

CAPÍTULO 4

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS INTRAOCULARES

Víctor Llorens Bellés, Aina Moll Udina, Alfredo Adán Civera

INTRODUCCIÓN

En 1976 se reportó la primera afectación retiniana con deterioro visual asociado a una neoplasia sistémica. Debido a las diversas presentaciones clínicas que se han ido describiendo y a su rareza, todavía no existen criterios diagnósticos estrictos para este grupo de entidades. Además de las diversas retinopatías paraneoplásicas, se han descrito también neuropatías ópticas paraneoplásicas y pupilas tónicas paraneoplásicas, aunque en este capítulo nos centraremos en aquellos síndromes paraneoplásicos intraoculares con afectación fundamentalmente corio-tapeto-retiniana. Fisiopatológicamente, la mayoría de los síndromes paraneoplásicos ocurren como consecuencia de la reactividad cruzada mediada por el sistema inmunológico, que implica a neoantígenos tumorales, causando daño colateral al reconocer epítomos de los tejidos normales del huésped. Alternativamente, hay síndromes paraneoplásicos que parecen ser causados por la producción ectópica de hormonas o factores de crecimiento a nivel tumoral, actuando a distancia de su sitio de producción. La incidencia general de síndromes paraneoplásicos de cualquier localización se estima en alrededor del 10 % de los pacientes con alguna neoplasia. De entre ellos, parece que los síndromes paraneoplásicos con afectación intraocular o del sistema nervioso son realmente excepcionales, de alrededor del 0,01 % de los pacientes con cáncer (1). En este capítulo revisaremos los síndromes paraneoplásicos descritos con afectación vítreo-retiniana, destacando aquellos aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes para la práctica habitual.

CLASIFICACIÓN

Los síndromes paraneoplásicos intraoculares pueden clasificarse fisiopatológicamente en dos grupos: Autoinmunes, en las que se incluyen las retinitis asociadas al cáncer (CAR), la retinitis asociada al melanoma (MAR), la maculopatía viteliforme paraneoplásica polimorfa exudativa aguda (AEPPVM) y la neuritis óptica paraneoplásica (PON) y, por otra parte, los derivados de la producción tumoral de péptidos ectópicos, como factores de crecimiento, entre los que se incluyen la proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP) y el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamapatía monoclonal y cambios en la piel (POEMS).

Conviene recordar que algunos de estos síndromes pueden afectar a pacientes sin ninguna neoplasia de base, aunque evidentemente, ésta siempre debe ser descartada de inicio cuando se sospecha una de estas entidades. En estos casos, hablamos de retinitis autoinmunes no paraneoplásicas (**NP-AIR**, *Non-Paraneoplastic Autoimmune Retinitis*) o de maculopatía viteliforme polimorfa exudativa aguda (**AEPPVM**, *Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy*)(1). Evidentemente, en este capítulo dejaremos de lado aquellos síndromes no paraneoplásicos, para profundizar en aquellos asociados a un cáncer.

En este capítulo se ha preferido el término «retinitis», en plural, a la traducción literal del inglés «retinopatía», resaltando el carácter clínicamente variable de este conjunto de cuadros inflamatorios autoinmunes, en los que los síntomas dependen de

la cantidad y tipos de autoanticuerpos anti-retina producidos. En los siguientes apartados se abordarán aquellos cuadros que involucran la retina, dejando de lado otros cuadros paraneoplásicos neurooftalmológicos, como la PON, la pupila tónica paraneoplásica o el síndrome POEMS (2).

Retinitis asociadas al cáncer (CAR, *Cancer Associated Retinopathy*)

Las manifestaciones clínicas de las CAR van a depender del tipo y concentración de anticuerpos anti-retina producidos. Lo más común es que los pacientes acusen fopsias, forfenos, fotosensibilidad, discromatopsia, emeralopia, escotomas centrales y disminución de la agudeza visual (AV), junto con un mayor o menor grado de nictalopía, adaptación prolongada a la oscuridad y escotomas periféricos. Pueden aparecer también otros síntomas como deslumbramiento, destellos u otras pseudoalucinaciones visuales. Por tanto, suele afectar tanto a los conos como a los bastones, de forma bilateral, aunque a veces, asimétrica, y progresiva durante pocos días a meses. Es frecuente que la AV se encuentre severamente comprometida desde el principio (3,4).

La exploración funduscópica inicial en las CAR suele ser anodina, aunque puede revelar grados discretos de vasculitis y vitreítis. Con el tiempo, es evidente un marcado afilamiento y acodamiento vascular, atrofia retiniana difusa con cambios pigmentarios, como atrofia-hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR), granulación y migración pigmentaria y espículas óseas, así como palidez papilar. Puede observarse en ocasiones un grado discreto pero persistente de celularidad en vítreo y cámara anterior. La tomografía de coherencia óptica (OCT) nos va a mostrar claramente la atrofia retiniana a expensas de una pérdida acusada de la retina externa, tanto central como periférica, y en fases avanzadas, puede aparecer degeneración microquística perifoveal de la retina media. Típicamente la autofluorescencia con luz azul se caracteriza por un anillo de hiperautofluorescencia perimacular con hipoaufluorescencia por fuera de éste, mientras que el estudio angiográfico mediante fluoresceína puede mostrar grados discretos de periflebitis y/o edema macular angiográfico en fases tardías. La angiografía con verde de indocianina no mostrará ninguna alteración coroidea apreciable (5).

Para completar el estudio funcional y monitorizar la progresión ante la sospecha de síndrome CAR, deben realizarse campimetrías, que pueden mostrar una importante restricción, escotomas en anillo o escotomas paracentrales, y electroretinograma (ERG), donde las respuestas mediadas por bastones y conos no son registrables o disminuyen significativamente, afectando primero a la onda a y, mostrando posteriormente, un «ERG plano». El índice de Arden es normal en las CAR (6).

Se ha descrito que los anticuerpos anti-recoverina, proteína reguladora de la fosforilación de la rodopsina dependiente del calcio, impiden su funcionamiento, además, pueden activar endonucleasas sensibles al calcio, e inducir la apoptosis a través de la vía mitocondrial, involucrando las caspasas. La investigación de la vía clásica del complemento, ha determinado que los factores C3 y C9 solo pueden verse en las superficies de los vasos coroideos, respetando el EPR. A pesar de estos hallazgos, es evidente que falta más información que sustente la fisiopatología de las CAR. Las CAR con predominio de anti-recoverina se han descrito fenotípicamente como agudas, simétricas, con pérdida profunda de AV y escotoma en anillo afectando severamente a conos y bastones (7-9).

Otros estudios han demostrado que la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) por parte del tumor, son capaces de unirse al receptor VEGF1 retiniano, induciendo la pérdida de pericitos en la barrera hemato-retiniana interna y aumentando su permeabilidad. De hecho, se ha observado una invasión linfocítica perivascular en las retinas con CAR, aunque con escaso componente inflamatorio adicional. Se especula, así mismo, que el papel inmunoregulador del EPR está comprometido en las CAR, de manera que en paralelo al proceso vasculítico retiniano, habría un proceso vasculítico coroideo que afectaría al buen funcionamiento de la barrera hemato-retiniana externa, rompiendo el inmunoprivilegio ocular y exacerbando el daño de los fotorreceptores. La destrucción del EPR, por tanto, puede ser crucial para el daño celular citotóxico dependiente del antígeno durante el CAR, ya que éste es responsable de mantener la retina inmunoprotegida. Por otra parte, los exosomas son responsables de la eliminación de otros reguladores inmunológicos del complemento en la superficie celular del EPR, incluidos CD46, CD55 y CD59. El EPR no puede protegerse de la excesiva activación del complemento, desencadenada por el estrés oxidativo (10,11).

Otro autoantígeno principal es la alfa-enolasa, que está involucrada en la producción de energía celular al igual que muchas otras enzimas glicolíticas (como la aldolasa, la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y la piruvato quinasa M2). En este proceso, la glucosa se metaboliza a piruvato en una cadena de reacciones enzimáticas, lo que resulta en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) celular. La retina es un tejido con una gran demanda energética y, en este sentido, el bloqueo de la capacidad celular para producir ATP por los autoanticuerpos podría ser una señal de muerte celular. Además de la función en el proceso glicolítico, se ha sugerido que la enolasa tiene un papel en la iniciación del proceso patológico, al modular el sistema fibrinolítico pericelular e intravascular. Durante este proceso, la enolasa se transfiere del citoplasma a la superficie celular y sirve como receptor de plasminógeno que mejora la producción de plasmina pericelular para la invasión y destrucción celular. Curiosamente, los epítomos responsables de la unión al plasminógeno difieren significativamente de los epítomos patogénicos típicos encontrados en pacientes con CAR. Esto sugiere que el último mecanismo es de menor importancia en la patogénesis de las CAR. Las CAR con predominio de anti-enolasa se han caracterizado fenotípicamente por pérdidas de AV no tan profundas y de evolución más prolongada, afectando especialmente a los conos. En cualquier caso, en las diferentes CAR, los autoanticuerpos detectables a diferentes concentraciones parecen dirigidos contra múltiples epítomos de conos, bastones, células bipolares y el EPR, tales como anti-recoverina, anti-enolasa, anti-TULP1, anti-hsc-70 y 60, anti-AIPL1, anti-IRBP, anti-PNR, anti-GAPDH, anti-aldolase C, anti-transducina, anti-GCAPs, anti-HSP27 y Rab6A, anti-CA II, anti-CRMP5, anti-arrestina y 64-kDa y 94-kDa, anti-C3, y C9, producidos, a su vez, por neoplasias de muy diferentes orígenes, como (por orden de mayor a menor frecuencia) carcinoma pulmonar de células pequeñas, otros carcinomas pulmonares, cáncer de mama, de cérvix, ovario, útero, timo, osteosarcoma, tumor de Warthin (parótida), próstata, páncreas, intestino delgado, vejiga, laringe, linfoma folicular, adenomas de colon, etc (fig. 1)(12).

Existe un subtipo especial de CAR denominada disfunción de conos asociada al cáncer (*CACD*, *Cancer-Associated Cone Dysfunction*), que es una alteración aislada de estos fotorreceptores. Según algunos autores, se produce por la presencia de anticuerpos anti-enolasa a altas concentraciones. Es un subtipo de CAR muy poco reportado, que se caracte-

teriza por ausencia de síntomas derivados de la afectación de los bastones, como nictalopía o escotomas periféricos y ausencia de alteraciones electrofisiológicas dependientes de la función de los bastones. La campimetría suele mostrar un escotoma central simétrico, la OCT macular muestra la ausencia de la segunda banda hiperreflectiva subfoveal, mientras que la retina externa está preservada en los scans más periféricos. La OCT de capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar puede mostrar un grado progresivo de atrofia. En la CACD existe una pérdida de AV que, en general, es más leve de la que se suele observar en otras CAR, y es destacable una intensa fotosensibilidad y pérdida total o subtotal de la percepción del color, que se instauran de forma subaguda y sincrónica en ambos ojos. Es típica la mejora de la agudeza visual al utilizar gafas de sol y en condiciones escotópicas. Este trastorno puede asociar también una mayor o menor atrofia del nervio óptico. Este trastorno se ha reportado en diversas neoplasias, como carcinoma de endometrio, de cérvix intraepitelial, de laringe o pulmonar de células en avelana. Se ha descrito una respuesta autoinmune más acusada contra los conos L y M que contra los S, con autoanticuerpos detectables anti-recoverina, anti-enolasa retiniana y anti-proteínas de 40 y 50 kDa (6,13).

No existe evidencia suficientemente sólida para recomendar un tratamiento específico. Se han utilizado corticosteroides locales y sistémicos, inmunomoduladores (azatioprina, ciclosporina, alemtuzumab), inmunoglobulinas endovenosas, plasmáferesis, rituximab y combinaciones de varias de estas opciones. Los resultados son variables y, en general, parece que pueden conseguir ralentizar la progresión y mantener la agudeza visual. El tratamiento del cáncer subyacente no influye en el CAR, ya que el proceso autoinmune ya está en marcha.

Retinitis asociada al melanoma (MAR, *Melanoma-Associated Retinopathy*)

La MAR es una enfermedad más rara, si cabe, que las propias CAR. En general afecta mayormente a hombres adultos de entre 30 y 78 años en los que suele existir un diagnóstico previo de melanoma cutáneo o de mucosas, cosa que no ocurre en muchos casos de CAR. La MAR se caracteriza por una presentación bilateral asincrónica entre ambos ojos o unilateral, de semanas a meses de evolución. Las manifestaciones clínicas incluyen destellos repentinos, parpadeantes, nictalopía, ftopias (pulsátiles,

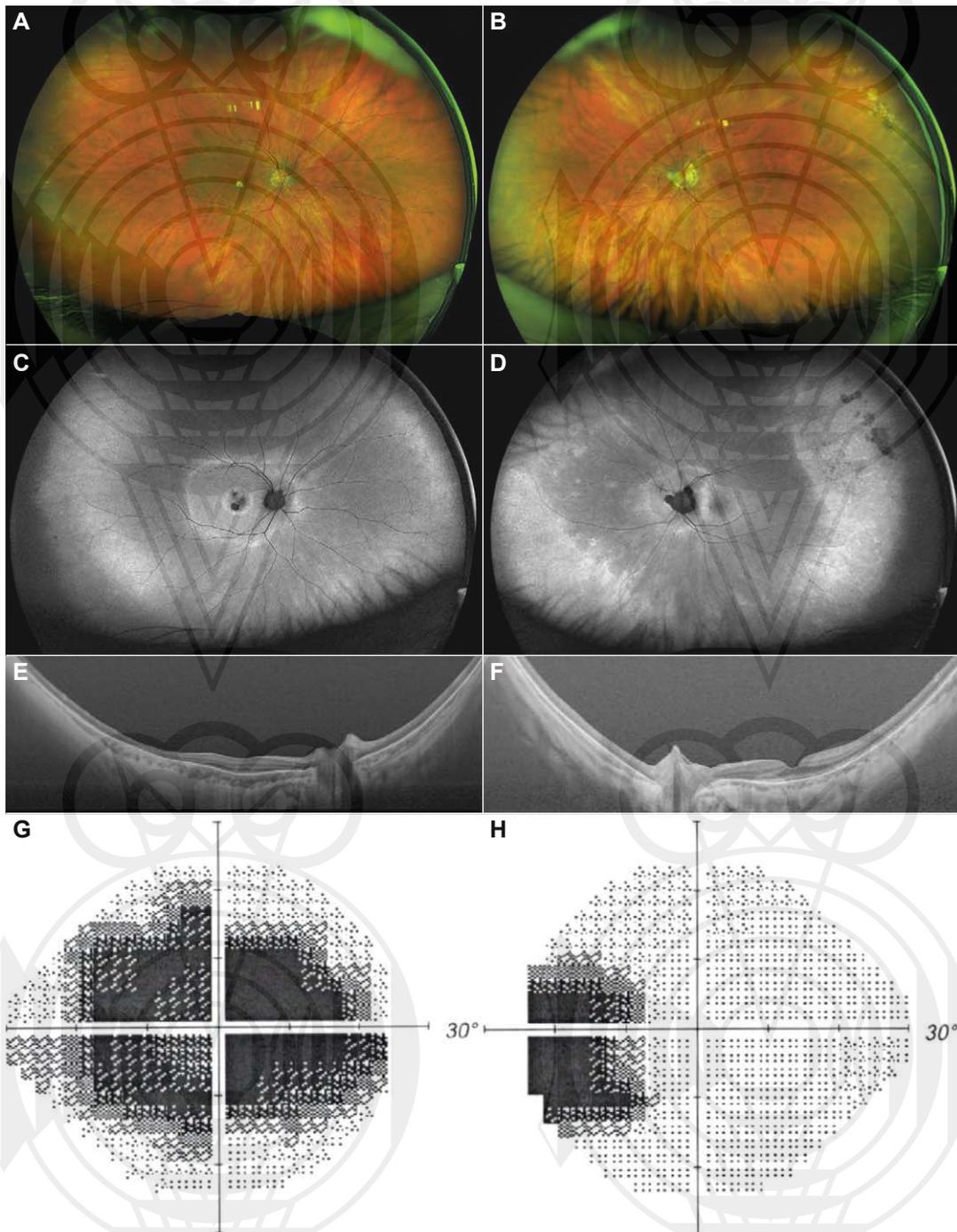


Figura 1. Mujer, 62 años, con antecedentes de carcinoma de mama 3 años antes. Inicia pérdida visual, escotomas, nictalopia y fosfenos. Imagen pseudocolor de campo ultraámbito que muestra atrofia retiniana difusa en ambos ojos. Nótese que presenta cicatriz congénita numular macular derecha no relacionada con el cuadro actual (A, B). Autofluorescencia con doble anillo perifoveal en OD (C) y peripapilar-periférico en OI (D). La OCT muestra atrofia de la retina externa con preservación subfoveal en «platillo volante» (E, F). La campimetría muestra escotoma en anillo en OD (G) y aumento de mancha ciega en OI (H). La paciente se diagnosticó de un segundo carcinoma de mama coincidiendo con el cuadro visual. Los Ac anti-recoverina fueron negativos y la evolución ha sido a la estabilidad con tratamiento inmunomodulador (AV de 0,2 y 0,4). Todos los hallazgos clínicos son compatibles con retinitis asociada al cancer.

continuas o intermitentes, a menudo con pseudoalucinaciones visuales, tipo fosfenos), disminución de la AV (aunque suele ser menos profunda que en las CAR), sensación de desaturación del color o, por el contrario, aumento del contraste (hipersensibilidad) y escotomas centrales o paracentrales, además de pérdida bilateral de la visión periférica (14,15). La progresión frecuentemente es lenta y ocurre en unas pocas semanas a meses pero, en casos raros, puede ser hiperaguda. Un 20 % de los casos pueden presentar vitíligo asociado y, por lo general, el examen del fondo de ojo es normal en la mayoría de los casos recientes. En los casos más avanzados, se pueden observar signos similares a las CAR, como palidez del disco, afilamiento vascular, zonas de atrofia-hipertrofia del epitelio pigmentario retiniano (fondo en «sal y pimienta») y vitritis acompañada de vasculitis. La OCT a menudo muestra atrofia macular con adelgazamiento de la retina interna. La angiografía con fluoresceína suele ser normal o, en casos de vasculitis, muestra difusión vascular del contraste en tiempos medios-tardíos del angiograma. El ERG puede mostrar algunos signos típicos, como la desaparición o microvoltaje de las ondas b, mientras que las ondas a permanecen normales en condiciones escotópicas (patrón electronegativo). Además, puede haber una disfunción significativa de las células bipolares con preservación de la función de los fotorreceptores. En algunos estudios, se observa una ligera reducción de las amplitudes de las ondas a y b, tanto en condiciones escotópicas como fotópicas. En el EOG, la disfunción del epitelio pigmentario retiniano se puede evaluar mediante una reducción del índice de Arden. Parece que los autoanticuerpos preponderantes en el MAR están dirigidos preferentemente contra las células bipolares de tipo ON, aunque se han descrito autoanticuerpos contra otros muchos antígenos: TRPM1, MLSN1 α -enolasa, recoverina o hsc-70, CA II, IRBP, bestrofina, proteína básica de la mielina, mitofilina, titina y proteínas de los segmentos externos de los bastones (4,6,14).

La MAR se ha definido clásicamente por la presencia de la tríada: nictalopía con fenómenos visuales positivos o defectos en el campo visual, reducción en la amplitud de la onda b en el ERG y presencia de autoanticuerpos séricos reactivos contra las células bipolares de la retina (14-16).

Se desconoce cual es la mejor opción en el manejo de esta entidad. En general, se utilizan combinaciones inmunomoduladoras sistémicas y locales empíricamente, de forma similar al CAR.

Maculopatía viteliforme paraneoplásica polimorfa exudativa aguda (AEPPVM, *Acute Exudative Paraneoplastic Polymorphous Vitelliform Maculopathy*)

La AEPPVM, también llamada de forma más abreviada maculopatía viteliforme paraneoplásica (**PVM**, *Paraneoplastic Vitelliform Maculopathy*) cuando afecta predominantemente a la mácula, es una enfermedad bilateral rara que suele manifestarse de forma aguda o subaguda, como hemeralopía (disminución de la agudeza visual durante el día), visión borrosa, fosfenos y halos. En general, existe una pérdida leve o moderada de AV y los escotomas centrales y paracentrales son frecuentes. La duración de los síntomas varía desde unas pocas semanas hasta varios años, con asimetría entre los ojos (17,18).

El examen del fondo de ojo suele revelar lesiones viteliformes amarillo-anaranjadas de 2 a 4 diámetros de disco, que pueden ir acompañadas de desprendimiento seroso de la retina adyacente. Estas lesiones frescas pueden reabsorberse con los meses, dejando tras de sí placas de atrofia retiniana con cambios pigmentarios, mientras que nuevos depósitos amarillo-anaranjados pueden surgir en otra zona. Es frecuente encontrar lesiones viteliformes frescas junto a lesiones atróficas en un mismo ojo (polimorfa). En las exploraciones con OCT, los depósitos subretinianos viteliformes se observan como depósitos hiperreflexivos sobre el EPR que elevan la retina neurosensorial (fig. 2). La angiografía con fluoresceína nos mostrará una lesión con efecto de bloqueo sobre la coroides desde tiempos precoces, hasta la hipercaptación de contraste por las lesiones en fases tardías. El ERG suele estar dentro de los límites normales, pero algunos autores han reportado alteraciones inespecíficas. En cambio, la electrooculografía (EOG) puede revelar un índice de Arden patológico, similar al que se obtiene en la enfermedad de Best (17-19).

Aunque la patogenia de la APPVM es desconocida, en pacientes con melanomas cutáneos y de las mucosas, así como en linfomas, se ha reportado la presencia de ciertos anticuerpos anti-retinianos y anti-EPR (dirigidos contra: ROS, bestrofina-1, CA II, IRBP y proteínas de 35-kDa y 68-kDa y atacando conos, células bipolares o bastones) en muestras de sangre periférica de pacientes que asociaron APPVM. Otros hallazgos sugieren la hipótesis de que existe una epiteliosis autoinmune de la retina, basada en la presencia de anticuerpos antiperóxirredoxina 3 (anti-PRDX3). La proteína PRDX3 es una peróxirredoxina mitocondrial crucial para la protección contra el

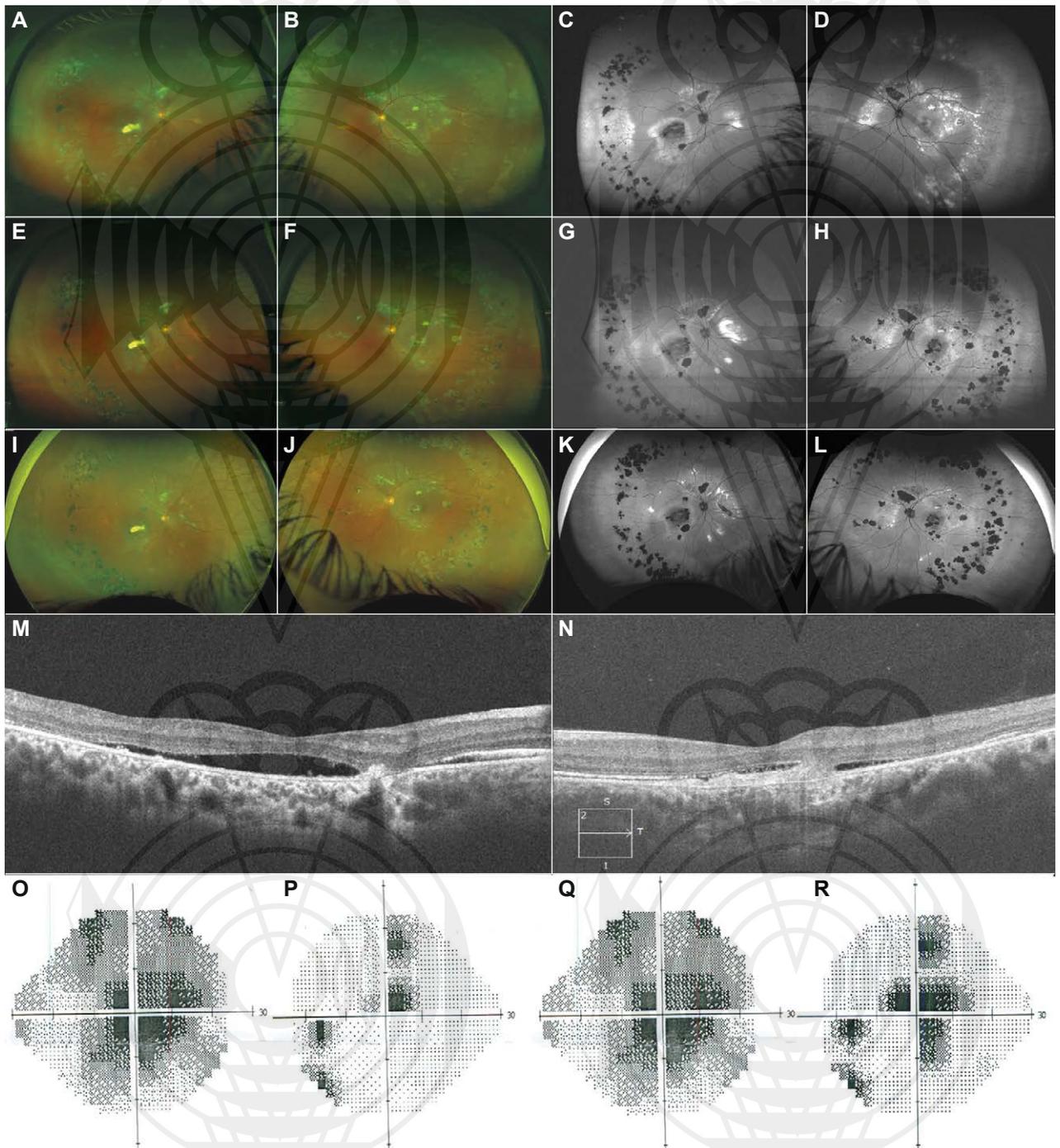


Figura 2. Evolución de maculopatía viteliforme polimorfa exudativa aguda. Mujer, 31 años con pérdida de visión progresiva y escotomas en ambos ojos. Pseudocolor con varias lesiones viteliformes junto con otras atróficas pigmentadas periféricas (A, B), hiperautofluorescencia de las lesiones frescas (C, D). A los 3 años, aumento del depósito anaranjado nasal (E) hiperautofluorescente (G) en OD, mientras los focos del OI se atrofian (F) y se vuelven hipoautofluorescentes (H), progresión a los 10 años, con menor exudación viteliforme (I, J) y más atrofia (K, L). Fluído submacular en OD (M) y depósito hiperreflectivo subfoveal en OI (N). La campimetría (O, P) presenta clara progresión a los 3 años a nivel de escotomas centrales en OI (Q, R). El estudio de extensión descartó neoplasia oculta en este caso.

daño oxidativo celular. La falta de esta protección conduce a la acumulación de restos celulares no procesados y, probablemente lipofuscina, que se manifestaría macroscópicamente como depósitos subretinianos amarillentos viteliformes (1,6,20).

Esta es una entidad muy rara y se desconoce cuál pueda ser el mejor manejo terapéutico. Parece ser que los corticosteroides e inmunomoduladores tienen poco efecto sobre el curso de esta enfermedad.

Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP, *Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation*)

La BDUMP es un síndrome paraneoplásico muy raro caracterizado por la proliferación benigna de melanocitos en la capa uveal. Los pacientes con BDUMP experimentan una pérdida lenta, indolora, bilateral (en la mayoría de los casos bastante asimétrica) y progresiva de la visión durante varios meses. En ocasiones el paciente puede referir dolor leve-moderado o sensación de ocupación de espacio ocular progresivo, junto al deterioro visual. A pesar del nombre, los casos pueden ser muy asimétricos e incluso se han descrito casos unilaterales. Este síndrome aparece en varios tipos de neoplasias metastásicas avanzadas, a veces ocultas, por lo que no es rara la coexistencia de BDUMP y metástasis en un mismo ojo o, incluso, BDUMP en un ojo y metástasis en el contralateral (figs. 3 y 4). Se ha descrito en diversas neoplasias ginecológicas (ovario, cérvix, útero), cáncer de colon y recto, vesícula biliar, retroperitoneo y varios tipos de cáncer de pulmón, entre otros. La aparición de BDUMP supone un signo ominoso en el proceso neoplásico, con supervivencias medias de alrededor de 18 meses. La AV también puede deteriorarse debido a causas secundarias, como cataratas, glaucoma o iridociclitis (21).

La proliferación de melanocitos deriva en una infiltración subretiniana y desprendimiento de retina exudativo. El examen del fondo de ojo presenta múltiples manchas o parches redondos u ovalados, bilaterales, rojizos u oscuros del epitelio pigmentario que, generalmente, se distribuyen en el polo posterior. La angiografía con fluoresceína puede mostrar defectos numulares del EPR que se corresponden con las lesiones observadas funduscópicamente. La biomicroscopía puede revelar manchas melánicas conjuntivales, quistes del cuerpo ciliar, nódulos del iris, precipitados queráticos pigmentados, células en cámara anterior y células vítreas. La autofluorescencia

típicamente muestra un patrón en «jirafa» de hipo e hiperautofluorescencia abigarrada, que se colocan con las lesiones hiperfluorescentes multifocales del angiograma (fig. 5). En fases tardías de la angiografía con fluoresceína se puede producir el acúmulo de contraste en los espacios de desprendimiento exudativo del neuroepitelio. La OCT muestra un engrosamiento difuso de la capa uveal con múltiples tumores melanocíticos uveales elevados pigmentados y no pigmentados. Es frecuente observar un engrosamiento irregular del EPR, con roturas puntuales del mismo. La OCT reforzada profunda (EDI-OCT) sugiere posible atrofia de la vasculatura coroidea, que puede ser confundida con la degeneración macular asociada a la edad. Aunque no existe un patrón electroretinográfico específico, puede observarse una reducción de la amplitud de las ondas a y b escotópicas y fotópicas. En raras ocasiones existen proliferaciones melánicas extraoculares acompañantes, descritas especialmente en la zona del frenillo sublingual (21-24).

Desde el punto de vista fisiopatológico, hay dos causas principales de este tipo de cambios paraneoplásicos: por un lado, la producción de factores de crecimiento melanocíticos por parte de las células tumorales con liberación subsiguiente a la circulación y, por otro, autoanticuerpos antirretinianos, posiblemente anti-factor de crecimiento hepatocitario (HGF). No obstante, el impacto de los autoanticuerpos antirretinianos parece ser mucho menor en comparación con el de los factores de crecimiento secretados por el tumor. En los pacientes con BDUMP se ha aislado un anticuerpo IgG conocido como factor de elongación y proliferación de melanocitos cultivados (CMEP), que parece tener cierta especificidad. Una posible teoría sobre el fenómeno autoinmune sugiere que el daño en el EPR resulta en una disfunción de la barrera hemato-retiniana externa, exposición de autoantígenos retinianos a la circulación coroidea y respuesta humoral a los mismos (25-27).

En el BDUMP, el tratamiento del tumor causante tiene efecto terapéutico ocular. Desgraciadamente, no es raro que la enfermedad esté tan extendida que se deba instaurar un manejo paliativo. En este sentido, el uso de radioterapia externa ocular fraccionado, braquiterapia o protonterapia es controvertido. Los corticosteroides y la plasmaféresis se han postulado como alternativas que pueden resultar beneficiosas en algunos casos, especialmente cuando asocian desprendimientos serosos del neuroepitelio. Se debe tener especial cuidado con los procedimientos quirúrgicos, incluyendo la cirugía de catarata, pues los resultados funcionales pueden no ser los esperados.

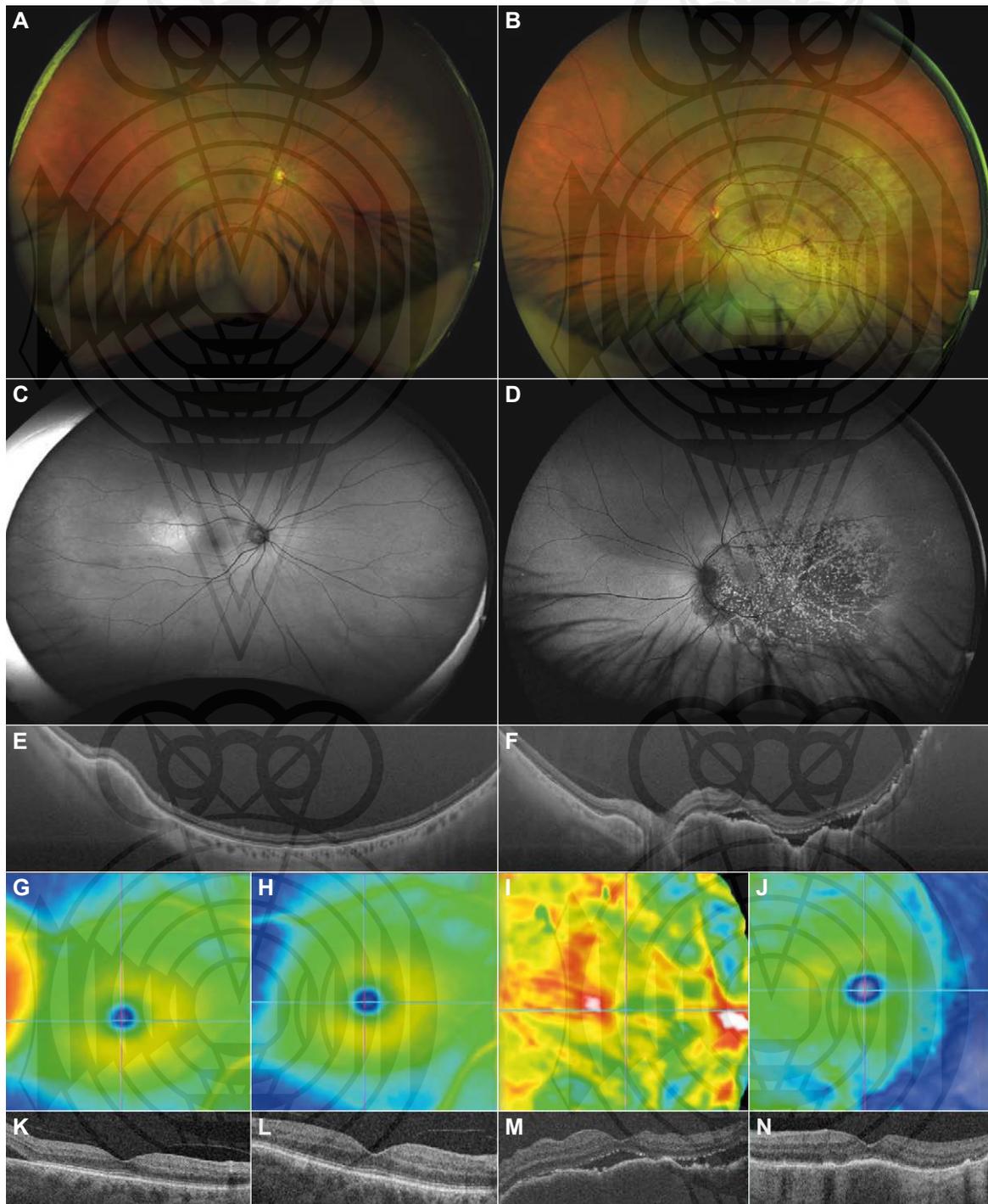


Figura 3. Hombre, 78 años, con pérdida de visión en su OI de 1 mes. Sin antecedentes oncológicos. Pseudocolor con dos lesiones Amarillo-anaranjadas en OD (A) y patron amarillento moteado en polo posterior de OI y desprendimiento seroso inferior (B). Autofluorescencia en OD (C) y moteada en OI (D). UWF-OCT con lesión nodular coroidea temporal OD (E) y engrosamiento coroideo difuso «empastamiento», irregularidad del EPR y fluido subretiniano en OI (F). Sospecha de BDUMP en OI y posible metastasis en OD, las pruebas revelaron adenocarcinoma pulmonar metastásico. Tras el tratamiento quimioterápico (carboplatino y pemetrexet) e inmunoterápico (pembrolizumab), las lesiones regresaron significativamente a los 12 meses, en OD (OCT antes G, K vs. después H, L) y en OI (OCT antes I, M vs. después J, N).

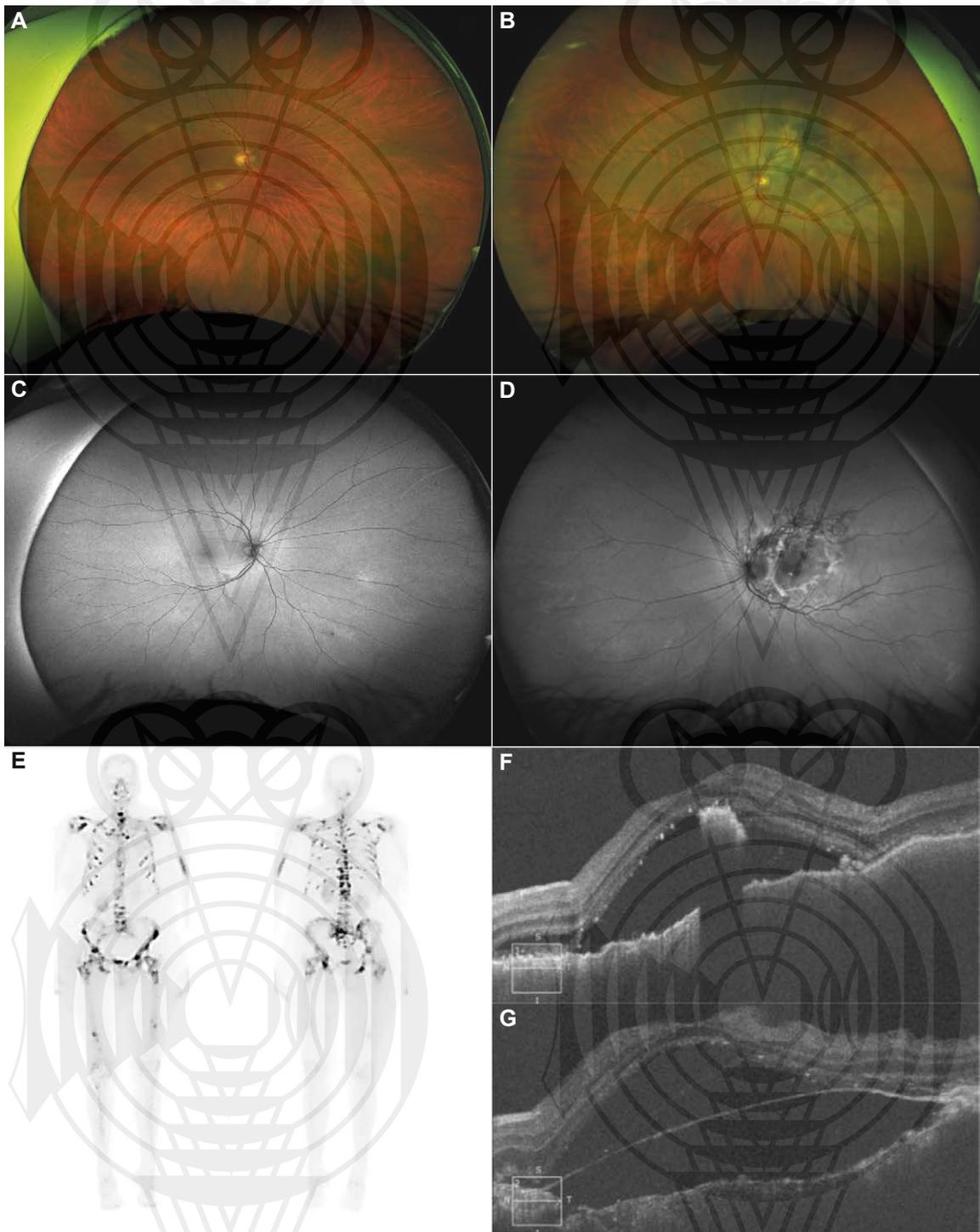


Figura 4. Mujer, 68 años con pérdida de visión de 4 días por OI. Antecedentes de cáncer de mama 15 años antes, actualmente «libre de enfermedad». Pseudocolor con varias lesiones Amarillo-anaranjada e hiperpigmentada en OD (A) y un patrón Amarillo-anaranjado-hiperpigmentado «empastado» en polo posterior de OI (B). Autofluorescencia en OD (C) y patrón moteado en OI (D). Ante sospecha de BDUMP, la gammagrafía demostró cientos de metástasis (E). OCT con desprendimiento seroso macular, engrosamiento y rotura del EPR en OI (F) y patrón trilaminar tras 3 meses de evolución OI (G). Se realizó radioterapia externa ocular y quimioterapia, aunque la visión mejoró de MM a 0,16 en OI, la paciente falleció 16 meses después.

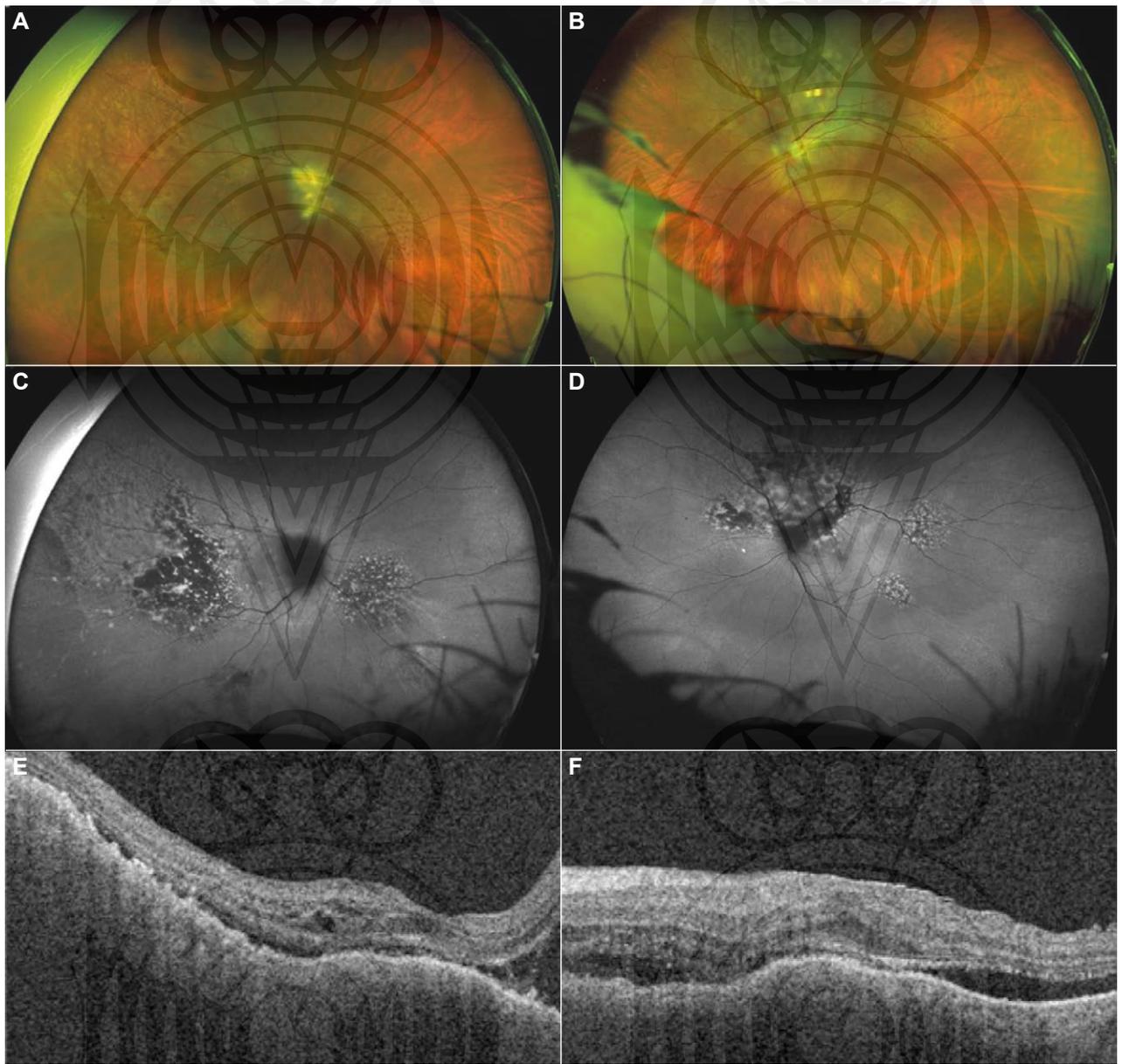


Figura 5. Mujer, 57 años con pérdida de visión, escotomas y diplopia progresiva de 6 meses por ambos ojos. Antecedentes de cáncer de mama 14 años antes y recidiva 3 años antes con enfermedad extendida a SNC, entre otros órganos y sistemas, actualmente en tratamiento paliativo. Pseudocolor con varias lesiones Amarillo-anaranjadas e hiperpigmentadas en OD (A) y OI (B). Autofluorescencia con patron moteado en OD (C) y OI (D). OCT con empastamiento coroideo, granulación del EPR y fluido subretiniano en OD (E) y OI (F). Su mejor AV fue de 0,2 y 0,3. Se recomendó radioterapia externa paliativa ocular, aunque falleció a las 2 semanas, sin poderse realizar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol.* 2013 Sep-Oct; 58(5): 430-58. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.001. PMID: 23969019.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16; 349(16): 1543-54. doi: 10.1056/NEJMra023009. PMID: 14561798.
3. Kamei M, Fujitomi Y, Kondo Y, Adachi T, Shibata K, Takumi Y, Abe M, Sugio K. Cancer-associated retinopathy after surgery for breast cancer: a case report and review of the literature.

- Surg Case Rep. 2018 Jan 23; 4(1): 10. doi: 10.1186/s40792-018-0418-3. PMID: 29362998; PMCID: PMC5780336.
4. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, Oishi A, Guo C, Nakagawa S, Ogino K, Kojima H, Kurimoto M, Yoshimura N. Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Aug 13; 54(8): 5424-31. doi: 10.1167/iovs.13-11868. PMID: 23860756.
 5. Stanwyck LK, Chan W, Sood A, Susarla G, Romano J, Pefkianaki M, Jayasundera KT, Heckenlively JR, Lundy SK, Sobrin L. Correlation of Immunological Markers with Disease and Clinical Outcome Measures in Patients with Autoimmune Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Jun 16; 9(7): 15. doi: 10.1167/tvst.9.7.15. PMID: 32832222; PMCID: PMC7414616.
 6. Przędziecka-Dolyk J, Brzecka A, Ejma M, Misiuk-Hojło M, Torres Solís LF, Solís Herrera A, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. Ocular Paraneoplastic Syndromes. *Biomedicines*. 2020 Nov 10; 8(11): 490. doi: 10.3390/biomedicines8110490. PMID: 33182708; PMCID: PMC7698240.
 7. Adamus G. Latest updates on antiretinal autoantibodies associated with vision loss and breast cancer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Mar 9; 56(3): 1680-8. doi: 10.1167/iovs.14-15739. PMID: 25754855; PMCID: PMC4354244.
 8. Dryja TP, Demirs JT, Twarog M, Lee V. Complement Proteins in the Retina in Cancer-Associated Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Dec 1; 137(12): 1458-1460. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4405. PMID: 31670788; PMCID: PMC6824225.
 9. Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review. *Retina*. 2014 May; 34(5): 827-45. doi: 10.1097/IAE.0000000000000119. PMID: 24646664.
 10. Adamus G. Are Anti-Retinal Autoantibodies a Cause or a Consequence of Retinal Degeneration in Autoimmune Retinopathies? *Front Immunol*. 2018 Apr 16; 9: 765. doi: 10.3389/fimmu.2018.00765. PMID: 29713325; PMCID: PMC5911469.
 11. Cao R, Cao Y. Cancer-associated retinopathy: a new mechanistic insight on vascular remodeling. *Cell Cycle*. 2010 May 15; 9(10): 1882-5. doi: 10.4161/cc.9.10.11521. Epub 2010 May 15. PMID: 20473029.
 12. Adamus G. Impact of Autoantibodies against Glycolytic Enzymes on Pathogenicity of Autoimmune Retinopathy and Other Autoimmune Disorders. *Front Immunol*. 2017 Apr 28; 8: 505. doi: 10.3389/fimmu.2017.00505. PMID: 28503176; PMCID: PMC5408022.
 13. Weleber RG, Watzke RC, Shults WT, Trzupke KM, Heckenlively JR, Egan RA, Adamus G. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *Am J Ophthalmol*. 2005 May; 139(5): 780-94. doi: 10.1016/j.ajo.2004.12.104. PMID: 15860281.
 14. Elsheikh S, Gurney SP, Burdon MA. Melanoma-associated retinopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Mar; 45(2): 147-152. doi: 10.1111/ced.14095. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31742740.
 15. Heberton M, Azher T, Council ML, Khanna S. Metastatic Cutaneous Melanoma Presenting With Melanoma-Associated Retinopathy. *Dermatol Surg*. 2019 Apr; 45(4): 606-607. doi: 10.1097/DSS.0000000000001599. PMID: 30893173.
 16. Varin J, Reynolds MM, Bouzidi N, Tick S, Wohlschlegel J, Becquart O, Michiels C, Dereure O, Duvoisin RM, Morgans CW, Sahel JA, Samaran Q, Guillot B, Pulido JS, Audo I, Zeitz C. Identification and characterization of novel TRPM1 autoantibodies from serum of patients with melanoma-associated retinopathy. *PLoS One*. 2020 Apr 23; 15(4): e0231750. doi: 10.1371/journal.pone.0231750. Erratum in: *PLoS One*. 2020 May 13; 15(5): e0233424. PMID: 32324760; PMCID: PMC7179873.
 17. Barbazetto I, Dansingani KK, Dolz-Marco R, Giovannini A, Piccolino FC, Agarwal A, Lima LH, Vianna RN, Yannuzzi LA. Idiopathic Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy: Clinical Spectrum and Multimodal Imaging Characteristics. *Ophthalmology*. 2018 Jan; 125(1): 75-88. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.020. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844323.
 18. Murtagh P, Treacy M, Stephenson K, Dooley I. Acute Exudative Polymorphous Vitelliform Maculopathy Syndrome; natural history and evolution of fundal and OCT images over time. *BMJ Case Rep*. 2018 Mar 20; 2018: bcr2018224241. doi: 10.1136/bcr-2018-224241. PMID: 29559493; PMCID: PMC5878268.
 19. Li DQ, Golding J, Glittenberg C, Choudhry N. Multimodal Imaging Features in Acute Exudative Paraneoplastic Polymorphous Vitelliform Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Dec 1; 47(12): 1143-1146. doi: 10.3928/23258160-20161130-09. PMID: 27977838.
 20. Eksandh L, Adamus G, Mosgrove L, Andréasson S. Autoantibodies against bestrophin in a patient with vitelliform paraneoplastic retinopathy and a metastatic choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2008 Mar; 126(3): 432-5. doi: 10.1001/archophth.126.3.432. PMID: 18332332.
 21. Mittal R, Cherepanoff S, Thornton S, Kalirai H, Damato B, Coupland SE. Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation: Molecular Genetic Analysis of a Case and Review of the Literature. *Ocul Oncol Pathol*. 2015 Dec; 2(2): 94-9. doi: 10.1159/000440766. Epub 2015 Oct 1. PMID: 27171825; PMCID: PMC4847656.
 22. van Noort BC, Keunen JEE, Schlingemann RO, Marinkovic M. Long Survival and Preservation of Good Visual Acuity in a Patient with Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation. *Ocul Oncol Pathol*. 2019 Jan; 5(1): 75-78. doi: 10.1159/000488454. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30675481; PMCID: PMC6341327.
 23. Lavine JA, Ramos MS, Wolk AM, Baynes K, Sharma S, Rachitskaya AV, Anand-Apte B, Srivastava SK, Yuan A. Heterogeneity of cultured melanocyte elongation and proliferation factor in bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Exp Eye Res*. 2019 Jul; 184: 30-37. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.006. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30978346; PMCID: PMC6570574.
 24. Spaide RF. UNILATERAL DIFFUSE UVEAL MELANOCYTIC PROLIFERATION. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Fall; 12(4): 263-265. doi: 10.1097/ICB.0000000000000519. PMID: 28005580.
 25. Shiraki A, Winegarner A, Hashida N, Nishi O, Nishi Y, Maruyama K, Nishida K. Diagnostic evaluation of optical coherence tomography angiography and fundus autofluorescence in bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018 Apr 21; 11: 32-34.

- doi: 10.1016/j.ajoc.2018.04.014. PMID: 30128363; PMCID: PMC6097180.
26. Niffenegger JH, Soltero A, Niffenegger JS, Yang S, Adamus G. Prevalence of Hepatocyte Growth Factor and Autoantibodies to α -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): 740. doi: 10.4172/2155-9570.1000740. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30370177; PMCID: PMC6201244.
27. Tanaka M, Kamoi K, Nagaoka N, Ishida T, Karube H, Takase H, Ohno-Matsui K. Bilateral diffuse retinal pigment epithelium proliferation induced by choroidal inflammation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov; 98(47): e18152. doi: 10.1097/MD.00000000000018152. PMID: 31764858; PMCID: PMC6882585.