

Manifestaciones intraoculares del cáncer sistémico

J.M.^a Caminal-Mitjana

INTRAOCULAR FEATURES OF SYSTEMIC CANCER

Summary. Systemic cancer may present intraocular features in three forms: as a sign of the presence of lymphoreticular tumors, of solid tumors or as a paraneoplastic syndrome. [REV NEUROL 2000; 31: 1259-61] [<http://www.revneurolog.com/3112/j121259.pdf>]

Key words. Intraocular manifestations. Lymphoproliferative tumors. Paraneoplastic syndrome. Systemic cancer.

Podemos resumir las manifestaciones intraoculares del cáncer sistémico en tres grandes apartados:

1. Manifestaciones de tumores linfoproliferativos
2. Manifestaciones de tumores sólidos
3. Efectos a distancia del cáncer. Síndromes paraneoplásicos.

MANIFESTACIONES DE TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS

Las leucemias son procesos malignos de la serie blanca sanguínea, del tipo mielóide o linfóide, y cada una de ellas puede ser aguda o crónica. Las leucemias y los tumores linfoides pueden afectar cualquier parte del ojo y de los anejos oculares, aunque los encontramos con mayor frecuencia en la órbita y conjuntiva, y de manera mucho menos frecuente en las estructuras intraoculares.

La infiltración leucémica de las estructuras intraoculares sólo ocurre en el 3% de pacientes; en cambio, en el 40-50% de los casos observamos alteraciones asociadas a los cambios hematológicos que encontramos en la mayoría de pacientes [1]. Los infiltrados iridianos se caracterizan por un engrosamiento blanquecino difuso, a menudo con pequeños nódulos en el margen pupilar, y puede asociarse a un pseudohipopión y glaucoma. Los infiltrados de células leucémicas en el segmento posterior podemos hallarlos en la retina, el espacio subretiniano y en la coroides; presentan un aspecto amarillento y debemos diferenciarlos de infecciones virales o fúngicas oportunistas, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. La afectación retiniana y vítrea secundaria al trastorno hematológico (anemia, trombopenia, hiperviscosidad) se caracteriza por hemorragias intrarretinianas, manchas algodinosas, hemorragias con el centro blanquecino, oclusiones de la vena central de la retina y hemorragias vítreas.

En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico se realiza por la presencia de enfermedad previa conocida, pero en aquellos casos en que no existe una leucemia diagnosticada es imperativa la realización de un examen físico, un hemograma completo y un estudio de médula ósea. La biopsia de los tejidos oculares afectados (aspiración del humor acuoso, punción-aspiración con aguja

fina transvítrea, o biopsia con el vitreotomo) es el mejor método diagnóstico del proceso leucémico.

Las opciones de tratamiento son la radioterapia externa o bien la quimioterapia. En el caso de la radioterapia se emplean dosis de 2.000-3.000 cGy, aplicadas en dosis fraccionadas de 200 cGy.

El linfoma no hodgkiniano (LNH) tiene dos presentaciones clínicas: el LNH sistémico y el LNH del sistema nervioso central (LNH-SNC), que también se conoce como linfoma del SNC primario y se desarrolla a partir del cerebro, médula espinal, leptomeninges o del ojo [2]. Las manifestaciones oculares pueden ocurrir en las dos entidades, pero con mayor frecuencia aparecen con el LNH-SNC.

El linfoma primario intraocular (linfoma de células grandes) es una entidad rara que forma parte del espectro clínico del LNH-SNC. A menudo, se presenta como una uveítis crónica en pacientes de edad avanzada. En general, es de inicio unilateral, pero frecuentemente con afectación bilateral. El proceso se presenta como una infiltración celular difusa del vítreo y como acúmulos de células linfomatosas (linfocitos tipo B) a nivel subretiniano. Estas últimas lesiones clínicamente tienen un aspecto amarillento y se presentan con un patrón geográfico, rodeadas de nódulos satélites; también puede afectarse la coroides y el nervio óptico.

El diagnóstico de linfoma intraocular primario, en ausencia de afectación cerebral, a menudo requiere de una biopsia vítrea con posterior análisis citológico, así como la determinación de niveles de interleucina-10 [3,4]. En aquellos pacientes con lesiones subretinianas o coroides puede ser útil la punción-aspiración con aguja fina.

El tratamiento consiste generalmente en la irradiación externa de ambos globos en aquellos casos con afectación ocular; en el caso de implicación del SNC, entonces se utiliza una pauta de radioterapia asociada a quimioterapia sistémica e intratecal.

MANIFESTACIONES DE TUMORES SÓLIDOS

Las metástasis son la tumoración intraocular más frecuente. Aproximadamente un 5% de los pacientes con cáncer sistémico presentan metástasis coroides, aunque la incidencia de lesiones metastásicas es superior en autopsias que en estudios clínicos. La edad media de presentación está en los 60 años. La localización más frecuente del cáncer primario es en la mama [5], seguido por el pulmón. Otros tumores capaces de metastatizar en la úvea son el carcinoma de riñón y el carcinoma de próstata, así como el melanoma cutáneo. Los tumores gastrointestinales, que representan el 15% de los cánceres en el adulto, raramente metastatizan en el ojo.

La mayoría de tumores que metastatizan en el ojo son carcinomas, que llegan a la úvea mediante diseminación hematogena. De

Recibido: 31.03.00. Aceptado: 27.04.00.

Servicio de Oftalmología. Hospital Prínceps d'Espanya. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep M.^a Caminal Mitjana. Servei d'Oftalmologia. Hospital Prínceps d'Espanya. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

manera predominante, se afecta la porción posterior de la coroides, probablemente debido a que es la zona mejor vascularizada, con sus 20 arterias ciliares posteriores cortas [6]. Aproximadamente el 40% de las lesiones metastásicas afectan la coroides submacular y, en general, los cuadrantes temporales están más afectados que los nasales. Raramente se afecta el iris y el cuerpo ciliar, y cuando se afecta el primero suele ser por un carcinoma de pulmón.

Las metástasis de iris tienen un aspecto nodular y a menudo infiltrativo, con siembras sobre la superficie. Típicamente tienen un aspecto rosado-grisáceo o blanco-grisáceo y pueden debutar como un cuadro de uveítis o de glaucoma. Estas lesiones pueden ser dolorosas como consecuencia de la invasión de los nervios ciliares.

Las lesiones metastásicas coroides generalmente son amarillo-grisáceas o blanco-rosadas. A menudo son multicéntricas y bilaterales, de base amplia y poca elevación, con bordes irregulares y pueden presentar acúmulos pigmentarios en su superficie. En la mayoría de pacientes se evidencia un amplio desprendimiento seroso de retina. En general, las metástasis coroides se presentan como pérdida de visión [7], probablemente debido al hecho de que la mayoría de las lesiones afectan al polo posterior y dan clínica con mayor precocidad; también pueden presentarse como defectos campimétricos y miodesopsias.

La angiografía fluoresceínica a menudo muestra hipofluorescencia en la fase arterial y venosa precoz, y una progresiva hiperfluorescencia en las fases siguientes, a diferencia del hemangioma y melanoma de coroides. En la exploración ecográfica en modo A, generalmente presenta una amplitud de reflectividad interna de moderada a elevada, a diferencia del melanoma de úvea que muestra una baja reflectividad interna [8]. En la ecografía en modo-B, de forma habitual encontramos una masa tumoral coroides con un patrón acústico de moderado a alto, sin excavación coroides, ni sombra orbitaria. Con cierta frecuencia encontramos lesiones multifocales.

La topografía computarizada no es útil en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones coroides. En cambio, la resonancia magnética nuclear permite en determinados casos diferenciar estas lesiones del melanoma maligno de úvea. Además, esta técnica posibilita la exploración simultánea del SNC en busca de otras lesiones metastásicas.

La punción con aguja fina es una técnica relativamente segura, aunque invasiva y con riesgos potenciales, reservada para aquellos casos en que exista una duda diagnóstica razonable, a pesar de las exploraciones complementarias menos cruentas [9].

Siempre que sospechemos que una lesión pueda ser metastásica, debemos realizar una exploración física completa, así como una radiografía de tórax, analítica general con inclusión del antígeno carcinoembrionario, y del antígeno prostático específico [10].

El diagnóstico de una metástasis coroides es un signo de mal pronóstico, porque indica una amplia diseminación de la enfermedad metastásica, con una supervivencia de 6-12 meses después de la presentación oftalmológica [11]. Los carcinomas de pulmón, próstata y renal tienden a metastatizar más frecuentemente, por lo que es habitual diagnosticar el tumor primario, tras diagnosticar la lesión coroides. En cambio, el carcinoma de mama y el melanoma cutáneo tienden a metastatizar tardíamente, por lo que la lesión coroides suele diagnosticarse después del tumor primario.

A pesar del mal pronóstico para los pacientes con metástasis uveales, debe instaurarse tratamiento con prontitud, puesto que estas lesiones pueden originar ceguera (en casos bilaterales o en ojos únicos) o bien dolor. Las opciones de tratamiento son: radioterapia,

quimioterapia (y terapia hormonal), resección quirúrgica (en lesiones uveales anteriores), enucleación y observación. La elección del tratamiento depende de varios factores: el efecto del tumor en la función visual del ojo, el tamaño del tumor, el estado del ojo contralateral, el estado y expectativa de vida del paciente, y si el proceso sistémico está siendo tratado con quimioterapia [12].

En la mayoría de pacientes se utiliza radioterapia externa convencional, con una dosis que varía entre 2.500-5.000 cGy a través de un campo orbitario lateral, en fracciones de 200 cGy, en un período de tres a cuatro semanas. En el caso de lesiones coroides únicas, sin otra afectación sistémica, puede plantearse la utilización de placas episclerales radioactivas (braquiterapia).

EFFECTOS A DISTANCIA DEL CÁNCER. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

La retinopatía asociada al cáncer es un proceso paraneoplásico raro que origina pérdida visual, producida por una disfunción retiniana no asociada a invasión directa tumoral, toxicidad por quimioterapia, deficiencias nutricionales o infecciones oportunistas. Con mayor frecuencia, se asocia al carcinoma de pulmón de pequeñas células (*oat-cell*), aunque también se ha descrito con otros cánceres, como el carcinoma de cérvix, sarcoma uterino o carcinoma de mama.

Generalmente, estos pacientes se presentan con una progresiva pérdida bilateral de visión, ceguera nocturna y alteraciones en el campo visual (escotomas, visión en túnel). Algunos pacientes refieren nictalopía y otros deslumbramiento y fotosensibilidad; posiblemente ello refleja la diferente afectación de bastones en unos individuos o de conos en otros.

En la exploración podemos encontrar iridociclitis o vitritis leve, estrechamiento de las arteriolas, alteraciones del epitelio pigmentario de la retina y palidez del disco óptico. Los defectos campimétricos que generalmente encontramos son escotomas en media periferia, escotomas en anillo o defectos centrales. El electroretinograma es de gran utilidad en el diagnóstico de la retinopatía asociada al cáncer, puesto que en la mayoría de los pacientes encontramos una reducción o un aplanamiento de sus amplitudes. Tanto se afecta el sistema de los conos como el de los bastones.

En 1987, Thirkill et al [13] publicaron la determinación en sangre periférica de anticuerpos antirretinianos, que se unían a un antígeno de peso molecular 23.000 Daltons (antígeno de la retinopatía asociada al cáncer) [13]; ello evidenció que este es un proceso de autoinmunidad, en el que existe una reacción cruzada entre las células tumorales y las células retinianas.

Se han publicado resultados positivos en algunos pacientes mediante tratamiento inmunosupresor con corticosteroides en dosis de 60 a 80 mg [14]. Parece que el control de la neoplasia primaria no influye en la evolución del proceso visual.

Además de la retinopatía asociada al cáncer se han descrito otros síndromes paraneoplásicos, entre los que encontramos: retinopatía asociada a melanoma (variante de la primera asociada únicamente al melanoma maligno cutáneo), la proliferación melanocítica uveal difusa y la neuropatía óptica paraneoplásica.

La proliferación melanocítica uveal difusa es una retinopatía paraneoplásica que se ha asociado a neoplasias del tracto reproductivo femenino (carcinoma de ovario). Típicamente los pacientes presentan la proliferación bilateral de numerosas lesiones subretinianas de color amarillo-naranja o pigmentadas, que se corresponde anatomopatológicamente a una proliferación benigna de melanocitos. Se desconoce la patogenia del proceso [15].

BIBLIOGRAFÍA

1. Schachat AP, Markovitz JA, Guyer DR, et al. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 697-700.
2. Freilich RJ, DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin* 1995; 13: 901-14.
3. Davis JL, Soloman D, Nussenblatt RB, et al. Immunocytochemical staining of vitreous cells. *Ophthalmology* 1992; 99: 250-6.
4. Chan CC, Whitcup SM, Solomon D, Nussenblatt RB. Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 671-3.
5. Reese AB. Metastatic tumors of the eye and adnexa. In Reese AB, ed. *Tumors of the eye*. 3 ed. Hagerstown: Harper & Row; 1976. p. 423-31.
6. Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit: patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1215-9.
7. Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea. A study of 70 cases. *Ophthalmology* 1979; 86: 1336-49.
8. Coleman DJ, Abramson DH, Jack RL, Franzen LA. Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1974; 91: 344-54.
9. Augsburger JJ. Fine needle aspiration biopsy of suspected metastatic cancers to the posterior uvea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1988; 86: 499-560.
10. Shields JA, Shields CL. Metastatic tumors to the intraocular structures. In Shields JA, Shields CL, eds. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 208-38.
11. Volpe NJ, Albert DM. Metastasis to the uvea. In Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 3260-70.
12. Gragoudas ES. Current treatment of metastatic choroidal tumors. *Oncology* 1989; 3: 103-10.
13. Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1897; 105: 372-5.
14. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 48-53.
15. Barr CC, Zimmerman LE, Curtin VT, Font RL. Bilateral diffuse uveal tumors associated with systemic neoplasm: a recently recognized syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 249-55.

**MANIFESTACIONES INTRAOCULARES
DEL CÁNCER SISTÉMICO**

Resumen. El cáncer sistémico puede presentar manifestaciones intraoculares bajo tres aspectos: como manifestación de los tumores linfoproliferativos, como manifestación de tumores sólidos y en forma de síndrome paraneoplásico. [REV NEUROL 2000; 31: 1259-61] [<http://www.revneurolog.com/3112/j121259.pdf>]

Palabras clave. Cáncer sistémico. Manifestaciones intraoculares. Tumores linfoproliferativos. Síndrome paraneoplásico.

**MANIFESTAÇÕES INTRAOCULARES
DO CANCRO SISTÉMICO**

Resumo. O cancro sistémico pode apresentar manifestações intraoculares sob três aspectos: como manifestação dos tumores linfoproliferativos, como manifestação de tumores sólidos e sob forma de síndrome paraneoplásico. [REV NEUROL 2000; 31: 1259-61] [<http://www.revneurolog.com/3112/j121259.pdf>]

Palavras chave. Cancro sistémico. Manifestações intraoculares. Tumores linfoproliferativos. Síndrome paraneoplásico.