

CAPÍTULO

5.3

Tumores astrocíticos de la retina

Valentina Bilbao Malavé, Daniel Lorenzo Parra, Luis Arias Barquet,
Josep Grau Verges

Los tumores astrocíticos son neoplasias benignas derivadas de uno de los tipos de células macrogliales de la retina humana madura, los astrocitos. Estas células se forman en el sistema nervioso central y posteriormente migran a lo largo del nervio óptico en desarrollo hasta entrar en la retina, de aquí que la localización típica de los tumores astrocíticos sea la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina (1).

Clásicamente se distinguen tres tipos clínicos de tumores astrocíticos: (I) el hamartoma astrocítico de la retina, (II) el astrocitoma «adquirido» de la retina y (III) la presunta proliferación circunscrita solitaria de los astrocitos retinianos (PPCSAR). Además, en los últimos años se han descritos nuevas variantes como el hamartoma astrocítico retiniano reactivo (conocido previamente como tumor vasoproliferativo). Estudios histopatológicos recientes han demostrado que este tumor está formado predominantemente por células gliales y carece de proliferaciones microvasculares exuberantes de células endoteliales u otros elementos vasculares que lleven a calificarla principalmente de «vasoproliferativa», por lo que este componente vascular podría estar ejerciendo un papel únicamente de soporte. A pesar de estos hallazgos, también existe la posibilidad de que las lesiones actuales fuesen inicialmente de naturaleza vascular, pero que con el paso del tiempo y el crecimiento progresivo el reclutamiento de astrocitos fibrosos reactivos resultara en una dilución de la microvascularidad (2). Por este motivo, este tipo de tumor no será tratado en este capítulo sino en el correspondiente a tumores vasculares de la retina.

HAMARTOMA ASTROCÍTICO DE LA RETINA Y EL NERVIO ÓPTICO

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Los hamartoma astrocíticos son tumores benignos de la retina o de la cabeza del nervio óptico compuestos por células gliales, predominantemente astrocitos, que con frecuencia suelen aparecer en pacientes jóvenes en el contexto del complejo de esclerosis tuberosa (CET) (enfermedad de Bourneville), pero que también pueden encontrarse en asociación con otras enfermedades sistémicas como la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de von Recklinghausen) u oculares como la retinitis pigmentaria o la enfermedad de Stargardt. Se cree que son congénitos en la mayoría de los casos, pero pueden manifestarse clínicamente después del nacimiento, usualmente en las primeras décadas de la vida (3).

Los hamartomas astrocíticos de la retina se observan en aproximadamente la mitad de los pacientes con CET y cuando están presentes son bilaterales en cerca de la mitad de los casos y múltiples en cerca de un tercio de los pacientes (4). En algunos pacientes sólo es posible evidenciar un tumor retiniano solitario sin hallazgos adicionales de CET, sin embargo aún no se ha podido determinar si estos casos se tratan de una entidad independiente, la primera manifestación clínica, una forma frustrada o una expresión parcial del CET (5).

Patogenia

El CET tiene un patrón de herencia autosómico dominante y el análisis genético ha identificado

dos variantes distintas que resultan de mutaciones en el cromosoma 9q34 del gen *TSC1* y en el cromosoma 16p13 del gen *TSC2*. Aunque ambos son genes supresores de tumores, las mutaciones en el gen *TSC2* son más frecuentes en los pacientes con hamartoma astrocítico de la retina (6).

Un hamartoma es un sobrecrecimiento desorganizado de células benignas dentro de su tejido nativo. Ha sido postulado que los hamartomas astrocíticos asociados al CET surgen de glioneurocitos indiferenciados durante el desarrollo embrionario de la retina. Desde el punto de vista histopatológico están compuestos por astrocitos fibrosos y alargados con núcleos pequeños y procesos citoplasmáticos entrelazados. También pueden encontrarse focos de calcificación, grandes células astrocíticas pleomórficas y vasos sanguíneos, mientras que las figuras mitóticas son extremadamente raras (3).

Clínica

Los pacientes suelen estar asintomáticos desde el punto de vista visual y los hamartomas astrocíticos se detectan a menudo de forma incidental o como parte del cribado del CET (6). La mayoría permanecen estables en el tiempo y no causan complicaciones por lo que tienen un excelente pronóstico visual, tampoco se ha reportado que experimenten transformación maligna y no tienen tendencia a metastatizar. Los casos con afectación de la mácula o el nervio óptico pueden presentar alteraciones visuales, al igual que los raros casos de crecimiento progresivo del tumor asociado a necrosis degenerativa (7-9).

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y puede hacerse mediante el examen del polo posterior junto con el screening de manifestaciones del CET (6). Los hamartomas astrocíticos pueden presentar una gran variabilidad clínica, se han reconocido tres tipos básicos basados en la apariencia de las lesiones en el polo posterior con oftalmoscopia indirecta (1): tumores no calcificados: lesiones gris-amarillentas, relativamente planas, lisas, no calcificadas y semitranslúcidas (fig. 1A)(2); tumores calcificados: lesiones grandes, elevadas, nodulares y calcificadas con una forma que se asemeja a una mora (fig. 2A); y tumo-

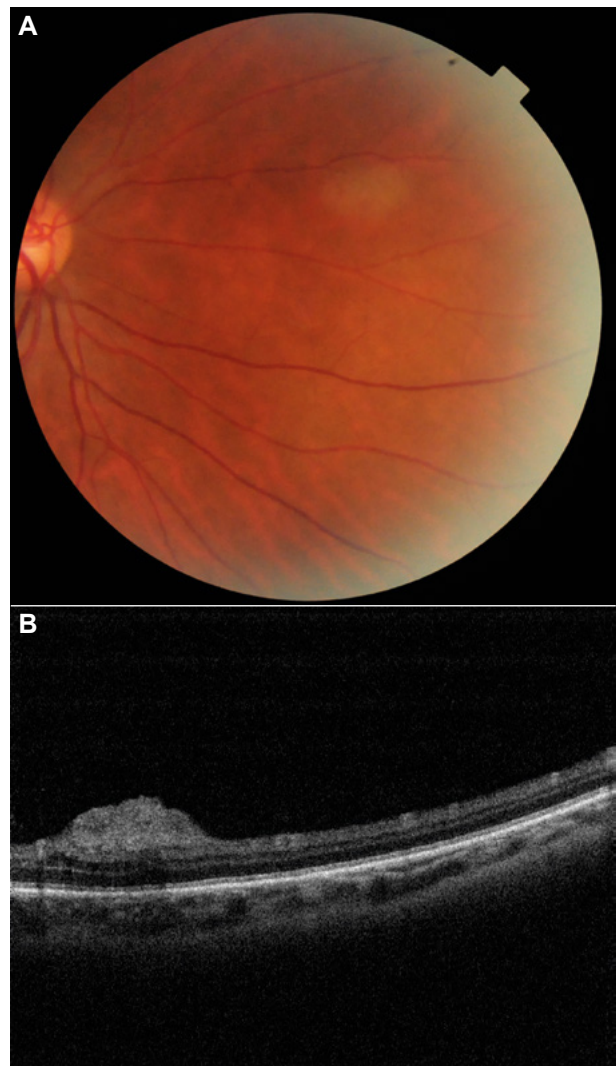


Fig. 1: Hamartoma astrocítico retiniano no calcificado.

A. Retinografía de un paciente asintomático de 43 años con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa, que en una exploración de cribado ocular de fondo de ojo presenta de manera bilateral esta lesión plana, gris-amarillenta, semitranslúcida, de bordes mal definidos, sin calcificaciones. **B.** En la SS-OCT la lesión se visualiza como una masa hiperreflectiva, plana, de forma ovalada dentro de la capa de fibras nerviosas, la retina subyacente es completamente normal.

res mixtos (3): lesión con una calcificación central y apariencia semi translúcida en la periferia (3). El primer tipo es el más común, seguido por el segundo y el tercero. A pesar de que las lesiones suelen permanecer estables ocasionalmente se ha visto cómo tumores semitranslúcidos experimentan un crecimiento gradual y adquieren un color blanquecino más denso y calcificaciones multinodulares, especialmente en pacientes jóvenes. Los tres tipos morfológicos pueden verse en un mismo paciente (4).

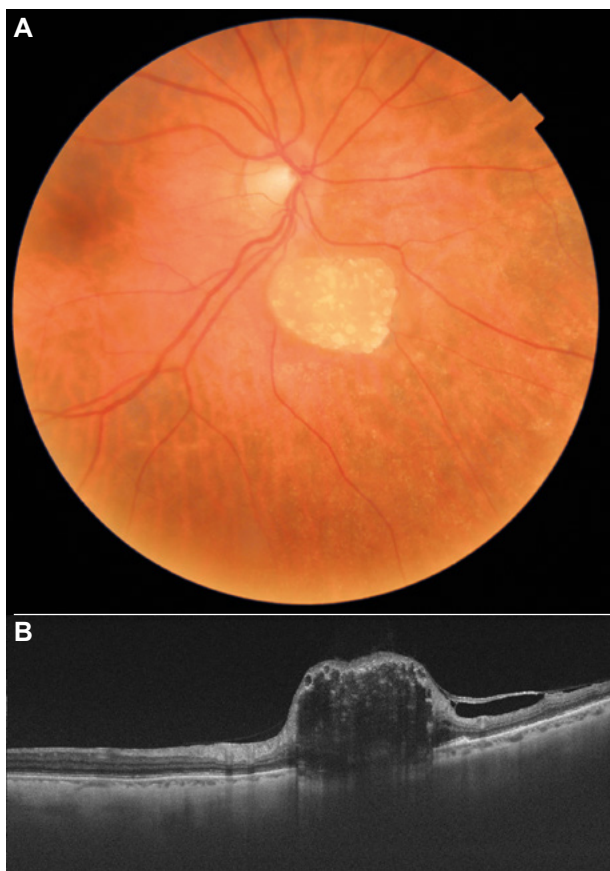


Fig. 2: Hamartoma astrocítico retiniano calcificado

Caso 1. **A.** Retinografía de una paciente asintomática de 63 años, sin diagnóstico conocido de complejo de esclerosis tuberosa, que fue referida por el hallazgo casual de esta lesión elevada blanco-amarillenta, con esférulas amarillas brillantes de calcificación y con aspecto de mora, situada inferonasal al disco óptico, entre las arca-das vasculares nasales y temporales inferiores en ojo izquierdo. **B.** En la SS-OCT la lesión se visualiza como una masa elevada en forma de cúpula, sólida y heterogénea localizada en la retina interna y desplazando las capas de la retina externa. Presenta además un engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina, cavidades intratumorales ópticamente vacías y glóbulos intralesionales hiperreflectantes que le dan un aspecto «apolillado», seguidos de sombreado posterior. Se puede observar que el grosor de la hialoides se ha incrementado temporalmente a la lesión.

Las pruebas complementarias pueden ser de ayuda en los casos de lesiones sutiles. Los tumores de tipo 1 muestran una autofluorescencia reducida, los tumores calcificados de tipo 2 son muy autofluorescentes (fig. 3), mientras que los de tipo 3 manifiestan un aumento de la autofluorescencia en la parte central calcificada del tumor y una reducción de la autofluorescencia en la periferia (10). La ecografía suele ser útil para las lesiones

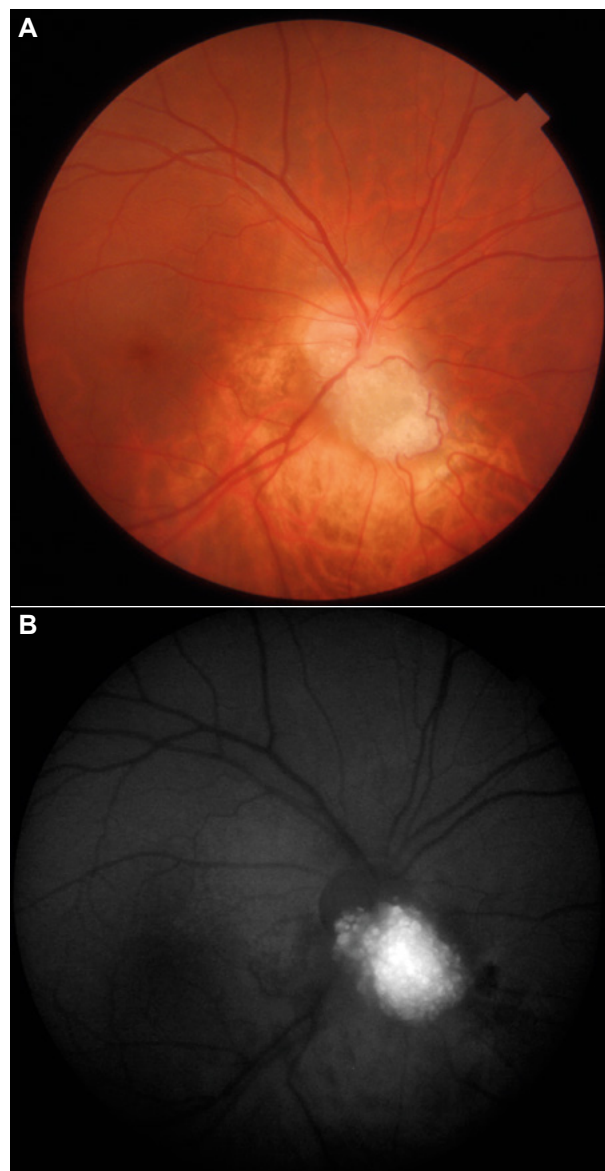


Fig. 3: Hamartoma astrocítico retiniano calcificado

Caso 2. **A.** Retinografía de un paciente asintomático de 32 años, sin diagnóstico conocido de complejo de esclerosis tuberosa, que fue referido por el hallazgo casual de esta lesión nodular, elevada blanquecina-amarillenta, calcificada en el borde inferior al disco óptico. **B.** La imagen de autofluorescencia demuestra una lesión con importante hiperautofluorescencia de las zonas calcificadas del tumor.

calcificadas de tipo 2 donde revela una lesión acústicamente sólida e hiperecogénica acompañada de una sombra posterior en el modo B-scan. El modo A-scan muestra un borde anterior nítido, con una alta reflectividad homogénea en el interior de la lesión y atenuación de los ecos posteriores al tumor (fig. 4)(11). En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se visualiza un engrosamiento hiperreflectivo

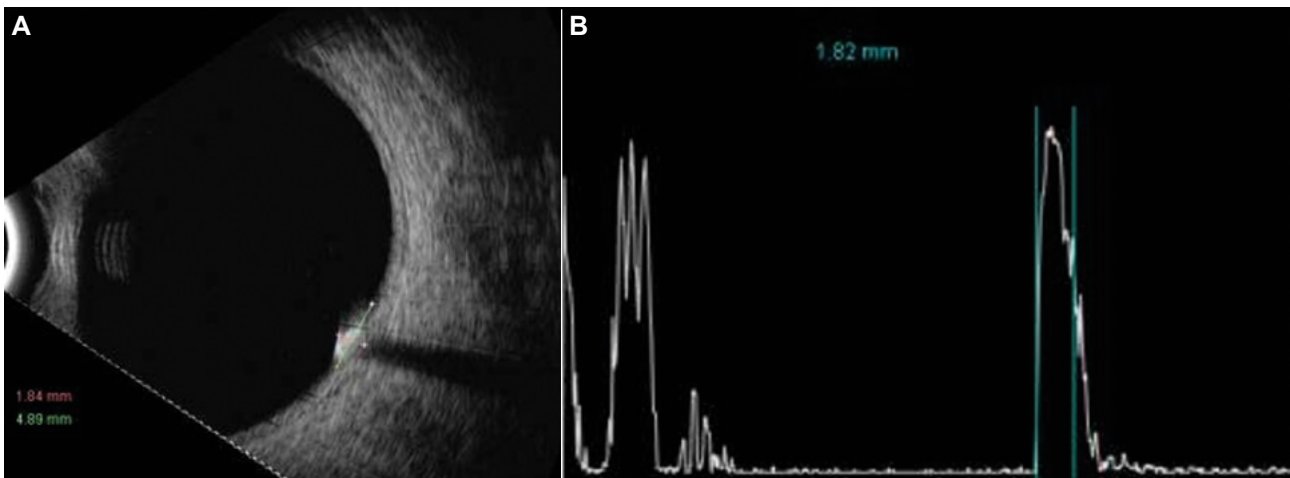


Fig. 4: Ecografía ocular de hamartoma astrocítico retiniano calcificado. A. Ecografía ocular en modo B. El corte longitudinal muestra una lesión hiperecogénica, elevada, de 4,89 mm de diámetro basal y 1,48 mm de altura con sombra posterior, compatible con un tumor calcificado. B. El modo A muestra un pico ancho de alta reflectividad y una atenuación de los ecos posteriores al tumor.

en forma de cúpula en la capa de fibras nerviosas de la retina (fig. 1B). Los grandes tumores suelen mostrar múltiples espacios ópticamente vacíos, redondos y confluentes que le dan un aspecto «apollado» y pueden representar focos de calcificación o cavidades intra tumorales. Las calcificaciones pueden producir una sombra óptica posterior y las capas externas de la retina pueden estar comprimidas o desorganizadas por el tumor (fig. 2B)(5,12). La OCT angiografía (OCT-A) permite visualizar una densa red vascular desorganizada dentro del tumor en los plexos retinianos superficiales y profundos, con vacíos de flujo correspondientes a las zonas de cavitación (fig. 5)(11). Mientras que la angiografía con fluoresceína muestra una prominente red superficial de vasos finos en la fase arterial con fugas en la fase venosa y una intensa tinción homogénea difusa de la lesión en tiempos tardíos (10). En casos atípicos que generen dudas diagnósticas, la biopsia por aspiración con aguja fina puede ser útil (3).

Diagnóstico diferencial

A pesar de que posee rasgos muy característicos, patologías como el retinoblastoma, el retinocitoma, la presencia de fibras nerviosas mielinizadas, la gliosis masiva de la retina, el hemangioma capilar de la retina y las drusas del disco óptico pueden ser difíciles de diferenciar oftalmoscópicamente del hamartoma astrocítico (tabla 1). Los retinoblastomas, cuando presentan calcificaciones tienden a

ser opacas y de color blanco tiza, además, es más frecuente que presenten vasos nutricios tortuosos y dilatados y que se asocien a siembras vítreas o subretinianas y desprendimientos de retina exudativos. En los casos dudosos, se recomienda un seguimiento estrecho donde se evidenciará estabilidad en el hamartoma astrocítico y crecimiento progresivo en el retinoblastoma. En los retinocitomas pueden evidenciarse alteraciones del epi-

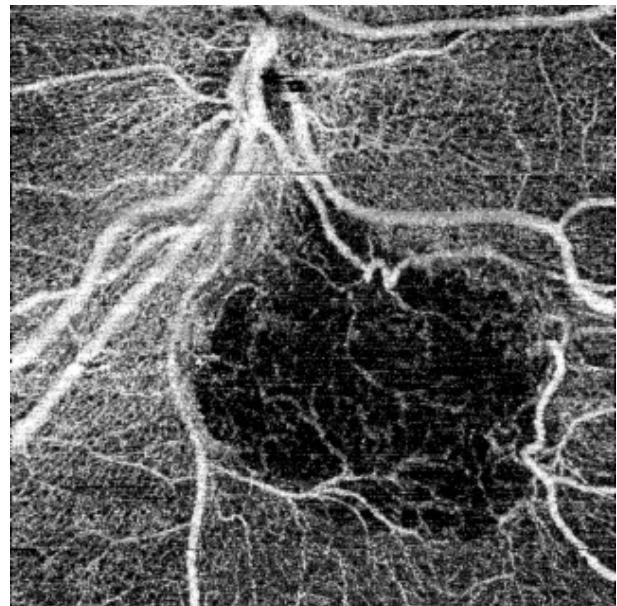


Fig. 5: OCT-A de hamartoma astrocítico retiniano calcificado. La OCT-A permite visualizar una densa red vascular desorganizada dentro del tumor en el plexo retiniano superficial con vacíos de flujo correspondientes a las zonas de cavitación.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de los tumores astrocíticos de la retina

Diagnóstico	Apariencia	Calcificación	Vasos Nutricios	Exudación	EPR	Crecimiento*	Asociación
Hamartoma astrocítico	Masa traslúcida o blanquecina única o múltiples	Presente: amarillentas, esféricas	Ausentes	Usualmente ausente	Normal	Ausente	Esclerosis tuberosa
Astrocitoma Adquirido	Masa gelatinosa amarillenta única	Ausente	Presentes	Presente	Normal	Presente	Adquirido
PPCSAR	Masa opaca blanca o amarillenta única	Ausente	Ausente	Ausente	Normal	Ausente	Desconocida
Retinoblastoma	Masa blanquecina	Presente: blanquecinas, prominentes	Presentes	Ausente	Normal	Presente	Síndrome de delección 13q
Retinocitoma			Ausentes			Proliferación	
Fibras nerviosas mielinizadas	Parche blanquecino, no masa	Ausente	Vasos cubiertos	Ausente	Normal	Ausente	Ninguna
Gliosis masiva retiniana	Masa blanquecina	Pueden estar presente	Ausentes	Pueden estar presente	Atrofia y proliferación	Ausente	Ninguna
Hemangioma capilar retiniano	Masa redondeada rojiza	Ausentes	Prominentes	Presente	Normal	Pueden estar presente	Enfermedad de Von Hippel Lindau
Drusas del nervio óptico	Masa blanquecina nodular	Presentes	Ausentes	Ausente	Normal	Ausente	Retinitis pigmentaria
Melanoma corioideo	Masa marrón grisácea con pigmento naranja	Pueden estar presente	Presente	Ausente	Alterado	Presente	Nevus corioideo

*Crecimiento a corto plazo, observado en semanas-meses. PPCSAR: Presunta proliferación circunscrita solitaria de los astrocitos retinianos.

telio pigmentario de la retina (EPR) alrededor de la lesión, que están ausentes en los hamartomas astrocíticos. Las fibras nerviosas mielinizadas suelen estar situadas en el margen del disco óptico o adyacentes a él, son planas, no están calcificadas y tienen bordes más fibrilados. En los casos de gliosis masiva suele haber una historia previa de inflamación o traumatismo ocular (3). El hemangioma capilar suele ser de color rojo o rosa, tiene vasos nutricios tortuosos y dilatados, es más probable que produzca exudación de la retina y no está calcificado (3). Finalmente, las drusas del nervio óptico muestran una calcificación clara, normalmente son bilaterales y se encuentran dentro del disco (3).

Tratamiento y seguimiento

La mayoría de los hamartomas astrocíticos de la retina son pequeños, extrafoveales y estacionarios, por lo que el tratamiento suele ser innecesario, incluso existen reportes de regresión espontánea. Sin embargo, se recomienda un examen ocular periódico, ya que algunos tumores pueden mostrar un aumento de tamaño progresivo, calcificaciones y complicaciones que podrían comprometer la visión, como siembras vítreas, hemorragias vítreas o subretinianas, exudación intra o subretiniana, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular. Cuando una lesión crece y se sospecha que tiene

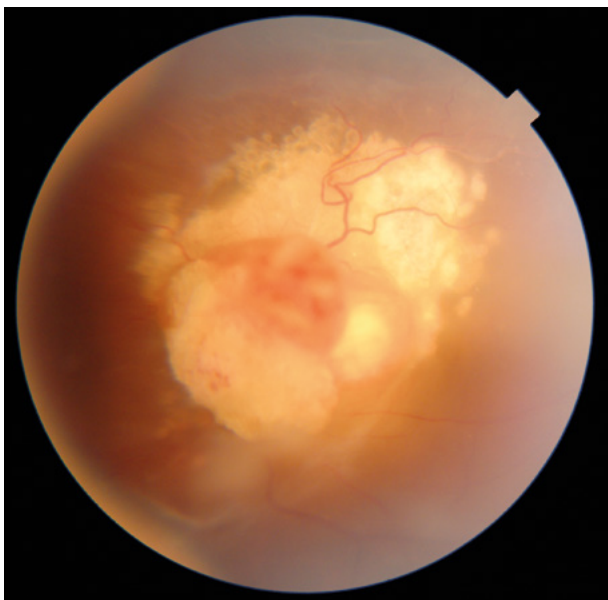


Fig. 6: Hamartoma astrocítico papilar calcificado. Retinografía de una paciente de 31 años con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa que muestra una masa unilateral, amarillenta blanquecina, extensa, con calcificaciones redondeadas brillantes, que sobresale por encima del disco óptico y lo oculta junto a los vasos sanguíneos de la retina. Esta paciente presentó pérdida de agudeza visual asociada a varias complicaciones, entre ellas la aparición de hemovítreo, de una membrana neovascular y crecimiento progresivo del tumor, por lo que fue tratada con termoterapia transpupilar en 2018 y actualmente conserva una visión de cuenta dedos a un metro con ese ojo.

potencial de proliferación, se justifica el tratamiento (fig. 6)(3).

La hemorragia vítrea puede resolverse espontáneamente, pero si persiste o es recurrente puede tratarse con vitrectomía. Las complicaciones exudativas pueden auto limitarse en unas pocas semanas, sin embargo, en los casos de exudación crónica con afectación foveal se puede considerar la fotorreducción, la terapia fotodinámica, la termoterapia transpupilar, la braquiterapia, el bevacizumab intravítreo, la vitrectomía o la endorresección (fig. 7). Los inhibidores sistémicos de mTOR, (sirolimus y everolimus), se han empleado para tratar tumores agresivos con cierto éxito. Excepcionalmente, en los casos más agresivos puede experimentar un crecimiento progresivo y exhibir un comportamiento localmente maligno, incluso con extensión extraocular a los tejidos orbitales y epibulbares, en estos casos la enucleación ha sido el tratamiento de elección (3,8).

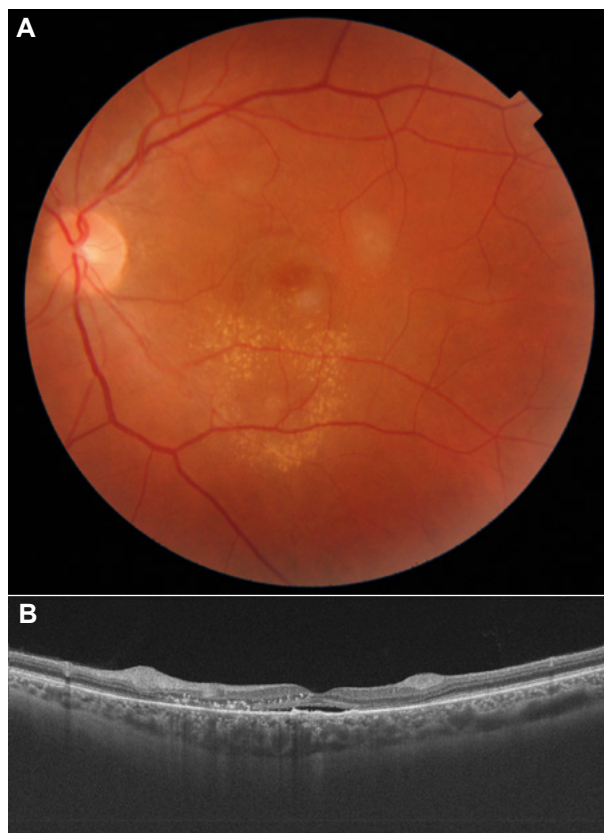


Fig. 7: Hamartoma astrocítico retiniano con complicaciones locales exudativas. A. Retinografía de un paciente de 47 años con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa donde se evidencian varias lesiones semitranslúcidas, bilaterales, blanquecinas, planas, de bordes mal definidos en polo posterior con un foco asociado de exudados lipídicos duros en la región macular inferior. B. En la OCT se evidencian los hamartomas astrocíticos no calcificados como masas hiperreflectivas en la capa de fibras nerviosas a ambos lados de la fóvea, fluido subretiniano subfoveal y componente exudativo asociado como puntos hiperreflectivos en las capas internas de la retina. Este paciente había notado disminución en la agudeza visual, por lo que fue tratado con fotocoagulación con láser focal, tras lo cual mejoró el componente exudativo.

ASTROCITOMA RETINIANO ADQUIRIDO

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

El término astrocitoma retiniano «adquirido» hace referencia al desarrollo esporádico de un tumor benigno de células gliales en pacientes de edad media en ausencia de antecedentes familiares, manifestaciones clínicas y mutaciones genéticas compatibles con el CET u otros síndromes sistémicos. La incidencia exacta de este raro tumor se desconoce y han sido descritos pocos casos en la literatura (3).

Patogenia

Se hipotetiza que la patogénesis del astrocitoma retiniano adquirido es similar a la del tumor astrocítico retiniano reactivo descrito recientemente, que puede observarse en respuesta a una lesión degenerativa, inflamatoria o isquémica de la retina (14). Desde el punto de vista histopatológico, parece derivar de los astrocitos o las células de Müller de la retina (13).

Clínica

Suele ser asintomático en los estadios iniciales, sin embargo, muestra una notable tendencia a la progresión, llegando a provocar complicaciones locales como siembras vítreas, hemorragias vítreas o subretinianas, exudación intra o subretiniana o incluso desprendimiento total de retina y glaucoma secundario que pueden afectar a la visión de manera importante (9).

Diagnóstico

Se diagnostica clínicamente por su aspecto oftalmoscópico característico. Suele tratarse de una masa gelatinosa intrarretiniana, solitaria y unilateral, de color blanco, amarillento a rosa carnosos, de bordes bien definidos, localizada normalmente en el polo posterior cerca del disco óptico y que carece de calcificaciones (3).

Las pruebas complementarias pueden ser útiles para establecer el diagnóstico en pacientes con lesiones de aspecto atípico. En la autofluorescencia, el astrocitoma adquirido de la retina se observa como una lesión hipoautofluorescente, y la ecografía revela una masa retiniana no calcificada con alta reflectividad interna. En la OCT la lesión se observa como una masa sólida en forma de domo con una elevación abrupta dentro de la retina interna, probablemente en la capa de fibras nerviosas, provocando una sombra óptica posterior. La angiografía fluoresceínica muestra característicamente abundante vascularidad intrínseca, vasos sanguíneos finos, pequeños y bien definidos en el tumor en las fases de llenado vascular y una tinción tardía bastante intensa y difusa. Los vasos nutricios de la retina pueden ser evidentes, pero no están dilatados ni tortuosos (3,13).

Diagnóstico diferencial

Su aspecto puede parecerse superficialmente a un hamartoma astrocítico, pero carece de calcio, y su comportamiento es más agresivo, con un crecimiento tumoral progresivo, que a menudo simula un retinoblastoma o un melanoma amelanótico de coroides (tabla 1)(9).

Tratamiento y seguimiento

En la mayoría de los casos notificados, el ojo afectado ha sido enucleado debido al crecimiento, la aparición de glaucoma neovascular y/o a la sospecha de que el tumor se tratara de un melanoma corioideo o un retinoblastoma (9). Sin embargo, si el astrocitoma se diagnostica a tiempo, la terapia fotodinámica, la crioterapia o la radioterapia pueden controlar el tumor y minimizar las complicaciones, existe incluso algún caso en la literatura tratado exitosamente mediante endorresección del tumor (15-16).

PRESUNTA PROLIFERACIÓN CIRCUNSCRITA SOLITARIA DE LOS ASTROCITOS RETINIANOS (PPCSAR)

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Recientemente se ha descrito una nueva categoría de tumor de células gliales denominada PPCSAR que constituye una lesión benigna y estacionaria en pacientes de edad media. Existen escasos estudios que hayan analizado histopatológicamente estas lesiones y aún son necesarios más datos para determinar si justifican una categoría diagnóstica separada. Por el momento, parecen ser una variante de astrocitoma adquirido que se mantiene estable en el tiempo y no progresa (2).

Patogenia

Se desconoce la verdadera patogenia de esta lesión y por el momento no se ha encontrado asociación con ningún síndrome o mutación conocida (2). Desde el punto de vista histopatológico, recientemente se ha postulado que podría tener su origen en las capas externas de la retina y no en

las capas internas, por lo que podría representar una masa glial profunda o una metaplasia fibrosa atípica del EPR (17).

Clinica

Suele ser un hallazgo casual en pacientes asintomáticos sin antecedentes oculares, siendo su principal característica la ausencia de progresión y su estabilidad en el tiempo por lo que no presenta complicaciones locales (18).

Diagnóstico

En la oftalmoscopia indirecta se observa como una lesión redondeada, pequeña, de menos de 2 mm de altura, de bordes bien delimitados, de aspecto blanquecino amarillento y opaco que se localiza en la retina interna, donde oculta los vasos transversales de las arcadas vasculares del polo posterior, carece de vasos nutricios y gliosis adyacente (2). En las pruebas complementarias se visualiza como una lesión hiperautofluorescente, que en la ecografía se muestra como masa retiniana no calcificada con reflectividad interna de media a alta. La OCT revela una masa hiperreflectiva con forma de «bola de nieve» abruptamente elevada y ópticamente densa localizada predominantemente en la retina externa o a nivel del EPR con una intensa sombra posterior. La OCT-A muestra ausencia de flujo vascular intrínseco o paralesional y es relativamente hipofluorescente en la angiografía fluoresceínica, mostrando menos vascularidad en fases tempranas y menos tinción tardía que el hamartoma astrocítico (17-19).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la PPCSAR incluye el hamartoma astrocítico retiniano, el astrocitoma retiniano adquirido, la presencia de fibras nerviosas mielinizadas, la gliosis masiva de la retina, el hemangioma capilar de la retina y las drusas del disco óptico (tabla 1)(18). Como mencionamos anteriormente, el hamartoma astrocítico suele diagnosticarse en los primeros años de vida, y los niños afectados suelen presentar hallazgos clínicos de CET. La PPCSAR es unilateral y solitaria, permanece estable en el seguimiento, sin tendencia a crecer ni a causar complicaciones locales, mientras que el hamartoma astrocítico suele ser múltiple y bilateral, y, en ocasiones, puede mostrar crecimiento y complicaciones oculares de leves a graves. Oftalmoscópicamente, la PPCSAR es una lesión pequeña, blanca, bien definida y opaca sin calcificaciones, mientras que el hamartoma astrocítico suele ser amarillo o blanco-amarillo, estar menos definido y es ligeramente opaco o translúcido. La PPCSAR no muestra gliosis retiniana adyacente ni arrastre retiniano. Por otro lado, el astrocitoma retiniano adquirido suele tener un curso clínico más agresivo, con un crecimiento lento y una exudación progresiva que no sucede en la PPCSAR (18).

Tratamiento y seguimiento

En los casos descritos en la literatura no se ha demostrado el crecimiento de estas lesiones, incluso hay casos de regresión espontánea, por este motivo no ha sido necesario un tratamiento intervencionista y únicamente se recomienda la observación periódica (2).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los tumores astrocíticos de la retina son tumores benignos gliales, se han descrito tres tipos clínicos:
 - I. El hamartoma astrocítico se manifiesta como una lesión redondeada, plana, única o múltiple, bilateral, circunscrita y semitranslúcida; o como una lesión grande, elevada, nodular y calcificada con aspecto de mora en niños o adultos jóvenes con CET. Es hiperautofluorescente y en la OCT tiene un aspecto «apolillado» (focos de calcificación o cavidades intra tumorales) en la capa de fibras.
 - II. El astrocitoma «adquirido» es esporádico y aparece en pacientes de edad media en ausencia de CET. Es una masa gelatinosa intrarretiniana, solitaria y unilateral, de color blanco, amarillento a rosa carnosos, de bordes bien definidos y carece de calcificaciones.
 - III. La PPCSAR suele ser un hallazgo casual en pacientes asintomáticos de edad media, son lesiones estables que no progresan por lo que no presenta complicaciones locales ni requieren tratamiento. Es una lesión redondeada, pequeña, de bordes bien delimitados, blanquecina amarillenta y opaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Triviño A., Ramírez JM., Salazar JJ., Ramírez AI., García-Sánchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res.* 1996; 36(14): 2015-28,2. Shields JA., Shields CL. Reactive retinal astrocytic tumors (so-called vasoproliferative tumors): Histopathologic, immunohistochemical, and genetic studies of four cases. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(1): 202-3,
2. Seungkyu Lee, C., Lee, S. , Singh AD. Retinal Astrocytic Tumors. En: Singh, A.D., Damato BE, ed. *Clinical Ophthalmic Oncology: Retinal Tumors.* Third Edit. Switzerland: Springer; 2019. p. 39-49.
3. Rowley SA., O'Callaghan FJ., Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: A population based study. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85(4): 420-3
4. Shields CL., Say EAT., Fuller T., Arora S., Samara WA., Shields JA. Retinal Astrocytic Hamartoma Arises in Nerve Fiber Layer and Shows «Moth-Eaten» Optically Empty Spaces on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2016; 123(8): 1809-16.
5. Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4): 243-254
6. Mennel S., Meyer CH., Peter S., Schmidt JC., Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: Review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85(2): 127-32.
7. Shields JA, Eagle RC Jr SC. Aggressive Retinal Astrocytomas in 4 Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(June): 856-63.
8. Shields CL., Shields JA., Eagle RC., Cangemi F. Progressive enlargement of acquired retinal astrocytoma in 2 cases. *Ophthalmology.* 2004; 111(2): 363-8.
9. Mennel S., Meyer CH., Eggarter F., Peter S. Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica.* 2005; 219(6): 350-6.
10. Bastons-Compta C., Moix-Gil E., Huanca HG., Baradad MC., Lorenzo D., Caminal JM. Swept-source optical coherence tomography in a retinal astrocytic hamartoma. *J Fr Ophtalmol.* 2020; 43(7): 683-6.
11. Pichi F., Massaro D., Serafino M., Carrai P., Giulieri GP., Shields CL., et al. Retinal Astrocytic Hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2016; 36(6): 1199-208.
12. Shields J SC. *Glial Tumors of the Retina and Optic Disc. Intraocular tumors: an atlas and textbook.* Third Edit. Philadelphia; 2008. p. 1137-87.
13. Singh AD., Soto H., Bellerive C., Biscotti C V. Reactive Retinal Astrocytic Tumor (Focal Nodular Gliosis): Report of the Clinical Spectrum of 3 Cases. *Ocul Oncol Pathol.* 2017; 3(3): 235-9.
14. House RJ., Mashayekhi A., Shields JA., Shields CL. Total regression of acquired retinal astrocytoma using photodynamic therapy. *Retin Cases Br Reports.* 2016; 10(1): 41-3.
15. Vilaplana D., Castilla M., Poposki V., Alameda F., Shields CL. Acquired retinal astrocytoma managed with endoresection. *Retina.* 2006; 26(9): 1081-2.
16. Shields CL., Roe R., Yannuzzi LA., Shields JA. Solitary circumscribed pearl white retinal mass (so-called retinal astrocytic proliferation) resides in deep retina or beneath retina: findings on multimodal imaging in 4 cases. *Retin Cases Br Reports.* 2016.
17. Shields JA, Bianciotto CG, Kivela T SC. Presumed solitary circumscribed retinal astrocytic proliferation: the 2010 Jonathan W. Wirtschafter Lecture. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129(9): 1189-94.
18. Sánchez VMA-. Presumed solitary circumscribed retinal astrocytic proliferation. *Int Med Case Rep J.* 2019; 12: 1. Dubey D., Shanmugam M., Ramanjulu R. Presumed s.