

CAPÍTULO

6.4

Síndromes mascarada, escleritis y epiescleritis

Juan Francisco Santamaría Álvarez, Pere García Bru, Olga García García,
Liria Yamamoto Rodríguez

La terminología de síndrome de mascarada se usa en aquellas situaciones en que la infiltración intraocular por células o sus efectos paraneoplásicos simulan los efectos de otras condiciones inflamatorias. De manera más general, los síndromes de mascarada se corresponden con cualquier condición que pueda ser confundida con una uveítis.

La mayoría son secundarios a neoplasias extraoculares con manifestaciones a nivel oftalmológico (síndromes paraneoplásicos) excepto el linfoma intraocular en pacientes añosos (1) y el retinoblastoma infiltrante difuso en los pediátricos (2). Pese a que representan sólo un 2,5% del total de los pacientes con uveítis en centros terciarios, su diagnóstico precoz es esencial para un correcto manejo y mejorar su pronóstico (3).

Los síndromes paraneoplásicos son entidades que se desarrollan a distancia del tumor y que deben diferenciarse de la extensión local, metástasis o toxicidad secundaria a los tratamientos quimioterápicos. La mayoría de los síndromes paraneoplásicos que afectan el ojo y el sistema nervioso central, implican una reactividad cruzada inmunitaria contra un antígeno común expresado ectópicamente por el tumor y con un mimetismo molecular al tejido normal del huésped. Algunos pueden preceder el diagnóstico de la neoplasia o pueden ser concomitantes con el desarrollo de una metástasis.

Dado que en otros capítulos de esta ponencia tanto las entidades primariamente oculares como los síndromes paraneoplásicos han sido desarrolladas de manera detallada en sus respectivos capítulos, nuestro objetivo es otorgar al lector una visión general de estos síndromes y resaltar los puntos clave para un diagnóstico precoz.

ENTIDADES PRIMARIAMENTE OCULARES

Linfoma intraocular

Definición y epidemiología: el linfoma intraocular o también conocido como linfoma vitreoretinal, es un linfoma no Hodgkin que compromete predominantemente retina y vítreo, representa al 1% de los tumores intraoculares, puede presentarse independientemente o asociado a un linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). La media de edad al diagnóstico es de 65 años.

Clínica: miodesopsias y disminución de la agudeza visual secundaria a vitritis con infiltrados retinianos y subretinianos, estos últimos son un hallazgo importante que pueden dar un aspecto en **piel de leopardo**. Puede haber compromiso del segmento anterior con tyndall, flare o hipema. A diferencia de otras uveítis, la presencia de **sinequias posteriores y edema macular quístico es poco frecuente**.

Imagen multimodal: en la autofluorescencia (AF), los infiltrados subretinianos son **hiperauto-fluorescentes** con áreas de atrofia del EPR hipoauto-fluorescentes alrededor. En la angiografía (AGF) son característicos los puntos **hipofluorescentes** a causa del bloqueo producido por el infiltrado linfomatoso dando la característica apariencia de piel de leopardo, la ausencia de EMQ es otro hallazgo útil en el diagnóstico. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) estos hallazgos se corresponden con infiltrados nodulares hiperreflectivos (fig. 1).

Diagnóstico: los hallazgos clínicos previamente mencionados junto al **ratio de IL-10/IL-6** en humor acuoso pueden otorgar pistas valiosas para el diagnóstico, sin embargo, la confirmación diagnóstica viene dada por el análisis citológico y molecular de las muestras vítreas obtenidas durante la vitrectomía diagnóstica.

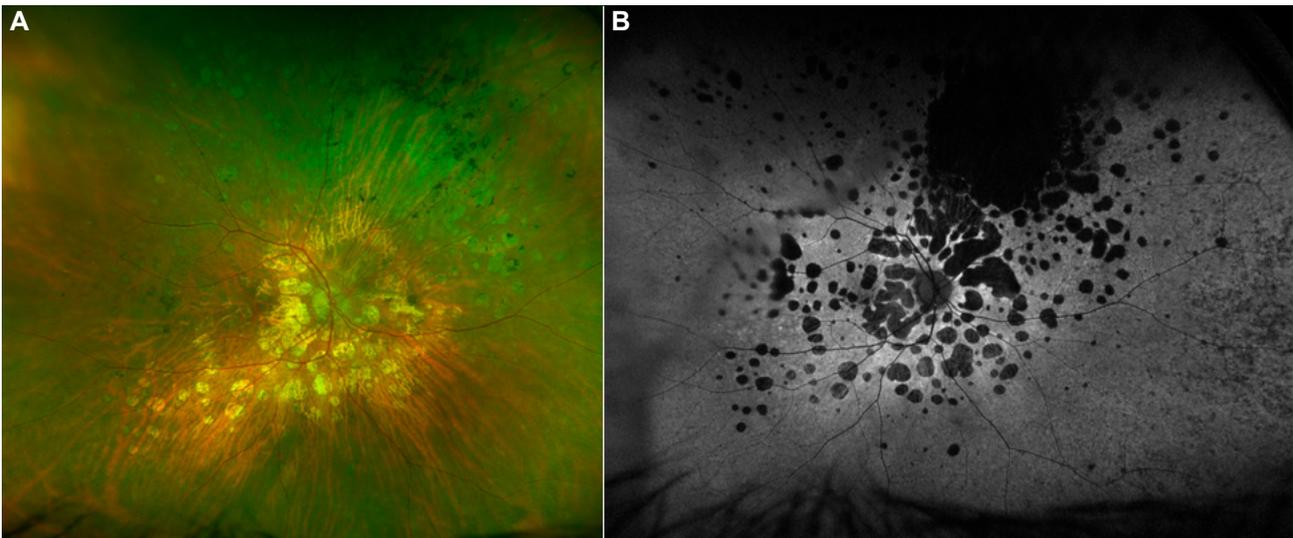


Fig. 1: **A.** Retinografía de campo amplio. Varón de 71 años diagnosticado de linfoma de células B grandes. Inició sintomatología ocular en forma de vitritis e infiltración subretiniana. La retinografía de campo amplio del ojo derecho mostró la presencia de múltiples lesiones circulares subretinianas y alteración moteada del epitelio pigmentario de la retina. **B.** Autofluorescencia de campo amplio del ojo derecho. Se objetivan múltiples placas hipoautofluorescentes en región macular y cuadrante superior secundaria a la atrofia del EPR y lesión difusa del EPR en el cuadrante nasal. Por cortesía del Dr. Eric Kirkegaard, del Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón, Barcelona.

Diagnóstico diferencial: distintos tipos de uveítis posterior e intermedia siendo los principales el melanoma amelanótico y los cánceres metastásicos que también pueden dar aspecto en piel de leopardo.

Tratamiento: combinación de quimioterapia local y sistémica, el pronóstico suele estar condicionado por el compromiso que pueda haber del SNC asociado.

Retinoblastoma infiltrante difuso

Definición y epidemiología: entidad poco frecuente (2% del total de retinoblastomas), caracterizada por un crecimiento plano y difuso, **sin calcificaciones**. Suele afectar a **niños mayores** (edad media 5-7 años), lo cual puede ser debido a su crecimiento más lento en comparación al retinoblastoma clásico.

Clínica: proceso inflamatorio subagudo que puede manifestarse en el polo anterior como heterocromía, pseudohipopion, hipema, glaucoma y nódulos iridianos. En el polo posterior lo característico es una infiltración blanco-grisácea difusa con engrosamiento sólo evidenciable en ocasiones en las pruebas de imagen. El compromiso vítreo es variable lo cual puede llevar a la duda diagnóstica con otras entidades.

Imagen multimodal: la AF y AGF suelen ser inespecíficas, la ecografía puede evidenciar un engrosamiento difuso sin calcificaciones, sin embargo, la OCT es más sensible para detectarlo. Este engrosamiento suele ser hiperreflectivo y estar localizado a nivel de las células ganglionares a diferencia del retinoblastoma clásico el cual es a expensas de la capa nuclear interna y externa (fig. 2).

Diagnóstico: alta sospecha diagnóstica, valorar la posibilidad en casos de aparición de hipema o desprendimiento de retina exudativo en niños, uveítis sin etiología clara y mala respuesta a tratamiento.

Diagnóstico diferencial: coats, endoftalmitis y toxocariasis cuando hay compromiso vítreo.

Tratamiento: alta tasa de diseminación difusa, terapias conservadoras suelen ser poco efectivas, la enucleación suele ser la regla.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Retinopatía asociada a cáncer (CAR)

Definición y epidemiología: la CAR suele estar asociada a carcinoma pulmonar de células pequeñas y tumores ginecológicos, **suele preceder al diagnóstico de la neoplasia en un 50%**.

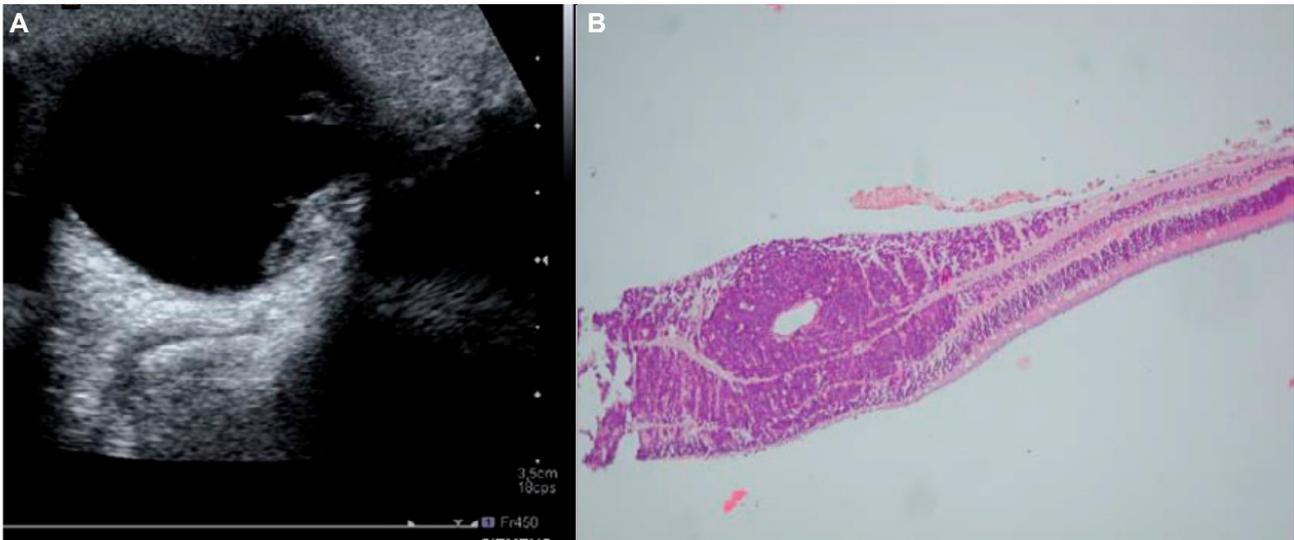


Fig. 2: **A.** Ecografía ocular que muestra una masa intraocular heterogénea sin evidencia de calcificación. **B.** Imagen anatomopatológica con tinción de hematoxilina-eosina (10 x) de la invasión retiniana masiva por las células tumorales. Por cortesía Dr Jaume Catalá, Hospital San Joan de Deu, Barcelona.

Clínica: disfunción de conos y bastones **rápida-mente progresiva** produciendo nictalopía, fotosensibilidad y baja de agudeza visual. Al examen oftalmológico no suelen evidenciarse hallazgos claros en etapas iniciales lo que lleva a una **discordancia** con la clínica del paciente.

Imagen multimodal: en etapas avanzadas se puede evidenciar en la AF un anillo hiperautofluorescente y en la OCT una pérdida de fotorreceptores centrales, la AGF es inespecífica.

Diagnóstico: el electroretinograma (ERG) evidencia una disfunción de conos-bastones, los autoanticuerpos detectados con mayor frecuencia son los **anti alfa-enolasa y anti recoverina**.

Diagnóstico diferencial: distrofias hereditarias de la retina (diferente progresión).

Tratamiento: diversos tratamientos se han utilizado con el fin de mejorar la sintomatología de los pacientes con CAR (esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, inmunomoduladores), todos con resultados muy dispares. **El tratamiento del tumor primario no suele producir mejoría del cuadro.**

Retinopatía asociada a melanoma (MAR)

Definición y epidemiología: se puede asociar a cualquier tipo de melanoma. A diferencia de la CAR, el melanoma suele estar previamente diagnosticado y el diagnóstico de la MAR suele coincidir con el desarrollo de metástasis.

Clínica: similar a la CAR, pero menos aguda y severa.

Imagen multimodal: similar a CAR.

Diagnóstico: el ERG evidencia una disfunción de las **células bipolares** con la característica **ausencia de la onda B**, positividad para los anticuerpos contra el canal de cationes **TRPM1**.

Diagnóstico diferencial: ceguera nocturna estacionaria congénita (ERG electronegativo), contexto clínico y aparición reciente de los síntomas.

Tratamiento: similar a CAR.

Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP)

Definición y epidemiología: suele estar asociada a tumores sólidos (pulmón, ovario, útero, colon, riñón, páncreas) y en menor medida a neoplasias hematológicas. Solo 44% de los pacientes suele tener el diagnóstico de la neoplasia al inicio de los síntomas. El mecanismo patogénico no se encuentra claramente dilucidado, se cree que un **mediador soluble** desencadena la proliferación melanocítica en la úvea, sin tener una correlación con el tumor primario.

Clínica: pérdida de agudeza visual, hipermetropización, progresión acelerada de catarata, hipertensión ocular. El examen oftalmológico puede evidenciar lesiones pigmentadas en iris, mientras que en el polo posterior lo característico son las lesio-

nes subretinianas rojo-anaranjado descritas como «en piel de jirafa» con desprendimiento de retina exudativo asociado en algunos casos.

Imagen multimodal: el verde indocianina muestra múltiples áreas de hipofluorescencia que se corresponden con las lesiones, mientras que estas son hiperfluorescentes en la AGF debido a un defecto tipo ventana por un EPR dañado. De manera similar en la AF se evidencian focos de hipoautofluorescencia en estas zonas.

La OCT muestra un engrosamiento coroideo y zonas de atrofia del EPR.

Diagnóstico: contexto clínico, focos de hipoautofluorescencia en la AF y el aspecto granular elevado del EPR en la OCT son puntos claves en el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial: síndrome de VKH, escleritis posterior.

Tratamiento: tratamiento del tumor primario, plasmaféresis y corticoides pueden ser útiles en casos de desprendimiento de retina exudativo.

ESCLERITIS Y EPIESCLERITIS

La inflamación de la esclera y de la epiesclera provoca un cuadro clínico bien establecido que conocemos como escleritis y epiescleritis respectivamente. Ambas comparten la hiperemia ocular como signo principal y pueden desarrollar dolor, fotofobia y lagrimeo, sobre todo en la escleritis.

En algunas formas de epiescleritis nodulares, así como en escleritis anteriores nodulares o en escleritis posteriores, pueden existir serias dudas diagnósticas con la patología neoforativa por objetivarse algún tipo de tumoración. En estos casos

deberemos realizar las pruebas complementarias pertinentes (ecografía ocular, tomografía de coherencia óptica y retinografía de campo amplio) para la correcta aproximación diagnóstica.

Escleritis (tabla 1)

Definición y epidemiología: la escleritis es una entidad clínica grave caracterizada por un infiltrado inflamatorio y edema de la esclera que suele tener un inicio subagudo y un curso persistente.

Clínica: los pacientes presentan dolor importante del globo ocular que puede impedir la palpación del mismo. Los signos clínicos son ojo rojo, fotofobia y lagrimeo. El 40% son bilaterales. Son frecuentes las recurrencias, alternando los ojos o con afectación simultánea.

Entre 36-57% de los casos asocian enfermedad sistémica: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilopoyética, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, policondritis recidivante, poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangeítis, enfermedad de Behçet, arteritis de células gigantes y síndrome de Cogan (5).

La escleritis infecciosa puede ser secundaria a bacterias (cocos gram positivos y bacilos gram negativos), micobacterias, espiroquetas (sífilis y enfermedad de Lyme), hongos, virus (VZV, virus herpes simple tipo I), Acanthamoeba y Toxoplasmosis (4,5).

Diagnóstico: las lesiones de la escleritis no blanquean tras administración de vasoconstrictor tópico. El estudio diagnóstico de las enfermedades sistémicas asociadas a la escleritis es obligado ante un primer episodio.

Tabla 1. Clasificación y características de las escleritis

Escleritis anterior	Escleritis posterior
<p>1. No necrotizante: es la forma más frecuente, aproximadamente el 85% de los casos. Existen formas difusas en las que hay una afectación plana y amplia de la esclera (fig. 3) y formas nodulares donde predomina un nódulo inflamatorio escleral</p>	<p>Inflamación escleral por detrás de la ora serrata. Produce disminución de la visión y dolor en algunos pacientes. Algunos casos presentan rojez si se acompañan de escleritis anterior. Pueden presentar pliegues coroideos (más frecuentes en cuadrante temporal), masa subretiniana, neuritis óptica o edema macular. Desprendimiento seroso de la retina y/o desprendimiento ciliocoroideo anular. Resulta de gran ayuda diagnóstica la ecografía ocular para objetivar el engrosamiento escleral con estructura interna regular y la presencia de líquido en el espacio de Tenon alrededor del nervio óptico que da lugar al signo de la «T» en el B-scan (fig. 4)</p>
<p>2. Necrotizante: tipo más grave de escleritis con afectación intraocular muy frecuente (uveítis, queratitis periférica)</p>	
<p>3. Escleromalacia perforante: presenta necrosis escleral sin inflamación. La perforación es infrecuente. Asociada a artritis reumatoide de larga evolución</p>	

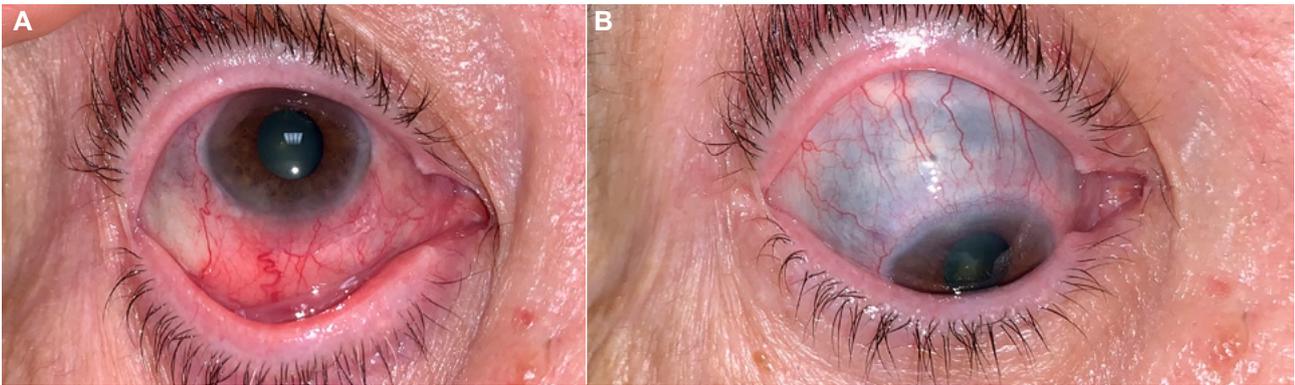


Fig. 3: **A.** Escleritis anterior. Mujer de 64 años con antecedente de artritis reumatoide y escleritis de repetición. Nuevo brote de escleritis anterior en el cuadrante inferior del ojo derecho. Presentaba dolor ocular intenso. **B.** En la misma paciente, al explorar el cuadrante superior del ojo derecho se apreciaba una coloración azulada de la esclera como consecuencia de un adelgazamiento escleral consecutivo a los episodios de escleritis previos.

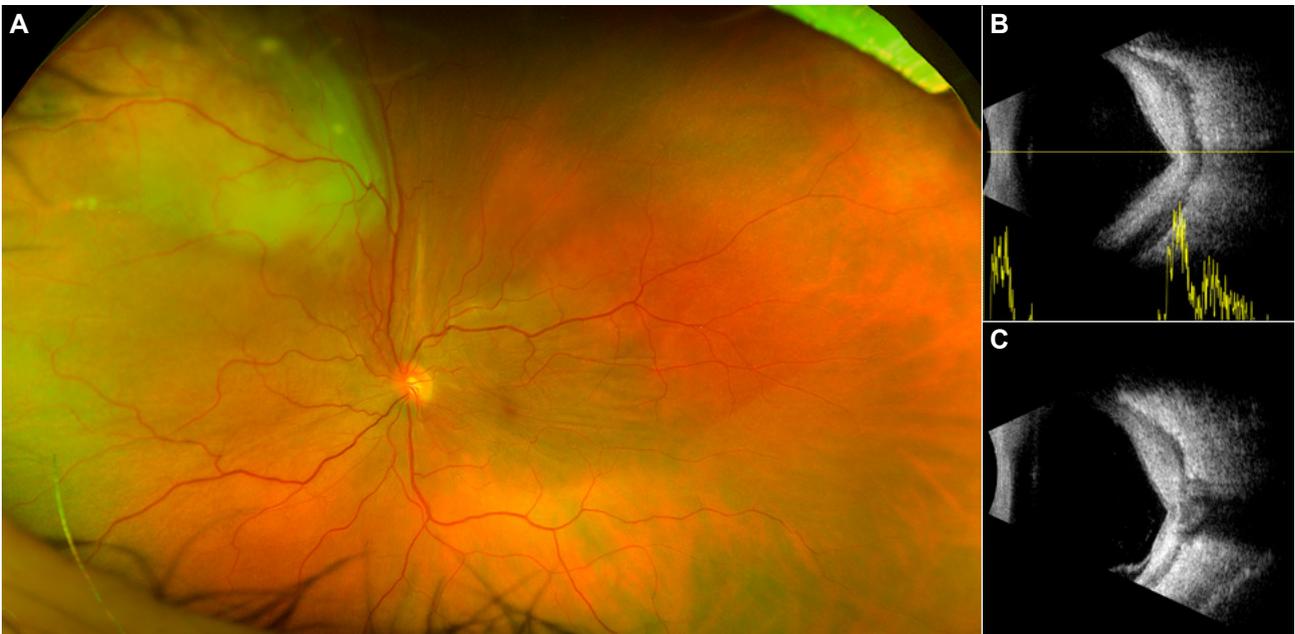


Fig. 4: Escleritis posterior. **A.** Lesión periférica sobreelevada, no pigmentada en el cuadrante nasal superior del ojo izquierdo. Se observan pliegues perilesionales y en el polo posterior que son característicos en esta entidad. **B.** La ecografía ocular muestra un engrosamiento escleral difuso, altamente reflectivo con estructura interna regular. **C)** En la región peripapilar, la inflamación y el edema que rodea al nervio óptico producen el denominado «signo de la T» en la ultrasonografía B-scan.

Diagnostico diferencial: epiescleritis, masas esclerales (epitelioma intraepitelial, carcinoma escamoso, papiloma, hemangioma, linfangioma, linfoma, sarcoma, linfosarcoma, nevus, melanocitoma, neurofibroma)(6).

Tratamiento: la escleritis debe ser tratada mediante terapia sistémica.

En los casos de inflamación leve podemos tratar con AINES orales.

En inflamación moderada o severa empezar con esteroides orales. Si el control fuera subóptimo,

asociar inmunosupresor sistémico (antimetabolito) e incluso tratamiento biológico.

Epiescleritis (tabla 2)

Definición y epidemiología: se trata de una entidad benigna que cursa con hiperemia sectorial e infiltración y edema de la epiesclera. Posibles desencadenantes: alérgenos, estrés, menstruación.

Tabla 2. Clasificación y características de las epiescleritis

Epiescleritis simple	Epiescleritis nodular
Es la forma más frecuente. Suele tener un inicio brusco y el curso es autolimitado en 5-10 días (fig. 5)	Inicio gradual y curso autolimitado en 4-6 semanas. Nódulo inflamatorio de 2-6 mm no adherido a conjuntiva ni a la esclera

Clínica: ojo rojo, típicamente cuadrante temporal con irritación y lagrimeo, de curso autolimitado después de varios días o semanas, aunque las recurrencias son frecuentes. Un 40% son bilaterales.

Enfermedad ocular o sistémica asociada en un 15-32% de los casos: enfermedades del tejido conectivo, rosácea, atopia y la hiperuricemia (5).

Diagnóstico: típicamente desaparece la hiperemia en 5 minutos tras aplicar un vasoconstrictor tópico (fenilefrina). No es necesario realizar un estudio diagnóstico si brotes leves ocasionales.

Diagnóstico diferencial: pingueculitis y escleritis anteriores.

Tratamiento: se recomienda el uso de lubricantes en casos leves ya que el curso suele ser autolimitado. Si los episodios son persistentes o recurrentes, podremos utilizar un AINE sistémico.



Fig. 5: Epiescleritis. Hiperemia conjuntival sectorial y molestia ocular leve secundaria a inflamación de la epiesclera.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- **Linfoma intraocular primario:** Ausencia de sinequias posteriores, AGF con infiltrados hipofluorescentes en piel de leopardo con ausencia de EMQ. Ratio IL-10/IL-6 en humor acuoso.
- **Retinoblastoma infiltrante difuso:** Edad de presentación, ausencia de calcificaciones, engrosamiento difuso hiperreflectivo a nivel de células ganglionares en la OCT.
- **CAR:** Cuadro rápidamente progresivo, discordancia con el examen oftalmológico, ERG abolido, presencia de autoanticuerpos.
- **MAR:** ERG electronegativo (ausencia de onda B), anticuerpos anti TRPM1.
- **BDUMP:** Lesiones subretinianas rojo-anaranjado en piel de jirafa, OCT: engrosamiento corioideo y zonas de atrofia del EPR.
- **Escleritis:** Entidad clínica grave que requiere descartar patología sistémica desde el primer episodio. Recordar también la etiología infecciosa. La terapia es sistémica.
- **Epiescleritis:** Curso autolimitado, pero con recurrencias frecuentes que no suele asociar enfermedad sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Touhami S, Audo I, Terrada C, et al. Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res.* 2019; 72: 100761.
2. Català-Mora J, Parareda-Salles A, Vicuña-Muñoz CG, Medina-Zurinaga M, Prat-Bartomeu J. Síndrome Mascarada por retinoblastoma difuso [Uveitis masquerade syndrome as a presenting form of diffuse retinoblastoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84(9): 477-480.
3. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2014; 59(5): 503-516.
4. Murthy SI, Sabhapandit S, Balamurugan S, et al. Scleritis: Differentiating infectious from non-infectious entities. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(9): 1818-1828.
5. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology.* 2012; 119(1): 43-50.
6. McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M. Posterior scleritis: clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology.* 1999; 106(12): 2380-2386.