

## CAPÍTULO

## 6.5

## Síndromes paraneoplásicos

Estefanía Cobos Martín, Rahul Morwani, Cristóbal Rosenberg

**DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO**

Los síndromes paraneoplásicos oftalmológicos representan una serie de manifestaciones clínicas asociadas a la autoinmunidad -se forman autoanticuerpos contra retina y coroides- en contexto de una tumoración maligna, aunque no presentan una asociación directa con su crecimiento o diseminación. Su diagnóstico requiere de una alta sospecha por un doble motivo: pueden preceder al diagnóstico -o recurrencia- de la tumoración incluso en años; por otro lado, pueden conducir a una pérdida visual de tratamiento difícil (1). Su incidencia es desconocida, aunque se estima que es baja -0,01% según Darnell et al. y De Salvo et al. (2,3). El factor de riesgo principal es la propia tumoración maligna, que puede ser de diferentes tipos, aunque la más asociada a estos síndromes es el carcinoma pulmonar de células pequeñas. También pueden estar involucrados los carcinomas pulmonares no microcítico, tumores ginecológicos, linfomas, tiroideos, carcinoma renal de células claras, pancreáticos, de próstata y de colon, entre otros. En el caso de la retinopatía asociada a melanoma, el tumor primario asociado es el melanoma cutáneo (1,4).

Los principales tipos de síndrome paraneoplásico con afectación coriorretiniana incluyen: cancer associated retinopathy (CAR), melanoma associated retinopathy (MAR), paraneoplastic vitelliform maculopathy (PVM) y bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP).

**PATOGENIA**

Se ha cuestionado si los anticuerpos inician el cuadro paraneoplásico o se generan como un

evento secundario a la enfermedad retiniana. Se han propuesto posibles formas de generación de anticuerpos contra la retina (5):

A. Respuesta antitumoral: Hay evidencia de que los anticuerpos en el CAR son producidos por una respuesta antitumoral. La recoverina es una proteína que se genera en tumores de células pequeñas pulmonares y que también se encuentra en la retina por lo que se induce una producción de anticuerpos anti recoverina que por reacción cruzada dañaría la retina.

B. Disponibilidad de antígenos retinianos luego de enfermedades con degeneración retiniana iniciada por otro proceso inmunológico. Lo contrario, debido al estrés celular retiniano se exponen antígenos de capas externas de la retina y se activa la cascada inflamatoria, formando anticuerpos contra la retina sana.

En el CAR se generan anticuerpos -de los que destacan los antirrecoverina- contra los fotorreceptores hasta en el 60% de casos. La probabilidad de padecer una retinopatía asociada al cáncer estará asociada a la especificidad y concentración de estos anticuerpos (6). En el MAR, la afectación recae sobre todo en las células bipolares (7), de Müller o en la transmisión entre fotorreceptores y bipolares (tabla 1).

**Tabla 1: Anticuerpos asociados a los síndromes paraneoplásicos (5,11)**

Síndrome	Anticuerpos
<b>Retinopatía asociada al cáncer (CAR)</b>	Anti-recoverina, anti-enolasa $\alpha$ , anti-transducina, anti-anhidrasa carbónica II
<b>Retinopatía asociada al melanoma (MAR)</b>	Anti célula bipolar (TRPM1), anti-enolase $\alpha$ , anti-recoverina, anti-transducina b, anti-rodopsina, anti-arrestina

La maculopatía viteliforme paraneoplásica (PVM) puede estar asociada a melanoma cutáneo -como el MAR, del cual se ha planteado que sea un subtipo- y corioideo -a diferencia de BDUMP-, y de forma menos frecuente a otros tipos de tumoraciones; en estos casos anticuerpos como la proteína de unión a retinoides anti-interfotorreceptor (IRBP), peroxidoxina 3 (PRDX3) y bestrofina 1 entre otros han sido relacionados con la PVM (8).

Finalmente, en el BDUMP parece que hay involucrado un factor estimulante de la proliferación melanocítica (CMEP)(6) que induciría la proliferación de melanocitos uveales benignos -también pueden proliferar a nivel cutáneo y en mucosas (9). La producción de CMEP estaría estimulada por la tumoración primaria. Por otro lado, también se ha propuesto una asociación con el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) en contexto de neoplasias urogenitales o de pulmón (10).

## CLÍNICA

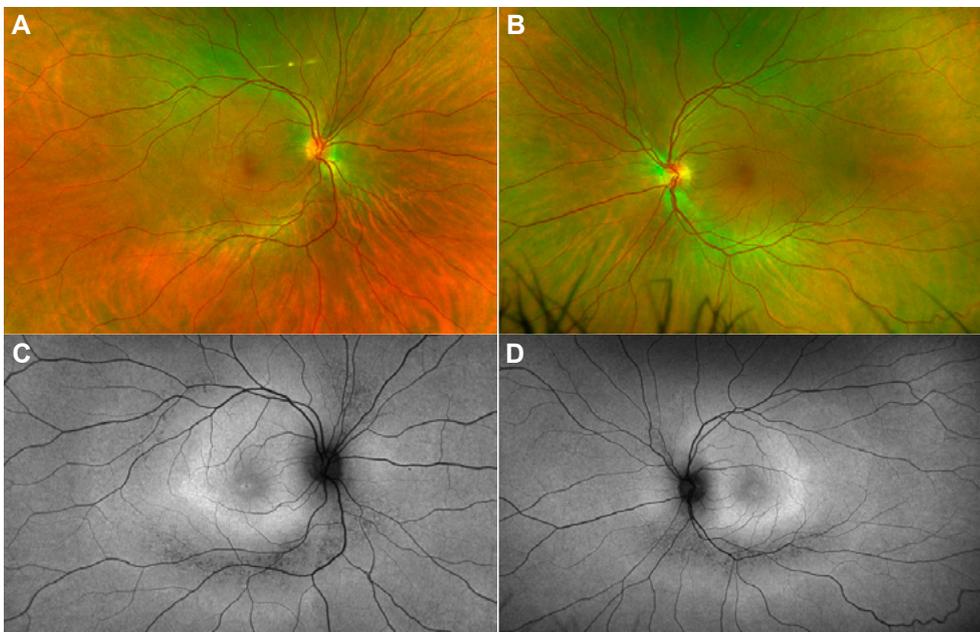
Los síntomas pueden preceder a la tumoración causante y por tanto es importante una alta sospecha diagnóstica. En el caso del CAR y del MAR, el paciente puede referir pérdida visual central o periférica, fenómenos visuales positivos, nictalopía -más propio del MAR- y defectos del campo visual, entre otros. En el CAR estos síntomas pueden pre-

ceder al diagnóstico de la tumoración, al contrario que el MAR, en el que suele ocurrir al revés. En el caso de la maculopatía viteliforme paraneoplásica, la afectación del campo visual es menor. Y finalmente, en la BDUMP la afectación suele ser bilateral (12,13) encontramos una pérdida visual insidiosa, indolora y progresiva junto con aparición de cataratas adquiridas de rápida evolución y desprendimiento seroso de la retina.

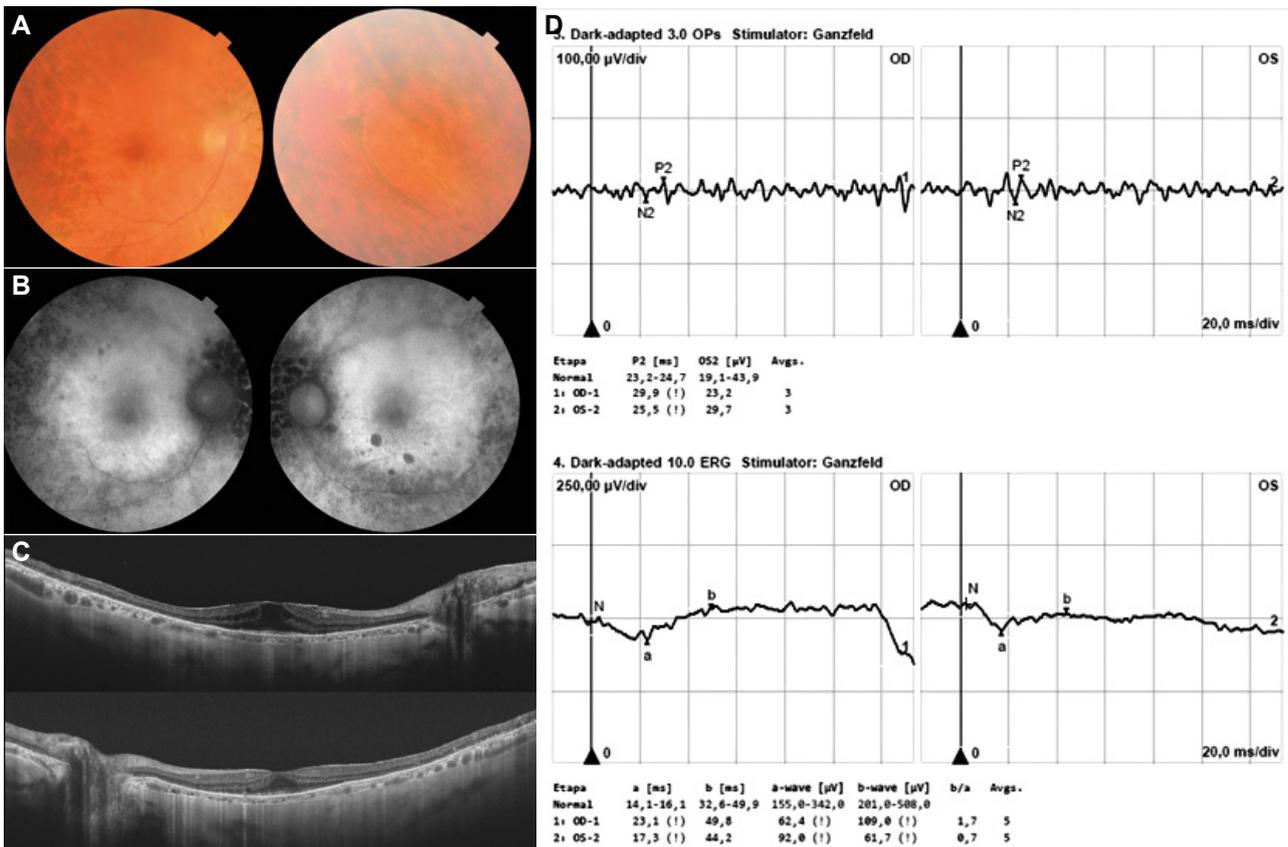
## DIAGNÓSTICO

Para un adecuado diagnóstico, será precisa una anamnesis detallada. Aparte de la exploración en la consulta, se procederá a completar el estudio con imagen multimodal, electrofisiología y ante la sospecha se complementará el estudio con análisis de anticuerpos. Es importante recordar que la ausencia de anticuerpos no descarta la enfermedad; por otro lado, la presencia de estos tampoco es diagnóstica por sí misma, dado que pueden estar elevados en personas con enfermedades autoinmunes o sin patologías de base (12).

Hay que destacar que en fases iniciales estos pacientes pueden no presentar alteraciones visibles en el fondo de ojo. Posteriormente, en los casos de CAR y MAR, podemos encontrar palidez papilar, alteraciones en el epitelio pigmentario y atenuación vascular (figs. 1, 2 y 3)(7). En algunos casos se ha



**Fig. 1:** Paciente de 39 años afecta de retinopatía autoinmune no paraneoplásica. En este caso en el estudio sistémico no se encontraron alteraciones. Actualmente en tratamiento con inmunosupresión. **A y B.** La retinografía de campo ultra amplio no presenta alteraciones destacables. **C y D.** Sin embargo, la autofluorescencia revela un patrón de hiperautofluorescencia perifoveal, además de un componente moteado hipoautofluorescente periracadas, similar al que podemos encontrar en un síndrome paraneoplásico.



**Fig. 2:** Retinopatía asociada al cáncer en contexto de cáncer de pulmón de células pequeñas y con una clínica predominante de nictalopía que presenta: **A.** Una atrofia retiniana y un adelgazamiento vascular muy marcado con cierta palidez papilar. **B.** La autofluorescencia muestra un patrón de hiperautofluorescencia perifoveolar y zonas hipoautofluorescentes periarcadas vasculares y peripapilares. **C.** OCT en donde se evidencia una alteración en los segmentos externos retinianos de predominio perifoveal. Además, también se aprecia la presencia de una membrana epirretiniana bilateral con pérdida del perfil foveal y edema en el ojo derecho. **D.** El electroretinograma muestra una disminución de la respuesta escotópica con reducción de la amplitud tanto de la onda a como la onda b. La respuesta en condiciones fotópicas estaba preservada.

descrito periflebitis, envainamiento perivascular y vitritis. En la maculopatía viteliforme paraneoplásica, encontraremos múltiples lesiones de coloración blanco-amarillenta alrededor de papila y mácula. En el BDUMP hallaremos una imagen consistente en múltiples tumores uveales sobre elevados, pigmentados y no pigmentados, y un engrosamiento difuso del tracto uveal (15,16).

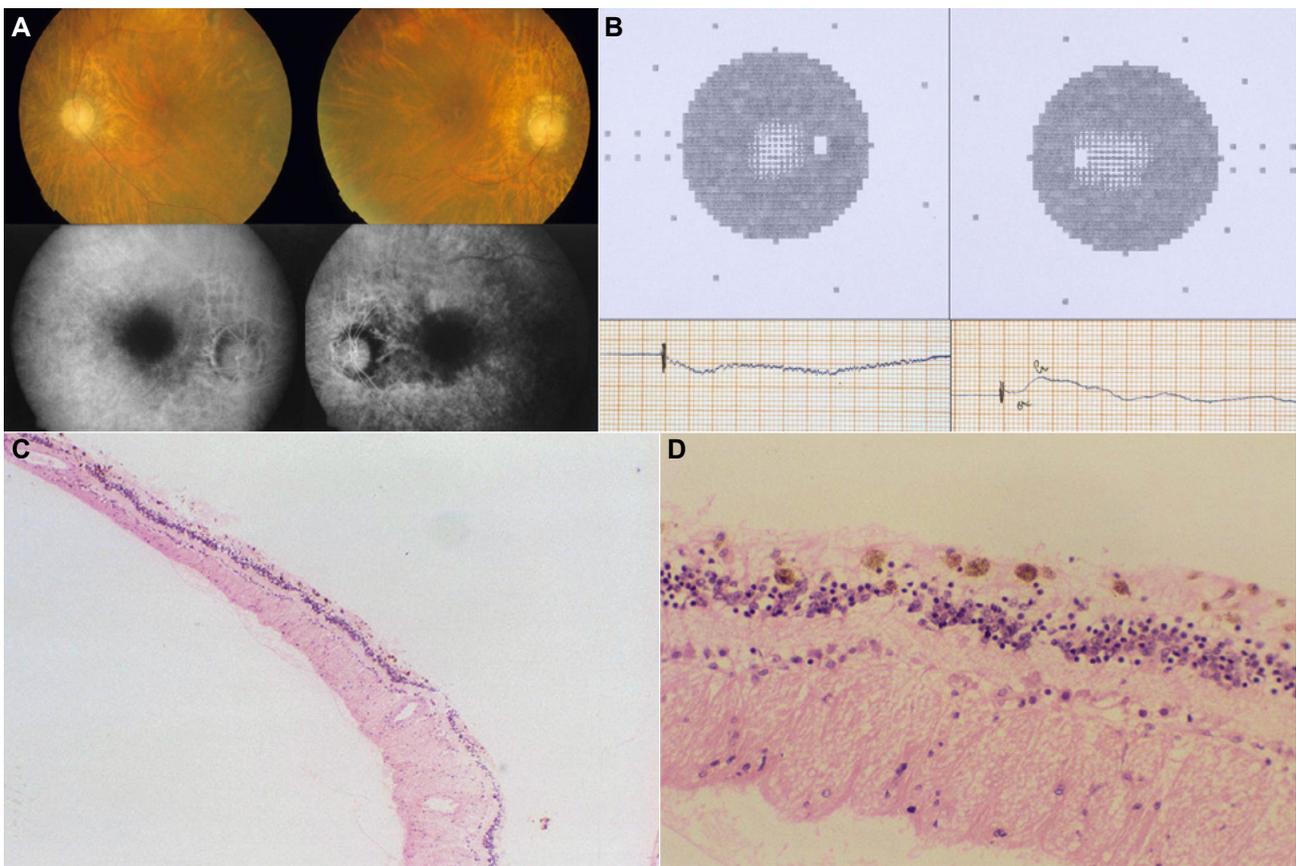
La campimetría puede ser una prueba útil de apoyo ya que puede mostrar alteración del campo periférico y escotomas centrales o paracentrales (14) en los pacientes afectados de síndromes paraneoplásicos (fig. 3).

En cuanto a la imagen multimodal, en el CAR y MAR la autofluorescencia puede mostrar un anillo de hiperautofluorescencia macular (figs. 1 y 2) y alteraciones variables: hiper o hipoautofluorescencia según la evolución de la enfermedad y su exten-

sión (14). En casos avanzados en la OCT se puede apreciar reducción del grosor foveal, interrupción de la línea de elipsoides de la retina externa y edema macular quístico asociado (fig. 2).

En la PVM, la tomografía permite identificar áreas de desprendimientos neurosensoriales localizados, material viteliforme y fluido subretiniano. La angiografía fluoresceínica revelará zonas de bloqueo coroideo y la autofluorescencia la hiperautofluorescencia de las lesiones (8).

En el BDUMP destaca el patrón en leopardo apreciable mediante autofluorescencia, y la visibilización de múltiples tumores uveales. En la OCT atrofia del EPR, irregularidad de capas externas, acompañada de fluido subretiniano (fig. 4)(15). Estudios recientes han evidenciado desprendimiento bacilar donde el fluido se acumula entre la membrana limitante externa y los elipsoides, segmen-



**Fig. 3:** Paciente con una retinopatía asociada a cáncer con una pérdida progresiva de visión en el contexto de un carcinoma de células pequeñas pulmonar: **A.** Retinografías con una atrofia retiniana y un adelgazamiento vascular muy marcado, que se hace más evidente en la angiografía fluoresceínica. **B.** En la exploración mediante campimetría computerizada se observa un defecto concéntrico en ambos ojos y en el electroretinograma escotópico se evidencia un aplanamiento de la respuesta con una abolición prácticamente completa de la amplitud tanto de la onda a como la onda b. **C.** Cortes histológicos de la retina teñida mediante hematoxilina-eosina a pequeño y gran aumento, en donde se objetiva una pérdida completa de la capa nuclear externa, con preservación de la capa nuclear interna y de la ganglionar. Este hallazgo objetiva el efecto de los anticuerpos sobre los fotorreceptores.

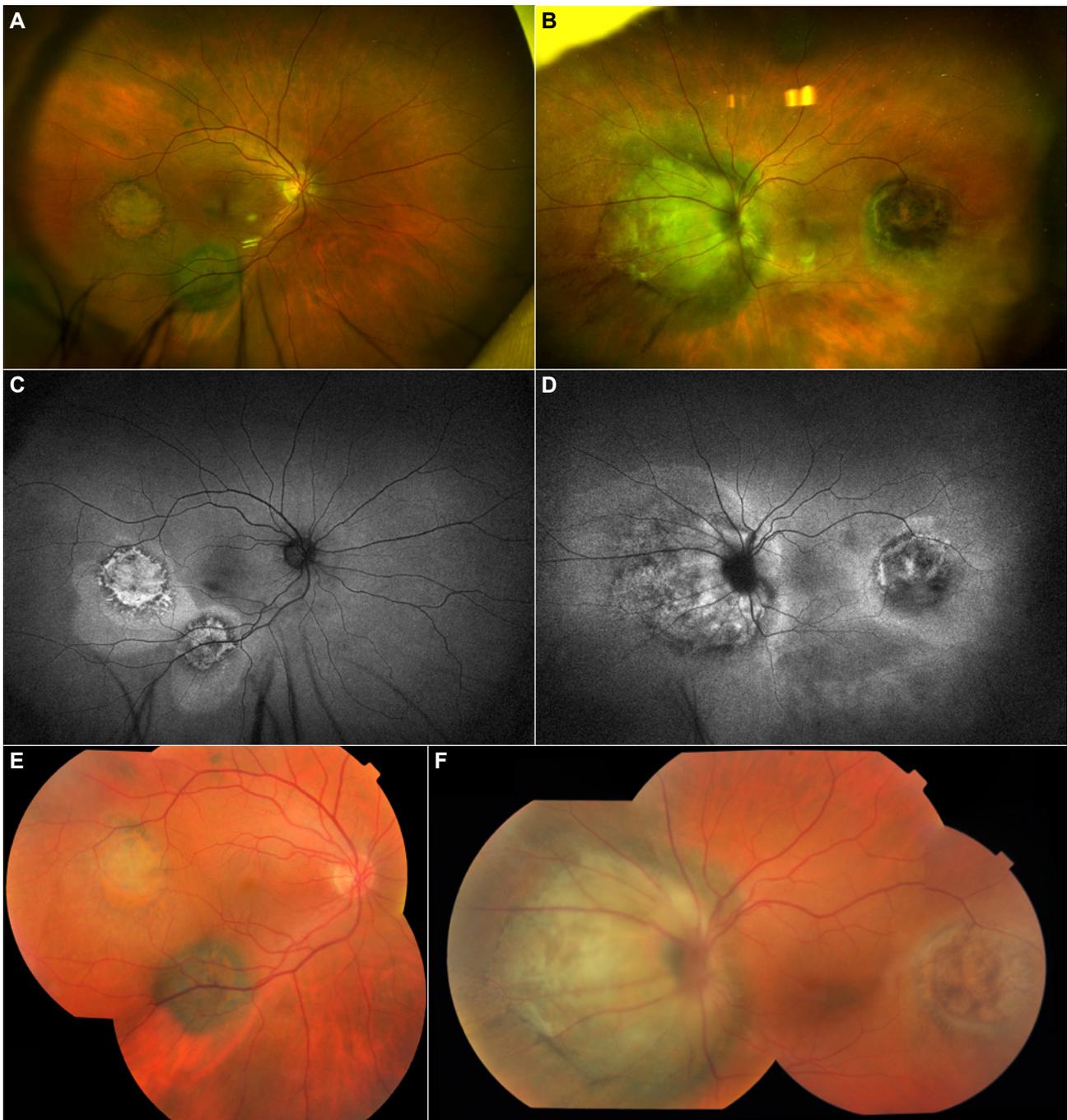
tos externos de fotorreceptores y zona interdigitada (18,19).

El electroretinograma puede mostrar una alteración tanto fotópica como escotópica variable en estos síndromes. Destaca el patrón ERG negativo en el caso del MAR. Este patrón denota una afectación de las células bipolares, de manera que se ve disminuida la amplitud de la onda b, mientras que la onda a (respuesta de los fotorreceptores) está preservada (figs. 2 y 3)(20).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

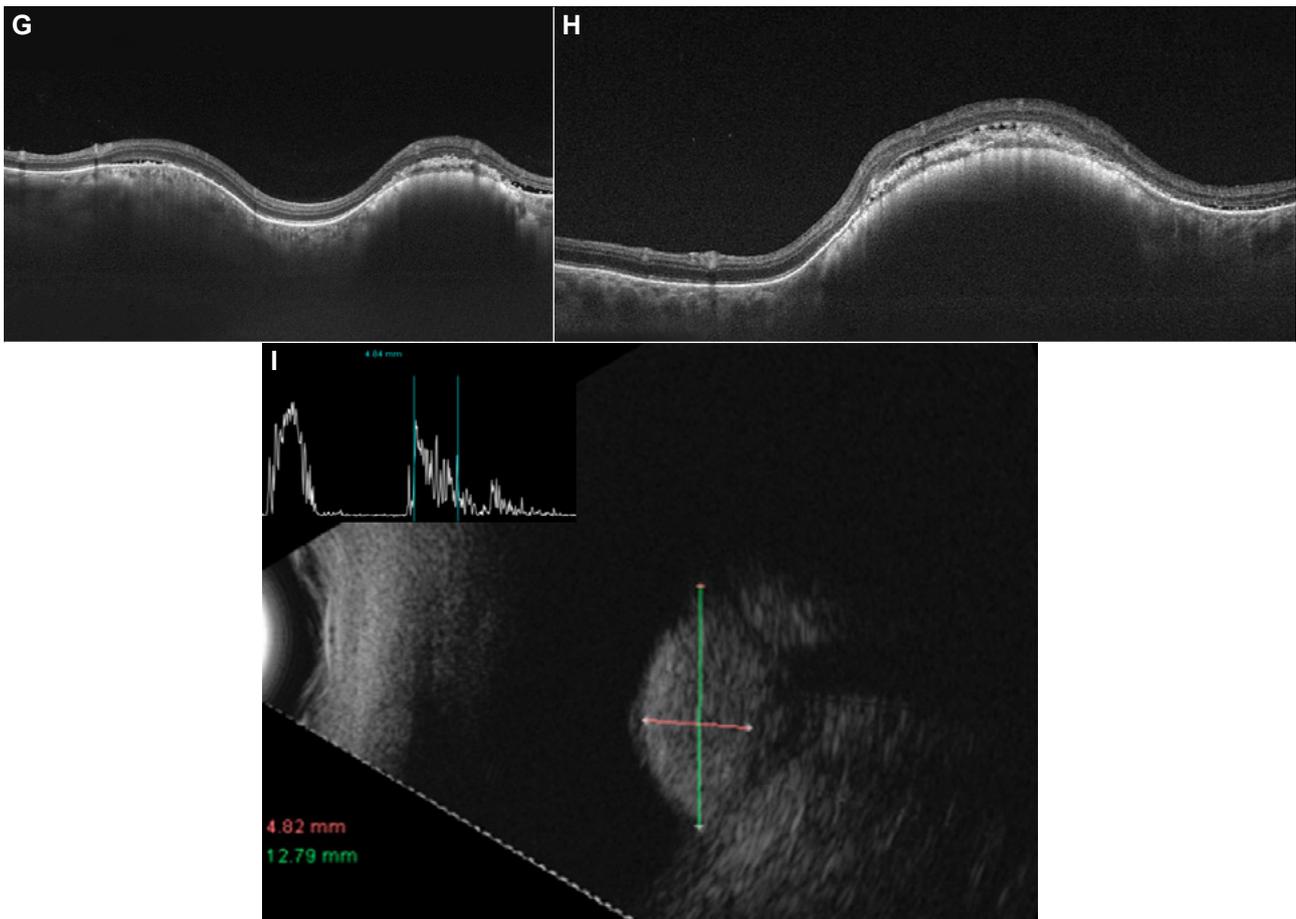
El diagnóstico diferencial de estas patologías puede resultar complejo dado que no existe una

prueba estandarizada y además requieren un alto índice de sospecha. Los síndromes de retinopatía autoinmune sin neoplasia primaria pueden superponerse al CAR y es importante mantenerse alerta durante su seguimiento ante sospecha de patología neoplásica de manifestación tardía. Por otro lado, la retinopatía aguda zonal oculta externa (AZOOR) y el síndrome de puntos blancos evanescentes (MEWDS) presentan un curso -estabilización o mejoría- que se diferencia de los síndromes paraneoplásicos como el CAR o el MAR. El AZOOR presenta una imagen característica en la autofluorescencia correspondiente a hipoautofluorescencia bien delimitada; el MEWDS suele ser unilateral, presenta DPAR y edema del nervio óptico. Ambos pueden asociar un aumento de la mancha ciega (14).



**Fig. 4:** Paciente de 60 años que presenta múltiples lesiones melanocíticas de carácter bilateral (BDUMP). El estudio de extensión demostró un adenocarcinoma primario de pulmón. **A.** Retinografía de ultra campo amplio en donde se observan dos tumoraciones pigmentadas coroideas en ojo derecho a nivel temporal medio y temporal inferior. **B.** Retinografía de ultra campo amplio en donde se observan dos tumoraciones pigmentadas coroideas en ojo izquierdo, una envolviendo el nervio óptico, otra temporal medio y una tercera de pequeño tamaño en retina superior. **C.** Autofluorescencia del ojo derecho, en donde se observa una marcada hiperfluorescencia por lipofuscina y por cambios del EPR en el área ocupada por las tumoraciones. **D.** Autofluorescencia del ojo izquierdo, en donde se observan marcada hiperfluorescencia por lipofuscina y por cambios del EPR en el área ocupada por las tumoraciones. **E.** Composición de retinografías convencionales de las tumoraciones en ojo derecho. **F.** Composición de retinografías convencionales de las tumoraciones en ojo izquierdo.

(Continúa en pág. siguiente)



**Fig. 4 (Cont.):** **G.** Corte mediante OCT de las dos tumoraciones del ojo derecho, en donde se aprecia dos lesiones ocupantes de espacio a nivel corioideo, con lipofusina y fluido subretiniano. **H.** Corte mediante OCT de la tumoración temporal media del ojo izquierdo, en donde se aprecia lesión ocupante de espacio a nivel corioideo, con lipofusina y fluido subretiniano. **I.** Ecografía con sonda de 20 MHz, del ojo izquierdo, en donde se aprecia una tumoración cupuliforme a nivel del nervio óptico con un marcado ángulo kappa.

En el diagnóstico diferencial también se pueden incluir las distrofias retinianas como la retinosis pigmentaria o distrofias de conos y bastones, que presentarán una evolución diferente y pueden diagnosticarse con seguridad mediante identificación de las mutaciones asociadas -en los casos en los que se conozcan-. También se debe realizar un estudio de uveítis -incluyendo de tipo infeccioso- (14). En el caso de la maculopatía viteliforme paraneoplásica, el diagnóstico diferencial debe incluir la distrofia viteliforme del adulto y la maculopatía viteliforme idiopática aguda (21,22). En el caso de BDUMP se ha de descartar un melanoma corioideo primario (9,17), o un melanoma cutáneo metastásico. También conviene descartar la presencia de síndromes paraneoplásicos ante coriorretinopatía serosa central (CSC) con características atípicas, por ejemplo, en pacientes de edad avanzada.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La terapéutica en el caso del CAR o MAR incluye los corticoides -sistémicos o locales (23)- e inmunosupresores o inmunomoduladores -se ha utilizado rituximab en CAR (24)-, aunque no hay un consenso dado que el pronóstico es reservado. Aun así, el control de la neoplasia primaria podría controlar la afección ocular. En el MAR la citorreducción del tumor podría ayudar a reducir la carga de anticuerpos.

En los casos de PVM el tratamiento también consiste en los esteroides o inmunosupresores, aunque con resultados inciertos y pronóstico desfavorable (8). En el BDUMP se han utilizado diferentes terapias con éxito variable. La plasmaféresis ha demostrado cierta utilidad, sin embargo, la vitrectomía, la braquiterapia, radiación con haz de protones y los agentes antiangiogénicos intravítreos no han sido efectivos (15).

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los síndromes paraneoplásicos visuales pueden representar una manifestación de un tumor maligno primario. Sin embargo, su curso es independiente del tumor primario.
- La autoinmunidad es el mecanismo principal que está involucrado en estos síndromes, mediante la generación de autoanticuerpos contra antígenos coriorretinianos.
- El tratamiento, en general poco efectivo, se basará en la inmunosupresión, tanto a nivel sistémico como local.
- Son patologías que requieren un alto nivel de sospecha. Su estudio incluirá una anamnesis adecuada, pruebas de imagen multimodal -retinografía, OCT, autofluorescencia y en menor medida pruebas con contraste-, la electrofisiología, así como el estudio de anticuerpos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bussat A, Langner-Lemercier S, Salmon A, Mouriaux F. Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *J Fr Ophthalmol*. 2018; 41(5): e181-e185.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(16): 1543-1554.
3. De Salvo G, Prakash P, Rennie CA, Lotery AJ. Long-term survival in a case of bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Eye*. 2011; 25(10): 1385-1386.
4. Parrado-Carrillo A, Alcubierre R, Camós-Carreras A, Sanchez-Dalmau BF. Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2022; 97(6): 350-357.
5. Adamus G. (2018) Are anti-retinal autoantibodies a cause or a consequence of retinal degeneration in autoimmune retinopathies?, *Frontiers in immunology*. U.S. National Library of Medicine.
6. 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): 439-445.
7. Borkowski LM, Grover S, Fishman GA, Jampol LM. Retinal findings in melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(2): 273-275.
8. Gameiro Filho AR, Sturzeneker G, Rodriguez EEC, Maia A, Morales MC, Belfort RN. Acute exudative polymorphous paraneoplastic vitelliform maculopathy (AEPV) associated with choroidal melanoma. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1).
9. Rafei-Shamsabadi D, Schneider J, Trefzer L, Technau-Hafsi K, Meiss F, Ness T. Case Report: Blurred Vision and Eruptive Nevi - Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation With Mucocutaneous Involvement in a Lung Cancer Patient. *Front Oncol*. 2021;11.
10. Niffenegger JH, Soltero A, Niffenegger JS, Yang S, Adamus G. Prevalence of Hepatocyte Growth Factor and Autoantibodies to  $\alpha$ -HGF as a New Etiology for Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation Masquerading as Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2018;9(4).
11. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(5): 410-414.
12. Cobos E, Garcia-Bru P. Síndromes paraneoplásicos. *Anals d'Oftalmologia*. 2018; 3(26): 325-331.
13. Przeździecka-Dołyk J, Brzecka A, Ejma M, et al. Ocular Paraneoplastic Syndromes. *Biomedicines*. 2020; 8(11): 490.
14. Dutta Majumder P, Marchese A, Pichi F, Garg I, Agarwal A. An update on autoimmune retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(9): 1829-1837.
15. Jansen JCG, Van Calster J, Pulido JS, et al. Early diagnosis and successful treatment of paraneoplastic melanocytic proliferation. *British Journal of Ophthalmology*. 2015; 99(7): 943-948.
16. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(6): 1117-1119.
17. Parakh S, Maheshwari S, Das S, et al. Presumed bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation – A case report and review of literature. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022; 27: 101582.
18. Fares Antaki, Bruna Gil Ferreira, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: Report of a novel optical coherence tomography finding and clinical response to plasmapheresis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, Volume 25, 2022,ISSN 2451-9936.
19. M.P. Breazzano, T. Bacci, H. Wang, J.H. Francis, L.A. Yannuzzi. Bacillary layer detachment in bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation masquerading as neovascular AMD. *Ophthalmic Surg Laser Imag Retina*, 51 (7) (2020), pp. 413-417
20. Fuente García C, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. The diagnostic usefulness of the negative electroretinogram. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2018; 93(3): 126-135.
21. Lentzsch AM, Dooling V, Wegner I, et al. ACUTE EXUDATIVE POLYMORPHOUS VITELLIFORM MACULOPATHY ASSOCIATED WITH PRIMARY EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION. *Retin Cases Brief Rep*. 2022; 16(6): 740-746.
22. Barbazetto I, Dansingani KK, Dolz-Marco R, et al. Idiopathic Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy: Clinical Spectrum and Multimodal Imaging Characteristics. *Ophthalmology*. 2018; 125(1): 75-88.
23. Karatsai E, Robson AG, Taylor SRJ. Outcomes Associated With Sustained-Release Intraocular Fluocinolone Implants in a Case of Melanoma-Associated Retinopathy Treated Without Systemic Immunosuppression. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(5): 564.
24. Or C, Collins DR, Merkur AB, Wang Y, Chan CC, Forooghian F. Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013; 48(2): e35-e38.