

# Síndromes paraneoplásicos

## *Paraneoplastic syndromes*

E. Cobos Martín, P. García Bru

### Resumen

Los síndromes paraneoplásicos con afectación oftalmológica son un grupo heterogéneo de patologías que tienen lugar en el contexto de un tumor maligno a nivel sistémico. Estos síndromes no están relacionados con el crecimiento local o a distancia del tumor, ni con causas nutricionales, metabólicas, infecciosas o iatrogénicas.

La presencia de autoanticuerpos ayuda en el diagnóstico en algunos casos, aunque no están presentes en todos ellos. A pesar de que los síndromes paraneoplásicos con afectación de la retina y la coroides son poco frecuentes, su diagnóstico es crucial, dado que en muchas ocasiones preceden al diagnóstico clínico del tumor maligno.

### Resum

Els síndromes paraneoplàsics amb afectació oftalmològica són un grup heterogeni de patologies que tenen lloc en el context d'un tumor maligne a nivell sistèmic. Aquests síndromes no estan relacionats amb el creixement local o a distància del tumor, ni amb causes nutricionals, metabòliques, infecciosees o iatrogèniques.

La presència d'autoanticossos ajuda en el diagnòstic en alguns casos, encara que no són presents en tots ells. Tot i que les síndromes paraneoplàsics amb afectació de la retina i coroide són poc freqüents, el seu diagnòstic és crucial, atès que en moltes ocasions precedeixen al diagnòstic clínic del tumor maligne.

### Abstract

The paraneoplastic syndromes with ophthalmic involvement are a heterogeneous group of pathologies that take place in the context of a systemic malignancy. These syndromes are not related to the local or distant growth of the tumor, nor to nutritional, metabolic, infectious or iatrogenic causes.

The presence of autoantibodies helps in the diagnosis in some cases, although they are not present in all of them. Although paraneoplastic syndromes with retinal and choroidal involvement are rare conditions, their diagnosis is crucial, since they often precede the clinical diagnosis of the malignant tumor.

## 6.3. Síndromes paraneoplásicos

### *Paraneoplastic syndromes*

**E. Cobos Martín, P. García Bru**

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Correspondencia:**

Estefanía Cobos Martín

E-mail: [ecobosmartin@gmail.com](mailto:ecobosmartin@gmail.com)

### Introducción

Los tumores malignos son capaces de producir manifestaciones clínicas a distancia no relacionadas con el crecimiento local del tumor, su diseminación metastásica o los efectos secundarios del propio tratamiento. Estas manifestaciones se conocen con el nombre de síndromes paraneoplásicos, que pueden preceder al diagnóstico clínico del tumor, aparecer en ausencia de una diseminación sistémica o incluso cuando este lleva años en remisión.

La incidencia de los síndromes paraneoplásicos oftalmológicos no es del todo conocida, aunque se cree que son infrecuentes. A pesar de su baja incidencia, es importante su reconocimiento y diagnóstico precoz, dado que en muchas ocasiones pueden ser la forma de presentación de un tumor maligno o el primer síntoma de su recurrencia.

Estos síndromes se engloban dentro de las patologías autoinmunes, dado que su origen suele ser la formación de autoanticuerpos contra la retina y la coroides<sup>1</sup>. Los tumores, tanto benignos como malignos, son capaces de producir una respuesta inmune humoral. Los antígenos liberados por el tumor son procesados por las células presentadoras de antígenos, lo que puede conducir a la formación de autoanticuerpos, que pueden tener una reacción cruzada con las proteínas de la retina.

La formación de los autoanticuerpos suele iniciarse en la fase premaligna, y podría contribuir al control del crecimiento tumoral.

Por este motivo, algunos de los pacientes afectados por síndromes paraneoplásicos oculares inician los síntomas sin tener un diagnóstico de cáncer confirmado<sup>2</sup>.

Un ejemplo claro de esta respuesta antitumoral son los autoanticuerpos contra la recoverina, proteína presente en la retina, pero que también está producida por el carcinoma de las células pequeñas del pulmón y otros tipos de cáncer. La presencia de estos autoanticuerpos ayuda al diagnóstico. Sin embargo, en ocasiones, su presencia no se puede demostrar o pueden estar presentes en ausencia de un síndrome paraneoplásico confirmado<sup>3</sup>.

Los síndromes paraneoplásicos oftalmológicos incluyen la retinopatía asociada al cáncer (CAR), la retinopatía asociada al melanoma (MAR), la maculopatía viteliforme paraneoplásica (MVP) y la proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP).

### Retinopatía asociada al cáncer

La CAR es un cuadro clínico caracterizado por la pérdida de agudeza visual, como consecuencia de la presencia de anticuerpos contra las proteínas de la retina en la presencia de un tumor sistémico.

Las primeras descripciones corresponden a Sawyer, et al.<sup>4</sup>: Estudió a tres pacientes que tenían una disminución visual, fenómenos visuales positivos, escotomas circulares y nictalopía; acabaron con una visión de percepción luminosa, y más tarde fueron diagno-

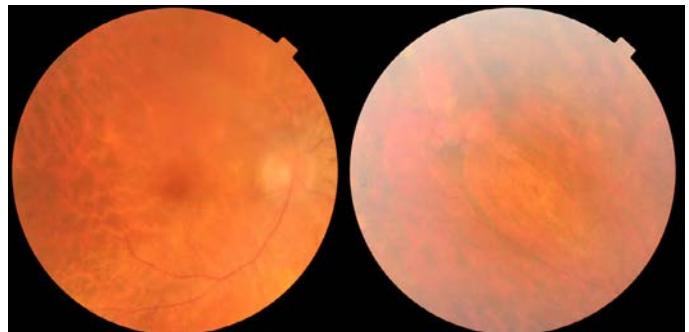
ticados de carcinoma broncogénico. El fondo de ojo mostró un moteado inespecífico del epitelio pigmentario de la retina con atenuación arteriolar. Con posterioridad, Keltner propuso un posible mecanismo autoinmune en la afectación retiniana de un paciente con cáncer cervical que desarrolló ceguera, ya que fue capaz de detectar anticuerpos contra los fotorreceptores de la retina<sup>5</sup>.

Los pacientes con CAR presentan una disminución de la agudeza visual, una alteración en la percepción de los colores, un escotoma central (por afectación de los conos) y también una nictalopía, adaptación lenta a la oscuridad y defectos campimétricos periféricos (por la afectación de los bastones). La clínica puede preceder al diagnóstico de cáncer o bien ser un hallazgo posterior al diagnóstico del tumor sistémico. Normalmente la afectación visual precede al inicio de los signos y síntomas de un tumor sistémico en una media de cinco meses en el 50% de los casos. Estos pacientes con CAR generalmente progresan desde los estadios iniciales de disminución visual hasta la ceguera, en un plazo de 6 a 18 meses<sup>5,6</sup>.

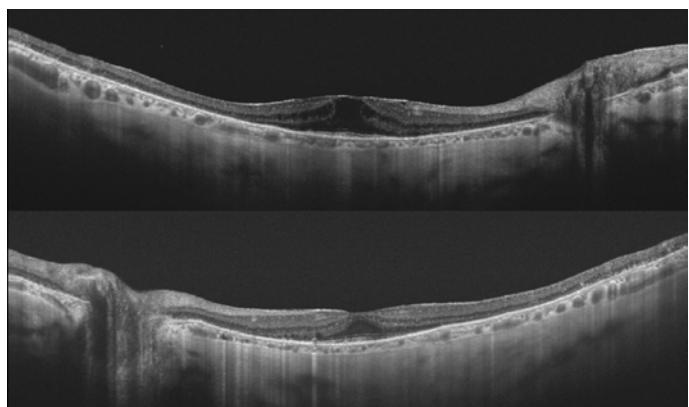
Los tumores que muestran mayor asociación con CAR son los tumores pulmonares, en especial el carcinoma pulmonar de células pequeñas, seguido de neoplasias ginecológicas (en el endometrio, en la mama, en el ovario y en el cuello uterino). Otros tumores descritos son casos aislados de neoplasias de colon, de páncreas, linfomas, de próstata, de vejiga, carcinomas laríngeos y metástasis de origen desconocido.

El fondo de ojo puede ser normal en las fases iniciales, pero termina progresando hacia una atenuación de las arteriolas retinianas, a un epitelio pigmentario de la retina de aspecto granulado y a una palidez del disco óptico (Figura 1). Se han descrito algunos casos con periflebitis, envainamiento perivasicular y vitritis.

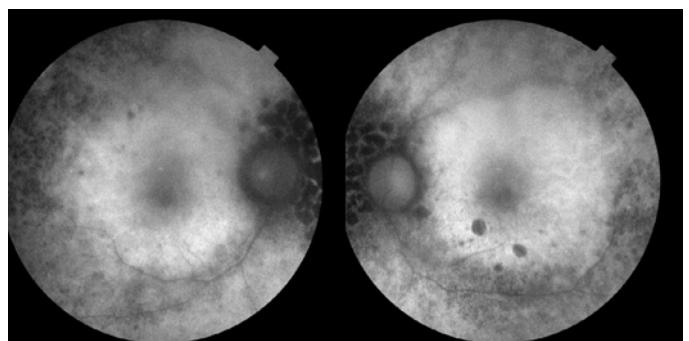
La exploración con tomografía de coherencia óptica ha demostrado que la reducción del grosor foveal que se produce en estos pacientes se puede observar previamente a la fase de disminución visual<sup>7</sup>. También puede observarse una interrupción de la línea de elipsoides en la retina externa<sup>8</sup> (Figura 2). El electrorretinograma (ERG) muestra una ausencia de las ondas a y b en condiciones fotópicas y escotópicas, traduciendo una alteración de los fotorreceptores (onda a) y de las células bipolares (onda b). Al igual que en otras retinopatías autoinmunes, es frecuente observar en la autofluorescencia un anillo hiperautofluorescente perifoveal<sup>9</sup> (Figura 3).



**Figura 1.** Retinografías de paciente con CAR. Se observa una atenuación arteriolar, con una alteración del epitelio pigmentario de la retina y palidez de la papila óptica (cortesía del Dr. M. Rubio Caso, del Hospital de Bellvitge).



**Figura 2.** Tomografía de coherencia óptica de un paciente con retinopatía asociada al cáncer. Se observa una disminución del grosor retiniano perimacular y una ausencia de línea de elipsoides en el área perimacular (cortesía del Dr. M. Rubio Caso, del Hospital de Bellvitge).



**Figura 3.** Autofluorescencia de un paciente con CAR. Se observa un anillo hiperautofluorescente perifoveal y con hipoautofluorescencia moteada en la periferia media y en la zona peripapilar (cortesía del Dr. M. Rubio Caso. Hospital de Bellvitge).

En la CAR se produce un anticuerpo contra las células de la retina. El antígeno implicado en la reacción frente al anticuerpo es la recoverina en hasta el 60% de los casos<sup>10</sup>. Los autoanticuerpos

antirrecoverina atravesarían la barrera hematorretiniana hasta llegar a los fotorreceptores, donde bloquearían la recoverina, que por lo general se suelen encontrar en los fotorreceptores y, en menor medida, en las células bipolares.

La presencia de una expresión aberrante de recoverina y la síntesis de autoanticuerpos en pacientes afectos de cáncer no implica necesariamente la presencia del síndrome CAR. Son necesarios otros factores aparte de la síntesis de autoanticuerpos antirrecoverina para el desarrollo de una retinopatía asociada al cáncer. Por un lado, es importante el nivel de anticuerpos que se generan, ya que cuanto mayor sea este, mayor será la probabilidad de atravesar la barrera hematorretiniana y llegar hasta los fotorreceptores. Por otro lado, se cree también que es necesaria una alta especificidad del autoanticuerpo para reconocer un epítopo concreto de la recoverina para que se produzca el síndrome CAR.

No existen protocolos de tratamiento bien establecidos para dicho síndrome. Los pacientes tratados con corticoesteroides a dosis altas pueden mejorar la visión de forma transitoria en las fases precoces de la enfermedad<sup>5,11</sup>.

Los inmunosupresores se han utilizado en esta patología después del tratamiento oral con corticoides, consiguiendo estabilizar e incluso mejorar la agudeza visual en algunos casos. Los agentes inmunomoduladores con el rituximab intravenoso también se han utilizado con éxito, según refieren algunos estudios publicados<sup>12</sup>.

## **Retinopatía asociada al melanoma**

La MAR es un síndrome paraneoplásico que se presenta en pacientes afectos de melanoma. A diferencia de la CAR, es poco habitual observar esta patología precediendo a la presentación clínica del melanoma. La mayor parte de los casos descritos se asocian a un melanoma cutáneo, aunque existen casos en los estudios publicados que describen esta patología en pacientes afectos de melanoma de las mucosas o de la coroides.

Los pacientes suelen referir fotopsias, halos centelleantes o brillantes, nictalopía y pérdida de la visión central o periférica. En el fondo de ojo suelen verse pocos cambios al inicio, y en algunos casos más avanzados, se produce una atenuación de los vasos retinianos, una alteración del epitelio pigmentario de la retina en forma de hiper o hipopigmentación, palidez papilar, focos de atrofia coriorretiniana en "sal y pimienta", vitritis y vasculitis. El campo

visual puede presentar un escotoma central o paracentral o una pérdida concéntrica del campo de visión periférico. Hasta un 20% de los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas de vitíligo<sup>3,13</sup>.

La exploración mediante un ERG suele ser crucial en los pacientes sintomáticos con fondo de ojo normal. El cambio típico que se observa en el ERG suele ser el llamado ERG negativo: una disminución de la amplitud de la onda b, con preservación de la onda a. La presencia de este patrón denota la afectación de las células bipolares (células inicialmente afectas en esta patología), células de Müller o en la transmisión del estímulo fotorreceptor-células bipolares, con una conservación de la respuesta puramente de los fotorreceptores<sup>14</sup> (Figuras 4 y 5).

Los pacientes afectos de MAR suelen tener antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes, y demuestran una susceptibilidad especial contra estos抗ígenos liberados por el melanoma.

## **Maculopatía viteliforme paraneoplásica**

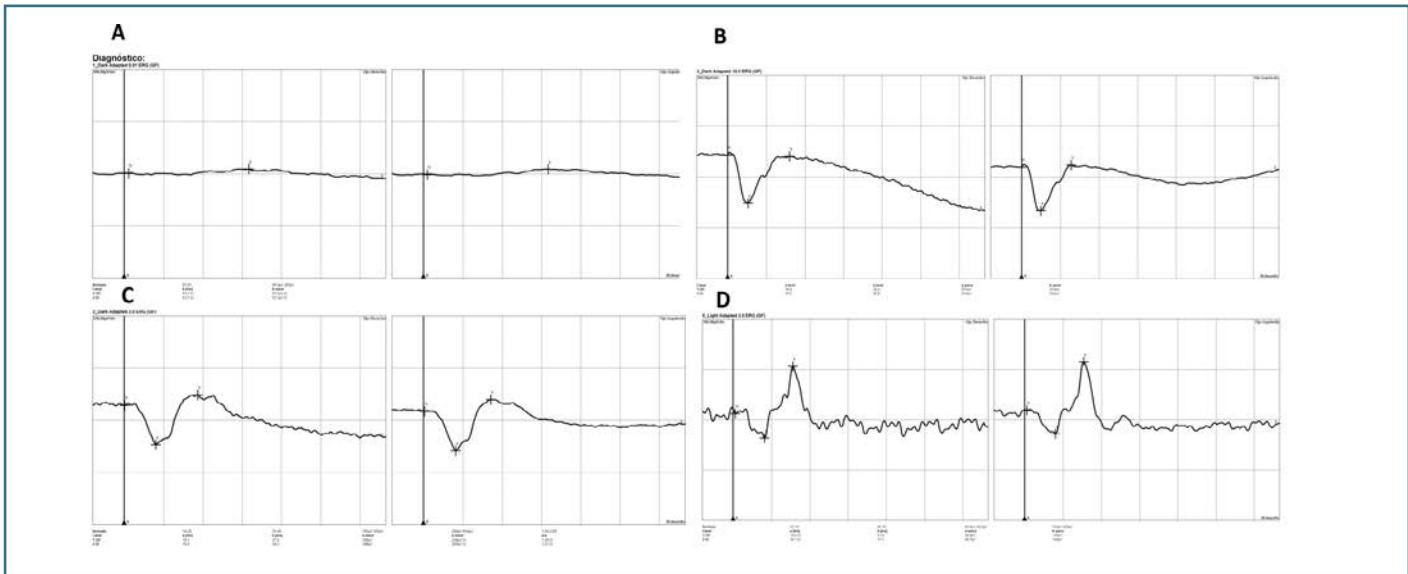
La maculopatía viteliforme paraneoplásica (MVP) es una alteración multifocal exudativa con lesiones de color blanco amarillentas, múltiples, en la zona del epitelio pigmentario de la retina, alrededor de la papila óptica y en la mácula de ambos ojos. En la tomografía de coherencia óptica se pueden observar múltiples desprendimientos neurosensoriales.

Dicha maculopatía ha sido descrita en pacientes con melanoma de coroides, carcinoma pulmonar y mieloma múltiple<sup>13</sup>.

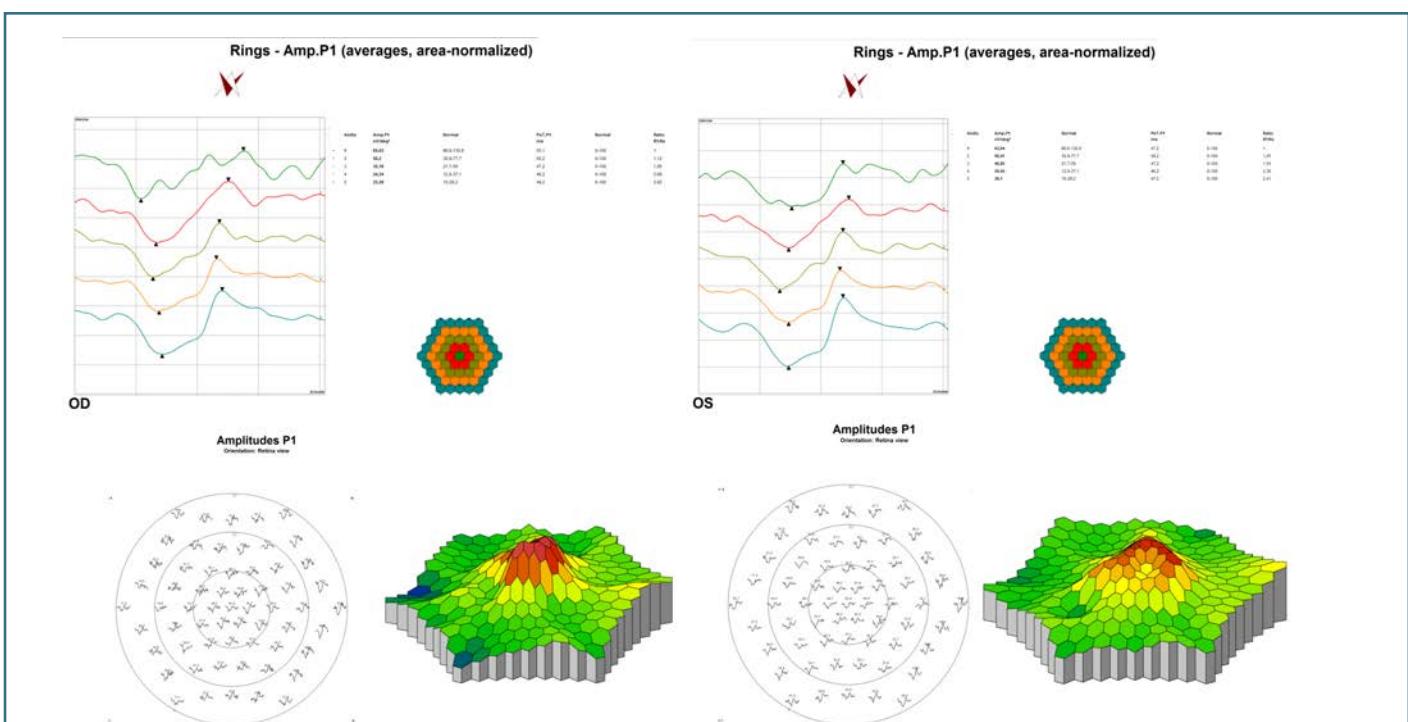
Existe una entidad indistinguible clínicamente: la maculopatía viteliforme polimorfa exudativa (MVPE), descrita después de algunos traumatismos e infecciones (hepatitis C, virus de Coxsackie B, sífilis y enfermedad de Lyme). Se ha sugerido que estas infecciones podrían causar la formación de autoanticuerpos en ausencia de una enfermedad neoplásica.

La MVP no tiene predilección de género y se encuentra asociada con una disminución de la visión moderada (20/40 a 20/100) con nictalopía y fotopsias. Los cambios campimétricos son mínimos y la respuesta en el ERG es variable.

Se han descrito autoanticuerpos contra células bipolares, la enolasa, las proteínas de los segmentos externos de los fotorreceptores y contra la bestrofina.



**Figura 4.** La imagen muestra una secuencia de un electrotoretinograma que sigue los protocolos de la ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision), en un varón de 55 años que tiene un melanoma cutáneo con metástasis pulmonar y afectación de los ganglios linfáticos. El paciente presenta fotopsias y nictalopía y no se observan alteraciones en el fondo de ojo, autofluorescencia ni tomografía de coherencia óptica. **(A)** En la imagen se puede ver que tras la adaptación a la oscuridad con el estímulo de 0,01, presenta un electrotoretinograma prácticamente abolido en ambos ojos, que se transforma en un electrotoretinograma electronegativo con los estímulos de 3,00 y de 10,0, como se puede observar en **(B)** y **(C)**, respectivamente. Este trazado indica una preservación de la onda a negativa, que corresponde con la respuesta de los fotorreceptores, y una onda b con una amplitud disminuida (onda que corresponde con la respuesta después de la fototransducción de las células bipolares en la retina interna). **(D)** En la imagen se puede ver un registro de aspecto normal en condiciones fotópicas y después del estímulo de 3,0.



**Figura 5.** Resultados de un ERG multifocal siguiendo el protocolo ISCEV del paciente de la Figura 4. En ambos ojos se observa un aumento del tiempo implícito y una disminución de la amplitud de la onda P1 en todos los anillos, tanto en el foveal como en los periféricos. Los cambios electrofisiológicos en este paciente dan la clave para el diagnóstico de este síndrome paraneoplásico poco frecuente.

En cuanto al manejo de esta entidad, se puede equiparar a las otras formas de retinopatía paraneoplásica, como la CAR y la MAR.

## Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral

Se trata de un raro síndrome paraneoplásico en el que se observa una proliferación benigna de los melanocitos del tracto uveal, histopatológicamente no relacionada con el tumor primario no ocular. Han sido descritos alrededor de 60 casos en las publicaciones médicas, la mayoría de ellos están relacionados con tumores malignos de pulmón y gastrointestinales en los varones, y de la zona genital en las mujeres (de ovario, de útero y de cérvix).

Gass acuñó el término de BDUMP, e identificó cinco signos oculares cardinales que acompañaban a una pérdida de visión progresiva en estos pacientes<sup>15</sup>:

- Desarrollo de múltiples tumores uveales melanocíticos, ligeramente sobrelevados, pigmentados y no pigmentados, además de un engrosamiento difuso del tracto uveal.
- Lesiones ovales y sutiles parcheadas y de coloración rojiza en la zona del epitelio pigmentario de la retina.
- Un patrón de angiografía característico, en el que estas lesiones rojizas se comportan como áreas multifocales de hiperfluorescencia.
- Desprendimiento de retina exudativo.
- Cataratas rápidamente progresivas.

La media de edad en la presentación suele ser de 68 años, y estos hallazgos a menudo anteceden al diagnóstico del tumor maligno. El mecanismo que origina la BDUMP no es del todo conocido. Sin embargo, existe un factor llamado de proliferación y elongación de los cultivos de melanocitos (CMEP), que parece estar implicado en la proliferación melanocítica en estos pacientes<sup>16</sup>.

Las exploraciones complementarias suelen ser de ayuda. Por lo que se refiere al ERG, podemos encontrar en él desde una disminución de las respuestas en adaptación a la oscuridad hasta un ERG extinguido. En la tomografía de coherencia óptica se observa una atrofia e irregularidad del epitelio pigmentario de la retina, fluido subretiniano, depósitos de pigmento y pérdida de fotorreceptores<sup>16</sup>. Existe algún caso publicado en el que estos hallazgos son unilaterales<sup>17</sup>.

El tratamiento de esta entidad que más éxito ha proporcionado para mejorar la agudeza visual ha sido la plasmaféresis. Este procedimiento consigue disminuir la presencia de CMEP y, como consecuencia, se producen mejoras clínicas en algunos de los pacientes tratados. Han sido utilizados los corticoides orales y locales y, en algunos casos, han conseguido mejoras visuales. Otros tratamientos como la radioterapia, la braquiterapia, la radiación con haz de protones, la vitrectomía y los anti-VEGF, no han demostrado utilidad en la BDUMP<sup>18</sup>.

El pronóstico vital suele ser desfavorable, con una media de supervivencia de unos 15 meses, desde el momento del diagnóstico de la BDUMP hasta el fallecimiento. Sin embargo, en algunos de los casos publicados, sucede que no dan el dato de la fecha del fallecimiento o que el paciente seguía vivo en el momento de la publicación. La causa de la muerte, en caso de que se produzca, es la diseminación sistémica del tumor maligno primario.

## Bibliografía

1. Lu Y, Jia L, He S, Hurley MC, Leys MJ, Jayasundera T, et al. Melanoma-associated retinopathy: A paraneoplastic autoimmune complication. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1572-80.
2. Adamus G. Are anti-retinal autoantibodies a cause or a consequence of retinal degeneration in autoimmune retinopathies? *Front Immunol.* 2018;9:765.
3. Bussat A, Langner-Lemercier S, Salmon A, Mouriaux F. Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *J Fr Ophtalmologie.* 2018;41(6):554-9.
4. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(5):606-13.
5. Keltnor JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor Degeneration: Possible Autoimmune Disorder. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(4):564-9.
6. Thirkill CE. Cancer associated retinopathy. The CAR syndrome. *Neuro-Ophthalmology.* 1994;14(5):297-323.
7. Mohamed Q, Harper CA. Acute optical coherence tomographic findings in cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1132-3.
8. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, Oishi A, Guo C, Nakagawa S, et al. Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5424-31.
9. Lima LH, Greenberg JP, Greenstein VC, Smith RT, Sallum JM, Thirkill C, et al. Hyperautofluorescent ring in autoimmune retinopathy. *Retina.* 2012;32(7):1385-94.
10. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1117-9.

11. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol.* 1990;28(2):162-7.
12. Or C, Collins DR, Merkur AB, Wang Y, Chan CC, Forooghian F. Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(2):e35-8.
13. Borkowski LM, Grover S, Fishman GA, Jampol LM. Retinal findings in melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(2):273-5.
14. Fuente García C, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. The diagnostic usefulness of the negative electroretinogram. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(3):126-35.
15. Gass JDM, Gieser RG, Wilkinson CP, Beahm DE, Pautler SE. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(4):527-33.
16. Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S, Nørgaard T, Andersen MK, Prause JU. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: Case report and literature review. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(5):439-45.
17. Reddy S, Finger PT. Unilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (DUMP). *Br J Ophthalmol.* 2007;91(12):1726-7.
18. Jansen JCG, Van Calster J, Pulido JS, Miles SL, Vile RG, Van Bergen T, et al. Early diagnosis and successful treatment of paraneoplastic melanocytic proliferation. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(7):943-8.