

# Síndromes paraneoplásicos en oftalmología

B. Sánchez Dalmau  
A. Burés

Hospital Clínic  
i Provincial  
Barcelona

## Resumen

Los síndromes paraneoplásicos son relativamente infrecuentes. Su conocimiento permite su diagnóstico precoz y sospechar la presencia de tumores ocultos, y evitar la realización de pruebas innecesarias o inadecuadas en pacientes con neoplasia ya conocida. Presentamos una revisión de este tema con especial interés en las diversas manifestaciones visuales y oculares, incidiendo en su fisiopatología, pruebas diagnósticas y tratamiento.

## Resum

Les síndromes paraneoplàstiques són relativament infreqüents. El seu coneixement permet sospitar la presència de tumors ocults, i evitar proves innecessàries en pacients amb neoplàsia coneguda. Presentem una revisió d'aquest tema amb especial interès a les diverses manifestacions visuals i oculars, incidint en la seva fisiopatologia, proves diagnòstiques i tractament.

## Summary

Paraneoplastic syndromes are rare diseases. To be familiar with them allow early diagnosis of the disease and to be suspicious of an unknown underlying malignancy and to avoid unneeded studies in patients with known tumour. The clinical and pathologic features of each of the syndromes are discussed, with emphasis in visual and ocular symptoms and signs, on updating on pathogenesis, diagnosis studies and treatment options available.

El cáncer puede afectar al ojo y sistema visual de muy diversas formas: desde el efecto directo del tumor; metástasis; efectos secundarios de la quimioterapia, cirugía o radioterapia; infecciones y coagulopatías.

Otra forma de afectación son los síndromes paraneoplásicos.

Se definen como aquellos síndromes secundarios, no a la invasión local del tumor ni a sus metástasis, sino a la producción por parte de éste de sustancias biológicamente activas, que actúan a distancia. Los tumores en los que con mayor frecuencia aparecen los cuadros paraneoplásicos, son el cáncer microcítico de pulmón y el de mama, así como linfomas, cáncer de ovario, gastrointestinal y renal.

Su incidencia es muy baja afectando únicamente al 0,1% de los pacientes neoplásicos en general, pero

puede elevarse en determinadas condiciones que iremos comentando.

Con frecuencia, el tumor subyacente es de detección difícil cuando no imposible durante meses o años tras el debut.

Su importancia clínica radica, en que pueden constituir el primer signo de enfermedad, por lo que son de utilidad en el diagnóstico precoz de determinados carcinomas (ej. la polimiositis o el desarrollo de síndrome nefrótico en individuos mayores de cincuenta años) e incluso pueden ser utilizados como marcadores de progresión tumoral. Su evolución es variable, regresando en ocasiones con el tratamiento del tumor, aunque en ocasiones su evolución corre independiente a la de éste, como ocurre en ciertos síndromes neurológicos como la degeneración cerebelosa subaguda.

Correspondencia:

B. Sánchez Dalmau  
Hospital Clínic i Provincial  
Villarroel 170  
08036 Barcelona  
E-mail:  
24528bsd@comb.es

Se clasifican en:

- Síndromes endocrino-metabólicos dentro de los cuales los más frecuentes son la hipercalcemia, la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y el síndrome de Cushing.
- Neurológicos en cuya etiopatogenia juegan un papel importante factores inmunológicos.
- Hematológicos como la poliglobulia característica del hipernefoma o la coagulación intravascular diseminada de los adenocarcinomas mucinosos.
- Dermatológicos que son variados y muchas veces inespecíficos
- Una miscelánea heterogénea de trastornos (Tabla 1).

Teniendo en cuenta su baja incidencia, siempre se debe descartar inicialmente afectación por metástasis u otra complicación directa de la neoplasia, antes de diagnosticar un síndrome paraneoplásico.

A nivel oftalmológico pueden afectar al sistema aferente, causando pérdida visual o al sistema aferente, originando trastornos de la motilidad, extrínseca, intrínseca o ambas. En la Tabla 2 se muestran los tipos de síndromes que pueden presentarse, el tipo de tumor asociado y los anticuerpos presentes en mayor frecuencia.

## Síndromes con afectación visual

### Retina

#### *Retinopatía asociada a cáncer (CAR)*

La Retinopatía Asociada a Cáncer o CAR ("cancer-associated retinopathy") es, junto con la retinopatía asociada a melanoma, la manifestación paraneoplásica más frecuente a nivel oftalmológico.

Aunque previamente ya se habían descrito casos de pacientes afectados de neoplasia maligna que asociaban pérdida de visión por degeneración retiniana, no fue hasta el año 1992 en que Keltner y Thirkill<sup>1</sup> por un lado y Adamus, *et al*.<sup>2</sup> por otro lograron identificar el primer antígeno retiniano asociado al CAR, una proteína de 23 kDa que correspondía a la recoverina, una proteína que actúa en el proceso metabólico de los fotorreceptores.

Actualmente existen algo más de 50 casos de CAR descritos en la literatura, y aunque la recoverina sea el antígeno más frecuentemente asociado, se han descrito hasta 15 antígenos distintos como son pro-

**Tabla 1.**

#### Endocrino-Metabólicos

- Sd. De Cushing
- SIADH
- Hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Hipoglucemia
- Hipersecreción de gonadotropinas
- Hipersecreción de GH

#### Hematológicos

- Anemia
- Eritrocitosis
- Coagulación intravascular diseminada
- Trombopenia autoinmune
- Trombocitosis
- Tromboflebitis migrans
- Eosinofilia y basofilia
- Endocarditis trombótica abacteriana

#### Neurológicos

- Encefalomiелitis
- Degeneración cerebelosa subaguda
- Síndrome opsoclonus-mioclonus
- Retinopatía
- Neuritis óptica
- Neuropatía motora
- Neuropatía sensitiva
- Neuropatía sensitivo-motora
- Polineuritis aguda
- Neuropatía vegetativa
- Multineuritis
- Sd. de Eaton-Lambert
- Dermatomiositis
- Polimiositis
- Miastenia gravis

#### Gastrointestinales

- Anorexia-caquexia
- Enteropatía pierde proteínas

#### Dermatológicos

- Enfermedad de Paget
- Enfermedad de Bowen
- Acantosis nigricans
- Sd. de Sweet
- Sd. de Leser-Trelat
- Eritema giratum repens
- Eritema necrótico migratorio
- Dermatomiositis
- Dermatitis exfoliativa
- Enrojecimiento
- Paquidermoperiostosis
- Hipertrichosis lanuginosa
- Penfigoide
- Alopecia
- Prurito

#### Otros

- Osteoartropatía hipertrófica
- Fiebre

Tabla 2.

Anticuerpo antineuronal	Tumor asociado	Síndrome paraneoplásico asociado
Anti-Hu	Pulmonar cel. pequeña	Encefalitis paraneoplásica, degeneración cerebelar, neuropatía sensorial
Anti-Yo	Ovario, mama	Degeneración cerebelar paraneoplásica
Anti-Ri	Mama, pulmonar cel. peq.	Opsoclonus, otros trastornos motilidad ocular, degeneración cerebelar paraneoplásica
Anti-Ma2	Testicular	Encefalitis límbica y de tronco cerebral
Anti-Ma2'plus' (Ma1/Ma3)	Varios	Encefalitis tronco cerebral, degeneración cerebelar paraneoplásica
Anti-amfifisina	Mama, pulmonar cel. peq.	Sd. Hombre rígido, encefalomiелitis
Anti-CV2/CRMP5	Pulmonar cel. peq. Timoma	Encefalomiелitis, degeneración cerebelar paraneoplásica, Neuropatía periférica, uveítis, neuritis óptica
Anti-Tr	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelar paraneoplásica
Anti-P/Q tipo VGCC (canales del calcio)		Pulmonar cel. peq. Sd. miasteniforme Eaton-Lambert, degeneración cerebelar paraneoplásica
Anti AchR	Timoma	Miastenia Gravis
Anti-recoverina	Pulmonar cel. peq.	Retinopatía asociada a cáncer (CAR)
Anti-cel. bipolares	Melanoma	Retinopatía asociada a melanoma (MAR)

**Figura 1.**  
Retinopatía asociada a cáncer. Apréciase el moteado retiniano con adelgazamiento arteriolar. El electroretinograma estaba abolido



teínas de 40, 45, 60, 65 kDa y una proteína de 46 kDa que corresponde a la  $\alpha$ -enolasa<sup>3</sup>, entre otros antígenos. Cabe resaltar que no en todos los casos de CAR se ha logrado identificar un antígeno responsable, por lo que probablemente queden todavía antígenos por descubrir.

Los tumores que muestran mayor asociación con el CAR son los tumores pulmonares (38 de los casos descritos), en especial el carcinoma pulmonar de células pequeñas, seguido de neoplasias ginecológicas (endometrio, mama, ovario y cuello uterino). Otros tumores descritos son casos aislados de neoplasias

de colon, páncreas, linfoma, próstata, vejiga, carcinoma laríngeo y metástasis de origen desconocido.

### **Clinica**

El síndrome CAR es una retinopatía autoinmune progresiva bilateral y que cursa de forma subaguda. Se afectan tanto los conos como los bastones, por lo que los pacientes presentan disminución de agudeza visual, alteración en la percepción de los colores, deslumbramiento prolongado tras exposición a luz y escotoma central por la afectación de los conos. También presentan nictalopía, adaptación lenta a la oscuridad y defectos campimétricos periféricos como signos de afectación de los bastones.

El electroretinograma (ERG) muestra una ausencia de las ondas a y b en condiciones fotópicas y escotópicas, traduciendo una alteración de los fotorreceptores (onda a) y de las células bipolares (onda b), que son las células encargadas de transmitir los impulsos eléctricos generados por los fotorreceptores.

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

La clínica puede preceder al diagnóstico de cáncer en estos pacientes o bien ser un hallazgo posterior al diagnóstico de malignidad.

### **Etiopatogenia**

El síndrome CAR es una degeneración retiniana autoinmune y como tal se requiere la participación de un antígeno y el correspondiente autoanticuerpo. Como ya hemos comentado, la recoverina es el antígeno descrito con más frecuencia en este síndrome, por lo que la tomaremos como ejemplo.

Pero si la recoverina es una proteína presente en la retina humana en condiciones normales, ¿por qué se generan autoanticuerpos contra esta proteína a nivel sistémico? La respuesta a esta pregunta la dieron McGinnis, *et al*<sup>4</sup>. cuando vieron que el gen de la recoverina se encontraba situado en el cromosoma 17 muy cerca del gen de la proteína p53, un ya conocido oncogén por su participación en procesos tumorales. Los autores propusieron que una mutación en esta región del cromosoma podía provocar la inactivación de la proteína p53 (proteína necesaria para la apoptosis o muerte celular programada que al verse inactivada facilita la proliferación celular descontrolada) y al mismo tiempo una expresión aberrante de recoverina, lo que generaría la producción de anticuerpos contra esta proteína aberrante.

Los autoanticuerpos antirecoverina atravesarían la barrera hemato-retiniana hasta llegar a los fotorreceptores, donde bloquearían la recoverina normalmente presente en los fotorreceptores y en menor medida también en las células bipolares. La recoverina es una proteína ligadora de calcio. Al ser bloqueada por los autoanticuerpos, aumenta el calcio libre intracelular y se activa una endonucleasa sensible al calcio que pone en marcha los mecanismos de apoptosis mediante la fragmentación del ADN y condensación nuclear. Así pues, hoy en día sabemos que la inactivación de la recoverina por parte de los autoanticuerpos conduce a la muerte celular de los fotorreceptores y células bipolares por apoptosis.

La presencia de una expresión aberrante de recoverina y la síntesis de autoanticuerpos en pacientes afectados de cáncer no implica necesariamente la presencia de un síndrome CAR. En un estudio realizado por Maeda, *et al*<sup>5</sup>. éste demostró que varios pacientes afectados de cáncer presentaban una expresión aberrante de recoverina. Por tanto parece ser que la expresión de recoverina en pacientes afectados de cáncer es mucho más frecuente que el síndrome CAR. Estos hallazgos hacen pensar que son necesarios otros factores a parte de la síntesis de autoanticuerpos antirecoverina para el desarrollo de un CAR. Se cree

que por un lado es importante el nivel de anticuerpos que se generan, ya que a mayor nivel de autoanticuerpos, mayor probabilidad de atravesar la barrera hemato-retiniana y llegar hasta los fotorreceptores. Por otro lado se cree también que es importante la especificidad que tenga el autoanticuerpo para reconocer un epítipo concreto de la recoverina, y que probablemente este reconocimiento de un epítipo específico sea indispensable para que se produzca el síndrome CAR<sup>6</sup>.

### **Tratamiento**

Diversos tratamientos se han ensayado en el síndrome CAR. Los tratamientos con corticosteroides a dosis altas pueden mejorar la visión de forma transitoria en fases precoces de la enfermedad. Se han probado también tratamientos con plasmaféresis y con inmunoglobulina intravenosa sin que hayan tenido un buen resultado visual a largo plazo. El tratamiento de la neoplasia con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia tampoco ha demostrado buenos resultados visuales y la mayor parte de estos pacientes terminan progresando hacia una pérdida de agudeza visual profunda.

### **Disfunción de conos asociada a cáncer**

La disfunción de conos asociada a cáncer es un subtipo de CAR en el que existe solamente afectación de los conos. Sólo hay 3 casos descritos en la literatura y la presencia de anticuerpos antirecoverina es indispensable para su diagnóstico.

La clínica deriva de la alteración de los conos con preservación de bastones, por lo que predomina la alteración de la agudeza visual con escotoma central, alteración de la visión de los colores, deslumbramiento y aplanamiento de la onda a con preservación de la onda b en el ERG.

El curso clínico y el pronóstico visual es algo más variable que en el CAR, en el cual la mayoría de pacientes progresan a una pérdida profunda de visión.

### **Retinopatía asociada a melanoma (MAR)**

Cuando se empezaron a describir los primeros casos de degeneración retiniana con pérdida de visión en pacientes afectados de melanoma cutáneo se pensó en un primer momento que se trataba de un fenómeno de toxicidad retiniana derivada de la quimioterapia con Vincristina. No fue hasta 1988 cuando esta forma de ceguera nocturna fue clasificada por Berson, *et al*.<sup>7</sup> como un fenómeno paraneoplásico ligado al melanoma cutáneo.

Aunque en un primer momento se consideró menos frecuente que el CAR, actualmente ya se encuentran

descritos más casos de MAR que de CAR. Al contrario que en el CAR en el que existen descritos varios antígenos responsables del síndrome, en el MAR no se ha descrito todavía el antígeno o antígenos responsables de la enfermedad.

### **Clínica**

Existe un predominio claro de varones afectados de MAR y al contrario que en el CAR, en el que con frecuencia se diagnostica antes el cuadro oftalmológico que la neoplasia, el síndrome MAR suele diagnosticarse posterior al diagnóstico de melanoma, frecuentemente cuando éste ya presenta diseminación sistémica.

La clínica es similar al de la ceguera nocturna estacionaria congénita, con deslumbramiento, fotopsias, pérdida moderada y progresiva de agudeza visual, constricción periférica del campo visual y nictalopía.

El fondo de ojo se mantiene normal en fases iniciales y progresa lentamente hacia un aspecto similar al del CAR, con EPR granulado, arteriolas atenuadas y palidez del nervio óptico.

El ERG muestra una clara alteración de la onda b en condiciones fotópicas y escotópicas con preservación de la onda a. Estos hallazgos electrofisiológicos nos indican que existe una integridad de los fotorreceptores pero que existe una disfunción de otras neuronas retinianas de segundo orden, como las células bipolares y las células de Müller. De hecho, existe en el suero de estos pacientes anticuerpos que reaccionan contra las células bipolares retinianas y en experimentos animales se ha visto que al inyectar suero de estos pacientes a nivel intravítreo en un modelo animal se suprimían las ondas b del ERG<sup>8</sup>.

Así pues, aunque se desconoce el antígeno concreto, sabemos que en el síndrome MAR existen autoanticuerpos dirigidos contra las células bipolares y que estos hallazgos se corresponden con la clínica de los pacientes.

### **Tratamiento**

Los pacientes con MAR suelen mantener una visión más estable que los pacientes con CAR y raramente se produce una pérdida de visión central.

Dada la alta mortalidad de los pacientes afectados de melanoma maligno, no existen datos a largo plazo sobre evolución clínica y respuesta al tratamiento. Existen casos aislados en los que la cirugía citoreductora, junto con plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa han conseguido leves mejoras del campo visual. Aun así, la mayoría de pacientes presenta poca respuesta al tratamiento, probable-

mente debido al daño irreversible que presentan las células bipolares en el momento del diagnóstico.

### **Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP)**

El síndrome de proliferación melanocítica uveal difusa bilateral (BDUMP o "bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation") es una manifestación paraneoplásica infrecuente con poco más de 20 casos descritos en la literatura.

Se trata de una proliferación melanocítica uveal no metastásica que algunos autores creen podría deberse a una proliferación hamartomatosa como respuesta a una neoplasia maligna.

Más de la mitad de los pacientes no están diagnosticados de cáncer en el momento del diagnóstico del BDUMP y las neoplasias más frecuentemente asociadas son el cáncer de ovario y útero en mujeres y de pulmón en varones.

### **Clínica**

Aunque ya fue descrito por Macheimer en 1966, fue en 1990 cuando Gass, *et al*<sup>9</sup>, describieron las principales características clínicas de este síndrome: lesiones sutiles redondeadas y rojizas a nivel del EPR en polo posterior que muestran hiperfluorescencia precoz en la angiografía fluoresceínica, múltiples tumores uveales levemente sobre elevados con engrosamiento uveal difuso, desprendimiento exudativo de retina y catarata rápidamente progresiva. Estos signos se pueden acompañar también de células pigmentadas en cámara anterior, cámara anterior estrecha y glaucoma. La pérdida de agudeza visual en estos pacientes es constante y frecuentemente severa e irreversible.

### **Etiopatogenia**

El aspecto de estas lesiones puede confundirse fácilmente con metástasis coroideas, y aunque la etiología de este síndrome es poco conocida sí se sabe que efectivamente no se trata de una proliferación metastásica.

No se ha descrito ningún tipo de anticuerpo u otro factor humoral responsable de la proliferación de melanocitos a nivel uveal, aunque se cree que algún factor trófico u hormonal producido por el tumor sería responsable de la proliferación melanocítica. Gass *et al*<sup>9</sup> ya sugirieron que los melanocitos uveales adultos no tienen capacidad proliferativa y que este síndrome por tanto se presentaría sólo en pacientes predispuestos, es decir, pacientes con nevus melanocíticos difusos previos y de aquí la rareza de este síndrome paraneoplásico.

### **Tratamiento**

No existe un tratamiento eficaz descrito para estos pacientes y tampoco ninguna medida profiláctica ha demostrado utilidad para prevenir el desprendimiento exudativo.

### **Otros síndromes paraneoplásicos**

Existen otras manifestaciones paraneoplásicas a nivel oftalmológico, concretamente a nivel retiniano, que no se clasifican como síndromes ya que se trata de casos aislados descritos en la literatura.

### **Trastornos retinianos relacionados con hiperviscosidad sanguínea**

La tendencia a la hipercoagulabilidad y en consecuencia la predisposición a fenómenos trombóticos y tromboembólicos ya constituye desde hace tiempo un conocido fenómeno paraneoplásico. También se han descrito casos que afectan a la circulación retiniana como son casos de oclusión de rama venosa retiniana en un paciente con cáncer de pulmón<sup>10</sup>, oclusión de vena central de la retina en un paciente con un carcinoma de células renales<sup>11</sup> y un caso de obstrucción de arteria central de la retina en un niño afecto de un linfoma de células T<sup>12</sup>.

### **Trastornos retinianos inflamatorios**

Aunque se han descrito fenómenos inflamatorios en el CAR y en el MAR, como son la presencia de vitreítis, periflebitis y a veces leve edema de papila, existen alteraciones puramente inflamatorias que cursan sin el resto de síntomas de degeneración retiniana y que por el contrario se asemejan más a cuadros inflamatorios retinianos ya descritos como por ejemplo la sarcoidosis. Existe un caso descrito de vitreítis y periflebitis retiniana en un paciente varón de 14 años con un germinoma pineal que se resolvió por completo después de ser erradicado el tumor con radioterapia<sup>13</sup>.

Además de estos trastornos, existen síndromes de solapamiento en que se combinan elementos de los síndromes paraneoplásicos ya descritos<sup>14</sup>, variaciones clínicas de los síndromes paraneoplásicos<sup>15,16</sup>, o formas más atípicas como la coriorretinopatía serosa central<sup>17</sup>, la coriorretinopatía multifocal<sup>18</sup> o la maculopatía viteliforme<sup>19</sup> asociada a tumores.

### **Nervio óptico**

La afectación del nervio óptico paraneoplásica aislada es muy infrecuente<sup>20</sup>. En estos casos, la sintomatología visual puede preceder al diagnóstico de la

neoplasia, siendo la más frecuentemente asociada la pulmonar de célula pequeña.

Mucho más habitual es su presencia asociada a un síndrome cerebelar o de tronco cerebral.

### **Clínica**

La mayoría de los casos son bilaterales, pero pueden ser asimétricos o secuenciales. La pérdida visual suele ser progresiva, instaurándose en días o semanas. Inicialmente se aprecia edema papilar, evolucionando posteriormente a palidez. Puede apreciarse la presencia de celularidad en vítreo.

La exploración campimétrica puede mostrar escotomas centrocecales, retracción periférica o defectos arciformes<sup>21</sup>.

No es infrecuente la presencia de aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo, por lo que siempre se debe excluir la carcinomatosis meníngea<sup>22</sup>.

### **Histopatología**

Se ha descrito la presencia de infiltrado mononuclear inflamatorio, desmielinización y pérdida axonal del nervio óptico o quiasma.

### **Patogénesis**

Se han hallado diversos anticuerpos asociados a neuropatía óptica paraneoplásica. El primero descrito fue un anticuerpo anti-enolasa neuronal asociado a tumor pulmonar de células pequeñas, pero también asociado a este tipo de tumor se han descrito anticuerpos Anti-60-kDa, asociado previamente a CAR y anticuerpos anti-CV2 contra proteínas de 66 kD, un antígeno citoplasmático de los oligodendrocitos<sup>23</sup>.

En los últimos años se ha atribuido una participación activa en el proceso a proteínas relacionadas con el proceso de la neurogénesis ("Collapsing response-mediating proteins"). Se ha determinado que una de estas proteínas (CMRP-5)<sup>24</sup>, presente en neuronas centrales y periféricas en adultos, puede ser expresada por carcinomas pulmonares de célula pequeña (77%) y más raramente en timoma (6%)<sup>25</sup>.

Este anticuerpo es el segundo en incidencia por detrás del anti-Hu.

### **Tratamiento y pronóstico**

Los síntomas visuales de la neuropatía pueden mejorar espontáneamente o tras tratamiento esteroideo endovenoso. También puede mejorar o estabilizarse tras el tratamiento del tumor primario<sup>26</sup>.

## Trastornos de la motilidad ocular

La mayoría de las ocasiones en las que se afecta la motilidad ocular, intrínseca, extrínseca o combinada no suele ser de forma aislada, sino en el contexto de síndromes más extensos, que iremos comentando en cada patología específica.

### Anomalías de la motilidad intrínseca

#### Pupilas tónicas

Se han descrito como efecto remoto del cáncer en 3 contextos:

- En pacientes con neuropatía autonómica, con o sin otras evidencias clínicas o electrofisiológicas de neuropatía sensorial (Figura 2).
- En pacientes con Síndrome de Eaton-Lambert como componente de la disautonomía que suele acompañarlo. Ocasionalmente puede presentar pupilas midriáticas poco reactivas, pero sin disociación cerca-lejos o paresia segmentaria (en realidad no son verdaderas pupilas tónicas).
- Finalmente, se ha descrito también en un caso de niño con neuroblastoma y opsoclonus-flutter ocular y mioclonías paraneoplásicas.

Suelen ser bilaterales, y halladas durante la evaluación de una neuropatía periférica que ha precedido el diagnóstico de una neoplasia subyacente. La neoplasia asociada con mayor frecuencia sigue siendo el carcinoma pulmonar de célula pequeña.

Dado que en algunos casos de neuropatía autonómica paraneoplásica es probable un mecanismo autoinmune, con reacción contra células ganglionares

**Figura 2.**  
**Pupila tónica bilateral en paciente de 69 años con neuropatía sensoriomotora paraneoplásica asociada a tumor pulmonar de célula pequeña. Tenía un nivel de anticuerpos antineuronales anti-Hu 1/4000 en líquido cefalorraquídeo.**

**Figura 2a.** Apréciase la midriasis pupilar con muy poca respuesta al estímulo luminoso.

**Figura 2b.** Constricción tras la instilación de pilocarpina al 0,125%



autonómicas, se postula que es posible que haya Ac. contra el ganglio ciliar, aunque no ha podido ser demostrado.

### Anomalías de la motilidad extrínseca

Los síndromes paraneoplásicos pueden presentar también anomalías de la motilidad ocular, manifestándose clínicamente con diplopia u oscilopsia.

Hay 4 síndromes paraneoplásicos que producen anomalías a este nivel: opsoclonus-mioclonus, miastenia gravis, síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert y degeneración cerebelar paraneoplásica.

#### Síndrome opsoclonus-mioclonus

El opsoclonus es un trastorno de la motilidad ocular, caracterizado por movimientos rápidos, arrítmicos, involuntarios, de gran amplitud, en todas las direcciones, sin intervalos intersacádicos, acompañado en ocasiones de contracciones mioclónicas y ataxia aguda cerebelosa, con vértigo, náuseas y vómitos.

Los movimientos sacádicos anormales pueden llegar a ser constantes e incluso ser observados bajo los párpados con los ojos cerrados.

En niños (5 meses-8 años), hasta el 60% de los casos se asocian a neuroblastoma, aunque sólo el 2% de estos tumores cursan con opsoclonus. Si se ve un niño con opsoclonus hay que buscar un neuroblastoma oculto, siendo la prueba de máximo rendimiento la gammagrafía con metaiodobencilguanidina radioactivo, asociado a TAC torácico y abdominal.

En adultos hasta el 20% de los que desarrollan opsoclonus tienen una neoplasia, y suele cursar con ataxia de tronco (síndrome denominado POMA). El tumor que más frecuentemente se asocia al opsoclonus en adultos, es el carcinoma microcítico de pulmón, seguido de tumores de mama, ovario, útero, tiroides, linfoma y raramente sarcoma.

Al contrario que en otros síndromes paraneoplásicos, en éste no suele existir retraso entre el debut clínico y el diagnóstico de la neoplasia subyacente.

Los anticuerpos más descritos son los Ant-Ri, y ocasionalmente anti-Hu, anti-Yo y anti-Ma<sup>27</sup>.

#### Histopatología

En algunos casos se han visto cambios inflamatorios en cerebelo o tronco cerebral, pero en otros casos no se han apreciado cambios patológicos en la autopsia.



**Figura 3.**  
 Paciente de 55 años con timoma y miastenia grave.  
 Figura 3a. Ptosis bilateral de predominio derecha  
 Figura 3b. Test del hielo  
 Figura 3c. Tras test del hielo se aprecia una mejoría de la ptosis. Se considera resultado positivo cuando la mejoría es superior a 2 mm.  
 Figura 3d. Timoma en TAC

### **Pronóstico y tratamiento**

En niños con neuroblastoma, la presencia del opsoclonus es un signo de mejor, siendo mucho menos favorable en adultos. En adultos, el tratamiento del tumor de base y el uso de corticosteroides e inmunoglobulinas por vía endovenosa pueden reducir los síntomas. En cambio, en niños, a pesar del uso de los mismos tratamientos, persisten déficits neuropsicológicos<sup>28</sup>. Aún está por determinar si estas secuelas se deben a encefalopatía paraneoplásica asociada o por toxicidad del tratamiento en un cerebro en desarrollo<sup>29</sup>.

### **Miastenia Gravis**

La miastenia puede presentarse con signos y síntomas aislados oculares, debilidad generalizada con compromiso respiratorio o con ambas manifestaciones, oculares y sistémicas. Los signos y síntomas oculares incluyen ptosis variable y diplopia (Figura 3a), teniendo los pacientes generalmente pocos síntomas por la mañana y progresando con el avance del día.

### **Clínica**

La exploración puede mostrar cualquier patrón de disfunción oculomotora, imitando en ocasiones la



afectación de uno o varios de los nervios craneales implicados en la motilidad ocular o simulando otras veces patrones de afectación de tronco cerebral como desviación oblicua, oftalmoplejia internuclear o parálisis de la mirada<sup>30</sup>. Nunca hay afectación de la motilidad intrínseca ocular.

### **Diagnóstico**

Puede ser clínico, o bien el uso de diversas pruebas como el test del Tensilon<sup>31</sup>, el del descanso o el del hielo<sup>32</sup> (Figura 3b, 3c) pueden ayudar a confirmar el diagnóstico.

El electromiograma es una prueba sensible y específica, mostrando un característico descenso en la respuesta del potencial de acción del componente muscular al estímulo repetitivo. La forma más específica de exploración es la conocida como EMG de fibra simple o "jitter".

También es diagnóstica la presencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en suero, siendo positivo en un 90% de los casos de forma generalizada, y sólo un 30-40% en las formas oculares aisladas.

Aunque la miastenia gravis no es siempre un síndrome paraneoplásico, un 10% de los pacientes tiene un timoma (Figura 3d), y un 30% de los pacientes con timoma tienen miastenia gravis. Por lo tanto, una vez confirmado el diagnóstico de miastenia se debe proceder a la realización de un TAC o RMN torácico para descartar la presencia de un tumor tímico.

### **Tratamiento**

Al contrario que la mayoría de síndromes paraneoplásicos, el tratamiento suele ser efectivo. La naturaleza periférica de la miastenia y el potencial de recuperación de la unión neuromuscular facilita esta efectividad. Las opciones terapéuticas incluyen anticolinesterásicos, corticosteroides, otros inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulinas endovenosas y timectomía.

### **Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL)**

Se debe a la producción de anticuerpos frente a los canales de calcio presinápticos del nervio motor terminal, alterando el flujo de calcio necesario para la liberación de acetilcolina. Aproximadamente el 70% de los pacientes con SMEL se asocia a procesos malignos, fundamentalmente carcinoma microcítico de pulmón, en varones. Los síntomas neurológicos a menudo preceden a los síntomas propios del cáncer.

### **Clínica**

Se caracteriza por debilidad muscular y mialgias de predominio en musculatura proximal y de miembros inferiores.

La afectación de la musculatura oculobulbar es menos frecuente (25 %) y más leve que en la miastenia gravis excepto la ptosis palpebral (50 %). La presencia de disfunción autonómica es frecuente, pudiéndose observar midriasis pupilar poco reactiva, pero sin disociación luz-cerca o paresia segmentaria (pseudopupilas tónicas)<sup>33</sup>.

En contraste con la Miastenia Gravis, la fuerza muscular mejora con el ejercicio y hay escasa respuesta al test de Tensilon. Los reflejos tendinosos están reducidos o ausentes. Algunos pacientes presentan asociados otros síndromes paraneoplásicos, como la degeneración cerebelosa subaguda. El diagnóstico se establece con la clínica y el estudio electrofisiológico. La EMG muestra un aumento de respuesta del potencial de acción del componente muscular con la estimulación repetitiva (fenómeno de facilitación).

### **Tratamiento**

Un 85% de los pacientes responden al tratamiento con 3-4 diaminopirimidina<sup>34</sup>. En aquellos que no respondan, pueden plantearse otras opciones como plasmaféresis, inmunoglobulinas endovenosas, prednisona e inmunosupresores. El tratamiento es el de la neoplasia subyacente, también puede generar mejorías del síndrome.

### **Degeneración cerebelar paraneoplásica**

#### **Clínica**

Asociada en el 50% de los casos con neoplasia subyacente. Se caracteriza por un inicio brusco, con vértigo y náuseas, seguido de diplopia, disartria disfagia y ataxia. La exploración puede mostrar nistagmus (generalmente "downbeat nystagmus"), movimientos de seguimiento visual anormales, disimetría ocular, opsoclonus e incluso desviación oblicua. Generalmente suele hallarse en el contexto de una ataxia troncal y de extremidades tan severa que impide el movimiento del paciente.

La resonancia magnética cerebral es normal en fases iniciales, mostrando atrofia cerebelar difusa en fases tardías.

#### **Patogenia**

El estudio de líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis y un aumento de proteínas.

Los anticuerpos hallados con mayor frecuencia son anti-Yo, dirigidos contra una proteína cdr2 localizada en el citoplasma de las células de Purkinje.

Otros anticuerpos asociados son anti-Ri, anti-Tr, y anti-mGluR1. Estando estos dos últimos asociados con la enfermedad de Hodgkin. De todas formas, el tumor más frecuente asociado sigue siendo el pulmonar microcítico, seguido de ovario, mama y linfoma.

Como en casi todos los síndromes paraneoplásicos puede presentarse previamente al diagnóstico de la neoplasia, con la excepción de la enfermedad de Hodgkin, en la que aparece cuando el paciente se halla en teórica remisión.

### **Histopatología**

Se aprecia pérdida de células de Purkinje, con adelgazamiento de la capa granular del cerebelo, gliosis de los núcleos cerebelosos profundos y signos variables de inflamación<sup>35</sup>.

### **Tratamiento**

Únicamente en un pequeño número de casos, se estabiliza tras tratamiento del tumor subyacente. No suele mostrar respuesta a inmunosupresores, inmunoglobulinas endovenosas o plasmaféresis. La evolución de estos pacientes suele empeorar durante las primeras semanas, con una tendencia a estabilizarse al cabo de semanas o meses. Un 70 de ellos no serán capaces de deambular de forma independiente, e incluso, algunos de alimentarse por sí mismos por la ataxia de las extremidades superiores<sup>36</sup>.

### **Miscelánea**

Existen otros trastornos que también pueden englobarse dentro del grupo de paraneoplásicos.

#### *Polimiositis y dermatomiositis*

Entre un 7 y un 34% de pacientes con polimiositis o dermatomiositis tienen una neoplasia subyacente.

La musculatura inervada por pares craneales no se afecta, por lo que casi nunca hay oftalmoplejia y/o ptosis.

Sí que pueden aparecer anomalías oftalmológicas como: retinopatía con exudados algodonosos y hemorragias retinianas superficiales y profundas, atrofia óptica post inflamatoria, uveitis, glaucoma secundario, escleritis o epiescleritis.

### *Trastornos tromboembólicos cerebrovasculares*

#### **Coagulación intravascular diseminada (CID)**

Sólo presente en el 0,8 % de pacientes cancerosos, pero en el 40 % de los casos con CID hay una neoplasia subyacente.

El 30% de las CID tienen complicaciones neurológicas.

Las neoplasias más asociadas son los adenocarcinomas, y la leucemia mieloide aguda promielocítica o M3.

Las manifestaciones oftalmológicas pueden ser defectos campimétricos con o sin afectación de la agudeza visual, diplopia y oscilopsia por lesión sistema motor ocular y ocasionalmente hemorragias retinianas o desprendimientos serosos.

#### **Trombosis de senos duros y venosos**

Las obstrucciones generalmente son resultado de invasión o compresión de estos vasos por células tumorales.

Ocasionalmente, se presentan trombosis sin existir dichos mecanismos.

Las neoplasias asociadas suelen ser leucemias linfáticas agudas, carcinomas de mama y pulmón.

La clínica puede ser de dos formas:

- Infarto cerebral con isquemia, produciendo un déficit focal neurológico.
- Por aumento de la PIC por descenso absorción LCR, produciendo déficits no focales por HT endocraneal. En estos casos se apreciaría papiledema, y caso de ser severa la hipertensión pueden asociarse defectos campimétricos y parálisis de 6º nervio uni o bilateral.

## **Conclusión**

Aunque los síndromes paraneoplásicos no son frecuentes, su conocimiento es importante. Su diagnóstico puede llevar a la búsqueda de un tumor subyacente o a evitar la búsqueda continua de metástasis en un paciente con una neoplasia conocida. Por otra parte, su presencia puede llevar a un tratamiento apropiado y a una correcta información respecto al pronóstico de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Keltner JL, Thirkill CE. Cancer-associated retinopathy vs recoverin-associated retinopathy (editorial). *Am J Ophthalmol* 1998;126:296-302.
2. Adamus G, Machnicki M, Elerding H, Sugden B, Blocker YS, Fox DA. Antibodies to recoverin induce apoptosis of photoreceptor and bipolar cells in vivo. *J Autoimmun* 1998;11:523-33.
3. Dot C, Guigay J, Adamus G. Anti- $\alpha$ -enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung. *Am J Ophthalmol* 2005;139:746-7.
4. McGinnis JF, Klisak I, Heinzmann C, et al. Chromosome assignment of the human gene for the cancer-associated retinopathy protein (recoverin) to chromosome 17p13.1. *J Neurosci Res* 1995;40:165-8.
5. Maeda A, Ohguro H, Maeda T, et al. Aberrant expression of photoreceptor-specific calcium-binding protein (recoverin) in cancer cell lines. *Cancer Res* 2000;60:1914-20.
6. Bazhin AV, Schadendorf D, Philippov PP, Eichmüller SB. Recoverin as a cancer-retina antigen. *Cancer Immunol Immunother* 2006 Jan;1-7.
7. Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1988;106:307-11.
8. Lei H, Bush RA, Milam AH, et al. Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retina on-responses of the monkey ERG in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:262-6.
9. Gass JD, Gieser RG, Wilkinson CP, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:527-33.
10. Ronchetto F. Occlusion of a branch of the retinal vein as a manifestation of hypercoagulability in a patient with lung cancer. A possible paraneoplastic event. *Recenti Prog Med* 1994;85:108-12.
11. Adrean SD, Schwab IR. Central retinal vein occlusion and renal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1185-6.
12. Cohen RG, Hedges TR 3rd, Duker JS. Central retinal artery occlusion in a child with T-cell lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:118-20.
13. Chang CW, Hay D, Chang TS, et al. Retinal periphlebitis in a patient with pineal germinoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1434-6.
14. Saito W, Kase S, Yoshida K, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:942-5.
15. Zacks DN, Pinnolis MK, Berson EL, et al. Melanoma-associated retinopathy and recurrent exudative retinal detachments in a patient with choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:578-81.
16. Wu S, Slakter JS, Shields JA, et al. Cancer-associated nummular loss of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 2005;139:933-5.
17. Katsimpris JM, Vantoros M, Petropoulos IK, et al. Central serous chorioretinopathy associated with adrenal myeloid lipoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003;220:199-203.
18. Palmowski AM, Haus AH, Pfoehler C, et al. Bilateral multifocal chorioretinopathy in a woman with cutaneous malignant melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1756-61.
19. Sotodeh M, Paridaens D, Keunen J, et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy associated with cutaneous or uveal melanoma and metastases. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:910-4.
20. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:12-38.
21. Milak S, Furlan AJ, Sweeney PJ, et al. Optic neuropathy: a rare paraneoplastic syndrome. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:137-41.
22. Boghen D, Sebag M, Michaud J. Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis. Report of a case. *Arch Neurol* 1988;45:353-6.
23. De la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, et al. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-CV2 antibodies; clinical response to excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1998;55:405-8.
24. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Collapsing response-mediating proteins-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-54.
25. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 2003;54:38-50.
26. de la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, et al. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-CV2 antibodies; clinical response to excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1998;55:405-8.
27. Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:315-20.
28. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: Developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109:86-98.
29. Russo C, Cohn SL, Petrucci MJ, Alarcon PA. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:284-8.
30. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.

31. Seybold ME. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:842-3.
32. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999;106:1282-6.
33. Wirtz PW. Tonic pupils in Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24:444-5.
34. Sanders DB. Lambert Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:500-8.
35. Verschuuren JJ, Chuang L, Rosenblum MK, *et al.* Inflammatory infiltrates in complete assets of Purkinje cells in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;91:519-25.
36. Rojas I, Graus F, Kemie-Guibert F, *et al.* Long-term clinical outcomes of paraneoplastic cerebella degeneration in anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-5.