



## Trabajo de Fin de Master

**Revisión de la literatura sobre hallazgos en la Autofluorescencia y en la Tomografía de Coherencia Óptica de nevus y melanomas de coroides.**

**Universidad de Valladolid.**

**Hospital Universitario Vall d' Hebrón.**

***Claudia Lucía Sánchez Jarquín.***

**Tutor:**

***Profesor Dr. José García Arumi.***

Barcelona, Septiembre del 2014.



## Índice

<i>Acrónimos</i> .....	3
<i>Resumen</i> .....	4
<i>Introducción</i> .....	5
<i>Justificación</i> .....	7
<i>Metodología</i> .....	8
<i>Características de Autofluorescencia de nevus y melanomas de coroides</i> .....	8
<i>Efecto del tratamiento del melanoma de coroides en la señal de Autofluorescencia</i> .....	14
<i>Correlación entre el patrón de autofluorescencia y los patrones de AGF y AVI</i> .....	17
<i>Cuantificación de la Autofluorescencia en lesiones coroideas melanocíticas</i> .....	19
<i>Correlación entre la reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo en melanomas coroideos</i> .....	20
<i>Hallazgos en la tomografía de coherencia Óptica (OCT) de nevus y melanomas de coroides</i> ...	21
<i>Hallazgos en la Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT)</i> .....	25
<i>EDI-OCT versus ecografía en la medición de lesiones coroideas melanocíticas</i> .....	26
<i>Limitaciones de la Tomografía de Coherencia Óptica en la medición de los pequeños tumores coroideos melanocíticos</i> .....	31
<i>Conclusiones</i> .....	32
<i>Referencias biográficas</i> .....	34
<i>Anexos</i> .....	37

## Acrónimos

- **AF:** Autofluorescencia del Fondo de ojo.
- **AGF:** Angiografía Fluoresceínica.
- **AVI:** Angiografía con Verde de Indocianina.
- **cSLO:** confocal scanning laser ophthalmoscope (Oftalmoscopio Láser Confocal de Barrido).
- **DMAE:** Degeneración Macular Asociada con la Edad.
- **EDI-OCT:** Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography.
- **EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina.
- **FD-OCT:** Fourier Domain Optical Coherence Tomography.
- **FSR:** Fluido subretiniano.
- **gsi<sup>2</sup>:** gray-scale intensity squared (intensidad de la escala de grises al cuadrado).
- **HRA 2:** Heidelberg Retina Angiograph 2.
- **IRA:** Index of Retinal Autofluorescence. (Índice de Autofluorescencia Retiniana).
- **IRR:** Infrared Reflectance.
- **LMI:** Lesiones Melanocíticas Indeterminadas.
- **OCT:** Optical Coherence Tomography.
- **SS -OCT:** Swept Source Optical Coherence Tomography.
- **TTT:** Termoterapia transpupilar.
- **Hipo-AF:** Hipoautofluorescencia.
- **Hiper-AF:** Hiperautofluorescencia.
- **Iso- AF:** Isoautofluorescencia.

## Resumen

Los nevus y los pequeños melanomas coroideos en ocasiones son clínicamente difíciles de diferenciar, principalmente aquellas lesiones con 2 mm de grosor, siendo la Autofluorescencia (AF) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) pruebas no invasivas de gran utilidad en el estudio de estas lesiones coroideas melanocíticas. En el presente estudio se realizó una revisión de los principales artículos publicados en Pubmed en los últimos 10 años sobre los hallazgos en la AF y en la OCT de dichas tumoraciones, encontrando que la AF es una herramienta diagnóstica eficaz en la detección del pigmento naranja, el cual es, uno de los principales factores de riesgo de malignidad, así como en la evaluación del estado metabólico del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Las alteraciones de la AF también orientan sobre la posible actividad (usualmente hiperautofluorescencia) o bien estabilidad (usualmente hipoautofluorescencia) de estas tumoraciones. La OCT por su parte ha demostrado ser superior a la clínica y a la ecografía en la detección del fluido subretiniano. Asimismo la tecnología Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography (EDI-OCT) también ha sido más precisa que la ecografía en la medición del grosor de las lesiones, principalmente aquellas con menos de 1mm de grosor.

Además de documentar los cambios en la retina y el EPR suprayacente asociados a dichas lesiones, revelando anormalidades a todos los niveles de la retina, EPR, membrana de Bruch y coriocapilar.

Sin embargo ambas pruebas complementarias AF y OCT tienen sus limitaciones entre los que destacan; la opacidad de los medios y los artefactos de movimiento que puede afectar de manera significativa la señal de AF y por tanto la calidad de la imagen, así como también la capacidad de detección de la AF emitida por los tejidos limitada a 300 micras aproximadamente.

Respecto a la OCT también tiene un limitado alcance en profundidad de la imagen de 2 y 2.6 mm con la EDI-OCT y la Swept Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT) respectivamente, por lo que ésta técnica no es apta para lesiones gruesas, así como tampoco para lesiones localizadas anteriores al ecuador.

Otra limitación es la interferencia en la visualización de la imagen que puede provocar la densa pigmentación de algunas tumoraciones.

## Introducción

El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente. Diversos estudios revelan que el 90% de ellos se desarrollan en la coroides. Usualmente se presentan como una masa coroidea pigmentada, elevada, con pigmento de color naranja asociado y fluido subretiniano.

La mayoría de los melanomas coroideos pueden ser diferenciados de los nevus por su mayor tamaño. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los melanomas pueden ser pequeños (con un grosor menor o igual a 3 mm) y clínicamente difíciles de diferenciar.<sup>[1]</sup>

En estos casos, estudios auxiliares como la autofluorescencia de fondo del ojo y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) con tecnología Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT), o bien la Swept Source Optical Coherence Tomography (SS -OCT), pueden ser de gran utilidad en la detección de las características relacionadas con los melanomas y/o los factores de riesgo para el crecimiento del tumor.

La decisión de tratar estas lesiones coroideas melanocíticas depende en gran medida de la presencia de factores de riesgo para el crecimiento del tumor. Entre éstos se incluyen: grosor tumoral mayor a 2 mm, presencia de fluido subretiniano, síntomas visuales, presencia de pigmento naranja (lipofuscina intracelular), ausencia de halo o drusas y localización yuxtapapilar de la lesión.<sup>[2]</sup>

El uso de imágenes de autofluorescencia de fondo (AF), para la detección del pigmento naranja, puede tener un impacto significativo en la toma de decisiones tanto clínicas como terapéuticas. Probablemente, la mayor parte de oncólogos oculares trataría una lesión coroidea si se presentaran 2 o más de estos factores de riesgo, ya que el riesgo para el crecimiento en 5 años es superior al 50%.<sup>[3]</sup>

Bajo estas circunstancias, es crucial la evaluación de la presencia del pigmento de lipofuscina, el cual, clínicamente, es visto como parches de color naranja sobre una lesión coroidea melanocítica pigmentada y de color marrón en las lesiones amelanóticas. En este sentido, el uso de imágenes de AF, es particularmente útil en aquellas situaciones en las que la presencia de lipofuscina es más difícil de evaluar. Esto es, como en lesiones coroideas melanocíticas con sutil presencia de lipofuscina en su superficie, y sobre lesiones coroideas amelanóticas en las que eventualmente constituye todo un reto demostrar su presencia.<sup>[4]</sup>

De igual manera, la Tomografía de Coherencia óptica (OCT) ha sido especialmente útil en la detección del fluido subretiniano. En un estudio de 8.033 casos de melanoma uveal, Carol L. Shields y sus colaboradores, observaron que el fluido subretiniano era un factor de riesgo significativo para la metástasis. Desde esta perspectiva, se ha llegado a la

conclusión de que la detección, incluso sutil, de fluido subretiniano por OCT, podría ser vital para el pronóstico del paciente.[1, 5]

Además con la tecnología EDI y SS-OCT se ha logrado una medición más exacta de la altura de la lesión coroidea, puesto que el crecimiento documentado de la lesión al igual que un grosor tumoral de 1 a 3 mm, constituyen importantes factores de riesgo para la metástasis. Los tumores que presentan crecimiento parecen tener 3 veces más riesgo para metástasis comparado con los tumores sin crecimiento.[6]

## Justificación

Los grandes y medianos melanomas de coroides pueden ser eficazmente diagnosticados, con más de 99% de precisión, en base a las características oftalmoscópicas, angiográficas y ecográficas. Sin embargo, dentro del espectro de las lesiones melanocíticas indeterminadas (LMI), en ocasiones llamadas pequeños melanomas, nevomas o nevus sospechosos, puede ser un reto la diferenciación relativa entre los pequeños melanomas y los grandes nevus.<sup>[7]</sup>

En tales casos, los factores cuantitativos (mayor diámetro basal y altura) y los factores pronósticos cualitativos (presencia de drusas, pigmento naranja, cambios en el EPR y líquido subretiniano) se vuelven relevantes en la estimación de la probabilidad de crecimiento.

Cuando evaluamos los pequeños melanomas coroideos, analizar el estado del epitelio pigmentario de la retina (EPR) suprayacente es crítico para determinar la actividad tumoral, principalmente si el tumor fue recientemente diagnosticado.

La autofluorescencia del fondo de ojo es una técnica útil en la evaluación del estado metabólico del EPR, el cual puede manifestar hiperplasia, atrofia, metaplasia fibrosa o metaplasia ósea en tumores de larga data, o bien, en los tumores más activos, la acumulación de lipofuscina intracelular.<sup>[8]</sup>

Como mencionábamos anteriormente, la acumulación de lipofuscina dentro del EPR, que cubre los melanomas coroideos aparece clínicamente como "pigmento de color naranja", siendo ésta característica uno de los cinco factores predictivos de crecimiento de los pequeños tumores melanocíticos de coroides, o bien, de la transformación de nevus a melanoma coroideo.

De igual manera, el grosor tumoral es otro de los aspectos a vigilar en las lesiones coroideas, siendo la ecografía la técnica tradicional para medir el grosor de dichas lesiones. Sin embargo, si comparamos la ecografía con la tecnología EDI-OCT ésta presenta algunas limitaciones. Entre las mismas, podemos mencionar: la resolución axial es de aproximadamente 150 -200  $\mu\text{m}$ , la resolución lateral es de 500  $\mu\text{m}$  y presenta un margen de error de 200  $\mu\text{m}$  que traslape con el rango de grosor coroideo normal de 135 a 439  $\mu\text{m}$  aproximadamente. Esta inexactitud en la medición ecográfica del grosor de las lesiones coroideas, también ha sido atribuida a la posible inclusión de la esclera o incluso de la retina en el escáner.<sup>[9]</sup>

Además del hecho de no ser lo suficientemente precisa o exacta y de que algunas variaciones de 100-200  $\mu\text{m}$  no pueden ser detectadas por ecografía, no se tienen en cuenta las variaciones en el grosor coroideo influenciadas por la edad, el error refractivo y la localización.<sup>[9]</sup>

No obstante, el advenimiento de nuevas tecnologías, ha dado lugar al uso, cada vez más frecuente, del Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography (EDI-OCT), cuya

resolución axial es mayor a 3.9  $\mu\text{m}$ , y del Swept Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT) en la medición y análisis de los pequeños tumores coroideos. Esto se debe a que, dichas tecnologías han mejorado la visualización en vivo de las estructuras coroideas y tienen mayor exactitud que la ecografía en la medición de dichos tumores.

Todo lo anteriormente expuesto, sumado al hecho de que la OCT también es superior a la ecografía e incluso a la clínica, en la detección de sutiles cantidades de fluido subretiniano, que es otra característica de actividad de dichas lesiones que debe ser identificada, ha motivado a realizar la presente revisión de la literatura enfocada en los hallazgos tomográficos y de autofluorescencia de los nevus y los pequeños melanomas de coroides, cuyo diagnóstico diferencial constituye un reto debido a su similar apariencia oftalmológica.

### Metodología

Se realizó una revisión de la literatura de los principales trabajos de investigación publicados en Pubmed en los últimos 10 años sobre los hallazgos en la autofluorescencia y en la tomografía de coherencia óptica de los nevus y melanomas de coroides.

### Características de Autofluorescencia de nevus y melanomas de coroides

La autofluorescencia es una propiedad intrínseca de ciertos materiales que muestran emisión transitoria de la luz o fluorescencia cuando son iluminados por una fuente externa. En el ojo, muchos tejidos tienen moléculas con propiedades autofluorescentes, tales como la córnea, el cristalino y el epitelio pigmentado de la retina (EPR). Actualmente, existe un creciente interés por las imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo (AF), a tal punto de que se han desarrollado diversos sistemas de imágenes que han sido modificados para detectar esta autofluorescencia, ya sea en estado normal o patológico.<sup>[8]</sup>

La principal fuente de autofluorescencia del fondo de ojo es la lipofuscina. Ésta se acumula en el EPR a partir de la degradación incompleta y la digestión de los segmentos externos de los fotorreceptores. La lipofuscina es una mezcla de proteínas, lípidos y pequeños cromóforos. Su acumulación en las células del EPR es el resultado de la alteración o daño de la actividad digestiva lisosomal. La intensidad de la autofluorescencia en el fondo de ojo depende principalmente de la cantidad y concentración de lipofuscina.

La AF se ha utilizado para evaluar condiciones que resultan de inflamación, distrofias o cambios degenerativos en el EPR, tales como: la coriorretinopatía serosa central, la distrofia viteliforme macular y la degeneración macular relacionada con la edad, entre otras. Los tumores coroideos también pueden afectar secundariamente al EPR, a través de la acumulación de lipofuscina intracelular cuya manifestación clínica es el pigmento

naranja, destacando la importancia de la presencia de dicho pigmento como factor predictivo de crecimiento de las pequeñas tumoraciones coroideas melanocíticas que se encuentran en el límite para ser consideradas melanomas.

Mediante un estudio realizado por Shields y sus colaboradores utilizando el análisis de Kaplan-Meier, pudieron observar que el pigmento naranja, que recubre dichas lesiones coroideas “limítrofes” estaba asociado con el crecimiento y diagnóstico de melanoma en el 37% de los pacientes a los 5 años.<sup>[3,8]</sup>

Uno de los equipos utilizado con mayor frecuencia en el estudio de la autofluorescencia es el oftalmoscopio láser confocal de barrido (cSLO). El modo de imagen confocal asegura que la luz del plano de la retina enfoque en el sensor de imagen. En consecuencia, la luz de la retina, fuera del plano focal, enfocará por delante o por detrás del sensor de imagen. Típicamente, la imagen confocal tiene una profundidad de campo de 300 micras o más, dependiendo de la longitud de onda y la óptica del equipo entre otros factores. Por lo tanto, la luz procedente de planos fuera de foco es bloqueada por la apertura de la unidad de detección de luz confocal.<sup>[4]</sup>

De acuerdo con esta propiedad se estima que existen características especiales del cSLO que deben tomarse en cuenta cuando se realizan estudios de imagen sobre lesiones del fondo de ojo elevadas. Siendo suprimidas aquellas imágenes de la retina que están fuera de la profundidad de la adquisición. Por lo tanto, las regiones fuera de foco no serán visibles o la calidad de la imagen será pobre.

El Heidelberg Retina Angiograph (HRA), uno de los equipos más utilizado para el estudio de la AF, es un tipo de cSLO equipado con una longitud de onda excitadora de 488 nm y un filtro de barrido que permite el paso de la luz emitida por la retina de más de 500 nm de longitud de onda. Dicho filtro utilizado por el HRA ha resultado apropiado para la detección de la autofluorescencia de lipofuscina, pero existen otros materiales autofluorescentes, incluyendo drusas y vitamina A, que pueden contribuir o afectar la señal de AF. No obstante, trabajos de investigación previos han demostrado que la lipofuscina en esta longitud de onda es el material más autofluorescente en el fondo de ojo.

Hay ciertos factores que limitan la adquisición de imágenes de AF, entre ellos se encuentran:<sup>[4]</sup>

1. La opacidad de los medios, incluyendo las cataratas que disminuyen el contraste de la imagen de AF haciendo imposible el análisis de la imagen.
2. El ajuste de la cámara y los artefactos de movimiento, puesto que puede resultar en una desigual autofluorescencia del fondo y dar lugar a interpretaciones erróneas.

3. La imposibilidad de la cuantificación absoluta de las imágenes de AF. Probablemente, debido a que los pigmentos maculares varían con la edad y no existe una base de datos normativa de imágenes de AF. Esto asociado a la falta de reproducibilidad, puesto que los diferentes equipos de cSLO fabricados tienen diferente intensidad de AF y no son comparables.
4. Otra limitación es la profundidad de campo del cSLO de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , ya que la fluorescencia de las capas más profundas no se puede detectar. Un incremento en el espesor de la retina, ya sea por edema intrarretiniano o, presencia de fluido subretiniano, puede afectar la señal AF. siendo un importante factor a tener en cuenta en los tumores coroideos elevados o de mayor grosor.
5. El método de captura utilizado por algunos cSLO para el estudio de la AF sólo permite que sea obtenida una imagen óptima de autofluorescencia de la superficie que está en foco. Las áreas de AF, que están fuera de foco, suelen ser subestimadas.

Asimismo, se han realizado diversos estudios para determinar las características de autofluorescencia de los nevus y melanomas coroideos. Entre los mismos, destaca el realizado por Lavinsky y sus colaboradores,<sup>[10]</sup> quienes describen el patrón de autofluorescencia en 20 lesiones melanocíticas de coroides utilizando el Heidelberg Retina Angiograph System (HRA2). En esta investigación 15 pacientes presentaban nevus coroideos y, los 5 restantes, melanomas malignos de coroides.

Los pacientes con nevus coroideos no mostraron ningún patrón de autofluorescencia característica. La mayoría de ellos mostró un patrón normal de AF, sin áreas de hiper o hipoautofluorescencia sobre el nevus. Únicamente en 2 pacientes se encontraron zonas localizadas de débil hiperautofluorescencia que se correspondían con pequeñas drusas y desprendimientos del epitelio pigmentario. La OCT de tres pacientes reveló irregularidades del EPR que se correspondían con drusas y con desprendimientos drusenoides del epitelio pigmentario, los cuales se correlacionaron con las imágenes de incremento de la AF.

En relación con los pacientes con melanomas de coroides, se encontró que tres de dichas tumoraciones eran de gran tamaño y las dos restantes de pequeño y mediano tamaño. En la AF el 100% de los casos presentaron una intensa señal de hiperautofluorescencia confluente “tipo placa” sobre las lesiones, que se correspondían con áreas de incremento del pigmento y con metaplasia fibrosa. Sin embargo, clínicamente, sólo el melanoma de pequeño tamaño presentó una prominente pigmentación naranja.

El estudio histológico realizado en un ojo enucleado con un gran melanoma maligno confirmó la presencia de lipofuscina en las células del EPR.

Otro de los trabajos sobre este tema es el realizado por C. L. Shields y sus colaboradores,<sup>[11]</sup> quienes describen las características de autofluorescencia de los melanomas de coroides y los cambios en el EPR suprayacente en 51 pacientes con dichas tumoraciones y los correlacionan con las características clínicas.

En dicho estudio, las características de autofluorescencia fueron evaluadas usando una cámara Zeiss, con una longitud de onda excitación de 580 nm y con filtro estándar de barrera de 695 nm y, de acuerdo con la apariencia del tumor, en relación con la coroides circundante normal, encontrándose hiperautofluorescencia intrínseca en un 55% de los casos, hipoautofluorescencia en un 39% e isoautofluorescencia en un 6%.

Otro de los hallazgos reportados por dichos autores fue un ligero incremento de la hiperautofluorescencia del melanoma, en tumores pigmentados (frente a los no pigmentados), así como también, en tumores con mayor grosor o con mayor diámetro basal y en aquellos con disrupción del EPR suprayacente.

En relación con las características de autofluorescencia de la hiperplasia y atrofia del EPR, se encontró que ambas exhibieron generalmente una señal de hipoautofluorescencia. En contraste, las drusas, el desprendimiento del EPR y fluido subretiniano, mostraron leve hiperautofluorescencia. Sin embargo, fue el pigmento naranja suprayacente el que mostró una hiperautofluorescencia más marcada.

Mientras que en 46 pacientes con fluido subretiniano activo, el borde del fluido fue ligeramente más hiperfluorescente que el centro.

En cuanto a la señal de la autofluorescencia señalan que, ésta fue de apariencia granular en un 92% y no granular en un 8%. Los autores compararon sus resultados con los de Lavinsky y colaboradores, quienes utilizaron un oftalmoscopio de barrido laser con diferentes parámetros de longitud de onda (488 nm de excitación y 500 nm de filtro de barrera), no siendo observable con dicho equipo las características de autofluorescencia intrínsecas del tumor. Así, en sus conclusiones observaron que, probablemente a diferencia de Lavinsky, ellos sí pudieron valorar las características de autofluorescencia propias del tumor, debido a la utilización de una longitud de onda más larga.

Otro estudio que también describe las características de autofluorescencia del pigmento naranja (lipofuscina intracelular) es el publicado por Carol L. Shields y colaboradores <sup>[8]</sup> en 2007. Este se basa en el análisis de cuatro casos de presuntos pequeños melanomas de coroides encontrando que, clínicamente, el pigmento de lipofuscina intracelular que recubría los melanomas no pigmentados fue de apariencia marrón en 2 de los casos y naranja el que recubría los 2 casos de melanomas pigmentados.

Los resultados de la angiografía fluoresceína demostraron que el pigmento de lipofuscina bloqueó la fluoresceína en los cuatro casos. La Tomografía de Coherencia Óptica confirmó la presencia de desprendimiento seroso de retina, el cual fue clínicamente visible en todos los pacientes.

La autofluorescencia del fondo de ojo reveló que los tumores eran isoautofluorescentes en comparación con la coroides circundante. El pigmento naranja mostró discreta y brillante hiperautofluorescencia acentuada por espacios hipoautofluorescentes entre las aglomeraciones de pigmento existiendo una correlación completa o total, clínicamente visible, entre la hiperautofluorescencia de la lipofuscina con el pigmento naranja.

En el año 2008, Carol L. Shields y sus colaboradores [12] publicaron un estudio en el que evaluaron las características de autofluorescencia de los nevus coroideos en 64 pacientes, mediante el uso de una cámara de Carl Zeiss Meditec Inc, (excitación 580 nm, filtro barrera de 695 nm), enfocándose en los detalles de autofluorescencia dentro del nevus, así como también en las características de los tejidos circundantes.

Los principales resultados encontrados fueron:

La distancia media entre el nevus y el disco óptico y/o la foveola fue de 5 mm. En cuanto a la dimensión basal media del tumor, ésta también fue de 5 mm y la media del grosor del tumor fue de 1 mm. Los nevus coroideos mostraron hipoautofluorescencia en el 56% de los casos, isoautofluorescencia en el 19% e hiperautofluorescencia en el 25%. Las características de autofluorescencia parecieron no afectarse por el grosor del tumor, pero el incremento en el diámetro basal del mismo y la ruptura del EPR que le recubre, al parecer, produjo ligeramente más brillo en la autofluorescencia.

Los nevus situados en la región macular mostraron un patrón de hipoautofluorescencia más oscura que los que estaban fuera de la región macular. Los cambios en el EPR como hiperplasia, atrofia y metaplasia fibrosa fueron generalmente hipoautofluorescentes, en cambio, las drusas, el líquido subretiniano, y el pigmento de color naranja fueron generalmente hiperautofluorescentes, siendo aún más brillante la hiperautofluorescencia que se encontró con el pigmento naranja. Ver fig 1

Ocho de los nevus presentaron pigmento naranja en su superficie, encontrándose hiperautofluorescencia en el 100% de los casos y, ésta fue marcada o moderada, en el 88% (7 casos). Las drusas mostraron un anillo hiperautofluorescente circundando un centro más oscuro en el 35% de los tumores que presentaban drusas en su superficie.

Los autores observaron además que los nevus coroideos mostraron poca autofluorescencia intrínseca. Diversos grados de autofluorescencia fueron encontrados en relación con los cambios del EPR y la retina. El rango de autofluorescencia iba desde la oscura hipoautofluorescencia por atrofia del EPR, hasta el brillo de la

hiperautofluorescencia del pigmento naranja. El fluido subretiniano adyacente al nevus también mostró hiperautofluorescencia, que fue más brillante en el margen del fluido que en la porción central. Del mismo modo, el pigmento naranja suprayacente fue hiperautofluorescente; correlacionándose directamente con cada aglomeración de lipofuscina visible.

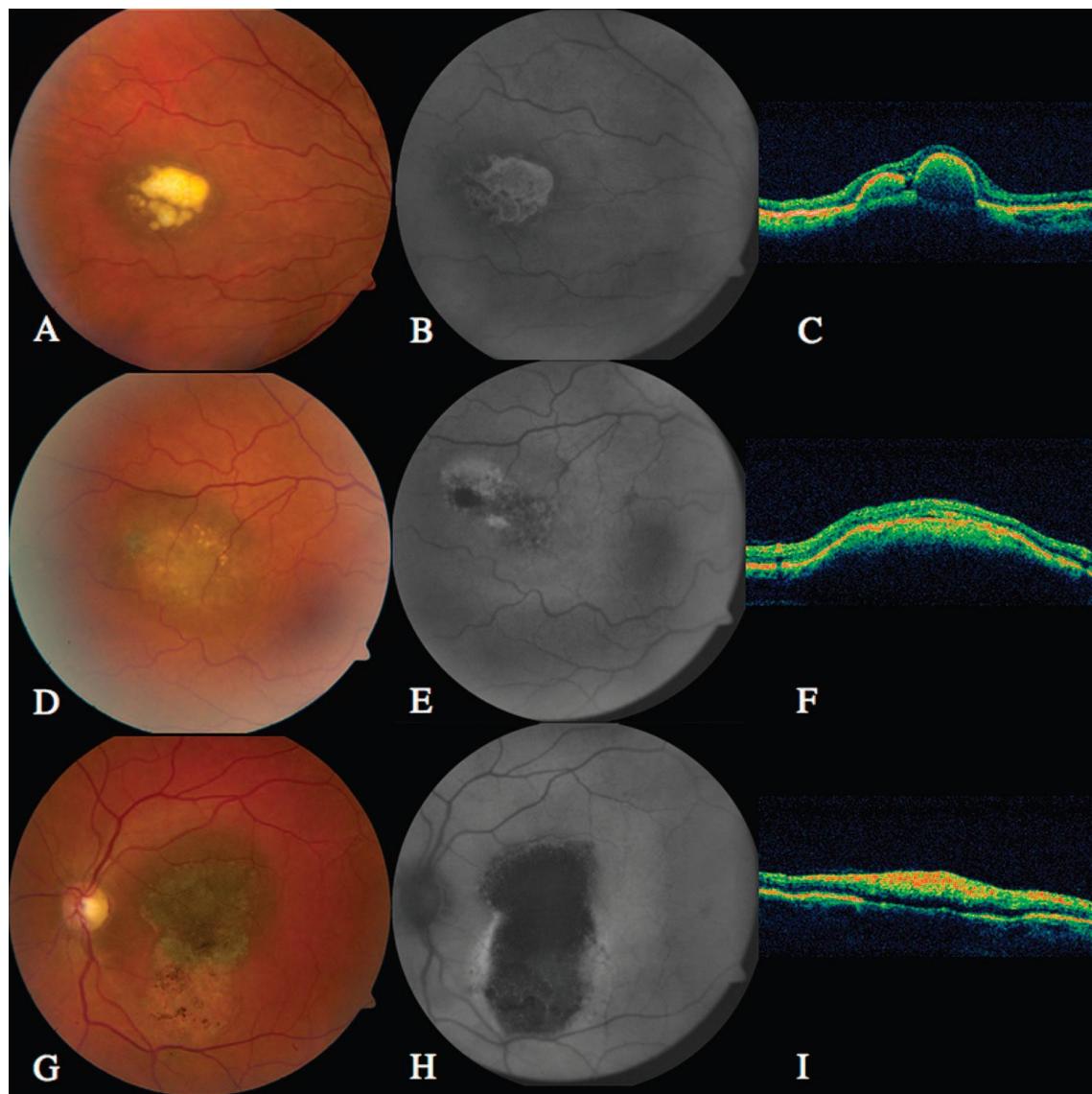


Fig:1 AF de las alteraciones del EPR relacionadas con los nevus coroideos. A. Desprendimiento del EPR confluente suprayacente al nevus. B. Hiperautofluorescencia moderada en la AF C. OCT que confirma el desprendimiento del EPR. D. Metaplasia fibrosa y drusas .E. AF que muestra drusas con leve hiperautofluorescencia, mientras que la hiperplasia del EPR se muestra hipoauteofluorescente. F. OCT que muestra engrosamiento del EPR. G. Atrofia del EPR. H. AF que muestra hipoauteofluorescencia. I. Desorganización y engrosamiento de la retina, en un nevus con cambios de aspecto crónico.

Basados en sus hallazgos, los autores señalan que los ojos con alteraciones recientes en el EPR parecen ser hiperautofluorescentes, lo que les lleva a estimar que este atributo podría ser indicativo de un cambio reciente o un nevus en crecimiento. Por el contrario, se encontró hipoautofluorescencia relacionada con los cambios crónicos y degenerativos del EPR, tales como hiperplasia, metaplasia fibrosa y atrofia del EPR, lo que podría reflejar una mayor estabilidad del nevus subyacente.

#### **Efecto del tratamiento del melanoma de coroides en la señal de Autofluorescencia**

También se ha estudiado el efecto del tratamiento en la AF. A este respecto destaca el realizado por L. Amselem y colaboradores,<sup>[13]</sup> quienes describen los cambios en la autofluorescencia del fondo, después del tratamiento con placa de radioterapia sola o en combinación con termoterapia transpupilar (TTT) en 8 pacientes con melanomas de coroides.

A dos de los pacientes se les sometió únicamente a radioterapia y a los 6 restantes se les combinó con termoterapia transpupilar. Para el estudio de AF se utilizó el HRA evaluando la correlación antes y después del tratamiento entre el patrón de autofluorescencia y la presencia de focos de pigmento naranja, hiperpigmentación, drusas o metaplasia fibrosa.

En líneas generales, el estudio reveló los siguientes resultados:

Ningún tumor presentó drusas antes o después del tratamiento.

Los focos de pigmento naranja e hiperpigmentación llegaron a ser mayores y más numerosos después del tratamiento. Al mismo tiempo, se observó también un aumento de la metaplasia fibrosa. Dichos autores estiman que, este incremento de lipofuscina, posterior al tratamiento, puede ser secundario al estrés oxidativo sufrido por las células del EPR y a la necrosis del tumor.

Para graduar la correlación entre los hallazgos del fondo de ojo y las características de autofluorescencia, se consideró como correlación completa a la total correspondencia entre el incremento de la AF y los hallazgos clínicos del fondo de ojo. Correlación parcial a la presencia de al menos un área de aumento de la AF, relacionada con los hallazgos del fondo de ojo y, sin correlación, lo cual fue definido como la falta de hiperautofluorescencia, en relación con los hallazgos clínicos.

De acuerdo con lo anterior, los autores refirieron una completa correlación entre el incremento de la AF y el pigmento naranja, antes y después del tratamiento en los ocho tumores (100%), no existiendo ninguna correlación entre la hiperpigmentación y el aumento de la AF antes del tratamiento, pero sí una correlación parcial en todos los casos después del mismo. Asimismo, los autores estimaron que esta correlación parcial puede ser secundaria a la proliferación que sigue a la destrucción tisular.

En cuanto a la metaplasia fibrosa antes del tratamiento, existió una correlación completa en 3 casos; la correlación fue parcial en otros dos y no existió correlación en uno. Después del tratamiento, esta correlación fue parcial en todos los casos. Al respecto, los autores proponen que esto podría deberse a una sutil acumulación de lipofuscina en estas áreas o alternativamente estar relacionada a la pseudofluorescencia del tejido diana.

Antes del tratamiento, todos los casos presentaron fluido sub o intrarretiniano en el OCT, y, después del tratamiento, el fluido sólo estuvo presente en 3 pacientes. Dichas áreas de FSR presentaron una correlación parcial con incremento de la AF, antes y después del tratamiento.

Otro estudio en el que se evalúa el patrón de AF posterior al tratamiento es el realizado por Kaan Gündüz y colaboradores,<sup>[14]</sup> que estudiaron el patrón de autofluorescencia del fondo en 23 tumores melanocíticos correspondientes a 11 nevus y 12 melanomas coroideos. En este estudio, se buscó una correlación entre el patrón de incremento de la autofluorescencia y la presencia de lipofuscina, drusas, hiperpigmentación y metaplasia fibrosa. Así también, el patrón de AF posterior al tratamiento en 6 pacientes con melanoma coroideo; tratados con placas de radioterapia (2 pacientes) o la combinación de placa de radioterapia y termoterapia transpupilar (4 pacientes).

Los principales resultados fueron:

La lipofuscina estaba presente en 13 tumores, 9 presentaron hiperpigmentación, mientras que 6 y 4 tumores presentaron drusas y metaplasia fibrosa respectivamente. La presencia de fluido subretiniano o intrarretiniano fue documentada en 18 de 23 pacientes.

Se encontró una completa correlación entre el aumento de la AF y la presencia de lipofuscina en 8 tumores (61,5%), una correlación parcial en 3 (23,1%) y ninguna correlación en 2 (15,4%).

En el caso de la hiperpigmentación y su correlación con el incremento de la AF, la correlación fue completa en 5 tumores (55,6%), se encontró una correlación parcial en 3 (33,3%) y ninguna correlación en 1 tumor (11,1%).

La correlación entre el incremento de la AF y la presencia de drusas fue parcial en 4 de los tumores, mientras que en 2 no hubo ninguna correlación.

Finalmente, se encontró una correlación parcial entre la metaplasia fibrosa y el aumento de AF en 3 tumores y no existió ninguna correlación en un tumor.

En 7 de 8 pacientes con correlación completa entre el aumento de AF y la presencia de lipofuscina se encontró FSR o intrarretiniano, al igual que dos de 3 pacientes con correlación parcial, y en uno de los pacientes en que no existió correlación.

También se encontró fluido subretiniano o intraretiniano en 4 de 5 pacientes con correlación completa entre el aumento de AF y la presencia de hiperpigmentación, en 2 de 3 pacientes con correlación parcial y en un paciente sin esta correlación.

Tres de 4 pacientes con correlación parcial entre el incremento de la AF y la presencia de drusas presentaron FSR o intrarretiniano, así como en 2 de 3 pacientes con correlación parcial entre el aumento de la AF y la presencia de metaplasia fibrosa.

En 6 de 8 lesiones coroideas melanocíticas amelanóticas (75%) se observó un incremento en la intensidad de AF en zonas de hiperpigmentación. Esto podría deberse a la acumulación de lipofuscina en las zonas de hiperpigmentación, tal y como ya ha sido anteriormente publicado en estudios sobre degeneración macular relacionada con la edad. (DMAE).

Las razones de una correlación parcial o pobre, entre los hallazgos clínicos y la AF, pueden atribuirse a diversos factores, como el incremento en el grosor retiniano, edema intrarretiniano, presencia de líquido subretiniano y los artefactos de movimiento.

Es posible que los fluoróforos dentro del fluido puedan interferir con la imagen de autofluorescencia o que las células del EPR dispersas dentro del fluido contribuyan a desarrollar diferentes patrones de autofluorescencia. A pesar de la evidencia en la literatura, un análisis desglosado demostró que muchos pacientes con total o parcial correlación entre la presencia de lipofuscina o hiperpigmentación y aumento de la AF tenían fluido subretiniano o intrarretiniano, como en el presente estudio. Además, debido a las características del plano confocal de los equipos cSLO, el aumento de grosor del tumor, también puede afectar negativamente la precisión de la señal de AF. La forma de alterar la señal de AF de algunos de estos factores podría ser responsable de la más extensa hiperautofluorescencia, según pudo observarse en el 48% de los casos.

En cuanto a los cambios registrados en el patrón de AF, después del tratamiento, se observó que todos los tumores tratados (6 casos) presentaban un aumento mayor y más numeroso de focos de lipofuscina e hiperpigmentación encontrándose una correlación completa entre el aumento de la AF y la presencia de lipofuscina. De igual manera, después del tratamiento, 4 tumores tenían hiperpigmentación sobre la superficie de la lesión encontrándose una correlación parcial entre el aumento de AF y la hiperpigmentación en dichos tumores.

Según estos autores, el aumento de la lipofuscina observado en los melanomas, después del tratamiento, podría ser secundario a los daños sufridos por las células del EPR al necrosarse el tumor. Y, en el caso de la hiperpigmentación, este aumento puede ser secundario al incremento de la actividad metabólica del EPR durante la proliferación que sigue a la destrucción, similar a la observada después de tratamiento con láser.

Esquemáticamente, el estudio demuestra que las lesiones pigmentadas de la coroides con lipofuscina suprayacente e hiperpigmentación están asociadas con un patrón de incremento de AF en aproximadamente 90% de los casos. Este aumento en el patrón de AF puede mostrar una correspondencia topográfica, ya sea completa o parcial con las características clínicas observadas. El estudio de AF puede ser especialmente útil para evaluar la presencia sutil de lipofuscina sobre lesiones coroideas pigmentadas y en la evaluación de la hiperpigmentación sobre lesiones coroideas amelanóticas.

#### **Correlación entre el patrón de autofluorescencia y los patrones de AGF y AVI**

Kaan Güdüz y colaboradores [15] correlacionan el patrón de autofluorescencia del fondo de ojo (AF) con los patrones de angiografía fluoresceína y verde de indocianina (AGF/AVI), en 30 pacientes con tumores melanocíticos de coroides. Diecinueve de estas 30 tumoraciones (63,3%) fueron melanomas y 11 (36,7%) fueron nevus coroideos, encontrándose un patrón difuso de AF en 13 de los melanomas y un patrón moteado de autofluorescencia en seis melanomas y en todos los nevus.

El **patrón de AF moteado** fue definido como la presencia de distintas áreas de incremento de la AF, entre áreas de fluorescencia normal. El **patrón difuso** está caracterizado por el incremento de AF con bordes indistintos sobre una gran parte del tumor ( $> 50\%$ ), en ausencia de áreas o intervalos de autofluorescencia normal. Ver fig 2

Debido a las características del plano confocal del HRA, en algunos casos, no fue posible visualizar la totalidad de la extensión de la lesión en una sola imagen, especialmente en aquellas con mayor grosor. Por lo tanto, la observación del patrón difuso sobre la porción visible del tumor se consideró suficiente para que los autores la clasificaran como patrón difuso de autofluorescencia.

El patrón difuso de AF estuvo asociado de forma significativa con el diagnóstico clínico de melanoma coroideo frente a nevus coroideo, con un aumento tanto en el grosor del tumor como en su diámetro basal. También estuvo asociado a lesión coroidea parcialmente pigmentada o amelanótica versus lesión pigmentada y a hiperfluorescencia en la fase venosa temprana y tardía de la angiografía fluoresceínica (AGF). Sin embargo, los autores consideran que se requieren estudios a largo plazo para validar si el patrón de AF difuso, visto en los melanomas coroideos, puede presagiar un pronóstico pobre para metástasis.

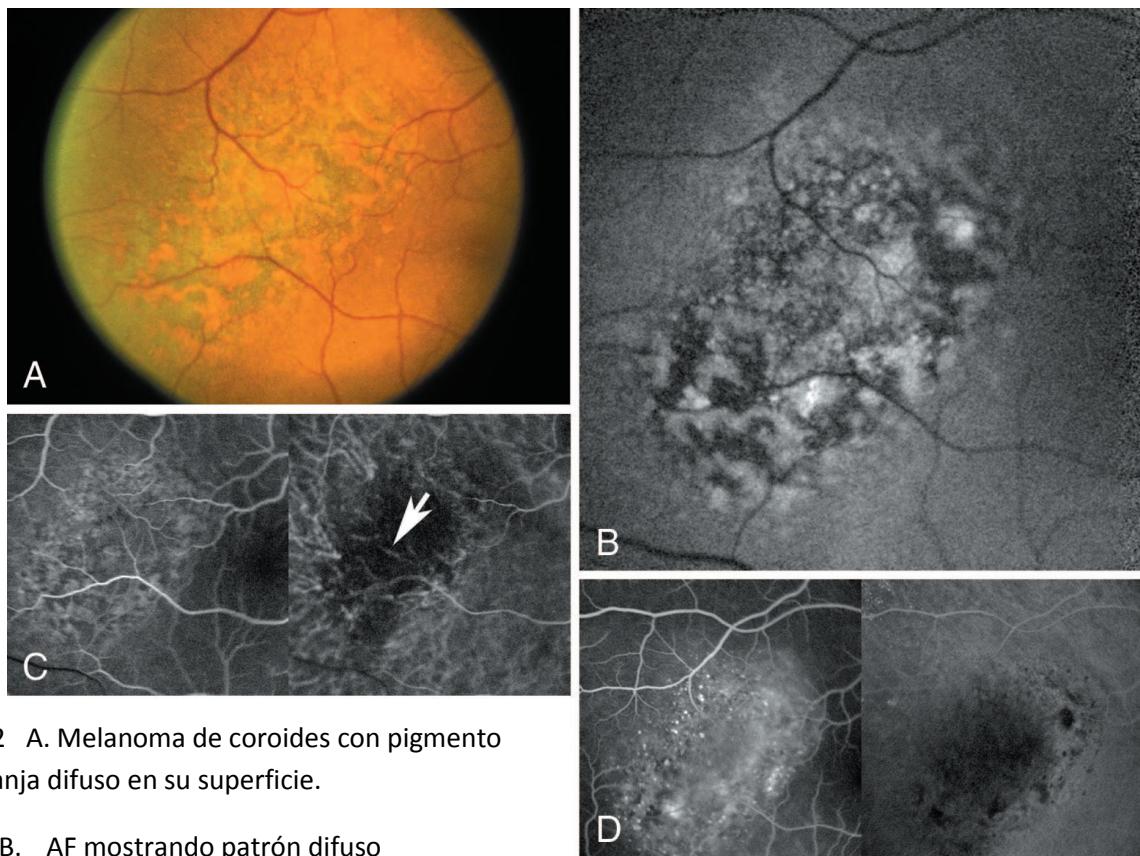


Fig 2 A. Melanoma de coroides con pigmento naranja difuso en su superficie.

- B. AF mostrando patrón difuso
- C. Fase venosa temprana en la AGF, mostrando hiperfluorescencia. Flecha vasos tumorales intrínsecos en la AVI.
- D. Fase tardía mostrando hiperfluorescencia en la AGF y marcada hipofluorescencia en la AVI.

Los melanomas coroideos, que presentaron un patrón difuso de AF, iniciaron la hiperfluorescencia en AGF durante la fase venosa temprana. En cambio, aquellos melanomas con un patrón moteado de autofluorescencia, generalmente iniciaron la hiperfluorescencia a mediados de la fase tardía de la AGF.

En la AVI la mayoría de los melanomas coroideos se mantuvieron hipofluorescentes/isofluorescentes a lo largo de todo el angiograma. Así como también, fueron hipofluorescentes en esta prueba la mayoría de nevus. La vasculatura tumoral intrínseca pudo visualizarse en 27 de 30 tumores, con excepción de 3 nevus coroideos.

Todos los nevus tuvieron un patrón moteado de autofluorescencia con características angiográficas y de autofluorescencia similares a las que presentaron los melanomas con dicho patrón moteado de AF.

### **Cuantificación de la Autofluorescencia en lesiones coroideas melanocíticas**

Otro de los trabajos de investigación sobre AF es el realizado por L. Albertus y colaboradores [16] quienes valoran la utilidad de cuantificar la AF en la evaluación y seguimiento de los tumores coroideos nevomelanocíticos.

Para efectos de clasificación, las lesiones se definieron de la siguiente manera:

Se consideraron **nevus** aquellas lesiones que presentaron un grosor inferior a 2 mm, sin que concurrieran otros factores de riesgo.

Las lesiones con grosor superior a 2,5 mm, asociadas a otros 2 factores de riesgo, fueron consideradas **melanomas** y se consideró como **lesiones melanocíticas indeterminadas** a todas aquellas lesiones que no pudieran ser incluidas en ninguno de los grupos anteriores. Asimismo, se determinó la progresión de una lesión indeterminada a melanoma de acuerdo con los criterios convencionales.

En el estudio se incluyeron 42 pacientes; de los cuales 14 fueron nevus, 19 fueron clasificadas como LMI y 9 como melanomas coroideos: Para el estudio de la AF se utilizó el Heidelberg Spectralis.

Se desarrolló también un método capaz de cuantificar un solo valor denominado Índice de Autofluorescencia Retiniana (IRA), el cual refleja la variabilidad de AF de la lesión, en relación con un área sana y adyacente del fondo. Esto es, que logra representar la diferencia total en valores de escala de grises, entre 2 regiones del ojo afectado, midiendo el IRA en intensidad en escala de grises al cuadrado ( $gsi^2$ ).

También se realizó una fotografía digital y el correspondiente archivo de autofluorescencia para cada lesión y, posteriormente, se analizaron con la imagen J (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>). La fotografía del fondo de ojo a color fue requerida para determinar fehacientemente los límites de la lesión.

Los resultados del estudio reflejaron que 23 pacientes tuvieron valores de IRA mayores de 150  $gsi^2$ , mientras que en 19 los valores de IRA fueron menores a 150  $gsi^2$ .

Para los nevus, el valor de la mediana del IRA fue de 67  $gsi^2$  y 13 de los 14 nevus mostraron valores de IRA menores de 150  $gsi^2$ . Los 9 melanomas tenían un valor de mediana del IRA de 226  $gsi^2$ . Ocho de los 9 melanomas tuvieron una IRA mayor de 150  $gsi^2$ .

El valor  $p$  obtenido mediante la comparación de valores del IRA de nevus y melanomas fue menor de 0,001. El valor de la mediana del IRA, para las 19 lesiones indeterminadas, fue de 359  $gsi^2$ . De éstas, 14 tenían valores del IRA de más de 150  $gsi^2$  y 5 tenían valores inferiores a 150  $gsi^2$ .

La progresión tumoral fue evaluada mediante el examen clínico secuencial en 15 de los 19 pacientes (79%) con lesiones melanocíticas indeterminadas. De éstos, 12 pacientes tenían valores de IRA de más de 150  $gsi^2$  (80%) y 3 (20%) valores de IRA inferiores a 150  $gsi^2$ .

Estos últimos no mostraron progresión clínica en el seguimiento, al igual que 6 de los 12 pacientes (50%) con valores de IRA de más de 150  $gsi^2$ ; mientras que los 6 restantes sí

reflejaron progresión clínica durante el mismo. La duración media del seguimiento de las lesiones que progresaron no difirió de las que no progresaron ( $P = 0,84$ ).

Un valor del IRA de 150 gsr<sup>2</sup> distinguió los melanomas de los nevus con una sensibilidad de 0,89 y una especificidad de 0,93. Los valores de IRA de más de 150 gsr<sup>2</sup> fueron predictivos de que las lesiones melanocíticas indeterminadas progresaran a melanoma, con una sensibilidad de 1,00 y una especificidad de 0,33.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores llegaron a la conclusión de que, pese a las limitaciones del estudio; tales como: el reducido número de pacientes, el corto período de seguimiento, la pérdida de 4 pacientes con LMI durante el mismo, así como los factores relacionados con el tumor (grosor, hemorragia etc.) y con el paciente (presencia de catarata, mala midriasis), mismos que pueden afectar la variabilidad de la AF, consideran que los valores de IRA pueden ser de utilidad para distinguir entre melanomas y nevus coroideos, además de identificar la potencial malignidad de las LMI.

#### **Correlación entre la reflectancia infrarroja y autofluorescencia de fondo en melanomas coroideos**

En 2008, Amselem y sus colaboradores [17] publicaron un estudio sobre reflectancia infrarroja y su correlación con la autofluorescencia del fondo. Este consiste, básicamente, en determinar la correlación que existe entre los patrones de reflectancia infrarroja (IRR) y de AF con los focos de pigmento naranja, hiperpigmentación, metaplasia fibrosa y fluido subretiniano. Para ello, los investigadores utilizaron el Heidelberg Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope SLO System y analizaron 7 casos de pacientes con melanoma de coroides.

De los siete tumores, cinco eran pigmentados, uno amelanótico y otro parcialmente pigmentado. Dos pacientes habían sido tratados previamente con placa de radioterapia en combinación con la termoterapia transpupilar. La mediana del diámetro basal mayor del tumor, medido por ecografía, fue de 10 mm y el grosor tumoral medio fue de 2,2 mm.

El pigmento naranja estuvo presente en todos los tumores, la hiperpigmentación en tres y la metaplasia fibrosa en cinco; a diferencia de las drusas que no las presentó ningún tumor. Además, en cinco casos se encontró FSR o intrarretiniano en el OCT.

Todos los tumores mostraron numerosos focos de aumento tanto en la señal de autofluorescencia, como en la señal de reflectancia infrarroja. Así, el pigmento naranja fue hiperreflectante en imágenes de IRR. En éstas destacó la presencia de grupos condensados de pigmento naranja que presentaron una buena correlación con las imágenes de AF, pero difícilmente pudieron detectar lipofuscina fina y difusa.

La hiperpigmentación fue isorreflectante con el fondo de ojo normal, mostrando una baja correlación con AF donde apareció principalmente hipoautofluorescente. Los exudados lipídicos fueron hiperreflectantes en imágenes de IRR, además de difíciles de distinguir del pigmento naranja, lo que dio lugar al surgimiento de un factor de confusión. La metaplasia fibrosa fue principalmente hiperreflectante, mientras que, en imágenes de AF, hipoautofluorescente.

El FSR era apenas visible en las imágenes IRR, mientras que en las imágenes de AF destacó su presencia.

En conclusión, los autores sostienen que la imagen de IRR mejora la visualización de lipofuscina en los melanomas de coroides, cuando se compara con fotografía del fondo convencional. Sin embargo, es inferior a las imágenes de AF, puesto que con la IRR sólo es posible detectar las densas aglomeraciones de pigmento naranja.

#### ***Hallazgos en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de nevus y melanomas de coroides.***

Las primeras investigaciones sobre las características de los tumores coroideos fueron realizadas con la OCT de dominio-tiempo, las cuales tenían una resolución axial de 10 a 15  $\mu\text{m}$  y, generalmente, estaban enfocadas en la evaluación de las características de la retina y el EPR suprayacente, inducidas por el tumor. No obstante, no era posible determinar los detalles en el interior del tumor o en la coroides circundante, debido a que no se podían visualizar las capas profundas, o bien, su visualización era escasa.

En el año 2005, Carol L. Shields y colaboradores [18] describen los hallazgos tomográficos en 120 pacientes con nevus coroideos, utilizando la OCT Zeiss Stratus Modelo 3000 (Carl Zeiss Ophthalmic Systems).

Las anormalidades en la retina adyacente fueron bastante comunes en pacientes con nevus coroideos, encontrando que la OCT fue más sensible que el examen oftalmológico y la ecografía en la detección de la mayoría de los hallazgos retinianos. La OCT reveló que el grosor retiniano fue normal en un 32%; presentó adelgazamiento en un 22% de los casos y engrosamiento retiniano en el 45%. Además, se encontró desorganización de la retina adyacente al nevus en un 42%, edema retiniano en un 15%, pérdida o atenuación de los fotorreceptores en un 51% y fluido subretiniano en un 26%.

La OCT también fue útil en la evaluación de los detalles del EPR suprayacente al nevus. Asimismo, se observó una apariencia fragmentada o irregular del complejo EPR/coriocapilar en el 19 y 46% de los casos respectivamente. Sin embargo, los hallazgos específicos de la lesión coroidea fueron limitados a su superficie anterior con mínima penetración en la masa. Estos hallazgos incluían hiporeflectividad (62%), isoreflectividad (29%) e hiperreflectividad (9%). Se observó también, hiporeflectividad en el 68% de los nevus pigmentados y en el 18% de los no pigmentados.

Estudios similares fueron realizados por Muscat y colaboradores, [19] así como también por Espinoza y colaboradores, [20] quienes, utilizando versiones posteriores de OCT, se enfocaron principalmente en las características de la retina y la coroides adyacentes a nevus y melanomas. Sin embargo, los autores realizaron escasos comentarios sobre las características intrínsecas o el grosor de la masa coroidea. En líneas generales Muscat et al. refieren que "no fue posible para las lesiones con altura mayor de 2 mm, tener tanto la base y la superficie del tumor en la misma imagen". Esto es, en cuanto a la medición del grosor de las lesiones coroideas.

Al mismo tiempo, describen los cambios retinianos secundarios a lesiones coroideas melanocíticas en 60 pacientes; de los cuales, 40 casos correspondían a nevus coroideos y los 20 restantes a melanomas malignos de coroides.

En este estudio, la apariencia de la retina en las exploraciones con OCT fue considerada anormal si no mostraba la estructura de bandas bien definidas, característica del tejido retiniano normal. A la vez, se observó desprendimiento de retina seroso en todos los pacientes con melanoma de coroides. En 18 de estos 20 pacientes, también se encontró una estructura retiniana anormal o desintegración intrarretiniana en el tejido que recubría el tumor.

De los 40 pacientes catalogados como nevus coroideo, 12 casos tenían desprendimientos de retina serosos que, clínicamente, sólo había podido identificarse en uno de estos pacientes. La separación entre la retina neurosensorial y el complejo EPR-coriocapilar subyacente, en estos casos de desprendimiento de retina seroso subclínico, fue similar a la observada en el grupo de melanomas con un rango entre 17 a 118  $\mu\text{m}$ .

Otros tres pacientes con presuntos nevus coroideos presentaron ya sea una estructura retiniana anormal sugestiva de atrofia de la retina o del EPR, o bien, desintegración de la retina suprayacente a la lesión en forma de degeneración quística o retinosquisis.

Gabriella Espinoza y colaboradores [20] evaluaron la presencia de fluido subretiniano (FSR) en la OCT de 33 pacientes con tumores coroideos melanocíticos utilizando el Zeiss OCT III instrument. Con dicho equipo se detectó desprendimiento de retina localizado adyacente a las lesiones coroideas melanocíticas en 21 pacientes, aunque no fue detectado en 12. Asimismo, la ecografía no detectó los desprendimientos de retina localizados en 7 de los 21 pacientes en quienes se detectó dicho desprendimiento por OCT.

Los hallazgos de OCT fueron clasificados por los autores en tres patrones básicos:

1. Un patrón de OCT negativo en el que no se detectó desprendimiento de retina.
2. Un patrón crónico de OCT, indicado por la presencia de cambios atróficos en la retina suprayacente, como el adelgazamiento de la retina o quistes intrarretinianos que podrían confundirse clínicamente con fluido subretiniano.

Varios de estos casos también mostraron engrosamiento del epitelio pigmentario de la retina. Probablemente, como resultado de metaplasia fibrosa sobre el tumor.

3. Un patrón de OCT activo, indicado por la presencia de un desprendimiento de retina seroso en el cual la retina desprendida tenía un grosor y apariencia normal.

Adicionalmente, en la OCT también se pudo detectar un patrón mixto (2 pacientes) en el que concurrían cambios crónicos en un tumor de larga data con FSR activo, siendo incluidos para efectos prácticos en el patrón activo.

En 12 tumores se encontró el patrón negativo de OCT de los cuales uno (8%) creció durante el seguimiento y 3 (25%) recibieron tratamiento. El patrón crónico se encontró en 9 tumores. Dentro de los cambios retinianos crónicos encontrados se encontraron: desprendimiento localizado de la retina con atrofia o bien quistes intrarretinianos. De estos casos, sólo un tumor (11%) creció durante el seguimiento y ninguno de los casos requirió tratamiento.

En 12 tumores se encontró el patrón de OCT activo, es decir, la presencia de fluido subretiniano activo (FSR), de los cuales 6 tumoraciones (50%) crecieron durante el seguimiento y hubo de necesidad de tratamiento en 7 pacientes.

Por ecografía modo B, la media del grosor del tumor fue de 1,9 mm (rango, 1,0-6,8 mm). La reflectividad interna del tumor fue baja en 31 pacientes y media en 2. El desprendimiento localizado de la retina que recubre el tumor fue detectado por ecografía en modo A o B en 11 pacientes.

En la angiografía con fluoresceína se observaron fugas localizadas hiperfluorescentes (pequeños puntos calientes) en 8 pacientes. La vascularización intrínseca del tumor se observó en 6 pacientes, mientras que, en 5 casos hubo fuga de fluoresceína de las lesiones coroideas y una o más de estas anomalías estuvo presente en 13 pacientes.

La evaluación por OCT no detectó diferencias significativas en las características intrínsecas tisulares de las lesiones coroideas, pero pudo detectar fácilmente el desprendimiento de retina suprayacente y circundante a la lesión.

El patrón activo de OCT se asoció con puntos calientes en la AGF, crecimiento documentado del tumor y la necesidad de tratamiento. Asimismo, estuvo inversamente relacionado con drusas, cambios atróficos del EPR que rodea al tumor y quistes intrarretinianos.

Los autores concluyen que el estudio demostró la potencial utilidad del OCT para distinguir el líquido subretiniano activo de los cambios crónicos en la retina, caracterizado por adelgazamiento retiniano y quistes intrarretinianos. Estos últimos pueden confundirse clínicamente con FSR y sugieren un tumor de larga data que puede ser más propenso a permanecer en estado latente. En cambio, el FSR activo sugiere un verdadero desprendimiento de retina seroso que podría indicar un tumor más activo que, probablemente, pueda crecer y requerir tratamiento.

Hatem Krema y colaboradores [21] publicaron un estudio sobre el papel de la OCT enfocado en verificar la especificidad de la ecografía en la detección de sutil fluido subretiniano (FSR) asociado con pequeños tumores coroideos melanocíticos.

En la ecografía, la presencia de sutil FSR puede detectarse en la superficie del tumor por la presencia del signo de "doble eco apical", que se presenta como un "doble pico", en la ecografía modo-A o "doble contorno" en el modo-B. Este doble eco se genera a partir de

la presencia de 2 interfaces acústicas perpendiculares a la trayectoria de las ondas de ultrasonido a través del vítreo. La interface vítreo-retina produce un pico seguido de una depresión, cuando las ondas de sonido viajan a través del FSR hipoecogénico y luego un segundo pico que se produce a partir de la interface FSR- ápice del tumor.

Para dicho estudio se utilizó la OCT de dominio espectral, Cirrus HD-OCT, modelo 4000 (Carl Zeiss; Meditec, Dublin, CA) y se incluyeron 36 pacientes con pequeñas lesiones coroideas melanocíticas no tratadas que presentaban este signo ecográfico. De los 36 tumores, el diagnóstico clínico fue de nevus en 12 pacientes, lesiones melanocíticas indeterminadas (LMI) en 14 pacientes y melanomas de coroides en 10.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que el FSR era clínicamente evidente, los que mostraban una muesca en vez de un doble pico en la ecografía modo A y aquellos en que la imagen del OCT no incluía el ápex del tumor o su margen inferior.

En sus resultados, estos autores reportan que con la OCT el FSR estuvo presente en el ápice y/o los márgenes de tumor en 20 pacientes (55%) y ausente en 16 pacientes (45%). De los 20 casos que mostraron FSR en la OCT, 1 (5%) fue diagnosticado como nevus; 10 (50%) como lesiones melanocíticas indeterminadas y 9 (45%) como melanomas.

En relación con los 16 pacientes sin FSR en la OCT, 11 casos (69%) fueron los nevus, 4 casos fueron LMI (25%) y 1 caso (6%) fue melanoma de coroides. De acuerdo con el diagnóstico clínico, se detectó FSR mediante OCT en 1 de 12 casos de nevus (8%), 10 de 14 LMI (71%) y 9 de 10 casos de pequeños melanomas (90%).

El FSR se detectó en el ápice del tumor en 3 pacientes (14%), en el margen inferior en 13 pacientes (64%) y en el ápice y el margen inferior en 4 pacientes (22%).

En los casos sin FSR, la retina sobre el tumor mostró cambios quísticos degenerativos en 10 pacientes (65%), engrosamiento de la retina en 4 (25%) y desprendimiento del EPR en 2 (10%).

Además se detectaron los cambios degenerativos quísticos de la retina con y sin FSR en 19 pacientes. En presencia de la FSR, estos cambios quísticos estuvieron presentes en 9 de 36 pacientes (25%) y se llegó a la conclusión que los mismos podrían haber contribuido a la generación de la imagen del doble eco apical.

En los pacientes que fueron falsos positivos, es decir, aquellos que presentaban el signo del doble eco apical en la ecografía en ausencia de FSR en la OCT, se incluían cambios retinianos tales como: engrosamiento retiniano en 4 pacientes (25%), cambios quísticos degenerativos sobre el tumor en 10 (65%) y desprendimiento del EPR en 2 (10%). Aunque estos cambios en el EPR y en la neurorretina se han observado en los melanomas de coroides, estos tienden a manifestar mayor cronicidad pudiendo ocurrir, en los nevus coroideos, tumores melanocíticos indeterminados y otros tumores benignos de la coroides. De ahí la importancia de distinguir entre sutil FSR que se asocia más con

la actividad biológica del tumor y los cambios degenerativos de la retina que se asocian, generalmente, con latencia de estos pequeños tumores coroideos melanocíticos.

Entre las conclusiones del estudio es preciso destacar que, a pesar del pequeño número de pacientes y el carácter retrospectivo del mismo, se remarcaba la limitada especificidad de la ecografía en la detección de la presencia sutil de FSR relacionado con pequeñas lesiones coroideas melanocíticas. Asimismo, los autores advierten que el signo ecográfico del doble eco apical no siempre implica la presencia de FSR en el ápice del tumor, ya que el 45% de los pacientes con este signo no presentaron FSR en la OCT, siendo dicha prueba la recomendada para la detección de pequeñas cantidades de FSR, siempre que se incluya en la imagen de OCT el margen inferior del tumor.

Arun D. Singh y colaboradores [22] realizan un estudio en 38 pacientes con lesiones melanocíticas indeterminadas (LMI) evaluando las características clínicas, tomográficas y de autofluorescencia, subrayando sus autores que dichas lesiones habrían sido categorizadas en base al tamaño según la nomenclatura utilizada en el Collaborative Ocular Melanoma Study como pequeños tumores.

Las variables estudiadas fueron la presencia de drusas, pigmento naranja y fluido subretiniano que fue registrado por un solo observador en el momento de la evaluación oftalmológica inicial y sobre fotografías de fondo. Las imágenes de OCT y de AF fueron revisadas en todos los casos de forma enmascarada.

El examen oftalmológico reveló drusas en el 42% de los casos, fluido subretiniano en el 53% y el pigmento de naranja en el 50% de los pacientes. En la FD-OCT se encontraron drusas en el 45% de los pacientes y el fluido subretiniano en el 58% de casos y las imágenes de AF revelaron pigmento de naranja en el 58% de los pacientes.

Dichos autores concluyen que la FD-OCT y AF son tecnologías relativamente nuevas que complementan las prácticas clínicas actuales, verificando y documentando los cambios en la retina y EPR asociados con LMI (pequeños melanomas coroideos). Sin embargo, las tasas de detección por OCT y AF de factores pronósticos cualitativos como las drusas, el FSR y el pigmento naranja parecen ser equivalentes a la oftalmoscopia realizada por un observador entrenado, basado en la prueba de McNemar, en la cual ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa en el nivel de 0.05.

Asimismo los autores proponen que una vez validado en un mayor número de pacientes, los hallazgos de OCT y AF se pueden incorporar en los algoritmos de diagnóstico para mejorar la caracterización de las lesiones melanocíticas indeterminadas.

### **Hallazgos en la EDI-OCT de nevus y melanomas de coroides**

A pesar de que la OCT de dominio espectral es superior en velocidad, sensibilidad y resolución a las antiguas versiones de dominio tiempo, en general, no se obtienen imágenes adecuadas de las capas más profundas coroideas y esclerótica. Esta pobre resolución de las imágenes de las estructuras profundas al epitelio pigmentario de la retina (EPR) es el resultado de la dispersión de la luz del EPR y de la interface vascular

de la coroides, la densa vasculatura coroidea y la menor resolución y sensibilidad con el desplazamiento de la imagen de la línea cero.

Spaide y colaboradores describen un método de imagen usando dispositivos de SD-OCT, comercialmente disponibles, que mejora la visualización de las estructuras oculares profundas a la retina introduciendo el término Enhanced Depth Imaging, EDI por sus siglas en inglés. Esta técnica implica la modificación del OCT de dominio espectral (SD-OCT), a través del cual la línea cero es desplazada a nivel de la coroides o la esclera. Dado que los objetos cercanos a la línea cero tienen mayor resolución de imagen, esta maniobra que traslada el foco de la retina a la coroides llevándola a la línea cero permite imágenes de coroides con cortes transversales de alta resolución, pero con la consiguiente reducción en la resolución de la imagen de la retina.<sup>[23]</sup>

La imagen obtenida, a través de este método, produce una imagen invertida del fondo con la imagen de la retina en la base y de las estructuras profundas en la parte superior. La misma es girada digitalmente para hacerla comparable con la imagen convencional del OCT.

#### **EDI-OCT versus ecografía en la medición de lesiones coroideas melanocíticas**

Entre los trabajos de investigación en que se utiliza la tecnología EDI-OCT, para el estudio de las lesiones coroideas melanocíticas, tenemos el realizado por Sanket U y colaboradores.<sup>[23]</sup> quienes evalúan el grosor de los nevus coroideos utilizando la tecnología Enhanced depth imaging EDI-OCT y la ecografía estándar. El grosor de los nevus coroideos fue medido con la OCT por una combinación de autosegmentación con el equipo y segmentación manual. Para la prueba se utilizó el Heidelberg Spectralis HRA +OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Se incluyeron en el estudio 104 casos, de los cuales sólo se obtuvieron imágenes óptimas para el estudio con la EDI-OCT en 51 ojos (49%). En los 53 restantes, las imágenes fueron subóptimas debido a factores relacionados con el paciente o con el nevus que incluían: edad mayor de 60 años, sexo femenino, localización extramacular del nevus, distancia media de la foveola más de 3 mm, distancia media del disco óptico más de 4 mm y la media del diámetro basal máximo más de 5 mm.

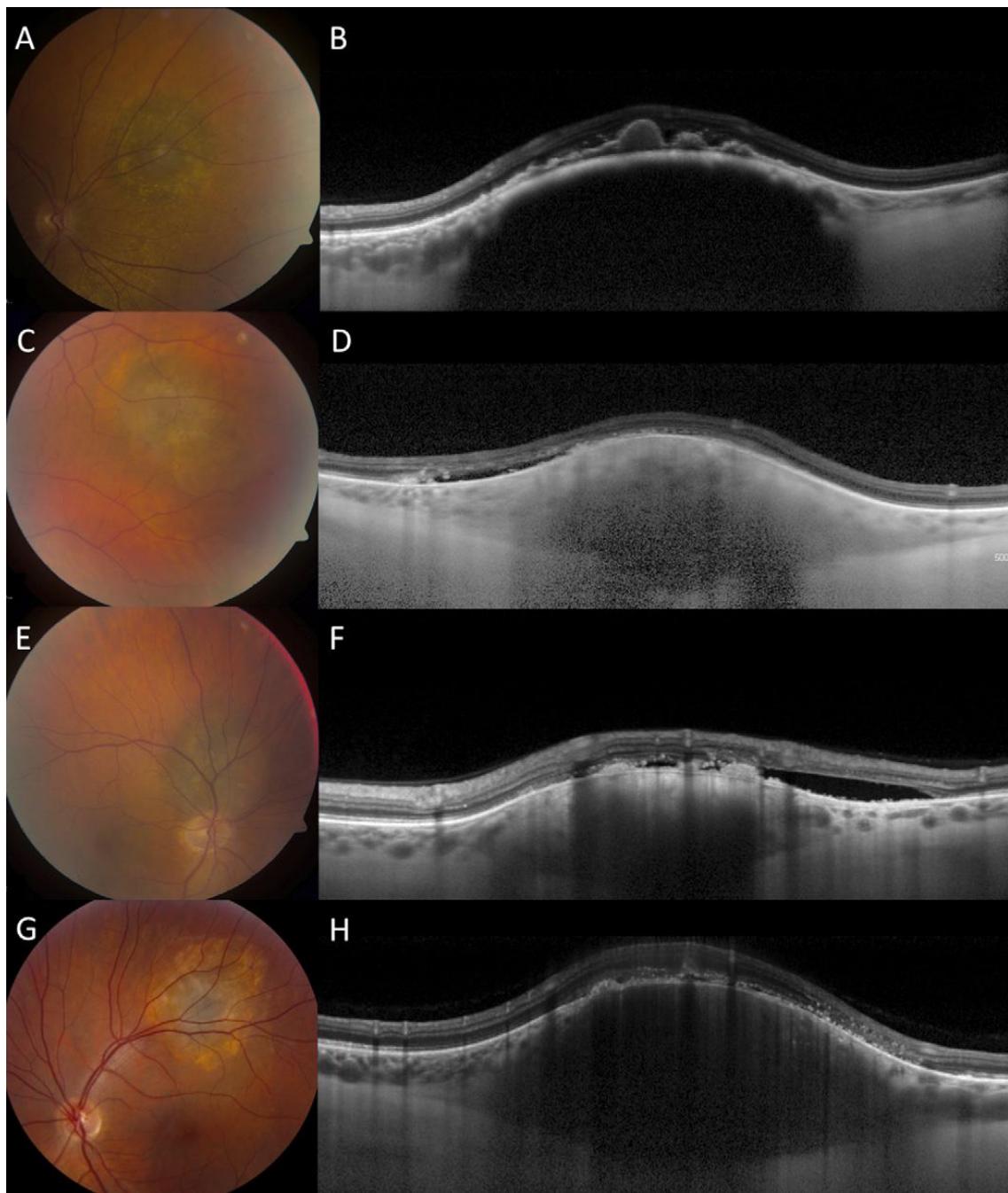


Fig 3: EDI-OCT de nevus coroideo. A. Fotografía del fondo de ojo que muestra un nevus coroideo pigmentado con drusas suprayacentes. B. EDI-OCT confirmando las drusas, adelgazamiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), y marcado adelgazamiento de coriocabilar. C. Fotografía del fondo de ojo que muestra un nevus coroideo pigmentado. D. EDI-OCT mostrando drusas, líquido subretiniano, adelgazamiento del EPR, y coriocabilar normal. E. Nevus coroideo yuxtapapilar pigmentado. F. EDI-OCT muestra drusas, líquido subretiniano, adelgazamiento del EPR, y marcado adelgazamiento de coriocabilar. G. Fotografía de fondo de ojo que muestra nevus de coroides con halo. H. EDI-OCT del nevus que muestran drusas, traza líquido subretiniano, adelgazamiento del EPR y marcado adelgazamiento de la coriocabilar.

La media del grosor coroideo en los 51 ojos en los que se obtuvo una imagen óptima con la prueba de EDI-OCT fue de 685 micras (rango 184–1643 micras), comparado con la media de 1500 micras de grosor encontrado con la ecografía (rango 1000–2700 micras) produciendo una sobreestimación del 126% con esta técnica. Posiblemente, esta discrepancia sea debido a que con la EDI-OCT las medidas son más precisas, como resultado de la mejoría en la resolución de la imagen y la identificación precisa de los bordes de la lesión, así como la inexactitud de la ecografía para la identificación precisa de las estructuras de la retina y la esclera, que pueden ser inadvertidamente incluidas en la medición.

El grosor de la lesión es una característica vital en el reconocimiento del pequeño melanoma. Se ha establecido que la ecografía sobreestima el grosor del melanoma coroideo en al menos 2 mm.

Los hallazgos más comunes con la EDI-OCT incluían ensombrecimiento coroideo profundo al nevus parcial (59%) o completo (35%); adelgazamiento de la coriocapilar subyacente (94%); atrofia del epitelio pigmentado de la retina EPR (43%); pérdida y nodularidad del EPR (14% y 8 % respectivamente); pérdida de los fotorreceptores (43%); irregularidad de la unión de los segmentos internos-externos (IS-OS) (37%); pérdida de la unión IS-OS (6%); irregularidad de la membrana limitante externa (18%); irregularidad de la capa nuclear externa y plexiforme externa (8%) e irregularidad de la capa nuclear interna (6%). Ver fig:3

El FSR fue identificado por EDI-OCT en un 16%; con examen oftalmológico en un 8% y en la evaluación ecográfica en un 0%.

Torres, V.L y colaboradores [24] realizaron un estudio prospectivo de las características de 23 tumores coroideos con tomografía de dominio espectral utilizando la técnica Enhanced Depth Imaging (EDI) y ecografía. Entre los tumores estudiados se incluían: 4 nevus coroideos amelanóticos; 9 melanomas coroideos; 3 hemangiomas coroideos circunscritos y 4 metástasis coroideas. En todos los casos, la EDI-OCT fue capaz de identificar el tumor y distinguirlo de la coroides circundante normal.

El análisis cualitativo reveló, en el caso de los nevus amelanóticos, una banda de reflectividad media y homogénea con visibilidad de los vasos coroideos, en todos los tumores melanocíticos (nevus y melanomas) se observó una banda de alta reflectividad en la coroides anterior y ensombrecimiento posterior, sin visualización de los vasos coroideos ni del borde escleral interno. En los hemangiomas coroideos pudo observarse una banda de reflectividad media/baja sin sombra coroidea y, finalmente, en los casos de metástasis, lo observado consistió en una banda de baja reflectividad con amplificación del espacio supracoroideo.

Los autores consideran que estos hallazgos están relacionados con: la composición celular, la compactación de los tejidos, o bien, con la vascularización del tumor y la reflexión/dispersión de la luz por la melanina, entre otros factores.

El análisis cuantitativo reveló que el diámetro máximo del tumor y su grosor sólo pudo ser medido con la EDI-OCT en 10 casos (6 nevus/4 metástasis), con menos de 9.0 mm de diámetro y menos de 1.0 mm de grosor. Todos estos tumores fueron indetectables por ultrasonido. En los 13 casos restantes, el tamaño del tumor no pudo ser evaluado por OCT debido a su gran diámetro (mayor de 9,0 mm) y/o grosor mayor de 1,0mm, ya que las lesiones que presentan mayores dimensiones no son aptas para ser medidas con la EDI-OCT, en tanto que los límites de la lesión caen por fuera de los alcances del dispositivo. En estos casos, los autores sugieren que la ecografía puede ser utilizada como una técnica complementaria.

En algunas ocasiones, los tumores con menos de 1mm de grosor no pueden ser detectados por ecografía. La EDI SD-OCT permite medirlas objetivamente y evaluar simultáneamente las características del tumor y los cambios retinianos asociados.

En 2012, Carol L Shields y colaboradores [25] publicaron un estudio en el que se evalúan las características de pequeños melanomas de coroides, en 37 pacientes, utilizando la EDI-OCT, comparándolos con nevus coroideos de similar tamaño. Los resultados arrojaron anormalidades a todos los niveles de la retina, EPR, membrana de Bruch y coriocapilar.

De los 37 ojos con pequeños melanomas de coroides se encontró que el grosor medio del tumor fue de 1.025  $\mu\text{m}$  medido con la EDI-OCT, en comparación con 2300  $\mu\text{m}$  al medirlo por ecografía, es decir, la ecografía produjo una sobreestimación del 55%. Las características tomográficas de la coroides incluían: atenuación o ensombrecimiento óptico y adelgazamiento de la coriocapilar en el 100% de los pacientes. Ver fig; 4

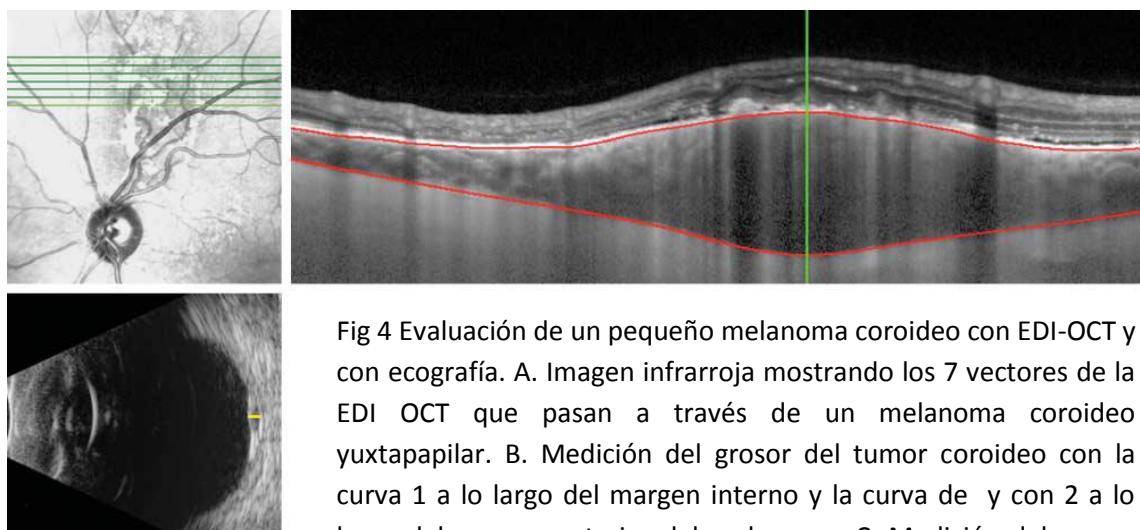


Fig 4 Evaluación de un pequeño melanoma coroideo con EDI-OCT y con ecografía. A. Imagen infrarroja mostrando los 7 vectores de la EDI OCT que pasan a través de un melanoma coroideo yuxtapapilar. B. Medición del grosor del tumor coroideo con la curva 1 a lo largo del margen interno y la curva de y con 2 a lo largo del margen exterior del melanoma. C, Medición del grosor del melanoma coroideo desde el ápice a la base de la lesión por ecografía (línea amarilla).

Las características de la retina externa incluían: alargamiento “Shaggy” de los fotorreceptores (este término describe la irregularidad, elongación y presunto edema de los fotorreceptores debido a fluido subretiniano activo) en 18 pacientes (49%); así como ausencia o pérdida estructural de los fotorreceptores en 9 casos (24%), del segmento elíptico en 24 pacientes (65%). También ausencia de la membrana limitante externa en 16 pacientes (43%), de la capa nuclear externa en 6 (16%) y de la capa plexiforme externa en 4 (11%).

En tanto que las características de la retina interna incluían: irregularidad de la capa nuclear interna en 3 pacientes (8%), así como también, de la capa plexiforme interna en otros 3 pacientes (8%); otros tres casos presentaron irregularidad de la capa de células ganglionares (8%) y en 2 hubo irregularidad de la capa de fibras nerviosas (5%).

También se identificó la presencia de fluido subretiniano en 34 pacientes (92%), depósito de lipofuscina subretiniana en 35 casos (95%) y edema intrarretiniano en 6 (16%).

Cuando se realizó una comparación con nevus coroideos de similar tamaño utilizando la EDI-OCT, ésta reveló que los pequeños melanomas coroideos mostraban un incremento en el grosor del tumor más a menudo, así como también, presencia de fluido subretiniano, depósito de lipofuscina subretiniana y atrofia del epitelio pigmentario de la retina.

Las características de EDI-OCT, estadísticamente significativas para pequeños melanomas coroideos, fueron: edema intrarretiniano, shaggy o pérdida de los fotorreceptores, pérdida de la membrana limitante externa, pérdida del segmento elíptico, así como también, irregularidad de la capa plexiforme interna e irregularidad de la capa de células ganglionares.

En los pequeños melanomas coroideos se encontró elongación de los fotorreceptores, lo que no fue observado en los nevus. Los autores consideran que esta característica refleja un estimado de la duración del desprendimiento de retina debido a que, con el tiempo, los fotorreceptores se atrofian y la retina externa se adelgaza.

Entre las limitaciones de este estudio se incluye el reducido número de pacientes con pequeños melanomas de coroides. Además, la medición del tumor y análisis con la EDI-OCT estuvieron sujetos a la interpretación individual, similar a la medición del grosor del tumor por ecografía. Otro inconveniente fue que no todas las imágenes EDI-OCT eran de idéntica calidad, lo que podría haber afectado su interpretación. Otro sesgo pudo ser que el diagnóstico de melanoma de coroides fue establecido por la experiencia de dos oncólogos oculares que prácticamente se basaron en las características clínicas y evidencia de crecimiento, entre otros aspectos.

### *Limitaciones de la Tomografía de Coherencia Óptica en la medición de los pequeños tumores coroideos melanocíticos* [9]

Aunque la profundidad de las imágenes con la EDI-OCT y la SS-OCT son aproximadamente 2 mm y 2.6 mm, respectivamente, en algunas lesiones melanocíticas, el denso pigmento limita a menudo la profundidad de la imagen a 1mm. Estas limitaciones hacen que estas técnicas sean menos aptas para lesiones gruesas en las cuales, la unión esclerocoroidea, no puede ser visualizada. Sin embargo, Shields y colaboradores reportaron que el 49% de los nevus coroideos y el 69% de los pequeños melanomas coroideos evaluados tuvieron una imagen óptima usando la EDI-OCT. Los tumores localizados anteriores al ecuador tampoco pueden ser visualizados utilizando ésta tecnología, por cuanto, solamente el 9% de los melanomas de coroides reportados están presentes en esta localización.

## **Conclusiones**

- Con la EDI-OCT, los nevus coroideos se observan como una masa en forma de cúpula, de superficie regular y lisa, de suave pendiente y con ensombrecimiento coroideo, en función del grado de pigmentación, asociado con cambios crónico degenerativos en el EPR y la retina suprayacente. El rasgo característico más prominente fue la retracción o atrofia de los fotorreceptores. [26]
- Asimismo, en la EDI-OCT, los pequeños melanomas se presentan como una masa que produce ensombrecimiento coroideo y comprime la coriocapilar, asociada con numerosos cambios en todos los niveles de la retina suprayacente; incluida la presencia de FSR, pero, particularmente, la elongación de los fotorreceptores. [26]
- Al comparar pequeños melanomas con nevus coroideos de similar tamaño, utilizando la EDI-OCT, se encontró que los primeros mostraban más a menudo un incremento en el grosor del tumor, así como también, presencia de fluido subretiniano, depósito de lipofuscina subretiniana y atrofia del EPR.
- La presencia de sutil FSR en el OCT, frecuentemente se asocia con la actividad biológica del tumor y los cambios degenerativos de la retina generalmente se relacionan con latencia de las tumoraciones.
- A pesar de sus limitaciones, la EDI-OCT ha demostrado ser superior a la ecografía en cuanto a la medición del grosor de las lesiones coroideas melanocíticas y en la detección de sutil FSR.

En relación con los hallazgos de autofluorescencia:

- La autofluorescencia es una herramienta diagnóstica no invasiva, de gran valor en la evaluación de los tumores intraoculares, particularmente en la evaluación de los melanomas de coroides.
- Los melanomas coroideos muestran hiperautofluorescencia característica, secundaria a la presencia de pigmento naranja (lipofuscina intracelular) y, en menor medida, de fluido subretiniano.
- La autofluorescencia se incrementa en los tumores más grandes y en aquellos con disrupción del EPR suprayacente.
- Los nevus coroideos muestran poca autofluorescencia intrínseca y la mayoría de los nevus pigmentados son hipoauteofluorescentes, en comparación con los amelanóticos, que muestran ligera hiperautofluorescencia.

- La autofluorescencia de las alteraciones del EPR (atrofia, hiperplasia, metaplasia fibrosa) asociada a los nevus es generalmente hipoautofluorescente, lo que indica cronicidad o estabilidad de la lesión, mientras que el fluido subretiniano (de reciente aparición) lo que sugiere es actividad del nevus o transformación en melanoma, además de mostrar una ligera hiperautofluorescencia.
- Las drusas son otro signo de cronicidad y muestran una señal en la AF variable, pueden ser tanto hipoautofluorescentes como mostrar una ligera hiperautofluorescencia, siendo el patrón más frecuente el de una leve hiperautofluorescencia en anillo con hipoautofluorescencia en el centro (patrón en donut).
- Se ha observado también un incremento de la autofluorescencia extrínseca, de los melanomas malignos, en los primeros meses posteriores al tratamiento (hiperautofluorescencia). Esto se debe al incremento de lipofuscina y al hecho de iniciarse una importante hiperplasia reactiva del EPR. Con el paso del tiempo, el incremento de la metaplasia fibrosa y la presencia de hiperplasia reactiva crónica del EPR, así como de numerosas áreas de atrofia del mismo le confieren un mayor número de áreas de hipoautofluorescencia.

## ***Referencias bibliográficas***

1. Say EA, Shah SU, Ferenczy S, Shields CL Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. J Ophthalmol. 2012;2012:385058. Epub 2011 Jun 8.
2. Ana Almeida, Swathi Kaliki, and Carol L. Shields. Autofluorescence of intraocular tumours. Curr Opin Ophthalmol. 2013 May;24(3):222-32
3. 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* 2000;118:360-364.
4. Gunduz K, Pulido J, Bakri SJ, et al. Fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Retina* 2007;27:681-7.
5. C. L. Shields, M. Furuta, A. Thangappan et al., "Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes," *Archives of Ophthalmology*, vol. 127, no. 8, pp. 989–998, 2009.
6. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351–1361.
7. Singh A. D., et al. "Fourier domain optical coherence tomographic and auto-fluorescence findings in indeterminate choroidal melanocytic lesions," *Br. J. Ophthalmol.* 94(4), 474–478 (2010)
8. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, et al. Autofluorescence of orange pigment overlying small choroidal melanoma. *Retina* 2007; 27:1107–1111.
9. Mrejen S, Fung AT, Silverman RH, et al. Potential pitfalls in measuring the thickness of small choroidal melanocytic tumors with ultrasonography. *Retina* 2013;33:1293–1299.
10. Lavinsky D, Belfort RN, Navajas EV, et al. Fundus autofluorescence of choroidal nevus and melanoma. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1299–302.
11. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, et al. Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina* 2008; 28:1035–1043.
12. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):617-622.

13. Amselem L, Pulido JS, Gunduz K, et al. Changes in fundus autofluorescence of choroidal melanomas following treatment. *Eye (Lond)* 2009; 23:428–434
14. Gündüz K, Pulido JS, Bakri SJ, et al. Fundus autofluorescence of choroidal melanocytic lesions and the effect of treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105:172–178.
15. Gündüz K, Pulido JS, Pulido JE, Link T. Correlation of fundus autofluorescence with fluorescein and indocyanine green angiography in choroidal melanocytic lesions. *Retina* 2008; 28:1257–1264.
16. Daniel L. Albertus, MD; Ira H. Schachar,MD, MSc; Sarwar Zahid, MD, MS; Victor M. Elner,MD, PhD; Hakan Demirci, MD; Thiran Jayasundera, MD. Autofluorescence Quantification of Benign and Malignant Choroidal Nevomelanocytic Tumors , *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8):1004-1008. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4007 Published online June 20, 2013.
17. L Amselem, J S Pulido, K Gunduz, J García-Arumí, J Monés Infrared reflectance in choroidal melanomas and its correlation with fundus autofluorescence. *Br J Ophthalmol.* 2008 Nov;92(11):1565-6.
18. Shields CL, Mashayekhi A, Materin MA, Luo CK, Marr BP, Demirci H, et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina.* 2005;25:243–52.
19. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:120–4.
20. Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour JW. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:90–5.
21. Krema H, Habal S, Gonzalez JE, Pavlin CJRole of optical coherence tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina.* 2014 Feb;34(2):360-5.
22. Singh A. D., et al. “Fourier domain optical coherence tomographic and auto-fluorescence findings in indeterminate choroidal melanocytic lesions,” *Br. J. Ophthalmol.* 94(4), 474–478 (2010)

23. Sanket U. Shah, MD, Swathi Kaliki, MD, Carol L. Shields, MD, Sandor R. Ferenczy, CRA, Sarah A. Harmon, CRA, Jerry A. Shields, MD Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Choroidal Nevus in 104 Cases DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.11.001
24. Torres VL, Brugnoni N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 2011;151:586–593.
25. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma:comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 2012;130:850–856.
26. Shields CL<sup>1</sup>, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumor: From Placid to Seasick to Rock and Rolling Topography- The 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014 Aug;34(8):1495-512.

ANEXOS  
ANEXOS

**Tabla 1: Estudios sobre características de Autofluorescencia de nevus y melanomas de coroides**

Autor	Objetivo	Equipo utilizado	Nº de pacientes	Dimensiones	Características de AF de nevus y melanomas	Cambios en el EPR, retina o superficie tumoral.	Otros hallazgos
Lavinsky et.al. 2007	Determinar las características de autofluorescencia de los nevus y melanomas coroideos.	HRA2	20 pacientes 15 nevus 5 melanomas	-	La mayoría de los nevus no mostraron un patrón de AF característico, todos los melanomas mostraron una intensa señal de HiperAF confluente tipo placa.	2 pacientes con nevus mostraron cambios secundarios en el EPR : como drusas y DEP y fueron ligeramente hiperAF	
Shields et. al 2008	Describir las características de autofluorescencia de los melanomas de coroides y los cambios en el EPR suprayacente	Cámara Zeiss, con filtros estándar de excitación 580 nm y de barrera 695 nm	51 melanomas	Media de diámetro basal 11mm. Media de altura 4mm.	Hiperautofluorescencia intrínseca en un 55%. Hipoautofluorescencia en un 39%. Isoautofluorescencia en un 6%. Mayor HiperAF fue encontrada en los mas pigmentados, en los más grandes y aquellos con disrupción del EPR.	El pigmento naranja mostró la HiperAF más marcada. La Hiperplasia y atrofia del EPR mostró hipoautofluorescencia. Las drusas, los desprendimientos del EPR y el FSR mostraron ligera hiperAF.	
Amselem et. al. 2009	Evaluar la correlación antes y después del tto entre la AF y la presencia de pigmento naranja, hiperpigmentación	HRA	8 melanomas 2 pacientes con radioterapia 6 pacientes radioterapia +TTT	Antes del tto Media de diámetro basal 10 mm. Media de altura 2 mm.		Completa correlación entre el incremento de la AF y el pigmento naranja, antes y después del tratamiento. Ninguna correlación entre la hiperpigmentación y el	Los focos de pigmento naranja e hiperpigmentación llegaron a ser mayores y más

	drusas y metaplasia fibrosa.			Después del tto Diámetro basal 8mm y Altura 1mm.		aumento de la AF antes del tratamiento, pero sí una correlación parcial en todos los casos después del mismo. En cuanto a la metaplasia fibrosa antes del tratamiento, la correlación fue variable. Después del tratamiento, esta correlación fue parcial en todos los casos.	numerosos después del tratamiento
Kaan Gündüz et. al 2007	Correlacionar el patrón de AF con la presencia de lipofuscina, drusas, hiperpigmentación y metaplasia fibrosa.. y el patrón de AF post al tto.	HRA	23 pacientes 11 Nevus 12 melanomas  6 pacientes recibieron tto 2 radioterapia 4 radioterapia +TTT	Media de diámetro basal 9.6 mm  Media de altura 3.2 mm.		<b>Lipofuscina</b> completa correlación en 8 tumores, correlación parcial en 3 y ninguna correlación en 2.  <b>Hiperpigmentación</b> la correlación fue completa en 5 tumores, se encontró una correlación parcial en 3 y ninguna correlación en 1 tumor. <b>drusas</b> la correlación fue parcial en 4 de los tumores, en 2 no hubo ninguna correlación. <b>Metaplasia fibrosa</b> se	En todos los casos tratados hubo un incremento de la presencia de lipofuscina e hiperpigmentación, encontrando una correlación completa y parcial respectivamente .

						encontró una correlación parcial entre está y el aumento de AF en 3 tumores y no existió ninguna correlación en un tumor.	
Kaan Güdüz et. al 2008.	Correlacionar el patrón AF con los patrones de angiografía fluoresceína y verde de indocianina (AGF/AVI)	HRA	30 pacientes. 19 melanomas 11 nevus	<b>Melanomas con patrón difuso</b> Media de diámetro basal 12.6 mm Media de altura 5.3 mm. <b>Melanomas con patrón moteado</b> Media de diámetro basal 9.3 mm Media de altura 2.5 mm <b>Nevus</b> Media de diámetro basal 7.1 mm Media de altura 1.5 mm	<b>Patrón difuso de AF</b> se encontró en 13 de los melanomas y estuvo asociado con hiperfluorescencia que inició en la fase venosa temprana de la angiografía fluoresceínica (AGF). <b>Patrón moteado de AF</b> se encontró en 6 melanomas y en todos los nevus. Estas lesiones iniciaron la hiperfluorescencia en la AGF a mediados de la fase tardía.	15 tumores presentaron lipofuscina en la superficie de la lesión, 12 tuvieron hiperpigmentación, 8 presentaron drusas, 4 metaplasia fibrosa y un caso presento exudados duros. 23 casos presentaron FSR.	En la AVI la mayoría de los melanomas coroideos se mantuvieron hipofluorescentes/isofluorescentes. La mayoría de los nevus fueron hipoautofluorescentes.
Carol L. Shields et. al.	Correlacionar las características de AF de los nevus coroideos y de	Cámara de Carl Zeiss Meditec	64 pacientes con nevus coroideos	Media de diámetro basal 5 mm Media de altura 1	<b>Hipoautofluorescencia</b> en el 56% de los casos. <b>Isoautofluorescencia</b> en la hiperplasia, atrofia y	Mostraron <b>hipoautofluorescencia</b> la hiperplasia, atrofia y	La hipoautofluorescencia estuvo asociada a

2008	los tejidos circundantes.	Inc, (580 nm excitación, filtro barrera 695 nm),	mm	el 19%. <b>Hiperautofluorescencia</b> en el 25%. Los nevus situados en la región macular mostraron un patrón de hipoautofluorescencia más oscura que los que estaban fuera de la región macular.	metaplasia fibrosa del EPR. <b>Hiperautofluorescencia</b> las drusas, el líquido subretiniano, y el pigmento de color naranja. Siendo especialmente brillante esta última que fue encontrada en 8 nevus.	cambios crónicos en el EPR. La hiperautofluorescencia estuvo asociada a cambios recientes o a un nevus en crecimiento.
Albertus et al. 2013	Cuantificar la AF en la evaluación y seguimiento de los tumores coroideos melanocíticos.	Heidelberg Spectralis	42 pacientes 14 nevus. 19 LMI 9 melanomas	Para los nevus, el valor de la mediana del IRA fue de 67 gsi <sup>2</sup> Los 9 melanomas tenían un valor de mediana del IRA de 226 gsi <sup>2</sup> De las 15 LMI que se les realizó seguimiento 12 tenían valores de IRA de más de 150 gsi <sup>2</sup> y 3 valores de IRA inferiores a 150 gsi <sup>2</sup> , Mediana 359 gsi <sup>2</sup>		Un valor del IRA de 150 gsi <sup>2</sup> distinguió los melanomas de los nevus. Los valores de IRA de más de 150 gsi <sup>2</sup> fueron predictivos de que las LMI progresaran a melanoma.
Amselem et. al 2008	Determinar la correlación que existe entre los patrones de reflectancia infrarroja (IRR) y	Heidelberg Confocal Scanning Laser Ophalmoscope SLO	7 Pacientes con melanoma	Media de diámetro basal 10 mm Media de altura 2.2 mm	El <b>pigmento naranja</b> fue hiper-AF y tuvo buena correlación con la IRR. La <b>hiperpigmentación</b> fue hipoAF y presentó una baja correlación.	El <b>pigmento naranja</b> fue hiperreflectante en imágenes de IRR, pero no fue capaz

<p>de AF con los focos de pigmento naranja, hiperpigmentación, metaplasia fibrosa y fluido subretiniano.</p>					<p>La <b>metaplasia fibrosa</b> fue hipo-AF. El FSR fue hiper-AF y tuvo baja correlación.</p> <p>La <b>hiperpigmentación</b> fue isorreflejante. La <b>metaplasia fibrosa</b> fue principalmente hiperreflectante. El <b>FSR</b> fue escasamente visible en la IRR</p>
--	--	--	--	--	--

**Tabla 2: Estudios sobre hallazgos en la OCT de nevus y melanomas de coroides**

<b>Autor</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Equipo</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Hallazgos en la OCT específicos de la lesión.</b>	<b>Hallazgos en la OCT a nivel de retina y el complejo EPR-coriocapilar</b>	<b>Otros resultados</b>
<b>Carol L. Shields et al 2005</b>	Describir los hallazgos en la OCT de los nevus coroideos	OCT Zeiss Stratus Modelo 3000	120 pacientes con nevus coroideos	Media de diámetro basal 5.2 mm Media de altura 1.7 mm	Limitados a su superficie anterior con poca penetración de la masa. Se encontró Hiporreflectividad 62%, Isorreflectividad 29% e Hiperreflectividad 9%. Engrosamiento de la capa EPR-coriocapilar	El grosor retiniano fue normal en un 32%; presentó adelgazamiento en un 22% de los casos y engrosamiento retiniano en el 45%. Apariencia fragmentada e irregular del complejo EPR/coriocapilar en el 19 y 46% de los casos respectivamente.	Edema de retina 15%. FSR 26% Adelgazamiento 22% Drusas 41%, desprendimiento del EPR 12%, Atenuación o pérdida de los fotorreceptores 51%.
<b>Muscat</b>	Establecer las	OCT 2 scanner	60 pacientes	<b>Melanomas</b> Media de		A la vez, se observó	12 nevus

et.al. 2003	características en la OCT de los cambios retinianos secundarios asociados a nevus y melanomas	(Humphrey instrument)	40 nevus 20 melanomas	diámetro basal 10.7mm Media de altura 5.6 mm <b>Nevus</b> Media de diámetro basal 5.1 mm Media de altura 0.8 mm		desprendimiento de retina seroso en todos los pacientes con melanoma de coroides. En 18 pacientes, también se encontró una estructura retiniana anormal o desintegración intrarretiniana en el tejido que recubría el tumor.	presentaron DR seroso y 3 nevus presentaron atrofia de la retina o del EPR, o bien, desintegración de la retina en forma de degeneración quística o retinosquisis.
Espinoza et al 2004	Evaluar la presencia de FSR en la OCT de 33 pacientes con tumores coroideos melanocíticos	Zeiss OCT III instrument.	33 pacientes	Por ecografía modo B, la media del grosor del tumor fue de 1,9 mm.	La evaluación por OCT no detectó diferencias significativas en las características intrínsecas tisulares de las lesiones coroideas, pero pudo detectar el desprendimiento de retina suprayacente.	En 12 tumores se encontró el <b>patrón negativo de OCT</b> , es decir sin DR localizado.  El <b>patrón crónico</b> se encontró en 9 tumores. (desprendimiento localizado de la retina con atrofia o quistes intrarretinianos). En 12 tumores se encontró el <b>patrón</b>	De los casos con patrón negativo uno creció durante el seguimiento y 3 necesitaron tto. De los tumores con patrón crónico. Uno creció en el seguimiento y ninguno necesitó tto. Los tumores con patrón de OCT

						<b>de OCT activo</b> , es decir, la presencia de fluido subretiniano activo (FSR), El patrón activo de OCT se asoció con puntos calientes en la AGF, crecimiento del tumor y la necesidad de tratamiento	activo: 6 tumoraciones (50%) crecieron durante el seguimiento y hubo de necesidad de tratamiento en 7 pacientes
Hatem Krema et al 2014	Verificar la especificidad de la ecografía en la detección de sutil FSR asociado con pequeños tumores coroideos melanocíticos.	Cirrus HD-OCT, modelo 4000 (Carl Zeiss; Meditec, Dublin, CA	36 pacientes. 12 Nevus 14 LMI 10 Melanomas	Media de diámetro basal 9.8 mm Media de altura 2.3 mm.		El FSR estuvo presente en la OCT de 20 pacientes y ausente en 16 pacientes. En los casos sin FSR, la retina sobre el tumor mostró cambios quísticos degenerativos en 10 pacientes, engrosamiento de la retina en 4 y desprendimiento del EPR en 2. En 19 de 36 casos se	Se detectó FSR mediante OCT en 1 de 12 casos de nevus, 10 de 14 LMI y 9 de 10 casos de pequeños melanomas.

						encontraron cambios quísticos o degenerativos.	
<b>Arun D. Singh et al. 2010</b>	Evaluar las características clínicas, tomográficas y de autofluorescencia de las LMI.	H. Spectralis HRT+ OCT(Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).	38 pacientes con LMI			En la <b>OCT</b> se encontraron drusas en el 45% de los pacientes y el fluido subretiniano en el 58% de casos y las imágenes de <b>AF</b> revelaron pigmento de naranja en el 58% de los pacientes.	El examen oftalmológico reveló <b>drusas</b> en el 42% de los casos, <b>FSR</b> en el 53% y el <b>pigmento de naranja</b> en el 50% de los pacientes. Otros hallazgos fueron: adelgazamiento retiniano, engrosamiento o quistes retinianos y engrosamiento del EPR..
<b>Sanket U et al 2012</b>	Evaluar el grosor de los nevus coroideos utilizando la tecnología EDI-OCT y la	Heidelberg Spectralis HRA +OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg,	104 casos. Solo en 51 casos la imagen de OCT fue óptima.		La media del grosor coroideo en la <b>EDI-OCT</b> fue de 685 micras (rango 184–1643 micras),	Ensombrecimiento coroideo parcial (59%) o completo (35%); Adelgazamiento de la coriocapilar	El <b>FSR</b> fue identificado por EDI-OCT en un 16%; con examen oftalmológico en

	ecografía estándar. Así como las características tomográficas.	Germany).			La media de grosor encontrado con la <b>ecografía</b> fue de 1500 micras (rango 1000–2700 micras)	subyacente (94%); Atrofia del EPR (43%): pérdida y nodularidad del EPR (14% y 8 % respectivamente); Pérdida de los fotorreceptores (43%); irregularidad de la unión (IS–OS) (37%); pérdida de la unión IS–OS (6%); irregularidad de la membrana limitante externa (18%); irregularidad de la capa nuclear externa y plexiforme externa (8%) e irregularidad de la capa nuclear interna (6%).	un 8% y en la evaluación ecográfica en un 0%.
<b>Torres, V.L et al. 2010</b>	Describir las características de los tumores coroideos usando la EDI-OCT	H. Spectralis HRT+ OCT(Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).	23 pacientes 4 nevus 9 melanomas, 3 hemangiomas coroideos circunscritos			En los nevus amelanóticos, se observó una banda de reflectividad media y homogénea con visibilidad de	El tumor sólo pudo ser medido con la EDI SD-OCT en 10 casos (6 nevus/4

			4 metástasis coroideas.			los vasos coroideos, En todos los tumores melanocíticos (nevus y melanomas) se observó una banda de alta reflectividad en la coroides anterior y ensombrecimiento posterior, sin visualización de los vasos coroideos ni del borde escleral interno.	metástasis), con menos de 9.0 mm de diámetro y menos de 1.0 mm de grosor. Todos estos tumores fueron indetectables por ultrasonido.
<b>Carol L Shields</b>	Evaluar las características de pequeños melanomas de coroides, utilizando la EDI-OCT, comparándolos con nevus coroideos de similar tamaño.	Heidelberg Spectralis HRA +OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).	37 pacientes con melanoma de coroides		En la EDI-OCT se observó atenuación o ensombrecimiento óptico y adelgazamiento de la coriocapilar en el 100% de los casos.  Se encontró que el grosor medio	Los melanomas presentaron en la OCT: Alargamiento "Shaggy" de los fotorreceptores) en 18 pacientes; así como ausencia o pérdida estructural de los fotorreceptores en 9 casos, del segmento elíptico	Se observó irregularidad de la capa nuclear interna en 3 pacientes, así como también, de la capa plexiforme interna en otros 3 pacientes; otros 3 casos presentaron

				<p>del tumor fue de 1.025 <math>\mu\text{m}</math> medido con la <b>EDI-OCT</b>. Al medirlo con <b>ecografía</b> el grosor medio fue de 2300 <math>\mu\text{m}</math>.</p>	<p>en 24 pacientes. Ausencia de la membrana limitante externa en 16 pacientes, de la capa nuclear externa en 6 y de la capa plexiforme externa en 4 casos.</p>	<p>irregularidad de la capa de células ganglionares y en 2 hubo irregularidad de la capa de fibras nerviosas. También se identificó la presencia de FSR en 34 pacientes (92%), depósito de lipofuscina subretiniana en 35 casos (95%) y edema intrarretiniano en 6 (16%).</p>
--	--	--	--	--	--	---

