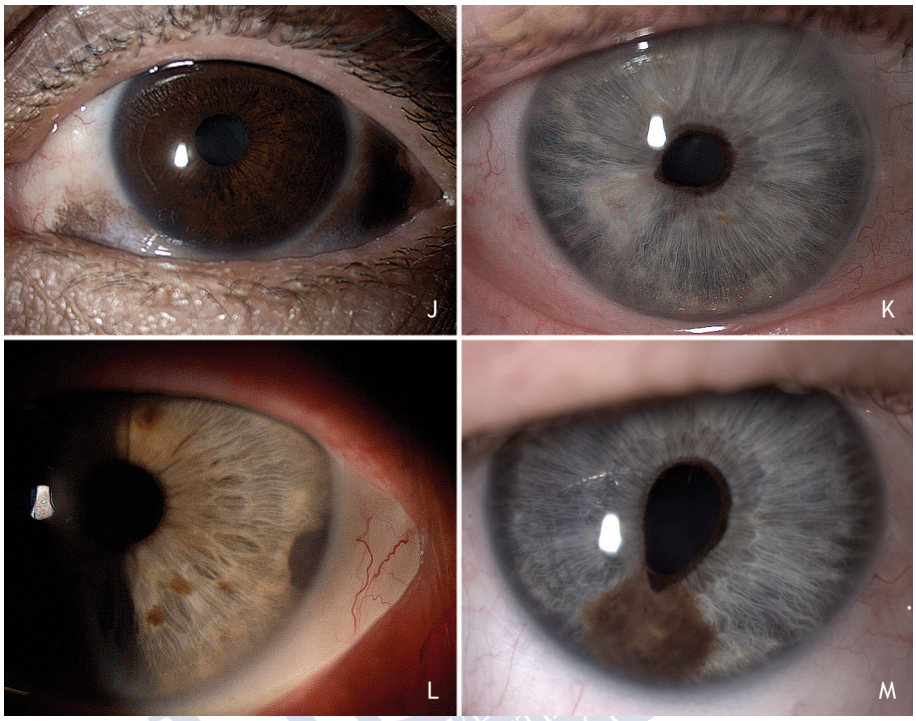


Figura 79: imagen de fotografía con lámpara de hendidura de masas melanocítica de diferentes morfologías; **A:** nevus en sector muy pigmentado de coloración uniforme y límites muy bien definidos. Produce cierta tracción del esfínter pupilar (N13); **B:** nevus amelanótico de coloración poco uniforme y límites mal definidos. Produce ectropión uveal, tracción pupilar y se pueden apreciar los vasos intralesionales mínimamente engrosados por su poca pigmentación (N18) **C:** nevus plano en sector, sin otros signos (N28). **D:** nevus en sector plano que alcanza casi 180º del iris (unos dos cuadrantes). Se pueden ver mamilaciones en su superficie (N34). **E:** nevus tipo nodular. Se puede observar tracción del esfínter pupilar y algunas efélides en el iris, que no deben ser consideradas lesiones satélites dado que fueron estables en el tiempo (N14). **F:** nevus nodular periférico que produce cierre angular detectable por biomicroscopía (N10). **G** este cierre angular es objetivable por BMU que muestra la configuración en ratón (N10). **H:** nevus amelanótico con mínima pigmentación y con tracción del esfínter (N40). **I:** nevus en sector plano incompleto bien pigmentado con coloración uniforme (N4). **J**: nevus de Ota, con melanocitosis epiescleral, nevus iridiano 360º (en comparación con contralateral) y aumento de la pigmentación cutánea en el área inervada por la primera rama del trigémino (N24); **K:** nevus amelanótico con tracción del esfínter y ectropión uveal tenue en donde se visualizan los vasos peri/intralesionales engrosados (N33); **L:** nevus melanocítico periférico que no deforma el esfínter pupilar ni produce otros signos (N26); **M:** nevus en sector melanocítico, mínimamente sobreelevado, con coloración algo irregular que deforma el esfínter pupilar y produce ectropión uveal llamativo (N15). Imágenes URQTIA.

4.3.2.3.4. Estudio de los nevus mediante BMU

Tabla 86: Exploración por BMU de las masas melanocíticas benignas tipo nevus

N	Nº	Clasif.	Forma	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
1	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	Si	No	No
2	Único	Nevus iris	Nodular plano		Normal	No	No	No
3	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Normal	No	No	No
4	Único	Nevus iris	Plano	Si	Normal	No	No	No
5	Único	Nevus iris	Nodular	No	Normal	Si	No	No
6	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	Si	No	No
7	Único	Nevus iris	Nodular	No	Normal	Si	No	No
8	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Normal	No	No	No
9	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Irregular	Si	Si	No
10	Único	Nevus iris	Nodular		Protrusión	Si	Si	No
11	Único	Nevus iris	Plano	Si	Normal	No	No	Si
12	Único	Nevus iris	Plano		Normal	No	No	No
13	Único	Nevus iris	Plano	No	Normal	No	No	No
14	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Combado	No	No	Si
15	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	No	No	No
16	Único	Nevus iris	Nodular		Ruptura	Si	No	Si
17	Único	Nevus iris	Nodular		Protrusión	Si	No	No
18	Único	Nevus iris	Difuso		Normal	No	No	No
19	Único	Nevus iris	Plano	Si	Irregular	No	No	No
20	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	No	No	No
21	Único	Nevus iris	Plano		Normal	No	No	No
22	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	No	No	No
23	Único	Nevus iris	Difuso	No	Normal	No	No	No
24	Único	Nevus iris	Difuso	No	Normal	No	No	No
25	Único	Nevus iris	Plano	No	Normal	No	No	No
26	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Combado	No	No	No
27	Único	Nevus iris	Plano		Normal	No	No	No
28	Único	Nevus iris	Plano	No	Normal	No	No	No
29	Único	Nevus iris	Plano	No	Irregular	No	No	No
30	Único	Nevus iris	Difuso	Si	Normal	No	No	No
31	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Irregular	No	Si	No
32	Único	Nevus iris	Nodular	Si	Normal	No	No	Si
33	Único	Nevus iris	Plano	Si	Combado	No	No	No
34	Único	Nevus iris	Plano	No	Normal	No	No	No
35	Único	Nevus iris	Nodular	No	Combado	Si	Si	No
36	Único	Nevus iris	Plano	No	Normal	No	No	No
37	Único	Nevus iris	Nodular		Protrusión	No	No	No
38	Único	Nevus iris	Nodular plana	No	Normal	No	No	No
39	Único	Nevus iris	Nodular	No	Protrusión	Si	No	No
40	Único	Nevus iris	Nodular plana	Si	Normal	No	No	No
41	Único	Nevus iris	Nodular		Normal	No	No	No
42	Único	Nevus iris	Nodular	No	Normal	No	No	No
43	Único	Nevus iris	Plano		Normal	No	No	No
44	Único	Nevus iris	Plano		Normal	No	No	Si

N	Nº	Clasif.	Forma	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
45	Único	Nevus iris	Nodular		Protrusión	No	No	No
46	Único	Nevus iris	Difuso		Protrusión	No	No	No
47	Único	Nevus iris	Nodular plana		Normal	No	No	Si
48	Único	Nevus iris	Plano	Si	Normal	Si	No	Si
49	Único	Nevus iris	Nodular	No	Normal	Si	No	No
50	Único	Nevus iris-CC	Nodular		Normal	Si		No
51	Único	Nevus iris-CC	Nodular	Si	Ruptura	Si	Si	No
52	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Ruptura	Si	No	No
53	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Ruptura	Si	Si	No
54	Único	Nevus iris-CC	Nodular		Irregular	No	Si	Si
55	Único	Nevus iris-CC	Nodular plana	No	Ruptura	Si	Si	No
56	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Irregular	Si	No	No
57	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Normal	Si	No	No
58	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Combado	No	No	Si
59	Único	Nevus iris-CC	Nodular		Normal	Si	No	No
60	Único	Nevus iris-CC	Nodular		Normal	Si		No
61	Único	Nevus iris-CC	Nodular	No	Irregular	No	No	No
62	Único	Nevus iris-CC	Nodular	Si	Irregular	Si	Si	No
63	Único	Nevus iris-CC	Difuso	No	Normal	No	No	No
64	Único	Nevus iris-CC	Nodular	Si	Normal	Si	Si	No
65	Único	Nevus CC-C	Nodular		Normal	No	No	Si
66	Único	Nevus CC-C	Nodular plana	No	Normal	No	No	No

LHS: línea hipoecogénica superficial; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: Quistes asociados; CC: cuerpo ciliar; C: coroides

- *Morfología de las masas pigmen*tadas: el 63,67% (n=44) presentaban una estructura nodular (nodular pura o nodular plana), (Figura 80A, E, G, I, J). El 33,33% de estas masas (n=22) eran de morfología plana o difusa que se demuestra como una lesión hiperecogénica que no altera las estructuras circundantes (Figura 80C, D, F).

- *Línea hipoecogénica*: el 36,36 % de las masas melanocíticas benignas no presentaban una línea hipoecogénica valorable (n=24). El 25,76% de las masas sí presentaban una línea hipoecogénica (n=17) (Figura 80E, F, G) y el 37,87% no se pudo valorar este signo (n=25).

- *Estructura del EPI*: el 63,63% de los nevus (n=42) mostraban una línea del EPI normal (Figura 80A, C, E, F). El 12,12 % (n=8) presentaban una línea del EPI irregular (Figura 80I). El 16,67% de las masas (n=11) presentaban protrusión o combamiento en

la línea del EPI (Figura 80 G) y el 7,58% (n=5) presentaban ruptura de esta (Figura 80J). En una lesión no está registrado.

- *Presencia de cierre angular*: el 34,84% de los nevus (n=23) presentaba cierre angular (Figura 80E, J) mientras que el 65,15% (n=43) no presentaban cierre angular.
- *Presencia de contacto endotelial*: el 15,15% de las masas melanocíticas benignas tipo nevus (n=10) presentaban contacto endotelial (Figura 80E, I, J), mientras el resto no (84,85%, n=56). Obsérvese como en nevus de morfología nodular puede existir contacto endotelial en masas donde no haya cierre angular focal (Figura 80I). Sólo no estaba registrado en 2 pacientes.
- *Presencia de quistes intralesionales*: el 15,15% tipo nevus (n=10) presentaban quistes asociados (Figura 80H quistes intralesionales, Figura 80I quistes perilesionales) mientras que el resto no presentaban alteraciones quísticas. Sólo no está registrado este dato en un paciente.
- *Extensión al cuerpo ciliar*: el 25,75% de los nevus (n=17) afectan al cuerpo ciliar (figuras 80 H, J), 15 en asociación con el iris y 2 en asociación a la coroides periférica. Estas masas poseían unas distribuciones diferentes a las del iris: en el 17,6% se objetivaba una línea hipoecogénica superficial, el EPI era normal en el 47,1% (n=8, aunque dos de ellas no afectaban al iris), presentaba protrusión, combamiento o irregularidad en el 29,4% y rotura en el 23,5%, cierre angular en el 64,70%, contacto endotelial en el 35,3% y quistes asociados en el 17,6%
- *Dimensiones al diagnóstico*: la mediana de la base vertical es de 2,44 mm (RI: 2,07-3,26 mm; rango: 1,37-9,32 mm) y la mediana de la base horizontal es de 2,66 mm (RI: 2,1 a 3,7; rango: 0,98-10,93 mm). La altura media fue de 1,05 mm (RI: 0,75 a 1,6 mm; rango: 0,55-3,26 mm).

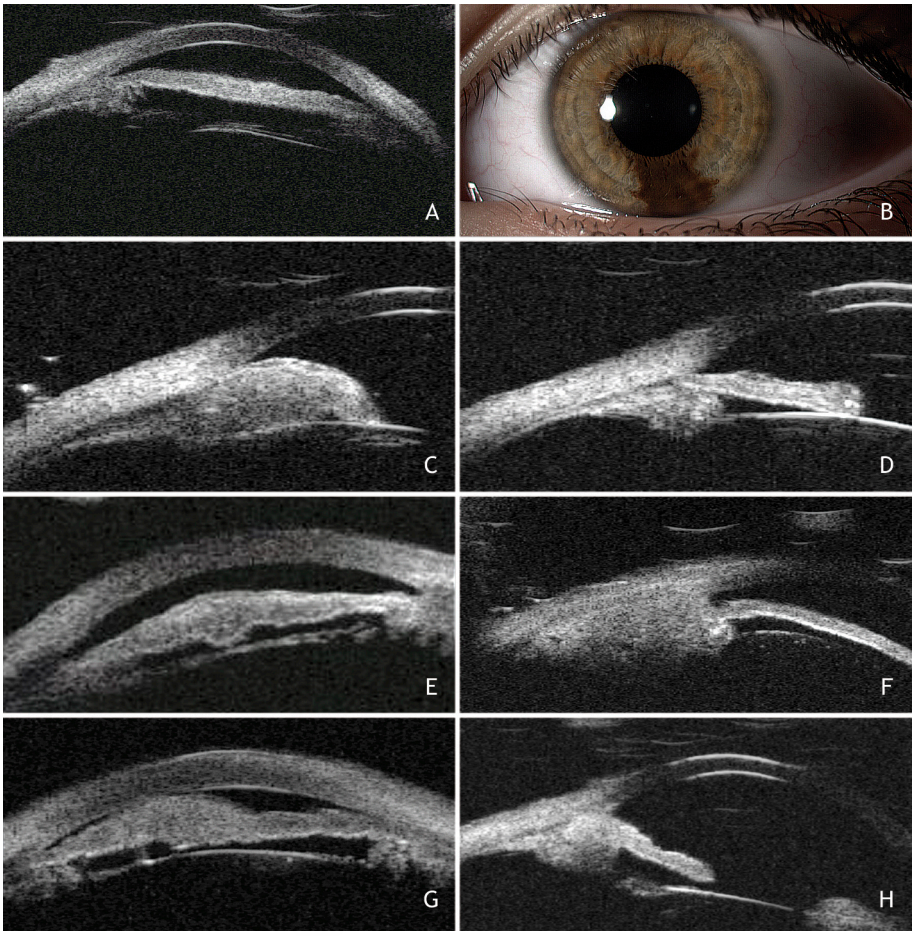


Figura 80: A: Imagen de BMU de un nevus en sector con una morfología plana, sin deformación de la línea del EPI (N4). Se observa simplemente un cambio en la ecogenicidad del estroma iridiano. **B:** Fotografía del nevus de la figura A (N4). Presenta límites bien definidos, aunque irregulares, sin tracción del esfínter ni cierre angular o contacto endotelial. **C** BMU de nevus de iris y cuerpo ciliar con línea hipoecogénica superficial, cierre angular y contacto endotelial (N64). **D:** BMU de nevus de iris con línea hipoecogénica superficial, sin alteración del EPI, cierre focal angular o contacto endotelial (N30). **E** corte horizontal de nevus nodular-plano con estructura del EPI tipo combamiento (N14). **F**: BMU de nevus de cuerpo ciliar y coroides de tipo masa donde se observan quistes intralesionales, sin alteración de las estructuras angulares, endoteliales o iridianas. (N65). **G:** nevus iridiano nodular con irregularidad de la línea EPI, quistes bajo la estructura del EPI perilesionales, y sin cierre angular, pero con contacto endotelial. (N54). **H:** nevus nodular plano en la raíz del iris y en el cuerpo ciliar, con ruptura de la línea del EPI, y con contacto endotelial y cierre angular focal (N55). Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: La certeza del diagnóstico al momento de la detección: el 68,18% (n=45) de las masas estaban correctamente diagnosticadas al momento de acceder a la URQTIA. En 31,81% (n=21) masas, la BMU precisó el diagnóstico o la localización de dichas masas. Así, 9,09% de los pacientes (n=6) acudieron incorrectamente diagnosticados tanto como patologías malignas siendo nevus (3 melanomas y una metástasis), como heterocromías siendo nevus (2 masas). En el 16,66% (n=11) de las masas la BMU precisó la localización al diferenciar entra la exclusiva localización iridiana o la afectación de iris-cuerpo ciliar-coroides. En el 18,18% de las masas (n=12), los diagnósticos eran genéricos de masas pigmentadas iridianas y la consulta especializada y sus pruebas complementarias fueron quienes dieron el diagnóstico al paciente.

N	Previo a BMU	Tras BMU
1-5	Nevus iris	Nevus iris
7	Melanoma iris	Nevus iris
8-9	Lesion melánica iridiana	Nevus iris
10	Nevus iris	Nevus iris
11	Nevus ota	Nevus iris
12	Heterocromia	Nevus iris
13-17	Nevus iris	Nevus iris
18-19	Lesion melánica iridiana	Nevus iris
20-26	Nevus iris	Nevus iris
27	Heterocromia iris	Nevus iris
28-32	Nevus iris	Nevus iris
33	Metastasis iris	Nevus iris
34	Lesion melánica iridiana	Nevus iris
35-38	Nevus iris	Nevus iris
39	Tumoracion iridiana	Nevus iris
40-49	Nevus iris	Nevus iris
50	Nevus iris CC	Nevus iris CC
51-52	Lesion melánica iridiana	Nevus iris CC
53	Melanoma iris	Nevus iris CC
54	Nevus iris	Nevus iris CC
55	Nevus iris CC	Nevus iris CC
56-57	Lesion melánica iridiana	Nevus iris CC
58-59	Nevus iris CC	Nevus iris CC
60	Lesión melánica iridiana	Nevus iris CC
61	Nevus iris CC	Nevus iris CC
62	Lesion melanica retroiridiana	Nevus iris CC
63	Nevus iris	Nevus iris CC
64	Lesion melánica iridiana	Nevus iris CC
65	Nevus CC coroides	Nevus CC coroides
66	Melanoma CC	Nevus CC coroides

Tabla 87: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU) en las masas tipo efélide.

4.3.2.4. Serie de pacientes con melanocitomas

De todas las masas pigmentadas analizadas, 4 masas (3,64% de las masas totales, 4,49% de las masas benignas) fueron diagnosticadas de melanocitoma.

Tabla 88: Relación de los pacientes con masas melanocíticas benignas tipo melanocitoma con los diagnósticos previos a la URQTIA y finales y enfermedades sistémicas asociadas

N/S/ E/O	Diag. previo	Loc.	Enf. Sistémica	Com-plic.	Asoc.	Diagnóstico final
MC1/F/ 74/OI	Nevus iris	Iris	Gastritis crónica Derrame pericádico	No	No	Melanocitoma iris
MC2/F/ 48/OD	Nevus iris	Iris	Histerectomía	No	No	Melanocitoma iris
MC3/M/ 27/OI	Nevus iris	Iris	No	No	No	Melanocitoma iris
MC4/M/ 48/OI	Melano-citoma iris	Iris CC	No	No	No	Melanocitoma iris CC

mc: melanocitoma; N: número sujeto; S: sexo: F: femenino; M: masculino; CC: cuerpo ciliar; Loc.: localización; Enf.: enfermedad; Complic.: complicaciones; Asoc.: asociaciones.

4.3.2.4.1. Características del diagnóstico de las masas tipo melanocitoma

- *Epidemiología y demografía*:

– *Edad:* la mediana de edad de los pacientes con melanocitomas fue de 48,63 años (RI: 32,5-76,7; rango 27-74 años).

– *Sexo*: no hubo diferencias en la distribución de los pacientes por sexo.

– *Raza*: todos los pacientes de este apartado eran de raza caucásica.

- *Detección de la lesión*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 50% (n=2) fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología, considerándose un hallazgo casual. El otro 50% (n=2) fueron observadas mediante autoexploración.

- Certeza *del diagnóstico al momento de la detección*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 75% de los pacientes (n=3) acudieron a la URQTIA diagnosticados de nevus de iris. En el otro 25% de los pacientes (n=1) el diagnóstico era correcto, aunque la localización no era precisa.
- *Momento del diagnóstico*: dos masas estaban presentes desde la infancia, según las declaraciones del paciente, otra desde hace 30 años y otra persona reconocía que desconocía desde cuando presentaba la lesión.
- *Síntomas asociados*: todos los pacientes se encontraban asintomáticos al diagnóstico.

4.3.2.4.2. Características de la exploración ocular de las masas tipo melanocitoma

Tabla 89: Características básicas de la exploración ocular inicial de las masas melanocíticas benignas tipo melanocitoma

N	AVi	PIO	Dif PIO	Cuadrante	Horas	CAF BMC	Cristalino
1	1	10,00	0,00	TI	1 h	NO	Fáquico
2	1	18,00	0,00	TS	1 h	SI	Fáquico
3	1	12,00	1,00	TI	1 h	NO	Fáquico
4	1	15,00	0,00	TS	1 h	SI	Fáquico

AVi: agudeza visual inicial; DifPIO: diferencia de PIO; T: temporal; N: nasal; I: inferior; S: superior; CAF: cierre angular focal.

- *Agudeza visual*: la mediana de MAVC de estos pacientes era de 1,00 Snellen al inicio (RI y rango de 1,00 a 1,00 Snellen) y de 1,00 Snellen al final del seguimiento (RI: 0,6-1,0 Snellen; rango 0,5 a 1,0). No existieron diferencias clínicamente relevantes entre las agudezas visuales iniciales y finales y todas ellas fuero justificadas por cambios refractivos propios de la edad.
- *Presión intraocular*: la mediana de la PIO fue de 13,5 mmHg (RI: 10,5-17,25 mmHg; rango de 10 a 18 mmHg). No existieron diferencias clínicamente significativas entre ambos ojos (ningún paciente presentó una diferencia de 2 mmHg entre ambos ojos).

4.3.2.4.3. Características de la biomicroscopía y fotografía de los melanocitomas

- *Color del iris*: de todas las masas estudiadas en este apartado, el 50% de los iris (n=2) era de color marrón y el otro 50% eran de color verde (n=2).
- *Color de la lesión:* una lesión (25%) era marrón (Figura 81A) y 3 eran muy pigmentadas (75%) (Figuras 81C, E, G).
- *Cuadrante afectado*: todos los melanocitomas afectaban a un cuadrante, 2 el temporal superior y 2 el temporal inferior.
- *Localización*: el 75% de los melanocitomas (n=3) ocupaban alrededor de 1 hora (Figuras 81 A, C, E, G).
- *Presencia de lesiones satélite*: ningún paciente presentaba lesiones satélites al diagnóstico o fin del seguimiento.
- *Afectación del cuerpo ciliar*: en ningún un paciente se intuía una afectación en el cuerpo ciliar en biomicroscopía.
- *Morfología de la lesión*: el 25% de los melanocitomas (n=1) se presentaban como una lesión plana del iris (Figura 81E), y el 75% (n=3) como una masa nodular-plana (Figuras 81A, C, G).
- *Cierre angular focal asociado a la lesión*: el 50% de los melanocitomas presentaban cierre angular focal en biomicroscopía (Figuras 81C, F).
- *Regularidad en la coloración de la masa pigmentada*: todas las masas estudiadas tenían una coloración regular.
- *Intensidad del color de la masa pigmentada*: todos los melanocitomas tenían una coloración uniforme, muy oscura y con unos límites muy bien definidos.
- *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados*: ninguna lesión presentaba vasos peri/intralesionales engrosados.
- *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados*: ninguna lesión presentaba vasos epiesclerales engrosados. Una masa presentaba vasos epiesclerales engrosados, per eran bilaterales y no se consideraron en relación con la masa melanocítica (Figura 81F).
- *Tracción del esfínter pupilar*, *perforación escleral y opacidad del cristalino:* ninguna lesión presentaba estas características.

4.3.2.4.4. Estudio de las masas pigmentadas tipo melanocitoma mediante BMU

Tabla 90: Exploración por BMU de las masas melanocíticas benignas tipo melanocitoma

N	Clasif.	Localiz.	Morfol.	R	SA	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
1	Melanocitoma iris	Perif	Nodular	A	Si	No	N	No	Si	No
2	Melanocitoma iris	Perif	Nodular-plana	M	Si	No	N	Si	Si	No
3	Melanocitoma iris	Media	Plano	A	No		N	No	No	No
4	Melanocitoma iris CC	Perif	Masa	M	Si	No	NV	Si	Si	No

Clasif.: clasificación; Localiz.: localización; Morfol.: morfología; R: reflectividad; A: alta; M: media; SA: sombra acústica; LHS: línea hipoecogénica superficial; N: normal; NV: no valorable; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: quistes asociados.

- *Morfología de las masas pigmentadas*: el 100% de las masas analizadas en este apartado presentaban una estructura única, hiperecogénica (media-alta o alta), sin alterar las estructuras circundantes, el 50% (n=2) nodular (Figuras 81B, D) y el 25% (n=1) plana (Figura 81F) o masa (Figura 80H)
- *Localización*: el 75% de los melanocitomas se encontraban en la periferia (Figuras 81B, D, H) y el 25% en el área media del iris (Figura 81F).
- *Línea hipoecogénica superficial*: ninguna lesión presentaba una línea hipoecogénica (en una no está registrado).
- *Estructura del EPI*: el 75% de los melanocitomas (n=3) mostraban una línea del EPI normal (Figura 81B, D, F) y en una no es valorable (Figura 81H).
- *Presencia de cierre angular*: el 50% de los melanocitomas (n=2) presentaban cierre angular (Figura 81D, H).
- *Presencia de contacto endotelial*: el 75% (n=3) presentaban contacto endotelial (Figura 81B, D, H).
- *Presencia de quistes intralesionales*: en ninguna lesión se objetivaban quistes.

- *Extensión al cuerpo ciliar*: una lesión (25%) presentaba afectación del cuerpo ciliar (Figura 81H).
- *Presencia de sombra acústica posterior:* tres masas (75%) presentaban una clara sombra acústica posterior representada por un asterisco en las Figuras 81B, D, H.
- *Dimensiones al diagnóstico*: las dimensiones del diámetro vertical de la lesión fueron de media 2,6 mm (rango 2,02-2,97 mm), del diámetro horizontal eran 3,32 mm (rango 1,56-4,31 mm), y de altura 0,92 mm (rango: 0,5-1,32 mm).

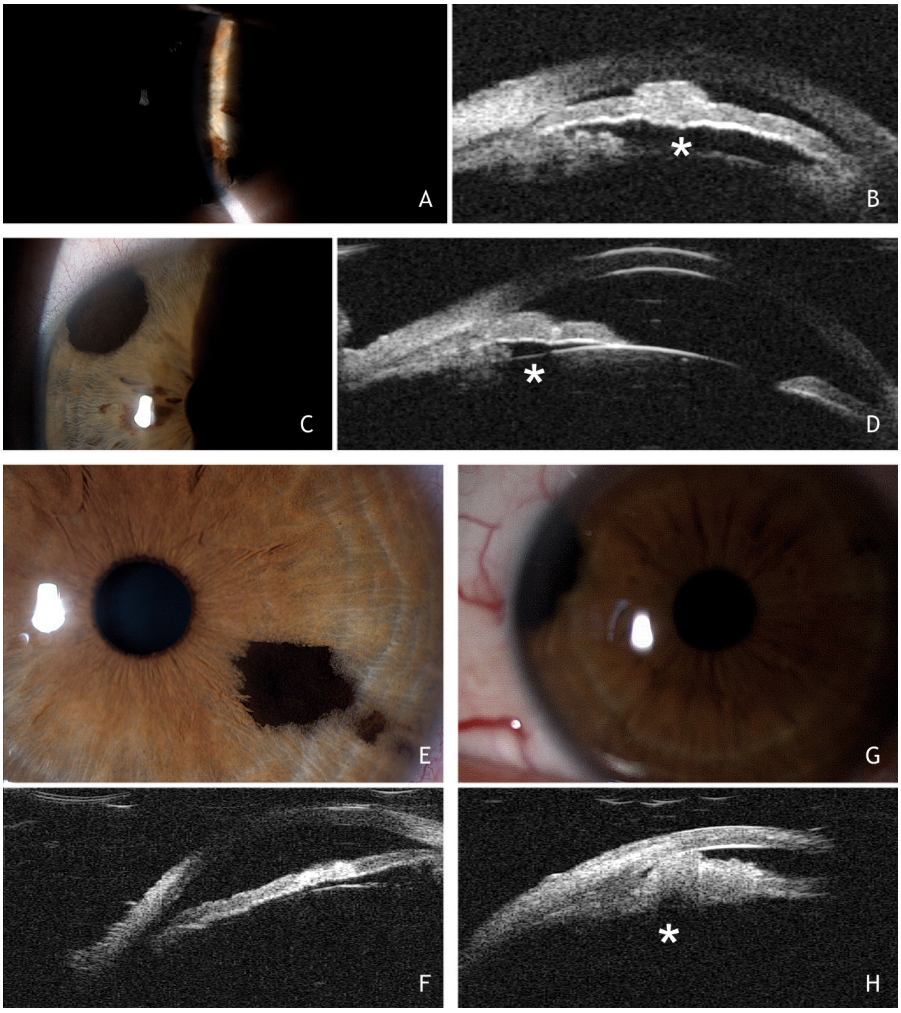


Figura 81: A y B: Paciente MC1: Mujer 74 años derivada para valoración de lesión melanocítica iridiana desde nacimiento. No antecedentes oncológicos u oculares de interés. **A:** Imagen fotográfica en lámpara de hendidura donde se observa una lesión melanocítica periférica muy pigmentada de aspecto nodular que no produce tracción de la pupilar del iris ni deformación de las estructuras circundantes. Contacto endotelial posible, pero sin cierre angular. **B:** imagen de BMU donde se observa una masa nodular hiperreflectiva en relación con el iris circundante, con una línea del EPI regular, sin línea hipoecogénica, sin cierre angular, pero con contacto endotelial focal. Dimensiones verticales: 1,54 X 0,98 mm* y horizontales: 1,68 X 1,01 mm*. Se observa estabilidad de la lesión a lo largo del seguimiento. **C y D: Paciente MC2:** Mujer 48 años derivada por masa nodular iridiana melanocítica en OD desde la adolescencia. **C:** imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se observa una masa melánica nodular de límites muy bien definidos en periferia iridiana, con probable contacto endotelial. No vasos peri/intralesionales engrosados asociados visibles, ni alteraciones en el borde pupilar. **D:** imagen de BMU que muestra una masa nodular -plana en raíz de iris en cuadrante temporal superior. Estructura interna regular y reflectividad medio-alta. Contacto endotelial que provoca cierre angular completo en esa zona. Límites posteriores con respecto a cuerpo ciliar muy precisos. No alteraciones de la línea EPI. Dimensiones: 2,72 X 0,82 mm* en diámetros verticales y 4,10 X 0,80 mm* en diámetros horizontales. Las características clínicas, biomicroscópicas y ultrasonográficas sugieren el diagnóstico de melanocitoma de iris, siguiendo por lo tanto revisiones en la URQTIA para detectar complicaciones tempranamente. **E y F: Paciente MC3:** Varón de 27 años a revisiones en la URQTIA por nevus-melanocitoma de iris, conocido desde infancia. **E:** Imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se ve una lesión melanocítica plana altamente pigmentada de bordes bien definidos, aunque irregulares, con peor delimitación hacia el área periférica. No presenta alteraciones del esfínter pupilar ni del iris circundante. No presenta cierre angular, contacto endotelial ni afectación del cuerpo ciliar. **F:** Imagen de BMU donde se detecta un adelgazamiento iridiano en la zona del cuadrante temporal inferior con aumento de la reflectividad, sin alteración de la línea del EPI. **G y H: Paciente MC4:** Varón de 48 años derivado para valoración de lesión melanocítica en iris periférico. **G:** Imagen fotográfica con lámpara de hendidura melanocítica muy pigmentada en la periferia del iris que ocupa una hora y media del iris de 9 a 10:30 en el cuadrante nasal superior. No altera el borde pupilar, pero produce cierre angular y contacto endotelial. Se puede visualizar una vasodilatación simétrica subconjuntival nasal, pero es bilateral. **H:** Imagen de BMU donde se observa una masa iridociliar de estructura ligeramente irregular, sin quistes asociados. No se observa línea superficial, se observa una línea del EPI no valorable y cierre angular con contacto endotelial. Las dimensiones son en su diámetro vertical 5,7 x 1,69 mm* y en su diámetro horizontal 4,67 x 1,62 mm*. *base x altura, respectivamente. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU corrigió el diagnóstico del 75% de las masas de nevus iridiano a melanocitoma de iris y precisó el diagnóstico de un melanocitoma de iris a melanocitoma de iris y cuerpo ciliar, permitiendo corroborar la naturaleza benigna de estas masas y comprobar estabilidad.

N	Previo a BMU	Tras BMU
1	Nevus iris	Melanocitoma iris
2	Nevus iris	Melanocitoma iris
3	Nevus iris	Melanocitoma iris
4	Melanocitoma iris	Melanocitoma iris CC

Tabla 91: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU) en las masas tipo melanocitoma.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.2.5. Otros tipos de masas: neoplasias adquiridas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar o adenoma del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar (AENPCC).

Se han derivado a la URQTIA a tres pacientes bajo la sospecha de masa melanótica iridiana para el diagnóstico diferencial.

Tabla 92: Relación de pacientes con masas benignas tipo AENPCC con los diagnósticos previos a la exploración en la URQTIA y enfermedades sistémicas.

N/S/ E/O	Diagnóstico previo	Loc.	Enf. sistémica	Comp.	Asoc.	Diagnóstico final
A1/M/ 68/OI	Metástasis de pulmón	CC	Adenoca. pulmonar	Uveítis HTO Atrofia iris	No	AENPCC
A2/F/ 79/OI	Melanoma amelanótico	CC	Arritmia	FSR	No	AENPCC
A3/F/ 52/OI	Melanoma amelanótico	CC	-	No	No	AENPCC

A: AENPCC; N: número sujeto; S: Sexo: F: Femenino; M: Masculino; O: ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; CC: cuerpo ciliar; Loc.: localización; Enf.: enfermedad; Complic.: complicaciones; Asoc.: asociaciones; HTO: hipertensión ocular; FSR: fluido subretiniano.

4.3.2.5.1. Características del diagnóstico de las masas tipo AENPCC

– *Epidemiología*:

- *Edad*: la mediana de edad de los AENPCC fue de 68,1 años (RI: 51,9-79,4; rango 52-68 años).
- *Raza*: todos los pacientes eran de raza caucásica.
- *Sexo*: 2 pacientes eran de sexo masculino y uno femenino.

–*Detección de la lesión*: estas masas fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología, considerándose un hallazgo casual.

–Certe*za del diagnóstico al momento de la detección:* de los tres pacientes estudiados en este apartado, uno acudió a la URQTIA diagnosticado de lesión melanocítica retroiridiana dudosa y los otros dos de melanoma amelanótico.

–*Momento del diagnóstico*: una masa había sido hallada 1 año antes de la primera consulta, otra masa 8 meses antes y en la lesión número 2 fue detectado en una cirugía de catarata.

–*Seguimiento de las masas:* las masas presentaron un seguimiento medio de 7,6 años (rango 18-96 meses)

–*Síntomas asociados*: el primer paciente refería disminución de la MAVC, sin otros síntomas acompañantes. El paciente número 2 se encontraba asintomático y el paciente número 3 presentaba fotopsias.

4.3.2.5.2. Características de la exploración ocular en los AENPCC

Tabla 93: Características básicas de la exploración ocular inicial de las masas melanocíticas benignas tipo melanocitoma.

N	AVi	PIO	Dif PIO	Cuadrante	Horas	CAF	Cristalino
1	0,1	18	+6	TI	2-3 h	SI	Fáquico
2	0,4	12	0	NS NI	2-3 h	SI	Pseudofáquico
3	1	16	0	NS NI	2-3 h	No	Fáquico

AVi: agudeza visual inicial; Dif PIO: diferencia de PIO; T: temporal; N: nasal; I: inferior; S: superior; CAF: cierre angular focal.

- *Agudeza visual*: la mediana de MAVC de estos pacientes era de 0,4 Snellen al inicio (RI y rango de 0,1 a 1,0) y de 0,4 al final del seguimiento (RI y rango 0,15 a 1,0). No existieron diferencias clínicamente relevantes entre las agudezas visuales iniciales y finales.
- *Presión intraocular*: la mediana de la PIO fue de 16 mm (rango de 12 a 18 mmHg). Un paciente presentaba una diferencia de PIO 6 mmHg mayor al ojo contralateral, aunque permanecía dentro de los parámetros de normalidad (<21 mmHg). Los otros dos pacientes no mostraban diferencias de PIO entre ambos ojos.

4.3.2.5.3. Características por biomicroscopía y fotografía em los AENPCC

- *Color del iris:* todas las masas estudiadas en este apartado presentaban un iris de tonalidad marrón.

- *Color de la masa*: un AENPCC presentaba una tonalidad con cierta pigmentación marrón (Figura 82F) y dos un cierto aspecto amelanótico (Figuras 82C, H).
- *Cuadrante afectado*: de las tres masas estudiadas en este apartado, una presentaba la lesión abarcando todo el cuadrante TI y dos pacientes presentaban la lesión en el área nasal.
- *Localización*: dos AENPCC ocupaban 2-3 horas del iris en el meridiano de las 4-5 horas y una ocupaba 2-3 horas de iris en el meridiano de 8-9 horas.
- *Presencia de lesiones satélite*: ningún paciente presentaba lesiones satélites al diagnóstico o fin del seguimiento.
- *Afectación del cuerpo ciliar*: todas estas masas se encontraban en el cuerpo ciliar (Figuras 82C, F, H).
- *Morfología de la lesión*: las tres masas estudiadas en este apartado presentaban morfología nodular-masa redondeada (Figuras 82C, F, H).
- *Cierre angular focal asociado a la lesión*: dos masas se relacionaban con el cierre angular focal (Figuras 82A, B, F).
- *Regularidad en la coloración de la masa*: un AENPCC presentaba coloración uniforme (Figura 82F) y dos presentaban cierta tonalidad irregular (Figuras 82C, H).
- *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados*: todos los AENPCC presentaban vasos peri/intralesionales engrosados.
- *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados*: ningún AENPCC presentaba vasos epiesclerales engrosados asociados.
- *Tracción del esfínter pupilar*: de los tres AENPCC, uno deformaba el esfínter pupilar (Figura 82A).
- *Perforación escleral*: ningún AENPCC provocaba perforación escleral.
- *Presencia de opacidad del cristalino*: dos AENPCC causaban catarata focal asociada a la masa (Figuras 82C, H). El otro estaba operado por lo que este parámetro no es valorable, aunque la masa subluxaba la lente (Figura 82F).

4.3.2.5.4. Estudio de las masas tipo AENPCC mediante BMU

Tabla 94: Exploración por BMU de las masas melanocíticas benignas tipo melanocitoma

N	Clasif.	Loc.	Morfol.	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
1	Adenoma CC	Perif	Nodular-esférica	No	Invasión	Si	Si	No
2	Adenoma CC	Perif	Nodular-esférica	NV	Protrusión	Si	No	Si
3	Adenoma CC	Perif	Nodular-esférica	NV	Dudosa	No	No	No

Clasif.: clasificación; Localiz.: localización; Morfol.: morfología; R: reflectividad; A: alta; M: media; SA: sombra acústica; LHS: línea hipoecogénica superficial; N: normal; NV: no valorable; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: quistes asociados.

- *Morfología de las masas*: todas las masas en este apartado presentaban una estructura hiperecogénica nodular-esférica (Figuras 82D, E, G).
- *Localización*: las tres masas se encontraban en la periferia del segmento anterior, localizadas en el cuerpo ciliar (Figuras 82D,E, G).
- *Línea hipoecogénica superficial*: de las tres masas estudiadas en este apartado, ninguna presentaba una línea hipercogénica superficial. (una lesión no la presentaba y en las otras dos no era valorable).
- *Estructura del EPI*: de las tres masas estudiadas en este apartado, una lesión mostraba una línea del EPI invadida, otra presentaba protrusión de la línea del EPI (Figura 82G) y otra no era valorable (dudosa) (Figuras 82D, E).
- *Presencia de cierre angular*: el 66,7% de los AENPCC presentaban cierre angular (n=2) (Figuras 82D, E, G).
- *Presencia de contacto endotelial*: de las tres masas estudiadas en este apartado, en una se objetivaba contacto endotelial (Figuras 82D, E) y en la otra la estructura endotelial era normal (Figuras 82G, I).
- *Presencia de quistes intralesionales*: de las tres masas estudiadas en este apartado, una presentaba quistes intralesionales finos (Figura 82G).

- *Extensión al cuerpo ciliar*: todas las masas estudiadas se disponían en el cuerpo ciliar.
- *Dimensiones al diagnóstico*: las dimensiones de las masas eran de mediana 4,36 mm de diámetro vertical (rango 3,2-4,97 mm), 4,4 mm de diámetro horizontal (rango 4,03-5,14 mm), y 4,08 mm de altura (rango: 2,52-4,31 mm).

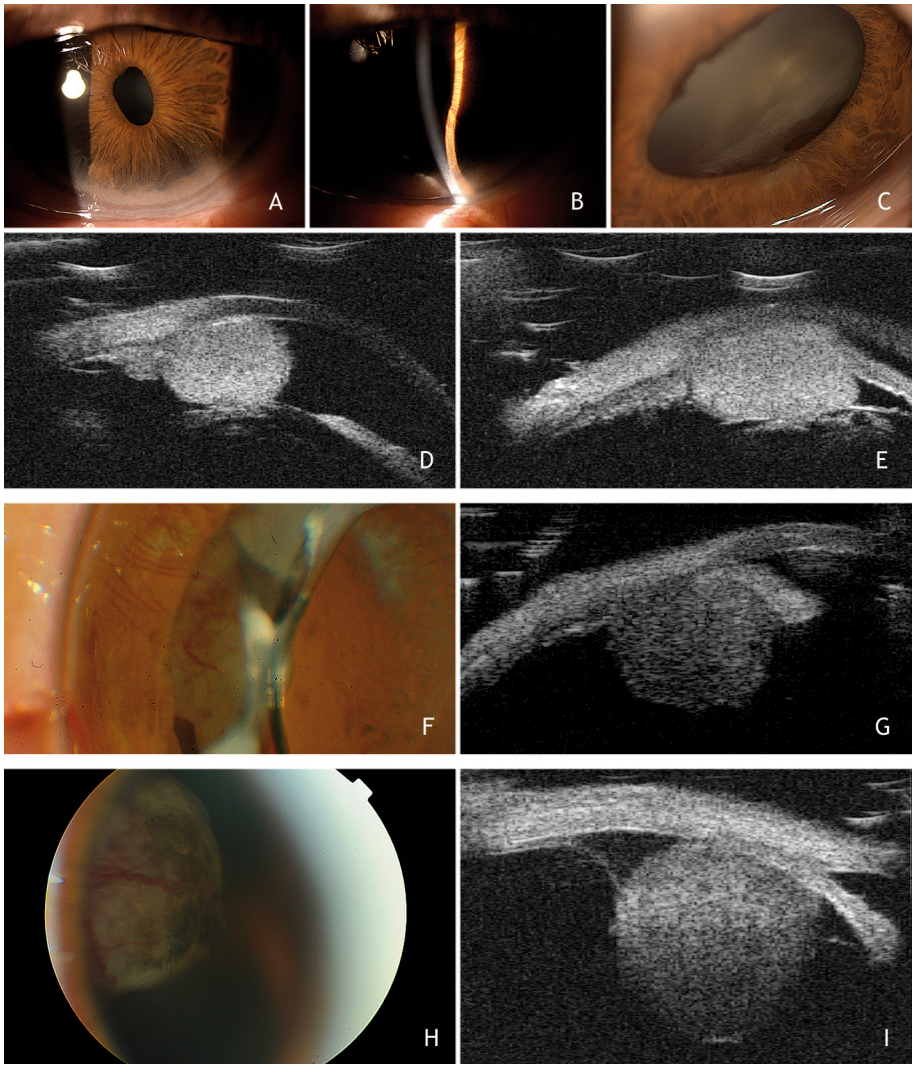


Figura 82: A- F: Paciente A1: varón de 68 años, exfumador, con antecedentes de adenocarcinoma pulmonar (T1N0M0) tratado mediante escisión y radioterapia en 2007 y posteriormente un carcinoma escamoso de pulmón pobremente diferenciado tratado con lobectomía superior izquierda y linfadenectomía hilio-mediastínica con infiltración de pleura visceral en 2015 (pT2a N0 PL2). Acude a la URQTIA para diagnóstico de masa en cuerpo ciliar. **A:** Imagen frontal de iris, donde se observa cierta dispersión de pigmento a nivel endotelial, con tracción de la pupila inferior y elevación del plano iridiano en el cuadrante temporal inferior con atrofia del EPI en una extensión de 2 horas en dicho cuadrante. **B:** Detalle de la figura A del haz de luz de la lámpara de hendidura donde se observa la protrusión de la lesión por detrás del iris. **C:** Imagen tras dilatación pupilar farmacológica, donde se observa la masa melanocítica retroidiana y la protrusión de la lesión por detrás del iris. **D:** Imagen de BMU en su corte vertical de la lesión. Se observa una lesión en cuerpo ciliar hiperecogénica, uniforme, con un característico aspecto redondeado. Estructura iridiana no valorable. Línea EPI invadida. Contacto endotelial, cierre angular. Dimensiones verticales: 3,2 x 2,51 mm*. **E:** BMU corte horizontal de la lesión. Dimensiones horizontales: 5,12 x 2,22 mm*. Se realizó un seguimiento estrecho con los siguientes diagnósticos diferenciales: nevus-melanoma amelanótico de cuerpo ciliar leves, adenoma-adenocarcinoma de cuerpo ciliar y metástasis de cuerpo ciliar. Al mes se observa una infiltración del EPI y un aumento en las dimensiones mediante BMU (base vertical 5,78 mm, altura vertical de 2,43 mm y base horizontal de 4,65 mm)*. Se decide alertar al Servicio de Oncología para la realización de un rastreo metastásico y valorar actitud terapéutica. Se plantea la realización de una biopsia diagnóstica transescleral y tratamiento con braquiterapia, pero, debido a que no se vuelven a objetivar cambios en la lesión, se considera estable a lo largo del seguimiento, y se descarta la necesidad de tratamiento, pudiendo mantener el diagnóstico de adenoma de cuerpo ciliar y manejar al paciente mediante observación periódica estricta. **F-G: Paciente A2.** Mujer de 89 años derivado por masa ciliar en OI con adenoma de cuerpo ciliar. **F:** Imagen frontal de iris tras dilatación, donde se observa directamente la lesión localizada en el cuerpo ciliar, de color marrón, bordes bien definidos, aspecto redondeado, importante vascularización y desplazamiento de la LIO secundario a la propia lesión. **G:** imagen de corte vertical de BMU: Se observa una lesión en cuerpo ciliar hiperecogénica (aunque menos que las previas), con un característico aspecto redondeado, uniforme, aunque con quistes en su interior de aspecto hipoecogénico. Valoración de la estructura iridiana con protrusión del EPI hacia anterior. Cierre angular focal. Dimensiones: 4,36 x 4,08 mm*. No se realizó biopsia por estabilización de la lesión a lo largo de 5 años, evolución compatible con adenoma de cuerpo ciliar. **H-I: Paciente A3:** Mujer de 52 años, derivado de otra comunidad autónoma para valoración de lesión nodular en cuerpo ciliar en ojo izquierdo. La paciente refería fotopsias en los últimos 8 meses, sin otros síntomas. **H:** Imagen frontal de iris tras dilatación de la lesión localizada en el cuerpo ciliar, de color amelanótico, bordes bien definidos, aspecto redondeado, importante vascularización. **I:** Imagen de BMU en OI que muestra una lesión tipo masa coroidea-ciliar hiperecogénica en meridiano de las 9 horas con cara afectación ciliar y respeto de la línea EPI y estructura interna discretamente irregular. Línea EPI difícil de valorar, con afectación dudosa de la misma. Aúmulo de fluido subretiniano alrededor de la masa. Dimensiones verticales: 4,97 X 4,31 mm* y horizontales: 4,03 X 4,27 mm*. *base x altura. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU afinó el diagnóstico del 100% de las masas retroiridianas a adenoma de cuerpo ciliar y permitió corroborar la naturaleza benigna de estas masas y comprobar estabilidad.

N	Previo a BMU	Tras BMU
1	Lesión retroiridiana	Adenoma de cuerpo ciliar
2	Lesión retroiridiana	Adenoma de cuerpo ciliar
3	Lesión retroiridiana	Adenoma de cuerpo ciliar

Tabla 95: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU) en las masas tipo AENPCC.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO DE LAS MASAS MALIGNAS

Para el estudio descriptivo de las masas malignas, se distribuirán en dos diferentes grupos de enfermedades:

- Masas pigmentadas malignas de segmento anterior y coroides periférica de tipo melanocítico: melanoma.

- Otros tipos de masas: metástasis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.1. Masas malignas de segmento anterior y coroides periférica

De las 110 masas detectadas, 21 se consideraron de naturaleza maligna (19,1%): 19 masas melanocíticas malignas (17,27%) y 2 metástasis (1,8%) por lo que se clasificaron acorde con su naturaleza y localización en:

Tabla 96: Relación de pacientes con masas malignas de segmento anterior y coroides periférica: melanoma y metástasis y frecuencias relativas

Tipo lesión	Localización		%
Melanoma	Melanoma de iris	5	23,8
	Melanoma de iris y cuerpo ciliar	8	38,1
	Melanoma de coroides y cuerpo ciliar	1	4,8
	Melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides	5	23,8
	Melanomas totales	**19**	**90,5**
Metástasis de iris		**2**	**9,5**

4.4.1.1. Características del diagnóstico de las masas malignas

– *Tipo de masas estudiadas*: de las 21 masas malignas estudiadas en este apartado un 90,48% (n=19) correspondían con melanomas de diferentes localizaciones y un 9,52% (n=2) a metástasis.

– *Seguimiento*: las masas tuvieron un seguimiento mediano de 5,01 años (RI: 3,08-10,98 años; rango: 6 meses 29,8 años) y una mediana de número de consultas de 10 consultas (RI: 5,5-20,5; rango: 2-52 consultas).

Tabla 97: Relación de pacientes con masas malignas de segmento anterior y coroides periférica y epidemiología

	Melanoma	Metástasis	Total
n	19	2	21
Seguimiento (años)	6,08 (0,6-29,8)	0,6 (0,56-0,63)	5,55 (0,56-29,8)
Consultas (nº)	15 (2-52)	3 (2-4)	13,86 (2-52)
Edad (años)	60,58 (34,92-82,37)	45,85	60,72 (34,92-82,37)
Sexo F (%)	57,89 (n=11)	1	57,11 (n=11)

4.4.1.2. Estudio de las masas malignas de segmento anterior y coroides periférica en conjunto:

4.4.1.2.1. Estudio epidemiológico

- *Edad*: la edad mediana de los pacientes con masas malignas fue de 63,8 años (RI: 47,11-71,83 años; rango de 34,92-82,37 años).
- *Sexo*: el 57,14% de los pacientes fueron del sexo femenino (12 mujeres) y el 42,86% fueron del sexo masculino (9 hombres).
- *Raza*: todos los pacientes eran caucásicos.

4.4.1.2.2. Antecedentes familiares de carácter oncológico

Tabla 98: Relación de pacientes con masas malignas de segmento anterior y coroides periférica: melanoma y metástasis

N	Tipo Lesión Ocular	AF Primer Grado
1	Melanoma	
2	Melanoma Iris	
3	Melanoma Iris	
4	Melanoma Iris	
5	Melanoma Iris	
6	Melanoma Iris-CC	
7	Melanoma Iris-CC	
8	Melanoma Iris-CC	
9	Melanoma Iris-CC	
10	Melanoma Iris-CC	
11	Melanoma Iris-CC	
12	Melanoma Iris-CC	
13	Melanoma Iris-CC	Hermana cáncer uterino Hermana leucemia Madre cáncer colon
14	Melanoma Iris Coroides-CC	
15	Melanoma Iris Coroides-CC	
16	Melanoma Iris Coroides-CC	
17	Melanoma Iris Coroides-CC	
18	Melanoma Iris Coroides-CC	Hermano cáncer estómago Hermano cáncer colon
19	Melanoma Coroides CC	Hijo papiloma plexos coroideos
20	Metástasis Iris-CC	
21	Metástasis Iris	

4.4.1.2.3. Antecedentes personales

• *Antecedentes personales de patología tumoral maligna:* de los 19 pacientes estudiados con masas melanocíticas malignas, 4 pacientes (21,05%) tenían antecedentes de neoplasias malignas como se describe en la siguiente Tabla 99:

Tabla 99: Relación de patologías malignas sistémicas encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular

Neoplasia maligna	Diagnóstico oftalmológico
Nódulos tiroideos malignos	Melanoma de iris y cuerpo ciliar*
Adenocarcinoma prostático	Melanoma de iris y cuerpo ciliar*
Adenocarcinoma tubárico y cervix	Melanoma de iris, CC y coroides
Adenocarcinoma mama y endometrio	Melanoma de iris, CC y coroides
Carcinoma pulmonar broncogénico	Metástasis

*Mismo paciente

• *Antecedentes personales de patología tumoral benigna:* de los 19 pacientes estudiados con masas melanocíticas malignas, 3 pacientes (15,79 %) tenían antecedentes de tumoraciones benignas.

Tabla 100: Relación de patologías tumorales benignas sistémicas encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular

Patología tumoral benigna	Diagnóstico oftalmológico
Hipertrofia benigna de próstata	Melanoma de iris
Meningioma	Melanoma de iris, CC y coroides
Hipertrofia benigna de próstata	Melanoma de iris, CC y coroides

• *Antecedentes personales de patología autoinmune*: de los 19 pacientes con masas melanocíticas malignas en el presente estudio, un 5,26% presentaban algún tipo de patología autoinmune.

Tabla 101: Relación de patologías autoinmunes encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular

Enfermedad autoinmune	Diagnóstico oftalmológico
Tiroiditis de Hashimoto	Melanoma de iris, CC y coroides

• *Antecedentes personales cutáneos*: por orden de frecuencia se observaron los siguientes antecedentes cutáneos

Tabla 102: Relación de patologías autoinmunes encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular y frecuencias relativas

Enfermedad	N	%
No lesiones cutáneas relevantes	4 melanomas de iris 7 melanomas de iris y cuerpo ciliar 5 melanomas de iris, CC y coroides	84,22
Nevus cutáneos benignos	Melanoma de iris Melanoma de CC y coroides	10,52
Dermatitis seborreica	Melanoma de iris y CC	5,26
No registrado	Ninguno	0

• *Antecedentes personales de otras patologías*

–*Patologías de carácter médico:* de los 19 pacientes con masas melanocíticas malignas destacan las siguientes patologías sistémicas por orden de frecuencia y con sus respectivas frecuencias relativas.

Tabla 103: Relación de patologías médicas encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular y frecuencias relativas

Patologías médicas	N	%
HTA	7	36,84
Dislipemia	4	21,05
DMNID	1	5,26
Cardiopatía	1	5,26
Ictus	1	5,26
Obesidad	1	5,26
Alcoholismo crónico	1	5,26
Hidrocefalia	1	5,26
Dishidrosis palmar	1	5,26
FA	1	5,26

HTA: hipertensión arterial; DMNID: diabetes mellitus no insulín dependiente; FA: fibrilación auricular

▪ *Patologías de carácter quirúrgico*: de los 19 pacientes con masas melanocíticas malignas destacan las siguientes patologías sistémicas por orden de frecuencia y con sus respectivas frecuencias relativas.

Tabla 104: Relación de patologías quirúrgicas encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular y frecuencias relativas

Patologías quirúrgicas	N	%
Apendicectomizado	2	10,52
Amigdalectomizado	1	5,26
Colecistectomizado	1	5,26
Cirugía ginecológica *	1	5,26
Mastectomía	1	5,26
Tiroidectomía*	1	5,26
Hidrocele	1	5,26
Prostatectomía*	1	5,26
Amputación de MMII	1	5,26

*Pacientes con patología tumoral operados

• *Antecedentes oculares*: en los 19 pacientes con masas melanocíticas malignas destacan en orden de frecuencia otras patologías oculares como:

Tabla 105: Relación de patologías oculares encontradas en los pacientes estudiados por patología maligna ocular y frecuencias relativas

Enfermedad ocular	N	%
Glaucoma secundario	6	28,57
Descompensación corneal	4	21,05
Catarata quirúrgica	2	10,52
Miopía magna	2	10,52
Nevus coroideo	2	10,52
DR exudativo al diagnóstico	1	5,26
Glaucoma crónico simple	1	5,26
Entropion	1	5,26
Cirugía refractiva	1	5,26

4.4.2. Diagnóstico de las masas malignas melanocíticas: melanoma

El diagnóstico de estas masas se realizó según sus características biomicroscópicas, ultrasonográficas y su evolución.

Tabla 106: Relación de enfermedades sistémicas en los pacientes con melanoma

N/S/E/O	Diag. previo	Loc.	Enf. sistémica	Cp	Diag. final
M1/F/34/OI	Melanoma I	I	Hidrocefalia	No	Melanoma I
M2/M/38/OI	Melanoma I	I	HTA	No	Melanoma I
M3/F/55/OD	Nevus I	I	-	G	Melanoma I
M4/M/76/OD	Melanoma I	I	HTA DL	QB G	Melanoma I
M5/M/68/OI	Lesión melánica I	I	Apendicectomía HBP Hidrocele	No	Melanoma I
M6/F/52/OI	Melanoma I	I	Dishidrosis palmar	G	Melanoma I-CC
M7/M/68/OD	Nevus I	I	HTA DL Tiroidectomía Prostatectomia	No	Melanoma I-CC
M8/F/38/OD	Melanoma I-CC	I-CC	-	No	Melanoma I-CC
M9/F/52/OD	Tumoracion I	I-CC	HTA DMNID Amput MMII	No	Melanoma I-CC
M10/M/84/OD	Nevus de I	I-CC	ICTUS HTA FA CI	No	Melanoma I-CC
M11/F/79/OD	GCAA	I-CC	Colecistectomia	G	Melanoma I-CC
M12/M/65/OD	Melanoma I	I-CC	HTA, DL Amigdalectomía Apendicectomía	No	Melanoma I-CC
M13/F/71/OI	Melanoma I	I-CC	T hashimoto	G	Melanoma I-CC
M14/M/67/OI	Melanoma CC	I-CC	HTA DL	No	Melanoma I-CC
M15/F/71/OI	Melanoma I-C-CC	I-CC-C	Carcinoma mama y ovario	No	Melanoma I C-CC
M16/F/51/OD	Melanocitoma I	I-CC-C	Obesidad	No	Melanoma I C-CC
M17/F/79/OI	Melanoma de C	C	Meningioma	No	Melanoma I C-CC
M18/M/79/OI	Melanoma I-CC	I-CC-C	HTA HBP	G	Melanoma I C-CC
M19/F/44/OI	Nevus C-CC	CC-C	Carcinoma cérvix y trompa	No	Melanoma C CC

M: melanoma; N: número; S: sexo: F: femenino; M: masculino; O: ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; I: iris; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; Loc.: localización; Cp: complicaciones; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DMNID: diabetes mellitus no insulin-dependiente; Amput MMII: amputación de miembros inferiores; FA: fibrilación auricular; CI: cardiopatía isquémica; HBP: hipertrofia beligna de próstata; QB: queratopatía bullosa, G: glaucoma.

4.4.2.1. Características al diagnóstico de los melanomas

– *Edad*: la mediana de edad al diagnóstico fue de 65,49 años (RI: 50,44-74,2; rango de 34 a 84 años).

– *Sexo*: el 57,9% de los pacientes eran de sexo femenino (n=11) y el resto masculino.

– *Detección de la masa*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 68,42% (n=13) fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología, considerándose un hallazgo casual. Un 26,32% (n=5) fueron observadas mediante autoexploración y en 1 pacientes no está registrado.

– *Certeza del diagnóstico al momento de la detección*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 26,32% de los pacientes (n=5) acudieron a la URQTIA diagnosticados correctamente. En un 26,32% de los pacientes (n=5) el diagnóstico era correcto pero la localización incorrecta. En el 47,37% de los pacientes (n=9) la BMU fue esencial para diagnosticar la lesión.

– *Momento del diagnóstico*: de todas las masas estudiadas en este apartado, una estaba presente ya desde la infancia, dos fueron de diagnóstico reciente (1 y 3 meses), cuatro pacientes precisaban el momento de descubrimiento de la lesión, con una media de 30 años (rango 8-50 años) y 7 pacientes desconocían la presencia de esta. En 5 pacientes no estaba registrado.

– *Síntomas asociados*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 21,05% de los pacientes (n=4) presentaban disminución de AV. Uno presentaba amputación del campo visual, otro deslumbramiento y uno fotopsias al momento del diagnóstico. Dos presentaban dolor por glaucoma melanomalítico.

4.4.2.2. Características de la exploración ocular de los melanomas

Tabla 107: Características de la exploración de las masas melanocíticas malignas

N	AV_i	AV_f	Dif PIO	C	H	Forma	CAF	Lente	Color iris	Color lesión	T
1	0,5	0,7	2	T	3	Nodular	No	F	M	M	U
2	1	1	6	NI	3	Plano	Si	F	M	M	U
3	1	0,6	1	NI	4	Plano	Si	F	Azul	A	I
4	0,4	0	-6	T	3	Nodular	Si	LIO	Azul	A	I
5	1	1	0	I	3	Masa	Si	F	Azul	A	I
6	0,6	NPL	-2	NI	3	Nodular*	No	F	Azul	M	U
7	1	0,7	0	I	4	Plano	No	F	Azul	M	U
8	1	1	1	TS	4	Nodular	Si	F	Azul	M	U
9	0,1	0,5	1	TS	4	Nodular	Si		M	A	I
10	0,7	0,8	1	TI	2	Nodular	Si	F	Azul	M	U
11	0,5	0	0	TI	9	Difuso	Si	F	M	M	I
12	1	NPL		I	4	Nodular	Si	F	M	M	U
13	1	0,6	4	S	3	Nodular	Si	F	Azul	A	I
14	0,6	0,8	-3	TS	3	Nodular	Si	F	M	M	I
15	0,3	0,5	0	NI	2	Nodular	No	LIO	M	M	U
16	0,8	0,7	2	NS		Nodular*	Si	F	M	M	U
17	0,9	0,15	0	NS	2	Nodular	No	F	M	M	I
18	0,8	NPL	-6	NS	1	Nodular	Si	LIO	M	M	I
19	0,8	0,9	-4	TS		Nodular	No	F	M	M	I

N: número paciente; AVi: agudeza visual inicial; Dif PIO: diferencia de PIO; C: cuadrante; T: temporal; N: nasal; I: inferior; S: superior; H: hora; CAF: cierre angular focal; F: fáquico; LIO: lente intraocular; M: Marrón, A: amelanótico; T: Tonalidad de la masa; U: uniforme; I: irregular; NPL: no percepción de luz. *Lesión satélite asociada.

– *Agudeza visual*: la mediana de MAVC de estos pacientes era de 0,8 Snellen al inicio (RI: 0,6-0,8; rango de 0,3 a 1) y de 0,7 al final del seguimiento (RI: 0,5-0,9; rango NPL a 1,0). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las agudezas visuales iniciales y finales. Un paciente presentó queratopatía bullosa secundaria a descompensación corneal tras iridociclectomía (↓MAVC: paciente 4) y dos pacientes fueron sometidos a cirugía de catarata (↑MAVC: paciente 1 y 15). Cabe destacar la amaurosis de los pacientes enucleados (M6 y M11).

– *Presión intraocular*: la mediana de la PIO fue de 13 mmHg (RI: 12-17,25; rango de 8 a 34 mmHg). En 4 pacientes existía una diferencia de más de 4 mmHg entre ambos ojos. Sin embargo, 5 pacientes presentaban ya medicación para el diagnóstico de glaucoma (primario de ángulo abierto o secundario a la lesión).

4.4.2.3. Características por biomicroscopía y fotografía

– *Color del iris*: de todas las masas analizadas en este apartado, el 57,9% de los iris era de color marrón (n=11) y el otro 42,1% eran de color azul (n=8).

– *Cuadrante afectado*: el 68,42% de los pacientes (n=13) presentaban un cuadrante y el 31,57% presentaban dos (n=6).

– *Localización*: en un paciente existía afectación en 1 hora (Figuras 83A, B), 3 de las masas malignas ocupaban alrededor de 2 horas (Figura 83Ñ, O), 7 se localizaban en 3 horas (Figura 83L) y 5 en 4 horas. Uno de ellos presentaba una forma difusa, con más de 9 horas estaban afectadas (Figura 83I). En dos pacientes no está registrado. El 57,89% (n=11) afectaban a los 180º inferiores.

– *Presencia de masas pigmentada satélite*: dos pacientes presentaban lesiones satélites al diagnóstico (Figuras 83A, B).

– *Afectación del cuerpo ciliar*: el 57,89% de los pacientes (n=11) presentaban afectación en el cuerpo ciliar en la exploración y mediante fotografía (figura 83 U): en este grupo de pacientes había diferente distribución de las características citadas: masas color marrón (85,7%), coloración irregular (50%); catarata sectorial (42,86%); de vasos epiesclerales (21%); tracción del esfínter pupilar (57%) y cierre angular focal (64,3%), lesión satélite (14,29%).

– *Morfología de la lesión*: el 73,68% de los pacientes con melanoma (n=14) se presentaban como una masa nodular o nodular plana en el iris (Figuras 83A, B). Un melanoma presentaba una configuración tipo masa (Figura 12A). Tres melanomas presentaron una configuración plana y uno tipo difusa. (Figura 83I).

– *Cierre angular focal asociado a la lesión*: el 68,42% de los pacientes con melanoma (n=13) presentaban cierre angular focal en biomicroscopía (Figura 83Ñ).

– *Regularidad en la coloración de la lesión*: el 50% de los pacientes con melanoma (n=9) tenían una uniformidad en la lesión (Figura 83L) y el otro 50% eran irregulares (Figura 83U).

– *Color de la lesión*: el 73,68% de los pacientes estudiados en este apartado (n=14) tenían una tonalidad marrón (Figura 83L). El 26,32% (n=5) tenían áreas de amelanosis (Figuras 83Ñ, O y 83U).

– *Presencia de vasos peri/intralesionales engrosados*: el 10,52% de los pacientes con melanoma (n=2) presentaban vasos peri/intralesionales engrosados.

– *Presencia de vasos epiesclerales engrosados asociados*: el 31,57% de los pacientes (n=6) presentaban vasos epiesclerales engrosados asociados (Figura 83S).

– *Tracción del esfínter pupilar*: el 52,63% de los pacientes con melanoma (n=10) deformaba el esfínter pupilar (Figura 83L).

– *Presencia de perforación escleral*: el 5,26% de los pacientes (n=1) presentaba perforación escleral (Figura 83S).

– *Presencia de opacidad del cristalino*: el 42,1% de los melanomas (n=8) causaban catarata focal asociada (Figura 83U).

4.4.2.4. Estudio de las masas pigmentada mediante BMU

Tabla 108: Características ultrasonográficas de las masas melanocíticas malignas

N	Clasificación final	Morfología	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA	ECC	EC	CF
1	Melanoma I	Nodular	Si	C	No	No	Si	No	No	Si
2	Melanoma I	Nodular-plano	No	N	No	No	No	No	No	No
3	Melanoma I	Nodular-plano	No	N	Si	Si	No	No	No	Si
4	Melanoma I	Nodular	No	N	Si	Si	No	No	No	No
5	Melanoma I	Masa	NV	R	Si	Si	No	No	No	Si
6	Melanoma I-CC	Nodular	No	R	No	No	Si	Si	No	Si
7	Melanoma I-CC	Difuso	No	R	Si	No	No	Si	No	No
8	Melanoma I-CC	Nodular	NV	P	Si	Si	No	Si	No	No
9	Melanoma I-CC	Nodular	NV	R	Si	Si	Si	Si	No	Si
10	Melanoma I-CC	Masa	Si	P	No	No	No	Si	No	No
11	Melanoma I-CC	Masa	Si	NV	Si	Si	No	Si	No	Si
12	Melanoma I-CC	Nodular	NV	NV	Si	Si	Si	Si	No	No
13	Melanoma I-CC	Masa	NV	NV	Si	Si	Si	Si	No	No
14	Melanoma I-CC-C	Masa	NV	NV	Si	No	Si	Si	Si	No
15	Melanoma I-CC-C	Masa	NV	C	No	No	No	Si	Si	Si
16	Melanoma I-CC-C	Nodular	NV	P	Si	Si	Si	Si	Si	Si
17	Melanoma I-CC-C	Masa	NV	R	No	No	Si	Si	Si	No
18	Melanoma I-CC-C	Nodular	NV	R	Si	Si	No	Si	Si	No
19	Melanoma CC-C	Nodular	NV	N	No	No	No	Si	Si	Si

I: iris; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; LHS: línea hipoecogénica superficial; C: combamiento; N: normal; P: Protrusión; R: Rotura; NV: No valorable; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: quistes asociados; ECC: extensión cuerpo ciliar; EC: Extensión coroides; CF: catarata focal.

–*Morfología de las masas pigmentadas*: de todas las masas estudiadas en este apartado, el 47,37% (n=9) presentaban una estructura nodular (Figura 83C, D). El 10,53% de las masas (n=2) presentaba una morfología nodular plana (Figura 83G, H). El 36,84% de las masas malignas (n=6) presentaba una configuración en masa (Figura 83M, N) y el 5,26% presentaba una configuración nodular-difusa (Figura 83J, K).

–*Línea hipoecogénica superficial*: en el 57,89% (n=11) no se podía valorar el estado de la línea hipoecogénica superficial debido a la gran desestructuración de la masa sobre la arquitectura normal del iris (Figura 83M). En el 15,8% (n=3) se presentaba la línea hipoecogénica. En el 26,3% (n=5) la línea hipoecogénica no se observaba.

–*Estructura del EPI*: el 21,05% de los melanomas (n=4) mostraban una línea del EPI normal. El 26,3% (n=5) mostraban una línea del EPI con protrusión o combamiento (Figuras 83K, N). El 31,6% (n=6) mostraban una ruptura en la línea del EPI (Figura 82P). Cuatro masas (21,05%) mostraban una línea del EPI no valorable.

–*Presencia de cierre angular*: el 63,2% de los melanomas (n=12) causaban cierre angular (Figuras 83J, K), siendo el resto normal.

–*Presencia de contacto endotelial*: el 52,6% de los casos (n=10) presentaban contacto endotelial (Figuras 83J, M) y el resto normal.

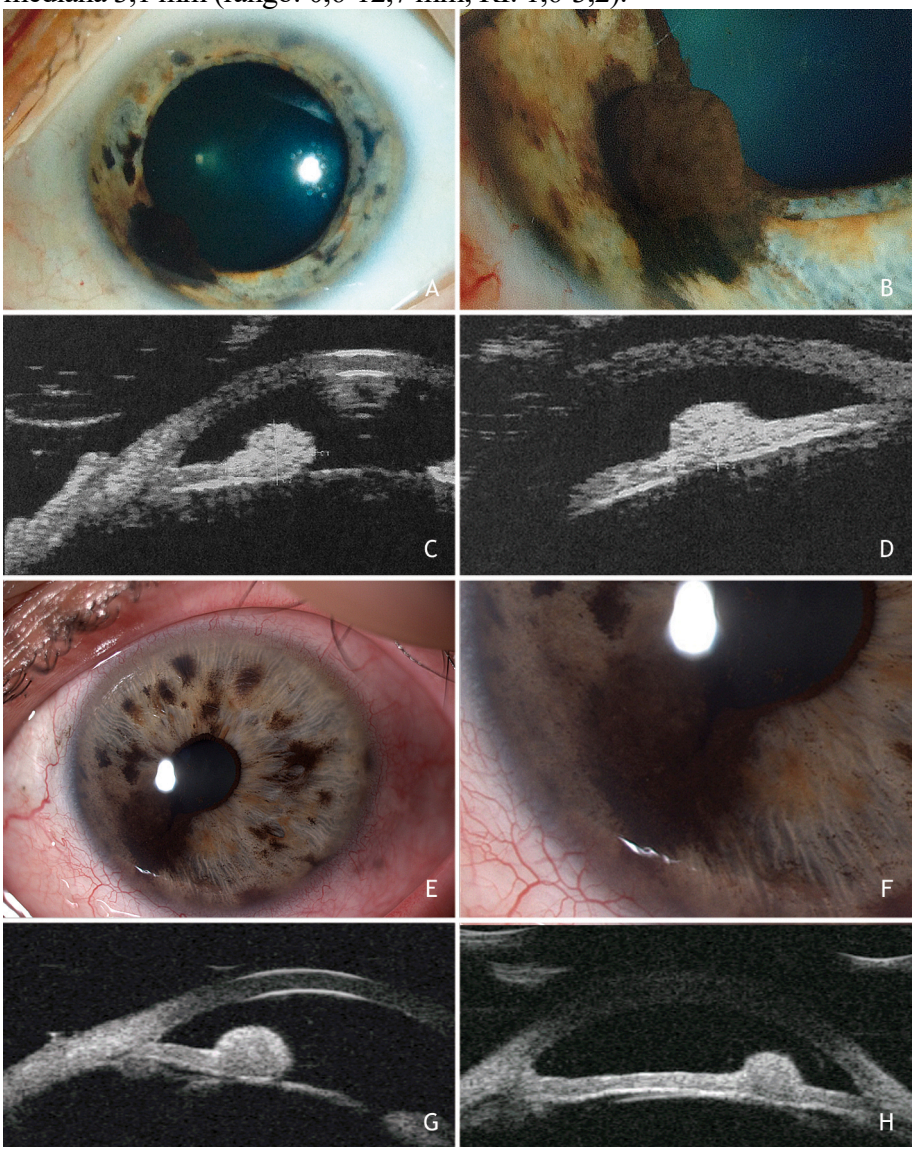
–*Presencia de quistes intralesionales*: el 42,11% de las masas malignas (n=8) presentaban quistes asociados a la lesión (Figura 83Y). El 57,89% (n=11) no presentaban quistes asociados.

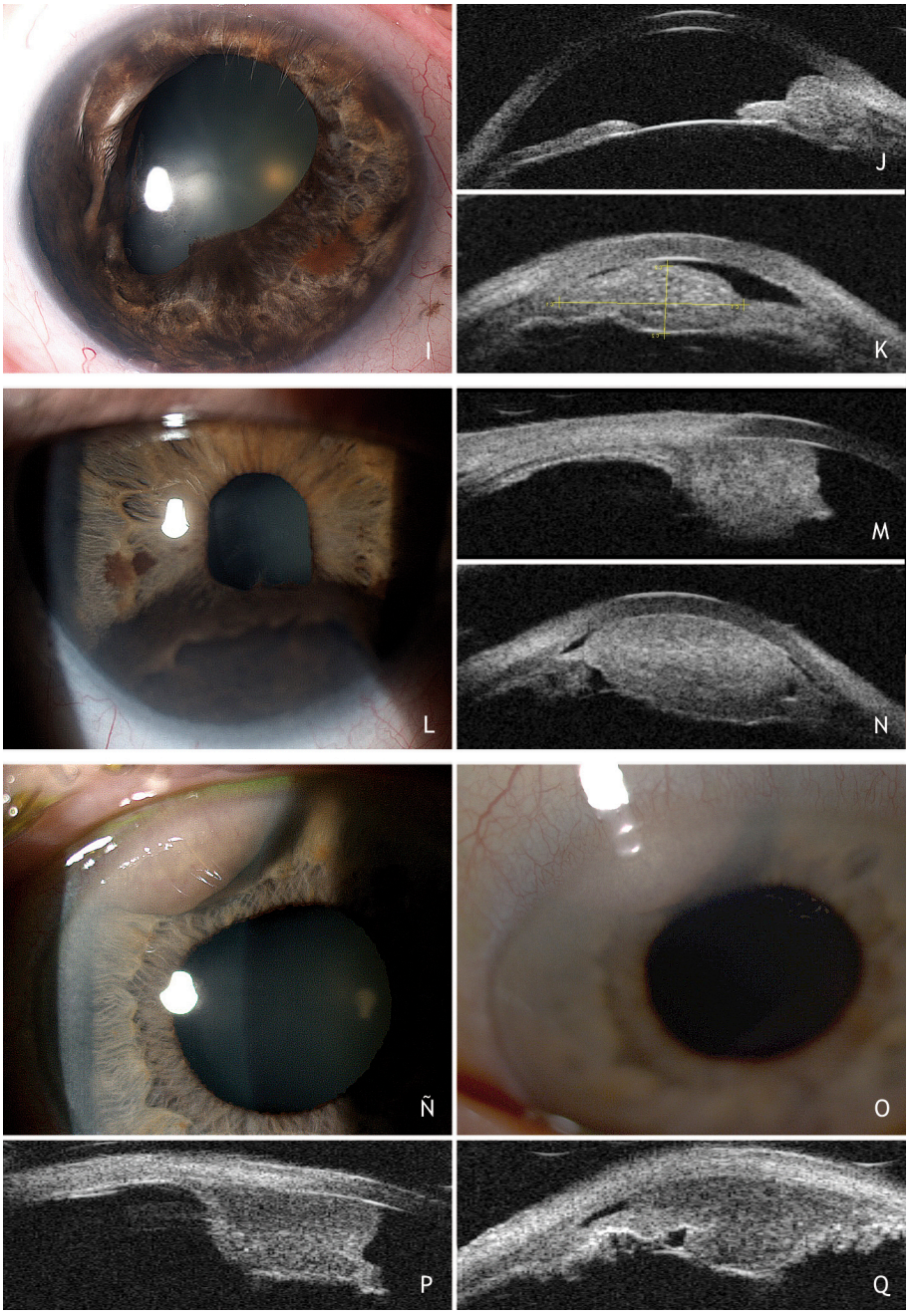
–*Extensión al cuerpo ciliar*: el 68,4% de los melanomas (n=13) presentaban afectación del cuerpo ciliar (figuras 83 J, K, M, N, P, Q, V, W, X, Y), encontrando la siguiente distribución: cierre angular focal (57,14%, n=6), contacto endotelial (50%, n=5), quistes asociados (50%, n=5), y catarata focal (57,14%, n=6). Las dimensiones de estas masas son de mediana la base horizontal (8,49 mm (RI: 6,63-10,455), base vertical 7,07 (RI: 6,61 mm-12,34); altura (2,89 mm (2,43-7,12)).

–*Extensión a la coroides:* el 31,2% de las masas presentaban afectación de la coroides (n=6).

–*Dimensiones al diagnóstico*: la media del diámetro horizontal fue de 5,9 mm y la mediana 5,34 mm (rango: 2-13 mm; RI: 3,9-7,3), la media del diámetro vertical de 5,5 mm y la mediana 4,77 mm

(rango: 2-12,3 mm; RI: 4-6,2). La altura media fue de 2,89 mm y la mediana 3,1 mm (rango: 0,6-12,7 mm; RI: 1,6-3,2).




I
J
K
L
M
N
Ñ
O
P
Q

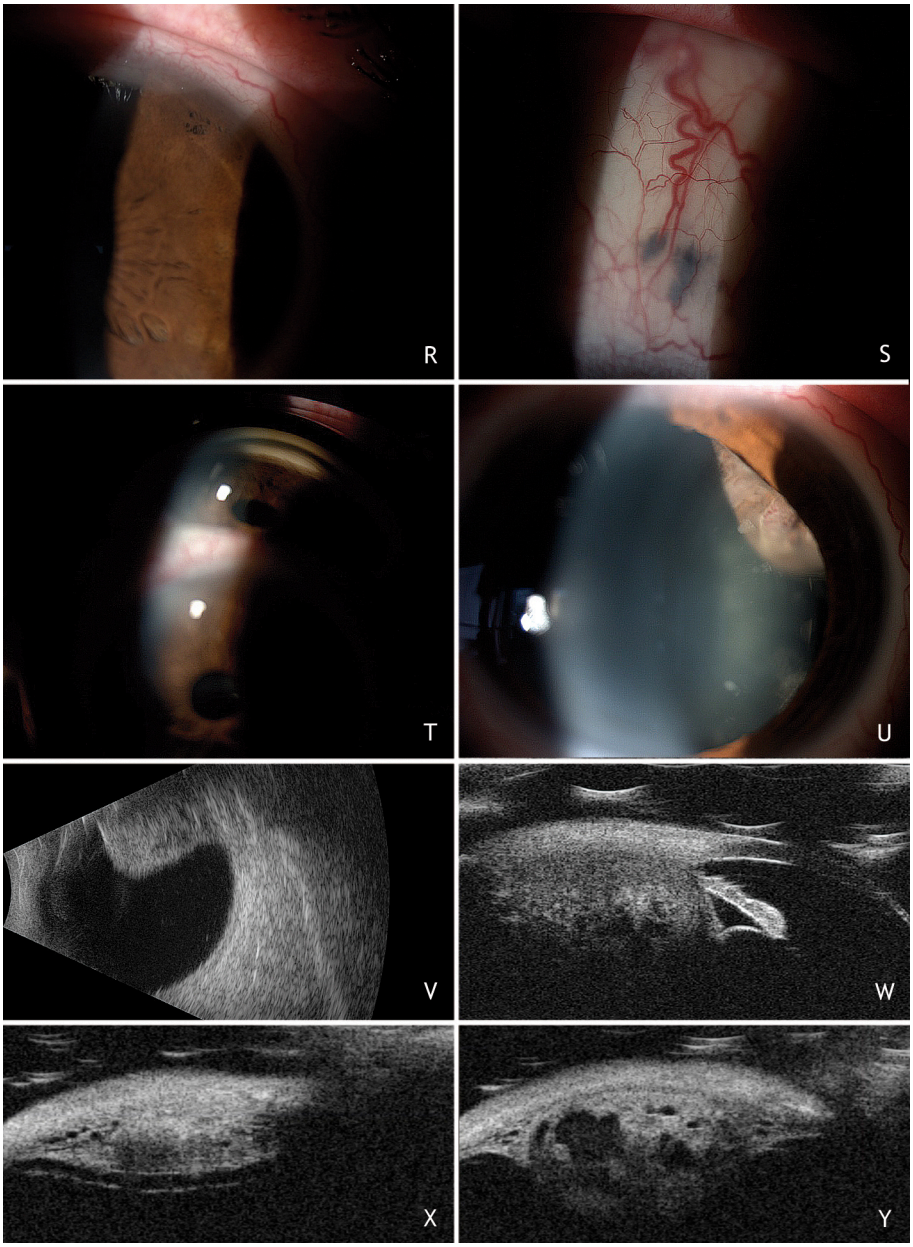

R
S
T
U
V
W
X
Y

Figura 83: A-H: Paciente 6: Diagnóstico de melanoma de iris en 2009. Imágenes A-D previos a tratamiento con placa de braquiterapia con Rutenio y E-H previo a enucleación. **A:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris en detalle, donde se observa una lesión melanocítica uniforme en cuanto a su coloración, nodular, con bordes bien definidos, que tracciona del borde inferior del iris, con lesiones satélite por toda el área iridiana; **B:** misma imagen en detalle; **C:** BMU corte vertical de la lesión. Se observa una lesión en hiperecogénica, uniforme, que contrasta con la isoecogenicidad de iris circundante. Las dimensiones del diámetro vertical fueron 2,17 x 1,40 mm* y del diámetro horizontales: 2,43 x 1,40 mm*; **D-E:** Mismo paciente 5 años tras placa de rutenio (abril 2015). Se observa un aumento de la lesión, especialmente en su componente difuso (detalle en F) y un aumento en el número de siembras de iris. **G-H**: Imagen de BMU donde se observa una disminución en la hiperecogenicidad, compatible con respuesta al tratamiento, pero con una pérdida en la diferenciación con el estroma iridiano circundante, compatible con extensión difusa iridiana. Dimensiones verticales: 1,91 x 1,37 mm* **G:** La paciente fue enucleada por recidiva de su componente difuso, glaucoma melanomalítico incontrolable y múltiples siembras iridianas que dificultan el seguimiento tras radioterapia. **I-K: Paciente 11:** Diagnóstico de melanoma de iris difuso en 2015. **I:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris donde se observa una lesión melanocítica irregular que afecta a la totalidad del estroma iridiano en sus 360º. Existe sinequia posterior a las 6-7 horas del iris con la cristaloides anterior. **J-K:** imágenes de BMU corte vertical **(J)** y horizontal **(K)** de la lesión. Se observa una lesión hiperecogénica tipo masa, uniforme, que afecta al cuerpo ciliar. La línea hipoecogénica superficial era no valorable y presentaba ruptura de la línea EPI, cierre angular y contacto endotelial. Las dimensiones del diámetro vertical fueron 3,81 x 2,11 mm* **(J)** y del diámetro horizontal: 5,11 x 1,88* **(K).** La paciente presentaba glaucoma melanomalítico de mal control al diagnostico. Se realizó una biopsia incisional, donde se objetivó un tipo celular mixto. Finalmente, la paciente fue sometida a una enucleación, cuyo resultado anatomopatológico confirmo dicho tipo celular; **L-N: Paciente 12:** Mujer de 65 años seguida en la URQTIA desde septiembre del 2013 y diagnosticada de melanoma de iris inferior en febrero del 2014 tras objetivar cambios biomicroscópicos y ultrasonográficos relacionados con crecimiento. Se observan a continuación las imágenes confirmatorias del 2014. **L:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris donde se observa una lesión melanocítica uniforme marrón que afecta a la totalidad del estroma iridiano inferior desde la pupila hasta el ángulo, desde las 4 hasta las 8 horas, que afecta a nivel angular y con importante contacto endotelial. **M-N:** imágenes de BMU corte vertical **(M)** y horizontal **(N)** de la lesión. Se observa una lesión hiperecogénica tipo masa, uniforme, que afecta al cuerpo ciliar. Se puede visualizar un quiste intralesional en la figura **N.** La línea hipoecogénica superficial era no valorable y presentaba protrusión de la línea EPI, cierre angular y contacto endotelial. Las dimensiones del diámetro vertical fueron 5,76 x 2,78 mm* **(M)** y del diámetro horizontal: 56,1 x 2,59 mm* **(N).** La paciente refería disminución de la MAVC de corta evolución, que coincidía con el desarrollo de una catarata focal en relación con la lesión. Se realizó radioterapia con haz de protones y posteriormente cirugía de catarata e implante Express para control de glaucoma secundario a radioterapia, siendo necesario posteriormente una crioablación del cuerpo ciliar. **Ñ-Q: Paciente 13:** Paciente diagnosticada de melanoma de iris y cuerpo ciliar con glaucoma

melanomalítico asociado en marzo 2016. **Ñ:** Imagen fotografía lámpara de hendidura frontal de iris donde se observa una lesión melanocítica amelanótica nodular que afecta a la totalidad del estroma iridiano nasal superior a nivel periférico, desde las 10 hasta las 12 horas, con cierta preservación del iris circundante. **O:** Detalle de la lesión donde se observa la afectación angular y el contacto endotelial. **P:** imágenes de BMU corte vertical de la lesión. Se observa una lesión isoecogénica tipo masa, irregular, en el cuerpo ciliar con desplazamiento o afectación del iris circundante. Se observa cierre angular y contacto endotelial. La línea hipoecogénica superficial y la línea del EPI no eran valorables. **Q:** Se puede visualizar algún quiste hipoecogénico intralesional, se observa mayor irregularidad interna. Las dimensiones del diámetro vertical fueron 6,29 x 2,43 mm* **(P)** y del diámetro horizontal: 6,61 x 2,43 mm* **(Q).** La paciente refería disminución de la MAVC y dolor de 2 meses de evolución, que coincidía con el desarrollo del glaucoma melanomalítico. La paciente se trato con una placa de braquiterapia con I125 al mes del diagnóstico. **R-Y: Paciente 14:** Paciente diagnosticado de melanoma de iris y cuerpo ciliar en octubre del 2015. El paciente refería fotopsias y miodesopsias de 6 meses de evolución. **R:** Imagen fotográfica lámpara de hendidura frontal de iris donde se observa una protrusión del iris secundario a lesión retroiridiana. **S:** Detalle del pigmento escleral secundario a posible extensión extraescleral y vasos centinela. **T:** En la fotografía de la gonioscopía se observa cierre angular y protrusión del iris. **U:** En la fotografía tras dilatación farmacológica se observa una lesión nodular irregular melanocítica y con cierto aspecto amelanótico, vascularizada, que afecta al cuadrante temporal superior entre 2 y 3 horas a nivel del cuerpo ciliar. **V:** imagen de ecografía convencional modo A 10 MHz: Masa coroidea en periferia de estructura interna irregular, reflectividad media. No valorable kappa ni excavación coroidea. Sin signos aparentes de extensión extraocular. DR exudativo plano en cuadrantes inferiores. Sin signos de DVP. Gel vítreo normal. Las dimensiones medidas fueron en diámetro vertical: 14,37 mm (estimado el límite anterior) y el diámetro horizontal de 8,39 mm. **W:** imagen de BMU vertical: Masa coroidea-cuerpo ciliar y probablemente raíz de iris. Estructura interna muy irregular por lagunas hipoecogénicas. Sin signos de extensión extraocular. Las dimensiones fueron 9,33 X 7,08 mm*. **X:** Imagen BMU horizontal: DR perilesional asociado plano. Las dimensiones fueron 12,34 x 7,12 mm*. **Y:** Imagen de BMU horizontal donde se observan las lagunas intralesionales tipo cavitaciones. El paciente fue tratado con una placa de braquiterapia 20 días después del diagnóstico. *base x altura, respectivamente. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU corrigió el diagnóstico del 36,84% masas (n=7) diagnosticadas previamente como nevus, lesión melanocítica, tumoración retroiridiana pigmentada, GCAA, melanocitoma a melanoma y de melanoma amelanótico a metástasis y precisó el diagnóstico de la lesión melanocítica iridiana a melanoma en 1 caso. Además, permitió localizar más adecuadamente otras 10 masas (52,63%) en completamente iridianas, de iris y cuerpo ciliar, de coroides y cuerpo ciliar y de iris, cuerpo ciliar y coroides.

N	Diagnóstico previo	Diagnóstico final
1	Melanoma I	Melanoma iris
2	Melanoma I	Melanoma iris
3	Nevus I	Melanoma iris
4	Melanoma I	Melanoma iris
5	Lesión melánica I	Melanoma iris
6	Melanoma I	Melanoma I-CC
7	Nevus I	Melanoma I-CC
8	Melanoma I-CC	Melanoma I-CC
9	Tumoración I pigmentada	Melanoma I-CC
10	Nevus de I	Melanoma I-CC
11	GCAA	Melanoma I-CC
12	Melanoma I	Melanoma I-CC
13	Melanoma I	Melanoma I-CC
15	Melanoma I-C-CC	Melanoma I-C-CC
16	Melanocitoma I	Melanoma I-C-CC
14	Melanoma CC	Melanoma I-C-CC
17	Melanoma C	Melanoma I-C-CC
18	Melanoma I-CC	Melanoma I-C-CC
19	Nevus C-CC	Melanoma C-CC

I: iris; C: coroides; CC: cuerpo ciliar

Tabla 109: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU) en las masas tipo melanoma.

4.4.2.5. Clasificación para los melanomas considerados primariamente de iris según los criterios TNM

De todas las masas melanocíticas de iris (n=12) (con o sin afectación del cuerpo ciliar), el 16,67% (n=2) se encontraban en estadío I, 66,67% (n=8) se encontraban en estadío II (IIA) y 16,67% (n=2) se encontraban en estadío III (IIIA).

Tabla 110: Clasificación de todas las masas melanocíticas malignas según los criterios TNM, porcentaje de pacientes en cada estadío y supervivencias (SV) esperadas

	n	%	Afectación	Estadío	SV
T1A	2	16,67	2 iris	I	88%
T1B	1	8,34	1 Iris	IIA	80%
T1C	2	16,67	2 Iris	IIA	80%
T2A	5	41,66	Iris y cuerpo ciliar	IIA	80%
T2B	0	0	0		
T2C	2	16,67	2 Iris y cuerpo ciliar	IIIA	45%
T3	0	0	0		
T4	0	0	0		

SV: supervivencia a los 10 años expresado en %

4.4.2.6. Clasificación para los melanomas considerados primariamente de cuerpo ciliar y coroides según los criterios TNM

De todas las masas melanocíticas que afectan primariamente al cuerpo ciliar y coroides (n=7), el 28,57% (n=2) estaban en estadío II (IIB) y el 71,43% (n=5) en estadío III (el 42,86% (n=3) en estadío IIIA y el 28,57% (n=2) en estadío IIIB).

Ninguno de los tumores presentó metástasis al final del seguimiento ni afectación de ganglios linfáticos (no valorable en melanoma por su diseminación hematógena).

4.4.2.7. Clasificación TNM

Tabla 111: Dimensiones y clasificaciones de TNM de las masas melanocíticas malignas.

n	Loc 1ª	Loc 2ª	Dimensiones*	G	TNM iris	TNM CC	Esta-día	SV
1	I	-	4,19 x 3,35 x 1,72	No	T1a		I	88%
2	I	-	4,14 x 1,99 x 0,72	No	T1a		I	88%
3	I	-	3,93 x 3,57 x 0,7	Si	T1c		IIA	80%
4	I	-	6,57 x 2,05 x 3,22	Si	T1c		IIA	80%
5	I	-	5,34 x 4,77 x 3,01	No	T1b		IIA	80%
6	I	CC	2,43 x 2,17 x 1,4	Si	T2c		IIIA	45%
7	I	CC	4,4 x 3,62 x 1,22	No	T2a		IIA	80%
8	I	CC	4,45 x 4,06 x 2,35	No	T2a		IIA	80%
9	I	CC	4,63 x 4 x 2,01	No	T2a		IIA	80%
10	I	CC	3,85 x 2,42 x 2,05	No	T2a		IIA	80%
11	I	CC	5,11 x 3,81 x 2,11	Si	T2c		IIIA	45%
12	I	CC	6,1 x 5,67 x 2,78	No	T2a		IIA	80%
13	CC	I	6,61 x 6,29 x 2,43	Si		T2b	IIB	68%
14	CC	I-CC	12,3 x 9,3 x 7,1	No		T3d	IIIB	26%
15	CC	I-CC	10,3 x - x 2,79	No		T3b	IIIB	26%
16	CC	I-CC	7,65 x 7,07 x 2,89	No		T2b	IIB	68%
17	C	CC-I	13,1 x 10,9 x 5,8	No		T3b	IIIA	45%
18	C	CC-I	12,5 x 12,7 x 6,2	Si		T3b	IIIA	45%
19	C	CC	10,7 x 2,3 x 2,3	No		T3b	IIIA	45%

I: iris; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; G: glaucoma; *Diámetro mayor x diámetro menor x altura; SV: supervivencia a los 10 años expresado en %

4.4.2.8. Anatomía patológica de los melanomas

Para la confirmación diagnóstica y/o con fines pronósticos, se realizó análisis anatomopatológico en algunos pacientes: en uno se realizó biopsia de humor acuoso, en tres se realizó biopsia incisional y en otros tres realizó biopsia escisional. Dos pacientes fueron enucleados y se analizó la muestra anatomopatológica entera. En dichas muestras de anatomía patológica:

– Paciente 3: (TNM iris T1C) se realizó la biopsia en el *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)* pero no portó informe de esta.

– Paciente 4: (TNM iris T1C) se realizó biopsia incisional en 2005 donde se habían analizado células fusiformes y se había clasificado como melanoma fusiforme. Sin embargo, tras

iridociclectomía, se confirmó la naturaleza epitelioide (Figuras 84A-D).

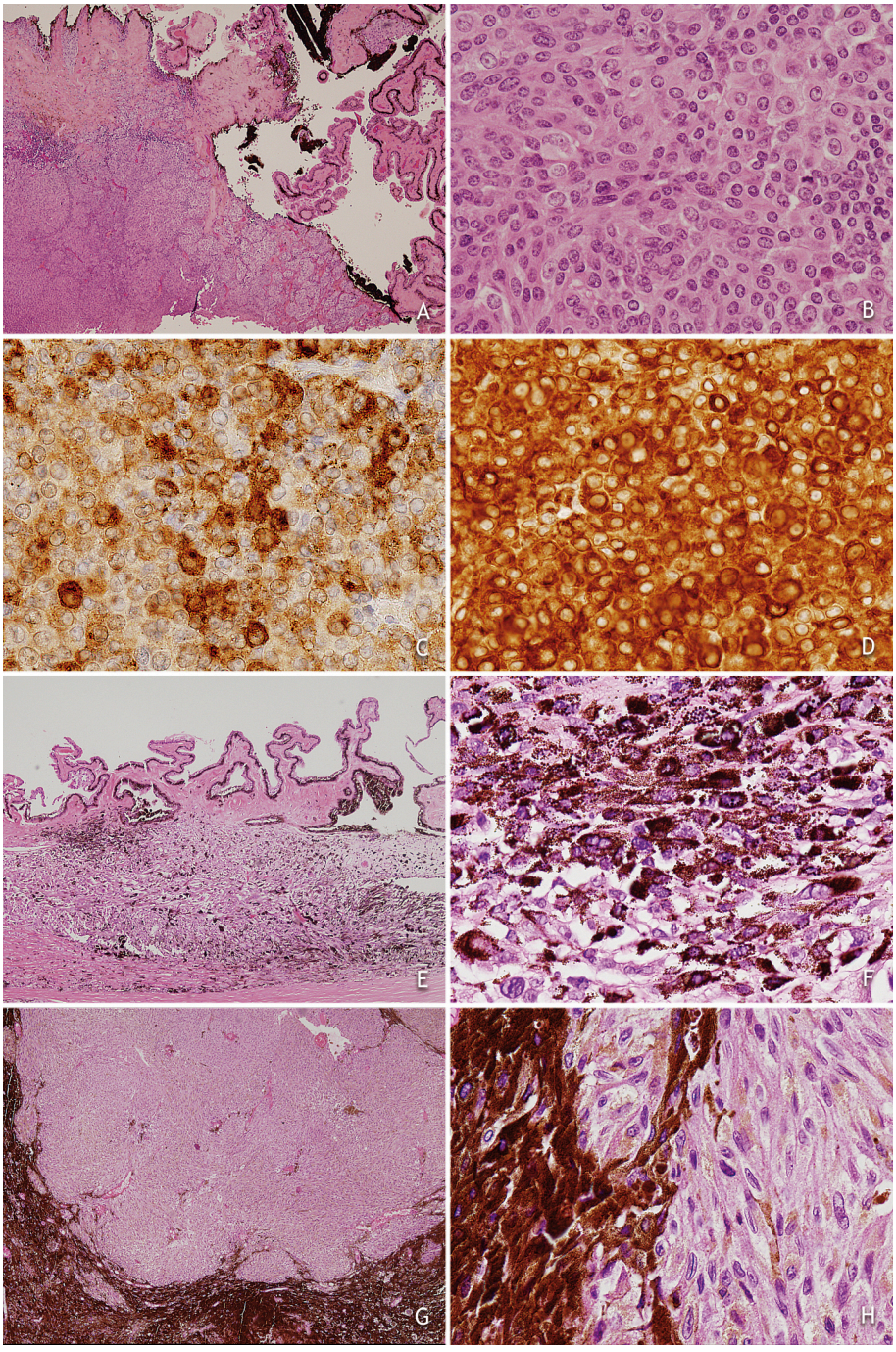
– Paciente 6: (TNM iris T2C) al demandar el paciente una confirmación histológica del diagnóstico se tomó una muestra de humor acuoso, aunque no se encontraron células atípicas por escasa celularidad. Se realizó tratamiento con rutenio, pero posteriormente presenta un glaucoma incontrolable y una recidiva difusa que requiere enucleación. En el informe anatomopatológico no especifica tipo celular. Al corte se observó una lesión entre cámara anterior y cámara posterior de 0,3 x 0,1 cm de manera difusa friable, donde se pudieron objetivar células neoplásicas infiltrando la red trabecular, el canal de Schlemm y los vasos sanguíneos intraesclerales (Figuras 84E-F).

– Paciente 8: (TNM iris T2a), tras iridociclectomía, fue considerado melanoma de iris fusocelular de 0,3 x 0,3 cm de dimensiones basales en anatomía patológica con afectación periférica del cuerpo ciliar. Presentaba vasos congestivos sin embolización y ausencia de signos inflamatorios, necrosis tumoral, mitosis abundantes o infiltración escleral. Presentaba además un bajo índice de proliferación mitótica (Ac MiB1) (Figuras 84G-H).

– Paciente 1: (TNM iris T1a), tras iridectomía, se encontró un tipo celular mixto (Figuras 84I-L).

– Paciente 11: (TNM iris T2C), tras enucleación, se encontró un tipo celular mixto (Figuras 84M-O).

– Paciente 12: (TNM iris T2a) se realizó biopsia incisional en el *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)* previo a terapia con haz de protones, pero no fue informado.


A
B
C
D
E
F
G
H

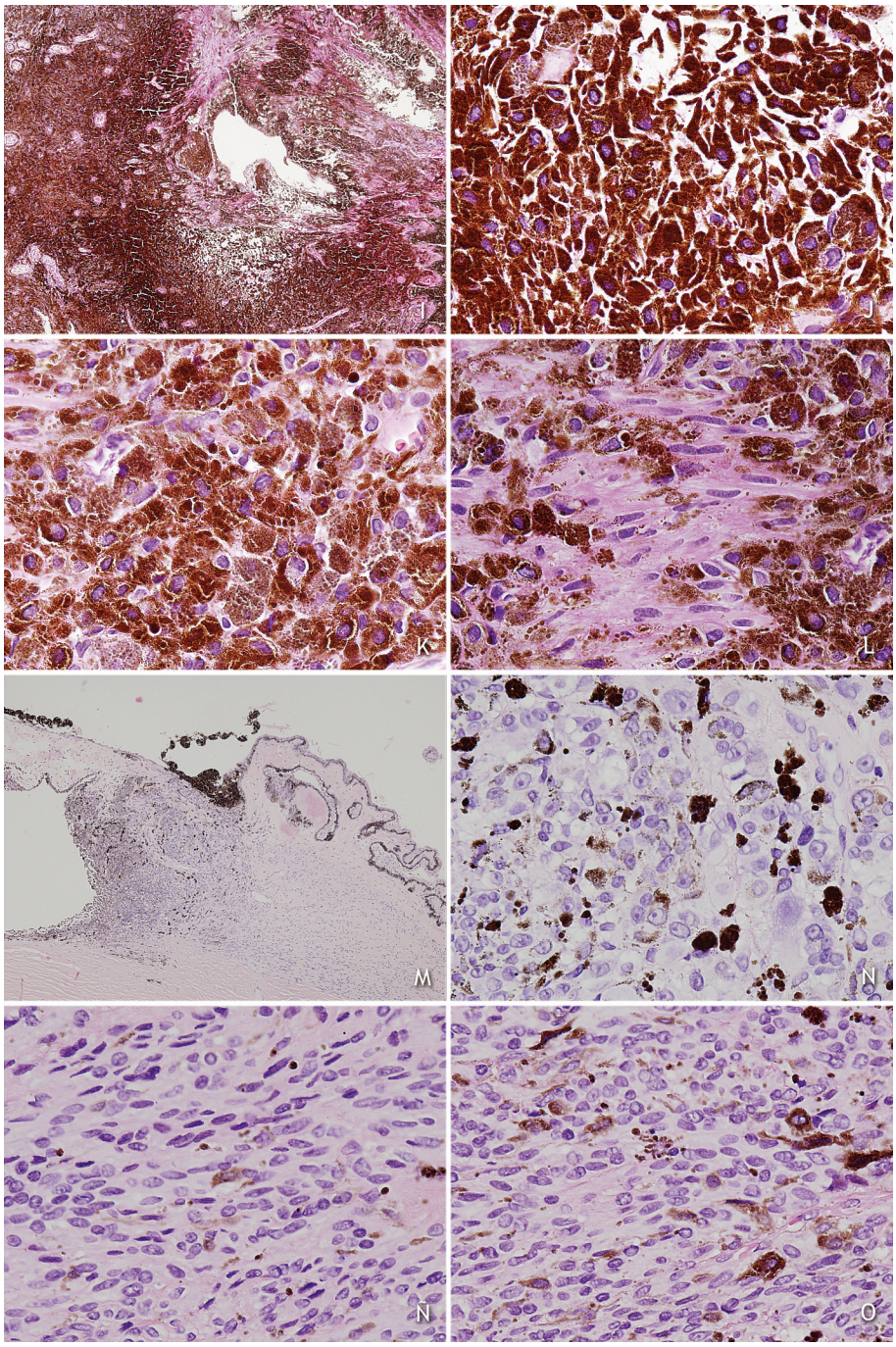

I
J
K
L
M
N
Ñ
O

Figura 84: A-D: Paciente 4: Imágenes histológicas tras iridociclectomía: melanoma tipo celular epitelioide. **A:** Imagen de hematoxilina-eosina a 4x; **B:** Imagen de hematoxilina-eosina a 40x; **C:** Imagen HBM45 a 40x: tinción de células melanocíticas malignas. **D:** Imagen con tinción Melan-A específico de células melanocíticas malignas. **E-F: Paciente 6:** Imágenes histológicas tras enucleación de melanoma de iris y cuerpo ciliar de un tamaño de 2.2x2.3x2.2 mm sin invasión extraescleral, de posible origen epitelioide: **E:** Imagen de hematoxilina eosina a 4x del melanoma de iris y cuerpo ciliar; **F:** Imagen de hematoxilina-eosina a 40x donde se observan las células tipo fusocelular. **G-H: Paciente 8:** Imágenes histológicas tras iridociclectomía de melanoma iridiano-coroideo fusocelular de 0,3 x 0,3 cm a nivel macroscópico; **G:** Imagen de hematoxilina-eosina a 5x; **H:** Imagen de hematoxilina-eosina a 40x. Bajo índice de mitótico Ki-67 y linfocitario. **I-L: Paciente 1:** Imágenes histológicas de **tras** iridociclectomía en paciente con melanoma mixto de iris de 0.4 cm de diámetro mayor macroscópico; **I:** Imagen de hematoxilina eosina de 4x; **L-K:** Imagen de hematoxilina-eosina de 40x donde se observan las células epitelioides; **L:** Imagen de hematoxilina-eosina de 40x donde se observan las células fusocelulares. **M-O: Paciente 11:** Imágenes histológicas tras enucleación en un paciente con melanoma de iris y cuerpo ciliar tipo mixto, de un tamaño macroscópico de 0,3 x 0,1 cm. **M:** Imagen de hematoxilina-eosina 4x; **N:** Imagen hematoxilina-eosina 40x con células tipo epitelioide; **Ñ:** Imagen de hematoxilina-eosina 40x con células tipo fusiformes; **O:** Imagen de hematoxilina-eosina 40x con células de tipo mixto. Imágenes cedidas por el Servicio de Anatomía Patológica del CHUS.

4.4.2.9. Tratamiento de los melanomas

En cuanto al tratamiento global: 9 pacientes (44,4%) fueron tratados con una placa de I^{125} (ej. paciente 9, Figura 85A-E), de los cuales uno precisó termoterapia transpupilar dos años después por crecimiento del borde posterior de la lesión (afectación coroides periférica). 2 fueron sometidos a tratamiento con haz de protones (11,1%) (ej. paciente 3, Figuras 85F-J), 3 pacientes fueron operados mediante iridociclectomía (16,67%) (ej. paciente 1, Figuras 85K-L), un paciente (paciente 85 M-N TNM T1c) fue sometido a fotocoagulación hace 30 años (paciejte 2, Figura 22). Dos pacientes fueron enucleados, uno tras haber intentado tratamiento conservador con placa de rutenio, pero con recidiva a pesar del tratamiento y el otro de primera intención (ej. paciente 11, Figuras 84I-K TNM T2c). Dos pacientes se han negado al tratamiento y se encuentran en observación periódica (ej. paciente 10, Figura 85Ñ-R), uno de ellos presenta un crecimiento en el diámetro horizontal tras la última revisión, por lo que se ha estrechado el seguimiento.

Tabla 112: tratamiento de las masas melanocíticas malignas

Tratamiento	n
Iridociclectomía	3
Haz de protones	2
Placa I^{125}	9
Placa Ru^{106}	1
Enucleación	1 tras placa Ru^{106} 1 primera intención
Termoterapia transpupilar	1 (tras placa I^{125})
Observación	2

Seis de estos pacientes fueron observados durante un tiempo medio de 18,44 meses (rango de 2 a 48,6 meses) previo al diagnóstico y posterior tratamiento. 5 de ellos demostraron crecimiento a lo largo de este tiempo. La media de crecimiento fue de un 35% el tamaño inicial durante este seguimiento en alguno de sus diámetros o en su altura (rango de dicho diámetro entre 23 y 49,3%), lo que justificó su tratamiento. Sólo 1 tumor fusocelular (paciente 8) no mostró crecimiento de más del 20% a lo largo de un seguimiento de 17,5 meses.

Tabla 113: Dimensiones iniciales de los melanomas inicialmente tratados y dimensiones iniciales y pretratamiento de los nevus sospechosos seguidos un tiempo previo al diagnóstico de melanoma.

	Melanomas tratados inicialmente (medición pretratamiento)	Nevus sospechosos seguidos (medición inicial)	Nevus sospechosos finalmente diagnosticados melanoma (medición pretratamiento)
Mediana base horizontal (RI)	3,85 (3,03-6,43)	4,06 (3,46-6,12)	4,36 (4-7,2)
Mediana base vertical (RI)	4,4 (2,3-5,9)	4,19 (4-5,76)	5,62 (4,01-7,2)
Mediana altura (RI)	2,27 (1,3-3,1)	1,72 (1,17-2,5)	2,14 (1,33-2,87)

Se puede observar que las masas seguidas inicialmente poseían unas dimensiones de la altura menores que las tratadas desde el inicio, lo que podría justificar las dudas diagnósticas, aunque al presentar crecimiento documentado se trataron.


A
F
B
G
H
C
I
D
J
E
K

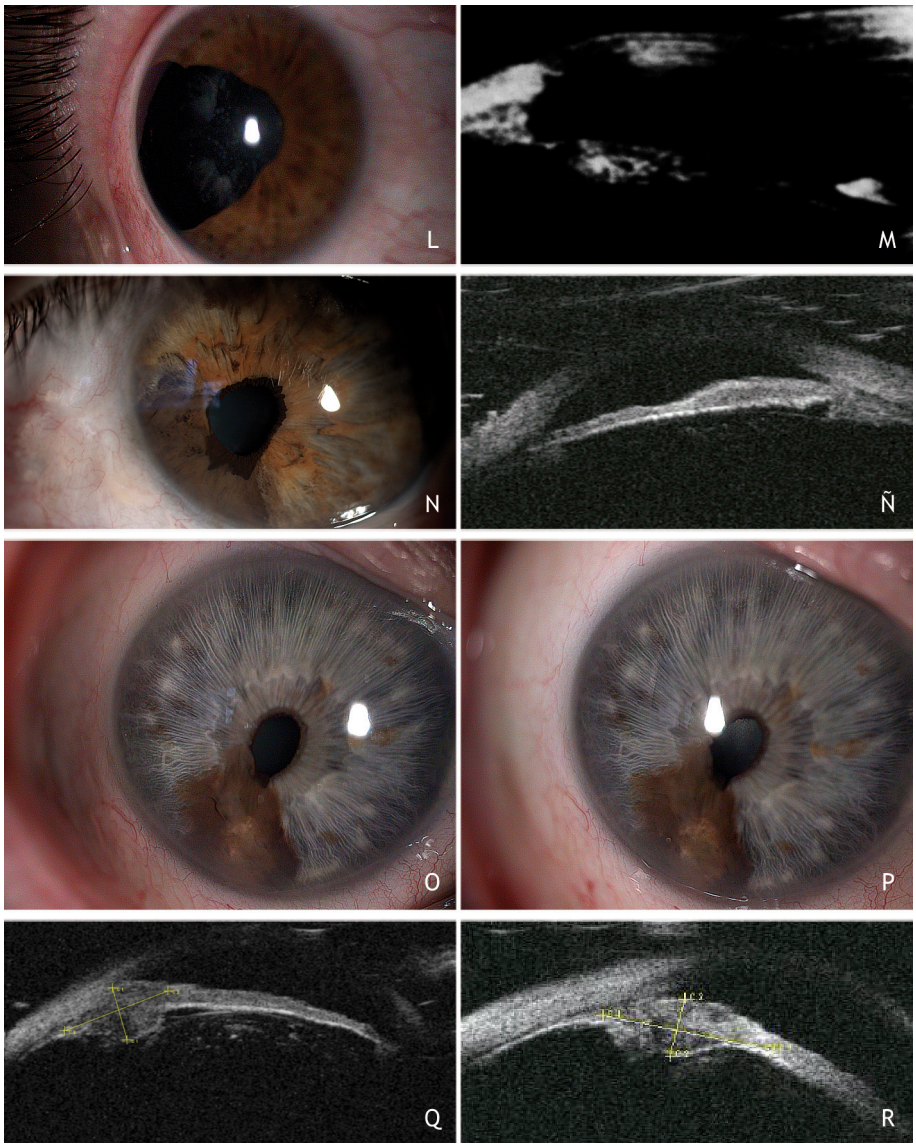


Figura 85: A-E: Paciente 9: mujer 55 años diagnosticada de lesión melanocítica de iris y cuerpo ciliar en 2005, seguida en la URQTIA hasta diciembre del 2009, cuando se objetiva crecimiento y se decide tratamiento con braquiterapia con placa de I^{125}. Buena respuesta local a la radiación. Precisó cirugía de catarata post-radiación en abril del 2011. **A:** Imagen fotográfica pretratamiento (2009) de lámpara de hendidura frontal de iris donde se observa una lesión en cuadrante temporal superior del iris, con posible afectación del cuerpo ciliar, sinequias a las 3-4 horas y una facoesclerosis. **B:** Imagen del 2015 donde se

observa la disminución en el área tumoral, el aspecto desvitalizado del tejido tumoral y la adhesión al endotelio en temporal superior, como se puede objetivar en la imagen de BMU de 2015 (figura M). **C:** Imagen pretratamiento (2009) de BMU donde se observa una lesión tipo nodular-masa de aspecto irregular con una cavidad quística intralesional, una hiperecogenicidad más intensa en el área superficial, que va disminuyendo a medida que se profundiza en la lesión, cierre angular y contacto endotelial. La línea hipoecogénica superficial no es valorable y existe cierta protrusión del EPI. **D:** Imagen de BMU 2 años después del tratamiento (2011) donde se ve disminución de la masa tumoral, desaparición de las imágenes quísticas y aumento de la reflectividad general de la lesión, que se hace más uniforme. **E:** Imagen de BMU 5 años después del tratamiento (2015) donde se ve mayor disminución de la masa tumoral, y aumento de la reflectividad general de la lesión. **F-K: Paciente 3:** tratado con haz de protones en 2006. Posteriormente desarrolló un glaucoma neovascular post-radioterapia, por lo que fue necesario hacer una trabeculectomía. **F:** En la imagen fotográfica se ve una estabilidad de la lesión asociada a una ampolla isquémica, aunque un control tensional bueno. **G-K:** En la imagen de la BMU se observa la estabilidad de la lesión a lo largo de un período de 5 años (2007, 2008, 2009, 2010, 2012), se observa una estabilidad en el grosor del área del melanoma. Los cambios en la reflectividad no son valorables por cambios en la plataforma de adquisición de imágenes de BMU entre los años de seguimiento (2007, 2008, 2009 plataforma *Zeiss-Humphrey* modelo 840 (*Humphrey Instruments*, *San Leandro, CA*) y 2010, 2012 la plataforma *Aviso linear scanning probe* de 50 MHz (*Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France*). **L-M: Paciente 1:** Mujer de 34 años con melanoma de iris tratada con iridociclectomía en 2007. **L:** Imagen fotográfica 9 años después donde se observa ausencia de recidiva. **M:** Imagen de la BMU correspondiente al área circundante al lecho de la iridociclectomía. **N-Ñ: Paciente 2:** Varón de 38 años con melanoma de iris tratado con laser en 1987 en otro centro y revisado en la URQTIA desde 1994. **N:** Fotografía 28 años después del tratamiento. Se observa una lesión melanocítica con tracción pupilar, ectropión uveal. **Ñ:** Imagen de BMU donde se observa atrofia iridiana, sin cierre angular, ni contacto endotelial, con una línea del EPI normal y ausencia de línea hipoecogénica superficial. Presenta estabilidad de la lesión durante el seguimiento y ausencia de metástasis. **O-R: Paciente 10:** Varón de 84 años con lesión melanocítica iridiana desde hacía más de 50 años, con afectación del cuerpo ciliar. El paciente seguía revisiones rutinarias en la URQTIA. **O-P:** Imagen fotográfica con lámpara de hendidura donde se observa una lesión melanocítica de color irregular que ocupa 2 horas del iris desde las 6 hasta las 8 horas, en el cuadrante temporal inferior. No presenta vasos peri/intralesionales engrosados, pero sí tracción pupilar y contacto endotelial. **Q:** Imagen de BMU de 2012 donde se observa una lesión isoecogénica de forma nodular, con protrusión de la línea del EPI y posible ruptura en el área más periférica y afectación del cuerpo ciliar. Dimensiones en el año 2012: 3,85 x 1,87 mm*. En el 2014, a pesar de una cierta estabilidad fotográfica (figuras Ñ-O), se observan cambios ultrasonográficos. **R:** Imagen de BMU de 2014 donde se observa una clara ruptura de la línea del EPI, con pérdida de la regularidad interna (zonas más hiperecogénicas combinadas con áreas más hipoecogénicas) y un posible aumento del diámetro mayor y una clara afectación del cuerpo ciliar Dimensiones en el año 2014: 5,10 x 1,72 mm*. Se propone al paciente biopsia diagnóstica y/o tratamiento, pero el paciente rechaza ambas opciones, por lo que sigue revisiones rutinarias con una sospecha firme de melanoma de iris y cuerpo ciliar. *base x altura, respectivamente. Imágenes URQTIA.

4.4.2.10. Seguimiento tras tratamiento

El seguimiento medio de todos los pacientes tras el tratamiento fue de 45,09 meses (rango: 6 – 10,96 años meses).

Tabla 114: Relación de los melanomas tratados tras haber sido seguidos previo al diagnóstico de masa melanocítica maligna, con las dimensiones analizadas, las diferentes opciones terapéuticas realizadas y las dimensiones finales

n	Loc.	Dimensiones inicio	Tratamiento	Dimensiones previas tratamiento	Última dimensión
1	Iris	4,2x3,4x1,7	I^{125}	4,4x4,2x1,6	-
3	Iris	3,9x3,6x0,7	HP	5,6x4,1x0,8	No medible
8	I-CC	4,5x4,1x2,4	I^{125}	3,9x3,8x2,3	-
9	I-CC	4,6x3,9x2	I^{125}	6,9x5,7x2,1	5,5x3,7x1,5
12	I-CC	6x5,8x2,8	HP	6,9x4,4x3,2	8,1x5,2x2,2
15	I-CC-C	7,7x7,1x2,9	I^{125}	8,7x7,6x3,7	8,1x5,8x2,7

I: iridociclectomía, HP: Haz de protones, I^{125}: Placa braquiterapia yodo radiactivo

En los pacientes radiados, si tomamos como referencia la medición tomada en la última consulta y la de la última revisión y calculamos el porcentaje del disminución de tamaño de los diámetros en relación con esa medición previa al tratamiento (Tabla 114), se observó un descenso del diámetro horizontal del 20,15% de media, (rango: desde un aumento de la longitud de un 38,16 % a un descenso de la longitud de un 42,3%), de diámetro vertical de 3,05% de media (rango: desde un aumento del diámetro de un 88,97% a un descenso del diámetro de 45,54%) y de la altura de un 32.63% como media (rango desde 0 a un descenso de la altura de un 41,12%), lo que se traduce en un reducción de 1,67 mm de la longitud horizontal (rango de 1,58 mm a -5,52 mm), de 0,24 mm de la longitud vertical (rango de +3,87 mm a -5,62 mm) y de una reducción de 1,082 mm de la altura (rango: de 0 a -2,92 mm). Los casos donde se ha visto un aumento de la altura o la base y no se correlacionaron con aumentos en otras dimensiones por lo que fueron considerados como respuestas parciales y se siguieron de forma más exhaustiva.

Tabla 115: Descenso de tamaño en las dimensiones altura y diámetros horizontal y vertical de las masas melanocíticas malignas entre la última revisión previa al tratamiento y al final del seguimiento con los rangos respectivos

	Media %	Rango (%)
Altura	32,63	0 a -41,12%
Diámetro horizontal	20,15	+38,16% a -42,3%
Diámetro vertical	3,05	+88,97% a -45,54%

Tabla 116: Relación de las dimensiones en la altura y diámetros de las masas melanocíticas malignas entre el tratamiento y el final del seguimiento en los pacientes tratados con radioterapia (HP o I^{125})

n	Dimensión	Antes	Tratamiento:	Final	mm	%
3	BH	5,62	HP	No medible		
	BV	4,14		No medible		
	Altura	0,75		No medible		
5	BH	4,77	I^{125}	3,85	-0,92	-19,29
	BV	5,34		5,77	+0,43	+8.05
	Altura	3,01		1,89	-1,12	-37,21
9	BH	5,74	I^{125}	3,69	-2,05	-35,71
	BV	6,91		5,49	-1,42	-20,55
	Altura	2,14		1,49	-0,65	-30,37
12	BH	4,35	HP	3,69	-0,66	-15,17
	BV	6,97		5,02	-1,95	-27,98
	Altura	3,19		2,14	-1,05	-32,92
13	BH	6,61	I^{125}	6,21	-0,40	-6,05
	BV	6,29		5,26	-1,03	-16,78
	Altura	2,43		2,3	-0,13	-5,35
14	BH	12,34	I^{125}	9,83	-2,51	-20,34
	BV	9,33		10,12	+0,79	+8,47
	Altura	7,12		4,61	-2,51	-35,25
15	BH		I^{125}			
	BV	10,83		5,31	-5,52	-50,97
	Altura	2,79		3,7	+0,91	+32,62
16	BH	8,73	I^{125}	8,07	-0,66	-7,56
	BV	7,58		5,77	-1,81	-23,88
	Altura	3,74		2,41	-1,33	-35,56
17	BH	10,93	I^{125}	13,12	+2,19	+20,04
	BV	13,05		9,26	-3,79	-29,04
	Altura	5,83		2,91	-2,92	-50,06
18	BH	13,52	I^{125}	9,83	-3,69	-72,71
	BV	12,65		8,00	-4,65	-36,24
	Altura	5,25		4,18	-1,07	-79,62
19	BH	10,68	I^{125}	14,55	+3,87	+36,24
	BV	12,34		13,92	+1,58	+12,8
	Altura	2,34		1,36	-0,98	-41,88

BV: base vertical; BH: base horizontal; HP: haz de protones; I^{125}: Placa braquiterapia yodo radiactivo

4.4.2.11.Metástasis sistémicas del melanoma de úvea anterior

No se detectaron metástasis durante el seguimiento.

4.4.3. Manejo y actitud ante la metástasis del segmento anterior

Se han derivado a la URQTIA a dos pacientes bajo la sospecha de masa iridiana y melanoma amelanótico de iris para el diagnóstico diferencial.

Tabla 117: Relación de pacientes con metástasis de segmento anterior y coroides periférica, con los diagnósticos previos a la exploración en la URQTIA y los realizados posteriorment, su localización y las enfermedades sistémicas

N S/E/O	Diagnóstico previo	Loc.	Enfermedad sistémica	Com-Plic.	Otras asoc.	Diagnóstico final
MT1 **M/52/OI**	Melanoma amelanótico iris	Iris-CC	Adenoca pulmonar	RIP	No	Metástasis iris-CC
MT2 **F/40/OI**	Lesión melánica retroiridiana	Iris	Ca mama metastásico	RIP	No	Metástasis iris

MT: metástasis; N: número; S: sexo: F: femenino; M: masculino; O: ojo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; I: iris; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; Loc.: localización; Complic.: complicaciones; asoc.: asociaciones; RIP: *Requiescat in pace*

4.4.3.1. Características del estudio demográfico y epidemiológico

–*Epidemiológico*

- Edad: la media/mediana de edad fue de 46 años (rango: 40-52 años).
- Sexo: un paciente era de sexo masculino y el otro femenino.
- Raza: los dos pacientes eran de raza caucásica.

–*Detección de la lesión*: una metástasis fue detectada por autoexploración y la otra por parte del oftalmólogo de área sanitaria.

–*Certeza del diagnóstico al momento de la detección:* del total de masas metastásicas, el 100% de los pacientes acudieron a la URQTIA diagnosticados de manera imprecisa.

–*Momento del diagnóstico*: una masa había sido hallada 1 mes antes de la primera consulta y la otra hacía dos meses.

–*Síntomas asociados*: en cuanto a la sintomatología, los dos pacientes se encontraban asintomáticos.

4.4.3.2. Características de las metástasis en la exploración ocular

Tabla 118: Características de la exploración ocular inicial de los pacientes con metástasis

N	AVi	PIO	Dif PIO	Cuadrante	Horas	CAF BMC	Cristalino
1	0,9	14	-4	NS	2 h	SI	Fáquico
2	1,0	12	-2	TI	3 h	No	Fáquico

N: número paciente; AVi: agudeza visual inicial; Dif PIO: diferencia de PIO; C: cuadrante; T: temporal; N: nasal; I: inferior; S: superior; H: hora; CAF: cierre angular focal

–*Agudeza visual*: la media de MAVC de estos pacientes era de 0,25 Snellen al inicio (rango de 0,1 a 0,4) y de 0,275 al final del seguimiento (rango 0,15 a 0,4). No existieron diferencias clínicamente entre las agudezas visuales iniciales y finales.

–*Presión intraocular*: la media de la PIO fue de 13 mmHg (rango: 12-14 mmHg). La diferencia de PIO entre ambos ojos fue de media de -3 mmHg (rango: 2-4 mmHg más en el ojo contralateral).

4.4.3.3. Características de las metástasis por biomicroscopía y fotografía

–*Color del iris*: del total de masas estudiadas en este subapartado, un paciente presentaba un iris de tonalidad marrón y el otro de color verde.

–*Color de la lesión*: las dos metástasis presentaban una tonalidad amelánotica-amarillenta (Figura 86A, D).

–*Cuadrante afectado*: un paciente presentaba la masa abarcando todo el cuadrante temporal inferior y el otro paciente en el área nasal superior.

–*Localización*: una masa ocupaba 2 horas y la otra masa 3 horas del iris.

–*Presencia de lesiones satélite*: ningún paciente presentaba lesiones satélites al diagnóstico o fin del seguimiento.

–*Afectación del cuerpo ciliar*: una masa afectaba al cuerpo ciliar.

–*Morfología de la lesión*: ambas masas tenían morfología nodular-masa.

–*Cierre angular focal asociado a la lesión*: una metástasis presentaba cierre angular focal (Figura 86A).

–*Regularidad en la coloración de la masa*: una masa presentaba una coloración uniforme (Figura 86B) y la otra cierta tonalidad irregular (Figura 86A).

–*Presencia de vasos peri/intralesionales y epiesclerales engrosados*: una metástasis presentaba vasos peri/intralesionales y epiesclerales engrosados.

–*Tracción del esfínter pupilar*: una masa producía tracción.

–*Perforación escleral*: no se encontró perforación escleral.

–*Presencia de opacidad del cristalino*: del total de masas estudiadas en este subapartado, una lesión causaba catarata focal asociada a la masa.

4.4.3.4. Estudio de las metástasis mediante BMU

Tabla 119: Características del estudio mediante BMU

N	Nº	Clasif.	Loc.	Morfo-logía	LHS	Línea EPI	CA	CE	QA
1	Único	Metástasis iris-CC	Perif	Nodular-masa	No	Ruptura	Si	Si	No
2	Único	Metástasis iris	Perif-media	Nodular-masa	No	Ruptura	No	Si	Si

Clasif.: clasificación; Loc.: localización; LHS: línea hipoecogénica superficial; CA: cierre angular; CE: contacto endotelial; QA: quistes asociados.

– *Morfología de las masas pigmentadas:* el 100% de las masas estudiadas en este apartado presentaban una estructura hiperecogénica, el 50% (n=1) nodular y el 50% (n=1) nodular-masa (Figuras 86C, E, F).

– *Localización*: una masa se encontraba en la periferia del iris y cuerpo ciliar (Figura 86C). La otra ocupaba todo un sector del iris (Figuras 86E, F).

– *Línea hipoecogénica*: no se encontró línea hipoecogénica.

– *Estructura del EPI*: ambas masas mostraban una ruptura del EPI (Figuras 86C, E, F).

– *Presencia de cierre angular y contacto endotelial*: una masa presentaba cierre angular (Figura 86C) y el otro contacto endotelial (Figura 86E, F).

– *Presencia de quistes intralesionales, afectación al cuerpo ciliar y coroides*: una lesión presentaba quistes intralesionales y afectación del cuerpo ciliar y coroides.

– *Dimensiones*: las dimensiones al diagnóstico de las metástasis fueron de diámetro vertical, de media: 9,06 mm (rango: 3,77-14,35 mm), del diámetro horizontal 9,56 mm (rango 6,33-12,78), y de altura 5,24 mm (rango: 2,8-7,68 mm).

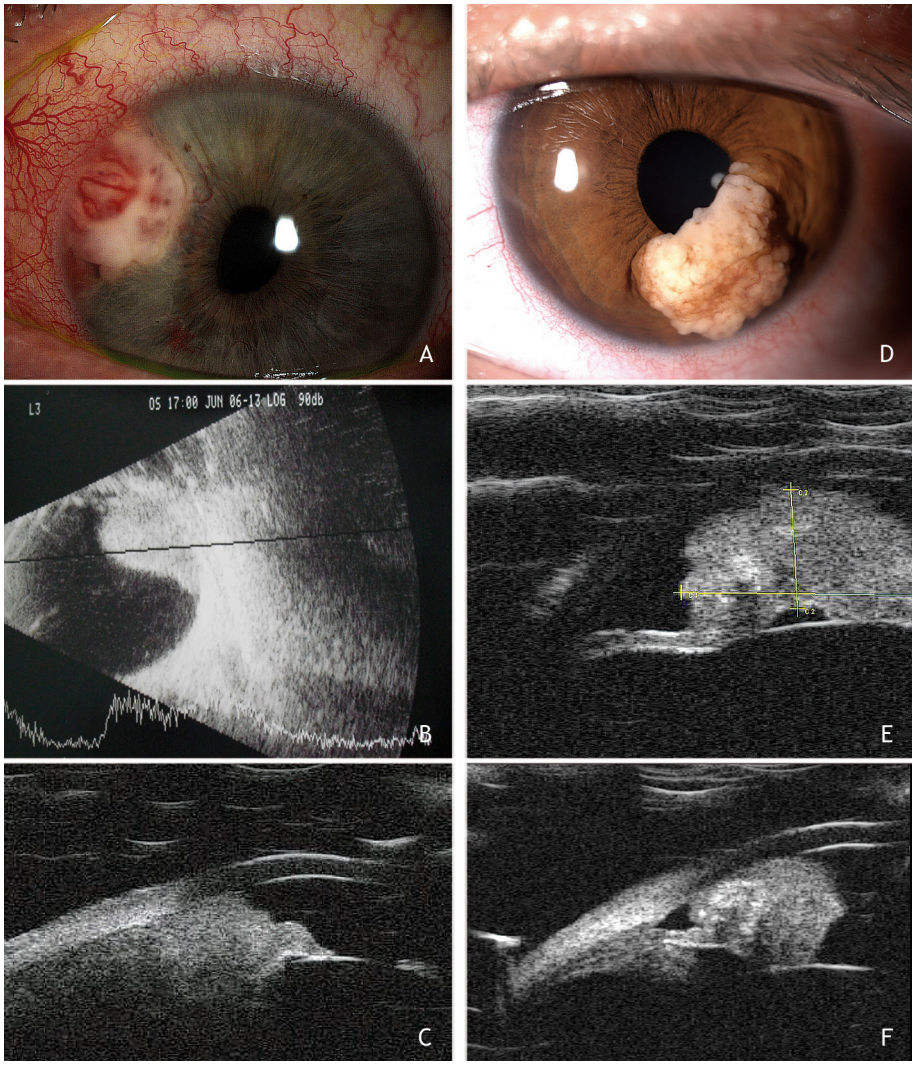


Figura 86: A-C: Paciente 1: Varón 52 años que acudió a la URQTIA por lesión amelanótica de iris, con antecedentes personales de ex alcoholismo crónico. **A:** Imagen fotográfica con lámpara de hendidura del iris frontal. Se observa una lesión amelanótica iridiana muy vascularizada de 9 a 11 horas en nasal superior. Presenta cierre angular, contacto endotelial, y deformación pupilar, así como visualización de los vasos peri/intralesionales engrosados. Se observa vasos centinela en esclera e hiperemia conjuntival. **B:** Imagen de ecografía modo A y B de 10 MHz donde se observa en modo B una lesión tipo masa que afecta a cuero ciliar y coroides, regular con una alta reflectividad interna, ausencia de DR asociado, ausencia de excavación coroidea y ausencia de ángulo kappa en modo A. Dimensiones: Base vertical: 14,35 x 7,68 mm. Base horizontal: 12,78 x 8,19 mm. **C:** imagen de BMU donde se observa una lesión tipo masa irido-cilio-coroidea de estructura interna irregular, cierre angular y contacto endotelial, cuyas dimensiones no son posibles de calcular debido al tamaño de la masa. Se realiza un despistaje oncológico por parte del servicio de oncología y se diagnostica de un adenocarcinoma pulmonar metastásico. El paciente falleció a los 3 meses del diagnóstico de la metástasis iridianas. **D-F: Paciente 2:** Mujer 50 años derivada a la URQTIA por lesión amelanótica iridiana de dos meses de evolución. La paciente tenía como antecedentes personales un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha diagnosticado un año antes con grado histológico combinado III y receptores hormonales negativos para HER2 (FISH), con un ki 67 alto. Se realiza mastectomía con márgenes libres y linfadenectomía tras la finalización de la neoadyuvancia quimioterápica. En la anatomía se ve afectación metastásica ganglionar linfática y del tejido periganglionar. Se realiza también radioterapia. Un año después del diagnóstico se descubren metástasis óseas, hepáticas y pulmonares y se inicia quimioterapia. Sin embargo, la enfermedad metastásica evoluciona a nivel local y se descubren también metástasis cerebrales, coincidiendo también con el inicio de los síntomas oculares. **D:** Imagen fotográfica con lámpara de hendidura del iris frontal. Se observa una lesión amelanótica iridiana de 3 a 6 horas en temporal inferior que produce deformación pupilar y fruncimiento del iris circundante. La masa es de aspecto, irregular y produce cierre angular y vasos centinela esclerales. **E-F:** imagen de BMU horizontal y vertical respectivamente donde se observa una lesión tipo nodular-masa, con un contorno y estructura interna irregulares, ruptura de la línea del EPI y contacto con la cápsula anterior del cristalino. Se objetiva contacto endotelial y quistes intralesionales, sin cierre angular, ni infiltración del cuerpo ciliar. Las dimensiones mediante BMU son 3,77 x 2,80 mm en dimensiones verticales y 6,33 x 2,47 mm en dimensiones horizontales. La paciente estaba pendiente de radioterapia holocraneal por las metástasis cerebrales y se encontraba asintomática a nivel ocular, por lo que decidió actitud conservadora a nivel local. Imágenes URQTIA.

Diagnóstico final tras el estudio con BMU: la BMU afinó el diagnóstico del 100% de las masas retroiridianas a adenoma de cuerpo ciliar y permitió corroborar la naturaleza benigna de estas masas y comprobar estabilidad.

N	Previo a BMU	Tras BMU
1	Melanoma amelanótico iris	Metástasis iris-CC
2	Lesión melánica retroiridiana	Metástasis iris

Tabla 120: Cambios en los diagnósticos entre la derivación a la URQTIA y el diagnóstico definitivo tras el estudio biomicroscópico y ultrasonográfico (BMU) en las masas tipo metástasis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5.1. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS

En este apartado se detallan las principales características de la metodología usada para el estudio y el análisis de los datos.

5.1.1. Tipo de estudio

Para la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio retrospectivo de serie de casos consecutivos de cohorte única **descriptivo**-analítico de las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica derivadas a la URQTIA, de referencia nacional para Tumores Intraoculares del adulto (melanoma uveal). La URQTIA, tras afrontar una auditoría externa en 2008, fue reconocida por el Ministerio de Sanidad, siguiendo el RD 1302/2006 como Unidad de Referencia Nacional, de ahí que presente un número suficiente de patologías infrecuentes como las estudiadas en la presente tesis doctoral, con un seguimiento adecuado para la realización de este tipo de estudios. Por lo tanto, se recogieron los datos de los pacientes afectados por masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica desde el 1 de enero del 1987 hasta el 31 de diciembre del 2016.

5.1.2. Ventajas y desventajas de los estudios retrospectivos

Este tipo de estudio retrospectivo presenta diferentes ventajas y desventajas.

5.1.2.1. Ventajas de los estudios retrospectivos

La ventaja principal de este tipo de estudios es que no poseen las restricciones impuestas a los pacientes incluidos en los estudios prospectivos, como en los ensayos clínicos, cuyos resultados no siempre se asemejan a los resultados finalmente observados en la práctica clínica diaria. Estudios como la presente tesis doctoral permiten una aplicabilidad más realista al estar basados en la práctica clínica diaria. Por ello, los estudios observacionales pueden ser muy útiles, aunque con niveles de evidencia variables según el tipo de escenario del que se trate. Este tipo de estudios observacionales retrospectivos son muy frecuentes en enfermedades como las que se analizan en esta tesis doctoral, donde se valoran masas con prevalencias e incidencias bajas,[7,8,197] puesto que permiten: describir manifestaciones inusuales de una enfermedad o el

efecto de una exposición, como la radiación UV, que no puede ser asignada de forma aleatoria; describir enfermedades raras; reconocer la historia natural y el curso clínico de las enfermedades; calcular frecuencias de variables relacionadas con la enfermedad; permitir la formulación de hipótesis de posibles factores de riesgo; validar la aplicación de una intervención; describir innovaciones y modificaciones de las técnicas a lo largo del tiempo, como por ejemplo, describir la evolución en los tratamientos realizados durante el seguimiento del estudio en la URQTIA (como en el presente estudio donde se describe perfectamente la evolución de los tratamientos a lo largo del tiempo, pasando de cirugías más agresivas al uso de la radioterapia, como el haz de protones o posteriormente, la braquiterapia). Por otra parte, los estudios observacionales, retrospectivos o no, constituyen el primer paso en investigación para determinar factores de riesgo, aunque no permiten establecer causalidad y, son relativamente rápidos y fáciles de realizar.[198,199]

5.1.2.2. Desventajas de los estudios retrospectivos

Las desventajas o limitaciones de los observacionales retrospectivos son la posible subjetividad individual inherente a la persona que recoge los datos; las inexactitudes al realizar comparaciones entre grupos; la representación de la experiencia de un grupo de investigación, que puede ser limitada en algunas áreas; la posible coexistencia de algún factor a estudio que indique coincidencia y no causalidad ya que, como la observación se inicia en diferentes puntos en el curso de una enfermedad, puede resultar difícil la asociación temporal.[198,199]

Al ser un análisis consecutivo de pacientes referidos a la URQTIA, se estudiaron todos los pacientes derivados en este período de tiempo por masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, que fuesen analizados con fotografía y BMU. Sin embargo, debido al carácter retrospectivo de este estudio, se han encontrado en determinadas ocasiones pérdida de las imágenes debido normalmente a dificultades tecnológicas, pero no se consideró criterio de exclusión siempre cuando se encontrasen los datos correspondientes a las variables analizadas en la historia clínica y existiese registro de imagen de BMU. Es decir, se priorizó la presencia de imagen de BMU, ante la presencia de imagen fotográfica, siempre que los datos a

analizar estuviesen aceptablemente registrados en la historia clínica. En relación con esto, otra de las desventajas inherentes a los estudios retrospectivos de práctica clínica real es el relacionado con la pérdida de datos por una recogida deficiente de la historia clínica durante la visita oftalmológica. En ocasiones, descripciones de la exploración clínica que pueden ser suficientes para la valoración del paciente en la práctica clínica real, pueden no serlo para estudios de estas características. Por ejemplo, la forma o el momento de detección de la masa es un dato que no estaba registrado hasta en un 20% de los pacientes. Los estudios clínicos prospectivos diseñados en base a un protocolo previamente construido con todos los datos que se desearán analizar evitan este tipo de pérdida de datos clínicos.

Otra desventaja de este tipo de estudios es que no son útiles para establecer prevalencias o incidencias de las enfermedades estudiadas. En la URQTIA, al ser centro de referencia, se suelen ver un mayor número de lesiones sospechosas o malignas, en comparación con las lesiones benignas, por lo que su prevalencia se verá aumentada. Por otro lado, muchas efélides o nevus sin signos de riesgo no son derivados a la URQTIA, dado que cualquier oftalmólogo general puede sentirse cómodo siguiendo estas lesiones claramente benignas. Por ello, se ha intentado no hablar de prevalencias o incidencias, sino de porcentajes en relación con el total de lesiones estudiadas y se han hecho comparaciones con otros estudios realizados en centros de referencia de características similares a la URQTIA, aunque sabiendo que la aplicabilidad de estos cálculos a la población general no es siempre adecuada.

5.1.3. Tipo de muestreo

El hecho de ser Unidad de Referencia favoreció la recepción de pacientes de toda la comunidad autónoma de Galicia, y de otras comunidades como Murcia, las Islas Canarias y Asturias, de ahí que se consiguiese un tamaño muestral que fue considerado suficiente, de 110 pacientes. Por lo tanto, el método de muestreo fue un método no probabilístico de muestreo por conveniencia, basado en la elección de individuos representativos en base a criterios del investigador, es decir, todos los pacientes consecutivos derivados a la URQTIA que presentasen los citados criterios de inclusión y no presentasen los criterios de exclusión.

Dado que no es un estudio experimental que requiera un tamaño muestral concreto, se ha considerado que este tipo de muestreo puede ser suficiente para este tipo de estudio.

5.1.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de los pacientes son abiertos ya que abarcan cualquier masa que afectase al iris y/o cuerpo ciliar y/o coroides periférica tanto si era de origen melanocítico como si se pudiese considerar dentro del diagnóstico diferencial de las masas benignas o malignas de esta localización. Para la referenciación de esta masa o tumor se utilizó la definición del *National Institute of Health* donde se define como tumor a *"toda masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se destruyen en el momento apropiado. Los tumores pueden ser benignos o malignos."* Esta definición incluye a todas las masas melanocíticas benignas (efélides, nevus y melanocitomas) y malignas (melanomas) y las no melanocíticas benignas (quistes y AENPCC) y malignas (metástasis).

Aunque el principal objetivo del estudio era estudiar las masas melanocíticas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica mediante BMU, se analizaron también otras patologías que pueden presentarse como masas en el diagnóstico diferencial, como algunas de las descritas en la introducción de la presente tesis doctoral (quistes, AENPCC, metástasis). Sin embargo, otras masas descritas en la introducción no han sido expuestas puesto que no cumplían criterios de inclusión o incumplían los de exclusión, por ejemplo, que no tenían un seguimiento en la URQTIA mínimo de seis meses, o porque no se encontraron casos durante este período de seguimiento. Cabe destacar que algunas de las patologías descritas en la introducción se diagnostican en edad pediátrica y que la URQTIA está especializada en las enfermedades tumorales del adulto.

Dentro de esas masas no melanocíticas, estudiadas por presentarse en el diagnóstico diferencial, se incluyeron los quistes de iris y cuerpo ciliar porque, aunque no son masas, pueden parecerlo en una exploración inicial con lámpara de hendidura o fotografía. En estos casos, la BMU permite el diagnóstico diferencial por excelencia al mostrarse una colección anecogénica compatible con contenido seroso quístico rodeada de una pared iso/hiperecogénica. Se debe destacar también que se han introducido

en el estudio masas de origen no melanocítico, como los AENPCC y las metástasis. Estos tipos de masas pueden presentar en algunos casos pigmento en su superficie, dando lugar a una confusión razonable a la hora de realizar el diagnóstico, especialmente con el melanoma amelanótico o metástasis. La BMU y la evolución clínica vuelven a ser claves en el diagnóstico diferencial de estas lesiones, ya que tienen patrones de ecogenicidad y crecimientos muy diferentes a las masas melanocíticas benignas o malignas.

Se han excluido las masas exclusivamente coroideas, aunque fuesen periféricas, puesto que la BMU no es la mejor técnica para estudiarlas.[101] Se han excluido, así mismo, las lesiones enucleadas en el centro de origen del paciente, a los pacientes que solo acudieron puntualmente a una segunda opinión, dado que no tuvieron seguimiento suficiente y a los pacientes que por su reciente derivación a la URQTIA no tuvieron un seguimiento suficiente (de al menos 6 meses).

Los pacientes que presentaban afectación de ambos ojos, como es el caso de algunos quistes de EPI (Q 2, 6, 7, 9-12), se les consideró como un solo paciente, analizando el ojo que presentaba un mayor número de complicaciones, ejemplo el paciente 11, el ojo derecho que presentaba glaucoma de ángulo cerrado. Sin embargo, en la Tabla 66 se ha especificado que presentaban afectación bilateral. En cambio, en el grupo de los nevus los casos N23 y N24 son ambos ojos de un mismo paciente, que fue contabilizado dos veces porque en el OD presentaba un nevus en sector y en el otro presentaba una melanocitosis oculodérmica.

Aunque se recogieron datos a lo largo de un período de 30 años, el grueso de los pacientes pertenece al último período desde el 2009, puesto que muchos pacientes cuyas imágenes fueron adquiridas antes del 2009 con la plataforma *Zeiss-Humphrey* modelo 840 (*Humphrey Instruments, San Leandro, CA*) tenían una pérdida de imágenes inaceptable para el estudio.

5.1.5. Variables a estudio

Se detallarán a continuación las características específicas de las variables estudiadas que se han de tener en cuenta al valorar los resultados encontrados.

5.1.5.1. Factores demográficos

Se describieron y analizaron los factores demográficos básicos para el estudio de la muestra y descartar posibles factores de confusión como la diferencia de edad entre grupos, de sexo, área geográfica de nacimiento o raza. En este estudio se ha visto una mayor incidencia en el sexo femenino (70,9%), aunque en la literatura publicada no se suele ver una mayor predilección por ningún sexo en estas patologías,[7,200] pero no se ha considerado tampoco un factor de confusión, sino una coincidencia debido al pequeño tamaño muestral. Además, esta tendencia a una mayor prevalencia en el sexo femenino ocurrió con todos los tipos de masas estudiadas, salvo los melanocitomas (n=4) y metástasis (n=2). No se han detectado otros factores de confusión que pudiesen afectar a las comparaciones realizadas.

5.1.5.2. Antecedentes del paciente

Se tuvieron en cuenta todos los antecedentes del paciente, tanto los antecedentes familiares oncológicos, como los personales, especialmente los oncológicos o de lesiones melanocíticas cutáneas. Cabe destacar que los pacientes con fototipo cutáneo tipo I o II se derivaban sistemáticamente a la consulta de Dermatología para el diagnóstico de las lesiones melanocíticas cutáneas y tratamiento si procedía, de manera que los pacientes que se detallan en esta tesis doctoral estaban correctamente categorizados en cuanto a sus diagnósticos cutáneos, con confirmación anatomopatológica cuando estaba indicado. Los pacientes con otro fototipo cutáneo eran preguntados por su facilidad de quemarse ante la exposición solar, derivándose sólo aquellos que tenían tendencia a quemarse o referían alguna lesión melanocítica sospechosa para el estudio por parte de Dermatología. Se realizó especial énfasis en la recogida de datos relacionada con el estudio de los antecedentes personales de tipo oftalmológico, así como en la exploración oftalmológica (incluida la BMU o ecografía convencional cuando afectaba a la coroides periférica).

5.1.5.3. Síntomas relacionados con la masa estudiada

Síntomas como las fotopsias, las miodesopsias o la pérdida de MAVC se destacaron de manera especial, al poder ser consecuencia de una masa de característica maligna de coroides o cuerpo ciliar,[42] así como la

presencia de dolor, que podría relacionarse con un glaucoma melanomalítico.[194] Sin embargo, si este dolor no se relacionaba en la historia con un aumento considerable de la PIO, la asociación del dolor con la patología a estudio se consideró como posible pero no probable. El término dolor puede ser muy inespecífico, incluyendo molestias tipo ojo seco, blefaritis y alteraciones palpebrales, por ejemplo, que, aunque suelan ser definidos como molestias, algunos pacientes lo pueden referir como dolor.

5.1.5.4. Características de la exploración oftalmológica

5.1.5.4.1. Características en la toma de la MAVC

La determinación de la MAVC se realizó con la notación decimal, con el optotipo de Snellen, que son los más ampliamente distribuidos en las consultas de Oftalmología. A pesar de que la variable MAVC es una variable cuantitativa, al utilizar el optotipo de Snellen y la notación decimal, la variable se convierte en ordinal. Sin embargo, se ha tratado como una variable continua a la hora de realizar los cálculos del presente estudio porque el análisis de la MAVC es puramente descriptivo y analizar sus cambios o realizar comparaciones entre las masas no es el objetivo principal de este trabajo. Además, convertir las mediciones de una escala a otra puede dar lugar a imprecisiones, especialmente cuando nos basamos en un optotipo no estandarizado según los criterios de Bayley y Lovie, como puede ser el Snellen utilizado en la consulta, y pasamos los resultados a una escala basada en un optotipo estandarizado como puede ser el ETDRS. El optotipo de Snellen no tiene la misma legibilidad en todas las líneas por no haber el mismo número de símbolos en cada línea ni ser simétrico el espacio entre líneas y entre símbolos por lo que, aunque están ampliamente extendidos, su resultado es menos preciso.

5.1.5.4.2. Particularidades en relación con la medición de la PIO

Los diagnósticos de hipertensión ocular o glaucoma venían realizados desde el centro de derivación del paciente en la mayor parte de las ocasiones, y los datos de PIO analizados en la presente tesis doctoral se refieren a las presiones de los pacientes en la primera consulta en la URQTIA, por lo que el resultado es el de la PIO del paciente tratado con

diferentes tipos de tratamientos hipotensores iniciados por sus oftalmólogos de área sanitaria, no la PIO basal. Por ello, para analizar esta variable se tomó la diferencia de la PIO > 4 mmHg (número escogido de manera arbitraria), por detectar aquellos pacientes donde la subida de PIO era realmente significativa. Esto es de especial relevancia en los pacientes que se trataban de forma unilateral (en el ojo de estudio, normalmente), puesto que la diferencia de PIO podría estar infraestimada como resultado del tratamiento hipotensor. Por otro lado, en aquellos pacientes donde sólo había tratamiento hipotensor en el ojo contralateral a la masa a estudio se estaría cometiendo un error que tendría menor importancia al ser, por un lado, casos excepcionales y, por otro lado, ir en contra de los criterios diagnósticos de malignidad (la PIO aumenta en el melanoma, por desarrollarse un glaucoma melanomalítico).

5.1.5.4.3. Particularidades en el estudio biomicroscópico y fotográfico

Las dificultades en relación con el estudio de biomicroscopía y fotografía con lámpara de hendidura radican en la pérdida de fotografías a lo largo del seguimiento, dado que la cámara fotográfica no estaba operativa en todas las ocasiones por dificultades técnicas y la captura de las imágenes más antiguas tampoco era posible en ocasiones por problemas con los servidores informáticos. Sin embargo, la presencia de la mayor parte de las fotografías, la descripción detallada de estas en la historia clínica y los dibujos realizados en la mayor parte de los pacientes permitió incluir en estudio a los pacientes consecutivamente seleccionados.

Los criterios biomicroscópicos incluían la morfología de la masa, siendo nodular cuando sobreelevaba el plano del iris circundante, plana cuando la masa se encontraba en el mismo plano del iris (difuso cuando no presentaba unos límites bien definidos, sino que se entremezclaba con el iris circundante), o quística cuando el aspecto era nodular, pero se podía evidenciar su interior quístico por transiluminación. La presencia de cierre angular, vasos iridianos, vasos epiesclerales, tracción del esfínter pupilar, perforación escleral, opacidad de cristalino, coloración uniforme o irregular y tono de la coloración marrón o amelanótico son otros parámetros que se evaluaron en el presente estudio.

– *Estudio de lesiones posteriores al iris:* dentro de las características estudiadas por fotografía de segmento anterior, la extensión de la masa en el cuerpo ciliar fue la más compleja de valorar, puesto que estas masas no se visualizan bien incluso bajo los efectos de la dilatación, especialmente en aquellas masas de menor tamaño. Por ello, en ocasiones sólo se podía valorar el componente iridiano, quedando incorrectamente clasificadas por la fotografía. La transiluminación, muy útil para identificar masas periféricas, no fue tan precisa para identificar las dimensiones de las masas localizadas en el cuerpo ciliar, puesto que la pigmentación de la *ora serrata* difumina los límites de la masa. De ahí la importancia de la BMU como técnica localizadora de la masa y definitoria de sus dimensiones y relaciones con las estructuras circundantes, para clasificar anatómicamente estas masas. Por la misma razón, la BMU también es imprescindible para el diagnóstico de las lesiones tipo quístico retroiridianas.

– *Diferencias en el estudio de la vasculatura intralesional, perilesional o iridiana:* la presencia de vasos iridianos intralesionales en la fotografía se definió como vasos ingurgitados o engrosados relacionados con la propia masa (Figura 79K) o, como también se pueden denominar en otros estudios, *vasos nutricios*. En ocasiones, estos vasos nutricios también se podían ver fuera de la masa, pero en relación con esta, por ejemplo, en el área peripupilar, considerándose igualmente como vasos nutricios (Figura 86A). En ningún caso se consideró vasos iridianos intralesionales a los vasos anatómicamente normales que se visualizan como resultado de una atrofia de iris o una inflamación crónica, por ejemplo. Además, la propia atrofia del estroma iridiano por la edad puede favorecer la visualización de los vasos radiales del iris, por lo que se debe de tener en cuenta al estudiar sujetos de la muestra que se encontraban en un rango de edad de hasta 84 años. Todo esto es de principal relevancia en las patologías de carácter maligno, ya que se vieron con mayor frecuencia en los iris de pigmentación azul, en relación con la distribución del color del iris en la población global (42,1% de los pacientes con melanoma tenían una coloración del iris claro *vs.* un 57,9% de los pacientes con nevus tenían una coloración marrón), por lo que un correcto diagnóstico diferencial de los vasos nutricios *vs.* vasos visualizables a través de la atrofia iridiana resultaba clave. La presencia de vasos epiesclerales ingurgitados asociados a la masa o *vasos centinela* fue estudiada exclusivamente en el área

correspondiente a la localización de la masa, distinguiéndolo de la posible hiperemia conjuntival variable entre pacientes, que solís ser bilateral (ej. Figura 81G).

– *Importancia del color del iris en relación con la radiación ultravioleta:* en diferentes estudios se ha buscado la relación entre iris claros, exposición solar y aparición de melanoma estando unos grupos a favor de la asociación[37,201] y otros en contra.[36] Actualmente, se recoge la información del color de ojos en la historia clínica en todos los tumores intraoculares, incluidos los de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, y no sólo de manera fotográfica, por las implicaciones que pudiera tener. Sin embargo, en el período en el que se recogieron los datos para la presente tesis doctoral, esta información se buscó en las historias clínicas y fotografías, cuando estaban disponibles (90% de los pacientes).

– *Tracción del esfínter pupilar versus ectropión uveal:* la tracción pupilar normalmente se suele asociar al ectropión uveal, aunque en el presente estudio este último parámetro no se ha valorado de manera individual.

– *Clasificación de la catarata:* sólo se ha considerado como presencia de catarata a las cataratas focales asociadas localmente con la masa a estudio, sin considerarse a los pacientes que presentaban cataratas bilaterales o cataratas unilaterales no relacionadas con la masa estudiada.

5.1.5.4.4. Particularidades en el estudio mediante BMU

Las imágenes de BMU fueron tomadas con dos diferentes modelos de adquisición de imagen. El primero, la plataforma de *Zeiss-Humphrey*, modelo 840 (*Humphrey Instruments*, *San Leandro, CA, EE.UU.*) hasta el año 2009 y posteriormente con la plataforma *Aviso linear scanning probe* de 50 MHz (*Quantel Medical, Clermont-Ferrand, Francia*), plataforma con la que se han realizado la mayor parte de las imágenes del presente estudio. La primera plataforma adquiría unas imágenes de gran resolución, pero no estaban digitalizadas, de manera que la pérdida de datos ha sido mayor, a pesar de guardarse la impresión en papel fotográfico en el historial de manera rutinaria. Este es otro de los inconvenientes de los estudios retrospectivos a largo plazo, pero que fue compensado con la información encontrada en la propia historia de papel,

al haberse realizado un informe sistemático, preciso y completo de cada una de las BMU realizadas. Con la plataforma Aviso®, las imágenes son de gran resolución y se encuentran digitalizadas, de manera que se pueden realizar mediciones incluso fuera del momento de la exploración. Permite además la grabación de vídeos que analizan cinéticamente la estructura ocular, o seleccionar imágenes a partir de los fotogramas del video.

– *Metodología de la adquisición de las imágenes con BMU y fotográficas e implicaciones en la medición de las imágenes*: es importante destacar que la adquisición de las imágenes se ha realizado basándose siempre en un mismo protocolo de actuación, realizando la prueba en la misma sala, con las mismas condiciones de iluminación (sala sin ventanas), con el paciente tumbado en decúbito supino y por un mismo operador, para evitar variaciones en las mediciones interobservador. Estas condiciones de iluminación no se daban siempre en las imágenes de fotografía con lámpara de hendidura. Aunque se intentaba mantener la misma iluminación, por las características de la sala de exploración, era más complejo conseguirlo al afectarse por la luminosidad ambiente exterior, a pesar del uso de persianas. Esto afecta directamente a la capacidad de medir las lesiones por fotografía, al depender las dimensiones del tamaño pupilar y, por tanto, de la iluminación ambiente. De ahí que tanto la altura de las masas como la base horizontal y vertical se estudiasen mediante la BMU. Las diferencias de ecogenicidad de las masas permiten la delimitación de las masas con el tejido estromal circundante para realizar mediciones exactas, dejando la fotografía como método de detección de extensiones difusas que fuesen más complejas de diagnosticar con la BMU. Por último, se debe destacar que las mediciones se realizaron sin consultar previamente las mediciones e imágenes de la anterior visita para evitar posibles errores de medición. El operador realizaba la técnica según el protocolo habitual, hasta que localizaba la imagen de la masa en la BMU en su diámetro horizontal y vertical más grande y a partir de ahí, tomaba las mediciones. La ventaja principal de este método de medición es que cada masa era analizada enteramente en cada revisión, de manera que, si crecía más en alguno de los diámetros, aunque no fuese el que inicialmente se consideró más grande, la información no se perdería. La desventaja principal de este método de medición es que, en alguna ocasión, las mediciones entre una visita y la siguiente podrían variar si no se

encontraban en el mismo corte (Figuras 85C-D) sin haberse evidenciado un crecimiento, incluso tras haber sido tomadas por el mismo observador experimentado, causando un sesgo de medición.

– *Momentos de las mediciones de las masas analizadas en el estudio:* en la recogida de datos, se recogió la información referente a las dimensiones iniciales de la masa, obtenidas de la primera BMU realizada en la URQTIA y a las dimensiones de la masa en la última visita antes del cierre del estudio, sean lesiones tratadas o no. En las lesiones tratadas tras un período de observación se recogieron también las dimensiones de la revisión previa al tratamiento, de manera que este grupo de 6 pacientes poseen un período de seguimiento previo al tratamiento y otro después del tratamiento. El criterio de crecimiento de estas lesiones fue una diferencia entre las mediciones de la BMU inicial y cualquier otra BMU a lo largo del seguimiento mayor al 20%. Los pacientes que experimentaron un crecimiento mayor a 1 mm en dos revisiones sucesivas también fueron considerados como pacientes en posible crecimiento significativo y fueron tratados, aunque no hubiesen alcanzado el 20% de crecimiento desde el inicio del seguimiento. Esta cifra no es arbitraria sino que ha sido encontrada en la literatura como criterio de crecimiento por otros grupos de investigación.[88,202,203]

La nomenclatura utilizada para describir la morfología de las masas según la ecografía fue: lesiones quísticas si presentan unas paredes iso/hiperecogénicas con un contenido hipo/anecogénico; lesiones nodulares si presentan morfología ovaloide contenida entre el EPI y la superficie iridiana, lesiones planas si no destacaban en altura en relación con la estructura del iris circundante, y lesiones tipo masa si no tenían una morfología definida, sino que se presentaban como una masa no uniforme en su superficie que ocupaba más espacio que las lesiones nodulares y que normalmente estaban limitadas por alguno de sus lados por la anatomía natural del segmento anterior del ojo: el endotelio, el cristalino, etc.

– *Presencia de línea hipoecogénica superficial*: una de las características más difíciles e interesantes de evaluar es la presencia de línea hipoecogénica superficial, ya que es una característica descrita en lesiones de pequeño tamaño superficiales en el iris, por lo que en la literatura se asocian a benignidad de las masas.[74,167] Sin embargo, las

lesiones con morfología tipo masa no podían ser valoradas con este signo (hasta en un 57,89% de los casos) ya que, debido al volumen de estas, existía contacto endotelial que impedía la valoración de este signo y, en otras ocasiones, la propia anarquía de la arquitectura de las lesiones más grandes impedía su análisis (hasta un 71,43% de las lesiones malignas tipo masa (7 de las 9 masas malignas)). Además, este signo sólo es aplicable a las lesiones de iris, y no era valorable en las lesiones de cuerpo ciliar o coroides (un 31,57% de las lesiones malignas).

– *Quistes asociados a la masa*: *quistes perilesionales y quistes intralesionales:* los quistes asociados a la masa es otro de los parámetros analizados en la BMU que requieren discusión en relación con la metodología empleada. Se estudiaron bajo este mismo término tres tipos de quistes: los quistes de EPI que ocurren como consecuencia del desdoblamiento de la doble capa del EPI (n=2 casos, Figura 80G), los quistes intralesionales pequeños, que se corresponden con los puntos hipoecogénicos de la BMU (Figura 82G) como los descritos por Giuliari *et al*,[203] y los quistes secundarios a cavitaciones de las propias lesiones malignas[87,204] (Figura 83Y), cuando sufren procesos de necrosis o por su localización en el cuerpo ciliar, por lo que estamos englobando bajo la misma terminología quistes de diferente fisiopatología, significación y naturaleza. El protocolo utilizado en este trabajo no es el más adecuado para el estudio de quistes de segmento anterior y coroides periférica, ya que contempla parámetros como perforación escleral, extensión coroidea, línea hipoecogénica superficial, medición de la masa, entre otros parámetros que son más específicos para el estudio de lesiones masa. Otro de los aspectos de este protocolo que sí se consideraba de gran valor para el estudio y seguimiento de las masas, como es la precisión de las mediciones, no es de gran utilidad para analizar este tipo de lesiones quísticas, especialmente cuando eran quistes múltiples de pequeño tamaño. Como en la variable de lesiones quísticas realmente estamos analizando quistes con implicaciones tanto benignas (quistes de EPI o sulcus) como malignas (quistes intralesionales o cavitaciones), en la primera parte de los resultados donde se realizaban comparaciones entre las presencia de quistes asociados a la masa y asociación a malignidad (sección 4.2.4.7.6) se excluyeron de los quistes de EPI y de sulcus, dado que realmente son una entidad propia que se introdujo en la presente tesis doctoral porque

formaban parte del las lesiones del diagnóstico diferencial pero que no tiene por qué tener relación con enfermedades neoplásicas.

– *La presencia de extensión a cuerpo ciliar* es también un aspecto importante del análisis de BMU puesto que la mayor parte de las lesiones que afectan al mismo son difícilmente diagnosticadas por visualización directa o fotográfica. Además, la BMU permite diferenciar en las masas iridociliares, las masas que afectan primariamente al iris o al cuerpo ciliar,[74] según afecten principalmente a uno o a otro. Este parámetro es fundamental, puesto que tiene implicaciones pronósticas importantes como se discutirán en el apartado de la discusión de los resultados.

– *La presencia de catarata focal* se definió en BMU como aquella área de mayor ecogenicidad en el cristalino en relación con el resto de la arquitectura cristaliniana. Sólo se valoró como presencia de catarata si estaba directamente relacionada con la localización de la masa, sin valorarse otras áreas hiperecogénicas de cristalino relacionadas con la edad.

– *Estudio de la ecogenicidad de las masas:* en las masas de tipo pigmentado, los diagnósticos diferenciales más típicos son la efélide, el melanocitoma y el nevus, por ser lesiones estables en el tiempo. Teniendo en cuenta que todas estas lesiones tienen diferente tipo de pigmentación (las efélides una pigmentación suave, los melanocitomas una pigmentación intensa, casi negra, y los nevus una pigmentación muy variable, incluyendo los nevus amelanóticos), es esperable que presenten diferente reflectividad en la BMU, facilitando el diagnóstico diferencial. Así, se puede observar un mínimo aumento de la reflectividad en el área de la efélide, sin alterar la estructura iridiana circundante; diferentes patrones morfológicos en los nevus, en función de la localización del propio nevus (en ratón, en pegote, pedunculado, en botón de camisa, en rueda, difuso…); o una hiperecogenicidad intensa con importante atenuación acústica posterior en el caso de los melanocitomas. En el presente estudio, no se realizó un estudio y gradación de la ecogenicidad como tal (exceptuando los melanocitomas, puesto que era criterio diagnóstico), sino se que utilizó como un signo más en el conjunto de signos clínicos en el diagnóstico.

Basándonos en estas características se pudieron clasificar las lesiones según los criterios diagnósticos clínicos, biomicroscópicos y ecográficos en cada masa.

5.1.5.4.5. Publicaciones valoradas, aceptadas por los grupos de oncología ocular, para conformar los criterios diagnósticos

La necesidad de diferenciar perfectamente las características de las masas melanocíticas (efélide, nevus (incluidos los melanocitomas) y melanoma) radica en la importancia de un diagnóstico precoz en el caso de un posible diagnóstico de melanoma. Los melanomas de iris son entidades raras, que representan sólo el 2% de todos los melanomas uveales, según algunas series.[1] En cambio, los nevus de iris son lesiones muy frecuentes, que se encuentran en el 25% de todas las lesiones de iris de los niños, en el 36% de las lesiones de iris de los adultos jóvenes y en el 47% de las lesiones de iris de las personas de edad media o ancianos.[7] Shields *et al*[131] construyeron una regla nemotécnica para el diagnóstico diferencial de una forma sencilla, para que el oftalmólogo general pueda seguir de forma segura los nevus benignos de iris o remitir a los pacientes a las unidades de Oncología Ocular si existía alta sospecha de malignidad. Con esto, redactaron una regla nemotécnica simple, muy similar a los de los nevus cutáneos, con los factores de riesgo de crecimiento de nevus de iris a melanoma: ABCDEF, donde representan A = edad joven (*age young*), B = sangre (*blood*), C = horas de reloj inferiores (*clock hour inferior*), D = difuso (*diffuse*), E = ectropion, and F = margen del tumor impreciso (*feathery margin*).[131] Se debe destacar que ninguna de estas características incluye criterios ecográficos, a diferencia de los signos de riesgo del las masas coroideas. Damato *et al*[205] también desarrollaron una regla mnemotécnica de cara a una mejora en el diagnóstico del melanoma ocular por parte de los optometristas, destacando la importancia de las fotografías de campo amplio en los cribados poblacionales. Esta regla se denominó MELANOMA, en donde M= (*Melanoma*) Melanoma visible externamente, en el iris o epiesclera; E=(*Eccentric visual phenomena*) fenómenos visuales del tipo de fotopsias o pérdida de campo visual; L= (*Lens abnormalities*) anormalidades de la lente (catarata, astigmatismo), A=(*Afferent papillary defect*) un defecto pupilar aferente; N=(*No optical correction with spectacles*) Sin corrección óptica con gafas; O= (*Ocular*

hypertension) hipertensión ocular; M= (*Melanocytosis*) melanocitosis, predisponente al melanoma; A= (*Asymmetrical*) asimétrica, vasos epiesclerales engrosados.

En el presente estudio, tras analizar los resultados de las lesiones estudiadas y basándonos también en este estudio de Shields *et al*,[131] consideramos los siguientes signos para el diagnóstico de melanoma de iris: tamaño de al menos 1 mm de altura y 3 mm de base y tres de estas cinco características: vasculatura prominente, ectropión de iris y/o distorsión pupilar, catarata secundaria en sector, glaucoma secundario (PIO >24 mmHg) y especialmente el crecimiento documentado. Las lesiones con un diámetro basal mayor de 3 mm son de alta sospecha. Además, se incluyeron las siguientes características ultrasonográficas que complementaban a los criterios biomicroscópicos: presencia de contacto endotelial, catarata secundaria en sector, crecimiento documentado, la infiltración del EPI (ruptura o protrusión del EPI), la presencia de canales emisores intraesclerales, y la afectación del cuerpo ciliar: cambios en la reflectividad del cuerpo ciliar o la presencia de quistes de humor acuoso intralesionales son sugestivos de infiltración de este. Los signos más sugestivos de los melanomas de cuerpo ciliar y coroides fueron: catarata y subluxación del cristalino, presencia de vasos epiesclerales dilatados (vaso centinela), extensión extraocular, y los criterios ultrasonográficos de apoyo fueron la reflectividad media de la lesión con una estructura interna irregular (cavitaciones o quistes intralesionales).

Los AENPCC y las metástasis, como se ha comentado con anterioridad no son masas de tipo melanocítico, pero se introdujeron en el presente estudio por ser una serie de casos consecutivos y por la importancia de la BMU en el diagnóstico diferencial de estas con el melanoma. Los adenomas suelen ser lesiones no pigmentadas en biomicroscopía, aunque pueden presentar cierto grado de hiperplasia del ECP circundante, dando la sensación en ocasiones de ser una masa melanocítica pigmentada o amelanótica. Si son AEPCC esa pigmentación es mucho más llamativa, siendo el diagnóstico diferencial más importante el melanoma melanótico. La BMU es muy característica en los adenomas de cuerpo ciliar al presentar una imagen de masa típicamente redondeada localizada en el cuerpo ciliar, con una reflectividad moderada-alta y regular, que suele preservar las estructuras adyacentes, con muy poca o

ninguna penetración en la coroides. Pueden crecer en algún momento evolutivo, siendo entonces imprescindible descartar el diagnóstico de adenocarcinoma o melanoma amelanótico. Las metástasis clínicamente muestran un crecimiento muy rápido en el tiempo. Pueden presentar diferentes coloraciones, aunque suelen ser amelanóticas, y pueden dar signos de inflamación, hemorragias, pseudohipopión, glaucoma, etc. En la BMU los signos incluyen la configuración de su estructura interna irregular, con alteración importante de la estructura iridiana circundante, cuando afecta a la misma, y sobre todo crecimiento documentado. Suelen verse ya en la primera consulta con tamaños importantes precisamente por su rápido crecimiento.

En el caso de las lesiones quísticas estromales, el diagnóstico según los criterios biomicroscópicos era más complejo, porque una masa nodular, con estrechamiento de la cámara anterior, con o sin cambios en la coloración del iris pueden ser las características descriptivas de diferentes tipos de masas retroiridianas. Sin embargo, los criterios ecográficos son clave al verse claramente que el estroma normal del iris se encuentra desplazado por dicha cavidad hipo/hiperecogénica en los quistes. Los quistes de EPI son lesiones que por biomicroscopía se pueden visualizar siempre que se encuentren en el borde pupilar, o en la zona media del iris tras dilatación. Si se encuentran en la periferia del iris o sulcus precisan la BMU para el diagnóstico diferencial con un *iris plateau* primario. En estos casos suelen ser quistes múltiples, multilobulados y de pequeño tamaño. Se consideran múltiples cuando son más de 2 o 3 quistes.[145]

5.1.5.4.6. Estudio metastásico tras el diagnóstico de una masa maligna

Tras el diagnóstico de melanoma maligno se debe realizar un rastreo metastásico que, en el caso de la URQTIA, se lleva a cabo por parte de los propios oftalmólogos. Aunque las metástasis por melanoma de iris son poco frecuentes, con unas frecuencias en la literatura entre el 3-5%,[107,206] la frecuencia varía según el tipo celular, siendo de 0 en los melanomas fusiformes tipo A (que actualmente ya no se consideran masas malignas tras la revisión de la clasificación de Callender), de hasta un 10,5% en melanoma de celularidad mixta, y del 6,9% en los epitelioides.[206] Los factores de riesgo para metástasis estudiados por Shields *et al*[207] fueron

un aumento de la PIO, presencia de extensión extraescleral y en el estudio multivariable, la presencia de un mayor grosor tumoral. El hígado suele ser el primer órgano en frecuencia en la enfermedad metastásica y con frecuencia es el único órgano afectado, aunque en casi la mitad de los casos otros órganos pueden verse afectados junto al hígado; como los pulmones 24%, hueso 16% y piel 11%. Este rastreo metastásico incluye imagen hepática, sea la ecografía si se puede visualizar correctamente la arquitectura del parénquima hepático o RMN abdominal si existe obesidad, que dificulta la visualización por ultrasonidos, o si se diagnostica ecográficamente alguna lesión que precise una visualización más detallada para el diagnóstico diferencial. Se debe tener en cuenta que la prevalencia del hemangioma hepático en la población general es de hasta un 20% entre los 30 y los 50 años, pudiendo estar muchos de ellos asintomáticos.[208–211] Se puede realizar una imagen pulmonar, como la radiografía simple en pacientes asintomáticos o RMN tóraco-abdominal en pacientes de alto riesgo o con sintomatología específica en órgano diana. Una analítica sanguínea con un perfil hepático y marcadores como el CEA y el CA 125 también están indicados. Se podría realizar un PET si existe sintomatología ósea que lo sugiera o una biopsia si las pruebas de imagen no son lo suficientemente sugestivas de metástasis y se precisa hacer una comprobación anátomo-patológica. En la URQTIA, cuando la analítica o las pruebas de imagen hepáticas se encontraron alteradas, se realizó una derivación al servicio de oncología médica, para completar el estudio y realizar el tratamiento de las metástasis cuando era posible, como por ejemplo, una hepatectomía parcial en metástasis hepáticas únicas accesibles o inmunoterapia.[212]

5.1.5.4.7. Clasificación de los melanomas según su localización

La clasificación de los melanomas de iris (o cuerpo ciliar) se realiza mediante la clasificación TNM (tumor, nódulo, metástasis). La clasificación del COMS en cuanto al tamaño en pequeños (menos de 3 mm de altura), medianos (< 10 mm de altura) o grandes (si más de 10 mm de altura) no es posible en los melanomas de iris porque estas masas no fueron analizadas en el estudio COMS, por lo que la aplicabilidad de estos criterios en los melanomas de iris sería una generalización no probada del

COMS y posiblemente erróneas por los pequeños tamaños que suelen presentar. Sin embargo, la clasificación TNM (edición 8º, Tabla 8)[195,213] en función de la extensión de la masa permite estratificar los melanomas de iris (o cuerpo ciliar) en 4 estadíos con diferentes apartados que se correlacionan con el pronóstico y con tasas de supervivencia. La clasificación TNM, aunque es una clasificación muy extendida a nivel de la disciplina de la oncología médica, tiene una aplicabilidad limitada en el campo de la oncología ocular, puesto que la diseminación metastásica en el melanoma uveal es fundamentalmente hematógena, sin afectación de los ganglios linfáticos locoregionales, por lo que el principal factor a valorar es la T. Para el estudio de la T se valora la extensión en husos horarios del iris, la invasión del cuerpo ciliar o extraescleral y la presencia de glaucoma asociado en el caso de los melanomas de iris (sección 3.9.1.). En los melanomas de cuerpo ciliar se valora el tamaño en mm (sección 3.9.2.). La M se evalúa como Mx si no se puede valorar, M0 si no existen metástasis a distancia o M1 si están presentes y se pueden gradar según el tamaño de estas, aunque invariablemente la presencia de metástasis sitúa al melanoma en estadío IV, con una supervivencia muy pobre. Khan *et al*.[135] evaluaron a 131 pacientes con melanoma de iris utilizando la clasificación AJCC de melanoma de iris para agrupar datos internacionales de ocho centros de cáncer en seis países para las características clínicas y patológicas del melanoma de iris en cada etapa. El estudio reveló que la prevalencia de tumores de iris T1, T2, T3 y T4 es del 56%, 34%, 2% y 1%, respectivamente. Clínicamente encontraron que la mayoría de los tumores presentaban pigmentación melánica y en los cuadrantes inferiores del iris.[135]

5.1.5.4.8. Necesidad de biopsia en oncología ocular

Aunque en la oncología médica es impensable el diagnóstico de la masa tumoral sin una confirmación anatomopatológica previa al tratamiento, en el melanoma intraocular, la experiencia del Oncólogo Ocular, con las pruebas oftalmológicas descritas, permiten el diagnóstico en la inmensa mayoría de los casos, sin la necesidad de la biopsia diagnóstica. Las características clínicas y ultrasonográficas, así como el crecimiento demostrado de la masa permiten una exactitud del diagnóstico hasta en el 99,7% de los casos que poseen confirmación histológica, según

los múltiples estudios del COMS.[214] Sin embargo, se realizan en ocasiones biopsias con dos finalidades principales:[215] las biopsias diagnósticas para esos casos en los que existe duda diagnóstica o por demanda del paciente, porque precise la confirmación anatomopatológica previo iniciar el tratamiento; o las biopsias pronósticas, donde lo que se busca es el análisis cromosómico y genético con el fin de determinar el pronóstico del paciente y personalizar el intervalo de seguimiento en el rastreo metastásico. En el presente estudio se realizaron 3 biopsias diagnósticas, y se analizaron las muestras anátomo-patológicas de 7 pacientes en total: 3 tras la realización de iridociclectomías, 2 en el *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)*, sin acceso a los informes y 2 tras enucleación. Las muestras fueron estudiadas por el Servicio de Anatomía Patológica para caracterizar el tipo celular y clasificar los melanomas como epitelioides, fusiformes o mixtos, así como estudiar la vasculatura, la presencia de cuerpos mitóticos, de tejido linfocitario tumoral, de necrosis tumoral y positividad para marcadores moleculares de proliferación como Mib-1 y p53 que pueden estar en relación con la agresividad del melanoma uveal y por lo tanto también podrían ser considerados a la hora de establecer el pronóstico de estos tumores. No se hicieron otros estudios cromosómicos en estos pacientes.

5.1.5.4.9.Protocolos establecidos en la URQTIA

–Los *protocolos de seguimiento* comenzaban con la derivación del paciente a la URQTIA por parte de un oftalmólogo ante una masa sospechosa. En la URQTIA se les realizaba una anamnesis dirigida y un estudio oftalmológico completo que permitía detectar los factores de riesgo de malignidad descritos por Shields *et al*,[131] que dirigirían la frecuencia de las revisiones (generalmente, si un criterio de malignidad, revisión semestral y si dos criterios de malignidad, revisiones trimestrales). En caso de que la masa tuviese 3 o más criterios de malignidad o demostrase crecimiento documentado, se diagnosticaría de masa melanocítica maligna y se indicaría el tratamiento (Figuras 40 y 87).



Figura 87: protocolo de seguimiento tras el diagnóstico.

–Los pacientes fueron evaluados tras las cirugías al día siguiente, a la semana y al mes, seguidos de revisiones trimestrales el primer año y semestrales posteriormente. En algunos casos, y teniendo en cuenta las características de la URQTIA, que recibe pacientes de diferentes áreas sanitarias, se ofreció el alta al paciente tras la estabilización y control de la masa, para poder seguirse en su área sanitaria. Se dieron también de alta a los pacientes con efélides y a los pacientes con nevus sin signos de riesgo que se han revisado de manera semestral durante 2 años, siempre que se revisen en su oftalmólogo con carácter anual.

5.1.5.4.10. Consideraciones en el estudio estadístico

El análisis estadístico de la presente tesis doctoral se realizó en diferentes etapas.

En una primera etapa descriptiva se clasificaron las variables a estudio en cualitativas (nominales u ordinales) y cuantitativas (discretas o continuas). Se consideraron variables cuantitativas la edad al diagnóstico (continua), el número de revisiones (continua), el tiempo de seguimiento de las lesiones (continua), la MAVC (discreta) y sus cálculos intermedios como la diferencia de MAVC entre el inicio del seguimiento y el fin del mismo (continua), la PIO (continua) y sus cálculos intermedios como la diferencia de PIO entre ambos ojos (continua), y las mediciones de la longitud horizontal y vertical y la altura horizontal y vertical (continuas). El resto de las variables analizadas se consideraron cualitativas.

–*Análisis univariante*: en el análisis univariante inicial se estudió la normalidad de las variables cuantitativas continuas (en este caso, grupo de pacientes con patología benigna y maligna), mediante pruebas como *Shapiro-Wilk*, que se considera la prueba de elección en STATA para el estudio de la normalidad. Como punto a debatir en la aplicación de

esta prueba de bondad de ajuste es que en ocasiones no es la más eficaz en el caso de muestras que presenten muchos datos con el mismo valor, como puede ser este caso. Sin embargo, otras pruebas de bondad de ajuste para el estudio de la normalidad, como la de *Kolmogorov-Smirnov* muestran poca sensibilidad para analizar muestras que tienen datos extremos, por lo que tampoco sería la prueba de determinación de la normalidad de la distribución de los valores en la muestra. Se valoró la realización de la transformación de las variables para conseguir variables de distribución normal, pero finalmente se descartó esta posibilidad, porque los resultados obtenidos con las pruebas no paramétricas fueron satisfactorios, a pesar de ser más conservadores y poseer menor poder estadístico. Las variables cuantitativas (no normales) se expresaron en medianas con el RI, dado que al ser en muchos casos muestras de distribución asimétrica, aporta más información que la media con su intervalo de confianza. Las variables cualitativas se describieron mediante tablas de contingencia.

– *En el análisis bivariante* se compararon las diferencias entre las masas benignas y malignas. Al disponer de un número suficiente de pacientes con lesiones benignas y malignas, se realizaron comparaciones entre los signos estudiados para buscar asociaciones estadísticamente significativas. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 como es habitual en el estudio de variables biológicas. Los valores de MAVC iniciales y finales eran muy asimétricos, con varios valores extremos, lo que puede ser una limitación a la hora de valorar esta variable ya que la prueba de normalidad puede ser no muy sensible en variables con problemas en las colas. De todas formas, se debe destacar que las diferencias de MAVC inicial y final entre las lesiones benignas y malignas, no son clínicamente relevantes y tienen grandes desviaciones estándar que indican la gran variabilidad en los resultados, ya que estamos hablando de diferencias de 0,0 líneas de Snellen en pacientes con patología benigna y maligna, con unos rangos intercuartílicos de -0,4 a 0,1 líneas en pacientes con patología maligna y de 0 en los pacientes con patología benigna, que no es clínicamente relevante.

Con relación al estudio bivariante en las variables cualitativas, como la condición para la realización de pruebas exactas de Fisher es que las frecuencias teóricas incluyesen frecuencias inferiores a 6, o que las sumas de los marginales del conjunto de los datos fuesen muy desiguales, se

realizaron estos análisis sólo con pruebas exactas de Fisher, ya que el grupo de pacientes con patología benigna, con n=89, era muy diferente al grupo de pacientes con patología maligna, con n=21. Las variables cuantitativas normales se expresaron como medias con desvisación estándar (DS) y las no normales se expresaron en medianas con el RI. Las variables cualitativas se describieron mediante tablas de contingencia donde se especificaron sus valores absolutos y porcentajes relacionados con los grupos de pacientes con benignidad o malignidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La presente tesis doctoral pretende describir las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica estudiadas de manera consecutiva mediante fotografía y BMU en una Unidad de Referencia, como la URQTIA a lo largo casi 30 años (desde enero de 1978 hasta el 31 de diciembre del 2016,) y comparar las diferencias entre las masas benignas y malignas, así como describir las principales masas que se encontraron a lo largo de este largo período en el diagnóstico diferencial. Por ello, se han separado los resultados en varias secciones: dos secciones son básicamente descriptivas, analizando las características de cada una de estas masas diagnosticadas y seguidas en la URQTIA, las masas benignas y las masas malignas; y una es comparativa, analizando las diferencias entre las masas benignas y malignas mediante biomicroscopía y BMU.

El orden de aparición de los resultados difiere del orden en el que se detallará la discusión, porque para comprender la muestra que se estaba estudiando se prefirió dar los resultados primero el conjunto de la muestra y realizar las comparaciones oportunas, aprovechando para presentar las variables a analizar, ejemplificándolas con las ilustraciones de fotografía con lámpara de hendidura y BMU. Seguidamente, se realizó la descripción detallada de cada grupo de masas según su naturaleza: benigna o maligna. Sin embargo, para realizar la discusión, se prefirió empezar con las descripciones de cada grupo de masas, para destacar los aspectos más importantes de cada una de ellas, pasando posteriormente al estudio comparativo entre lesiones benignas y malignas, puesto que, además de ser considerado como la parte más relevante de la tesis doctoral, permite el resumen de los hallazgos presentados a lo largo de esta.

5.2.1. Discusión de las masas benignas

5.2.1.1. Lesiones tipo quísticas

Los quistes primarios de iris son una entidad infrecuente. Sin embargo, pueden ser fácilmente confundidos con masas de iris o cuerpo ciliar, por lo que es fundamental familiarizarse con sus características. En el presente apartado de la tesis doctoral se encontraron diferentes tipos de lesiones quísticas (Tabla 66).

El diagnóstico de este tipo de lesiones suele suceder de manera casual durante la visita oftalmológica dado que, por lo general, no son lesiones que se puedan apreciar a simple vista. En el presente estudio el 100% de las lesiones fueron diagnosticadas en la consulta oftalmológica, siendo un 91,7% de ellas asintomáticas al momento del diagnóstico.

Shields *et al*[7,144] realizaron una revisión y estudio de todas las lesiones sólidas y quísticas del iris, encontrando que las lesiones quísticas se corresponden con el 21% de todas las lesiones iridianas. Esta cifra coincide con el 23,3% descrito por Conway *et al.*[90] Sin embargo, se han reportado cifras más variables, como el grupo de Augsburger *et al*[146] con un 14,83%, o el de Kunimatsu *et al*[216] cercanas al 55%. En el presente estudio se encontraron lesiones quísticas en un 10,9% de los pacientes estudiados, un porcentaje levemente menor a los descritos anteriormente.

Shields *et al* clasificaron a las lesiones quísticas del iris en primarios y secundarios, así como según su edad de aparición en congénitos o adquiridos (Tabla 121).[7,144]

Tabla 121: Clasificación de los quistes de iris y cuerpo ciliar

Quistes primarios	Quistes del EPI	Centrales De la zona media Periféricos	
		Disgregados	Cámara vítrea Cámara anterior
	Quistes estromales	Congénitos Adquiridos	
Quistes secundarios	Epiteliales	Postquirúrgicos Postraumáticos	
	Perlados		
	Inducidos por fármacos		
	Parasitarios		
	Secundarios a tumores intraoculares	Meduloepitelioma Melanoma uveal	

En la presente tesis se encontró un porcentaje de lesiones neuroepiteliales superior al resto de quistes (83,33%), que coincide con la cifra hallada en otros estudios.[145,146,151] Dentro de las lesiones quísticas neuroepiteliales se incluyeron todos los quistes de cuerpo ciliar, a pesar de que, más que en el epitelio, alguno se encontraba en el estroma del cuerpo ciliar, por facilitar la descripción de los datos (pacientes Q2, Q4, Figura 76H).

Tabla 122: Características de las publicaciones más importantes descritas en la literatura con respecto a los quistes asociados a tumores

ESTUDIO	N	BMU	TIPO	CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN
Marigo *et al*[145]	118	Si	92,6% epiteliales: -83,3% neuroepiteliales -9,3% asociados a uveítis 6,5% implantacionales 0,9% cavitaciones	Ovales o redondos Pared fina Hipoecogénicos 38% multiquísticos	-Sulcus (74,2%) -*Pars plicata* (14%) -*Pars plana* (6,8%) -Iris (5,0%)
McWhae *et al*[150]	73	Si	Estudiaron quistes EPI múltiples y bilaterales	Complicaciones: CF, G.	Iris
Kuni-matsu *et al*[216]	116	Si	Lesiones en CC	54.3% sujetos sin patología CC.	TI en CC
Lois *et al*[143]	234	Si	Estudio quistes EPI. -78% periféricos visualizables BMC y + frec. mujeres (69%)).	Complicaciones: Subluxación cristalino (1%), Iritis (1%), CF (2%), G (2%), CE (4%).	-Centrales: 3% -Zona media: 21% -Periféricos: 73% -Dislocados: 3%
Shields *et al*[144]	768	No	21% de los tumores de iris poseían quistes		-
Augs-burger *et al*[146]	39	Si	39 quistes en 263 pacientes (14,83%) -71% neuroepiteliales -7,4% implantacionales -15,4% asociados a tumores (7,4% cavitaciones)		Iris y cuerpo ciliar
Conway *et al*[90]	30	Si	30 quistes en 130 pacientes (23,1%). Cavitaciones en un 28,6% de masas malignas		Iris y CC Centrales: 6,7% Zona media: 20% Periféricos: 73,3% Más frec.: en TI
Sidoti *et al*[217]	52	Eco-B			31% en TI
Pedro Aguilar *et al*[151]	13	Si	92,3% EPI 7,7% estromales	Complicaciones: 15,4% G, 7,7% discoria	76,9% periféricos 69,2% 2-5 horas
Tesis	12	Si	10,9% de las masas eran quísticas.	No	58% sulcus 25% CC 8,3% perlado 8,3% estromal 8,3% EPI

N: número de sujetos en el estudio; CC: cuerpo ciliar; CF: catarata focal; G: glaucoma; CE: contacto endotelial; TI: temporal inferior.

Kunimatsu *et al*[216] sugieren que tanto el número de los quistes como su diámetro decrecen con la edad. En nuestra serie podemos ver como las lesiones tipo quístico tienen una presentación en la edad adulta temprana, a los 41,62 años, y con una predominancia del sexo femenino, que coincide con los estudios de Kunimatsu *et al*[216] y de Lois *et al*[143] o Pedro-Aguilar *et al*.[151]

En el estudio de Conway *et al*[90] un 70% de las lesiones quísticas fueron derivadas como melanomas. En el presente estudio el 41% de las lesiones quísticas fueron derivadas con un diagnóstico correcto y un 25% fueron derivadas para el despistaje de otras posibles asociaciones. Un paciente fue derivado para descartar causas secundarias de glaucoma de ángulo cerrado (Q11), que dio lugar al diagnóstico de un pseudo iris en meseta con cierre angular secundario a los quistes de sulcus; y otro paciente fue derivado para descartar la presencia de una melanoma uveal en un paciente con neurofibromatosis tipo I, dado que se ha descrito su asociación[29] (Q12). Este despistaje fue negativo pero conllevó el diagnóstico de quistes de sulcus. Se debe destacar que en el presente estudio no se encontraron alteraciones importantes de la PIO, presentando los pacientes una PIO de 12 mmHg de mediana (RI: 10-15 y rango: 10-18 mmHg) y sin diferencias clínicamente relevantes o estadísticamente significativas entre las presiones de ambos ojos.

A pesar de que la sospecha de una lesión quística iridiana comienza con el examen en lámpara de hendidura, se deben realizar pruebas de imagen específicas como la BMU para el estudio en profundidad de estas lesiones y su seguimiento.

5.2.1.1.1. Signos biomicroscópicos de las lesiones quísticas del iris

Se deben sospechar lesiones quísticas retroiridianas ante sutiles elevaciones de la cara anterior del iris, que alteren la profundidad de la cámara anterior del mismo.

Cuando los *quistes de EPI* son pupilares, se puede analizar su estructura mediante visualización directa, siendo de un color marrón compatible con el del EPI. Cuando son periféricos y voluminosos, si existe dilatación completa, se puede observar también el margen de las lesiones

con una lente de tres espejos. Son los más frecuentes, como sucede en la presente serie.

Los *quistes del estroma del iris* pueden parecer como vesículas de superficie suave, con una masa translúcida en el estroma del iris y, ocasionalmente, como un nivel de detritos en el contenido del quiste. Además se pueden manifestar como corectopia y ectropión uveal.[218] Suelen representar alrededor de un 15% de los quistes primarios de iris, aunque en esta serie se encontraron en un 8,33% de los pacientes estudiados por lesiones quísticas.

Los *quistes perlados* se pueden visualizar como lesiones sólidas, opacas y blanquecinas. En la presente serie también encontramos sólo un caso que representa un 8,33% de todas las lesiones quísticas estudiadas

Los *quistes parasíticos* o algunos *quistes de EPI* pueden flotar libremente en cámara anterior o cuerpo vítreo.

Los *quistes epiteliales* se desarrollan a partir de células epiteliales de la superficie ocular que se introducen en la cámara anterior a través de una herida quirúrgica o tras un traumatismo penetrante y se observan como una capa de epitelio cubriendo el endotelio y las estructuras intraoculares del segmento anterior o conformando un quiste.

Determinados estudios como los de Conway *et al*[90], Sidoti *et al*[217] y Kunimatsu *et al*[216] encontraron una tendencia a la localización de los quistes en temporal inferior en hasta un 31% de los pacientes.[217] En el presente estudio no se observó una predilección por ningún área, aunque el 25% presentaban afectación del cuadrante temporal inferior y otro 25% afectación en 360º.

A nivel biomicroscópico en el presente estudio se observó una protrusión en el iris de hasta en un 83,3% de las lesiones, aunque fuese de manera sutil. También se pudo observar un cierre focal asociado a la lesión en un 41,7% de las lesiones, y se pudo visualizar el color marronáceo compatibles con el color del EPI a través del estroma del iris en el 8,3%. Ninguna lesión presentaba los clásicos signos de malignidad como sangre, afectación difusa o tracción del borde pupilar, aunque la edad menor a 40 años y la afectación de áreas inferiores sí fueron frecuentes, ya que con características comunes de lesiones malignas o lesiones quísticas. Se ha observado catarata focal asociada a la lesión en un 25% de los casos,

aunque esta complicación ya se ha descrito en otras series de quistes de segmento anterior.[143,150]

5.2.1.1.2. Signos en la BMU de las lesiones quísticas de iris

Dado que no todas las lesiones quísticas de iris se pueden visualizar en la lámpara de hendidura, se hace imprescindible un medio de imagen como la BMU para su completo estudio. La ecografía, a diferencia de la luz infrarroja de la AS-OCT, permite un estudio anatómico de unos 4-5 mm de profundidad, sin interferencias por el pigmento del EPI, permitiendo estudiar estas lesiones con gran definición y analizando sus bordes y relaciones con sus estructuras vecinas.[6]

La mayor parte de los *quistes de EPI* se pueden visualizar en BMU como quistes de pared fina de alta ecogenicidad con un contenido hipoecogénico en su interior (Figura 76E, paciente Q10).[146,150,167] La ausencia de ecogenicidad interna permite un sencillo diagnóstico diferencial con lesiones sólidas malignas.[146,150,167] También existen quistes de EPI multilobulados, asociados a cierre angular y glaucoma. Su apariencia en BMU puede ser diferente, pues poseen paredes más gruesas, son más numerosos y son habitualmente bilaterales. Se pueden localizar detrás del iris y en el margen pupilar.

Los *quistes estromales* se encuentran desplazando el estroma del iris desde el interior. Se suele observar una pared gruesa y un contenido isoecogénico o hipoecogénico[145] (Figura 76B, paciente Q5).

Los *quistes perlados* ofrecen una imagen de media ecogenicidad. Suelen mostrar una disposición de la pared en tres capas de tejido: la capa externa tiene reflectividad intermedia y se corresponde con la capa epitelial del quiste; la capa intermedia se corresponde con la degeneración de las células epiteliales, el moco y los detritus; la capa interna es una capa hiperreflectiva que se corresponde con los detritos de la queratina y la cristalización del colesterol derivado de estas células de queratina (imagen 76C, paciente Q3).[152] Suelen ser unilaterales y solitarios.

Los *quistes epiteliales* provienen del epitelio corneal y se visualizan de manera redondeada o elíptica, con paredes gruesas de reflectividad media y

un interior anecogénica. En ocasiones, se pueden ver septos en su interior o partículas flotando en la cavidad quística.[130]

Los *quistes parasíticos*, como los quistes de la cisticercosis son móviles y se puede reconocer la cabeza del parásito protruyendo de la pared del quiste.

Sin lugar a dudas, la BMU es fundamental para el estudio de las lesiones quísticas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica. Shields *et al*[140] en estudios publicados en 1987 encontraron una prevalencia de los quistes mucho menor, de un 12%, pero no estudiaron dichas lesiones con BMU. Por ello, a medida que mejora la tecnología y mejora la resolución de las imágenes parece que se descubre que la presencia de quistes en el segmento anterior es mucho mayor de la esperada. La BMU en el presente estudio permitió estudiar la bilateralidad de este tipo de lesiones en un 50% (hasta un 85,7% en los quistes de EPI), incluso cuando no se había objetivado ningún signo por biomicroscopía. Nuestras cifras de bilateralidad son un poco mayores a las halladas por Conway *et al*[90] del 42%. Otros autores como Sidoti *et al*[217] encontraron un menor porcentaje de quistes (6,1%), pero usando ECO-B con immersión con copa de agua, que es una técnica que genera una imagen de menor resolución; y otros autores como Augsburguer *et al*[146] encontraron mayores cifras de bilateralidad rodando el 90%. Grupos como el de McWhae *et al*[150] precisamente recomiendan un estudio de los 360º del iris y el cuerpo ciliar en ambos ojos en pacientes donde se observan quistes múltiples en una exploración con BMU por cualquier otro motivo. Proponen la BMU como método de identificación del potencial de oclusión angular en estos pacientes para realizar un seguimiento personalizado adecuado, especialmente en pacientes en riesgo de desarrollo de glaucoma. Según ellos, los pacientes que presentan quistes en menos de una hora presentarían mínimo riesgo de desarrollo de patología glaucomatosa de ángulo estrecho, por lo que las revisiones periódicas no serían tan relevantes.

La BMU permite el estudio pormenorizado de la estructura entera del quiste, analizando el tipo de paredes y su contenido, permitiendo hacer el diagnóstico diferencial de manera muy precisa, así como su relación con las estructuras vecinas. Por ejemplo, se puede visualizar una estructura del EPI alterada tipo protrusión, por la deformación de la lesión quística hacia

adelante (hacia la cámara anterior). Cabe destacar que este tipo de protrusión es inversa a la que se observa en el melanoma de iris, donde la línea del EPI protruye hacia atrás (hacia el cristalino). Otros parámetros que se estudian mejor con la BMU son la presencia de cierre angular focal asociado a la lesión, que ocurre en el 75% de las lesiones estudiadas, frente al 41,7% observado con biomicroscopía (paciente Q10; Figura 76D-E donde no se observa un claro cierre angular focal por fotografía, pero donde se objetiva perfectamente tras el estudio con BMU) y la presencia de contacto endotelial del iris por presión de la lesión quística sobre éste, que puede ser observado en un 33,3% de las lesiones por BMU (Figura 76B). La BMU también permite localizar anatómicamente de manera precisa las lesiones quísticas; así, el 25% de las lesiones tienen una afectación exclusiva del EPCC, un 50% del sulcus, un 8,3% en EPCC y sulcus y el resto se encuentran en exclusiva en el EPI o estroma iridiano. Aunque múltiples trabajos[217] miden las lesiones quísticas de estas localizaciones, en el presente estudio no se cuantificaron, porque no se consideró que la medición fuese relevante a la hora de valorar la importancia clínica de los quistes o su diagnóstico diferencial con otras masas de posible naturaleza maligna, sino la estructura del ángulo.

5.2.1.1.3. Signos en AS-OCT en lesiones quísticas de iris

La OCT de segmento anterior muestra la deformación estructural del iris pero, dado que su longitud de onda no es capaz de atravesar la barrera del EPI, el estudio de las estructuras retroiridianas se ve dificultado, como ocurre con los quistes de EPI y sulcus. De ahí que tenga poco valor para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial. Sin embargo, permite el estudio del ángulo y es más accesible en las consultas de oftalmología general o glaucoma que la BMU, por lo que puede ser útil para el seguimiento de las posibles complicaciones como el glaucoma de ángulo cerrado o la evolución de la configuración del pseudo *iris plateau*.[101,102]

5.2.1.1.4. Quistes asociados a tumores

Las lesiones quísticas asociados a masas malignas se han estudiado ya anteriormente, destacando los siguientes estudios por el gran número de casos o su relevancia a nivel clínico (Tabla 122).

Se debe recordar que diversos tumores como los melanomas del iris o cuerpo ciliar o los meduloepiteliomas pueden mostrar imágenes quísticas en BMU, cavitaciones, pseudoquistes o quistes neuroepiteliales asociados.[87,90,92,113,115,167,169,204] Las cavitaciones (Figura 83Y) pueden deberse a un proceso de necrosis de la masa, a una hemorragia, o ser secundario a la producción de sustancias mucoproteináceas o fluido seroso por parte del tumor en el cuerpo ciliar, que simulan quistes de EPI periféricos o sulcus.[87,96,114,146] En la BMU se pueden observar como una imagen de quiste del epitelio pigmentario con paredes finas y centro hipoecogénico, sobre todo en los tumores de cuerpo ciliar. Cuando la cavitación es muy importante, el diagnóstico diferencial con quistes neuroepiteliales puede ser difícil, con el riesgo de retraso en el diagnóstico.[90] Otro tipo de quistes que deben diferenciarse de las cavitaciones son los vasos largos sanguíneos en los melanomas o AENPCC (Figura 82G) o los espacios de efusión supraciliar de los melanomas de cuerpo ciliar (Figura 83X).[95,146,169]

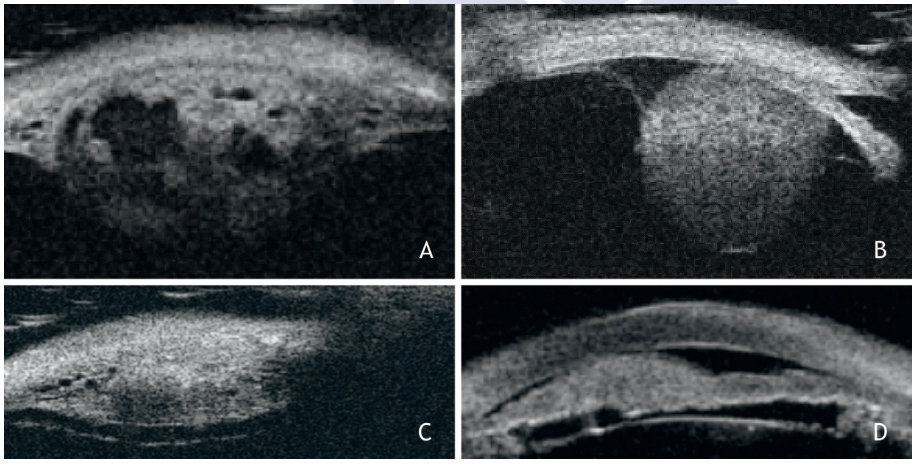


Figura 88: Diferentes tipos de lesiones quísticas asociados a masas: A: Cavitaciones intralesionales secundarias a necrosis o a formación de humor acuoso en el propio cuerpo ciliar en un melanoma de cuerpo ciliar y coroides. B: Minúsculos quistes puntiformes posiblemente relacionados con la vasculatura intralesional aumentada en un AENPCC. C: Efusión uveal asociado a masa coroidea tipo melanoma. Se observa también la vascularización reflejada en puntos hiper/anecogénicos en el interior de la masa y cavitaciones. D: Lesiones tipo quiste neuroepitelial por separación de las capas del EPI en un nevus de iris. Imágenes URQTIA.

Es importante considerar el meduloepitelioma en el diagnóstico diferencial por sus típicas cavidades quísticas en BMU. Se suele presentar como una masa de color rosado, pigmentada o no pigmentada, que puede incluso presentarse disgregada, flotando libremente en la cámara anterior, y se suele asociar también con un glaucoma neovascular de inicio. La edad de presentación del meduloepiteliomas suele ser la primera década de la vida como una masa no pigmentada.[96,112–115] La BMU suele ser una masa heterogénea, con una superficie irregular que contiene múltiples cavidades.[96,112–115]

5.2.1.2. Masas pigmentadas benignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica de tipo melanocítico

Este bloque de masas incluye el mayor número de pacientes, al ser las lesiones melanocíticas benignas, (efélides (3,6%), nevus (60%), y melanocitomas (3,6%)) las masas más frecuentes.

El seguimiento mediano de estos pacientes fue de 4,75 años (RI 1,7-8,9 años), especialmente debido al seguimiento de los nevus y melanocitomas, puesto que los pacientes bajo el diagnóstico de efélides fueron dados de alta.

La edad mediana al diagnóstico de estas masas fue de 52 años, más alta que la de los quistes (41,62 años) y menor que en los melanomas (65,49 años), lo que concuerda con los estudios previos.[145,200,206,207] Sin embargo, cabe destacar que la edad de los nevus de cuerpo ciliar es considerablemente mayor que la de las efélides, melanocitomas y nevus de iris (61 años *vs.* 49,3, 48,6 y 51,12 años, respectivamente). Se sabe que los melanocitomas se diagnostican a edades más tempranas,[104,139,219] que otras masas melanocíticas benignas, y que los nevus de cuerpo ciliar también presentan edades de diagnóstico más tardías, sobre los 59 años de media,[88,202] mientras que los nevus de iris se describen a los 51 años de media o 54 años de mediana al diagnóstico, como en el presente estudio (Tabla 71).

Se ha visto una mayor incidencia en el sexo femenino (74,32%), aunque no existe una mayor predilección por ningún sexo en estas patologías.[7,200]

Cabe destacar que en dos casos de nevus de iris existía un antecedente familiar de melanoma cutáneo, y en otro caso de efélide existía un

antecedente de melanoma conjuntival. Igualmente destaca la coexistencia de melanoma cutáneo en un paciente con nevus de iris y dos pacientes con nevus de iris y cuerpo ciliar. Una posible explicación a esta tendencia de diagnósticos de melanoma en diferentes localizaciones en pacientes con masas melanocíticas benignas de iris, cuerpo ciliar o coroides periférica es que estos pacientes podrían estar más concienciados o informados debido a los antecedentes familiares o personales que presentaban, por lo que podría aumentar su preocupación para contactar con un oftalmólogo, para que el oftalmólogo le diese mayor valor a estas lesiones y por tanto, derivarlos a la URQTIA para el diagnóstico diferencial. Dentro de los antecedentes personales destaca la presencia de hiperpigmentación cutánea ipsilateral en 4 pacientes de los 5 diagnosticados de melanocitosis oculodérmica. De los antecedentes oculares analizados en este grupo de pacientes, no hay ninguna otra patología que destaque por su frecuencia.

5.2.1.2.1.Efélides

Las masas melanocíticas benignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica con menor riesgo de transformación maligna son las *efélides*.

Estas masas se producen por un aumento en la cantidad de melanina en los melanocitos, a diferencia de los nevus que suceden por un aumento en el número de melanocitos.[130]

El diagnóstico previo más común por el que los pacientes con efélides fueron derivados a la consulta especializada fue el de nevus de iris (75%). El diagnóstico diferencial entre las masas melanocíticas tipo efélide y las tipo nevus son la infiltración del estroma y la posibilidad de crecimiento a lo largo del tiempo, que no suceden en el caso de las efélides (Figuras 77 B y D).[220] Además de la BMU, otra buena herramienta diagnóstica para la diferenciación entre estas dos masas pigmentadas es la OCT de segmento anterior, que en estas lesiones superficiales y pequeñas permite un buen estudio del estroma iridiano, que se encuentra no afectado en las efélides.[94,99,102] En estudios mediante OCT-A se ha visto que en las efélides no existe un aumento en la vascularización del iris de la zona afectada, y que su altura no suele sobrepasar las 50 μm. En cambio, los nevus iridianos suelen ser ligeramente más elevados (sobre las 70 μm).[124] En esta tesis doctoral no se han estudiado las masas con OCT. En la BMU las efélides

tampoco producen alteraciones en relación con el iris circundante, y sólo se pueden visualizar por un tenue aumento de la ecogenicidad (Figura 77B).[94]

En el presente estudio, las lesiones tipo efélides ocuparon menos de una hora de diámetro, sin alteraciones en la PIO, o en la MAVC. Aunque no se pudo objetivar una asociación con ningún color de iris en particular, en el 50% de los casos se diagnosticaron en iris verdosos, quizás por la mejor visualización de las efélides pigmentadas en comparación con el estroma claro (Figuras 77A, C), siendo más compleja la visualización en iris más similares a la coloración de la propia masa. Por definición, ningún caso presentó deformación del esfínter pupilar, presencia de vasos centinela o intralesionales, cierre focal angular, presencia de lesiones satélite, afectación del cuerpo ciliar o forma nodular clara. Ninguna lesión demostró crecimiento a lo largo del seguimiento. En el estudio por BMU las lesiones presentaban una mínima hiperecogenicidad sin alteración de las estructuras circundantes, lo que permite el diagnóstico diferencial con los nevus, que sí presentan una mayor hiperecogenicidad y las alteraciones biomicroscópicas y ultrasonográficas descritas. Tampoco se pudo visualizar la línea hipoecogénica superficial, alteraciones del EPI, presencia de cierre angular, de contacto endotelial, de quistes asociados o de extensión ultrasonográfica al cuerpo ciliar. Por las dificultades en la delimitación de la lesión, al ser muy similar al iris circundante, estas lesiones no fueron medidas por ecografía. Es importante destacar que recientes estudios han corroborado que la presencia de las efélides es un biomarcador de exposición solar,[221] por lo que se hipotetiza que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma uveal, aunque no se ha comprobado dicha asociación en la literatura científica.[222]

Las efélides se presentaron como masas melanocíticas estables, de pequeño tamaño (menos de 1 hora), marrones, planas, regulares en su forma y color, sin tracción del esfínter pupilar, cierre angular, extensión al cuerpo ciliar, vasos intra/perilesionales, o centinela, sin alteraciones en la línea del EPI y línea hipoecogénica superficial.

5.2.1.2.2.Nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

En el estudio de las masas melanocíticas tipo *nevus*, además de las características descriptivas básicas, lo más interesante es valorar los

criterios de riesgo de transformación a melanoma y la estabilidad de sus dimensiones a lo largo del tiempo.

El estudio de estas masas es el más amplio de todos los analizados en la presente tesis doctoral, por ser la patología más frecuente (exceptuando las efélides) y debido a que en ocasiones puede ser dudoso el diagnóstico diferencial con el melanoma uveal, dado lugar a la derivación a la URQTIA. Por ello, y debido a que este trabajo es una serie de casos consecutiva, este grupo de pacientes es el más extenso, con 66 masas clasificadas como nevus, que destacan por su gran variabilidad en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Así, clasificamos masas con características de benignidad y otras masas con algún factor de riesgo de malignización, pero sin demostrar crecimiento documentado significativo a lo largo del evolutivo, ni otra clínica de alerta como glaucoma melanomalítico, de ahí su clasificación como nevus, aunque seguido de manera más exhaustiva por considerarse "sospechoso".

Los nevus de iris son lesiones muy frecuentes que se pueden encontrar hasta en un 5% de la población general y su potencial de malignización es bajo.[121,122]

Dentro de este grupo de masas melanocíticas se analizaron un total de 49 nevus de iris (74,24% de todos los nevus), 15 nevus de iris y cuerpo ciliar (22,73%) y 2 de cuerpo ciliar y coroides (3,03%). De todos estos, el 24,24% se clasificaron como nevus en sector (n=16), el 9,09% de melanocitosis oculodérmica (n=6) y el resto fueron considerados nevus adquiridos.

El 60,6% de las masas melanocíticas benignas fueron detectadas en la consulta rutinaria, siendo sólo un 12,12% detectadas por autoexploración y un 16,6% por familiares o allegados. La cifra de detección de una masa melanocítica maligna por autoexploración fue mayor al doble (26,32%), ya que son masas más grandes, que permiten una mejor visualización. Las masas que afectan al iris son más fáciles de detectar por medio de terceras personas, mientras que otras masas más profundas en el cuerpo ciliar y coroides periféricas son más difíciles de diagnosticar y sobre todo de precisar su localización sin pruebas de imagen como la BMU, incluso por parte de un oftalmólogo general.

Ningún paciente experimentó pérdida de MAVC, presentando una mediana de MAVC de 1,0 Snellen al inicio del seguimiento (rango de 0,4-

1 líneas de Snellen) y de 0,9 Snellen al final del seguimiento, diferencias que no son clínicamente relevantes, ni estadísticamente significativas. Otros síntomas como fotopsias, miodesopsias o molestias sucedieron en un porcentaje menor al 4% y pueden ser justificados por procesos involutivos de la edad.

El nevus de iris típico suele ser una masa pigmentada, plana o ligeramente sobreelevada (normalmente, menos de 2 mm),[131] carente de vasos y muy bien delimitada en relación con el estroma circundante.[7,200] Su tamaño no suele sobrepasar los 4 mm de diámetro y, por lo general, no afecta al borde pupilar ni a la malla trabecular por lo que no suele producir alteraciones en la forma de la pupila ni glaucoma.[80] Se suelen localizar en las capas superficiales del iris, sobre todo en los cuadrantes inferiores, especialmente los adquiridos. Si embargo, a pesar de este patrón morfológico descrito más típico, los nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica pueden presentarse ocasionalmente como un grupo de patologías heterogéneo que incluyen masas melanocíticas pequeñas y bien circunscritas, grandes de altura variable, de morfología plana/difusa o nodular, mostrando incluso lesiones satélites o dispersión pigmentaria al iris adyacente, o glaucoma por diferentes motivos (glaucoma primario de ángulo estrecho, pseudoexfoliativo, pigmentario, etc. de manera coincidente).

Por ello, clasificar estas masas como benignas o malignas en una primera visita es complejo,[80,223] de ahí que la caracterización biomicroscópica y ultrasonográfica sea esencial.

–Variaciones a las características clínicas típicas encontradas en el presente estudio

Como se ha descrito ya, los nevus pueden variar entre sí en tamaño, forma y pigmentación.[7,131,144,163]

- *Variaciones en tamaño*: Los nevus pueden presentar un crecimiento lento típico a lo largo del tiempo, lo que hace la diferenciación entre benignidad y malignidad aun más dificultosa.[44] Sin embargo, un crecimiento substancial documentado suele ser el principal indicador de malignidad.[131] En el presente estudio 5 pacientes crecieron de manera significativa a lo largo de un período de observación de 18,44 meses, por lo que fueron clasificados como melanomas y tratados como

tales y ya no se incluyeron en este apartado de masas melanocíticas benignas. Otros dos pacientes referían crecimiento de la lesión, siendo uno de ellos una melanocitosis oculodérmica y refiriéndose al componente cutáneo, sin objetivarse crecimiento tras la realización de la BMU en ninguno de los dos pacientes.

Las dimensiones ultrasonográficas en el presente estudio variaron desde 1,37 a 9,32 mm en base vertical (mediana 2,44 mm; RI: 2,07-3,26 mm), de 0,98 a 10,93 mm en base horizontal (mediana de 2,66 mm; RI de 2,1 a 3,7) y de 0,55 a 3,26 mm en altura (mediana de 1,05; RI de 0,75 a 1,6 mm). Estas amplias variaciones en el rango de lesiones benignas son debidas a que los estudios de las mediciones se hicieron globalmente, incluyendo pacientes con nevus del iris, como los de Ota, que pueden dar lugar a bases horizontales muy elevadas, o nevus de cuerpo ciliar o de coroides, que dan lugar a mediciones mucho más alargadas en diámetro o altura. Sin embargo, si analizamos los rangos intercuartílicos, donde se encuentran representados la mitad de los valores de la muestra (los valores encontrados entre el cuartel 25 y el cuartil 75), vemos que estos no sobrepasan los 4 mm de base o los 2 mm de altura, como se espera de estas masas (hasta 3,7 mm de base horizontal (la mayor) o 1,6 mm de altura).

- *Variaciones en forma*: se presentan a continuación los porcentajes relacionados con la forma de los nevus, por biomicroscopía y BMU.

Tabla 123: Diferencias entre las caracterizaciones de las variables relacionadas con la forma según se analizasen con BMC o BMU

		BMC	BMU
Morfología	Nodular	43,94	63,67%
	Plana o difusa	54,55%	33,33%
	Masa	1,5	
Cierre angular focal		36,36%	34,84%
Extensión al CC		36,36%	24,24%

Se ha visto una mejor definición de la forma de los nevus tras el estudio con BMU, que permitió clasificar hasta un 63,67% de los nevus con forma nodular. Estas diferencias se pueden explicar debido a que la biomicroscopía permite analizar la cara anterior del iris y de los nevus que allí se presenten, pero la BMU permite analizar también su cara posterior,

así como las lesiones de cuerpo ciliar, que tienden a ser más abigarradas o tomar formas más diversas. Además de identificar mucho más fielmente su forma, la BMU permite valorar la afectación de cada una de las estructuras oculares, permitiendo disminuir el porcentaje de pacientes que por biomicroscopía presentaban afectación del cuerpo ciliar del 36,36% al 24,24%. Esto es posible porque la clasificación de afectación del cuerpo ciliar por biomicroscopía no siempre se puede hacer por visualización directa, incluso tras dilatación máxima, por lo que en muchas ocasiones se hace valorando signos indirectos, como la forma, dando lugar a una menor objetividad y por lo tanto un mayor margen de error (Tabla 3).

- *Variaciones en pigmentación y color*: los nevus de iris pueden no tener pigmento en su totalidad, como los nevus amelanóticos, o ser masas muy pigmentadas, como los melanocitomas.[80] La gran mayoría de las lesiones fueron clasificadas como pigmentadas, aunque casi un 10% tenían algún grado de componente amelanótico. Sólo el 19,69% de las lesiones presentaron una irregularidad en la tonalidad de la masa y un 9,09% vasos peri/intralesionales, aunque se evitó contabilizar los vasos propios de los nevus amelanóticos (Figura 79K) o los de los vasos radiales de los iris muy poco pigmentados (azules), visualizables sobre todo en pacientes de edad avanzada con iris más atróficos. Ningún paciente con nevus de iris presentaba lesiones satélites por visualización directa. Cabe destacar que se consideraron lesiones satélites solo a aquellas lesiones pequeñas que cambiaban en el seguimiento, aumentándose en pigmentación o en número; no a las efélides acompañantes o a los nevus más pequeños. Se debe recordar que los nevus con frecuencia están asociados a otros nevus más tenues o efélides (biomarcador de exposición solar).[221] Más de la mitad (56,06%) de las masas asentaban sobre iris de color marrón, siendo un cuarto de ellas azules y el resto verdes. Al ser los nevus lesiones más pigmentadas que las efélides, su diagnóstico es más sencillo incluso sobre iris muy pigmentados, de ahí que se encuentren proporcionalmente más en nevus marrones que en las efélides.

De la serie de nevus analizada en la presente tesis doctoral, más de un 80% de las lesiones poseían una coloración pigmentada (marrón), regular, sin vasos intralesionales o perilesionales asociados y sin lesiones satélite, con un cierre angular focal hasta en más de un tercio de los casos y con afectación del cuerpo ciliar en un cuarto de los casos. Más

de la mitad de las masas tipo nevus no sobrepasaron los 3,7 mm de base o los 1,6 mm de altura. También se debe destacar que la BMU permite analizar más eficazmente la forma de las lesiones y la afectación del cuerpo ciliar o coroides, pero no ofrece ventajas en relación con el estudio del cierre angular focal. Finalmente, la BMU permite estudiar otros signos exclusivamente ultrasonográficos como la normalidad de la estructura del EPI en casi dos tercios de los nevus, la presencia de línea hipoecogénica superficial en un cuarto de los nevus y la presencia de quistes asociados (el 15% de los nevus).

–Características clínicas de los nevus de iris diferenciadoras de melanoma de iris: regla ABCDEF

Shields *et al*[7] encontraron que hasta un 4% de todas las masas pigmentadas iridianas sospechosas derivadas a su unidad especializada crecían en 10 años, convirtiéndose en un melanoma de bajo grado.[131,224] En otros estudios anatomopatológicos, algunas masas sospechosas enucleadas finalmente se clasificaron como benignas: como nevus,[225] melanocitoma u otras lesiones de origen melanocítico,[226,227] lo que demuestra la gran dificultad en el diagnóstico diferencial en este tipo de masas.

Múltiples estudios identificaron las características de los melanomas de iris con el fin de diagnosticar precozmente estas lesiones y realizar un tratamiento temprano.[7,90,123,130,165,167,200,203,228] Sin embargo, la presencia de signos de riesgo para lesiones malignas "*per se"* no indica obligatoriamente la malignidad de la masa, como se describirá a continuación. Actualmente, los criterios más extendidos para estudiar esta posible transformación son los que se recogen en la regla ABCDEF descrita por Shields *et al*.[131]

- *Edad < 40 años (age)*: en el presente estudio, el 33,33% de los pacientes con nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (n=12) presentaban una edad menor a 40 años. Uno de ellos era un nevus sospechoso (N9) por presentar dos signos de riesgo: edad (37 años) y afectación al iris inferior, además de presentar una forma tipo masa, con línea del EPI irregular, pero se clasificó como nevus de iris por presentar una estabilidad en el tamaño a lo largo de 26 meses (dimensiones iniciales: 1,37 x 2,22 x 1,31 mm; dimensiones finales: 1,86 x 1,95 x 1,37

mm). Tres de estos 12 pacientes jóvenes eran melanocitosis oculodérmica, diagnosticados ya de nacimiento por pertenecer al área sanitaria de la URQTIA. La regla ABCDEF es menos útil en los pacientes con melanocitosis oculodérmica puesto que normalmente afectan desde la infancia (factor de riesgo), y a la región inferior, al afectar a todo el iris (factor de riesgo), además de poder interpretarse como afectación difusa si afecta a 360º (factor de riesgo), por lo que según este esquema deberían ser considerados melanomas, cuando no lo son (aunque tengan mayor riesgo de desarrollarlo).

- *Sangre (blood)*: ningún paciente con patología benigna presentó sangrados intracamerulares o intralesionales.

- *Localización inferior (clock):* Shields *et al*[7,131] cuantifican hasta en un 80% la localización de los nevus benignos predominante en cuadrantes inferiores del iris. En el presente estudio, el 65,15% de las masas sólo afectaban a un cuadrante del iris, siendo el inferior uno de ellos en el 80,30% de los pacientes con patología benigna, cifras que concuerdan con los hallazgos de Shields *et al*.[7,131] Se debe destacar que la presencia de la masa en cuadrantes inferiores es muy típica no sólo de la patología maligna, sino también de los nevus benignos por la exposición UV, por lo que se debe ser cauto a la hora de identificar la localización inferior como uno de los factores de riesgo de transformación a melanoma.

- *Configuración difusa (diffuse configuration)*: se encontró una configuración difusa en 5 pacientes con melanocitosis oculodérmica. Sin embargo, la terminología difusa puede no ser la más adecuada para definir este tipo de melanocitosis oculodérmica.

- *Ectropión uveal (ectropión)*: en el presente estudio analizamos la presencia de tracción del esfínter pupilar, más que la presencia de ectropión uveal por lo que, aunque suelen ir asociadas, sería inexacto sacar conclusiones de la asociación entre ectropión uveal y malignidad o benignidad con estos datos.

- *Márgenes imprecisos (feathery margens)*: ningún paciente con patología benigna presentaba márgenes imprecisos.

–Otras características importantes

- *Crecimiento*: ninguna de las 66 masas benignas presentó crecimiento documentado clínicamente relevante (mayor al 20% entre dos visitas semestrales) a lo largo del seguimiento. Los pacientes que presentaron crecimiento fueron estudiados en la serie de melanoma.

- *Glaucoma melanomalítico*: es un hecho muy raro en los nevus.[7,107,144] Un total de 12,12% de los pacientes (n=8) tenían diagnóstico de glaucoma bilateral, en principio, sin relación con la masa o considerable como melanomalítico.

–Afectación del cuerpo ciliar

Los *nevus de cuerpo ciliar* son difíciles de diagnosticar, de realizar diagnostico diferencial y de seguir a lo largo del tiempo, necesitando la BMU como técnica de imagen para su monitorización. Al contrario de lo que sucede con los nevus o melanomas en el iris, pocos estudios muestran la evolución o el manejo de los nevus exclusivamente del cuerpo ciliar[81–85] o, si lo hacen, están incluidos en las series de nevus de iris, sin diferenciarse claramente unos de otros. En el presente estudio, de todos los pacientes con nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, el 25,75% presentaban algún tipo de afectación primaria o secundaria del cuerpo ciliar.

Muchos estudios sobre nevus de cuerpo ciliar publicados en la literatura científica se basan en diferenciar los nevus más característicos o específicos como pueden ser los melanocitomas[53,60,64,86–90] o las características ultrasonográficas del cuerpo ciliar en la melanosis oculodérmica.[91] En un estudio se analizaron 6 nevus de cuerpo ciliar, 3 iridociclectomizadas bajo la sospecha de transformación maligna al presentar crecimiento documentado, siendo finalmente analizados como nevus fusocelulares; los otros tres pacientes se siguieron con visitas regulares donde se objetivó su estabilidad.[85] Diferentes series proponen signos clínicos como la presencia de vasos epiesclerales prominentes en el mismo cuadrante de la masa[85,92] masas multilobuladas,[85] subluxación del cristalino[92] o catarata sectorial,[92] glaucoma melanomalítico,[92] hipemas espontáneos,[92] invasión angular[92] y ocupación de más de un cuadrante,[92]

hipoecogenicidad de la masa,[85] y pulsación vascular intralesional[85] como signos sugestivos de malignidad en los nevus-melanoma de cuerpo ciliar.

De todos esos signos descritos, sólo se ha visto ocupación mayor a un cuadrante en el 23,5% de los nevus afectando al cuerpo ciliar (n=4), un cierre angular focal por biomicroscopía y por ultrasonografía en el 64,7%, estando asociado a glaucoma en un sólo caso (N22; 5,89%). Entre otros signos vistos por biomicroscopía destacan la tracción del esfínter pupilar (5,88%; n=1), y detectados por BMU la línea hipoecogénica superficial en el 17,6% (n=3) (siembre asociadas al componente de nevus de iris) y una ruptura de la línea del EPI en el 23,5% (n=4). Sin embargo, el dato más relevante para afianzar en el diagnóstico de nevus es que ningún paciente ha mostrado crecimiento significativo con el paso de los años.

Los nevus en esta serie se diagnosticaron a la edad media de 55 años, sin síntomas asociados o complicaciones en la exploración ocular. La mayor parte de ellos eran masas nodulares (los adquiridos) o planas o en sector (los congénitos), con aspecto pigmentado, aunque casi un 10% fueron amelanóticos. El cierre angular focal se diagnosticó en más de un tercio de los casos, al igual que la línea hipoecogénica superficial, y casi un 20% podían alterar la estructura pupilar. Un cuarto de ellos afectaba al cuerpo ciliar, presentando estos con mayor frecuencia una forma nodular y con menor frecuencia una línea hipoecogénica superficial. Sólo se objetivaron los quistes intra/perilesionales en el 15% de los nevus, sin encontrarse diferencias entre los de afectación del iris o cuerpo ciliar. La estructura del EPI fue con frecuencia normal, presentándose ruptura de manera excepcional. La mediana de la altura fue de 1,05 mm, estando el 75% de los nevus en dimensiones de altura menores a 1,6 mm.

– *Nevus con características clínicas distintivas*

Dentro de los nevus de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica se analizaron nevus que, aunque fueron analizados todos en conjunto, por sus características distintivas, pueden ser mencionados independiente como los nevus en sector (n=16), la melanocitosis oculodérmica (n=6) o los melanocitomas (n=4).

- *Melanocitosis oculodérmica*

La *melanocitosis ocular o melanocitosis oculodérmica* es una hiperplasia congénita de los melanocitos del tejido ocular. La melanocitosis oculodérmica o melanocitosis oculodérmica fue descrita por primera vez por Ota y Tanino en 1939[235] y es un hamartoma congénito de los melanocitos cutáneos que incluye la zona de inervación de la división maxilar del trigémino, produciendo una pigmentación de coloración azul - marronácea a lo largo de la distribución del dermatoma, incluyendo el ojo ipsilateral, la orbita ipsilateral y las meninges. La etiología es desconocida, aunque se postula como causa una incompleta migración de los melanocitos de la cresta neural hacia la epidermis durante la etapa embrionaria. En estos pacientes, el despistaje de glaucoma pigmentario[236] y del melanoma uveal[26,237,238] es prioritario ya que se ha estimado que 1 de cada 400 pacientes de raza caucásica con este tipo de lesión puede desarrollar un melanoma uveal durante su vida, en comparación con el riesgo de desarrollo de melanoma uveal de 6 de cada millón de habitantes.[237] Además, se ha calculado que entre los pacientes con melanoma uveal, la melanocitosis oculodérmica es hasta 33-35 veces más común.[239] También se ha visto que la melanocitosis oculodérmica es un factor de riesgo para presentaciones atípicas de melanoma uveal, como bilateralidad o multifocalidad,[240–242] inicio temprano,[243,244] presentación del melanoma en localizaciones menos frecuentes como el iris,[243,245] el nervio óptico,[246] la epiesclera[247] o la órbita.[248] En estos pacientes con melanosis ocular es fundamental el estudio mediante BMU, porque permite estudiar en profundidad la arquitectura del cuerpo ciliar, que se puede encontrar completamente afectado por la pigmentación y es más complejo de analizar por biomicroscopía. Velázquez-Martín *et al*[125] comprobaron que incluso en aquellos pacientes donde no existía hiperpigmentación de la coroides, se podía encontrar un aumento de la ecogenicidad (media-alta *vs.* media baja) y del grosor del cuerpo ciliar en relación con el ojo contralateral, o con la parte del iris no pigmentada, si la hiperpigmentación era sectorial (0,581 ± 0,058 mm *vs.* 0,475 ± 0,048 mm $p<0,001$).

En este estudio, ninguno de los pacientes con melanocitosis oculodérmica ha presentado glaucoma o signos de riesgo de transformación maligna del componente pigmentado, aunque se debe destacar que tres de estos pacientes eran menores de 5 años y que a veces

el glaucoma sucede en la edad adulta. Se debe realizar un seguimiento continuo de estos pacientes, de manera semestral o anual, dependiendo de los valores de PIO y de la intensidad de la afectación ocular. El correcto seguimiento mediante BMU de estos pacientes permite un diagnóstico correcto y precoz de un posible melanoma uveal, puesto que la incidencia se ve aumentada en los pacientes con melanosis oculodérmica o melanosis ocular.[26]

- *Melanocitomas*

El *melanocitoma de iris y/o cuerpo ciliar o nevus magnocelular hiperpigmentado,* primeramente descrito por Zimmerman,[249] es la última de las masas melanocíticas benignas tipo nevus que debe ser analizada independientemente por presentar unas características claramente distintivas. Los melanocitomas típicamente afectan a la cabeza del nervio óptico,[250] aunque también pueden afectar al iris, cuerpo ciliar, coroides o conjuntiva.[232] Son una variante de las masas tipo nevus, con características clínicas e histológicas bien diferenciadas. Jakobiec *et al*[107] analizaron una serie de ojos enucleados por diagnóstico de melanoma, y comprobaron que el 5% de los pacientes presentaban características histopatológicas de melanocitomas.

La edad media de diagnóstico en los melanocitomas es de 37 años (mediana 40 años)[139] en los de iris, 47 años en los de cuerpo ciliar[104] y los 50,9 años (idénticas medianas) en los de iris y cuerpo ciliar.[219] En el presente estudio la edad mediana de presentación se asemeja a la de las últimas dos publicaciones referenciadas, de 48,63 años (entre los 27 y los 74 años), aunque dos de estos pacientes referían la presencia de la masa desde la infancia y otra desde hacía más de 30 años. No se encontraron diferencias en cuanto sexo, aunque en las publicaciones citadas existe una predisposición hacia el sexo femenino (64%,[139] 65%[104] y 70,6%[219]).

Clínicamente, suelen ser lesiones muy pigmentadas, marrón oscuras o negras, elevadas en forma de nódulo, con una textura irregular superficial. Sus complicaciones suceden por procesos de necrosis,[251] que favorecen la aparición de siembras en el estroma o en el ángulo, y consecuentemente dan lugar a la característica forma de cráter en su superficie. Algunos autores defienden que el glaucoma ocurre secundariamente a la inflamación asociada a la necrosis, y no debido a la dispersión pigmentaria.[139] Esta teoría concuerda con los hallazgos encontrados por

LoRusso *et al*[104] que identificaron una invasión de las estructuras angulares en un 85% de los melanocitomas del cuerpo ciliar estudiados, encontrándose exclusivamente un incremento de la PIO en un 12%. En el presente estudio no se encontró ningún paciente con incremento de la PIO en el ojo afectado, ni diagnósticos previos de glaucoma, con una mediana de la PIO de 13,5 mmHg. Tampoco se vieron casos de inflamación intraocular o dispersión pigmentaria. La mitad de los pacientes presentaron afectación angular (50%), cifras que concuerdan con las de otros estudios (45%).[219] Todas las masas presentaron un color muy pigmentado, casi negro, excepto una que presentaba una coloración simplemente marrón oscura. No se encontraron masas grandes, ocupando todas ellas menos de dos horas. En cuanto a la localización, no se encontró una preferencia hacia ningún cuadrante, a pesar de que algunos estudios defienden una tendencia a la localización inferior, igual que otras lesiones que sí pueden tener una etiopatogenia relacionada con la luz solar.[139] No se encontraron lesiones satélite en el presente estudio, aunque en la literatura sí se contabilizó hasta un 26%,[139]41,18%[219] de lesiones satélite en el ángulo, 43%[139] en el iris o 17,6% en el endotelio.[219] Los melanocitomas de cuerpo ciliar son más complejos de diagnosticar, especialmente cuando son asintomáticos.[92,104,105,232] La morfología nodular-plana fue la más frecuente, aunque en un paciente se clasificó como con una conformación plana (MC3).

La presencia de ectropión uveal, corectopia, visualización de los vasos intra/perilesiones o catarata en sector son signos más característicos de los nevus o melanomas, mientras que la extensión extraescleral o el crecimiento documentado son más característicos de los melanocitomas o melanomas que de los nevus adquiridos.[139] En el presente estudio se corroboró esta premisa al no encontrarse tracción del esfínter pupilar, vasos intra/peri lesionales o catarata en sector en ningún caso, así como perforación escleral o crecimiento documentado. Sí se encontraron vasos epiesclerales dilatados, pero eran bilaterales, por lo que no se contabilizaron como tales al no asociarse a la masa. Shields *et al*[139] encontraron vasos centinela en el 15% de los casos, por lo que su presencia no debe confundir el diagnóstico, si el resto de las características son claras. La presencia de pigmento extraescleral en los melanocitomas realmente consiste en el paso de macrófagos liberados tras la necrosis de la

masa a través de un canal emisor.[252] Sin embargo, ante la posibilidad de extensión extraescleral se precisa una reconsideración del diagnóstico, con la realización de una biopsia para descartar un melanoma uveal, pues es cuasi patognomónico de este.[219]

En BMU también existen determinados signos definitorios de melanocitoma, como la presencia de una masa con bordes bien definidos y marcados,[138,219] con una ecogenicidad alta o media-alta,[138,219] que no produce invasión de las estructuras circundantes,[219] pero sí provoca una sombra acústica posterior característica que impide visualizar las estructuras posteriores, [219] La BMU vuelve a ser fundamental para documentar el crecimiento posible del melanocitoma.[139,233,253] En la mayor serie sobre melanocitomas, se evidenció crecimiento en el 23% de los pacientes a los 5 años y en el 49% a los 10 años.[139,252] Si esto sucede, de nuevo debe reconsiderarse el diagnóstico diferencial con melanoma, puesto que la transformación maligna es posible en el melanocitoma.[249] La mejor manera de documentar el crecimiento es mediante BMU. En el presente estudio, todas estas características ultrasonográficas fueron analizadas encontrando bordes bien definidos y respeto de la arquitectura circundante en todas las masas, reflectividad alta en 2 masas (Figura 81B y F) y media-alta en otras 2 masas (Figura 81D y H) y sombra acústica posterior clara en 3 masas (Figura 81B, D, H). La masa en la que no se objetivaba una clara sombra acústica posterior cumplía el resto de los criterios diagnósticos de melanocitoma y presentaba una muy alta ecogenicidad, por lo que fue considerada como tal (Figuras 81E y F). Ninguna masa presentaba una línea hipoecogénica, ni alteraciones en el EPI (en las lesiones en las que era valorable). Se objetivo contacto endotelial en 3 masas y cierre angular en 2. El melanocitoma que presentaba contacto endotelial sin cierre angular se justificó por su presentación nodular medial que favorece el contacto endotelial sin afectar al ángulo. Las dimensiones encontradas en el presente estudio fueron similares a las referenciadas en la Tabla 124 con un grosor de 0,92 mm y un diámetro mayor de 3,32 mm (rango 1,56-4,31 mm).

Tabla 124: Características biomicroscópicas y ultrasonográficas de los melanocitomas, nevus y melanomas

		Nevus	Melanocitoma	Melanoma
BMC	Forma	Variable	Nodular [139]	Variable
	Cráter	No[219]	Típica[219]	No[219]
	Coloración	Variable[219]	Muy pigmentada[219]	Variable[219]
	Dispersión pigmentaria	Raro	Posible	Posible
	Ectropión	24%[224]	6%[139]	44%[254]
	Vasos intrínsecos	20%[224]	0%[139]	43%[254]
	Catarata en sector	3%[224]	0%[139]	14%[254]
	Irregularidad en la masa			93%[254]
	Lesiones satélites	9%[224]	53%[139]	
BMU	Forma		Nodular[219] con bordes bien definidos	
	Invasión estructuras circundantes	No[219]	No[219]	Si[219]
	Reflectividad[219]	Media baja[219]	Media (11,8%), alta (70,6%)[219]	Media baja[219]
	Sombra acústica posterior	No[219]	Si[219]	No[219]
	Vascularidad intrínseca		No[139,219]	
	Disrupción de la línea EPI	Raro[219]	Raro[219]	Frecuente[219]
	Engrosamiento del CC	Posible[219]	Posible[219]	Posible[219]
	Dimensiones		Grosor: 1 mm (SD±0,5 mm) Diámetro mayor: 3,1 mm (SD±2,3 mm) [219]	
	Crecimiento	5% en 5 años[139]	23% en 5 años y 48% en 10 años[139]	Importante en 1er año[139]

Los melanocitomas fueron masas bien delimitadas muy pigmentadas que suceden con más frecuencia sobre de los 40 años de edad. Pueden provocar síntomas relacionados con los procesos necrosis interna (inflamaciones) y glaucoma. No suelen producir signos que se pueden observar en nevus adquiridos como tracción del esfínter pupilar o catarata focal, pero sí paso de pigmento al área extraescleral y un cierto crecimiento. La BMU, no sólo es clave para cuantificar dicho crecimiento en el tiempo, sino para detectar una masa hiperecogénica con una característica sombra acústica posterior.

–Importancia de la OCT-A en el diagnóstico diferencial de las masas melanocíticas benignas de iris y cuerpo ciliar

Hay pocos estudios valorando el papel de la OCT-A para el estudio de la red vascular y los efectos de su crecimiento en los tejidos circundantes. Teniendo en cuenta que la presencia de sangre en cámara anterior es uno de los signos descritos por Shields *et al*[131] el estudio de las masas iridianas con OCT-A podría ser prometedor.[124] Los nevus no deben tener vascularidad aumentada a diferencia del melanoma y las efélides deben ser avasculares.[124] Sin embargo, la vascularización de los nevus puede estar enmascarada por el pigmento iridiano, al igual que pasa con las mediciones de OCT, especialmente en los pacientes con afectación del cuerpo ciliar o en los iris más pigmentados. Otros estudios demuestran que en ocasiones la OCT-A puede ofrecer imágenes más analizables que la angiografía fluoresceínica, que realmente aporta poco en el diagnóstico de estas masas.[134] La OCT-A tampoco permite estudiar la fuga temprana de los neovasos.[134]

–Seguimiento de las masas melanocíticas benignas de iris y cuerpo ciliar

En cuanto al manejo de estas lesiones, se pueden seguir mediante observación periódica, realizar cirugía o radioterapia. Al tratarse de lesiones benignas, lo ideal sería el seguimiento mediante observación periódica cada 6 meses o 1 año, según el número de signos de riesgo (Figuras 40 y 87), siempre que no haya crecimiento documentado,[139] exista una elevación de la PIO o extensión extraescleral, puesto que se debería reconsiderar el diagnóstico ante la sospecha de melanoma. Se podría realizar una biopsia con fines diagnósticos o una resección local. Algunos grupos defienden el tratamiento quirúrgico precoz para evitar las complicaciones asociadas a estas lesiones.[104,105] Todas las lesiones presentadas en el grupo de masas melanocíticas benignas fueron simplemente observadas, aunque se debe destacar que en 5 masas inicialmente consideradas benignas aunque sospechosas hubo que reconsiderar el diagnóstico y fueron finalmente catalogadas como melanoma, por lo que se consideraron en ese grupo y se analizarán más adelante.

5.2.1.2.3.Otras masas benignas de cuerpo ciliar y coroides periférica: AENPCC

Otra de las lesiones que se estudiaron en este apartado de las masas benignas son los AENPCC. La inclusión de estas lesiones en este apartado es muy discutible por dos razones principalmente. La primera, que los AENPCC no son masas pigmentadas, como su nombre bien indica, puesto que suceden en el ECNP. Sin embargo, como son lesiones que ofrecen un diagnóstico diferencial muy importante con el melanoma de cuerpo ciliar amelanótico, y como la BMU ofrece unas imágenes con signos muy característicos para el diagnóstico diferencial, se ha decidido introducir en este bloque este tipo de masas. La segunda razón, muy generalizable en la oncología intraocular, es que el diagnóstico de los AENPCC es básicamente anatomopatológico, y que, aunque las características clínicas y la evolución de estas lesiones es sugestiva de AENPCC, muchos grupos de oncología ocular criticarían la observación periódica de estas masas con potencial maligno y con un potencial de crecimiento y complicaciones considerable. Sin embargo, del objetivo de la exposición de estos tres casos es destacar la importancia de la BMU en el diagnóstico de estas masas y en su seguimiento, y demostrar que pueden presentar estabilidad a lo largo del tiempo, y que por tanto, la observación debe ser considerada también como opción terapéutica.

El ENPCC puede dar lugar a neoplasmas congénitos, hiperplasias reactivas, hiperplasias relacionadas con la edad (adenoma de Fuchs) y neoplasias adquiridas.[80,117] Las neoplasias verdaderas adquiridas del ENPCC (adenomas y adenocarcinomas) son relativamente raras. La mayoría de los informes sobre neoplasmas del ENPCC son descripciones de casos individuales,[116,118,157,255–287] por lo general de departamentos de Patología Oftalmológica, y pocos grupos puramente clínicos tienen experiencia con más de un caso.[117,119,288–294] En la mayoría de la literatura, la masa se diagnostica clínicamente como un melanoma maligno de cuerpo ciliar tipo amelanótico, y el diagnóstico de tumor del ENPCC no se realiza hasta el análisis histopatológico tras la enucleación.[119,291,295] Shields *et al*[119] proponen el término de neoplasias adquiridas del epitelio ciliar no pigmentado tanto para los adenomas como para los adenocarcinomas, debido a que estos tumores pueden ser localmente agresivos. Por ello, opinan que su clasificación como masas benignas o malignas puede ser de

poca importancia práctica, al deber tratarse todos. Sin embargo, el curso natural de las neoplasias benignas adquiridas del epitelio del cuerpo ciliar no es bien conocido, ya que estas lesiones generalmente se tratan quirúrgicamente por varias razones: estas lesiones pueden crecer, dificultando el diagnóstico diferencial con el melanoma amelanótico del cuerpo ciliar; o también pueden complicarse con signos inflamatorios, PIO alta o dislocación de la lente o catarata. Por otro lado, las biopsias diagnósticas son difíciles de interpretar, por lo que un tratamiento quirúrgico garantiza un tejido suficiente para que el patólogo confirme el diagnóstico. Teniendo en cuenta que no tienen tendencia a metastatización, en la URQTIA, se ha defendido en estos tres casos la observación periódica de estas masas mientras no demuestren alguna complicación, dado que el tratamiento quirúrgico tampoco está exento de riesgos. Por ello, la BMU juega un papel fundamental en el diagnóstico diferencial y en el seguimiento.

Un *AENPCC* se suele diagnosticar a los 45 años,[119] aunque en el presente estudio la edad media de diagnóstico fue bastante más alta, a los 66,33 años (mediana 68,1 años; RI: 51,9-79,4)). Estas diferencias en la edad en relación con otras publicaciones pueden deberse al pequeño número de pacientes de esta muestra, que no permite realizar inferencias a la población general. En la literatura no se ha encontrado una predisposición para el sexo o la raza, tendencia que se mantiene en este estudio.[119] El paciente puede ser asintomático o presentar una pérdida visual indolora.[119] En el presente trabajo los dos pacientes estaban asintomáticos y uno presentaba una disminución de la MAVC por la subluxación del cristalino y catarata focal. Las masas fueron detectadas en la consulta rutinaria de oftalmología como un hallazgo casual. Biomicroscópicamente, la masa ciliar generalmente es no pigmentada, blanquecina o de color marrón claro, y a menudo tiene una superficie irregular o multilobulada.[119] En el presente estudio dos masas eran prácticamente amelanóticas (paciente A2 y A3), aunque una tercera tenía cierto grado de pigmentación (paciente A1). Esta pigmentación tampoco es típica por lo que se consideró también el diagnóstico de un AEPCC. Estos tumores, son típicamente confundidos con los melanomas pigmentados. Shields *et al*[294,296] y Chang *et al*[297] observaron algunos de estos pacientes en una serie de AEPCC, siendo algunos de ellos estables. La mayoría de

los pacientes tienen signos inflamatorios, con brotes y células en la cámara anterior y en la cavidad vítrea anterior.[119] En el presente estudio, uno de los pacientes presentaba una sinequia que en la exploración ocular inicial sin dilatación que semejaba la presencia de tracción del esfínter pupilar (paciente A1). Estos tumores tienen una tendencia a causar una catarata focal secundaria y subluxar la lente, como sucedió con dos de los pacientes estudiados, mientras que el tercero se presentó con una subluxación de la lente intraocular.[119] La presencia de vasos centinela puede suceder en los tejidos epiesclerales sobre el tumor.[119] Aunque ninguno de las masas estudiadas presentó extensión extraescleral, hay casos descritos de adenocarcinomas poco diferenciados que han demostrado extensión extraescleral.[298–300]

Tabla 125: Características de las publicaciones más importantes descritas en la literatura con respecto a los AENPCC

	SHIELDS[119]	YAN[293]	SERNA-OJEDA[301]	TESIS
N	9	5	4	3
Edad media y mediana	45 años	28-46 años 38 años	47,5 años	66,33 años 68,1 años
MAVC	6/9-6/120	MM/20 cm a 20/25	50% ⇓ MAVC	0,1 0,4 1.0
Catarata/LIO	n=8 (sublux 6)	n=5 (sublux 4)	n=2	n=2/1 sublux
Vaso centinela	Si	No	1 caso	No
Vasos intralesionales	Si	Si	-	n=2
Quistes peri/intra-lesionales	No	Si	-	n=1
Inflamación	n=9	n=1	-	n=1

En la BMU, los AENPCC presentan una forma tipo nodular-masa redondeada muy característica. Estructuralmente, la masa no invade las estructuras circundantes (coroides periférica y retina), aunque sí se objetivó invasión de la línea EPI en A1, protrusión en el A2 y difícil valoración de la línea del EPI en el A3, con cierre angular focal en A1 y A2, aunque esto no sucedía por infiltración de la masa en las estructuras vecinas, sino porque la masa voluminosa producía un "empuje" del iris hacia adelante, provocando un cierre angular y contacto endotelial por aposición, aunque la infiltración del iris también ha sido descrita en otros estudios.[283] Una

masa (A2) presentaba quistes intralesionales, lo que ejemplifica nuevamente que no todas las lesiones quísticas se tienen que asociar a malignidad. En este caso, estos quistes intralesionales podrían estar relacionados con los vasos intralesionales engrosados típicos de estas masas, que pueden visualizarse con la resolución de la BMU. Las dimensiones medias al diagnóstico fueron de mediana 4,36 mm de diámetro vertical (rango 3,2-4,97 mm), 4,4 mm de diámetro horizontal (rango 4,03-5,14), y 4,08 mm de altura (rango: 2,52-4,31 mm), dimensiones que reflejan claramente la estructura circular de la masa y la uniformidad de estas lesiones entre sí.

Los diagnósticos diferenciales de este tipo de masas incluyen: melanoma del cuerpo ciliar,[80] meduloepitelioma,[158,302,303] adenocarcinoma del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar,[80,266,285,304] leiomioma,[80,156] neurilemoma,[80,156] carcinoma metastásico[80] y granuloma.[80] (Tabla 126)

Aunque el principal diagnóstico diferencial de estos pacientes es el melanoma de cuerpo ciliar amelanótico o melanótico, por su mayor frecuencia y por su potencial maligno metastásico, en el caso del paciente 1, con antecedentes personales de adenocarcinoma pulmonar (T1N0M0) y carcinoma pulmonar escamoso pobremente diferenciado (pT2aN0PL2), otro de los principales diagnósticos diferenciales es el carcinoma metastásico. El carcinoma metastásico se diferencia del AENPCC en que el crecimiento es rápido, incluso más rápido que el del melanoma (salvo que el paciente ya esté siendo sometido a tratamiento, que el crecimiento se ralentiza), aunque el melanoma no transilumina, a diferencia del carcinoma que sí permite el paso de la luz a través de sus estructuras.

Tabla 126: Características de las publicaciones más importantes descritas en la literatura con respecto a las masas del cuerpo ciliar

	AENPCC[119]	MELANOMA CC	CA MET	AEPCC	MEDULOE-PITELIOMA	LEIOMIOMA O NEUROLEMOMA*
Edad	Adulta	Adulto	Ancianos	Adulto	Congénito	Infancia o juventud
Crecimiento	Lento	Rápido	Rápido	Lento	Lento	Lento
Localización	ENPCC	Externo al EPCC		EPCC		Entre coroides y esclera
Pigmento	BG	Pigmentado *vs.* BG	BG	Pigmentado	BG	BG (cubierto por EPCC)
Superficie	Irregular	Suave		Suave		
Forma	Redonda	Nodular o irregular	Irregular	Redonda	Irregular	
Asociaciones	Sublux. cristalino Catarata focal Vaso centinela	Sublux. cristalino Catarata focal Vaso centinela			Quístico PVF Coloboma cristalino Neovasos iris	
TI	Si	Bloqueo	Si	Si	Bloqueo	Si
AGF	Rezuma contraste	No difunde				
ECO B	Eco: =⇑	Eco: =⇓	Eco: =⇑	Eco: =⇑	Eco: =⇑	Eco: =⇓
BMU	Eco: =⇑	Eco: =⇓	Eco: =⇑	Eco: =⇑	Eco: =⇑	Eco: =⇓
RMN	T1: =⇓ T2: =⇑	T1: =⇑ T2: ⇓	T1: =⇑ T2: ⇓	T1: =⇑ T2: ⇓	T1: =⇑ T2: ⇓	T1: ⇑ T2: ⇓
AP	Sólido, papilar y tubular Vimentina+ S100+ CK+	Pigmentado +++ Atípia. HMB45+	Mayor atipia celular	Pigmentado+++ vacuolas	Bandas de neuroepitelio polarizado formando rosetas y quistes	Cel. fusiformes Desmina+ Vimentina+ Actina+ *Patrones Antoni A y B S100+

CA MET: carcinoma metastásico; ET: transiluminación; NPCC: Epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar; PVF: Persistencia del vítreo fetal. BG: blanco-gris.

La BMU en este tipo de lesiones es tremendamente útil, por su capacidad de estudiar las masas y sus relaciones con los medios circundantes, permitir el diagnóstico diferencial gracias a sus características anatómicas y facilitar la medición de las masas para el análisis del crecimiento o estabilidad. Las características diferenciales del los AENPCC son una masa hiperecogénica de forma redondeada, con

tendencia a producir catarata focal o luxación del cristalino/LIO,[119,291,293] que no invade estructuras vecinas, ni presenta quistes peri/intralesionales.[117] Todas estas características se cumplieron en el presente estudio, dejando quizás por dudosa la reflectividad de la masa en el paciente A2 (Figura 82D-E), que parece de reflectividad más baja, de ahí también la duda en el diagnóstico diferencial de AENPCC o AEPCC.

Aunque la mayoría de los estudios afirman la benignidad de los adenomas, la mayoría de las publicaciones manejan estos pacientes con enucleación o con resección local,[119] a pesar de la ausencia de estudios bien planteados que demuestren un mal pronóstico vital o metástasis. Aunque somos conscientes de que los AENPCC pueden dar lugar a una serie de trastornos posteriores que incluyen inflamación intraocular,[255,267] catarata secundaria,[257,275] subluxación del cristalino,[305] rubeosis iridis,[118] glaucoma secundario,[305,306] hemorragia vítrea[267] membrana epirretiniana[283] y edema macular cistoide,[282] en el presente estudio, dada las aceptables MAVC, la ausencia de crecimiento local, la estabilidad de las lesiones en cuanto a complicaciones salvo cataratas y subluxaciones de lente (exceptuando el brote inflamatorio inicial del paciente A1, que respondió adecuadamente al tratamiento tópico), y el pequeño tamaño de las masas, en la URQTIA se prefirió el manejo conservador, bajo vigilancia estrecha. Este tipo de manejo es muy controvertido, puesto que el adenocarcinoma, tiene un comportamiento agresivo e inicialmente es indistinguible del adenoma. Incluso Shields *et al*[120] consideran que los adenocarcinomas se pueden desarrollar a partir de un adenoma. Sin embargo, en el presente estudio, tras un seguimiento de 7,6 años (rango 18-96 meses), los pacientes siguen estables.

Una rara variante de la neoplasia adquirida del ENPC es el *adenocarcinoma pleomórfico*.[298,307] Esta neoplasia maligna ocurre con mayor frecuencia en un ojo ciego de larga evolución en pacientes de edad avanzada, donde se presenta como una masa epibulbar altamente agresiva que puede invadir la órbita y causar proptosis. Histopatológicamente, está compuesto de células epiteliales malignas con material de membrana basal grueso. La inmunohistoquímica es consistente con una neoplasia epitelial que surge en el AENPCC.[308]

Por otro lado, dentro de las lesiones benignas que se consideran dentro del diagnóstico diferencial está el *adenoma coronal o adenoma de Fuch o*

la hiperplasia del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar relacionada con la edad.[80,309] Se considera más una hiperplasia reactiva que un verdadero tumor.[130] Este tipo de masas son pequeñas y están normalmente localizadas en la *pars plicata* del cuerpo ciliar. Son muy comunes, aunque suelen pasar desapercibidos (se piensa que puede afectar a un 25% de las personas de edad avanzada).[310] Consiste en un aumento de la proliferación del ENPCC asociado a la edad.[80] Cuando se hacen visualizables, se manifiestan como una masa pequeña, circunscrita, homogénea, blanco-amarillenta, en la pars plicata que se puede observar con oftalmoscopia, con identación o con el oftalmoscopio indirecto. Puede ser solitario o múltiple y normalmente está confinado a un proceso ciliar. Puede incluso verse a través del iris, y aparecer una masa que compromete el ángulo.[311] También puede producir una catarata cortical.[312] Puede ser difícil de diferenciar de un AENPCC o del melanoma uveal,[313] y en ocasiones se precisa una biopsia con fines diagnósticos.[314] Histológicamente, la masa se compone de una proliferación no neovascular del ENPCC, rico en mucopolisacáridos.[130] Estos pacientes, dado su estabilidad y su benignidad, deben ser observados, sobre todo si se ha descartado el diagnóstico diferencial de melanoma del cuerpo ciliar.[80,314] El rango de edad de los pacientes con AENPCC presentados en la presente tesis doctoral es más avanzada de lo común, pero no tanto como en los adenomas de Fuch, y la presencia de inflamación va más a favor de AENPCC.

A modo de resumen, es importante destacar que los AENPCC se suelen presentar en pacientes de unos 45 años de edad con disminución de MAVC debido a catarata focal o subluxación de cristalino/LIO asociada a una masa amelanótica muy vascularizada, redonda en el cuerpo ciliar, que se puede asociar a fenómenos inflamatorios. La BMU en clave al mostrar una masa hiperecogénica, redonda, de bordes bien definidos y con respeto a las estructuras vecinas, exceptuando la capacidad de alterar la estructura del cristalino. Si las complicaciones no son severas, se puede plantear un seguimiento estrecho con una actitud conservadora.

5.2.2. Discusión de las masas malignas

5.2.2.1. Melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

Los melanomas de iris son entidades raras. Representan sólo el 2-10%[1] de todos los melanomas uveales y es la enfermedad maligna primaria del iris más frecuente.[130] El melanoma de cuerpo ciliar es el segundo melanoma menos frecuente de úvea, después del de iris, representando sólo el 10% de todos los melanomas uveales, pero tienen un peor pronóstico al presentar una mayor frecuencia de metástasis y, por tanto, mayores tasas de mortalidad. De ahí la importancia de descartar la afectación del cuerpo ciliar[315] en los melanomas de iris.

5.2.2.1.1. Características clínicas de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

La edad de presentación de los melanomas de iris suele ser los 49 años de media,[131] sin predilección por el sexo, aunque otros estudios han encontrado presentaciones más tempranas, sobre los 43 años de edad (mediana 45 años).[224,316] En la presente tesis doctoral la mediana de edad de 19 pacientes con melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica fue de 65,5 años (RI: 50,4-74,2; rango entre 34,92 y 82,37 años), bastante superior de lo estudiado previamente por Shields *et al*[131] y Territo *et al*,[254] aunque más cercano al estudio de Giuliari *et al* de 59,67 años.[203] Cabe destacar que para el cálculo de este parámetro se estudiaron también las masas de cuerpo ciliar, que suelen presentarse de una forma más tardía,[194] cuando ya tienen un mayor tamaño.

Territo *et al* y Shields *et al*[224,316] estudiaron en 1987, la historia natural de 175 pacientes con lesiones melanocíticas en el iris, benignas o no, que se manejaron con observación y calcularon que un 4,6% de las mismas crecían en un intervalo de 3,9 años. A diferencia de los análisis posteriores de Shields *et al*,[131] llegaron a la conclusión de que la localización en la porción media del iris, así como la dispersión de pigmento a lo largo del iris adyacente y malla trabecular eran los únicos factores predictivos de crecimiento del tumor, por lo que recomendaron el manejo mediante observación periódica de la mayoría de las lesiones sospechosas de iris. Sin embargo, en este estudio también vieron que el crecimiento no tenía que correlacionarse con malignidad, dado que tanto las lesiones citológicamente benignas como las malignas podían sufrir un cierto grado

de crecimiento a lo largo del tiempo. Por ello, se realizó un nuevo estudio de las masas que fueron confirmadas histológicamente como melanoma de iris.[254] De 1054 pacientes referidos como masas melanocíticas de iris sospechosas de melanoma, sólo 169 pacientes (16%) demostraron su malignidad en la anatomía patológica. Los signos que sugirieron la necesidad de una biopsia escisional precoz fueron el tamaño de la masa, una vascularidad prominente del tumor, la siembra local, el aumento de la PIO, y complicaciones relacionadas con el tumor, como el hipema.[254] Finalmente, Shields *et al*[131] en el 2013, publicaron un estudio con 1611 pacientes con nevus de iris, tratando de predecir que signos podrían ser sugestivos de transformación maligna, coincidiendo bastante con estos últimos signos descritos, dando lugar a la ya mencionada regla ABCDEF con los factores de riesgo más extendidos. Otros criterios diagnósticos propuestos en la literatura científica especializada fueron glaucoma secundario, la presencia de catarata sectorial, queratopatía en banda, hipema, lesiones satélite y crecimiento anular.[317] Determinados signos clínicos podrían, además, estar más relacionadas con su potencial metastásico como la afectación difusa del iris, el tipo celular epitelioide o la invasión directa del cuerpo ciliar.[1] Algunos de estos signos no se pueden determinar mediante observación directa del tumor, sino que precisan pruebas específicas como la BMU o biopsia para su correcta determinación. Por ello, la BMU se ha estudiado ampliamente para la valoración de las masas de iris, cuerpo ciliar y su monitorización.[90,99,102,107,146,203,318,319] Algunos melanomas pueden derivar de masas melanocíticas preexistentes en el estroma (nevus).[131]

En la presente tesis doctoral se compararán los resultados obtenidos tras el estudio de los melanomas de iris con las publicaciones más importantes que describen las características clínicas y ecográficas de los melanomas de iris y cuerpo ciliar (Tabla 127-128).

En cuanto a las características biomicroscópicas, el cuadrante inferior iridiano suele ser el más frecuentemente afectado, seguido del temporal, nasal y finalmente el superior, probablemente debido a la mayor exposición a la radiación ultravioleta que presentan estas localizaciones. En el presente estudio 11 de las 19 masas (57,89% de las masas) se presentaron afectando parcialmente a los 180º inferiores, porcentaje más bajo que los encontrados en otros estudios que rondan el 80-96%[131].

Shields *et al*[254] cuantificaron en 2 horas la mediana de horas de iris afectado por la masa, que se aproxima bastante a nuestro resultado. La mediana de la base horizontal al diagnóstico en el presente estudio es de 5,34 mm, similar a las dimensiones encontradas por el grupo de Giuliari *et al*[203] y Shields *et al.*[254] Sin embargo, la altura de las masas malignas fue de 3,1 mm, más del doble de los estudiados por Giuliari *et al*.[203] La mayor parte de las lesiones fueron pigmentadas o marrones, al igual que en otras publicaciones.[203,254] La forma predominante fue la nodular. Cuando sumamos todas las formas nodulares, incluyendo aquellas lesiones con un componente plano o masa, vemos que las cifras de nodularidad se aproximan a un 74% si lo analizamos mediante biomicroscopía o un 63% si lo analizamos mediante ultrasonografía, similar a los valores del 60-73% publicados previamente.[203,254] De manera discordante a Shields *et al*[254] se clasificaron en mayor porcentaje a las lesiones como irregulares, menor número de vasos iridianos asociados y mayor número de cataratas secundarias. También se ha cuantificado un menor porcentaje de lesiones satélite asociadas al melanoma (10,53% *vs.* 56%) posiblemente porque no se incluyó en este apartado la dispersión de pigmento o extensión difusa, sino exclusivamente lesiones satélites claramente diferenciadas de la masa principal estudiada (Figura 83 A, B, E, F). Se encontraron porcentajes muy similares de extensión extraocular (analizada por biomicroscopía, puesto que se descartaron por ultrasonografía), vasos centinela y tracción del esfínter pupilar.[203,254]

Tabla 127: Tabla comparativa de las características clínicas y biomicroscópicas de las publicaciones más importantes con respecto a melanomas de iris

	Shields *et al*[254]	**Giuliari *et al*[203]**	**Tesis**
N	1054 lesiones (169 mela)	89 lesiones (44 mela)	110 lesiones (19 mela)
Edad mediana (rango)	45 años (1-90)	59,67 años (32-90)	65,49 años (34,9-82,4)
Afectación 3-9 h	84%	Más del 80%	57,89%
Nº horas afectadas	2 horas		3 horas
Base	6 mm	5,06 mm	5,34 mm
Color	Marrón 73% Amarillo 27%	Marrón 60% Parcial:20% Amelan:20%	Marrón 73,68% Amelan: 26,32%

	Shields *et al*[254]	Giuliari *et al*[203]	Tesis
Forma	Nodular 72% Plano 28%	Nodular 30% Plana: 20% Irregular: 50%	BMC: 73,68% NP 5,26% masa 15,79% plana 5,26% difusa BMU: Nodular:47,37% NP: 10,53% Masa: 36,84% ND: 5,26%
Tonalidad	Irregular 93% Regular 7%		Irregular 50% Regular 50%
Satélites	56%	Si	10,52%
Extensión extraocular	6%	-	5,36% BMC; 0% BMU
Tracción esfínter pupilar	62%	40%	52,63%
Vasos epiesclerales ⇑	25%	-	31,57%
Vasos iridianos ⇑	25%	40%	10,52%
Inflamación CA	4%	-	-
Catarata	14%	Si	42,1% por BMC
BMU	Masa ecogenicidad ⇑	-	Masa isoecogénica con cavitaciones
Altura media (rango)	2 mm	1,3 mm (0,6-2,2 mm)	2,89 mm (0,6-12,7 mm)
Contacto endotelial		40%	52,6%
Placa superficial		80%	
Línea hipoecogénica superficial			15,8% En 57,89% NV
Estructura interna		Regular 20% Irregular 80%	

NV: no valorable; NP: nodular-plana; ND: nodular-difusa; mela: melanoma.

A diferencia de los melanomas de iris, los melanomas de cuerpo ciliar no tienen predilección por ninguno de los cuadrantes del cuerpo ciliar, lo que podría estar asociado a una menor correlación a la exposición solar, posiblemente por un posible efecto protector del EPI haciendo de pantalla

hacia la luz. El grado de pigmentación puede variar desde amelanótico hasta densamente pigmentado y el grado de vascularización es también variable, siendo más visibles los vasos en los tumores con poco pigmento. El análisis de los tumores de cuerpo ciliar pequeños (de menos de 4 mm) con BMU fue estudiado por Weisbrod *et al*[88,202] a menor y mayor plazo. En el estudio a menor plazo,[88] estudiaron 42 pacientes con un seguimiento de 4,3 años (rango 0,3-11 años), seguimiento inferior al seguimiento global de este estudio. Entre las características estudiadas en estos dos estudios y en la presente tesis doctoral se observan tendencias similares en cuanto a la presencia de vasos centinela, catarata sectorial, signos inflamatorios, y coloración de las masas de cuerpo ciliar, como se observa en la Tabla 128.

Tabla 128: Comparación de las características de los melanomas de cuerpo ciliar por biomicroscopía en el estudio de Weisbrod y en la presente tesis doctoral

		Weisbrod *et al*[88,202]	Tesis (sólo M-CC)
BMC	Vasos centinela	10,5%	21%
	Catarata sectorial	52,6%	42,86%
	Signos inflamatorios	5,3%	0%
	Color masa marrón	92,1%	85,7%
	Masa amelanótica o mixta	7,68%	10,52%º
	Cierre angular focal		64,3%
	Contacto endotelial		50%
BMU	Altura mediana (RI)	2,05 mm (1,11-3,8)	2,89 mm (2,43-7,12)
	Reflectividad media-baja	71,4%	
	Estructura interna irregular	73,8	
	Quistes asociados	42,2%	50%
	Cavitaciones	25%	
	Afectación secundaria del iris	97,6%	21,5%
	Catarata sectorial		57,14%

M-CC: melanoma de cuerpo ciliar. Nótese que Weisbrod sólo analizó masas menores a 4 mm.

Otros signos clínicos sugestivos de malignidad en esta localización analizados por biomicroscopía en el presente estudio incluyen: cierre angular focal en el 64,3%, tracción del esfínter pupilar en el 57%, catarata en sector en el 42,9%, lesiones satélites en el 14,39%, y extensión escleral (1 por BMC, ninguno tras realización del BMU).

El análisis de la biomicroscopía y fotografía de segmento anterior es menos relevante en este tipo de tumores, por su posición retroiridiana. De la misma manera la gonioscopía no nos permite un seguimiento práctico y documentable de la masa. La BMU y la anatomía patológica serán aún

más clave que en los tumores de iris, siendo imprescindible para su diagnóstico y seguimiento.

5.2.2.1.2.Características en la BMU en los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

El diagnóstico de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica es dificultoso. El tamaño no siempre es clave, puesto que masas pequeñas pueden ser melanomas iniciales o las masas más voluminosas pueden presentar estabilidad a lo largo del tiempo (ejemplo, nevus en sector), por lo que las pruebas de imagen para documentar las dimensiones de las masas no son nada sin los signos clínicos en el diagnóstico. En ocasiones, incluso la anatomía patológica es necesaria, ya que ningún signo es, de por sí, patognomónico. El crecimiento de la masa es el signo de alerta por excelencia y la BMU es fundamental para cuantificar el crecimiento. Las examinaciones seriadas permiten la documentación objetiva del crecimiento de la masa, así como cambios en su estructura, identificando los márgenes de la masa al completo, así como la extensión al cuerpo ciliar, u otras relaciones con las estructuras vecinas, que permiten la mejor planificación de las opciones terapéuticas y afinar el pronóstico. Sin embargo, las imágenes de la BMU no sólo aportan dimensiones, sino también permiten estudiar diferentes signos ultrasonográficos como sus patrones de ecogenicidad. Los melanomas en estas localizaciones pueden dar dos tipos de ecogenicidad: un patrón de baja a medida ecogenicidad con crecimiento nodular desde la superficie del iris o un patrón de una alta ecogenicidad cuando existe un engrosamiento difuso del estroma iridiano.[102]

La BMU de 50 MHz, con su gran definición, permite determinar fronteras entre áreas de distinta reflectividad asociadas a diferentes densidades celulares según los tejidos a los que pertenezcan. Sin embargo, la definición y resolución no han conseguido ser suficientemente buenas como para conseguir definición anatomopatológica perfecta. En busca de esta correlación, Marigo *et al*[320] probó la correlación histológica y ultrasónica mediante BMU, analizando tres melanomas de cuerpo ciliar, con buenos resultados anatomopatológicos, pero sin posibilidad de correlacionar la reflectividad y el tipo celular con un 100% de seguridad. Giuliari *et al*[203] consiguieron dar mayores detalles sobre las relaciones de la

anatomía y los hallazgos en BMU en los melanomas de iris, tanto en la forma de las masas, como en la ecogenicidad interna y la extensión local. Por ejemplo, estudiaron las *placas superficiales*, un hallazgo ya definido previamente en nevus y en melanoma de iris.[107] El estudio de este fenómeno se basa en el hecho de que los tejidos con células más compactas, presentarán una organización más uniforme, al estar dispuestas de una manera más densa. Debido a esta disposición celular, el número reflexiones de los ecos serán menores, dando lugar a una imagen hipoecogénica. Por otro lado, las células que se disponen de manera menos organizada darán lugar a un mayor número de límites o fronteras entre las células, y por lo tanto la reflexión de los ecos dará una imagen de hiperecogenicidad. Se sabe por estudios histológicos que las células epiteliales se disponen de manera menos compacta o densa que las células fusiformes,[107] de ahí que Giuliari *et al*[203] considerase que las placas hipoecogénicas superficiales podrían ser consistentes con una disposición de células densamente compactadas correspondiente con células fusiformes, por lo tanto, de buen pronóstico. Si la densidad celular fuese menos compacta, como ocurre en las lesiones predominantemente epitelioides, se producen múltiples fronteras acústicas responsables de la hiperecogenicidad. Sin embargo, concluyeron que la resolución de la BMU no es suficiente como para demostrar células individuales y hacer un diagnóstico diferencial fiable entre células epitelioides y fusiformes, por lo que no supera a la anatomía patológica.

Otro elemento que puede modificar el patrón de reflectividad de las masas es la vascularización. Los canales vasculares más grandes, poseen paredes más hiperecogénicas y lúmenes de los vasos anecogénicos que son visualizables mediante BMU por su alta resolución (Figura 82 G). Los vasos sanguíneos finos y pequeños se diferencian claramente de los vasos más pequeños, al tener una apariencia de puntos hiperecogénicos (sin visualización del lumen) en una matriz isoecogénicas de las células melanocíticas (Figura 83 X).[167] La vasculatura intrínseca encontrada en los melanomas de iris se ha contabilizado en estudios previos como entre 6,9% y 20% de la superficie del tumor,[321] pero la BMU ha demostrado una vasculatura prominente en el 93% de los melanomas, siendo este porcentaje aún mayor con la técnica del eco-doppler. En el presente estudio

no se ha valorado la diferente reflectividad de las masas, por lo que no se pueden corroborar estas premisas.

–Signos ultrasonográficos que especialmente sugieren un peor pronóstico

- La infiltración o rotura del EPI "*per se"* es sugestivo de malignidad.[167] En los pacientes con melanoma se analizó una rotura del EPI hasta en un 31,6% de los pacientes, con una protrusión o combamiento en hasta un 26,3%. En un alto porcentaje de los pacientes la línea del EPI no se puede valorar debido a las dimensiones de la masa (21,05%).
- La presencia de canales emisores intraesclerales en los casos de extensión extraocular, por ejemplo, a lo largo de la vía natural de salida del vaso.[169] En este estudio no se encontró ningún caso de extensión extraescleral. Se objetivó pigmento extraescleral en un paciente por biomicroscopía, pero no se objetivó un canal claro emisor por BMU, por lo que finalmente se consideró el pigmento extraescleral como un posible paso de macrófagos cargados de pigmento a nivel epiescleral, sin extensión extraescleral clara. A efectos del tratamiento, se debe tener en cuenta que esas áreas son tratadas también con radioterapia.
- Si existe afectación del cuerpo ciliar, se favorece la formación de metástasis, por lo que cambia el pronóstico.[322] La afectación del cuerpo ciliar por BMU se puede observar como cambio en la reflectividad entre el tumor y la estructura normal del cuerpo ciliar, y permite diagnosticar estas lesiones incluso si no son objetivables por biomicroscopía. Las implicaciones terapéuticas de este hallazgo son importantes a la hora de manejar quirúrgicamente el tumor y a la hora de calcular la dosis de radioterapia, puesto que suelen ser masas de mayor tamaño.

El examen mediante ultrasonidos sigue siendo el método de elección para la valoración de la extensión posterior. Las evaluaciones con ultrasonidos de baja frecuencia en modo B de los melanomas de cuerpo ciliar revelan un patrón arrosariado o en forma de cúpula con una reflectividad interna baja, aunque en ocasiones son difíciles de estudiar por las dificultades técnicas a la hora de colocar la sonda ecográfica y que el cuerpo ciliar quede lo más enfrentado posible a esta. Por ello, el estudio de estas masas con ambas técnicas en combinación la ecografía A y B

convencional y la BMU, es tan importante para estudiar las masas localizadas en el cuerpo ciliar.

En los estudios de Weisbrod *et al*[88,202] la altura medida mediante la BMU fue de 2,05 mm (1,11-3,8 mm), con una tasa de crecimiento de 0,026 mm por año. Tras el seguimiento, el 20% de los tumores demostraron crecimiento mediante BMU, siendo más rápido durante el primer año tras el diagnóstico (0,128 mm) ese año de media (IC95%: 0,041-2,16). Sin embargo, debido al error de medición, propio de cualquier técnica de imagen no automatizada, se debe de tomar este dato con cautela debido a algún posible error de medición. Estos estudios comprenden un período a corto plazo y otro a largo plazo. En el estudio a largo plazo,[202] con un seguimiento a 9 años, se observó un crecimiento en el 29% de las masas, en contraste con el 20% del primer estudio. Se demostró crecimiento en el 47,4% de los tumores pequeños y en el 4,3% de los grandes, a pesar de que la tasa de crecimiento para los tumores pequeños fue significativa sólo para los tres primeros años tras el diagnóstico, ya que luego mostraron estabilización de dicho crecimiento.

En el presente estudio la altura de las masas estudiadas fue mayor, porque no estudiamos sólo a los tumores de pequeño tamaño. Weisbrod *et al*[88] también encontraron que el 71,4% de los pacientes presentaban de baja a media reflectividad y el resto medio-alta reflectividad con una estructura interna regular en el 73,8%. Las áreas de ecogenicidad variada son comunes en estos tumores, sobre todo en aquellos tumores que presentan cavitaciones.[87,96,204,323,324] En relación con los patrones de ecogenicidad, se vieron masas hiperecogénicas en el 33,3% de los casos y masas hipoecogénicas con espacios quísticos en un 42,9% (cavitaciones en un 25%), que son muy características de los tumores de cuerpo ciliar, a pesar de que en este estudio no se vio una mayor incidencia de cavitaciones en los melanomas de cuerpo ciliar. Los quistes grandes se encontraron en el 16,7% de los melanomas pequeños y la extensión del tumor al iris se contabilizó hasta en un 97,6% y extensión escleral en un paciente. En el presente estudio se encontró una presencia de quistes intralesionales en el 42,11% de los melanomas. Como se ha comentado inicialmente, no se diferenciaron cavitaciones, de quistes asociados a la vascularización de las masas, o quistes del epitelio neurosensorial.

La extensión al iris desde melanoma primariamente de cuerpo ciliar fue del 21,5% de los melanomas mientras que el 36,8% de los melanomas de iris se extendían secundariamente al cuerpo ciliar. De los melanomas primarios de la coroides, solo dos afectaban secundariamente al cuerpo ciliar y al iris (10,5%) y uno al cuerpo ciliar (5,3%) (Tabla 128).

El diagnóstico diferencial de melanoma de cuerpo ciliar incluye a los quistes de cuerpo ciliar, quistes neuroepiteliales, metástasis, leiomioma, schwannoma, neurofibroma, melanocitoma, adenoma del epitelio del cuerpo ciliar, adenocarcinoma, hiperplasia pseudoepiteliomatosa (adenoma de Fuchs), meduloepitelioma, y lesiones que simulan extensiones extraesclerales como el estafiloma o los cuerpos extraños desconocidos ocultos.

–Otras formas clínicas de afectación del melanoma del cuerpo ciliar

Por su importancia en el pronóstico y sus implicaciones clínicas, se deben destacar dos tipos de presentación clínica de los melanomas de cuerpo ciliar, aunque no se ha encontrado ningún caso en el presente estudio que ejemplifique dichas presentaciones clínicas.

El *melanoma difuso* es una entidad diferente del melanoma del cuerpo ciliar y se suele confundir con melanoma en anillo. Presenta un crecimiento lento, con una adhesión y proliferación de las células malignas hacia al vítreo, la interfase de la hialoides y la retina superficial, en la región neurosensorial y fibras del nervio óptico, pero no la coroides ni la retina adyacente.

El *melanoma en anillo* del segmento anterior es una entidad rara y podría ser considerada una variante del melanoma difuso. Representa el 0,3% de los melanomas uveales.[88,97,202,325,326] Se define como un melanoma de cuerpo ciliar que afecta al menos a 180º del mismo. Puede ser debido a un crecimiento difuso de un melanoma a lo largo del cuerpo ciliar, abarcando cada vez más área de la banda de este y afectando también a sus estructuras vecinas. Se suele presentar como un glaucoma unilateral que en la gonioscopía demuestra infiltración de las estructuras angulares. El diagnóstico puede ser difícil si no se realiza una gonioscopía comparativa bilateral. Suelen ser masas bastante extensas antes del diagnóstico, por su patrón de crecimiento difuso. Otros hallazgos sugestivos de melanoma en anillo son los vasos centinela, el ectropión de úvea, una masa

multilobulada, la heterocromía de iris, el bloqueo de la luz asimétrica por transiluminación y la catarata. Suelen ser tumores con diámetros basales grandes, por lo que tienen pobre pronóstico y diseminación sistémica con frecuencia. La BMU en los pacientes con heterocromía y glaucoma es una prueba fundamental para el diagnóstico precoz, no solo para medir la altura del tumor, sino para valorar la extensión lateral. Se puede detectar una masa ciliar ecográficamente con pulsación intrínseca.[97,325,326] La biopsia mediante PAAF o iridociclectomía es clave puesto que la realización de una trabeculectomía para el control del glaucoma en estos casos puede favorecer la diseminación del tumor, facilitando la ya alta tasa de metástasis que tienen estas masas (un 52% de las lesiones en un seguimiento de 55 meses según alguna serie).[325,327]

5.2.2.1.3.Otras técnicas de imagen en melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

Determinadas técnicas de imagen no permiten valorar adecuadamente el tumor:

– La AS-OCT: aunque podría ser suficiente para el análisis estructural de los nevus iridianos superficiales, no es buena herramienta para la valoración del tumor en su entera longitud, en su grosor, en la afectación de la línea EPI, ni en la valoración del estado de cuerpo ciliar, puesto que la luz no es capaz de atravesar estructuras pigmentadas como la del EPI.[93,99,100,319,328]

– La angiografía con fluoresceína demuestra los patrones vasculares del tumor, pero no es de gran ayuda para el diagnóstico de la masa. La BMU de inmersión nos ofrece imágenes similares y con mejor resolución.[130]

– La OCT-A, como ya se ha comentado, no presenta gran aceptación en estas masas claramente malignas, por la artefactación del pigmento iridiano que impiden estudiar su anatomía y vascularización.

5.2.2.1.4.Diferencias entre los melanomas diagnosticados ya inicialmente y los melanomas diagnosticados durante el seguimiento

De los 19 pacientes estudiados con masas melanocíticas malignas, 13 fueron tratados directamente tras la primera visita por claridad en las pruebas diagnósticas sobre el origen maligno de las masas y 6 (pacientes M1, M3, M8, M9, M12 y M16) fueron observados

estrechamente durante un tiempo promedio de 18,44 meses (rango de 2 a 48,6 meses) hasta que demostraron crecimiento o signos adicionales de comportamiento maligno (crecimiento mayor al 20% de la masa entre visitas, comportamiento difuso, glaucoma incontrolable contacto endotelial y cierre angular).

En el presente estudio, 5 nevus sospechosos finalmente fueron considerados melanomas y consecuentemente tratados. Tenían una altura inicial de 1,72 mm (RI: 1,17-2,5 mm), pero tras los 18,44 meses de seguimiento de media habían sufrido un cambio aproximadamente del 35% de su tamaño inicial en alguna de sus dimensiones (no siempre altura). Estas dimensiones de altura son claramente diferentes a las de las masas melanocíticas tipo nevus, con una mediana de 1,05 mm (RI:0,75-1,6 mm). El sexto paciente estudiado durante el seguimiento fue finalmente tratado por deseo del paciente a pesar de no demostrar crecimiento (M8).

• *Pacientes seguidos hasta demostrar signos de malignidad*

La media de crecimiento de fue de un 35% el tamaño inicial durante este seguimiento en alguno de sus diámetros o en su altura (rango de dicho diámetro entre 23 y 49,3%), lo que justificó su tratamiento. Sólo 1 tumor fusocelular (paciente 8) no mostró crecimiento de más del 20% a lo largo de un seguimiento de 17,5 meses. Se detalla cada uno de los pacientes analizados de manera individual a continuación:

– En el paciente M1 se demostró un crecimiento de 1 mm en su diámetro vertical en 8 meses (30% de crecimiento con respecto a la primera visita) por lo que, junto con la deformación creciente del cristalino, la presencia de quistes asociados, y el deseo del paciente se realizó iridociclectomía en el 2006 previa biopsia diagnóstica. El paciente finalmente se encuentra estable, con una catarata pulverulenta en ambos ojos, con una PIO bien controlada y una MAVC de 0,7 en el contexto de una retina afectada por la miopía magna.

– La paciente M3 se revisó en la URQTIA desde octubre del 2007 por un nevus-melanoma iridiano de muchos años de evolución según la paciente. Al diagnóstico presentaba ectropión uveal, afectación angular y deformidad pupilar. En BMU se veía una masa hiperreflectiva irregular en su interior con los bordes mal definidos, sin afectación de la línea EPI, ni placa superficial hiporreflectiva. En 2010, se observó una alteración de la

estructura angular y un aumento progresivo de la tensión ocular, poco respondedor al tratamiento hipotensor, así como un crecimiento de 1,69 mm (43% de crecimiento en 20 meses). La paciente precisaba una segunda opinión, por lo que se realizó una consulta en el *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)* donde no se recomendó la realización de una biopsia, pero se planteó tratamiento con haz de protones. Después de la radioterapia, y como tratamiento al glaucoma melanomalítico, en noviembre del 2012 se precisó un implante exprés seguido un año después de cirugía de catarata. Finalmente, la paciente ha conseguido un control de la PIO sin tratamiento tópico, con un uso moderado de suero autólogo para el control de úlceras relacionadas con un déficit limbar secundario a radioterapia y finalmente, una MAVC corregida de 0,7, con unas dimensiones no valorables en BMU por aplanamiento del tumor.

– El paciente M8 presentaba una masa melanocítica con cierre angular, contacto endotelial y extensión al cuerpo ciliar que presentó un crecimiento mínimo durante 2 años de seguimiento, pero por deseo expreso de la paciente se practicó una iridociclectomía + crioterapia en el 2005, y con diagnóstico de melanoma fusocelular. 10 años después del tratamiento, presenta estabilidad del lecho quirúrgico, una MAVC de 1,00 en ambos ojos, una PIO de 15 mmHg en AO y una exploración, por lo demás, normal.

– El paciente M9 presentaba inicialmente una masa iridiana poco pigmentada e irregular con tracción del esfínter pupilar y una catarata focal. En la BMU se objetivaba un cierre angular con un contacto endotelial, quistes asociados en cuerpo ciliar y catarata focal. La masa presentaba un crecimiento de 2,28 mm en su base vertical y de 0,5 mm en su altura vertical, que suponían un crecimiento del 49,31% a lo largo de un seguimiento de 4,10 años. Se realiza tratamiento con braquiterapia I^{125} en 2010 y a lo largo de 5,76 años se objetiva una disminución de la base vertical de 1,42 mm y de la altura de 0,65 mm, con un aumento en la reflectividad de la masa, manteniendo una MAVC de 0,5 Snellen.

– El paciente M12 presentaba una masa iridiana y del cuerpo ciliar con vasos intralesionales asociados y tracción del esfínter pupilar. En BMU se observaba una afectación angular con contacto endotelial, quistes

asociados y afectación del cuerpo ciliar. A lo largo de un seguimiento previo al tratamiento de 2 meses, experimentó un crecimiento del 21% en su base vertical (1,21 mm) y 14,74% en su altura vertical (0,41 mm), por lo que se decide realización de terapia con haz de protones en el 2014. 4 meses después del tratamiento, presenta una reducción del tamaño del 1,77 mm (25,39% de descenso de altura desde las dimensiones pretratamiento) y de 1,05 mm de altura (32,9% de descenso de altura) con un aumento en la reflectividad de la masa.

– El paciente M16 presentaba una masa marrón nodular con cierre angular focal y opacidad focal del cristalino. En la BMU presentaba cierre angular, contacto endotelial, quistes asociados, afectación del cuerpo ciliar, catarata focal y un crecimiento de 1,66 mm de base vertical (correspondiente a un 23,48% desde el inicio) y de 0,85 mm de altura a lo largo de un seguimiento (correspondiente a un 29,41%) de 14,67 meses pretratamiento. Fue tratado con I^{125} en 2013 y 21 meses tras el tratamiento se observa una disminución del tamaño de la masa de un 1,81 mm de base vertical (23,88% de descenso del diámetro con respecto al pretratamiento) y de un 0,85 mm de altura que corresponde a un 23,5% de descenso de altura. Igualmente, se observa un aumento en la reflectividad de la masa. El paciente tiene una MAVC similar a la previa, con un 0,7 Snellen y una PIO estable, sin complicaciones relacionadas con la retinopatía.

• *Grupo de pacientes tratados desde el inicio del seguimiento por la claridad en el diagnóstico tras la exploración inicial*

En el grupo de los pacientes tratados ya desde el inicio del seguimiento, se puede observar que los pacientes fueron sometidos a diferentes tratamientos: desde un paciente con fotocoagulación con laser argón en 1973 en otro centro, con seguimiento documentado en la URQTIA y presentando estabilidad durante 43 años, pasando por iridociclectomías o iridectomías (n=1), enucleaciones (n=2), braquiterapia con I^{125} (n=6) o Ru^{106} (n=1) o pacientes que rechazaron tratamiento por diferentes razones y, por lo tanto, fueron observados (n=2). Estos pacientes tenían en común diferencias de PIO entre ambos ojos importantes (>6 mmHg) en el 38,46% de los casos (n=5), en comparación con ningún caso de los observados previo al tratamiento, una coloración amelanótica en el 30,77% (n=4) en comparación con 1 caso en los observados previo al

tratamiento (16,67%), la presencia de vasos epiesclerales en el 38,46% de los casos (n=5) en comparación con ningún caso de los observados previo al tratamiento, afectación en cuadrantes más expuestos a la radiación ultravioleta en el 61,54% (n=8) en comparación con 2 casos de los observados previo al tratamiento (33,33%), lo que justifica la duda diagnóstica y, por tanto, observación previa al diagnóstico y tratamiento.

Como el COMS no incluía los melanomas de iris dentro de sus estudios pivotales, existe una gran variedad de tratamientos (más que en el melanoma de coroides). El correcto manejo de la BMU permite analizar postoperatoriamente la evolución del tumor, encontrando signos claros que nos demuestren el control del tumor. En un estudio de Torres *et al*[329] estudiaron los cambios ecográficos mediante BMU 50 MHz que sucedían en 4 melanomas de cuerpo ciliar tras el tratamiento con braquiterapia. La BMU permitía demostrar, cuantificar y objetivar un descenso en el tamaño del tumor, especialmente en su grosor y una variación en la reflectividad interna de las masas. La disminución en el grosor de las masas ya había sido ampliamente descrito anteriormente,[27,330,331] al igual que la variación en la reflectividad interna de la masa, que fue descrito por Pavlin *et al*[95]

5.2.2.1.5.Evolución en los tratamientos a lo largo del estudio y diferencias entre las diferentes modalidades terapéuticas

Los protocolos de tratamiento seguidos en la URQTIA han variado a lo largo de todos los años de seguimiento de este estudio, al igual que ha sucedido en la comunidad científica internacional.[205] Se ha basado en dos etapas fundamentalmente, una de cirugía escisional y otra basada en la radioterapia.

Inicialmente, el tratamiento de estas lesiones se realizaba mediante cirugías escisionales agresivas, como las iridectomías, iridociclectomías, iridogoniociclectomías, escleroiridectomías parciales lamelares, etc., con o sin radioterapia de consolidación a mínimas dosis (Figura 41).[332,333] Aunque desde el inicio de estas técnicas escisionales en Oncología Ocular (1984 Dr. Damato) se han desarrollado grandes avances en la resección quirúrgica de los melanomas de iris. Se sabe que la radioterapia a altas dosis puede producir múltiples efectos adversos en el limbo como la vascularización superficial corneal, el crecimiento de tejido fibroso, inflamación crónica, hiperemia conjuntival, queratinización y gran inestabilidad e irregularidad de la superficie ocular con defectos epiteliales

persistentes o recurrentes que pueden dar lugar a opacidad corneal progresiva y pérdida de visión, riesgo de sobreinfecciones bacterianas y la de perforación ocular.

Actualmente, dado que las complicaciones descritas con la radioterapia se han visto con menor frecuencia de la esperada y sobre todo tienen una mayor tendencia al tratamiento con haz de protones, la radioterapia se esté convirtiendo en la principal indicación de tratamiento en las masas pigmentadas malignas del iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, al evitar los efectos negativos del coloboma resultante tras la cirugía escisional, tanto estéticos como funcionales.

En la presente tesis doctoral también se ha visto esta modificación en la tendencia de modalidad de tratamiento. La mayor parte de las iridociclectomías/iridectomías se realizaron entre 2005 y 2009, pasándose luego a una tendencia al tratamiento mediante haz de protones desde el 2007 al 2014, siendo finalmente el tratamiento de elección la braquiterapia con I^{125} especialmente desde el año 2013.

Por último, se debe destacar que dos pacientes se han observado a pesar de poseer tres signos de malignidad o sospecha de crecimiento por negativa a tratamiento por parte del paciente. Esos pacientes han llevado un seguimiento más estrecho debido al alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el crecimiento tumoral o al mayor riesgo de diseminación metastásica. Sin embargo, a diferencia de los melanomas de coroides, la observación también se puede considerar como método de seguimiento en los melanomas de iris de lento crecimiento en pacientes con alto riesgo quirúrgico por comorbilidades asociadas o edad avanzada, debido a su mínimo riesgo de diseminación metastásica.[224,316] Se debe tener en cuenta que los melanomas de iris sin afectación de otras localizaciones suelen tener una caracterización celular más benigna, con un menor riesgo de metástasis,[131,200,316] por lo que en algunos centros la observación también es uno de los planes de seguimiento de elección, dejando los tratamientos como la radioterapia o la enucleación sólo para los casos con ojos dolorosos por glaucoma neovascular o glaucoma melanomalítico entre otros.[334]

La terapia con haz de protones obtuvo un intenso protagonismo inicialmente, por sus características de acción sobre el área tumoral, gracias al efecto *Bragg-peak* que permite evitar la radiación en la puerta de entrada

del haz de protones, en este caso la córnea y el limbo, y a la vez, evita el efecto de la radiación a nivel posterior a lo calculado, es decir, retina, nervio óptico y coroides posterior.[335–337]

Sin embargo, se ha visto una recurrencia de hasta un 5% en los melanomas de iris debido a las dificultades para delimitar las masas difusas iridianas mediante lámpara de hendidura, ya que hay una tendencia a la infraestimación de las dimensiones tumorales.[205] Debido a ello, las últimas recomendaciones para el tratamiento de los melanomas de iris con haz de protones consisten en la planificación dosimétrica en la totalidad de la superficie iridiana, que permiten tratar incluso las áreas tumorales de más difícil detección, aumentando como contrapartida la tasa de efectos secundarios. Sin embargo, estos efectos secundarios suelen controlarse de manera aceptable con tratamiento médico.[205]

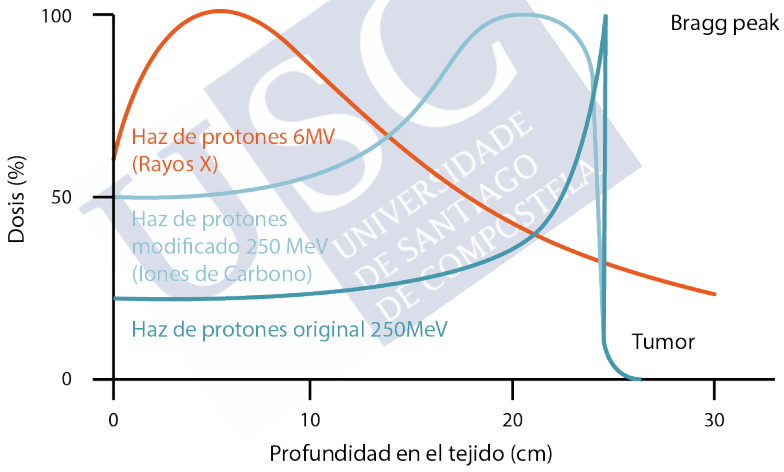


Figura 89: Imagen de la energía liberada en el haz de protones explicada con el efecto *Bragg-peak*: la energía no se libera a la puerta de entrada (córnea y limbo) ni tras el tumor, sino que se libera donde se calcula que está el tumor, evitando de manera teórica la toxicidad de la radioterapia y los efectos secundarios. imagen de Wikimedia Commons (modificada).

Las placas de braquiterapia que primero se utilizaron para el tratamiento del segmento anterior fueron las de Pa^{103} en EE. UU., siendo las de I^{125} o las de Ru^{106} las que tienen una mayor aceptación hoy en día.[338–342] La colocación de la placa se hace sobre la masa, cubriendo un margen de seguridad de 2-3 mm como está protocolizado en el melanoma

coroideo por el COMS. Cabe destacar que, en el melanoma de iris, a diferencia de lo que sucede en el melanoma de coroides, la placa no se deposita exactamente sobre la esclera adyacente al tumor, sino que se deposita sobre la córnea, que se encuentra a cierta distancia del melanoma de iris. Sin embargo, los datos que solicitan los radiofísicos para construir de la placa de braquiterapia de manera que alcance una dosis de radiación de 85-90 Gy en el ápex del tumor es la medición de las bases horizontales y verticales mediante BMU, así como la altura de la masa, sin tener que realizar las mediciones de la cámara anterior. Esto puede ser debido a que las placas de braquiterapia tipo COMS más pequeñas de las que se disponen para el tratamiento con braquiterapia ocular en la URQTIA miden 12 mm de diámetro y que la disposición de las semillas de I^{125}, que es el tipo de semillas de radioterapia disponibles, se distribuyen siempre de manera homogénea y regular por toda la almohadilla de silicona, como se especificaba en el COMS, de manera que el radio de acción de la radioterapia cubre el tumor en su totalidad.



Figura 90: Imagen de las placas de braquiterapia de I^{125} utilizadas en la URQTIA. Son placas de oro que envuelven una estructura de silicona donde se insertan las semillas de I^{125} distribuidas de manera simétrica. A: imagen de la placa montada lista para su inserción. B: Arriba: placa de oro; medio: estructura de silicona; abajo, estructura de silicona con las semillas radioactivas cargadas. imagen cedida por Dr Krema, Princess Margaret Cancer Center.

Existen otros centros donde la disposición de las semillas dentro de las placas se realiza de manera asimétrica, de manera que parte de la placa de braquiterapia no posee semillas, sino que estas se localizan sólo en el área a tratar, permitiendo disminuir los efectos adversos perilesionales, aunque esto puede ser quizás de mayor relevancia en los melanomas coroideos.

Se debe recordar lo anteriormente citado en este apartado, que los melanomas de iris no fueron analizados en el estudio COMS, de manera que los tratamientos aplicados basados en este estudio son modificaciones al estudio COMS, con todas las limitaciones que ello conlleva. El tratamiento mediante placa de braquiterapia de los melanomas de cuerpo ciliar y coroides periférica no tiene tantas diferencias, al ser en este aspecto mas similar al tratamiento del melanoma coroideo. La colocación de la placa sobre el segmento anterior requiere de una tarsorrafia temporal o de la técnica del colgajo conjuntival de Gundersen para evitar las molestias del rozamiento de la placa en relación con el parpadeo mientras la radiación esta surtiendo efecto. En ocasiones, es necesario también la resección y posterior reinserción de algún músculo, especialmente cuando el tumor se encuentra el cuerpo ciliar o la coroides periférica.

La enucleación sigue siendo considerada un tratamiento de primera elección en pacientes con melanoma de cuerpo ciliar que afecta a más un 40% de este, melanomas difusos que ocupan la mayor parte del iris, que tienen un peor pronóstico, presencia de un glaucoma no controlable con medicación máxima, sea por un glaucoma melanomalítico o por un glaucoma neovascular secundario a la radioterapia o por una invasión escleral superior a 6 mm.[80] En casos donde el paciente rechace la enucleación, o el melanoma se de en un paciente con melanoma de iris, sea difuso o no, si dicho ojo es ojo único se debe intentar primariamente algún tratamiento con radiación (terapia con haz de protones o braquiterapia), pudiendo realizarse la enucleación posteriormente en caso de no control de los síntomas descritos. Otros tratamientos como la termoterapia transpupilar están en desuso como tratamiento primario.[194]

Se debe destacar que la cirugía de catarata en estos pacientes puede realizarse en el mismo acto quirúrgico en caso de cirugías escisionales, o posteriormente en caso de tratamiento con radioterapia.[135,257,343] Hay que destacar también que la cirugía de glaucoma puede ser precisa en estos pacientes, pero que se debe realizar tiempo después del tratamiento con radioterapia.[122]

Las guías de práctica clínica de melanoma de Liverpool del 2015[344] proclaman que la conservación de la agudeza visual y del globo ocular tras el tratamiento de melanoma de iris con haz de protones es menor que con otras modalidades terapéuticas debido a catarata post-radioterapia y

glaucoma neovascular. Por lo tanto, los inconvenientes de la terapia de haz de protones son debidos principalmente a su limitada disponibilidad en España, teniendo que desplazarse el paciente a los pocos centros internacionales donde se encuentra disponible (en el caso de la URQTIA los pacientes eran derivados al *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals, Liverpool*), pero también a que los efectos secundarios pueden ser importantes a pensar del efecto *Bragg-peak*, por lo que ha disminuido su popularidad. La aplicación de placas de braquiterapia en estas localizaciones más anteriores está siendo cada vez más extendida en centros de referencia,[338–342] gracias a su estandarización como tratamiento de melanomas coroideos. La generalización de este tratamiento al polo anterior ha demostrado en los últimos años tasas de complicaciones menores de las esperadas, con un control efectivo de las lesiones.[345] Por ejemplo, en la presente serie sólo dos pacientes presentaron complicaciones tras el tratamiento, el paciente 4 con queratopatía bullosa tratado mediante iridociclectomía y el paciente 3 con úlceras corneales de repetición por deficiencia límbica tras tratamiento con haz de protones, pero ninguno de los pacientes tratados con braquiterapia tuvieron efectos adversos relacionados con la braquiterapia de interés. De los dos pacientes que presentaron glaucoma melanomalítico, sólo uno (tratado con braquiterapia de Ru^{106}) precisó enucleación debido a recidiva y al glaucoma melanomalítico (el otro con haz de protones). Finalmente, uno de los pacientes tratados con I^{125} precisó termoterapia transpupilar 2 años tras el tratamiento por recidiva del borde posterior coroideo, como se detallará más adelante.

5.2.2.1.6.Pronóstico de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

En un estudio de Shields *et al*,[1] el grosor medio que presentaron las masas era menor en el caso de los melanomas de iris, seguido de los de coroides y finalmente de los de cuerpo ciliar, demostrando que se diagnostican con mayor tamaño posiblemente por la mayor dificultad en su diagnóstico. Esta tendencia a un mayor tamaño de los melanomas de cuerpo ciliar también se corresponde con una mayor frecuencia de aparición de metástasis (Tabla 129).

Tabla 129: Grosor medio al diagnóstico de los melanomas según su localización y metástasis a los 3, 5 y 7 años según localización en el iris, cuerpo ciliar o coroides[1]

	GROSOR	3 AÑOS	5 AÑOS	10 AÑOS
Iris	2,7 mm	0,5%	4%	7%
Cuerpo ciliar	6,6 mm	12%	19%	33%
Coroides	5,5 mm	8%	15%	25%

Así, Shields *et al*[1] demostraron que el riesgo de metástasis a los 10 años en el melanoma uveal crecía según el grosor de este y que los factores clínicos predictores en el melanoma uveal, en general, eran la edad, la localización en el cuerpo ciliar, el aumento del diámetro del tumor, de su grosor, su color más pigmentado y la presencia de fluido subretiniano, hemorragia o extensión extraocular. Además, los factores relacionados con metástasis de melanoma en estas localizaciones son el tipo celular (epitelioide peor pronóstico),[346] perfil genético, diámetro mayor, una edad avanzada al diagnóstico, una PIO elevada, invasión del ángulo o de la raíz del iris, extensión extraescleral o aquellos pacientes tratados quirúrgicamente previo al estudio.[254]

Muchos tumores grandes se extienden a la coroides anterior y al iris, aumentando la tasa de las complicaciones asociadas a cada localización.

En el 2013 se publicó una clasificación AJCC TNM de los melanomas de cuerpo ciliar y coroides (Tabla 9, pág. 120).[347] Aspectos como el grosor, el tamaño, la invasión del cuerpo ciliar y la extensión extraescleral fueron relevantes para la supervivencia.

Existen pequeñas diferencias citogenéticas entre los melanomas de cuerpo ciliar y coroides, que podrían estar correlacionados, como causa o como consecuencia, con peor pronóstico de los melanomas de cuerpo ciliar.[348] De todas formas, se ha demostrado una mayor predilección de los tumores de cuerpo ciliar por la monosomía 3 y ganancia 8q,[238] que podrían estar asociados a su peor pronóstico, posiblemente.

5.2.2.1.7.Recurrencias del melanoma de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

Las recurrencias en el melanoma de iris son raras, tanto con braquiterapia, tanto con I^{125},[338] como con Ru^{106}.[340,341]

Shields *et al*[213] estudiaron 432 casos de melanomas del iris con una mediana de seguimiento de 4,4 años y los clasificaron de acuerdo con la 8ª

edición de la AJCC.[351] Encontraron como factores de riesgo de recidiva local la categoría T4 y los factores predictivos descritos de enucleación secundaria (melanoma de cuerpo ciliar que afecta a más un 40% de este, melanomas difusos que ocupan la mayor parte del iris, presencia de un glaucoma no controlable con medicación máxima, o la invasión escleral superior a 6 mm.[80]). El riesgo general de recaída local fue del 16,8% a los 10 años. Este riesgo fue del 15,0% para los tumores T1 y del 20,4% para los tumores T2, mientras que las categorías T3 y T4 no fueron evaluables debido a las cohortes pequeñas que se analizaron. Usando el análisis multivariante, encontraron que la afectación de la malla trabecular al diagnóstico fue uno de los factores predictivos de recaída. Otros factores incluyen la configuración del tumor difuso, tumor que afecta todo el iris, glaucoma secundario y recidiva local.

Tabla 130: Tabla descriptiva de las características de las publicaciones más importantes descritas en la literatura con respecto al seguimiento, tratamiento y a las complicaciones de los melanomas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, como la recidiva local o presencia de metástasis

	N	SEGUI-MIENTO	COMPLI-CACIONES	TIPO	RECIDIVA LOCAL	MTS	LOC.
Tesis	19	7,55 a (0,6-29,8)		I^{125}	10,5%	0	I-CC-C
Tsimpida et al[340]	7	96 m (14m-12a)	Cataratas:60% ojo seco: 20% ⇑PIO: 27%	Ru^{106}	No		Iris
Razzaq et al[341]	36	6,5 a (2-11a)	Erosión corneal:25% cataratas:36% glaucoma:3% <20/200:5%	I^{125}	5% al año 2 y 5.	3%	Iris: 39% I-CC: 33% CC-I 28%
Shields et al[339]	144			I^{125}	14-15%	2%	Iris
Fernan-des et al[338]	14	19,5 m (6-72 m)	Cataratas:75% Glaucoma:17% Uveítis:8%	I^{125}	0	0	Iris
Thariat et al[337]	107	13-60 m		PB	4,67%		
OOTF et al[349]	160	3,7 a		Varios	3,1%	0	Iris
Sandinha et al[350]	150	66 m		PB	5,3%	0	Iris

a: años; m: meses; OOTF: Ophthalmic Oncology Task Force; MTS: metástasis; LOC: localización (rango).

En el presente estudio, un 10,5% de los melanomas malignos de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (n=2) sufrieron una recidiva o un crecimiento significativo. Estas cifras concuerdan con las publicadas en los estudios más importantes, que rondan entre 3 y un 15%.[337–341,349,350] La paciente N6 fue tratado con una placa de braquiterapia de Ru^{106} en el 2009 en otro centro por un melanoma de iris. Sin embargo, 6 años después se observó un aumento de la masa, especialmente en su componente difuso y un aumento en el número de siembras en el iris, asociados ambos a un glaucoma incontrolable. Se aconsejó enucleación como tratamiento definitivo de recidiva y glaucoma, pero la paciente solicitó una segunda opinión en el *Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)*. Al concordar las estrategias terapéuticas, la paciente aceptó una enucleación del ojo previamente tratado. La paciente N19 precisó tratamiento con termoterapia transpupilar por recidiva plana del borde posterior de la masa (en su localización coroidea) un año y 7 meses después del tratamiento con braquiterapia con I^{125}, consiguiéndose posteriormente el control del crecimiento tumoral. Al ser tratada con radioterapia y termoterapia, no disponemos de histología que nos oriente en la clase celular y otros factores pronósticos. Esta paciente durante el seguimiento también presentó un cáncer de útero y cérvix, por lo que se le realizó una histerectomía con doble anexectomía completa a los 45 años.

5.2.2.1.8. Valor de la anatomía patológica en las masas pigmentadas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica

El estudio anatomopatológico es la prueba clave para diagnóstico definitivo. Además de analizar el tipo celular según la clasificación de Callender modificada: fusocelular, mixto, epitelioide o necrótico, permite cuantificar el tamaño del tumor, localizar sus márgenes anteriores y posteriores, así como estudiar sus relaciones con las arquitecturas vecinas, como el grado de compromiso del cuerpo ciliar,[347] elucidar una posible diseminación extraocular, y detectar características microscópicas adicionales que afecten al pronóstico del melanoma como la actividad mitótica (número de figuras mitóticas por campo de 40x, también denominado índice de proliferación con el marcador de proliferación celular Ki-67, teñido mediante MIB-1), la infiltración linfocítica (presencia de más de 100 linfocitos infiltrando el tumor en un campo 20x) y la

presencia de asas fibrovasculares (*periodic acid-Schiff* (PAS) positivas). Folberg y su equipo[352] demostraron que la presencia de redes vasculares o asas cerradas contiguas proporcionan la asociación más significativa con mortalidad por melanoma metastásico de todas las variables analizadas, por ello defendían que la presencia de este patrón debe registrarse en los informes de patología. Según estos autores, si fuese posible detectar este patrón vascular clínicamente utilizando una técnica de imagen no invasiva, los oftalmólogos podrían ser capaces de determinar el posible comportamiento biológico de un melanoma antes de recurrir a biopsia.

Los melanomas de células fusiformes A conllevan el mejor pronóstico y han pasado a considerarse nevus, y los melanomas de células epitelioides conllevan el pronóstico más desfavorable.[353] Sin embargo, la mayoría de los tumores tienen una mezcla de tipos celulares y no hay un consenso bien definido sobre la proporción de células epitelioides que determinan la designación de un tumor como mixto o epitelioide.[195]

En el AJCC, el 56% de los pacientes estudiados estaban estadificados como T1, el 34% como T2, el 2% como T3, y el 1% como T4. En clasificación anatomopatológica, el 54% de los pacientes se clasificaron como G1 fusocelular, el 28% como G2 mixto, el 5% como G3 epitelioide y el 13% eran indeterminados.[135]

En el COMS, predominaron los melanomas del tipo de células mixtas (86% de los casos).[214] Los melanomas primarios puros de células epitelioides no son frecuentes (aproximadamente 3% de los casos), posiblemente por esto tengan un mejor pronóstico. El pronóstico del paciente se encuentra en relación directa con la presencia de células epitelioides que componen el tumor; cuanta mayor proporción, peor supervivencia. El 8% de los pacientes en el COMS tenían extensión extraescleral.[214] En el presente estudio, de los tumores donde tenemos disponible la clasificación anatomopatológica, bien sea por medio de una biopsia, de una iridectomía o iridociclectomía o tras enucleación (n=5 pacientes), se encontraron un 40% de melanomas epiteliales (n=2), un 40% de melanomas mixtos (n=2) y un 20% de melanomas fusiformes (n=1). Posiblemente se haya analizado un mayor número de melanomas de tipo celular epitelial debido a que tenían un peor comportamiento, por lo que posiblemente se hiciesen cirugías más agresivas. Además, desde que en la tendencia en la URQTIA es hacia tratamientos con radioterapia, las

muestras para análisis anatomopatológico son menores (excluyendo las biopsias pronósticas).

Existe una gran variación interobservador en la clasificación de Callender. Por ejemplo, las células fusocelulares B cuando son cortadas de manera transversal, pueden parecerse a las células epitelioides. Por otro lado, no existe un consenso entre los anatomopatólogos sobre el número de células epitelioides necesarias para considerar un tumor como epitelioide. Por ello, se ha calculado el diámetro nucleolar (la media de los diez nucléolos más grandes) para valorar el potencial maligno del tumor.[354] Sin embargo, este parámetro tampoco ha supuesto un gran cambio en la práctica clínica.[194]

Determinados marcadores son útiles en el diagnóstico diferencial de benignidad o malignidad. El antígeno HMB-45 (*human melanoma black-45*), es un anticuerpo monoclonal altamente específico para los tumores melanocíticos, (sensibilidad del 99%). El antígeno S 100 es un anticuerpo policlonal que posee menor sensibilidad (91%).[347] La adición de inmunohistoquímica HMB-45 a los procedimientos de diagnóstico histológico de rutina es valiosa, cuando no se puede descartar un tumor uveal no melanocítico o cuando el grado de invasión del melanoma debe determinarse con mayor precisión. En el sitio de la invasión de melanoma, parecen producirse cambios en la reactividad celular, con una expresión de HMB-45 aumentada en esta área. Este antígeno HMB-45 se puede detectar incluso en material embebido en parafina obtenido de ojos enucleados hace 30 años.[355]

La proteína melan-A es un antígeno de diferenciación melanocítica, producto del gen MART-1, que se cree que es específico para las células melanocíticas.[356] La tirosinasa es una enzima involucrada en las etapas iniciales de la biosíntesis de melanina en melanocitos y células de melanoma y, por esa razón, también se considera un marcador bioquímico de melanocitos.[357] La combinación de estos dos marcadores en estudios por *PCR* en sangre periférica permite detectar células malignas circulantes en el melanoma uveal.[358]

Diversos estudios han estudiado la correlación clínico-patológica del melanoma de iris y cuerpo ciliar, así como la correlación BMU-anatomía patológica.[319,320]

El estudio de Marigo *et al*[320] y Giuliari *et al*[319] fueron los que más se acercaron en ese objetivo intentando valorar determinadas características microscópicas de las masas malignas y correlacionarlas directamente con la forma ultrasonográfica. En este estudio pretendían que las comparaciones entre la BMU y la anatomía permitiesen un mejor entendimiento entre las características internas del tumor en la BMU y sus correlaciones con las estructuras circundantes. La BMU informa sobre patrones de crecimiento, morfología de las masas, y características intrínsecas, aunque no aporte una información tan definitoria como la de la anatomía patológica (página 308). Foster *et al*[49] también realizaron comparaciones histológicas y ecográficas, no sólo sobre tejidos y enfermedades oculares como el melanoma de iris, sino también sobre otro tipo de tejidos como arterias femorales

Tabla 131: Comparación de las masas analizadas anatomopatológicamente en la presente tesis doctoral en relación con otras publicaciones, así como sus complicaciones y tratamientos

GRUPO	N	CLASIF	COMPLIC:	TRATAMIENTO
Tesis	5	40% (n=2) epit 40% (n=2) mix 1 NV	No	E 40% IC 20%
Workman et al[359]	100 Iris	9% nevus 79% MBG 12% MBG	11,8% recurrencias 3,9% metástasis*	41% I 22% IC 14% E I+E 8% I + IC + E 2% I + T 4%
Geisse et al[206]	1043 (Rev.) N=7 **Iris** Mayo clinic (rev)	57,1% fuso A 14,29% fuso B 14,29% mix 14,29% epit	Metastasis 2,6%: fuso. 10,5%: mix. 6,9%: epit.	42,9% I 28,6% E I+E 28,6% Propios
Maberly et al[48]	17 Coroides	100% mixtos	-	E 100%
Marigo et al[320]	6 iris-cuerpo ciliar	3 (50%) epit 1 mix 2 no especif	Extensión extraescleral: 16,7% (n=1)	E 50% IC 50%
Giuliari et al[319]	14 iris	0 epit 50% mix 50% fuso	Extensión extraescleral: 7,1% (n=1)	E 28,6% IC: 50% I: 14,28

I: iridectomía; IC: iridociclectomía; E: Enucleación; T trabeculectomía; MBGL: melanoma de bajo grado. * De melanomas de alto grado.

En este apartado de anatomía patológica se debe destacar, no sólo la importancia de las biopsias escisionales tras iridociclectomías, iridectomías o enucleaciones, sino también las características que se analizables en las biopsias incisionales diagnósticas o incluso al aspirado de humor acuoso con la intención de analizar posibles células malignas que orienten el diagnóstico cuando las características clínicas o ultrasonográficas no son suficientes. Una técnica de biopsia ideal debe ser: sencilla de realizar, simple de aprender, debe estar asociada a una baja tasa de complicaciones, y mínimo riesgo de extensión sistémica, y finalmente, precisa que la muestra adquirida presente una cantidad celular suficiente para que sea analizable.[215]

Las biopsias diagnósticas se realizan *in vivo* antes del tratamiento del tumor. Se realizan exclusivamente cuando persiste la duda diagnóstica, cuando un oftalmólogo con experiencia en el campo de la oncología ocular presenta dudas en cuanto al diagnóstico diferencial. También se pueden realizar biopsias confirmatorias cuando el paciente es escéptico al diagnóstico de malignidad o a la necesidad del tratamiento, o ante la sospecha de malignidad multisistémica; por ejemplo, un carcinoma metastásico que, si se confirmase, precisaría tratamiento quimioterápico con fármacos con potenciales efectos adversos. Otros tipos de biopsias incluyen las investigacionales, normalmente en ojos ya enucleados para desarrollar una nueva técnica de biopsia, por ejemplo, o las biopsias pronósticas, para la clasificación correcta de estas masas para establecer un pronóstico más exacto.[215]

Existen diferentes técnicas de biopsia. Algunos tumores están compuestos por células poco cohesivas que permiten ser analizadas mediante biopsias por aspiración con aguja fina (PAAF), mientras que otras masas están formadas por células con células altamente cohesivas, que precisan de una biopsia incisional para poder adquirir una cantidad suficiente de células para el análisis citogenético o inmunohistoquímico y, por tanto, un diagnóstico correcto. Para estudios cromosómicos, por ejemplo, suele ser necesaria la realización de biopsias incisionales. Para estudios genéticos suele ser suficiente una PAAF modificada.

En el melanoma uveal, las biopsias diagnósticas suelen realizarse sobre todo en melanomas amelanóticos, cuando las pruebas realizadas no permiten establecer con seguridad el diagnóstico de melanoma o de

carcinoma metastásico, ya que el manejo del paciente y del tumor sería diferente. En el caso de las biopsias pronósticas, el resultado de la biopsia puede ajustar el protocolo de seguimiento, ya que si el resultado muestra un melanoma clase 2, con un alto riesgo de metástasis y de muerte a los 5 años, el paciente debe ser revisado con mayor frecuencia y con pruebas de imagen de alta resolución, como resonancias, o incluso ser introducido en ensayos clínicos sobre el metástasis del melanoma uveal.[215] Las PAAF, en los tumores de iris, se suelen realizar con agujas de 26-30G colocando el bisel sobre la superficie del tumor y aspirando unos 0,5 ml del humor acuoso.[360] La inserción de la aguja directamente sobre el tumor puede aumentar la posibilidad de obtener una muestra celular adecuada.[361] La aspiración transcorneal con la cánula de 25G de Rycroft puede dar también muy buenos resultados.[362] La PAAF en los tumores de cuerpo ciliar o de coroides anterior se realiza transescleralmente, tras la realización de un tapete escleral de un 80% de profundidad, y con una aguja de 25G.[194]

Shields *et al*[361] realizaron los resultados de las PAAFs de 100 tumores de 1400 analizados encontrando que fue la técnica adecuada en el 99% de los pacientes, dado que se encontraba una cantidad de tejido suficiente para el análisis. El efecto secundario más frecuente fue el desarrollo de un hipema, que se podía resolver en 2-3 semanas. No hubo casos en este estudio de hipema recurrente, hemorragia vítrea, hipotonía prolongada, daño del cristalino, endoftalmitis o siembra de tumor extraocular. En el seguimiento medio de 5 años, no hubo ninguna recidiva tumoral en el iris o a lo largo del trayecto de la aguja.

Petousis *et al*[363] analizaron sus resultados tras realizar biopsia de tumores de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica mediante una técnica de corte y aspiración con 25G para la realización de una iridotomía de grosor completo en 55 pacientes con enfermedades malignas de iris, cuerpo ciliar y coroides, por deseo de confirmación histológica previa al tratamiento por parte del paciente, presencia de un tumor atípico, o necesidad de un estudio genético. No encontraron disminución de MAVC tras la biopsia, aunque sí encontraron algún caso aislado de aumento de la PIO en el postoperatorio, hipema, flare, o defecto pupilar persistente. En el 69,6% de los casos se confirmó el diagnóstico de melanoma, mientras que el 7,1% fueron diagnosticados como nevus y el 7,1% como melanocitomas.

En el presente estudio se encontraron diferentes tipos de resultados tras la realización de la biopsia diagnóstica. En el paciente M4, una biopsia incisional realizada en 2005 clasificó la masa como melanoma fusocelular, siendo el resultado anatomopatológico de la iridociclectomía un melanoma epitelioide. Esto no puede considerarse un falso negativo, puesto que la masa fue caracterizada como maligna, pero debe reflejarse la necesidad de mantener siempre un estado de alerta, dado la celularidad mixta de estas lesiones. En el paciente M4, en cambio, con una muestra de humor acuoso, no se encontraron células malignas, por lo que sí se puede considerar un falso negativo. En el paciente M3 se realizó un estudio citológico no concluyente seguido de una terapia con haz de protones, sin confirmación anatomopatológica (diagnóstico clínico). En dos pacientes se sabe que se realizaron las biopsias en el *Ocular Oncology Department of The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals (Liverpool)*, pero no se dispone en el departamento del informe con los resultados anatomopatológicos de dichos estudios citogenéticos.

Los melanomas presentaban característicamente una edad al diagnóstico de unos 65 años de mediana, edades más avanzadas que en otros estudios. Presentaban síntomas de manera más frecuente que las masas melanocíticas benignas, especialmente pérdida de la MAVC y dolor. Suele presentarse en configuración masa o nodular, con una coloración marrón e irregular, una tendencia leve a presentarse en áreas de mayor exposición solar. Sin embargo, se debe destacar que en el estudio estadístico, la coloración amelanótica fue más sugestivas de malignidad. Dos tercios de los melanomas presentaron cierre angular asociado a la masa y extensión al cuerpo ciliar, la mitad catarata sectorial, tracción pupilar y contacto endotelial, un cuarto de ellos presentaba vasos centinela asociados, y en menores porcentajes lesiones satélite y vasos intra/perilesionales, así como un grosor mediano de 2,8 mm. El tratamiento de estos pacientes fue evolucionando de cirugías agresivas al uso de la radioterapia, especialmente braquiterapia con I^{125} en la actualidad. Un 10,5% de los pacientes sufrieron recurrencias que dieron lugar a enucleación en un caso o a uso de TTT.

5.2.2.2. Serie de metástasis

Las metástasis intraoculares son el tumor intraocular más frecuente, siendo habitualmente infradiagnosticadas por no realizar necropsias oculares rutinarias en los pacientes oncológicos. Según los resultados de las evaluaciones de autopsia, se estima que la metástasis uveales ocurren en el 8% de los carcinomas sistémicos.[364] Muchos de estos pacientes no son examinados por un oftalmólogo porque no tienen problemas visuales o tienen una enfermedad sistémica avanzada. Determinados estudios sugieren que la frecuencia de las metástasis macroscópicas ha disminuido en los últimos 12 años, del 4,7% al 1% gracias a las mejoras en la terapia anticancerosa.[162]

El cáncer metastásico iridiano es raro, en comparación con las coroideas,[162] y las variaciones clínicas, los enfoques diagnósticos y los tratamientos de esta neoplasia no están claramente definidos en protocolos, como ocurre con el melanoma coroideo tras el estudio COMS. Una posible explicación a la mayor frecuencia de las metástasis coroideas en relación a las de iris podría ser el mayor suministro sanguíneo a la coroides posterior por parte de las arterias ciliares posteriores.[365]

Según Shields *et al*[164] las metástasis de iris suman un total de un 7,8% de todas las metástasis oculares, siendo el tumor primario más frecuente el de mama en un 40% de los casos,[164] carcinoma de pulmón en un 27,5% de los casos,[164,366] tumor carcinoide y melanoma en un 7,5% de los casos cada uno,[164] carcinoma de colon en 5%[164] y carcinoma esofágico,[164,367] laríngeo, riñón en 2,5%,[164] cáncer de próstata,[368] el carcinoma adenoideo quístico de la glándula parótida,[369] el carcinoma de células de Merkel,[370] el cáncer gástrico,[371] cáncer de endometrio,[372] sarcoma de Ewing[373] y cáncer de cuello uterino,[374] entre otros. En un 2,5% de los casos, el tumor primario no se llega a identificar, y en un 32% de los casos, el cáncer primario no se conoce previo al desarrollo de la metástasis.[164]

En el presente estudio se diagnosticaron dos metástasis entre todos los pacientes estudiados, que se corresponde con un 1,82% del total, más cercano al 2% descrito por Bianciotto *et al*[99] más que a las cifras descritas por otras series referenciadas anteriormente.

Las metástasis del iris suelen ser unilaterales, pueden presentarse como nódulos estromales o engrosamiento del iris mal definido,[7,375] o

pueden estar asociados con características atípicas como dolor, iridociclitis e hipema, y un 38% desarrollan glaucoma secundario.[164]

En este estudio ambas masas metastásicas fueron encontradas en pacientes relativamente jóvenes, 40 y 52 años respectivamente, y fueron detectadas por la autoexploración, a diferencia de los melanomas u otras masas benignas que frecuentemente se detectaban por la exploración oftalmológica. Esto posiblemente sea por su color típicamente amelanótico-rosado, que se diferencia muy bien del iris circundante. Ambas lesiones habían comenzado de manera muy cercana a la visita oftalmológica, entre 1 y 2 meses de esta, lo que también destaca como diferencia sobre el momento del diagnóstico de los melanomas, que suele ser muy imprecisa.

Muy característicamente, estas lesiones amelanóticas-blanquecinas eran irregulares y con un gran componente vascular. Ninguna masa presentó glaucoma neovascular, ni otros síntomas acompañantes. Una masa afectaba también al cuerpo ciliar, aunque eso fue estudiado gracias a la BMU con mayor precisión. La BMU también fue fundamental para estudiar los patrones de ecogenicidad, donde ambas eran hiperecogénicas, con morfología nodular-masa, irregular en su estructura interna, que daba lugar a cierre focal y contacto endotelial, debido a las grandes dimensiones encontradas por BMU (de casi 10 mm de diámetro y más de 5 mm de altura). No existen muchos estudios donde se especifiquen las características ultrasonográficas de las metástasis iridianas. En el presente estudio, se destacarían como signos en BMU más comunes en las metástasis la presencia de una estructura interna irregular, el contorno irregular y el aspecto infiltrativo sobre los tejidos circundantes.

La biopsia por PAAF de la masa del iris puede ser útil para establecer el diagnóstico hasta en un 27,5% de los casos.[164]

El tratamiento con quimioterapia, radioterapia, o ambos, puede dar lugar al control del tumor. Existen artículos que defienden el uso de antiangiogénicos como el bevacizumab intravítreo para el control de las complicaciones asociadas a la masa, como el glaucoma neovascular.[376]

La supervivencia media global en el estudio de Shields et al[164] fue de 20 meses y la supervivencia media fue de 13 meses después del diagnóstico de metástasis del iris.[164] En el presente estudio ambos pacientes fallecieron entre 6-8 meses tras el diagnóstico de la metástasis.

Las metástasis en esta localización representan el porcentaje de masas más pequeño de la serie. Son masas de reciente diagnóstico, sin alteraciones visuales ni glaucoma, de evolución rápida, de color amelanótico-amarillento, de forma irregular, importante vascularización, y en BMU muestran masas con una importante desestructuración de las estructuras circundantes, con cierre angular focal, contacto endotelial, afectación del EPI y del cuerpo ciliar en el 50% de los casos. Las dimensiones en cuanto a altura son muy elevadas, sobre 5,24 mm. La supervivencia tras el diagnóstico ha sido de 6 meses en ambos casos.

5.2.3. Discusión de las variables asociadas a malignidad

5.2.3.1. Variables epidemiológicas de la muestra estudiada

En algunos estudios en EE.UU.,[11] hasta un 97,8% de los casos de melanoma se dieron en raza caucásica. La latitud geográfica se correlaciona con la pigmentación de la piel en población nativa, lo que explicaría el aumento de la incidencia de melanoma del 8% cada 10º de latitud en el hemisferio norte.[12,377] De todas las lesiones estudiadas en su globalidad, el 39,6% de los pacientes pertenecían al área sanitaria del CHUS, mientras que los demás eran referidos desde la propia comunidad autónoma (51,89%) o de otras comunidades autónomas (8,49%). Todos los pacientes fueron de raza caucásica y origen español.

El seguimiento de los pacientes en global ha sido de media de 5,41 años (mediana 4,09 años). Sin embargo, hay un paciente cuyo seguimiento es mayor a 30 años, anterior a la llegada de la BMU a la URQTIA, que justifica las diferencias entre la media y la mediana. Se incluyó igualmente en el estudio por portar imágenes recogidas en otro centro con dimensiones que permitían analizar las características biomicroscópicas y ultrasonográficas del mismo. Las lesiones benignas fueron seguidas con una mediana de meses mayor a las malignas (54,4 *vs.* 35,8 meses, respectivamente), porque algunas masas operadas mediante iridectomía o iridociclectomía fueron dadas de alta a sus áreas sanitarias u oftalmólogo de referencia a los dos años de seguimiento postquirúrgico, con informe de las pautas de seguimiento precisas. Consideramos que la media de seguimiento de estos pacientes es menor a otras series publicadas con seguimiento fotográfico, como de Territo *et al*[224] (n=8) con un seguimiento

con una media de 4,7 años (rango de 1 a 12 años), y de Harbour *et al*[200] (n=285 lesiones: n=36 melanomas), con un seguimiento de 7,5 años de media, mediana de 6,9 años (rango de 3,5 meses a 17,3 años). Sin embargo, si comparamos el seguimiento del presente estudio con otros estudios de BMU como el de Giuliari *et al*[203] (n=44) vemos un seguimiento de 21,4 meses, mucho menor que el del presente estudio.

Tabla 132: Tabla descriptiva de las características epidemiológicas y demográficas de las publicaciones más importantes descritas en la literatura con respecto las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (tanto benignas como malignas)

Estudios (año public)	*n*	*Edad al diagnóstico*	*Seguimiento*	*Sexo:*	*Patología*
Tesis (2019)	110	53,79 a (RI: 50-63) B: 52 a M: 63,8 a	5,41 a (SD 59,47 m)	♀ 70,9% ♂ 29,1%	B: 89 masas M: 21 masas
Giuliari et al[203] *(2011)*	44	59,67 a (32-90)	21.4 m (10-48)		Total
Territo et al[224] *(1988)*	175	B:56%>50 a M:86%>50 a (media 39 a)	4,7 a (1-12 a)	♀ : 87% M y 54% B	B: 167 masas M: 8 masas
Harbour et al[200] *(1995)*	285	B:55,8%>50 a M:52,8%>50 a	7,5 a (3,5m-17,3a)	♀ 44,4%M y 47,0% B	B: 239 masas M: 46 masas
Klink et al[123] *(1992)*	113	B: 48,8 a M: 41,9 a	10,6 a (1-21 a)	♀ 52,2% ♂ 47,8%	B: 75 masas M: 38
Workman et al[359] *(1985)*	100	42,6 (12-79)	28 a	♀ 50% ♂ 50%	B: 9 masas M: 81 masas
Shields et al[207]	317	M: 50,1 a (3-87)		♀ 51% ♂ 49%	M: 317 masas
Khan et al[135]	131	64 a (20-100 a)		♀ 57,8% ♂ 42,2%	M: 131 masas
Weisbrod et al[88]	44	55,4 a (16,8-81,6)	4,3 a (0,3-11,0)	♀ 52,4% ♂ 47,6%	M: 6 masas B: 38
Weisbrod et al[202]	42	55,4 a (16,8-81,6)	9 a (1,0-17,2)	♀ 52,4% ♂ 47,6%	M: 7 masas B: 35 masas

n= número de casos; a: años; m: meses; B: benignas; M: malignas

El 90% de las lesiones analizadas fueron tipo masas y el 10% fueron lesiones quísticas. Las masas melanocíticas más frecuentes fueron los nevus (casi dos tercios: 62,26%), seguidas de los melanomas (16,98%) y en menor proporción las efélides, los melanocitomas, AENPCC, y las metástasis. Shields *et al*[7] publicaron la serie más grande sobre 3680 masas de iris, cuantificando su frecuencia relativa y su apariencia según bloques de edad. Vieron que el 21% de estas lesiones eran quísticas, incluyendo un 18% de quistes del EPI y un 3% de quistes de estroma; un 68% eran masas sólidas melanocíticas, un 60% de nevus, un 26% de melanomas y un 3% de melanocitomas y de melanocitosis; y un 11% de masas sólidas no melanocíticas. Los porcentajes estudiados en la presente tesis doctoral, aunque no son directamente comprables al incluir también masas del cuerpo ciliar, son correlacionales en cierta manera, con los presentados en este estudio de Shields *et al*, siendo las lesiones más frecuentes los nevus (62,26% *vs.* 60%, respectivamente), seguidas de los quistes del EPI (11,32% *vs.* 21%, respectivamente) y finalmente los melanomas (16,98% *vs.* 26%, respectivamente), con porcentajes menos importantes para los otros tipos de lesiones (Tabla 133).

Tabla 133: Comparación de las frecuencias de las lesiones quísticas, melanocíticas y metastásicas encontradas en la literatura en relación con las encontradas en el presente estudio

	Subtipo	*Shields et al*[7]	*Tesis doctoral*
Lesiones quísticas	Estromales	3%	1,89%
	EPI	18%	11,32%
Masas melanocíticas	Efélides		3,64%
	Nevus	60%	62,26%
	Melanocitoma	3%	3,78%
	Melanoma	26%	16,78%
Metástasis		2%	1,82%

La mediana de la edad al diagnóstico de todas las lesiones (incluyendo las 110 lesiones de iris, cuerpo ciliar y coroides) fue de 53,8 años (rango: 3,52-87,35 años). En el estudio de Shields *et al*[7] previamente citado se vio que la media de edad al diagnóstico fue 48 años, similar al presente estudio. Quizás se ha encontrado una media de edad un poco más alta puesto que la URQTIA no es centro de referencia para tumores pediátricos, incluyendo, por lo tanto, en este estudio sólo a aquellos que se presentaron

en el área sanitaria (n=8): 1 efélide, 1 quiste de cuerpo ciliar y 6 nevus de iris (2 de Ota).

La edad media estratificada por sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas (p=0,70), mostrando una media de 53,3 años (SD 20,9) para las mujeres y 55,1 años para los hombres (SD 18,09). Esto es importante destacarlo, ya que se ha visto una distribución por sexos muy desigual en las dos muestras, mostrando una proporción de mujeres más del doble mayor que la de los hombres (70,75% de pacientes de sexo femenino *vs.* 29,25% pacientes de sexo masculino). Sin embargo, la variable edad no parece afectada por un factor de confusión como pueda ser el sexo. Otros estudios muestran cierta predilección por el sexo femenino,[224] incluido el estudio más numeroso sobre melanoma uveal en España,[378] aunque el porcentaje no es tan importante como en el presente estudio (51,2%). Desconocemos la causa por la que se ve una distribución tan asimétrica en cuanto al sexo. Posiblemente sea debido a que la muestra no es tan grande como otras publicadas previamente, como Shields *et al*[7] (n=3680).

5.2.3.2. Precisión del diagnóstico a la llegada a la URQTIA de la muestra global

El 60,9% de las masas pigmentadas fueron derivadas con un diagnóstico correcto a la URQTIA o, expresado de otra manera, más de un tercio de los pacientes fueron derivados sin conocer la razón por la que se les había derivado, la naturaleza de la masa diagnosticada, o directamente se les había diagnosticado como masas benignas siendo malignas, o viceversa. Estas dificultades en el diagnóstico por parte de oftalmólogos sin especialización en oncología ocular suceden con mayor frecuencia en patologías concretas. Dentro de las masas benignas, los adenomas de cuerpo ciliar fueron las masas que más dificultades presentaron para su diagnóstico, siendo el 100% incorrectamente diagnosticadas, posiblemente por su rareza. Seguidamente, se encontraron dificultades en el diagnóstico y localización correctos de las efélides y los melanocitomas (75%); los nevus de iris y cuerpo ciliar (66,6%), y los quistes de EPI (41%). Dentro de las patologías malignas, el porcentaje de lesiones incorrectamente diagnosticadas baja a un 38,1%, que fueron diagnosticadas de lesiones benignas. De las lesiones correctamente clasificadas como malignas, la

precisión en la localización de la propia masa fue imprecisa, de manera que sólo el 28,57% de las lesiones malignas estaban correctamente diagnosticadas y localizadas por su oftalmólogo a la llegada de los pacientes a la URQTIA. Diferentes estudios en Reino Unido, Finlandia o EE. UU. han estudiado también la exactitud del diagnóstico del melanoma uveal por oftalmólogos generales, siendo inferiores a las del presente estudio, (30% *vs.* 40% respectivamente),[379] probablemente porque consideramos el diagnóstico de lesión retroiridiana como incorrecto, dado que no aportaba gran información sobre su naturaleza benigna o maligna. Shields *et al*,[163] en un estudio sobre 200 masas melanocíticas iridianas consecutivas derivadas al *Ocular Oncology Service of Wills Eye Hospital* en 1983 clasificaron hasta un 76% de las lesiones estudiadas clínicamente como lesiones simuladoras.

El diagnóstico confirmatorio del melanoma, como ocurre generalmente en la oncología, viene dado por la anatomía patológica, cuando está disponible. Muchas lesiones, a pesar de demostrar crecimiento y de tener alguna característica de malignidad, resultan benignas al análisis microscópico celular. Jakobiec y Silbert[107] encontraron que de 189 lesiones de iris y cuerpo ciliar analizadas histológicamente, el 87% eran benignas. Otros grupos como el de Memmen y McLean *et al*[380] encontraron cifras menores, del 53% de benignidad de las masas escisionadas. Sin embargo, la exactitud de los diagnósticos en el COMS fue especialmente buena, al ser realizada por equipos multidisciplinares expertos en oncología ocular en melanoma, poniendo en valor la importancia de estos equipos para el diagnóstico clínico de los melanomas oculares.[71] En el COMS, de 1532 casos diagnosticados de melanoma de coroides y analizados anátomo-patológicamente, el 99,7% estaban correctamente diagnosticados, siendo la patología confirmatoria. Se encontraron 5 errores diagnósticos: 4 casos de adenocarcinoma metastásico y 1 un hemangioma coroideo. Esta alta precisión en el diagnóstico clínico en el COMS ha establecido que el melanoma uveal sea una de las excepciones a la biopsia diagnóstica sistemática para el diagnóstico de patologías tumorales malignas. Las masas melanocíticas intraoculares, a diferencia de un nódulo tiroideo, por ejemplo, pueden ser observables por visualización directa, lo que facilita el diagnóstico. Además, la biopsia de estas masas no es tan sencilla como pueda ser, por ejemplo, una lesión cutánea, ya que las biopsias

intraoculares diagnósticas no están exentas de riesgos locales y sistémicos como la diseminación metastásica que, aunque es excepcional, puede ocurrir ante una técnica quirúrgica inapropiada. Por ejemplo, en un estudio que evaluaba la exactitud del diagnóstico del melanoma ocular tras un estudio anatomopatológico se demostró que, con el paso de los años, se mejoraba el diagnóstico de estas masas de un 10,9% de error diagnóstico en el período entre 1931 a 1959, a un 1,7% en 1960-1981,[381] quizás por la mejora en las técnicas de imagen o quizás por la adquisición de experiencia del equipo a lo largo del tiempo. En el citado estudio, las mayores discordancias entre diagnósticos clínico-patológicos sucedieron con las metástasis (solo 1 de 6 era realmente una metástasis) y los melanomas uveales (sólo 50 de 73 masas eran realmente melanomas uveales).[379] De ahí que las unidades de Oncología Ocular especializadas, experimentadas y técnicamente bien equipadas, con BMU, sean indispensables en la actualidad, a pesar de los inconvenientes que presentan, como el desplazamiento del paciente a la unidad de referencia. El diagnóstico correcto precoz de estas lesiones permite un tratamiento y seguimiento apropiado (incluido el rastreo metastásico), con las connotaciones pronósticas que ello conlleva. Además, el correcto diagnóstico inicial de las lesiones evita la ansiedad del paciente, especialmente en masas de posible naturaleza maligna.

Casi dos tercios de los pacientes analizados presentaban inexactitudes en el diagnóstico antes del diagnóstico diferencial en la URQTIA. Los diagnósticos en oncología ocular, a diferencia de otras especialidades oncológicas, no precisan de biopsias diagnósticas para clasificación en la mayor parte de los casos. Determinadas pruebas de imagen como la fotografía, la biomicroscopía, la BMU y otras modalidades de ecografía, analizadas por un equipo experimentado permiten el diagnóstico correcto hasta en un 99,7% de los casos, sin necesidad de procesos invasivos, dejando la biopsia solo para esos casos donde no exista un consenso con el resto de las exploraciones.

5.2.3.3. Antecedentes familiares y personales

Dentro de los antecedentes familiares, casi un 10% de los pacientes refieren antecedentes familiares de carácter oncológico benignos o malignos. Un paciente con patología maligna (melanoma de iris y cuerpo

ciliar) presentaba como antecedentes familiares una hermana con cáncer ginecológico (uterino) y otra hermana con leucemia. Un paciente con melanoma de coroides presentaba un hijo con papiloma de plexos coroideos, que fue calificado como patología benigna. En un estudio con 400 pacientes con melanoma uveal[382] analizaron los antecedentes familiares de melanoma cutáneo confirmando su asociación en 14 pacientes y con el melanoma uveal en dos pacientes, sugiriendo una posible relación.[382]

Esta asociación entre el melanoma uveal y segundos tumores se ha analizado con resultados diferentes.[25,383,384] En el *report 25* del estudio COMS[385] se ha visto que hasta un 7,7% de los pacientes podían sufrir un segundo tumor tras el diagnóstico de melanoma uveal. En el presente estudio, un 11,81% de los pacientes (n=13) del total de pacientes estudiados tenían antecedentes personales de neoplasias malignas. Sin embargo, sólo 5 pacientes del grupo de masas malignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica (19,05% de todas las masas malignas) presentaban otra neoplasia sistémica al diagnóstico: las dos metástasis con sus tumores primarios (adenocarcinoma de pulmón y carcinoma mamario) y tres melanomas (carcinoma endometrial y ovárico en un paciente, carcinoma endometrial en otro paciente y carcinoma tiroideo y prostático en otro). Así, se encontraron neoplasias malignas en el 15,79% de los melanomas y en el 100% de las metástasis. El porcentaje de neoplasias concomitantes en este estudio es el doble al descrito por otros grupos como el de Caminal *et al*[25] que han encontrado un porcentaje de pacientes con otras neoplasias de un 7,2%, o al previamente descrito del COMS.[385] El grupo de Caminal *et al*[25] defiende que dicho porcentaje es similar a la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo entre los 40 y 59 años de edad (edad de presentación del melanoma de úvea) tanto para hombres y mujeres que es del 8 al 9%, basándose en datos de los EE.UU. entre 1998 y 2000.[25] En el presente estudio, el porcentaje de patología maligna sistémica en pacientes con melanoma uveal, a pesar de ser el doble del descrito en otros estudios, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de patología sistémica maligna en pacientes con patología ocular maligna (p=0,385). La asociación más importante se ha encontrado con la patología ginecológica (50%), asociación ya descrita previamente,[382] aunque otros estudios destacan otras localizaciones como la próstata (23%)

y mama (17%).[385] Determinados estudios tampoco respaldan esta asociación entre cáncer previo y mayor riesgo de melanoma uveal[386,387] o defienden que la asociación es débil, salvo para el melanoma cutáneo y uveal.[388] Otros sólo asocian un aumento significativo del riesgo en varones.[389] Actualmente se está estudiando la asociación de la mutación germinal de BAP-1 y la presencia de múltiples neoplasmas, incluido el melanoma uveal y una mayor frecuencia de afectación del cuerpo ciliar y metástasis, así como su asociación con antecedentes familiares de cáncer.[390]

La presencia de melanoma uveal y melanoma cutáneo u otras lesiones benignas pigmentadas cutáneas también ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones.[24,390,391] Además, la razón fundamental para buscar la asociación entre la enfermedad cutánea y la presencia de malignidad cutánea se basa en los estudios donde se ha relacionado la exposición solar intensa intermitente al melanoma cutáneo y al melanoma uveal.[20,36,37] La presencia de melanoma cutáneo en pacientes con melanoma uveal se ha descrito como 4,6 veces más frecuente que en la población general,[24] aunque en nuestra serie no tenemos ningún paciente con melanoma cutáneo y patología maligna ocular. Sin embargo, todavía existe mucha controversia en este aspecto. A pesar de que ambos melanomas (cutáneo y uveal) tengan una carga genética muy diferente, si comparten algún componente causal, podría encontrarse una asociación entre ambos. Es más, se han descrito asociaciones entre enfermedades cutáneas de tipo melanocítico y melanoma uveal. Por ejemplo, existe un aumento de incidencia del melanoma uveal en pacientes con melanocitosis oculodérmica.[26,239] Esta predisposición se cree dada por el excesivo número de melanocitos en esta patología. Aproximadamente un 3% de los pacientes con melanoma uveal sufren melanocitosis óculo-dérmica y el riesgo desarrollar un melanoma uveal en los pacientes con melanocitosis oculodérmica es de 1 de cada 400.[26] La ocurrencia del melanoma de úvea familiar es excepcional, (sólo el 0,6% de los pacientes con melanoma de úvea) y realmente, la posibilidad de que dos individuos de una misma familia desarrollen melanoma de úvea es de 1 entre 10 millones.[28] Sin embargo, existen determinadas enfermedades hereditarias como el síndrome melanoma familiar y lunares múltiples atípicos donde sí existe una predisposición familiar para el desarrollo de melanoma en la

familia.[27,28] Otras alteraciones genéticas, como la mutación germinal de BAP1, puede dar lugar a múltiples neoplasmas como mesotelioma maligno, melanoma uveal y melanoma cutáneo. La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad neurocutánea asociada con el melanoma uveal. Sin embargo, debido a que su prevalencia en la población general es bastante alta, incluso en formas incompletas (1/3000 habitantes), es posible que esta asociación sea debida al azar.[30] En este estudio, la mayor parte de los pacientes (74,55% de los pacientes totales) no presentaban lesiones cutáneas relevantes, aunque sí se ha visto melanoma cutáneo en un 1,82% de las lesiones (n=2), ambos en pacientes con masas oculares benignas como nevus de iris y nevus de iris y cuerpo ciliar. También se ha analizado la presencia de nevus cutáneos benignos (8,18%), hiperpigmentación cutánea ipsilateral en el contexto de la melanocitosis oculodérmica (2,73%), y otras lesiones menos frecuentes como neurofibrosis cutánea, queratosis seborreica, tuberculosis cutánea, xantogranulomas, entre otras. Dado que lesiones cutáneas incluyen un gran abanico de enfermedades, se realizó un análisis de la presencia de lesiones exclusivamente melanocíticas cutáneas y la presencia de malignidad ocular, pero dicha asociación no fue estadísticamente significativa (p=0,548).

Se estudió también la posibilidad de que la autoinmunidad tuviese un rol en los pacientes con melanoma del presente estudio, pero no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes personales de patología autoinmune y malignidad ocular (p=0,6). Sí que se ha estudiado previamente la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea en pacientes con melanoma uveal, dado su alta prevalencia en estos pacientes, y se ha observado una tendencia hacia una mayor supervivencia en pacientes con metástasis por melanoma uveal, sugiriendo que la patología autoinmune sistémica podría modificar la actividad de las metástasis establecidas, gracia a algún tipo de interacción molecular.[22] En el presente estudio disponemos de tres pacientes con diferentes tipos de patología autoinmune tiroidea: una tiroiditis de Hashimoto en un paciente con melanoma de iris y dos pacientes con hipo e hipertiroidismo autoinmune y nevus de iris e iris y cuerpo ciliar, respectivamente, y no se vieron pacientes con metástasis, por lo que esta asociación no se puede estudiar.

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes en este estudio (incluidos los antecedentes oftalmológicos), no destacan ninguna patología salvo un alto número de pacientes operados de cirugías oncológicas, como ya se ha discutido anteriormente, y la presencia melanosis conjuntival, *iris plateau* y glaucoma.

El glaucoma crónico simple se ha encontrado en un 10% de los pacientes, claramente superior a la incidencia de glaucoma crónico simple en pacientes europeos con la media de edad de este estudio (53,5 años), ya que correspondería con una prevalencia del 0,60% (IC95%: 0,27-1,0).[392] Sin embargo, en este estudio, la gran presencia de pacientes con sexo femenino, puede influenciar el número de pacientes con glaucoma crónico simple, ya que el riesgo para este sector poblacional es 3,25 veces mayor (IC95%: 1,75-5,94).[392] La presencia de melanosis epiescleral (3,64% de la muestra, 4 de los 5 pacientes con melanocitosis oculodérmica) podría estar relacionada con un aumento de la PIO secundario. La presencia de un 1,81% de pacientes con *iris plateau* secundario (quistes) también está relacionada con el alto porcentaje de pacientes con quistes de iris y cuerpo ciliar.[147] Ambas patologías pueden asociarse a un incremento de la PIO, al igual que el cierre angular focal, que ha llegado a verse hasta en un 45% de todas las masas estudiadas (36% de las benignas y 62% de las malignas). Como ya se ha explicado en la discusión metodológica, el diagnóstico de glaucoma también es uno de los parámetros criticados a nivel metodológico, puesto que muchos pacientes venían diagnosticados y tratados desde sus áreas de referencia y el objetivo de este estudio no era corroborar dichos diagnósticos, ni modificar el tratamiento (aunque se hiciese si era necesario).

La presencia de efélides en el ojo contralateral en este estudio (8,18%) ha sido más baja de lo esperado en la población general (60%),[222] posiblemente por una recogida de datos en la historia clínica menos exhaustiva, y por las dificultades que presenta su diferenciación en ojos muy pigmentados. Se debe recordar que en algunos de estos pacientes con patología más banal existía una pérdida importante de imágenes fotográficas, pero que fueron introducidos en el estudio por presentar una buena recogida de datos en la historia clínica y presencia de imagen de BMU, pero que determinados detalles como la presencia de efélides puede haberse perdido por no recogerlo en la historia clínica.

En determinados estudios se ha encontrado una correlación fuerte entre el melanoma de iris y los iris claros.[393] En el presente estudio, se vieron un 14,14% de iris verdes, un 27,27% de iris azules y un 58,58% de iris marrones. Sin embargo, la distribución de color de iris en España se ha estudiado y es diferente: 55,2% para el verde, 16,29% para el azul y 28,5% para el marrón.[394] Cabe destacar que en este citado estudio, los pacientes con color miel se clasificaron dentro del grupo de color verde, en lugar del color marrón, como se ha realizado en el presente estudio, por los diferencias distribucionales pueden ser debido a esto. En Australia y Nueva Zelanda,[395] el riesgo de melanoma coroideo y ciliar es mayor en las personas con iris de color gris (OR 2,9; IC95%: 1,5-5,5), avellana (OR 2,2; IC95%: 1,4-3,7) o azules (OR 1,7; % IC95% 1,0-2,7) en comparación con ojos marrones, así como en pacientes con 4 o más nevus en la espalda, los que no podían broncearse y aquellos que participaban en actividades al aire libre en la infancia. Sin embargo, en la población española se ha observado que la incidencia es mayor en iris más oscuros (verde-pardo, 41,2%; marrón, 34%) que en claros (azul-grisáceo), pero estos datos deben apreciarse con cautela, dado que la distribución del color de los ojos en España es distinta a la de los otros países analizados (principalmente Oceanía y Países Nórdicos), con un porcentaje de ojos oscuros más elevado.[378] En el presente estudio sí se ha visto una asociación de ojos azules y melanoma de iris (p=0,011), que concuerda con las apreciaciones de Shields *et al*.[396] No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de otras lesiones melanocíticas en el ojo contralateral con la presencia de neoplasia ocular (p=0,683). Realmente, no está clara esta asociación entre la presencia de otras lesiones melanocíticas y el melanoma uveal.[222] Se ha visto una asociación entre la presencia de efélides en iris y nevus en iris el mismo ojo, sugiriendo un posible relación etiológica (teoría de las efélides como biomarcador de exposición solar), pero esto no está tan claro esta relación con el melanoma uveal, habiendo estudios en contra[222] y a favor de la relación: nevus cutáneos, nevus en iris y melanoma uveal.[391] Uno de los mecanismos fisiopatológicos descritos para el melanoma es la transformación maligna de un nevus, especialmente en aquellos de bajo grado,[131] pudiendo ser la exposición ultravioleta el agente causal y de transformación maligna, especialmente en los nevus de iris, que reciben toda la exposición solar. Sin embargo, en un estudio de

casos y controles basado en la población australiana se encontró asociación entre la exposición solar y la aparición de melanoma coroideo y del cuerpo ciliar, pero no de iris o conjuntiva que, por lógica, estarían más asociados a la exposición solar.[397] Un antecedente personal importante, no recogido en la historia clínica, es la profesión de cada paciente. Esta variable podría estar asociada a la aparición de melanoma, puesto que está descrito un riesgo mayor según la exposición laboral, por ejemplo, en pacientes soldadores.[36,398] En varias revisiones se observó que, actividades intermitentes[20,36,37] como pueden ser algunas actividades laborales, poseen un mayor riesgo de desarrollar melanoma uveal, aunque no se ha visto asociación con actividades al aire libre de ocio, ni con la exposición crónica. Otros factores asociados a exceso de exposición solar, como los diagnósticos de fotoqueratitis, sí confirieron una posible susceptibilidad, pero con pocos estudios para validar los metanálisis.[36] Algunos autores defienden que países con una latitud geográfica más alta tienen un mayor riesgo de melanoma, por una mayor exposición a la entrada de luz solar intraocular, en relación con los países del ecuador planetario, donde la luz entra perpendicular al plano terrestre, y por lo tanto, los arcos ciliares realizan una función protectora de "parasol", evitando la entrada de la luz de manera directa (Figuras 90A y B).[377] Es más, ya se había demostrado esta asociación entre la presencia de arcos ciliares poco prominentes y el melanoma de iris.[36]

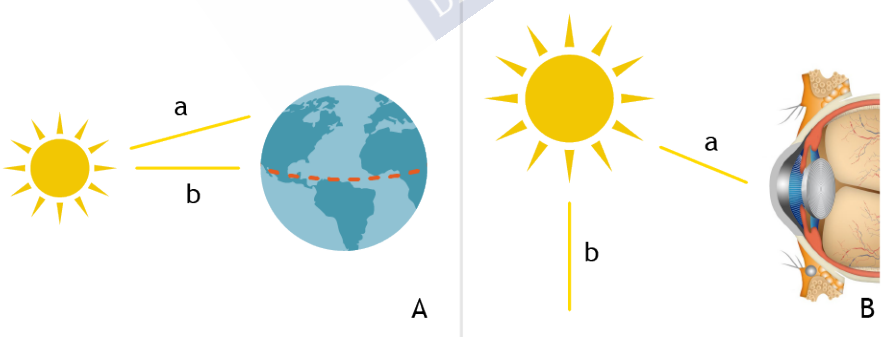


Figura 90: A: Incidencia de los rayos del sol sea en el ecuador (b) o a mayores altitudes (a). La luz UV entra más perpendicular en el países ecuatoriales y menos perpendicular en los países de latitudes más altas. B: A mayores altitudes, mayor entrada de la radiación ultravioleta en el globo ocular, por distribuirse la radiación de manera menos perpendicular (a) (imagen fuente propia).

Otra teoría que podría explicar estos resultados dispares, además de la diferente carga genética y los diferentes fototipos entre diferentes latitudes geográficas, es que se sabe que la vitamina D3 tiene un efecto protector contra varios cánceres, incluido el melanoma cutáneo[399] y que la exposición de la piel a las longitudes de onda UVB es esencial para la conversión de 7-dehidrocolesterol en vitamina D3.[400]

En general, todos los pacientes pero especialmente aquellos con color de piel y ojos claros deben ser aconsejados sobre tener especial cuidado ante la exposición solar, en relación con el aumento de riesgo de desarrollo de melanoma en cualquiera de sus variantes.[201] Este tipo de datos de exposición solar, así como la profesión, se recogen de manera infrecuente en la historia clínica, excepto en determinadas profesiones donde la MAVC excelente sea fundamental para el desarrollo profesional (pilotos, patronistas, arquitectos, cirujanos, etc.). En el presente estudio no se recogió dicho dato, y como se ha comentado con anterioridad, es una de las limitaciones de los estudios retrospectivos sin bases de datos prospectivas. Actualmente en la URQTIA se recogen los datos referidos al color de los ojos del paciente y a su profesión, además de los datos que ya se recogían anteriormente como la facilidad de sufrir quemaduras cutáneas tras la exposición solar, el fototipo cutáneo y la referencia al servicio de Dermatología cuando se precisase. (ver Anexo: Protocolo de exploración de lesiones de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica primera visita)

5.2.3.4. Asociaciones relacionadas con la clínica

La forma más frecuente de detección de estas masas en este estudio fue la exploración oftalmológica (64,54%). Llama la atención la presencia de un mayor número de lesiones detectadas por autoexploración en el grupo de los pacientes con melanoma (26,32%) en comparación con el grupo de pacientes con nevus (16,6%). Esto podría justificarse por el mayor tamaño de las masas malignas, o por su mayor sintomatología, que da lugar a la búsqueda hallazgos oculares por parte del paciente previo a la consulta oftalmológica.

Determinados síntomas y signos clínicos de la exploración oftalmológica básica pueden ser claves a la hora de diferenciar las masas melanocíticas benignas de las malignas en la primera consulta.

– *Síntomas:* se ha cuantificado en diferentes estudios que hasta un 30% de los pacientes con melanoma de coroides no presentaban síntomas al momento del diagnóstico, siendo detectados en la consulta oftalmológica rutinaria.[401,402] Por otro lado, hasta un 20% de los pacientes con melanoma uveal referían sintomatología a pesar de haberse realizado una consulta oftalmológica definida como normal. Por lo tanto, se debe concluir que una exploración completa, inicialmente del segmento anterior y del ángulo, para buscar masas visualizables directamente o signos indirectos de su existencia retroiridiana, y posteriormente bajo dilatación, revisando exhaustivamente la periferia, debe ser obligatoria en los pacientes con síntomas como fotopsias, miodesopsias o disminución de MAVC, para evitar retrasos diagnósticos.[403] Los síntomas encontrados más frecuentemente en las masas malignas fueron la presencia de dolor (síntoma exclusivo de las masas malignas; n=2), disminución de MAVC (19,04% de todas las masas malignas) y fotopsias (4,76%). Por otro lado, de todos los pacientes que presentaban disminución de MAVC dos tercios eran malignos, de todos los pacientes que presentaban fotopsias un cuarto eran malignos y alrededor del 10% de los que presentaban dolor eran masas malignas. Se ha visto una asociación estadísticamente significativa en la relación entre esta presencia de síntomas en su conjunto, con la presencia de una patología maligna intraocular (p=0,044), siendo esto especialmente relevante en relación con el dolor y disminución de MAVC. Realmente, esta asociación entre síntomas y malignidad concuerda con las características de malignidad descritas por Shields *et al*[42] en la regla *TFSOM-UHHD* de los melanomas coroideos pequeños.

- *Agudeza visual:* el análisis de la MAVC, como se ha discutido anteriormente, es uno de los parámetros que tiene menos valor desde un punto de vista metodológico, porque tiene muchas limitaciones como el hecho de haber tomado la MAVC en Snellen, el hecho de haberla considerado cuantitativa continua, siendo una variable cuantitativa discreta, haber demostrado una distribución no normal y no haber hecho transformaciones de la variable para su análisis con pruebas paramétricas, etc. Sin embargo, aunque no se ha visto una asociación estadísticamente significativa, se ha visto una tendencia a menores MAVC de las lesiones malignas, especialmente las finales, ya que incluyen a los pacientes enucleados (Figura 53). Los estudios prospectivos permiten mejorar la

forma de adquisición de la variable MAVC, con menores sesgos al estar todas las pruebas más estandarizadas, y permite una comparación de los datos más fiable.

- *Presión intraocular:* se ha estudiado las diferencias importantes de PIO (> 4 mmHg) entre pacientes con patología benigna, viéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,039). Esto posiblemente esté relacionado con los pacientes que presentaban glaucoma melanomalítico en el grupo de los melanomas (n=2). Dado que este tipo de diferencias de PIO se pueden deber también a alteraciones en el cuerpo ciliar, se estudió la asociación con masas en dicha localización, aunque la asociación fue estadísticamente no significativa (p=0,68).

Tabla 134: Comparación de algunos signos clínicos y biomicroscópicos encontrados en la presente tesis doctoral en relación con otras publicaciones

Estudios	*HTO*	*Síntomas*	*Color iris*	*Afectación CC*
Tesis doctoral	>4 mmHg	Si	Azul	Si
Territo C et al[224]	-	-	Claros (NS)	-
Shields et al[131]	Si			-
Shields et al[207]	Si	-		Si
Harbour et al[200]	Si	Si	Claros	-
Giuliari et al[203]	-	-	-	-
Klink et al[123]	Si	-	-	Si
Workman et al[359]	Si	Si	-	Si
Khan et al[135]	Si	Si	Azul-gris (62,2%)	
Weisbrod et al[88]	2,6%	Si	-	Si *
Weisbrod et al[202]	0%	Si	-	Si *

– *Alteraciones en fondo de ojo:* no se han encontrado tampoco asociaciones estadísticamente significativas en relación con la presencia de alteraciones en el fondo de ojo y posibles asociaciones malignas. Se debe destacar que la presencia de desprendimiento de retina exudativo visible clínicamente es muy frecuente en lesiones malignas melanocíticas de coroides y de cuerpo ciliar, pero sólo se ha encontrado desprendimiento seroso de retina en un paciente, dado el número bajo de lesiones primariamente de cuerpo ciliar o coroides. En un estudio de Kivela *et al*[404] hasta un 75% de los melanomas uveales pueden presentar algún grado de desprendimiento seroso, siendo mayor su importancia a medida que aumenta el tamaño de la masa. Quizás por ello, como la

presente serie presenta lesiones melanocíticas de pequeño tamaño (clasificación COMS y TNM), la frecuencia de este signo no concuerde con las frecuencias publicadas previamente.[404]

5.2.3.5. Hallazgos biomicroscópicos

Las masas estudiadas se clasificaron según las características de la masa y según sus relaciones con las estructuras vecinas.

Tabla 135: Comparación de algunos signos biomicroscópicos encontrados en la presente tesis doctoral en relación con otras publicaciones

Estudios	*Tonalidad masa*	*Regularidad*	*Morfología*	*Dimensión*	*Lesión satélite*
Tesis doctoral	Amelanótica	Irregular	Nodular	Bv>3,8 mm Bh>3,97 A>1,59	Si
Territo C et al[224]	-	-	-	B>4 mm* A>0,5 mm*	-
Shields et al[131]			Nodular o difusa		Si
Shields et al[207]	Pigmentada		Nodular 49%	B=6,2 mm A=2,3 mm	
Harbour et al[200]	-	-	-	B>3 mm	-
Giuliari et al[203]	Si*	-	Nodular e irregular*	B=5,06 mm	Si*
Klink et al[123]	-	-	-	-	Si
Workman et al[359]	-	-	Si	-	-
Khan et al[135]	Marrón (65,6%)	Heterogéneo en 29,6%			
Weisbrod et al[88]	Melanótico 92,1%	-	-	-	-
Weisbrod et al[202]	-	-	-	-	-

*No significativo; B: Base; A: altura; v: vertical; h: horizontal

Se han visto asociaciones estadísticamente significativas con relación a la presencia de malignidad ocular y características de la masa como coloración o tonalidad amelanótica (p=0,019), irregularidad de la tonalidad de la masa (p=0,004), presencia de vasos epiesclerales ingurgitados (p=0,008) y la forma nodular de la lesión (p=0,000), así como frente a la

presencia de lesiones satélite. La coloración amelanótica o poco pigmentada se ha visto asociada a malignidad en este estudio, quizá porque se consideró la masa amelanótica si ya poseía alguna sección sin pigmento y porque las metástasis analizadas fueron no pigmentadas. En general, en la literatura publicada se puede observar una tendencia hacia lesiones pigmentadas.[207]

En cuanto a las relaciones de la masa con sus estructuras circundantes se han visto asociaciones estadísticamente significativas en relación con la presencia de malignidad ocular y extensión al cuerpo ciliar, cierre angular focal (p=0,001), tracción del esfínter pupilar (p=0,001) y opacidad sectorial del cristalino (p=0,000). Estos resultados también concuerdan con los resultados previamente descritos por otros autores.[131,200,207,224] La tracción del esfínter pupilar[131,200,224] es el dato más repetido en estos estudios, pero en algunas ocasiones es un parámetro que no alcanza la significación estadística. La opacidad sectorial del cristalino[224] y la presencia de lesiones satélite[131] también son factores asociados a diagnóstico de malignidad. Shields *et al*[207] describieron una mayor afectación extraescleral en aquellos de cuerpo ciliar exclusivamente.

Tabla 136: Comparación de algunos signos biomicroscópicos encontrados en la presente tesis doctoral en relación con otras publicaciones

Estudios	*Cierre angular*	*Vasos epiesclerales*	*Tracción esfínter*	*Extensión extraescleral*	*Opacidad cristalino*
Tesis doctoral	Si	Si	Si	Si	Si
Territo et al[224]	-	-	Si*	-	Si*
Shields et al[131]	-	-	Si	-	-
Shields et al[207]			Si	Si	
Harbour et al[200]	-	-	Si	-	Si
Giuliari et al[203]	-	-	Si*	-	-
Klink et al[123]	Si	-	-	-	-
Khan et al[135]	Si	Si	Si	-	Si
Weisbrod et al[88]	-	Si	-	Si	Si
Weisbrod et al[202]	-	Si	-	Si	Si
Maberly et al[48]	23%	59%	-	-	-

*No significativo

Los estudios que intentaron elucidar las características biomicroscópicas de los melanomas uveales son poco uniformes en cuanto

a número de pacientes, características a estudiar, y 9. Las comparaciones entre trabajos en la literatura publicada no son sencillas de realizar, dado que algunos son estudios comparativos, otros son descriptivos, otros sin grupos control, todos tienen unos tamaños muestrales muy heterogéneos, en muchos de ellos las asociaciones no han sido estadísticamente significativas y en otros tampoco hay confirmación diagnóstica histológica.

En el presente estudio, no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas en la localización de la masa en áreas de exposición solar (inferiores y temporales), sino más bien una tendencia opuesta, con masas malignas más frecuentes en áreas de no exposición solar. Se debe recordar lo expuesto anteriormente, que algunos estudios sugieren que el efecto de la exposición solar podría estar relacionado con la transformación de un nevus de iris a un melanoma fusocelular de grado más benigno, no con todos los tipos celulares,[131] y que otros estudios no encontraron relación entre la exposición solar y los nevus de iris, aunque sí con los de coroides.[397] Igualmente, no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de vasos peri-intralesionales y malignidad, a pesar de que es un hallazgo frecuentemente encontrado en otros estudios.[131]

La afectación del cuerpo ciliar también se ha detectado como parámetro estadísticamente significativo, que además suele estar asociado a una mayor frecuencia de metástasis.[254]

5.2.3.6. Hallazgos ultrasonográficos

Los estudios publicados más relevantes sobre BMU y signos de malignidad también son muy diferentes entre sí, encontrando estudios de 17 a 131 pacientes, y unos seguimientos que rondan los 30 meses como se puede observar en la Tabla 137.

Tabla 137: Comparación de las características de algunos estudios estudiados en la presente tesis doctoral

Estudios	*n*	*Edad al diagnóstico*	*Seguimiento*	*Sexo*	*Patología*
Tesis (2018)	110	53,79 a (RI: 50-63) B: 52 a M: 63,8 a	5,41 a (SD 59,47 m)	♀ 70,9% ♂ 29,1%	B: 89 masas M: 21 masas
Marigo et al[320]	3		33,6 m (12-51)	59% ♀	Melanoma iris:44
Khan et al[135]	131	64 a (20-100)			
Giuliari et al[203]	44	59,67 a (32-90)			
Conway et al[90]	130	8-87 a	28 m (9-58)	60% ♀	55 melanoma 21 nevus iris 30 quistes 26 otros
Maberly et al[48]	17	60 a			
Weisbrod et al[88]	44	55,4 a (16,8-81,6)	4,3 a (0,3-11,0)	♀ 52,4% ♂ 47,6%	M: 6 masas B: 38
Weisbrod et al[202]	42	55,4 a (16,8-81,6)	9 a (1,0-17,2)	♀ 52,4% ♂ 47,6%	M: 7 masas B: 35 masas

N= número de pacientes; a: años; m: meses;

En el presente estudio, la exploración mediante BMU mostró diferentes parámetros que resultaron estadísticamente significativos en cuanto a su asociación con malignidad. La morfología nodular y masa en comparación con las otras formas (difusa, plana y quística) (p=0,009), la presencia de línea hipoecogénica superficial (asociación cuasi significativa: p=0,05), la estructura de la línea del EPI en forma de ruptura en relación al resto de las formas (normal, irregular y protrusión) (p=0,012), la presencia de cierre angular focal asociado a la masa (p=0,001), la presencia de contacto de la masa con el endotelio (p=0,007), la presencia de quistes asociados a la masa (p=0,038 si se incluyen el total de las lesiones; p=0,001 si se excluyen las lesiones quísticas benignas sin masa melanocítica asociada), la presencia de extensión de la masa al cuerpo ciliar (p=0,000), la extensión de la masa a la coroides (p=0,001) y las dimensiones basales al diagnóstico mayores a 3,5 mm de diámetro y alturas mayores a 1,5 mm (p<0,002).

Tabla 138: Comparación de algunos signos ultrasonográficos encontrados en la presente tesis doctoral en relación con otras publicaciones

	CC	*C*	*Forma*	*CE*	*CA*	*LHS*	*QA*	*Dimensiones*
Tesis	Si	Si	Nodular masa	Si	Si	Si*	Si	B>3,5 mm A>1,5 mm
Khan et al[135]	No	No	-	-	51,6 %	-	-	B=4,9 mm (1,7-16,7) A=1,9 mm (0,5-8,3)
Giuliari et al[203]	Si	No	Nodular, plana o irregular	Si		Si*		A>1,3 mm
Conway et al[90]	Si	Si	-	-	-	-	Si	Iris: B=2,1 mm (1,3-4,8) A=4,2 (1,3-9,0 mm) Cuerpo ciliar: B=6,3 mm (1,7-10,3) A=8,9 (1,7-17,9)
Maberly et al[48]	Si	Si			47%			B: 16,0 mm A: 8,0 mm
Weisbrod et al[88]	Si	No	-	-	-	-	42,9 %	A:2,05 mm (1,1-3,8)
Weisbrod et al[202]	Si							

*No significativo; CC: cuerpo ciliar; C: coroides; CE: contacto endotelial; CA: cierre angular; LHS: línea hipoecogénica superficial; QA: quistes asociados; B: base; A: altura

La forma más frecuente entre todas las masas fue la forma nodular, pero la más frecuencia se encontró en masas malignas fue la forma de masa. Cuando analizamos ambas morfologías en conjunto: masa y nodular y las comparamos con el resto de las posibles morfologías en su conjunto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que se corresponde también con las tendencias de los resultados de previos estudios.[90,99,203]

La **ruptura del EPI** no fue valorada en la mayor parte de los estudios, a pesar de que Pavlin *et al*[74] describieron esta característica como uno de los signos de las masas melanocíticas malignas. La ruptura del EPI ha resultado estadísticamente significativa, posiblemente porque las masas malignas crecen más, por lo que desestructuran la anatomía normal del iris; y se extienden con más frecuencia hacia el cuerpo ciliar, por lo que necesitan la disrupción del EPI para ello.

La **presencia de cierre angular y contacto endotelial** en la BMU ha sido estudiada también por Giuliari *et al*,[203] encontrándose una asociación estadísticamente significativa con malignidad, de manera similar al

presente estudio. Khan *et al*[135] también describieron una afectación de la arquitectura angular en más del 50% de los pacientes con melanomas de iris demostrados mediante anatomía patológica.

La **presencia de línea hipoecogénica superficial** fue descrita por Pavlin *et al*[74] quien las asoció a masas melanocíticas benignas del iris. En el presente estudio, sin embargo, se encontraron diversas dificultades a la hora de valorar esta característica en la BMU, como se ha comentado con anterioridad, debido a que se incluyeron masas de cuerpo ciliar, masas muy desorganizadas con diferentes ecogenicidades, o en masas muy grandes que se acompañaban de contacto endotelial secundario. Por ello, el análisis de esta característica en estas lesiones se realizó sólo en el 36,84% de las masas malignas, encontrando sólo 3 masas con línea hipoecogénica y 4 donde claramente no se encontraba una línea hipoecogénica superficial. Debido a las dificultades a la hora de analizar esta característica en los pacientes de este estudio, muchos se clasificaron como línea hipoecogénica no valorable.

La **presencia de quistes asociados a la masa** se ha analizado en diferentes series de masas malignas de iris, como la melanoma de iris y cuerpo ciliar de Conway *et al*[90] o las de melanoma pequeño de cuerpo ciliar de Weisbrod *et al*.[88,202] En todas las series, los quistes se analizaron en masas malignas, encontrándose hasta en un 42,9% de las masas de cuerpo ciliar. La frecuencia estimada de cavitación microscópica en los melanomas uveales es del 8,4%[87]- 9,5%,[90] aunque también se han encontrado cavitaciones grandes en el melanoma de coroides,[204] que incluso pueden similar un pseudoquiste que de lugar a una posible confusión clínica y ecográfica con quistes benignos.[87] Como manera de identificar las cavitaciones de las melanomas uveales de los psudoquistes, en el melanoma, las cavitaciones en los melanomas tienden a ser más grandes (base: 8-15 mm / altura: 2,2-14,1 mm) y con una pared más gruesa (región más delgada: 0,4 mm) de reflectividad media.[87,90]

Es interesante destacar que en el estudio de Maberly *et al*[48] en las masas malignas de coroides periférica y cuerpo ciliar se encontró un desprendimiento ciliocoroideo con un espacio con fluido en un 41% de los pacientes y una elevación del cuerpo ciliar, con una rotación anterior de este en el 59%. Este fluido recuerda al de los melanomas coroideos.

5.2.3.7. Futuro de la BMU ante la aparición de las nuevas tecnologías: OCT y OCT-A

Diferentes sistemas de adquisición de imagen en el segmento anterior se han desarrollado en los últimos años de manera que ya están disponibles en la práctica clínica diaria. El sistema Pentacam que adquiere imágenes tipo Scheimpflug de manera rotatoria o el OCT de cámara anterior han sido los más destacables como competidores más directos a la BMU.[228,328] Todos estos sistemas ofrecen imágenes con información cuantitativa y cualitativa para analizar desde la cornea hasta la coroides periférica, con ciertas limitaciones.

Las imágenes adquiridas mediante Pentacam, Orbscan, y OCT se basan en las propiedades de la luz, permitiendo imágenes muy nítidas, con mediciones muy exactas, allí donde la luz sea fácilmente transmitida, es decir, hasta el EPI. Por ejemplo, las imágenes adquiridas con OCT se basan en la medición del retardo y en la intensidad de la luz reflejada desde los tejidos mediante un sistema de interferometría de baja coherencia, y los compara con un patrón de referencia. La OCT permite una gran penetración a través de tejidos como la córnea, iris, ángulo y cristalino, con imágenes posibles aunque de peor resolución del cristalino retroiridiano, cuerpo ciliar y sulcus iridocorneal.[405] El Orbscan se basa en el principio de la medición de las dimensiones de un haz de luz proyectado sobre la córnea, con la ventaja de analizar las mediciones directamente gracias a un disco de Placido. El Pentacam también basa sus mediciones en la reconstrucción tridimensional de las estructuras del segmento anterior tras la adquisición de múltiples imágenes sacadas de manera consecutiva. La BMU, cuyas imágenes se adquieren mediante ultrasonidos, evita la limitación de la transmisión de la luz a través del pigmento del EPI, permitiendo estudiar estructuras iridianas profundas o retroiridianas con gran resolución, hasta 4-5 mm desde el plano de la sonda, sin artefactarse por la presencia de medios opacos. Como desventajas en relación con el resto de los aparatos descritos, la BMU precisa un técnico entrenado para la adquisición de imágenes de calidad, las cuales precisan de un tiempo de adquisición considerable, y es un sistema de contacto, que precisa de un fluido de inmersión entre el ojo y la sonda, que puede dar lugar a deformaciones en el ojo, que para biometrías puede ser un gran inconveniente. Por ello, el uso de la BMU no se ha extendido a todos los

departamentos oftalmológicos, aunque para los departamentos de glaucoma y oncología ocular es fundamental, por la gran resolución de las imágenes que permiten mediciones exactas, de gran calidad, con ausencia de artefactos con el EPI. Además, como la cantidad de pacientes con lesiones en segmento anterior de carácter oncológico no es muy elevada, el estudio mediante BMU resulta más factible, a pesar del tiempo limitado por la presión asistencial en la práctica clínica diaria.

Diversos estudios han comparado la OCT de segmento anterior con la BMU.[93,99–102,228,406] Pavlin *et al*[102] encontraron que la OCT de segmento anterior fue útil exclusivamente en las lesiones pequeñas, poco pigmentadas, confinadas al iris. Razzaq *et al*[228] compararon la OCT de segmento anterior, la OCT acoplada a la lámpara de hendidura (*SL-OCT de Heidelberg*), el Pentacam (*Oculus*) y la BMU para el análisis y estudio de las masas melanocíticas del iris. Este grupo destacó que las imágenes de OCT de segmento anterior eran mejores que las de SL-OCT y de Pentacam, y comparables con las de la BMU, excepto para los casos de extensión del cuerpo ciliar, donde la BMU era superior. Siahmed *et al*[93] también estudiaron diferentes tumores de iris con OCT de segmento anterior y BMU, siendo más ventajosa la BMU para el análisis de crecimiento y de progresión. Bianciotto *et al*[99] también compararon la visualización de los márgenes posteriores de las lesiones de segmento anterior (74% de la BMU *vs.* 27% de la OCT), así como la configuración de la masa en su totalidad, destacando las imágenes de BMU sobre las de la OCT de segmento anterior (69% de la BMU *vs.* 31% de la OCT). También destacaron la mejor resolución del margen anterior y de la anatomía del segmento anterior con OCT (21% con BMU *vs.* 80% con OCT). Krema *et al*[100] también valoraron más positivamente la BMU en relación a la calidad de la imagen y a la reproducibilidad de las imágenes incluso en los tumores de iris no pigmentados. Hau *et al*[101] también analizaron diferentes lesiones del segmento anterior como quistes, melanomas y nevus mediante OCT de segmento anterior y ecografía de inmersión de 14MHz, llegando a la conclusión de que la OCT de segmento anterior es mejor para el estudio de las lesiones pequeñas pertenecientes a la parte anterior del iris como pequeños nevus de iris (45,2% OCT *vs.* 24,2% ecografía), pero peor que la ecografía para el estudio de masas más grandes o posteriores, especialmente si presentaban extensión al cuerpo

ciliar (ej. para quistes del sulcus 52,2% de detección en ecografía *vs.* 8,7% en OCT), melanoma de iris (63,6% en ecografía *vs.* 9,1% en OCT). Otros estudios incluso comparaban la BMU con la ecografía demostrando su carácter complementario, dado que las lesiones de iris grandes, precisan también ecografía para su estudio del cuerpo ciliar y coroides periférica en ocasiones.[90] Esto se ha corroborado en el presente estudio, donde la ecografía complementaba perfectamente las mediciones de las masas que afectaban a coroides y cuerpo ciliar, así como aquellas de mayor tamaño.

Una imagen adecuada en las masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica es fundamental para diferenciar tumores de pseudotumores, caracterizar la masa, evitando biopsias en ocasiones, y permitiendo la evolución seriada en el tiempo, muy importante en lesiones sospechosas, y tras el tratamiento, para demostrar control de la masa y regresión o recidivas de esta.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Conclusiones:

1. El estudio mediante biomicroscopía ultrasónica, asociado al resto de la exploración oftalmológica y signos asociados a la biomicroscopía, permitieron discernir sobre la naturaleza benigna o maligna de las masas melanocíticas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica y precisar su localización anatómica, así como determinar la relación de las masas con las estructuras adyacentes.

2. Aproximadamente dos tercios de las masas pigmentadas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica benignas y malignas fueron derivadas con un diagnóstico correcto tras el estudio por parte de un oftalmólogo general con una exploración ocular básica. Sin embargo, se encontró un mayor número de errores diagnósticos en las masas retroiridianas y sobre todo en las de naturaleza maligna, en las que sólo un cuarto de los pacientes presentaba un diagnóstico y localización correctos.

3. Los signos y síntomas asociados a malignidad de las masas melanocíticas malignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica fueron la presencia de síntomas relacionados con la masa (especialmente el dolor y la disminución de la agudeza visual) y la diferencia de presión intraocular mayor o igual a 4 mmHg entre ambos ojos.

4. Los signos biomicroscópicos asociados a masas de naturaleza maligna fueron la coloración del iris azul, la presencia de masas amelanóticas o poco pigmentadas con una coloración o tonalidad irregular y morfología nodular, el cierre angular focal, la opacidad de cristalino focal y los vasos epiesclerales dilatados asociados a la masa, la tracción del esfínter pupilar y la afectación del cuerpo ciliar.

5. Los signos exclusivamente ecográficos asociados a malignidad en las masas melanocíticas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica fueron la presencia de una masa con morfología nodular o tipo masa, la ruptura del epitelio pigmentado del iris, la presencia de cierre angular focal, catarata focal o contacto del iris con el endotelio asociados con la masa, la presencia de quistes intralesionales o perilesionales, la extensión al cuerpo ciliar o a la coroides y unas dimensiones superiores a 3,8 mm en diámetro mayor o 1,5 mm en altura.

6. El estudio mediante biomicroscopía ultrasónica resultó esencial para el seguimiento a lo largo del tiempo de las masas melanocíticas sospechosas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica, al proporcionar medidas precisas y repetibles en el tiempo. El crecimiento documentado de las masas a lo largo del seguimiento sigue siendo el factor de riesgo más importante para dilucidar la naturaleza maligna de las masas melanocíticas. Igualmente, resultó fundamental para el diagnóstico diferencial con otras lesiones como los adenomas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con patrones más hiperecogénicos y morfología más redondeada, con las metástasis que poseen mayor heterogeneidad en la reflectividad interna, o con los quistes de sulcus o epitelio pigmentado del iris, que son patologías benignas con un claro contenido hipoecogénico en la mayor parte de los casos.

7. La braquiterapia fue adquiriendo una mayor importancia en el tratamiento de las masas melanocíticas malignas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica en los últimos años, debido a la mayor disponibilidad de las placas de I^{125}, a una menor complejidad quirúrgica que las técnicas de resección, a su buen resultado local y control tumoral.

8. El estudio mediante biomicroscopía ultrasónica es fundamental para el seguimiento de las masas malignas tras el tratamiento con radioterapia al permitir mediciones precisas de las masas y determinar cambios en los patrones de reflectividad a lo largo del tiempo.

9. La gran mayoría de las masas melanocíticas primariamente de iris presentaban clasificaciones TNM en T1 o T2a, con supervivencias estimadas altas. Las masas melanocíticas principalmente localizadas en coroides o cuerpo ciliar presentaban clasificaciones de TNM T2 o T3, con peor pronóstico. No se encontraron metástasis relacionadas con las masas estudiadas.

Conclusions:

1. Ultrasound biomicroscopy images, in association with the ocular exam and the biomicroscopic signs allowed us to differentiate between the benign or malignant nature of the melanocytic iris, ciliary body and peripheral choroid masses, and to specify the anatomic location and relationship with the surrounding structures.

2. Approximately two-thirds of the pigmented masses of iris, ciliary body, and peripheral choroid, both benign and malignant, were referred with a correct diagnosis after being explored with a basic ocular examination by a general ophthalmologist. However, a greater number of diagnostic errors were found in the masses located behind the iris, especially the malignant ones, in which only a quarter of the masses had been correctly diagnosed and located before they were analyzed by the ocular oncologist.

3. The signs and symptoms associated with malignancy of the malignant melanocytic masses of the iris, ciliary body and peripheral choroid were the presence of symptoms, especially pain and a decrease in best corrected visual acuity, and a greater or equal difference of intraocular pressure to 4 mmHg between both eyes.

4. The biomicroscopic signs associated with malignant masses were blue iris, the presence of amelanotic or slightly pigmented masses with irregular tonality and nodular morphology, focal angular closure, focal lens opacity and episcleral dilated vessels associated with the mass, the traction of the pupillary sphincter and the involvement of the ciliary body.

5. The ultrasonographic signs associated with malignancy in the melanocytic masses of iris, ciliary body and peripheral choroid were the presence of a mass with nodular or mass-like morphology, the rupture of the iris pigmented epithelium, the presence of focal angular closure, cataract focal or contact of the iris with the endothelium associated with the mass, the presence of intralesional or perilesional cysts, the extension to the ciliary body or the choroid and dimensions greater than 3.8 mm in diameter or 1.5 mm in height.

6. The study by ultrasonic biomicroscopy was essential for the monitoring over time of the suspicious melanocytic masses of iris, ciliary body and peripheral choroid, providing accurate and repeatable measurements over

time. The documented growth of the masses throughout the monitoring remains the most important risk factor to elucidate the malign nature of the melanocytic masses. Likewise, the ultrasound biomicroscopy was essential for the differential diagnosis with other lesions such as adenomas of the non-pigmented ciliary epithelium, with more hyperechogenic patterns and more rounded morphology, also with metastases that have greater heterogeneity in internal reflectivity, and with sulcus cysts or iris pigmented epithelium, which are benign pathologies with a clear hypoecogenic content in most cases.

7. Brachytherapy as treatments for malignant melanocytic masses of the iris, ciliary body and peripheral choroids has become increasingly important, due to the greater availability of I125 plaques, to a lower surgical complexity than resection techniques, and due to its good local result and tumor control.

8. The study by ultrasonic biomicroscopy is fundamental for the monitoring of malignant masses after treatment with radiotherapy, allowing precise measurements of the masses and determining changes in reflectivity patterns over time.

9. No metastases were found in association with the studied masses. The vast majority of melanocytic masses, primarily iris masses, were classified as T1 or T2a tumors in the TNM classifications, with estimated high survival rates. The melanocytic masses principally located in the choroid or ciliary body were mainly classified as T2 or T3, with a worse prognosis.

7. REFERENCIAS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):989-998.
2. O'Connor GR. The uvea. *Arch Ophthalmol*. 1973;89(6):505-518.
3. Schwab C, Zalaudek I, Mayer C, et al. New insights into oculodermal nevogenesis and proposal for a new iris nevus classification. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):644-649.
4. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of Extraocular Extension of Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1778-1785.
5. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. 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):1664-1678.
6. Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orlowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma – A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6541-6549.
7. Shields CL, Kancherla S, Patel J, et al. Clinical survey of 3680 iris tumors based on patient age at presentation. *Ophthalmology*. 2012;119(2):407-414.
8. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1998;116(5):645-650.
9. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):239-251.
10. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(3):145-151.
11. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956-961.
12. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-2315.e2.
13. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-1885.
14. Singh a D, Shields CL, Shields J a, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(7):918-923.
15. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2113-2119.
16. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(5):280-285.
17. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, et al. Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433-438.
18. Graell X, Caminal JM, Masuet C, et al. [Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(6):343-347.
19. Hu D-N, Yu G-P, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and enthic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:612-617.
20. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J cancer*. 1997;73(2):198-203.

21. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-1789.
22. Ellerhorst JA, Cooksley CD, Grimm EA. Autoimmunity and hypothyroidism in patients with uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2001;11(6):633-637.
23. Mierzwa-Dobranowska M, Romanowska-Dixon B. The impact of selected factors on early diagnosis of multiple primary cancers in patients with uveal melanoma. *Współczesna Onkol*. 2013;6(6):510-514.
24. Shors AR, Iwamoto S, Doody DR, Weiss NS. Relationship of uveal and cutaneous malignant melanoma in persons with multiple primary tumors. *Int J Cancer*. 2002;102(3):266-268.
25. Caminal JM, Martínez J, Arias LL, et al. [Multiple neoplasms in patients with uveal melanoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(9):535-540.
26. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):993-1003.
27. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, De Potter P. Uveal melanoma and familial atypical mole and melanoma (FAM-M) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 1995;16(2):53-61.
28. Singh AD, Shields CL, De Potter P, et al. Familial uveal melanoma. Clinical observations on 56 patients. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1996;114(4):392-399.
29. Specht CS, Smith TW. Uveal malignant melanoma and von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Cancer*. 1988;62(4):812-817.
30. Foster WJ, Fuller CE, Perry A, Harbour JW. Status of the NF1 tumor suppressor locus in uveal melanoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2003;121(9):1311-1315.
31. Singh A, Damato B, Howard P, Harbour J. Uveal Melanoma: Genetic Aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):85-97.
32. Dono M, Angelini G, Cecconi M, et al. Mutation frequencies of GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1, EIF1AX and TERT in uveal melanoma: detection of an activating mutation in the TERT gene promoter in a single case of uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2014;110(4):1058-1065.
33. Cebulla CM, Binkley EM, Pilarski R, et al. Analysis of *BAP1* Germline Gene Mutation in Young Uveal Melanoma Patients. *Ophthalmic Genet*. 2015;36(2):126-131.
34. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009).
35. Singh AD, Wang MX, Donoso LA, Shields CL, De Potter P, Shields JA. Genetic aspects of uveal melanoma: a brief review. *Semin Oncol*. 1996;23(6):768-772.
36. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and Chronic Ultraviolet Light Exposure and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1599-1607.
37. Mallet JD, Gendron SP, Drigeard Desgarnier M-C, Rochette PJ. Implication of ultraviolet light in the etiology of uveal melanoma: A review. *Photochem Photobiol*. 2014;90(1):15-21.
38. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF. Sunlight Exposure as Risk Factor for Intraocular Malignant Melanoma. *N Engl J Med*. 1985;313(13):789-792.

39. Logan P, Bernabeu M, Ferreira A, Burnier MN. Evidence for the Role of Blue Light in the Development of Uveal Melanoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1-7.
40. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(3):135-141.
41. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000;118(3):360-364.
42. Shields CL, Demirci H, Materin MA, Marr BP, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):351-357.
43. Shields CL. Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):981-987.
44. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Slow Enlargement of Choroidal Nevi: A Long-Term Follow-Up Study. *Ophthalmology*. 2011;118(2):382-388.
45. DiBernardo C, Greenberg EF, DiBernardo C. *Ophthalmic Ultrasound : A Diagnostic Atlas*. Thieme Medical Publishers; 2007.
46. Bhende M, Kamat H, Krishna T, Shantha B, Khetan V. *Atlas of Ophthalmic Ultrasound and Ultrasound Biomicroscopy*. JP Medical Ltd; 2013.
47. Ossoinig KC. Standardized echography: basic principles, clinical applications, and results. *Int Ophthalmol Clin*. 1979;19(4):127-210.
48. Maberly DA, Pavlin CJ, McGowan HD, Foster FS, Simpson ER. Ultrasound biomicroscopic imaging of the anterior aspect of peripheral choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(4):506-514.
49. Foster FS, Pavlin CJ, Harasiewicz K a., Christopher D a., Turnbull DH. Advances in ultrasound biomicroscopy. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(1):1-27.
50. Lieb WE. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1059-1071.
51. Sayanagi K, Pelayes DE, Kaiser PK, Singh AD. 3D spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(3):271-275.
52. Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors. *Retina*. 2014;34(8):1495-1512.
53. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordán S, Català J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie*. 2015;50(3):242-248.
54. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye*. 2017;31(6):906-915.
55. Sellam A, Coscas F, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Features After Proton Beam Radiotherapy for Small Choroidal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:12-19.
56. Matet A, Daruich A, Zografos L. Radiation Maculopathy After Proton Beam Therapy for Uveal Melanoma: Optical Coherence Tomography Angiography Alterations Influencing Visual Acuity. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2017;58(10):3851.
57. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):222-232.
58. Amselem L, Pulido JS, Gunduz K, et al. Changes in fundus autofluorescence of

choroidal melanomas following treatment. *Eye*. 2009;23(2):428-434.
59. Gündüz K, Pulido JS, Bakri SJ, Amselem L, Petit-Fond E, Link T. Fundus autofluorescence of choroidal melanocytic lesions and the effect of treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:172-8; discussion 178-9.
60. Amselem L, Pulido JS, Gunduz K, García-Arumí J, Monés J. Infrared reflectance in choroidal melanomas and its correlation with fundus autofluorescence. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(11):1565-1566.
61. Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2016;162:28-34.e1.
62. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC, De Potter P. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology*. 1993;100(11):1677-1684.
63. Garcia-Arumi J, Leila M, Zapata MA, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina*. 2015;35(4):628-637.
64. Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C, et al. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):334-342.e1.
65. Vidoris AAC, Maia A, Lowen M, et al. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *Int J Retin Vitr*. 2017;3(1):42.
66. Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al. Choroidal Melanoma: Does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? *Retina*. 2013;33(7):1441-1447.
67. McCannel TA. Post-brachytherapy tumor endoresection for treatment of toxic maculopathy in choroidal melanoma. *Eye*. 2013;27(8):984-988.
68. Brownstein S, Dorey MW, Mathew B, Little JM, Lindley JI. Melanocytoma of the choroid: atypical presentation and review of the literature. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(4):247-252.
69. Haas BD, Jakobiec FA, Iwamoto T, Cox M, Bernacki EG, Pokorny KL. Diffuse choroidal melanocytoma in a child. A lesion extending the spectrum of melanocytic hamartomas. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1632-1638.
70. Robertson DM, Campbell RJ, Salomão DR. Mushroom-shaped choroidal melanocytoma mimicking malignant melanoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002;120(1):82-85.
71. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1268-1273.
72. Kurli M, Finger PT, Manor T, McCormick SA, Grossniklaus HE. Finding malignant change in a necrotic choroidal melanocytoma: a clinical challenge. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):921-922.
73. Shetlar DJ, Folberg R, Gass JD. Choroidal malignant melanoma associated with a melanocytoma. *Retina*. 1999;19(4):346-349.
74. Pavlin CJ, Foster F. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. Springer New York; 1995.
75. Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1995;113(5):615-623.
76. Damato B. Vasoproliferative retinal tumour. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):399-

400.
77. Heimann H, Bornfeld N, Vij O, et al. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(10):1162-1169.
78. Piñeiro-Ces A, Blanco-Teijeiro MJ, Mera-Yáñez MP, Capeans-Tome C. Diagnóstico ecográfico de los tumores vasoproliferativos del fondo de ojo. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(8):247-253.
79. Heegaard S, Larsen JN, Fledelius HC, Prause JU. Neoplasia versus hyperplasia of the retinal pigment epithelium. A comparison of two cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(6):626-633.
80. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
81. Rimsaite A, Andersen CU. [A varix of the vortex vein ampulla is a rare differential diagnosis of malignant melanoma of the choroid]. *Ugeskr Laeger*. 2015;177(8).
82. Honavar SG, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Sclerochoroidal calcification: clinical manifestations and systemic associations. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(6):833-840.
83. Li B, Sun X, Zheng B, Li L, Chen C. [The histogenesis, clinical features and histopathological analysis on 52 cases of ciliary body neoplasms]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2000;36(4):250-254.
84. Taban M, Sears JE, Singh a D. Ciliary body naevus. *Eye (Lond)*. 2007;21(12):1528-1530.
85. Gordon E. Nevus of the choroid and pars plana. Enucleation for suspected malignant melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1963;8:507-511.
86. Vallejo-Vicente E, Saornil-Álvarez MA a., López-Lara F, García-Álvarez C, De Frutos-Baraja JMM, Díez-Andino P. Tumor pigmentado del cuerpo ciliar: ¿benigno o maligno? *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(12):485-488.
87. Lois N, Shields CL, Shields J a., Eagle RC, De Potter P. Cavitary melanoma of the ciliary body. A study of eight cases. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1091-1098.
88. Weisbrod DJ, Pavlin CJ, Emara K, Mandell M a., McWhae J, Simpson ER. Small ciliary body tumors: Ultrasound biomicroscopic assessment and follow-up of 42 patients. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):622-628.
89. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, Iezzi R, Esaki K, Ishikawa H, Liebmann JM, Ritch R. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. Arch Ophthalmol. 2000 Nov;118:1515-21.
90. Conway RM, Chew T, Golchet P, Desai K, Lin S, O'Brien J. Ultrasound biomicroscopy: role in diagnosis and management in 130 consecutive patients evaluated for anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):950-955.
91. Heindl LM, Hofmann TN, Schrödl F, Holbach LM, Kruse FE, Cursiefen C. Intraocular lymphatics in ciliary body melanomas with extraocular extension: functional for lymphatic spread? *Arch Ophthalmol*. 2010;128(8):1001-1008.
92. Capeáns C, Piñeiro A, Blanco MJ, et al. Ultrasound biomicroscopic findings in a cavitary melanocytoma of the ciliary body. *Can J Ophthalmol*. 2003;38(6):501-503.
93. Siahmed K, Berges O, Desjardins L, Lumbroso L, Brasseur G. Anterior segment tumor imaging: advantages of ultrasound (10, 20 and 50 MHz) and optical coherence tomography. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(2):169-173.
94. Hau SC, Papastefanou V, Shah S, Sagoo MS, Restori M, Cohen V. Evaluation of iris and iridociliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography

versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol*. 2014;99(1):81-86.
95. Pavlin CJ, McWhae JA, McGowan HD, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmology*. 1992;99(8):1220-1228.
96. Gündüz K, Hoşal BM, Zilelioğlu G, Günalp I. The use of ultrasound biomicroscopy in the evaluation of anterior segment tumors and simulating conditions. *Ophthalmologica*. 2007;221(5):305-312.
97. Simpson ER. Ciliary body melanoma: a special challenge. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):365-371.
98. Noble J, Qazi F a, Lakosha HK, et al. Extrascleral extension in association with ciliochoroidal melanoma: ultrasound biomicroscopy with histopathological correlation. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(5):616-618.
99. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1297-1302.
100. Krema H, Santiago R a., Gonzalez JE, Pavlin CJ. Spectral-domain optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy for imaging of nonpigmented iris tumors. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):806-812.e1.
101. Hau SC, Papastefanou V, Shah S, Sagoo MS, Restori M, Cohen V. Evaluation of iris and iridociliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol*. 2014;99(1):81-86.
102. Pavlin CJ, Vásquez LM, Lee R, Simpson ER, Ahmed IIK. Anterior Segment Optical Coherence Tomography and Ultrasound Biomicroscopy in the Imaging of Anterior Segment Tumors. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):214-219.e2.
103. Sagoo MS, Mruthyunjaya P, Cree I, Luthert PJ, Hungerford JL. Malignant transformation of iris melanocytoma to iris ring melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(11):1571-1572.
104. LoRusso FJ, Boniuk M, Font RL. Melanocytoma (magnocellular nevus) of the ciliary body: report of 10 cases and review of the literature. *Ophthalmology*. 2000;107(4):795-800.
105. Lee CS, Kim DK, Lee SC. A case of ciliary body melanocytoma presenting as a painful iris mass. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(1):44-46.
106. Stokes DW, O'Day DM, Glick AD. Melanocytoma of the ciliary body with scleral extension. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(3):200-202.
107. Jakobiec FA, Silbert G. Are most iris "melanomas'' really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions." *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1981;99(12):2117-2132.
108. Yeaney GA, Platt S, Singh AD. Primary iris leiomyoma. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(3):366-370.
109. Rentería-Ruiz NP, de Wit-Carter G, Villaseñor-Diez J, Flores-Estrada JJ, Rodríguez-Reyes AA. [Mesectodermal leiomyoma. Unusual tumor of the ciliary body]. *Cir Cir*. 82(1):70-75.
110. Byrne SF, Green RL. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. Mosby Year Book; 1992.
111. cols V-B. Tumores de cuerpo ciliar: diagnóstico ecográfico.
112. Hausmann N, Stefani FH. Medulloepithelioma of the ciliary body. *Acta Ophthalmol*. 1991;69(3):398-401.
113. Garcia-Feijoo J, Encinas JL, Mendez-Hernandez C, Ronco IS, de la Casa JMM, Sanchez JG. Medulloepithelioma of the Ciliary Body: Ultrasonographic Biomicroscopic Findings. *J Ultrasound Med*. 2005;24(2):247-250.

114. Zhou M, Xu G, Bojanowski CM, et al. Differential diagnosis of anterior chamber cysts with ultrasound biomicroscopy: ciliary body medulloepithelioma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(1):137-139.
115. Foster RE, Murray TG, Byrne SF, et al. Echographic features of medulloepithelioma. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(3):364-366.
116. Murphy MF, Johnston PB, Lyness RW. Adenoma of the non-pigmented epithelium of the ciliary body. 1997;(3).
117. Shields JA, Eagle RC, Ferguson K, Shields CL. Tumors of the nonpigmented epithelium of the ciliary body. *Retina*. 2015;35(5):957-965.
118. Papastefanou VP, Cohen VML. Ciliary-body adenoma of the non-pigmented epithelium with rubeosis iridis treated with plaque brachytherapy and bevacizumab. 2012;26(10).
119. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, De Potter P. Acquired neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (adenoma and adenocarcinoma). *Ophthalmology*. 1996;103(12):2007-2016.
120. Shields JA, Eagle RC, Shields CL. Adenoma of nonpigmented ciliary epithelium with smooth muscle differentiation. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1999;117(1):117-119.
121. Michelson JB, Shields JA. Relationship of iris nevi to malignant melanoma of the uvea. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):694-696.
122. Millodot M, Hendler K, Pe'er J. Iris melanoma: A case report and review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006;26(1):120-126.
123. van Klink F, de Keizer RJ, Jager MJ, Kakebeeke-Kemme HM. Iris nevi and melanomas: a clinical follow-up study. *Doc Ophthalmol*. 1992;82(1-2):49-55.
124. Skalet AH, Li Y, Lu CD, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Characteristics of Iris Melanocytic Tumors. *Ophthalmology*. 2017;124(2):197-204.
125. Velazquez-Martin JP, Krema H, Fulda E, Yücel YH, Simpson ER, Pavlin CJ. Ultrasound biomicroscopy of the ciliary body in ocular/oculodermal melanocytosis. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(4):681-687.
126. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. October 2017.
127. Benchekroun O, Lamari H, Moutawakkil A, Laouissi N, Zaghloul K, Amraoui A. [Ophthalmological manifestations of Von Recklinghausen disease]. *J Fr Ophtalmol*. 1997;20(10):753-757.
128. Zhang M, Chen J, Liang L, Laties AM, Liu Z. Ultrasound biomicroscopy of Chinese eyes with iridocorneal endothelial syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(1):64-69.
129. Jethani J, Thakkar H, Renuka R. Ultrasound Biomicroscopy (UBM) Characteristics Of Lisch Nodules In Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Diagnostic Res J Clin Diagnostic Res*. 2007;1(13):168-170.
130. Marigo F a., Finger PT. Anterior segment tumors: Current concepts and innovations. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(6):569-593.
131. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: Analysis of 1611 consecutive eyes: The ABCDEF guide. *Ophthalmology*. 2013;120(4):766-772.
132. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE--an evolving concept in the early detection of melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(8):1032-1034.
133. Bakri SJ, Singh AD, Lowder CY, et al. Imaging of iris lesions with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;38(1):27-

34.
134. Allegrini D, Montesano G, Pece A. Optical Coherence Tomography Angiography of Iris Nevus: A Case Report. 2016;7(3):172-178.
135. Khan S, Finger PT, Yu G-P, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Biopsy-Proven Iris Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):57.
136. Schalenbourg A, Uffer S, Zografos L. Utility of a biopsy in suspicious pigmented iris tumors. *Ophthalmic Res*. 2008;40(5):267-272.
137. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):230-242.
138. Malandrini A, Mittica V, Tosi GM, Paradiso A, Balestrazzi A. Clinical and ultrasound biomicroscopic features in iris melanocytoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 40(1):46-49.
139. Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL, Eagle RC, Shields J a. Iris melanocytoma: Clinical features and natural course in 47 cases. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(3):468-475.
140. Shields JA. Primary cysts of the iris. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:771-809.
141. Shields JA, Shields CL. Cysts of the Iris Pigment Epithelium. What Is New and Interesting? The 2016 Jose Rizal International Medal Lecture. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6(1):64-69.
142. REESE AB. Spontaneous cysts of the ciliary body simulating neoplasms. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1949;47:138-146.
143. Lois N, Shields CL, Shields JA, Mercado G. Primary cysts of the iris pigment epithelium. Clinical features and natural course in 234 patients. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1879-1885.
144. Shields C, Shields P. Review of cystic and solid tumors of the iris. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(3):159-164.
145. Marigo FA, Esaki K, Finger PT, et al. Differential diagnosis of anterior segment cysts by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2131-2135.
146. Augsburger JJ, Affel LL, Benarosh DA. Ultrasound biomicroscopy of cystic lesions of the iris and ciliary body. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:254-259.
147. Azuara-Blanco A, Spaeth GL, Araujo S V, Augsburger JJ, Terebuh AK. Plateau iris syndrome associated with multiple ciliary body cysts. Report of three cases. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1996;114(6):666-668.
148. Tanihara H, Akita J, Honjo M, Honda Y. Angle closure caused by multiple, bilateral iridociliary cysts. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(2):216-217.
149. Schmalfuss TR, Picetti E, Pakter HM. Glaucoma due to ciliary body cysts and pseudoplateau iris: a systematic review of the literature. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(3):254-261.
150. McWhae JA, Rinke M, Crichton ACS, Van Wyngaarden C. Multiple bilateral iridociliary cysts: ultrasound biomicroscopy and clinical characteristics. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(2):268-271.
151. Pedro-Aguilar L, Fuentes-Cataño C, Pedroza-Seres M. Ultrasound biomicroscopic analysis of iris cysts. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(2):81-85.
152. Finger PT, McCormick SA, Lombardo J, Tello C, Ritch R. Epithelial inclusion cyst of the iris. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1995;113(6):777-780.
153. Pushker N, Bajaj MS, Chandra M, Neena. Ocular and orbital cysticercosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(4):408-413.
154. Emre S, Palamar M, Ulusoy MO, Gençoğlan G. Ciliary body cysts in

neurofibromatosis: A new coexistence? *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):857-861.
155. Foss AJ, Pecorella I, Alexander RA, Hungerford JL, Garner A. Are most intraocular "leiomyomas" really melanocytic lesions? *Ophthalmology*. 1994;101(5):919-924.
156. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, De Potter P. Observations on seven cases of intraocular leiomyoma. The 1993 Byron Demorest Lecture. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1994;112(4):521-528.
157. Campochiaro PA, Gonzalez-Fernandez F, Newman SA, Conway BP, Feldman PS. Ciliary body adenoma in a 10-year-old girl who had a rhabdomyosarcoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(5):681-683.
158. Broughton WL, Zimmerman LE. A clinicopathologic study of 56 cases of intraocular medulloepitheliomas. *Am J Ophthalmol*. 1978;85(3):407-418.
159. Karcioglu ZA, Mullaney PB. Diagnosis and management of iris juvenile xanthogranuloma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 34(1):44-51.
160. Adkins JW, Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Flanagan JC, Campanella PC. Plasmacytoma of the eye and orbit. *Int Ophthalmol*. 20(6):339-343.
161. Stacey AW, Lavric A, Thaung C, Siddiq S, Sagoo MS. Solitary Iris Plasmacytoma With Anterior Chamber Crystalline Deposits. *Cornea*. 2017;36(7):875-877.
162. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265-1276.
163. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology*. 1983;90(6):716-720.
164. Shields JA, Shields CL, Kiratli H, de Potter P. Metastatic tumors to the iris in 40 patients. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(4):422-430.
165. Pavlin CJ, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy. High-frequency ultrasound imaging of the eye at microscopic resolution. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1047-1058.
166. Pavlin CJ, Sherar MD, Foster FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology*. 1990;97(2):244-250.
167. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology*. 1991;98(3):287-295.
168. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*. 2007;35(Suppl):S131-S137.
169. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD FF. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. New York: Springer-Verlag
170. Ossoinig KC. Quantitative echography--the basis of tissue differentiation. *J Clin Ultrasound*. 1974;2(1):33-46.
171. Atta HR. *Ophthalmic Ultrasound : A Practical Guide*. Churchill Livingstone; 1996.
172. Roatta A, Welti R. Efecto Doppler para pulsos y su representación en el plano (x, t). *Rev Bras Ensino Física*. 2009;31(1):1304.1-1304.7.
173. Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, et al. Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1991;98(4):548-552.
174. Mould RF. Pierre curie, 1859-1906. *Curr Oncol*. 2007;14(2):74-82.
175. Mundt GH, Hughes WF. Ultrasonics in ocular diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 1956;41(3):488-498.

176. Shampo MA, Kyle RA. Karl Theodore Dussik--pioneer in ultrasound. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(12):1136.
177. Wild JJ, Reid JM. Echographic visualization of lesions of the living intact human breast. *Cancer Res*. 1954;14(4):277-282.
178. Wild JJ, Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science*. 1952;115(2983):226-230.
179. Baum G. The effect of ultrasonic radiation upon the eye and ocular adnexa. *Am J Ophthalmol*. 1956;42(5):696-706.
180. Baum G, Greenwood I. The application of ultrasonics locating techniques to ophthalmology; theoretic considerations and acoustic properties of ocular media. I. Reflective properties. *Am J Ophthalmol*. 1958;46(5 Pt 2):319-329.
181. Bronson NR, Turner FT. A simple B-scan ultrasonoscope. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1973;90(3):237-238.
182. Foster FS, Strban M, Austin G. The ultrasound macroscope: initial studies of breast tissue. *Ultrason Imaging*. 1984;6(3):243-261.
183. Sherar MD, Noss MB, Foster FS. Ultrasound backscatter microscopy images the internal structure of living tumour spheroids. *Nature*. 1987;330(6147).
184. Sherar MD, Starkoski BG, Taylor WB, Foster FS. A 100 MHz B-scan ultrasound backscatter microscope. *Ultrason Imaging*. 1989;11(2):95-105.
185. Sherar MD, Foster FS. The design and fabrication of high frequency poly(vinylidene fluoride) transducers. *Ultrason Imaging*. 1989;11(2):75-94.
186. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(4):381-389.
187. Coleman DJ, Dallow RL, Smith ME. Immersion ultrasonography: simultaneous A-scan and B-scan. *Int Ophthalmol Clin*. 1979;19(4):67-102.
188. Iezzi R, Rosen RB, Tello C, Liebmann J, Walsh JB, Ritch R. Personal computer-based 3-dimensional ultrasound biomicroscopy of the anterior segment. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1996;114(5):520-524.
189. Pavlin CJ, Foster F. Instrumentation for Ultrasound Biomicroscopy. In: *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. New York, NY: Springer New York; 1995:17-29.
190. Garcia-Feijoo J, Martin-Carbajo M, Benitez del Castillo JM, Garcia-Sanchez J. Ultrasound biomicroscopy in pars planitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(2):214-215.
191. Gentile RC, Pavlin CJ, Liebmann JM, et al. Diagnosis of traumatic cyclodialysis by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(2):97-105.
192. Pavlin CJ, Rutnin SS, Devenyi R, Wand M, Foster FS. Supraciliary effusions and ciliary body thickening after scleral buckling procedures. *Ophthalmology*. 1997;104(3):433-438.
193. Pavlin CJ, Buys YM, Pathmanathan T. Imaging zonular abnormalities using ultrasound biomicroscopy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1998;116(7):854-857.
194. Singh AD, Damato B. *Clinical Ophthalmic Oncology : Uveal Tumors*.
195. Amin MB, Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*.
196. Nuestra organización - XXI de Santiago de Compostela (Hospitales, Centros de Salud, Casas del Mar y Consultorios de Santiago y Barbanza). https://xxisantiago.sergas.es/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtab&idLista=3&idContid

o=251&idTax=2108&idioma=es. Accessed June 10, 2018.
197. Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea. Recent follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol*. 1970;48(6):1113-1128.
198. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int J Morphol*. 2014;32(2):634-645. d
199. Stephen B Hulley, Steven R Cummings, Warren S Browner, Deborah G Grady TBN. *Designing Clinical Research*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
200. Harbour JW, Augsburger JJ, Eagle RC. Initial management and follow-up of melanocytic iris tumors. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1987-1993.
201. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K-H, Bornfeld N, Sauerwein W, Stang A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology*. 2009;116(2):340-348.
202. Weisbrod DJ, Pavlin CJ, Xu W, Simpson ER. Long-term Follow-up of 42 Patients with Small Ciliary Body Tumors with Ultrasound Biomicroscopy. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):616-622.
203. Giuliari GP, Krema H, McGowan HD, Pavlin CJ, Simpson ER. Clinical and ultrasound biomicroscopy features associated with growth in iris melanocytic lesions. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1043-1049.
204. Becerra EM, Saornil MA, Blanco G, Méndez MC, Muiños Y, Esteban MR. Cavitary choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie*. 2005;40(5):619-622.
205. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012;26(9):1157-1172.
206. Geisse LJ, Robertson DM. Iris melanomas. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(6):638-648.
207. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: Features and prognosis in 317 children and adults. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;16(1):10-16.
208. Rungsinaporn K, Phaisakamas T. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(7):1072-1075.
209. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut*. 1991;32(6):677-680.
210. Horta G, López M, Dotte A, et al. Lesiones focales hepáticas benignas: un hallazgo frecuente a la tomografía computada. *Rev Med Chil*. 2015;143(2):197-202.
211. Horta G, López M, Dotte A, et al. [Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations]. *Rev Med Chil*. 2015;143(2):197-202.
212. Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments. *Cancer J*. 2012;18(2):148-152.
213. Shields CL, Di Nicola M, Bekerman VP, et al. Iris Melanoma Outcomes Based on the American Joint Committee on Cancer Classification (Eighth Edition) in 432 Patients. *Ophthalmology*. 2018;125(6):913-923.
214. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(6):745-766.
215. Augsburger JJ, Corrêa ZM. Biopsy of Iris Tumors. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):720-722.e2.
216. Kunimatsu S, Araie M, Ohara K, Hamada C. Ultrasound biomicroscopy of ciliary

body cysts. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):48-55.
217. Sidoti PA, Valencia M, Chen N, Baerveldt G, Green RL. Echographic evaluation of primary cysts of the iris pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(2):161-167.
218. Lois N, Shields CL, Shields JA, Mercado G, De Potter P. Primary iris stromal cysts. A report of 17 cases. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1317-1322.
219. Kathil P, Milman T, Finger PT. Characteristics of Anterior Uveal Melanocytomas in 17 Cases. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1874-1880.
220. Rennie IG. Don't it make my blue eyes brown: heterochromia and other abnormalities of the iris. *Eye (Lond)*. 2012;26(1):29-50.
221. Schwab C, Mayer C, Zalaudek I, et al. Iris Freckles a Potential Biomarker for Chronic Sun Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO174-BIO179.
222. Harbour JW, Brantley MA, Hollingsworth H, Gordon M. Association between posterior uveal melanoma and iris freckles, iris naevi, and choroidal naevi. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(1):36-38.
223. Mahdavi Fard A, Pourafkari L, Nader ND. Diffuse iris nevus. *QJM*. 2016;109(2):137-137.
224. Territo C, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ, Schroeder RP. Natural course of melanocytic tumors of the iris. *Ophthalmology*. 1988;95(9):1251-1255.
225. Shields JA, Karan DS, Perry HD, Donoso LA. Epithelioid cell nevus of the iris. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1985;103(2):235-237.
226. Googe PB, Harris DJ, Powers T, Rosenberg AE, Eagle RC, Gapp J. Iris melanocytic nevus with rosettes. *J Cutan Pathol*. 2014;41(7):620-622.
227. Morcos MW, Odashiro A, Bazin R, Pereira PR, O'Meara A, Burnier Jr MN. Balloon cell nevus of the iris. *Pathol - Res Pract*. 2014;210(12):1160-1163.
228. Razzaq L, Emmanouilidis-van der Spek K, Luyten GPM, de Keizer RJW. Anterior segment imaging for iris melanocytic tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(5):608-614.
229. Gentile RC, Berinstein DM, Liebmann J, et al. High-resolution ultrasound biomicroscopy of the pars plana and peripheral retina11The authors have no financial interest in the ultrasound biomicroscope. *Ophthalmology*. 1998;105(3):478-484.
230. Naumann G, Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. I. Histopathologic characteristics of nevi of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1966;76(6):784-796.
231. Hale PN, Allen RA, Straatsma BR. Benign melanomas (nevi) of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1965;74(4):532-538.
232. Shields JA, Augsburger JJ, Bernardino V, Eller AW, Kulczycki E. Melanocytoma of the ciliary body and iris. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(5):632-635.
233. Biswas J, D'Souza C, Shanmugam MP. Diffuse melanotic lesion of the iris as a presenting feature of ciliary body melanocytoma: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 42(4):378-382.
234. Muiños Díaz Y, Saornil Álvarez M, Méndez Díaz M, et al. *Melanocitoma Del Cuerpo Ciliar Sintomático: Glaucoma Melanocitomalítico*. Vol 79. Sociedad Española de Oftalmología; 2004.
235. Ota M. Nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris. *Tokyo Med J*. 1939;(6):1243-1245.
236. Plateroti AM, Scavella V, Abdolrahimzadeh B, Plateroti R, Rahimi S. An Update on

Oculodermal Melanocytosis and Rare Associated Conditions. 2017;32(4):524-528.
237. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195-198.
238. Kaliki S, Shields C, Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93.
239. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*. 1982;89(8):953-960.
240. Singh AD, Shields CL, Shields JA, De Potter P. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology*. 1996;103(2):256-262.
241. Honavar SG, Shields CL, Singh AD, et al. Two discrete choroidal melanomas in an eye with ocular melanocytosis. *Surv Ophthalmol*. 47(1):36-41.
242. Seregard S, Ladenvall G, Kock E. Multiple melanocytic tumours in a case of ocular melanocytosis. *Acta Ophthalmol*. 1993;71(4):562-565.
243. Shields JA, Shields CL, Davidson R, Eagle RC. Iris Melanoma Arising From Sector Congenital Ocular Melanocytosis in a Child. *Cornea*. 2009;28(10):1191-1193.
244. Malik Rahman A, Augsburger JJ, Corrêa ZM. Iridociliary melanoma associated with ocular melanocytosis in a 6-year-old boy. 2008;12(3).
245. Qian Y, Zakov ZN, Schoenfield L, Singh AD. Iris melanoma arising in iris nevus in oculo(dermal) melanocytosis. 2008;53(4).
246. Unal M, Gunalp I, Deery A, Durak I, Erekul S, Bulay O. Malignant melanoma of the optic nerve head in a case of oculodermal melanocytosis. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(5):313-315.
247. Louwagie CR, Baratz KH, Pulido JS, Salomão DR, Dierks DL. Episcleral melanoma as a complication of ocular melanocytosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(9):1351-1353.
248. Korányi K, Slowik F, Hajda M, Bánfalvi T. Primary orbital melanoma associated with oculodermal melanocytosis. *Orbit*. 2000;19(1):21-30.
249. Zimmerman LE. Melanocytes, melanocytic nevi and melanocytomas. The Jonas Friedenwald Memorial Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965;4:11-41.
250. 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.
251. Fineman MS, Eagle RC, Shields JA, Shields CL, De Potter P. Melanocytomalytic glaucoma in eyes with necrotic iris melanocytoma. *Ophthalmology*. 1998;105(3):492-496.
252. Shields JA, Shields CL, Eagle RC. Melanocytoma (hyperpigmented magnocellular nevus) of the uveal tract. *Retina*. 2007;27(6):730-739.
253. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Nelson LB. Progressive growth of an iris melanocytoma in a child. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(2):287-289.
254. Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma: Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2001;108(1):172-178.
255. Bae JH, Kwon JE, Yang WI, Lee SC. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium presenting with recurrent iridocyclitis: unique expression of glial fibrillary acidic protein. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1747-1749.
256. Nakazawa T, Abe T, Sato Y, Yuda F, Omura M, Tamai M. Magnetic resonance

imaging of a non-pigmented adenoma of the ciliary epithelium. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(4):470-473.
257. Argento C, Carrasco MA, Zárate JO, et al. Ciliary body tumor and cataract: local resection combined with phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(6):956-959.
258. Romanowska-Dixon B, Orłowska-Heitzman J. Adenoma of the iris and ciliary body. Case report. *Pol J Pathol*. 2003;54(3):187-190.
259. Haddad R, Slezak H. Benign adenoma of the ciliary epithelium with tumour seeding. *Ophthalmologica*. 1979;178(1-2):67-71.
260. Boudet C, Maisongrosse G, Navarre L, Malan P. [Adenoma of the ciliary body in the child (apropos of 1 case)]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 79(11-12):969-972.
261. Chotard P, Burillon C, Bakni G, Durand L. [En bloc excision in the conservative surgery of neoformations of the anterior uvea. Apropos of 2 cases of adenoma of the ciliary body]. *J Fr Ophtalmol*. 1986;9(10):657-663.
262. Bušányová B, Babál P, Gerinec A. [Adenoma of the ciliary body in 3-year-old boy - a case report]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2013;69(1):37-40.
263. Takahashi Y, Takahashi E, Goto H, Kakizaki H. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium in the phthisic eye. *Orbit*. 2013;32(3):184-186.
264. Lara-Medina J, Ispa Callén C, González del Valle F, Mate Valdezate A. [Macroadenoma of the non-pigmented ciliary epithelium]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89(6):232-234.
265. Grossniklaus HE, Lim JI. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *Retina*. 1994;14(5):452-456.
266. Rennie IG, Faulkner MK, Parsons MA. Adenoma of the pigmented ciliary epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(6):484-485.
267. Biswas J, Neelakantan A, Rao BS. Adenoma of nonpigmented epithelium of the ciliary body presenting as anterior uveitis and glaucoma: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 1995;43(3):137-140.
268. Greenberg PB, Haik BG, Martin PC. A pigmented adenoma of the ciliary epithelium examined by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(5):679-681.
269. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Naumann GO. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium mimicking a malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1999;117(1):113-116.
270. Whittemore JC, Gionfriddo JR, Steyn PF, Ehrhart EJ. Indium-111 labeled vitamin B12 imaging of a ciliary adenoma with concurrent grade 2 soft tissue sarcoma of the leg in a Labrador Retriever. *Vet Ophthalmol*. 7(3):209-212.
271. Fanta H. Epithelial tumour (adenoma) of the ciliary body and iris. *Ophthalmologica*. 1977;174(1):55-57.
272. Turut P, Dupont A, Girod P, Courtin J, Martinot P. [Benign epithelioma of the ciliary body diagnosed after cyclectomy]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 76(7-8):733-735.
273. Chang M, Shields JA, Wachtel DL. Adenoma of the pigment epithelium of the ciliary body simulating a malignant melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(1):40-44.
274. Doro S, Werblin TP, Haas B, Iwamoto T, Jakobiec FA. Fetal adenoma of the pigmented ciliary epithelium associated with persistent hyperplastic primary vitreous. *Ophthalmology*. 1986;93(10):1343-1350.
275. Elizalde J, Ubia S, Barraquer RI. Adenoma of the nonpigmented ciliary

epithelium. *Eur J Ophthalmol*. 16(4):630-633.
276. Takagi T, Tsuda N, Watanabe F, Takaku I. An epithelioma of the ciliary body. *Ophthalmologica*. 1987;195(1):13-20.
277. Lieb WE, Shields JA, Eagle RC, Kwa D, Shields CL. Cystic adenoma of the pigmented ciliary epithelium. Clinical, pathologic, and immunohistopathologic findings. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1489-1493.
278. McGowan HD, Simpson ER, Hunter WS, Pavlin CJ, Tanzer H. Adenoma of the nonpigmented epithelium of the ciliary body. *Can J Ophthalmol*. 1991;26(6):328-333.
279. Servodidio CA. Ciliary body adenoma in a 10-year-old girl who had a rhabdomyosarcoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1993;111(2):163.
280. Wallnöfer A. [The benigne ciliary body adenoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1967;150(6):851-861.
281. Spelsberg E, Faulborn J. [A benign pigmented epithelioma of the ciliary body]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1972;160(4):446-451.
282. Suzuki J, Goto H, Usui M. Adenoma arising from nonpigmented ciliary epithelium concomitant with neovascularization of the optic disk and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):188-190.
283. Chen Z, Fang X. Adenoma of nonpigmented epithelium in ciliary body: literature review and case report. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8(9):612-615.
284. Appolloni R, Modesti M, Pecorella I, Palladino D, Ciocci L. Uncommon cause of juvenile cataract: adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1997-2001.
285. Sandner D, Pillunat LE, Fischer R. [Adenoma of the pigmented epithelium of the ciliary body]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226(1):68-69.
286. Yaman A, Lebe B, Kiratli H, Saatci I, Soylev MF, Saatci AO. Adenoma of the retinal pigment epithelium mimicking ciliochoroidal melanoma. *Clin Exp Optom*. 2009;92(2):157-158.
287. Pecorella I, Ciocci L, Modesti M, Appolloni R. Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium: a rare intraocular tumor with unusual immunohistochemical findings. *Pathol Res Pract*. 2009;205(12):870-875.
288. Rohrbach JM, Steuhl KP, Thiel HJ. [Cysts and Fuchs' endothelial adenomas of the pars plicata corporis ciliaris--degeneration products as an expression of various ciliary body functions?]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1991;198(3):195-200.
289. Char DH, Miller TR, Crawford JB. Cytopathologic diagnosis of benign lesions simulating choroidal melanomas. 1991;(1).
290. Dinakaran S, Rundle PA, Parsons MA, Rennie IG. Adenoma of ciliary pigment epithelium: a case series. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(4):504-505.
291. Wei W, Yang W, Hu S, Li B. Local excision of ciliary body tumors: a long-term prospective cohort study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(21):2152-2156.
292. Mayro EL, Surakiatchanukul T, Shields JA, Shields CL. Distinguishing midzonal iris pigment epithelial cyst from adenoma and ciliary body melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 11(2):161-163.
293. Yan J, Liu X, Zhang P, Li Y. Acquired adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium: analysis of five cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(4):637-644.
294. Shields JA, Shields CL, Gündüz K, Eagle RC. Adenoma of the ciliary body pigment epithelium: the 1998 Albert Ruedemann, Sr, memorial lecture, Part 1. *Arch*

Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1999;117(5):592-597.
295. Novais EA, Fernandes BF, Pacheco LF, et al. A histopathologic review of undiagnosed neoplasms in 205 evisceration specimens. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28(5):331-334. d
296. Shields JA, Shields CL. Tumors and Related Lesions of the Pigmented Epithelium. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6(2):215-223.
297. Chang Y, Wei W Bin, Shi JT, et al. Clinical and histopathological features of adenomas of the ciliary pigment epithelium. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(7):e637-e643.
298. Rodrigues M, Hidayat A, Karesh J. Pleomorphic adenocarcinoma of ciliary epithelium simulating an epibulbar tumor. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(5):595-600.
299. Jain IS, Gupta A, Ram J. Adenocarcinoma of ciliary epithelium in a young boy. *Ann Ophthalmol*. 1987;19(6):236-237.
300. Harris JL, Gumucio CC, Ohanion MB. Adenocarcinoma of the ciliary epithelium. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1968;80(2):217-219.
301. Serna-Ojeda JC, Ariza-Camacho E, Collado-Solórzano A, Flores-Sánchez BC, Rodríguez-Reyes AA, Fulda-Graue E. Adenoma of the Nonpigmented Ciliary Body and Iris Epithelium in Mexican Mestizo Patients. *Ocul Oncol Pathol*. 2015;1(4):248-253.
302. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Potter PD. Congenital neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (medulloepithelioma). *Ophthalmology*. 1996;103(12):1998-2006.
303. Canning CR, McCartney AC, Hungerford J. Medulloepithelioma (diktyoma). *Br J Ophthalmol*. 1988;72(10):764-767.
304. Naumann G, Völcker HE, Lerche W. [Adenoma of the pigmented ciliary epithelium (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1976;198(3):245-258.
305. Xian J, Xu Q, Wang Z, et al. MR imaging of adenomas of the nonpigmented ciliary epithelium of the eye. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(5):886-890.
306. Mansoor S, Qureshi A. Ciliary body adenoma of non-pigmented epithelium. *J Clin Pathol*. 2004;57(9):997-998.
307. Grossniklaus HE, Zimmerman LE, Kachmer ML. Pleomorphic adenocarcinoma of the ciliary body. Immunohistochemical and electron microscopic features. *Ophthalmology*. 1990;97(6):763-768.
308. Laver NM, Hidayat AA, Croxatto JO. Pleomorphic adenocarcinomas of the ciliary epithelium. Immunohistochemical and ultrastructural features of 12 cases. *Ophthalmology*. 1999;106(1):103-110.
309. Iliff WJ, Green WR. The incidence and histology of Fuchs's adenoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1972;88(3):249-254.
310. Yanoff MD. *Ophthalmology*. Elsevier - Health Science; 2018.
311. Zaidman GW, Johnson BL, Salamon SM, Mondino BJ. Fuchs' adenoma affecting the peripheral iris. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1983;101(5):771-773.
312. Bateman JB, Foos RY. Coronal adenomas. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1979;97(12):2379-2384.
313. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Friedman ES, Wheatley HM. Age-related hyperplasia of the nonpigmented ciliary body epithelium (Fuchs adenoma) simulating a ciliary body malignant neoplasm. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill*

1960). 2009;127(9):1224-1225.
314. Glasgow BJ. Intraocular fine-needle aspiration biopsy of coronal adenomas. *Diagn Cytopathol*. 1991;7(3):239-242.
315. Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh AD. Diagnosis and treatment of uveal melanoma. *Semin Oncol*. 1996;23(6):763-767.
316. Territo C, Augsburger JJ, Schroeder RP, Shields JA. Enlargement of melanocytic iris lesions. *Ophthalmic Surg*. 1987;18(9):644-649.
317. Zografos, L; Uffer S. *Tumeurs Intraoculaires*. Paris: Masson; 2002.
318. Doro D, Parrozzani R, Midena E. Ultrasound biomicroscopy examination of anterior uveal tumors: information on location and size only? *Acta Clin Croat*. 2012;51 Suppl 1:37-44.
319. Giuliari GP, McGowan HD, Pavlin CJ, Heathcote JG, Simpson ER. Ultrasound biomicroscopic imaging of iris melanoma: A clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):579-585.
320. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, et al. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000;118(11):1515-1521.
321. Arentsen JJ, Green WR. Melanoma of the iris: report of 72 cases treated surgically. *Ophthalmic Surg*. 1975;6(2):23-37.
322. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol*. 1982;13(2):123-132.
323. Scott CT, Holland GN, Glasgow BJ. Cavitation in ciliary body melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(2):269-271.
324. Zakka KA, Foos RY, Spencer WH, Kerman BM, Newman NM, Pettit TH. Cavitation in intraocular malignant melanoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1982;100(1):112-114.
325. Vásquez LM, Pavlin CJ, McGowan H, Simpson ER. Ring melanoma of the ciliary body: clinical and ultrasound biomicroscopic characteristics. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie*. 2008;43(2):229-233.
326. Demirci H, Shields CL, Shields J a., Honavar SG, Eagle RC. Cme Ring Melanoma of the Ciliary Body. *Retina*. 2002;22(6):698-706.
327. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. *Retina*. 2002;22(6):698-706; quiz 852-3.
328. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol*. 2007;91(4):551-557.
329. Torres VLL, Allemann N, Erwenne CM. Ultrasound biomicroscopy features of iris and ciliary body melanomas before and after brachytherapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 36(2):129-138.
330. Reminick LR, Finger PT, Ritch R, Weiss S, Ishikawa H. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis and management of anterior segment tumors. *J Am Optom Assoc*. 1998;69(9):575-582.
331. Finger PT. Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris and ciliary body. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):328-335.
332. Pe'er J, Frenkel S. Sector iridectomy of iris melanoma: a novel technique for excising the melanoma extraocularly. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1474-1476.

333. Rospond-Kubiak I, Damato B. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. *Eye*. 2014;28(6):741-747.
334. Conway RM, Chua C-T, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:848-854.
335. Rahmi A, Mammar H, Thariat J, et al. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. 2014;252(9).
336. Rundle P, Singh AD, Rennie I, Kacperek A, Damato B. Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):79-82.
337. Thariat J, Rahmi A, Salleron J, et al. Proton Beam Therapy for Iris Melanomas in 107 Patients. *Ophthalmology*. 2018;125(4):606-614.
338. Fernandes BF, Krema H, Fulda E, et al. Management of Iris Melanomas With 125Iodine Plaque Radiotherapy. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):70-76.e2.
339. Shields CL, Shah SU, Bianciotto CG, Emrich J, Komarnicky L, Shields J a. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: Impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology*. 2013;120(1):55-61.
340. Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye*. 2011;25(12):1607-1611.
341. Razzaq L, Keunen JEE, Schalij-Delfos NE, Creutzberg CL, Ketelaars M, de Keizer RJW. Ruthenium plaque radiation therapy for iris and iridociliary melanomas. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):291-296.
342. Chaugule SS, Finger PT. Regression Patterns of Iris Melanoma after Palladium-103 (103 Pd) Plaque Brachytherapy. *Ophthalmology*. 2017;124(7):1023-1030.
343. Gragoudas ES, Egan KM, Arrigg PG, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenrider JE. Cataract extraction after proton beam irradiation for malignant melanoma of the eye. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(4):475-479.
344. Cohen NP, Coupland V, Damato CK, et al. Uveal Melanoma Guidelines January 2015 Uveal Melanoma National Guidelines Uveal Melanoma. 2015.
345. Yousef YA, Finger PT. Lack of radiation maculopathy after palladium-103 plaque radiotherapy for iris melanoma. 2012;83(4).
346. 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(3):373-378.
347. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2825-2831.
348. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, et al. Cytogenetic Abnormalities in Uveal Melanoma Based on Tumor Features and Size in 1059 Patients. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609-618.
349. Ophthalmic Oncology Task Force BL, Simpson ER, Saakyan S, et al. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2016;123(1):86-91.
350. Sandinha MT, Kacperek A, Errington RD, Coupland SE, Damato B. Recurrence of iris melanoma after proton beam therapy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):484-487.
351. Brierley, JD; Gospovarowick MWC. *TNM Classification for Malignant Tumors*. 8th ed. (Brierley, JD; Gospovarowick MWC, ed.). Wiley/Blackwell (10.1111); 2017.
352. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology*.

1993;100(9):1389-1398.
353. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The Association Between Host Susceptibility Factors and Uveal Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):54.
354. McLean IW, Sibug ME, Becker RL, McCurdy JB. Uveal melanoma: the importance of large nucleoli in predicting patient outcome--an automated image analysis study. *Cancer*. 1997;79(5):982-988.
355. Rohrbach JM, Steuhl KP, Thanos S. [Monoclonal antibody HMB-45 in diagnosis of intra-ocular melanoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1991;199(4):274-277.
356. Chen YT, Stockert E, Jungbluth A, et al. Serological analysis of Melan-A(MART-1), a melanocyte-specific protein homogeneously expressed in human melanomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(12):5915-5919.
357. Kwon BS. Pigmentation genes: the tyrosinase gene family and the pmel 17 gene family. *J Invest Dermatol*. 1993;100(2 Suppl):134S-140S.
358. Keilholz U, Goldin-Lang P, Bechrakis NE, et al. Quantitative detection of circulating tumor cells in cutaneous and ocular melanoma and quality assessment by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Clin Cancer Res*. 2004;10(5):1605-1612.
359. Workman DM, Weiner JW. Melanocytic lesions of the iris--a clinocopathological study of 100 cases. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1990;18(4):381-384.
360. Grossniklaus HE. Fine-needle aspiration biopsy of the iris. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(7):969-976.
361. Shields CL, Manquez ME, Ehya H, Mashayekhi A, Danzig CJ, Shields JA. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Iris Tumors in 100 Consecutive Cases. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2080-2086.
362. Matthews BJ, Mudhar HS, Rennie IG. Trans-corneal fine cannula aspiration: Rycroft cannula aspiration technique for sampling iris tumours. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):329-331.
363. Petousis V, Finger PT, Milman T. Anterior segment tumor biopsy using an aspiration cutter technique: Clinical experience. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):771-775.e1.
364. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1971;85(6):673-675.
365. Shields CL, Kaliki S, Crabtree GS, et al. Iris Metastasis From Systemic Cancer in 104 Patients. *Cornea*. 2015;34(1):42-48.
366. Jurecka T, Skorkovská S, Coupková H, Postránecká V. [Iris metastasis as the first sign of small-cell lung carcinoma with metastatic involvement of the mediastinum]. *Klin Onkol*. 2009;22(4):179-182.
367. Lee WB, Sy HM, Filip DJ, Grossniklaus HE. Metastatic Esophageal Adenocarcinoma Presenting in the Iris. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):477-479.
368. Sarenac TS, Janicijevic-Petrovic MA, Sreckovic SB, Radovanovic MR, Vulovic DD, Janicijevic KM. Prostatic carcinoma bilateral iris metastases. *Bosn J basic Med Sci*. 2012;12(2):134-136.
369. Montero J, Shields CL Bianciotto C, Shields JA, Ehya H. Iris metastasis from adenoid cystic carcinoma of parotid gland. *Cornea*. 2011;30(3):351-353.
370. Kirwan C, Carney D, O'Keefe M. Merkel cell carcinoma metastasis to the iris in a 23 year old female. *Ir Med J*. 2009;102(2):53-54.
371. Imamura Y, Suzuki M, Nakajima KI, Murata H. Gastric signet ring cell adenocarcinoma metastatic to the iris. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(3):379-381.

372. Capeáns C, Santos L, Sánchez-Salorio M, Forteza J. Iris metastasis from endometrial carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(5):729-730.
373. Gündüz K, Shields JA, Shields CL, De Potter P, Wayner MJ. Ewing sarcoma metastatic to the iris. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(4):550-552.
374. Kurosawa A, Sawaguchi S. Iris metastasis from squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Case report. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1987;105(5):618.
375. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1974;92(4):276-286.
376. Seidman CJ, Finger PT, Silverman JS, Oratz R. INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IN THE MANAGEMENT OF BREAST CANCER IRIS METASTASIS. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(1):47-50.
377. Vajdic CM, Kricker A, Armstrong BK. Latitude and incidence of ocular melanoma. 2007;83(4).
378. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, et al. [Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433-438.
379. Khan J, Damato BE. Accuracy of choroidal melanoma diagnosis by general ophthalmologists: a prospective study. *Eye*. 2007;21(5):595-597.
380. Memmen JE, McLean IW. The long-term outcome of patients undergoing iridocyclectomy. *Ophthalmology*. 1990;97(4):429-432.
381. Davidorf FH, Letson AD, Weiss ET, Levine E. Incidence of misdiagnosed and unsuspected choroidal melanomas. A 50-year experience. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1983;101(3):410-412.
382. Turner BJ, Siatkowski RM, Augsburger JJ, Shields JA, Lustbader E, Mastrangelo MJ. Other cancers in uveal melanoma patients and their families. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(6):601-608.
383. Rednam KR, Jampol LM, Levine RA, Goldberg MF. Uveal melanoma in association with multiple malignancies. A case report and review. *Retina*. 1981;1(2):100-106.
384. Bergman L, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Seregard S. Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):72-77.
385. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Second primary cancers after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: COMS Report No. 25. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2005;123(5):601-604.
386. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. No excess prior cancer in patients with uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991;98(5):608-611.
387. Callejo SA, Al-Khalifa S, Ozdal PC, Edelstein C, Burnier MN. The risk of other primary cancer in patients with uveal melanoma: a retrospective cohort study of a Canadian population. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):397-402.
388. Lischko AM, Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ. Evaluation of prior primary malignancy as a determinant of uveal melanoma. A case-control study. *Ophthalmology*. 1989;96(12):1716-1721.
389. Swerdlow AJ, Storm HH, Sasieni PD. Risks of second primary malignancy in patients with cutaneous and ocular melanoma in Denmark, 1943-1989. *Int J cancer*. 1995;61(6):773-779.
390. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, et al. Clinical Characteristics of Uveal

Melanoma in Patients With Germline *BAP1* Mutations. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(8):881.
391. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields J a., Shields CL. The Association of Cutaneous and Iris Nevi with Uveal Melanoma: A Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009;116(3):536-543.e2.
392. Day AC, Baio G, Gazzard G, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1162-1167.
393. Kliman GH, Augsburger JJ, Shields JA. Association between iris color and iris melanocytic lesions. *Am J Ophthalmol*. 1985;100(4):547-548.
394. Muiños Díaz Y, Saornil MA, Almaraz A, Muñoz-Moreno MF, García C, Sanz R. Iris color: validation of a new classification and distribution in a Spanish population-based sample. *Eur J Ophthalmol*. 19(4):686-689.
395. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, et al. Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2001;92(6):906-912.
396. Rootman J, Gallagher RP. Color as a risk factor in iris melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(5):558-561.
397. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2002;101(2):175-182.
398. Tenkate TD. Ocular ultraviolet radiation exposure of welders. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(3):287-288.
399. Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D(3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses*. 2009;72(4):434-443.
400. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin--facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol*. 2009;18(2):97-108.
401. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(3):333-338.
402. Bove R, Char DH. Nondiagnosed uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004;111(3).
403. Damato B. Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21(4):268-271.
404. Kivelä T, Eskelin S, Mäkitie T, Summanen P. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(9):2085-2093.
405. Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D, et al. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2005;123(8):1053-1059.
406. Medina C a., Plesec T, Singh a. D. Optical coherence tomography imaging of ocular and periocular tumours. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(Suppl 2):ii40-ii46.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Protocolo de exploración de lesiones de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica primera visita:

MOTIVO DE CONSULTA:

Presencia de síntomas:

- Dolor: SI NO
- Disminución de MAVC: SI NO
- Fotopsias o miodesopsias: SI NO

ANTECEDENTES FAMILIARES:
De relevancia oftalmológica:
De relevancia oncológica:

ANTECEDENTES PERSONALES:
Alergia a medicamentos conocida: SI NO
Enfermedades diagnosticadas:

- Enfermedades sistémicas:
- Enfermedades cutáneas: SI NO
- Enfermedades autoinmunes:
  - Hipotiroidismo
- Enfermedades de carácter oncológico:
- Cirugías previas:
- Tratamientos activos:

Enfermedades oculares:

- Glaucoma: SI NO
- Tipo:
- Tratamiento:

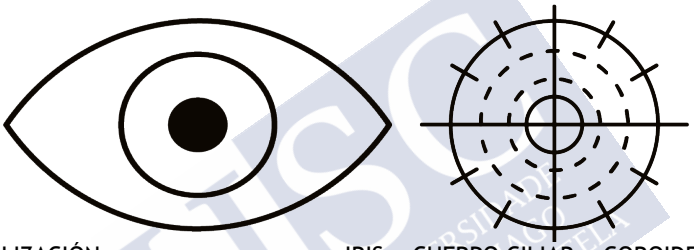
Marcadores de exposición solar:

- Profesión (actual y previos):
- Fototipo cutáneo: I, II, III, IV
- Exposición solar en tiempo de ocio: SI NO
- Quemaduras solar en la infancia y adolescencia: SI NO
- Localización en latitudes geográficas más altas a España: SI NO

EXPLORACIÓN OCULAR: Ojo a estudiar : OD OI

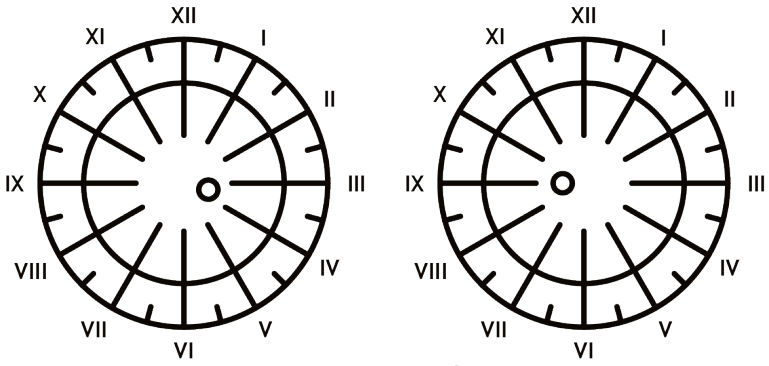
	OJO IPSILATERAL	OJO CONTRALATERAL
MAVC		
VAN HERING	I II II IV	I II II IV
DISPERSIÓN PIGMENTARIA	SI NO	SI NO
PIO		
COLOR IRIS	MARRÓN MIEL VERDE AZUL	MARRÓN MIEL VERDE AZUL
EFÉLIDES/NEVUS IRIS	SI NO	SI NO
EFÉLIDES/NEVUS COROIDES	SI NO	SI NO

EXPLORACIÓN BIOMICROSCOPÍA:



LOCALIZACIÓN	IRIS CUERPO CILIAR COROIDES	
HUSOS HORARIOS	I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII	
LOCALIZACIÓN	PERIFÉRICA, MEDIA, PUPILA	
CUADRANTE	TS TI NI NS	
FORMA	MASA NODULAR PLANA DIFUSA, QUÍSTICA	
TONALIDAD	IRREGULAR, REGULAR	
COLORACIÓN	AMELANÓTICA MIXTA PIGMENTADA	
CIERRE ANGULAR FOCAL	SI	NO
VASOS INTRALESIONALES	SI	NO
VASOS EPIESCLERALES	SI	NO
TRACCIÓN ESFINTER PUPILAR	SI	NO
ECTROPION UVEAL	SI	NO
PERFORACIÓN ESCLERAL	SI	NO
CATARATA SECTORIAL	SI	NO
OTROS		

EXPLORACIÓN FONDO DE OJO:



AFECTACIÓN CC	SI	NO
AFECTACIÓN COROIDES	SI	NO
LESIONES PIGMENTADAS FO	SI	NO
EFÉLIDE	SI	NO
NEVUS	SI	NO
DR EXUDATIVO	SI	NO
OTROS	SI	NO

EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA:

MORFOLOGÍA		MASA NODULAR PLANA QUÍSTICA
LÍNEA HIPOECOGÉNICA SUPERFICIAL		SI NO
LÍNEA EPI		RUPTURA PROTRUSIÓN IRREGULARIDAD NORMAL
CIERRE ANGULAR FOCAL		SI NO
CONTACTO ENDOTELIAL		SI NO
QUISTES ASOCIADOS	CAVITACIONES	SI NO
	QUISTES NEUROEPITELIALES	SI NO
	OTROS	
EXTENSIÓN		CUERPO CILIAR COROIDES
CATARATA SECTORIAL		SI NO
DIMENSIONES BH, AH BV, AV		
REFLECTIVIDAD		BAJA MEDIA ALTA
	ANGULO KAPPA	SI NO DUDOSO
	DR EXUDATIVO	SI NO
ECO A:	REFLECTIVIDAD	BAJA MEDIA ALTA
	DVP	SI NO
	DIMENSIONES	

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
AS-OCT:

DIAGNÓSTICO:

PLAN:

PRECISA RASTREO METASTÁSICO: SI NO

⇩

SOLICITAR:
ANALÍTICA CON MARCADORES HEPÁTICOS
PLACA DE TORAX
ECOGRAFÍA HEPÁTICA *VS*. RMN ABDOMINAL

PROXIMA REVISIÓN:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fotografía

BMU con mediciones verticales y horizontales
ECO-A ECO B

Protocolo de exploración de masas de iris, cuerpo ciliar y coroides periférica en sucesivas visitas:

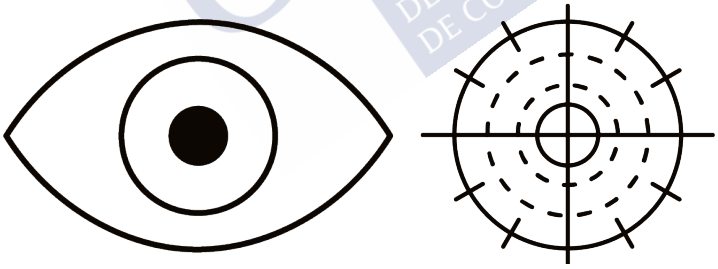
RESULTADOS DE:

ANALÍTICA CON MARCADORES HEPÁTICOS
PLACA DE TORAX
ECOGRAFÍA HEPÁTICA *VS.* RMN ABDOMINAL

EXPLORACIÓN OCULAR: **Ojo a estudiar :** **OD** **OI**

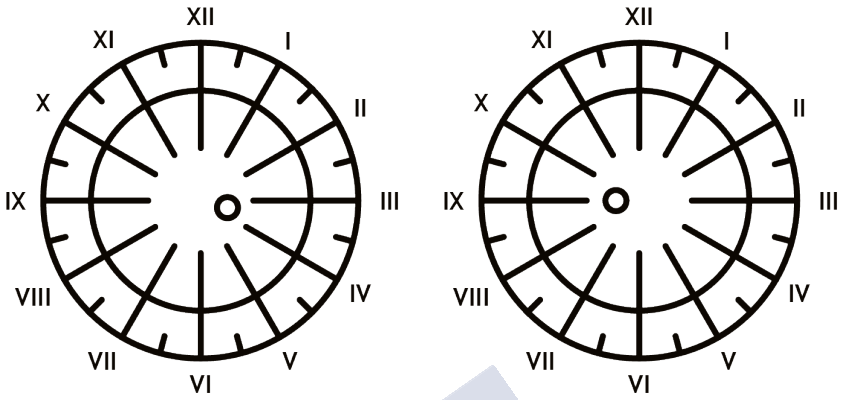
	OJO IPSILATERAL	OJO CONTRALATERAL
MAVC		
VAN HERING	I II II IV	I II II IV
DISPERSIÓN PIGMENTARIA	SI NO	SI NO
PIO		

EXPLORACIÓN BIOMICROSCOPÍA:



Descripción:

EXPLORACIÓN FONDO DE OJO:



Descripción:

EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA:

MORFOLOGÍA		MASA NODULAR PLANA
LÍNEA HIPOECOGÉNICA SUPERFICIAL		SI NO
LÍNEA EPI		RUPTURA PROTRUSIÓN IRREGULARIDAD NORMAL
CIERRE ANGULAR FOCAL		SI NO
CONTACTO ENDOTELIAL		SI NO
QUISTES ASOCIADOS	CAVITACIONES	SI NO
	QUISTES NEUROEPITELIALES	SI NO
	OTROS	
EXTENSIÓN		CUERPO CILIAR COROIDES
CATARATA SECTORIAL		SI NO
DIMENSIONES BH, AH BV, AV		
REFLECTIVIDAD		BAJA MEDIA ALTA
	ANGULO KAPPA	SI NO DUDOSO
	DR EXUDATIVO	SI NO
ECO A:	REFLECTIVIDAD	BAJA MEDIA ALTA
	DVP	SI NO
	DIMENSIONES	

PLAN:
PROXIMA VISITA:

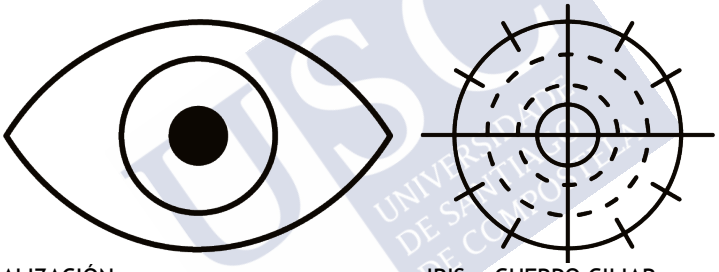
Protocolo de exploración de quistes de iris o cuerpo ciliar en sucesivas:

EXPLORACIÓN OCULAR: **Ojo a estudiar :** **OD** **OI**

	OJO IPSILATERAL	OJO CONTRALATERAL
MAVC		
VAN HERING	I II II IV	I II II IV
PIO		

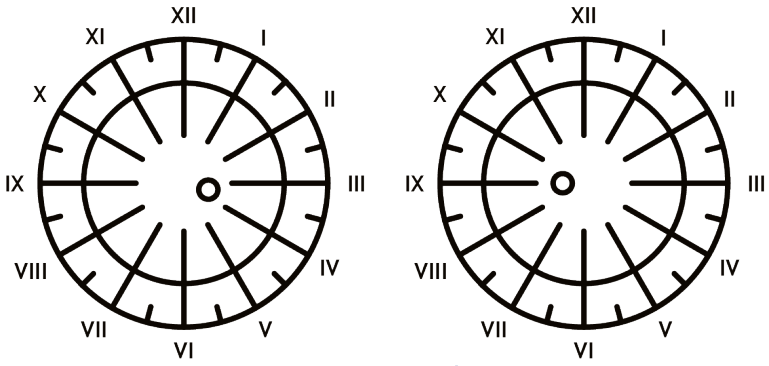
+

EXPLORACIÓN BIOMICROSCOPÍA:



LOCALIZACIÓN	IRIS CUERPO CILIAR
HUSOS HORARIOS	I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII
LOCALIZACIÓN	PERIFÉRICA, MEDIA, PUPILA
CUADRANTE	TS TI NI NS
CIERRE ANGULAR FOCAL	SI NO
CATARATA SECTORIAL	SI NO
OTROS	

EXPLORACIÓN FONDO DE OJO:



AFECTACIÓN CC	SI	NO
AFECTACIÓN COROIDES	SI	NO
OTROS	SI	NO

EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA:

LÍNEA EPI:	PROTRUSIÓN NORMAL	
CIERRE ANGULAR FOCAL	SI	NO
CONTACTO ENDOTELIAL	SI	NO
CATARATA SECTORIAL		
DIMENSIONES BH, AH BV, AV		
OTROS:		

PLAN:

PROXIMA REVISIÓN:

USC UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité de Ética de la Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro S/N
15781 Santiago de Compostela
A Coruña

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Lorenzo Armenteros del Olmo, Secretario Suplente del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23/04/2019 la modificación del estudio:

Título: Estudio retrospectivo en el diagnóstico y tratamiento de las masas uveales anteriores (iris, cuerpo ciliar y coroides periférica): signos clínicos y de biomicroscopía ultrasónica
Versión: v2
Promotor/a: Antonio Piñeiro Ces
Investigador/a: Antonio Piñeiro Ces
Código de Registro: 2019/170

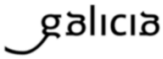
Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Lorenzo Armenteros Del Olmo (03/05/2019 14:29)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=5AOC-Z4C4-BOAH-OF4O-THPT-N155-6886-5406-05

Xacobeo 2021



Secretaría Técnica
Comité de Ética de la Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro S/N
15781 Santiago de Compostela
A Coruña



Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

- **Juan Manuel Vázquez Lago (Presidente).** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Pilar Rodríguez Ledo (Vicepresidenta).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Lorenzo Armenteros del Olmo (Secretario Suplente).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **María José Alfaro Águila-Real.** Paciente experta. Lugo
- **Francisco Campos Pérez.** Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Rosana Castelo Domínguez.** Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Ana Estany Gestal.** Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Jaime Gulín Dávila**. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Cristina Márquez Riveras.** Enfermera. Dirección Xeral de Saúde Pública.
- **Guillermo José Prada Ramallal** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Jesús Prego Domínguez.** Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **María Mercedes Rodicio García.** Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Sandra Vidal Martínez.** Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago

En Lugo,

El Secretario Suplente del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Lorenzo Armenteros Del Olmo (03/05/2019 14:29)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=5AOC-Z4G4-BOAH-OF4O-THPT-N155-6886-5406-05



