

## SECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

# Melanoma cavitado de cuerpo ciliar asociado a melanosis oculodérmica

Ariel Prado-Serrano, Ilka De Obaldia-Faruggia, Leonor Hernández-Salazar

### RESUMEN

La melanosis oculodérmica (nevo de Ota) es un proceso congénito que se caracteriza por hiperpigmentación de epiesclera y úvea, y se asocia con un mayor riesgo para desarrollar un melanoma coroideo, neoplasia intraocular primaria maligna más común en adultos. Los melanomas uveales con formación de cavidades quísticas son poco comunes y pueden llegar a ser suficientemente grandes para detectarse clínica y ecográficamente, siendo considerados por algunos autores como el resultado de necrosis tumoral.

Presentamos el caso de un paciente de 46 años con nevo de Ota en ojo derecho en cuya evaluación oftalmoscópica se encontró una masa en el cuerpo ciliar de tipo quístico documentada mediante fluorangiografía y ultrasonografía, por lo que se integró el diagnóstico de melanoma del cuerpo ciliar y se llevó a cabo enucleación del globo ocular. Los estudios histopatológicos corroboraron el diagnóstico de melanoma de cuerpo ciliar con cavidades quísticas, sin necrosis o diseminación extraocular, sin embargo, tras un periodo de seguimiento de tres años el sujeto desarrolló metástasis hepáticas y esplénicas.

**Palabras clave:** Melanoma uveal, nevo de Ota, melanosis ocular, angiografía retiniana, ultrasonografía, histopatología.

### SUMMARY

Ocular melanocytosis (nevus of Ota) is a congenital condition characterized by melanocytic hyper pigmentation of the episclera and uvea and it is generally accepted that it promotes an increased risk for choroidal melanoma, which is the most common primary intraocular malignant tumour in adults. Small cyst-like cavities within uveal malignant melanomas are very uncommon. These cavities may become large enough to be clinically detectable and have been described by most authors as tumour necrosis.

We report a case of 46 years old patient with a malignant uveal melanoma associated with a nevus of Ota in the right eye. Prominent cavitations were detected with indirect ophthalmoscopy, A/B ultrasonography and fluorescein angiography. Subsequent solid growth of tumour led to the correct diagnosis and a nucleation was done. Histopathologically large, non-necrotic mucoproteinaceous cavities were found within the tumour without necrosis or extra ocular dissemination. After a three-year follow up the patient developed hepatic and splenic metastasis.

**Key words:** Uveal melanoma, nevus of Ota, ocular melanocys, retinal angiography, ultrasonography, histopathology.

### INTRODUCCIÓN

La melanosis oculodérmica (nevo de Ota) es un desorden pigmentario benigno congénito, que afecta comúnmente el área inervada por la primera y segunda división del nervio

*Servicio de Oftalmología. Hospital General de México. (Trabajo presentado en la XX Reunión de la SIDUO, Budapest, Hungría)*

*Correspondencia: Dr. Ariel Prado Serrano. Hospital General de México, Servicio de Oftalmología. Dr. Balmis 144. Doctores, Del Cuauhtemoc, Mexico D.F. Tel. 10350569 o 59996133 exts 1005 y 1006. Mail. ariprase@hotmail.com / ariuiamx@yahoo.com.mx*

trigémico (1), que incluye la úvea, la epiesclera (2, 3) y, en ocasiones, las meninges (4). La asociación con hiperpigmentación de piel de párpados y áreas periorbitarias con melanocitosis ocular se denomina melanosis oculodérmica (5, 6). Ambas usualmente no son heredadas y unilaterales (7, 8) y se ha estimado que afecta a 0.04% de los sujetos de raza blanca (6) aunque se presenta comúnmente en asiáticos y negros del género femenino (9, 10) con una relación de 80:1 (11). El compromiso dérmico único ocurre en 34.5% de los pacientes (12) y la pigmentación ocular (22 a 77% de los casos) es casi siempre ipsolateral (9, 12). Los tejidos

oculares que están involucrados en personas con melanosis oculodérmica son la epiesclera y la coroides, presentándose en iris (82%), conjuntiva (36%) y en el ángulo de la cámara anterior en todos los casos (100%) (2, 13, 14), siendo la asociación de la melanosis oculodérmica con melanoma de coroides excepcional.

Los melanomas oculares son de origen uveal en 85% de los casos, constituyendo el más común de los tumores primarios intraoculares malignos en el adulto (11, 15-18), siendo los melanomas orbitarios primarios muy raros (19, 20). La incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica es de 6 casos por millón de personas por año, con una edad media de 50 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 3:1 y se manifiesta raramente en pacientes mayores de 80 años (11).

Los factores de riesgo, tratamiento y pronóstico del melanoma ocular se encuentran menos definidos que los de los melanomas cutáneos (21), relacionando en numerosos estudios la posibilidad de compromiso ambiental o hereditario hasta en 12% en el caso de los melanomas cutáneos. Para estos se han sugerido alteraciones genéticas en el cromosoma 1 (11, 22) así como pérdida del brazo corto del cromosoma 9 (11, 23), pero en el caso de los melanomas oculares no existe tal certeza (11,16).

El diagnóstico del melanoma uveal se realiza mediante metodología clínica y estudios auxiliares como fluorangiografía y ultrasonido (18), siendo la forma tradicional de tratamiento la enucleación, y más recientemente la crioterapia, braquiterapia, resección local y termoterapia transpupilar, a pesar de lo cual aproximadamente 40% de los pacientes desarrollan metástasis al hígado en los primeros 10 años posteriores al diagnóstico (18, 24).

En el presente trabajo se describe el caso de un sujeto que desarrolló un melanoma cavitado de cuerpo ciliar asociado con nevo de Ota, sometido a enucleación, y cuyo estudio histopatológico reportó un melanoma con cavidades no necróticas formando parte del mismo proceso neoplásico.

## REPORTE DE CASO

Sujeto masculino de 46 años de edad quien acudió a valoración médica refiriendo la presencia de hiperpigmentación del ojo derecho desde el nacimiento con diagnóstico previo de nevo de Ota, el cual fue asintomático hasta el inicio del padecimiento actual mismo que comenzó bruscamente con la percepción de fotopsias y centelleos en el cuadrante nasal inferior del mismo ojo. Su agudeza visual fue de 20/20 en ambos ojos. En el ojo derecho se observó hiperpigmentación ligera en párpado y esclera; en el segmento anterior se encontró conjuntiva normal con pigmento que se concentraba en el cuadrante superotemporal a 5 mm del limbo (figura 1). Las pupilas eran anisocóricas, siendo la derecha más miótica que la contralateral y menos reactiva a la luz y midriáticos. El iris de este globo se encontraba también con mayor cantidad de pigmento y, a la gonioscopia, los ángulos se encontraron abiertos grado III con aumento del pigmento



Fig. 1.

en el cuerpo ciliar derecho. La presión intraocular mediante tonometría por aplanación fue de 20 mm Hg en OD y 16 mm Hg en OI. Biomicroscópicamente se observó una lesión muy pequeña, aparentemente sólida y pigmentada localizada en el cuerpo ciliar entre los meridianos 9 y 11, que incluía la pars plana y se extendía aproximadamente 2 mm posteriores a la ora serrata. El polo posterior en ambos globos oculares fue por completo normal. Se practicó una fluoroscopia directa y una angiografía retiniana con fluoresceína en las que se observó fuga del material de contraste en fases tempranas y mayor captación del mismo por la lesión en fases más avanzadas de los estudios. Se solicitó un estudio sistémico por los servicios de medicina interna y oncología, y tomografía axial computarizada que no fueron llevados a cabo ya que el paciente abandonó su protocolo de estudio, acudiendo a la consulta nuevamente 3 meses después.

En esta ocasión se volvió a examinar el ojo derecho mediante oftalmoscopia indirecta y depresión escleral, evidenciándose que la lesión antes descrita era de tipo quístico, pudiéndose comprimir las paredes y demostrándose transluminación total y uniforme. Se realizó ultrasonografía modo A/B por inmersión (figura 2) en las que se observó, localizada en el cuadrante superior temporal en la región del cuerpo ciliar, una imagen bien limitada con ecogenicidad interna muy baja, aunque al desplazar el transductor al ángulo superotemporal se puso en evidencia una membrana de alta reflectividad que sugirió que la masa no era sólida. En una nueva fluorangiografía fue posible observar vasos superficiales que, localizados en la pared interna de la lesión, se tiñeron en forma similar a los vasos retinianos. En seguimiento ecográfico se determinó que la lesión era acústicamente sólida, por lo que se integró el diagnóstico de probable melanoma realizándose pruebas de funcionamiento hepático, gammagrafía y rastreo óseo con el fin de determinar alteraciones sistémicas, sugiriéndose la enucleación del globo ocular.

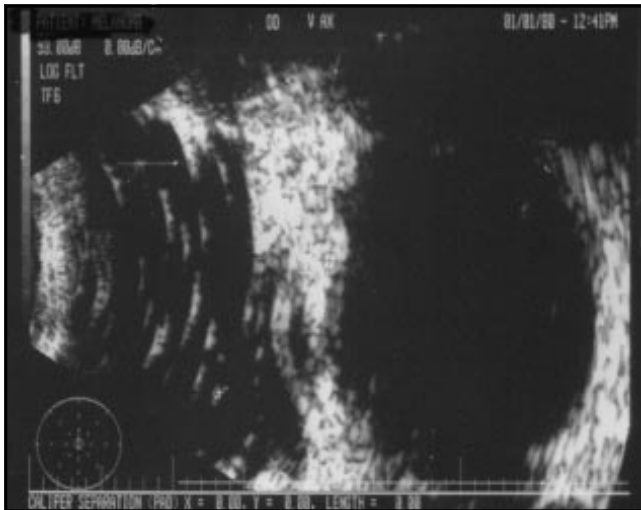


Fig. 2.



Fig. 3.

Nuevamente el paciente abandonó su estudio por 8 meses hasta que, con el desarrollo de proptosis y aumento de pigmentación de la lesión, regresó al hospital donde se llevó a cabo el tratamiento quirúrgico propuesto con el diagnóstico presuntivo de melanoma de cuerpo ciliar asociado con nevo de Ota.

Se realizó estudio patológico y, transcurrido el postoperatorio sin complicaciones, se dio de alta al paciente con seguimiento sistémico por el servicio de oncología por un periodo de tres años al final del cual se presentó hepatoesplenomegalia determinándose por TAC metástasis en bazo e hígado, por lo que se inició quimioterapia sistémica.

### Estudio patológico

#### Descripción macroscópica

La pieza de estudio midió 25.0 mm verticalmente y 24.0 mm anteroposterior con 0.2 mm de nervio óptico adyacente al globo. A la inspección externa se observó un aumento de pigmento en la región perilímbica y episcleral en el cuadrante superotemporal. No se determinó ninguna lesión de masa ni la existencia de vasculatura o vasos centinela en la región episcleral. Con sección oblicua a través de meridianos 10 y 4 se hizo evidente la presencia de una masa temporal localizada en el cuerpo ciliar y coroides, periférica en meridianos de 9 a 11. El tumor midió 9 mm de base de implantación y 2.5 mm de elevación, mostrando en su superficie múltiples cavidades (figura 3) así como un desprendimiento plano de retina adyacente al sitio de implantación del tumor, siendo además muy evidente un aumento muy importante de pigmentación en la esclera, sin extensión extraescleral.

#### Descripción microscópica

Los cortes realizados demostraron una masa biconvexa localizada en coroides anterior y cuerpo ciliar. Dicha masa tumoral se encontraba moderada y difusamente pigmentada. En su superficie interna se observaron múltiples cavidades con puentes de tejido en algunos casos, sin necrosis o he-

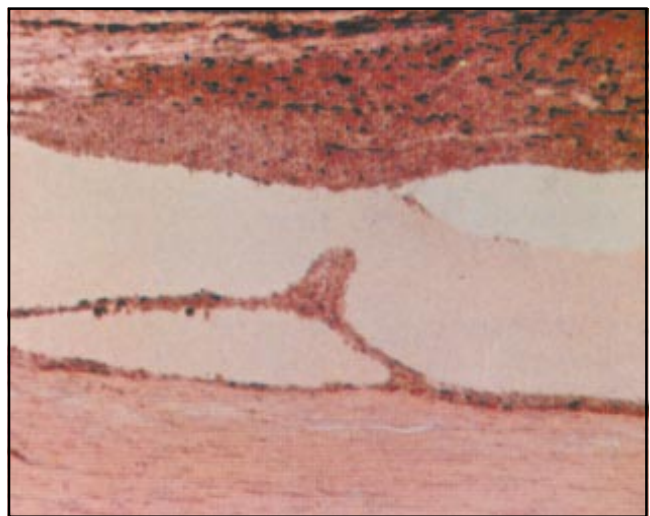


Fig. 4.

morragia (figura 4). Dichas cavidades no tuvieron células endoteliales y contenían material que tiñó en forma positiva con azul alsaciano (figura 5) y leve tinción positiva con PAS (figura 6). Además se encontró un desprendimiento de retina adyacente, con líquido subretiniano con tinción negativa con azul alsaciano (figura 7) y reacción positiva a PAS (figura 8). La masa tumoral estaba compuesta por un patrón cohesivo y nodular y sus células fueron predominantemente epitelioides de pequeño tamaño. La membrana de Bruch, por arriba del tumor, se encontraba intacta sin extensión episcleral. La úvea en su totalidad estaba altamente pigmentada existiendo múltiples melanocitos de forma dendrítica localizados mayormente en la esclera posterior. El nervio óptico se encontró libre de extensión tumoral.

### DISCUSIÓN

En el grupo de tumores intraoculares, el melanoma ocupa un lugar predominante por su frecuencia, gravedad y pro-



Fig. 5.

nóstico tanto visual como vital. La lesión intraocular se localiza en cualquiera de las tres áreas de la úvea: iris, cuerpo ciliar y coroides, siendo la mayoría de estas neoplasias diagnosticadas entre la quinta y sexta décadas de la vida en 45% de los casos (11), con un promedio de edad de 56 años (21) y extraordinaria presentación en la infancia (25). El caso reportado coincidió con la incidencia del grupo etario más afectado. Se sabe que hay condiciones asociadas como la neurofibromatosis tipo 1 (21), el síndrome de nevo displásico y la melanosis oculodérmica que aumentan el riesgo para el desarrollo del melanoma uveal (21, 26, 27), sobre todo en pacientes de raza blanca, habiéndose demostrado que los sujetos con iris claros tienen mayor riesgo (28, 29) de desarrollar estas lesiones. Las bases genéticas del melanoma uveal aún no son precisas existiendo el melanoma uveal familiar, que aunque raro, ha sido reportado (30, 31). Recientes estudios también sugieren una forma poligénica como modo de transmisión de esta patología (32), aunque en este caso no se identificó una historia fami-

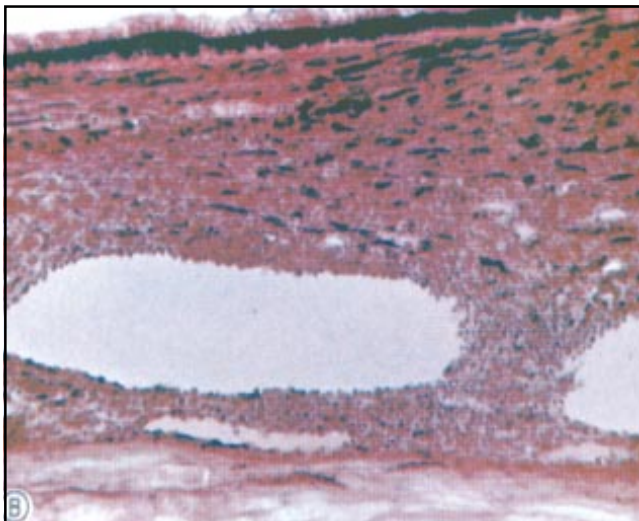


Fig. 6.

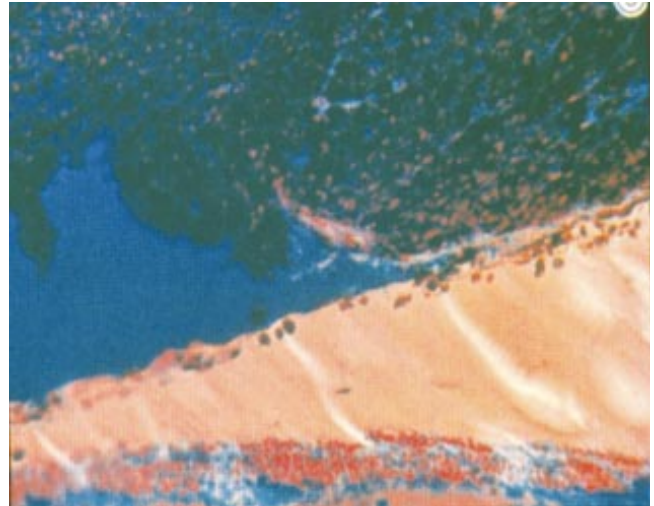


Fig. 7.

liar con antecedentes oncológicos sistémicos, síndrome de nevo displásico ni de melanomas cutáneos, carcinomas de células germinales o patologías asociadas con síndromes como el de Li Fraumein, melanoma mola familiar (32) u otros relacionados a la esfera ocular o paraocular (33, 36).

Los melanomas de cuerpo ciliar presentan una sintomatología tardía y pueden determinar alteraciones en la posición del cristalino con la consecuente disminución de la agudeza visual (24), o glaucoma agudo por obstrucción del ángulo camerular, aunque más frecuentemente la causa del aumento de la presión intraocular (17, 34) es el sangrado de la tumoración en la cámara anterior, no identificado en el caso reportado que ejemplifica características clínicas y patológicas de una neoplasia cuya incidencia es desconocida en la población mexicana.

El diagnóstico en muchas ocasiones puede ser sospechado por el médico ante una pérdida de la función visual o por defectos en el campo visual del paciente y la observación biomicroscópica de una masa iridiana o intraocular, o por la

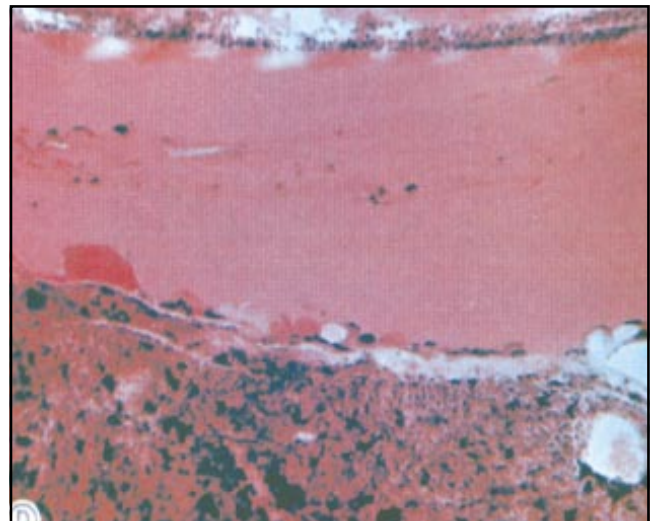


Fig. 8.

existencia de un desplazamiento anómalo de la raíz del iris, siendo la cavitación o formación de quistes en la lesión un proceso poco frecuente que puede determinar problemas en el diagnóstico (34); además se pueden visualizar los llamados vasos epiesclerales ingurgitados localizados en el mismo cuadrante de la lesión tumoral (35).

Este tipo de melanoma fue un tumor unilateral maligno constituido por melanocitos atípicos con patrones de crecimiento de excepcional interés dado que en la exploración clínica inicial se observó una lesión sólida que, dos meses después, cambió al tipo quístico, aunque en el seguimiento nuevamente se determinó su composición sólida.

Mediante la ecografía modo A/B, en este hospital se determinó su naturaleza quística, que en una nueva exploración ecográfica demostró ser de tipo sólido, siendo características típicas del melanoma uveal en la exploración con ultrasonido la reflectividad intermedia o baja, la excavación coroidea y una sombra anaecoica por detrás del tumor, aunque los tumores pequeños menores a 3 mm no pueden ser evaluados con precisión (36).

La angiografía retiniana con fluoresceína se ha empleado tradicionalmente para limitar los bordes de la masa tumoral y su vascularización (11) y, aunque no existen patrones patognomónicos, los hallazgos no sólo dependen de la naturaleza de la lesión sino también de las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina adyacente, siendo la imagen más frecuente la de aspecto apolillado en la que se observa una lesión oscura con puntos hiperfluorescentes o hiperfluorescencia tardía asociada con fuga subretiniana del material de contraste (37) observados en este caso. Actualmente se están desarrollando nuevas pruebas diagnósticas como la fluorescencia endoocular que, basada en la fluorescencia endógena de la esclera, coroides y epitelio pigmentado de la retina, permite la valoración tumoral en base a los tejidos adyacentes (34, 35, 37).

La tomografía axial computarizada es muy útil para el estudio de la extensión extraocular del tumor y, ante la persistencia de duda diagnóstica, la resonancia magnética contrastada con gadolinio aporta una imagen tumoral de gran precisión con la que se puede determinar tamaño y extensión escleral (38).

Tanto los hallazgos clínicos como ecográficos sugieren que la lesión de masa fue cambiando internamente, teniendo un componente quístico estable y uno sólido que aumentó en tamaño por el rápido crecimiento tumoral que fue muy evidente 5 meses después del examen oftalmológico inicial. Dado que se sospechó clínicamente un melanoma y existían resultados de imagen compatibles con dicho diagnóstico, se realizó la enucleación. El dilema diagnóstico inicial no fue la diferenciación entre un nevo y un melanoma, sino su diferenciación entre una lesión quística atípica y una sólida que mostró un rápido crecimiento hasta antes de la enucleación, por lo que pensamos que las características clínicas y ecográficas determinantes de dicha confusión fueron parte del mismo proceso de crecimiento tumoral.

El tratamiento del melanoma de coroides incluye diferentes opciones terapéuticas que dependen de la localiza-

ción tumoral, tamaño, patrón de crecimiento y actividad y son la observación, la fotocoagulación, la radioterapia, la resección local, la enucleación y la exenteración orbitaria (39, 40). En el caso reportado se indicó la enucleación debido a que los aspectos clínico, ecográfico y fluorangiográfico fueron muy sugestivos de un melanoma con rápida evolución, aunados a pérdida de la agudeza visual rápidamente progresiva y ausencia clínica de diseminación tumoral en el momento de la cirugía, no habiéndose reportado buenos resultados con la corneoescleroiridociclectomía en otros estudios (41, 42).

En el estudio histopatológico se demostró un melanoma de cuerpo ciliar sin datos de necrosis, aunque dichos espacios pueden representar cambios degenerativos que terminaran en necrosis. Char y cols. (43) afirman que los espacios así formados son resultado de necrosis y absorción más que de la formación de tejido cicatrizal. En este caso las cavidades fueron multilobuladas con bandas de tejido normal que posiblemente encapsularon dichos espacios, mismos que se encontraron llenos de material mucoproteínico de origen desconocido, lo que no concuerda con otros autores que afirman que cuando estas neoplasias están muy avanzadas y existe necrosis, este evento determina las manifestaciones primarias como endoftalmitis, hemorragia en vítreo, glaucoma secundario o uveítis anterior constituyendo parte de los síndromes enmascarados (44, 45) no hallados en el sujeto reportado.

La variedad morfológica en el presente caso fue de tipo epitelioide, que es el de peor pronóstico, acorde a la clasificación de Callender y Wilder, quienes dividen los melanomas de úvea de acuerdo con la citología y que aquí se mencionan de menor a mayor malignidad: fusiforme A y B, fasciculares, mixtos (fusiformes y epitelioides), variedad necrótica (al no identificar el tipo celular por necrosis masiva del tumor) y, por último, los epitelioides. Esta clasificación es de mucha utilidad ya que establece el pronóstico tomando en cuenta la relación entre el tipo celular y el grado de malignidad, y orienta hacia el tipo de terapéutica. Se ha descrito que la supervivencia a 5 años para pacientes con melanoma tipo epitelioide es de 30% a 43%, y que el pronóstico empeora al incrementar el porcentaje de células epitelioides (21, 22).

El tracto uveal tiene capas altamente vascularizadas que drenan a canales linfáticos por lo que las metástasis primarias se producen por vía hematológica, más comúnmente hacia hígado y pulmón (21). Aunque en el presente caso antes de la enucleación no existían datos de invasión a otros tejidos, e inclusive en el estudio histopatológico la membrana de Bruch y el nervio óptico se encontraban libres de extensión tumoral, se desarrollaron metástasis a hígado y bazo tres años después, lo que coincide con la literatura (44, 46).

Se sabe que 40% de los pacientes con melanoma uveal, luego del diagnóstico y el tratamiento, desarrollan metástasis al hígado en los primeros 10 años (18, 24, 47, 48) por lo que todos estos pacientes deben ser sometidos a examen físico y pruebas complementarias como biometría hemática,

funcionamiento hepático, telerradiografía de tórax y ecografía hepática y esplénica para descartar metástasis. En caso de sospecha de lesión hepática, se debe realizar una tomografía computarizada toracoabdominal, elementos del estudio general de este paciente que se llevaron a cabo difícilmente y en forma incompleta debido a la falta de constancia, cooperación y entendimiento de su padecimiento y tratamiento.

Actualmente se han desarrollado pruebas para la detección de metástasis subclínicas como la inmunocintigrafía (49, 50), que consiste en el estudio de la biodistribución de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales (51). También se emplea para el estudio de melanocitos circulantes la amplificación de la reacción en cadenas de polimerasa transcriptasa inversa mediante la cual se amplifica el gen de la tirosinasa presente en los melanocitos (46, 52).

El pronóstico vital de los melanomas uveales es, en general, malo con una mortalidad debida a metástasis que se aproxima 50% en 15 años (53, 54), lo que parece excesivo en población mexicana y de la cual no existe información estadística, estando determinado por elementos raciales específicos, tipo celular, tamaño de la lesión, localización, extensión a nervio óptico o extraescleral, necrosis, infiltración linfocítica, patrón de neovascularización, morfología nuclear, ploidía de DNA y niveles de anticuerpos monoclonales PC-10. La necrosis tumoral, indicativa de rápido crecimiento tumoral determinante de las características nosológicas, y su asociación al tipo epitelioides en el caso reportado determinan un pronóstico vital muy malo a corto plazo, demostrado por las metástasis encontradas en el seguimiento llevado a cabo por el servicio de oncología.

La historia natural del melanoma de coroides es poco conocida dado que hasta hace poco tiempo todos los pacientes con este diagnóstico eran sometidos a enucleación, evento quirúrgico que es frecuente cuando se realiza un diagnóstico tardío.

Además de la escasa información médica y estadística nacional en lo general, así como la prevaencia de esta patología en un país con una amplia variedad genética, étnica, nutricional y poblacional en lo particular, existe un pobre conocimiento del comportamiento clínico inherente y variables pronósticas de casos como éste, con una lesión pigmentada como el nevo de Ota asociada con un melanoma de cuerpo ciliar, siendo éste el primer reporte encontrado en la literatura oftalmológica mexicana.

**Agradecimientos:** Al Dr. Dennis Pilkey PhD, Professor of clinical ophthalmology, Dalhousie University at the Halifax Infirmary General Hospital, Nova Scotia, Canada, por la descripción y preparación del material patológico de este trabajo.

## REFERENCIAS

- Bhurpendra CKP, Conleth AE, Richard WL y col.: Cutaneous malignant melanoma and oculodermal melanocytosis: Report of a case and review of the literature, *J A Academy of Dermatol*, 1998; 38:862-365.
- Gonder JR, Shields JA, Albert DM y col. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmol*, 1982; 89:953-960.
- Zimmerman LE. Melanocyte, melanocytic nevi and melanocytoma. *Invest Ophthalmol*, 1965; 4:11-41.
- Fitzpatrick TB, Zeller R, Kukita A, Kitamura H. Ocular and dermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol*, 1956; 56: 830-832.
- Ota M, Tanino H. Nevus Fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris. *Tokyo Med J*, 1939; 63:1243-1245.
- Gutpa GP, Gangwar DN. Naevus of Ota. *Br J Ophthalmol*, 1965; 49:364-368.
- Cowan TH, Balistocky M: The nevus of Ota or oculodermal melanocytosis; the ocular changes. *Arch Ophthalmol*, 1961; 65:483-492.
- Stafford WR. Congenital melanosis oculi. Report of a case. *Arch Ophthalmol*, 1962; 68: 738-741.
- Hidano A, Kajima H, Ikeda S y col. Natural history of nevus of Ota. *Arch Dermatol*, 1967; 95:187-195.
- Yoshida K. Nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris. *Tohoku J Exp Med*, 1952; 55:34-43.
- Lara S, Prado A, Benitez A. Melanoma Maligno de Coroides: estudio clínico, diagnóstico y controversias en su tratamiento. *Rev Mex Oftalmol*, 1995; 69:139-146.
- Teekhasaene C, Rith R, Rutnin U y col. Ocular findings in oculodermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108:1114-1207.
- Hulke JW. A series of cases of carcinoma of the eyeball. *Royal London Ophthalmic Hosp Rep*, 1861; 3:279-286.
- Gonder JR, Shields JA, Albert DM. Malignant melanoma of the choroid associated with oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*, 1981; 88:372-376.
- Murphy SF, Mahl CF, Bloom SF. Choroidal Malignant Melanoma. *Optom Clin*, 1993; 3:63-77.
- Young LH, Kathleen ME, Walsh MS, Gragoudas ES. Familial uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 1994; 117:516-520.
- Strickland D, Lee JA: Melanomas of eye: stability of rates. *AM J Epidemiol*, 1981; 113:700-702.
- Shields, J.A.; Shields, C.L.; Donoso, L.A.: Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1991;36:161-95
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer data base report on cutaneous and non cutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*, 1998; 83:1664-1678.
- Dutton JJ, Anderson RL, Schelper RL y col. Orbital malignant melanoma and oculodermal melanocytosis: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmol*, 1984; 91:497-507.
- Grin JM, Grant-Kels JM, Canon MG y col. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J A Academy of Dermatol*, 1998; 38:716-730.
- Shields JA, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino VB. Hepatic metastases and orbital recurrence of uveal melanoma after 42 years. *Am J Ophthalmol*, 1985; 666-672.
- Paul EV, Parnell BC, Fraker M. Prognosis of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin*, 1962; 2:387.
- Sing AD, Rundle PA, Rennie IG. Uveal melanoma: Williams, Evidence-Based Oncology. 2003:581-585.
- Stanford DG, Hart R, Thompson JF. Ocular melanoma in childhood. *Aust N Z J Surg*, 1993; 63:729-731.

26. Singh AD, Shields CL, Shields JA y col. Bilateral primary uveal melanoma: Bad luck or bad genes. *Ophthalmol*, 1996; 103:256-262.
27. Specht CS, Smith TW. Uveal malignant melanoma and von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Cancer*, 1988; 62:812-817.
28. Tucker MA, Shields JA, Hartge P y col. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med*, 1985; 313:789-792.
29. Holly EA, Aston D, Char DH y col. Uveal melanomas in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res*, 1990; 50:5773-5777.
30. Singh AD, Wang MX, Donoso LA y col. Familiar uveal melanoma III. *Arch Ophthalmol.*, 1996; 114:1101-1104.
31. Canning CR, Hugerford J. Familiar uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 1988; 72:241-243.
32. Singh AD, Wang MX, Donoso LA y col. Genetic aspects of uveal melanoma: a brief review. *Semin Oncol*, 1996; 23:768-772.
33. Sing A, Shields D, De Potter P y cols. Familial uveal melanoma: Clinical observation on 56 patients . *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:392-399.
34. Blodi F. Ocular melanocytosis and melanoma. *Am J Ophthalmol*, 1985; 80: 89-395.
35. Frezzotti R, Guerra R, Dragoni G, Bonanni P. Malignant melanoma of the choroids in a case of nevus de Ota. *Br J Ophthalmol*, 1968; 52:922-924.
36. Rummelt V, Folberg R, Rummelt V. Microcirculation architecture of melanocytic nevi and malignant melanoma of the ciliary body and choroid. *Ophthalmol*, 1994; 101:123-129.
37. Santosh G, Shields C, Arun D y cols. Two discrete choroidal melanomas in an eye with ocular melanocytosis. *Surv Ophthalmol*, 2002; 47:36-41.
38. Tappin M, Parsons M, Sisley K y cols. Two cases of double melanoma of the uvea. *Eye*, 1996; 10:600-602.
39. Kennedy R. Cystic malignant melanomas of the uveal tract. *Ophthalmology*, 1948; 31:159-167.
40. Graham B, Duane T. Ocular Melanoma. *Am J Ophthalmol*, 1990; 90:728-730.
41. Laquis S, Freeman J, Fleming M y cols. A rapidly growing choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 2002; 133:580-581.
42. Peter W, Damato E. Consecutive choroidal melanoma in the same eye of a patient. *Am J Ophthalmol*, 2003; 135:228-229.
43. Char D, Stone R, Irvine A. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 1990; 89:223-230.
44. Goldberg R, Rootman J, Cline A. Tumors metastatic to the orbit: A changing picture. *Surv Ophthalmol*, 1990; 35:1-24.
45. Chan W, Kwok A, Liu E y cols. Hemorrhagic complication in an unsuspected choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137:574-577.
46. Peter W, Paul S, Damato B. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 2004; 111:154-160.
47. Donoso L, Folberg R, Naidis R. Metastatic uveal melanoma. Hepatic metastasis identified by hybridoma secreted monoclonal antibody Mab8 1 H. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103:799-801.
48. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P y col. Screening form metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*, 1999; 85:1151-1159.
49. Robertson D. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2003; 136:161-170.
50. Roy P, Schaeffer M. Nevus of Ota and choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol*, 1997; 12: 130-140.
51. Gonder J, Shields J, Shields C. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*, 2002; 89:953-960.
52. Consensus Statement. Diagnosis and treatment of early melanoma: NIH Consensus Development Conference, January 27-29, 1992. *JAMA*, 1992; 268-1314-1319.
53. Stratstratma B, West Diener M, Caldwell R. Mortality after deferral treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2003; 136:47-54.
54. Nicholas M, Geeta K, Duffy M y cols. Late orbital recurrence of a choroidal melanoma following internal resection: Report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 1999; 118:148-152.

**Cita histórica:**

En 1885, **Stanislaff Maklakoff**, originario de San Petersburgo, diseñó el primer tonómetro de aplanación práctico. (*Maklakoff S. L'ophthalmotonometrie. Arch Ophthalmol 4:159, 1885.*)