

Relación entre atrofia ocular y actividad tumoral tras melfalán intravítreo

Ocular globe atrophy after intravitreal melphalan doesn't preclude tumoral activity

M. Roca-Cabau¹, J. Peralta², E. Ruiz³, O. D'anna², A. López-Vazquez²

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. ²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Correspondencia:

Mireia Roca-Cabau

E-mail: Mireia.roca.cabau@gmail.com

Resumen

Introducción: Las tasas de enucleación en pacientes con retinoblastoma han disminuido en la última década gracias a nuevos tratamientos como la quimioterapia intraarterial (QIA) e intravítrea (IV), que permiten una mayor preservación del globo ocular. Es por ello que la enucleación es poco frecuente en la actualidad, por lo que los hallazgos anatomopatológicos producidos por estos tratamientos son de gran interés.

Caso clínico: Se exponen los resultados anatomopatológicos de un ojo con retinoblastoma enucleado con diagnóstico clínico de coriorretinopatía tras melfalán IV.

La paciente presentaba un retinoblastoma bilateral, que fue tratado con QIA y melfalán IV (20ug/0,1ml). La enucleación fue necesaria tras la aparición de coriorretinopatía por melfalán con atrofia difusa de coroides y retina, y finalmente un hifema y atrofia ocular que no permitían la visualización directa del tumor.

Conclusiones: Son necesarios más datos para determinar los efectos histológicos de estos tratamientos, ya que debido a la disminución del número de enucleaciones cada caso aporta nueva información. Debido al riesgo de actividad tumoral persistente, se recomienda enucleación en casos donde no sea posible la visualización del fondo de ojo, pese a inactividad tumoral previa o atrofia ocular.

Palabras clave: Retinoblastoma. Quimioterapia intraarterial. Melfalán.

Resum

Introducció: Les xifres d'enucleació en pacients amb retinoblastoma han disminuït en l'última dècada gràcies als nous tractaments com la quimioteràpia intraarterial (QIA) i intravítrea (IV), que permeten una major preservació del globus ocular. Com a resultat, els canvis anatomopatològics produïts per aquests tractaments són de gran interès.

Cas clínic: S'exposen els resultats anatomopatològics d'un ull amb retinoblastoma diagnosticat de coriorretinopatía per melfalán IV. La pacient presentava un retinoblastoma bilateral tractat amb QIA i melfalán IV (20ug/0,1ml). L'enucleació va ser necessària al aparèixer una coriorretinopatía per melfalán amb atrofia difusa de coroides i retina, i finalment un hifema i atrofia ocular que no permetia valorar el fons d'ull.

Conclusions: Són necessàries més dades per determinar els efectes anatomopatològics d'aquests tractaments, ja que degut a les poques enucleacions cada cas aporta nova informació. Degut al risc d'activitat tumoral persistent, es recomana l'enucleació en casos on no es pugui visualitzar el fons d'ull, inclús en pacients que presentin inactivitat tumoral prèvia o atrofía ocular.

Paraules clau: Retinoblastoma. Quimioteràpia intraarterial. Melfalán.

Abstract

Introduction: The rate of enucleation in patients with retinoblastoma has decreased in the last decade due to new treatment modalities like intraarterial chemotherapy (IAC) and intravitreal melphalan (IV). As a result, the tissue modification produced by these new treatments remain unknown.

Case report: The patient presented a choroidopathy induced by melphalan with diffuse atrophy of retina and choroid. Secondary enucleation was needed after fundus loss due to hyphema and ocular atrophy. This report exposes the histopathological results after IAC and intravitreal melphalan (20ug/0.1ml).

Conclusions: More histopathological analysis is needed to determine the tissue effects after these treatments. We recommend enucleation in cases with fundus view loss and globe atrophy, due to the risk of persistent tumor activity.

Key words: Retinoblastoma. Intraarterial chemotherapy. Melphalan.

Introducción

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la infancia, con una incidencia de 1 de cada 20000 recién nacidos y puede ser letal sin tratamiento¹. El objetivo principal del tratamiento es la supervivencia del paciente, seguido de la preservación del globo ocular y la visión. Las tasas de enucleación en pacientes con retinoblastoma han disminuido drásticamente en la última década debido a las nuevas modalidades terapéuticas².

La quimioterapia intraarterial (QIA) está cogiendo peso como primera línea de tratamiento para el retinoblastoma intraocular, incluso en estadios avanzados que anteriormente se hubieran enucleado³. Por otra parte, el uso de melfalán intravítreo (IV) está indicado en el tratamiento de las siembras vítreas⁴, donde la QIA no resulta tan efectiva. Sin embargo, se deben conocer los posibles efectos secundarios por su relevancia. Se han descrito significantes efectos secundarios debidos al melfalán⁵. La retinopatía por melfalán, conocida también como retinopatía en sal y pimienta, es una coriorretinopatía irreversible que debuta con hemorragias intraretinianas para luego evolucionar a una atrofia retiniana y de la coriocapilar⁶.

Debido a la eficacia de estos nuevos tratamientos, las tasas de enucleación han disminuido drásticamente, por lo que existen pocos casos que describan los cambios anatomopatológicos producidos tras estas nuevas terapias. Respecto al efecto de la QIA, en 2011 Eagle *et al.* describe atrofia isquémica de las capas externas de la retina y coroides tras QIA⁷. En 5 de los 8 casos se observó material birrefringente intravascular en los vasos ocluidos, simulando una respuesta inflamatoria granulomatosa. Un efecto común descrito tras la QIA es la trombosis de los vasos sanguíneos a distintos niveles como las arterias ciliares, canales esclerales, vasos coroideos pequeños o arteria central de la retina⁷. Por el contrario, no existen descripciones histológicas de la retinopatía causada por melfalán.

Es por este motivo que la descripción histopatológica de este caso con coriorretinopatía por melfalán IV resulta relevante.

Caso clínico

Presentamos el caso de un niña de 14 meses derivada a nuestro centro presentando leucocoria y estrabismo. Tras la exploración, se realizó el diagnóstico de retinoblastoma bilateral. El ojo derecho

(OD) presentaba un tumor endofítico dependiente de retina nasal con siembras vítreas diseminadas, grupo D3 según la Clasificación internacional del Retinoblastoma (ICRB). En el ojo izquierdo (OI) se describieron dos tumores pequeños, clasificándolo como grupo B (ICRB). En estos casos se realiza un análisis genético, que mostró mutación en el exón 14 del gen RB1.

El tratamiento inicial consistió en quimioterapia sistémica (QS) que asoció tratamiento local con termoterapia en el OI. Tras 4 ciclos de QS no se observaron cambios significativos en el OD por lo que se decidió realizar tres ciclos de QIA con melfalán 4 mg, topotecan 20 mg y carboplatino 40 mg. Tras la QIA se observó una regresión tipo 1 con atrofia peritumoral, hiperpigmentación del EPR y un pliegue retiniano debido a la disminución del tamaño tumoral (Figura 1). Pese a la regresión del tumor principal, persistían siembras vítreas activas por lo que se decidió tratamiento adyuvante con melfalán IV (20 ug/0,1 ml). Tras dos inyecciones hubo una regresión completa de las siembras vítreas, sin embargo, se observaron cambios sugestivos de coriorretinopatía por melfalán severa (Figura 2).

Se realizó seguimiento mensual mediante fundoscopia y análisis citopatológico de humor acuso que no mostró actividad tumoral. A los 6 meses tras el inicio de la coriorretinopatía por melfalán, presentó hifema e hipotonía que impedía la visualización del fondo de ojo. Debido a la imposibilidad de valorar el tumor se decidió, juntamente con los padres, la enucleación del OD. En cuanto al análisis histopatológico, el ojo enucleado presentaba una hemorragia en cámara anterior, además la mayor parte del tumor presentaba signos de actividad con áreas bien diferenciadas y formación de rosetas (Figura 3). En la coroides se observó una importante proliferación vascular, que se muestra en la Figura 4. La única capa retiniana preservada parcialmente fue el EPR (Figura 5). En esta pieza no se observaron trombos intraarteriales calcificados ni cuerpos extraños, tampoco infiltración del nervio óptico ni invasión coroidea.

Discusión

En el caso clínico presentado, se muestran los cambios histopatológicos en un ojo con coriorretinopatía tras melfalán IV. Esta información es importante para una mejor comprensión de los efectos secundarios de estos nuevos tratamientos en los tejidos oculares, así como las posibles complicaciones.

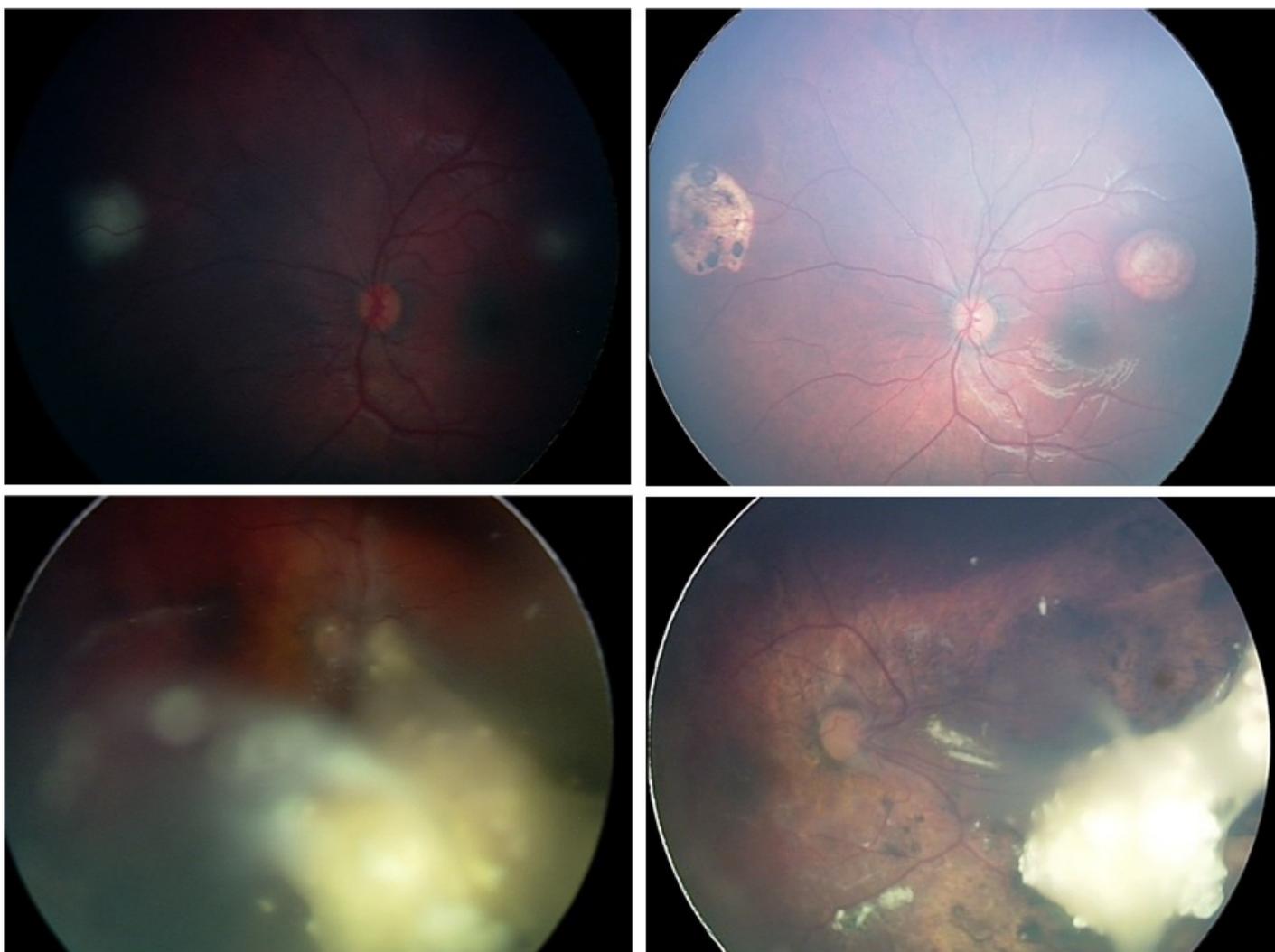


Figura 1. Las dos retinografías superiores muestran la regresión tumoral en ojo izquierdo tras termoterapia. En las dos inferiores se puede observar la regresión tras tres ciclos de quimioterapia intraarterial en OD.

La vasculopatía oclusiva coroidea es un posible efecto secundario de la QIA, que sin embargo no presenta nuestro paciente. Según otras publicaciones, la vasculopatía oclusiva coroidea produce la trombosis de los vasos ciliares e isquemia de la retina externa y coroides⁷.

En nuestra paciente la corioretinopatía debutó tras la inyección de melfalán, ya que el fondo de ojo empezó a presentar un aspecto en sal y pimienta con atrofia difusa de coroides y retina. La pieza de anatomía patológica muestra una gran resistencia del EPR al melfalán a pesar de la corioretinopatía, se observa una destrucción

retiniana de todas las capas menos el EPR (Figura 5). Así como una proliferación vascular coroidea similar al engrosamiento coroideo observado en los ojos preptisicos⁸ (Figura 4). En la pieza también encontramos áreas grandes y bien diferenciadas de rosetas, siendo estas signos de actividad tumoral pese a los tratamientos recibidos y a la *ptisis bulbi* (Figura 3).

El sangrado de cámara anterior podría deberse a la retinopatía coroidea proliferativa o a la actividad tumoral, si bien se han descrito hemorragias vítreas a consecuencia del melfalán sin actividad tumoral⁹.

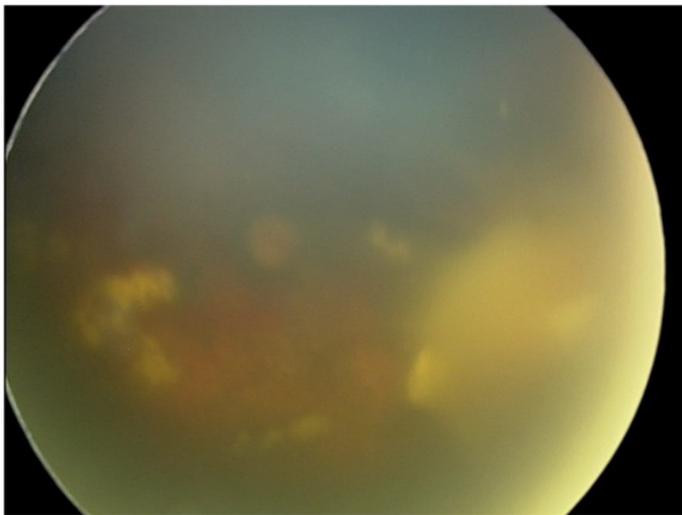


Figura 2. Corioretinopatía por melfalán severa con dificultad para la visualización del tumor.

¿Es la *ptisis bulbi* sinónimo de inactivación tumoral? Existen casos publicados de ptisis asociado a regresión espontánea del tumor¹⁰. Una teoría que podría explicar esta regresión es la vascularización insuficiente en tumores con un crecimiento muy rápido que induce necrosis y posteriormente regresión. Pese a estos casos publicados, en nuestra paciente la atrofia estaba asociada con tumor activo, descrito también por Taha *et al.* and Kashyap *et al.*^{8,11}. En estos casos dónde no se puede visualizar el tumor directamente, se ha discutido la opción de seguimiento mediante RMN, sin embargo, la RMN tiene limitaciones para predecir la infiltración microscópica, por lo que no se considera de elección para el seguimiento en estos casos¹².

La citología de humor acuso fue negativa para células tumorales. Un resultado negativo no excluye actividad tumoral ya que las muestras son generalmente pequeñas, lo que resulta en una

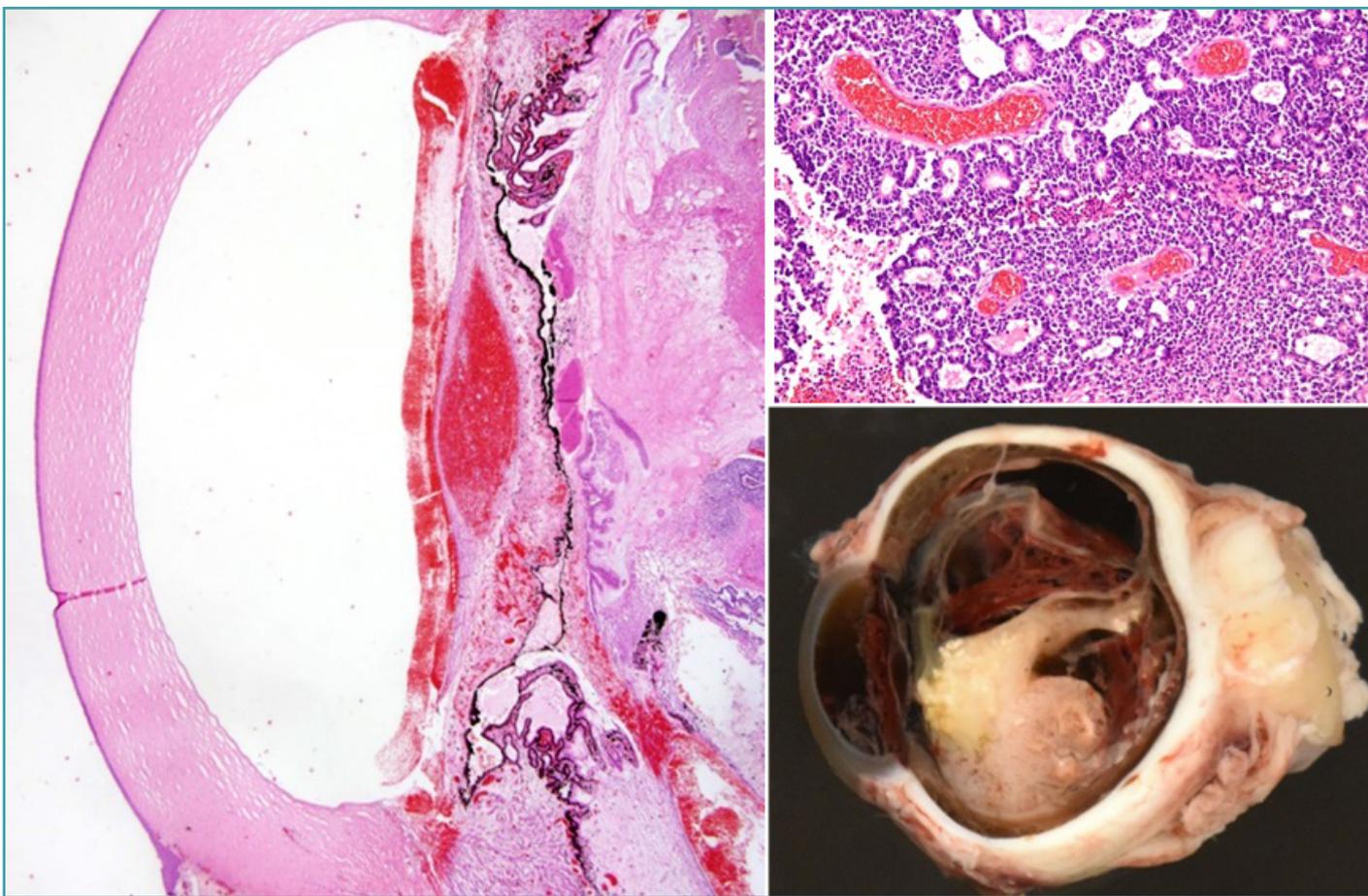


Figura 3. Hematoxilina-eosina, magnificación original 2X. Las imágenes inferior e izquierda muestran un corte sagital del ojo enucleado dónde se puede observar una gran hemorragia en la cámara anterior. La mayor parte del tumor es viable, podemos observar en la imagen superior amplias áreas bien diferenciadas con formación de rosetas.

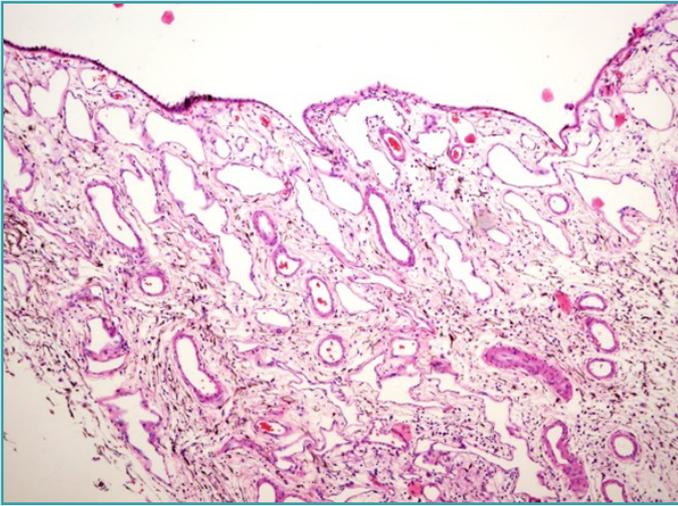


Figura 4. Hematoxilina-eosina, magnificación original 10X. En esta imagen se puede observar la coroides con una marcada proliferación vascular.

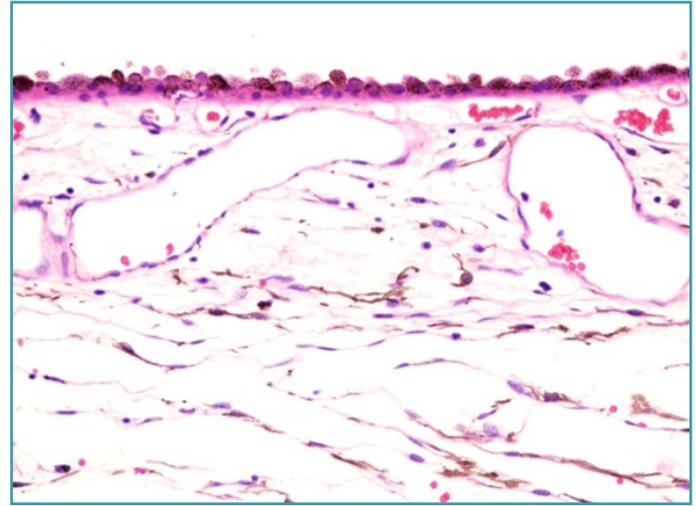


Figura 5. Hematoxilina-eosina, magnificación original 20X. El epitelio pigmentario de la retina es la única capa preservada en algunas zonas.

tasa alta de falsos negativos. Recientemente se está empezando a utilizar la biopsia líquida¹³, se usa el humor acuoso para evaluar la presencia de células tumorales o DNA libre. La detección de células tumorales circulantes mediante biopsia líquida puede ser extremadamente útil para el diagnóstico y monitorización de estos pacientes, podría ser una opción en un futuro.

Conclusiones

Los nuevos tratamientos han disminuido las tasas de enucleación, pero en los casos dónde sea necesaria es de vital importancia el correcto estudio de la muestra anatomopatológica para entender los cambios tisulares tras estos tratamientos y los posibles efectos secundarios. La coriorretinopatía por melfalán IV es un efecto secundario grave que debe tenerse en cuenta al optar por estos tratamientos.

Finalmente, siempre debemos tener presente que el retinoblastoma es un tumor maligno y que el principal objetivo es la supervivencia del paciente. Por tanto, en aquellos casos en los que no se pueda asegurar la regresión tumoral por dificultad o imposibilidad de valorar el fondo de ojo se debe sospechar actividad, dado que la presencia de atrofia no excluye actividad tumoral. No debemos dejar que la atrofia nos engañe.

Conflicto de interés

No existen conflicto de intereses ni se han aceptado fuentes de financiación.

Bibliografía

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, *et al.* Retinoblastoma. *The Lancet.* 2012;379(9824):1436-46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9
2. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, *et al.* Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina.* 2013;33(10):2103-9. doi:10.1097/IAE.0b013e318295f783
3. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian journal of ophthalmology.* 2019;67(6):740-54. doi:10.4103/ijo.IJO_866_19
4. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmology.* 2014;132(3):319-25. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7666
5. Francis JH, Brodie SE, Marr B, Zabor EC, Mondesire-Crump I, Abramson DH. Efficacy and Toxicity of Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Ophthalmology.* 2017;124(4):488-95. doi:10.1016/j.ophtha.2016.12.015
6. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, *et al.* Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without

- compromising the state of metastatic grace."Alive, with good vision and no comorbidity." *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019;(May). doi:10.1016/j.preteyeres.2019.05.005
7. Eagle RC, Shields CL, Bianciotto C, Jabbour P, Shields JA. Histopathologic observations after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(11):1416-21. doi:10.1001/archophthalmol.2011.223
 8. Taha H, Amer HZ, El-Zomor H, *et al*. Phthisis bulbi: clinical and pathologic findings in retinoblastoma. *Fetal and pediatric pathology*. 2015;34(3):176-84. doi:10.3109/15513815.2015.1014951
 9. Abramson DH, Ji X, Francis JH, Catalanotti F, Brodie SE, Habib L. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: Expanded use beyond intravitreal seeds. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(4):488-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312037
 10. Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Spontaneous regression of bilateral retinoblastoma. *The British journal of ophthalmology*. 1982;66(11):685-690. doi:10.1136/bjo.66.11.685
 11. Kashyap S, Meel R, Pushker N, *et al*. Phthisis bulbi in retinoblastoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2011;39(2):105-10. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02426.x
 12. Cui Y, Luo R, Wang R, *et al*. Correlation between conventional MR imaging combined with diffusion-weighted imaging and histopathologic findings in eyes primarily enucleated for advanced retinoblastoma: a retrospective study. *European radiology*. 2018;28(2):620-9. doi:10.1007/s00330-017-4993-7
 13. Berry JL, Xu L, Polski A, *et al*. Aqueous Humor Is Superior to Blood as a Liquid Biopsy for Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2020;127(4):552-4. doi:10.1016/j.ophtha.2019.10.026