

Retinopatía asociada a melanoma. Reporte de caso y revisión de literatura

Melanoma associated retinopathy. Case report and literature review

María Isidora Navarro Lazarraga¹, Tatiana Cevo Espinoza².

Resumen

Introducción: La retinopatía asociada a melanoma (RAM) es un desafío para el equipo tratante de pacientes oncológicos debido a la inespecificidad del cuadro clínico y a la dificultad de realizar exámenes que ofrezcan un diagnóstico. **Métodos:** Paciente 55 años, sexo femenino con diagnóstico de melanoma, consulta por escotoma central asociado a síntomas visuales positivos. **Resultados:** Examen oftalmológico dentro de rangos normales. Electrorretinograma (ERG) estándar muestra respuesta máxima electronegativa en ambos ojos, sugerente de RAM. **Discusión:** El reconocimiento temprano de RAM mediante ERG tiene importancia diagnóstica, permitiendo iniciar tratamiento temprano y reducir el riesgo irreversible de daño a la retina.

Palabras clave: retinopatía asociada a melanoma; oncología; escotoma; oftalmología; electroretinograma; retina.

Abstract

Introduction: Melanoma-associated retinopathy (MAR) is a challenge for the oncology team due to the non-specific clinical presentation and the associated difficulty of performing indicative tests for diagnosis. **Methods:** A 55-year-old female patient initially diagnosed with melanoma consults due to vision with central scotoma associated with positive visual symptoms. **Results:** Ophthalmological examination within normal ranges. Standard electroretinogram (ERG) shows the maximum electronegative response in both eyes, suggesting MAR. **Discussion:** The early recognition of MAR by ERG has diagnostic importance because it would allow a possible early treatment and could reduce the risk of irreversible retina damage.

Keywords: melanoma-associated retinopathy; oncology; scotoma; ophthalmology; electroretinogram; retina.

Fecha de envío: 2022-12-08 - Fecha de aceptación: 2023-03-29

Introducción

La retinopatía asociada a melanoma (RAM) es una manifestación autoinmune paraneoplásica poco frecuente del melanoma maligno cutáneo (Elsheikh *et al.*, 2019), cuyo diagnóstico precoz se ve dificultado por escasas pruebas diagnósticas que identifiquen la patología en etapas tempranas.

Esta se caracteriza por presentar, en un inicio, ceguera nocturna, fenómenos visuales positivos y defectos del campo visual intermitentes, lo que altera la calidad de vida del paciente (Heberton *et al.*, 2019).

La mayoría de los exámenes en la etapa inicial de la enfermedad no suelen mostrar hallazgos. Sin embargo, el electroretinograma (ERG) estándar típicamente muestra una máxima respuesta

electronegativa, permitiendo un diagnóstico precoz (Canamary *et al.*, 2018). Por lo tanto, es de suma importancia tener presente esta prueba diagnóstica al momento de presentar un paciente con sospecha de RAM.

Caso clínico

Paciente 55 años, sexo femenino con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento y melanoma *in situ* en talón de pie izquierdo, operado con márgenes libres un año antes del inicio del cuadro. Caracterizado por síntomas visuales positivos y negativos de meses de evolución, asociado a escotomas fluctuantes bilaterales descritos como luces y sombras en ambos campos visuales que aparecían y desaparecían en forma intermitente y que cambiaban de posición en el campo visual. En ambos ojos de

(1) Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

(2) Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Chile.

Autor de correspondencia: tatticevo@gmail.com



forma independiente, sin un patrón de compromiso neurológico claro. Estos episodios no estaban asociados a cefalea y paciente no tenía historia personal ni familiar de migraña.

Se realizaron exámenes de campo visual, resonancia nuclear magnética (RNM) de encéfalo y órbita con contraste, angiografía y tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula y papila, todos sin hallazgos sugerentes de RAM.

Por sospecha de retinopatía autoinmune se realiza ERG estándar (Figura 1 y 2) en el que se aprecia una respuesta electronegativa en estimulación máxima bajo adaptación escotópica. Frente a la asociación de ERG electronegativo con RAM, se deriva a dermatología y oncología para su estudio.

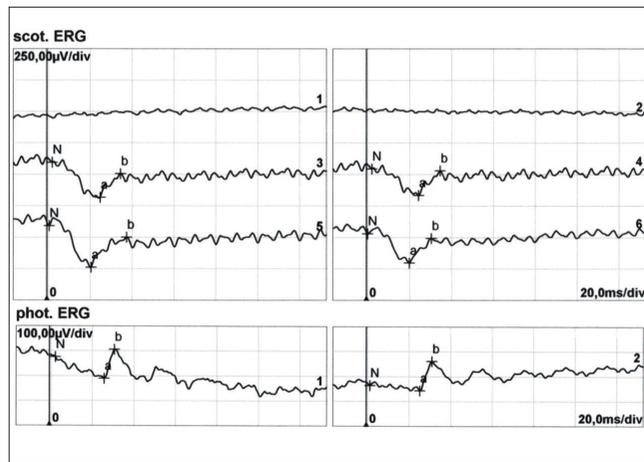


Figura 1: Electrorretinograma: respuesta escotópica (b) y respuesta fotópica (a). Muestra respuesta de bastones aislados ausente en adaptación escotópica y respuesta electronegativa en estimulación máxima bajo adaptación escotópica

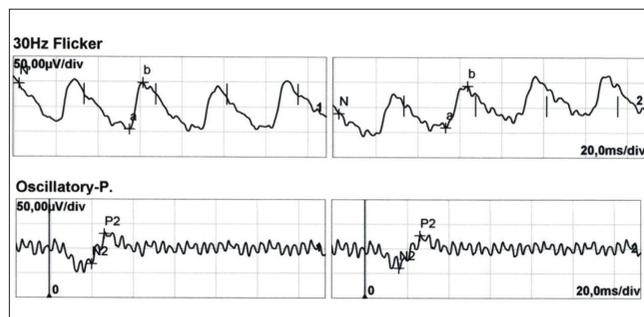


Figura 2: Electrorretinograma: respuesta Flicker (a) y respuesta Oscilatorio-P (b)

Se solicita tomografía por emisión de positrones (PET), la que muestra adenopatía inguinal ipsilateral a la lesión. Por sospecha de metástasis se realiza biopsia, la que confirma el diagnóstico de metástasis de melanoma.

Se inicia inmunoterapia y, mientras estaba en tratamiento paciente evoluciona con disminución de los síntomas visuales descritos. Meses después presenta disminución de la agudeza visual progresiva (de 1.0 en cada ojo con corrección, a cuenta dedos a 1 m en ojo derecho (OD) y 1.0 en ojo izquierdo (OI), en un periodo de 2 años y 2 meses).

Nueva evaluación con neurooftalmólogo y retinólogo mediante angiografía retinal (Figura 3), apunta a vasculitis retinal de aspecto inflamatorio (secundaria a anticuerpos por síndrome paraneoplásico vs secundaria a inmunoterapia).



Figura 3: Angiografía retinal: Ojo derecho (OD), ojo izquierdo (OS). Muestra vasculitis retinal posterior a inmunoterapia

Dos años y un mes después evoluciona con metástasis en adenopatía inguinal e intestinal. Meses después fallece secundario a sepsis por perforación intestinal asociada a metástasis.

Discusión

Los melanomas malignos son tumores altamente invasivos derivados de melanocitos neuroectodérmicos, por lo que comparten linaje con el tejido neuroretinal (Lu *et al.*, 2009). La incidencia de melanoma maligno cutáneo ha ido en aumento en los últimos años. De acuerdo con la *International Agency for Research on Cancer* (2020), en 2020 se estima que ocurrieron alrededor de 324.635 nuevos casos de melanoma en el mundo. Este es una de las principales causas de muerte por cáncer, siendo uno de los más agresivos y mortales cánceres de piel (Abbas *et al.*, 2014).

La electrorretinografía es una técnica no invasiva usada para el estudio funcional de la retina, así como para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades que afectan a las distintas capas de la misma. El ERG consiste en el registro de la respuesta en masa de los fotorreceptores y células no neuronales de la retina inducida por estímulos luminosos difusos. Esta respuesta se manifiesta como una onda, en donde los principales componentes son la onda a

(negativa) y las ondas b1 y b2 (positivas). Las ondas e aparecen en la cresta ascendente de la onda b (Fuente García *et al.*, 2018). Para interpretar un ERG se requiere comprensión del circuito retiniano y de la concentración y distribución relativa de los distintos elementos (Cornish *et al.*, 2021).

La RAM es una patología poco frecuente. Aproximadamente 90 casos han sido reportados en la literatura (Elsheikh *et al.*, 2019), la que se originaría por una respuesta inmune cruzada de antígenos tumorales con antígenos del tejido retinal (Heberton *et al.*, 2019). El mecanismo patogénico es mediado por anticuerpos frente a componentes de la retina. Los autoanticuerpos se dirigen contra las células bipolares de esta, aunque el antígeno específico no se ha identificado todavía (Poujade *et al.*, 2021).

La RAM se caracteriza por un cuadro agudo de fotopsias, escotomas y disminución moderada del campo visual periférico o central (Bussat *et al.*, 2018). Generalmente, el fondo de ojo está normal, pero el ERG suele sugerir una disfunción de células bipolares y de Müller, mostrando una respuesta electronegativa (Fuente García *et al.*, 2018).

En la capa plexiforme interna, se han descrito anticuerpos anti-retina y, aunque los mecanismos por los que se producen aún no están descritos, se suele presentar un retraso en la respuesta *flicker* de los conos, lo que se relaciona con la inflamación de las capas superficiales. La inflamación de la retina interna provoca una alteración en la fototransducción, dando el patrón característico electronegativo (Fuente García *et al.*, 2018). El ERG se caracteriza por mostrar una reducción de la onda b escotópica y fotópica. También se observa una predilección por la respuesta *ON* responsable de la caída de la onda b (Hooks *et al.*, 2001).

Es de suma importancia realizar exámenes electrofisiológicos en estos casos porque permiten orientar el diagnóstico en cuadros sospechosos, donde la mayoría de los exámenes no muestran hallazgos patológicos inicialmente. Generalmente, los pacientes tienen antecedentes familiares o personales de enfermedades autoinmunes (Powell & Dudek, 2010). Oftalmólogos, dermatólogos y oncólogos debiesen tenerlo presente ante cuadros sospechosos.

La diversidad de autoanticuerpos producidos en RAM, puede ser la consecuencia entre una variada sobre expresión de proteínas de la retina involucradas en el desarrollo del melanoma y la predisposición a desarrollar anticuerpos autoinmunes. Se han identificado 7 anticuerpos anti retina en pacientes con RAM; S-arrestin, recoverin, α -enolasa, aldosa A, aldosa C, HSP60 and CAII (Lu *et al.*, 2009). Sin embargo, estos no están disponibles en muchos países y tienen alta sensibilidad y baja especificidad. El test de anticuerpo

positivo no permite la confirmación diagnóstica de RAM, ya que estos también se pueden encontrar presentes en otras retinopatías, como la autoinmune no paraneoplásica (Oporto & Oporto, 2019).

El tratamiento, generalmente consta de 2 procedimientos. Primero citorreducción, para disminuir la carga tumoral y eliminar el estímulo de producción de antígenos y luego, inmunoterapia para reducir los niveles de autoanticuerpos circulantes (Elsheikh *et al.*, 2019). Por lo tanto, se trata la neoplasia subyacente y se emplean terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras, alterando la respuesta inmune involucrada en dicha patología, sin embargo, su eficacia es modesta (Powell & Dudek, 2010).

No se sabe si los anticuerpos desarrollados en pacientes con RAM tienen un rol terapéutico en el retraso del crecimiento tumoral (Lu *et al.*, 2009).

Conclusión

RAM es una patología poco frecuente, que generalmente se asocia a antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. El diagnóstico en este caso fue mediante ERG, el cual resultó electronegativo, orientando a dicha patología. Cabe destacar la importancia de esta evaluación, ya que permite el diagnóstico precoz, debido a que en etapas iniciales la mayoría de los exámenes no muestran hallazgos patológicos. Es por esto, que el ERG debe ser considerado por oftalmólogos, oncólogos y dermatólogos para el estudio de cuadros sospechosos de RAM.

Si bien no hay un tratamiento altamente efectivo, se debe tratar la neoplasia de base y mediante terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras tratar la retinopatía. Por otra parte, se han identificado 7 anticuerpos anti-retina, con posible uso terapéutico, pero no se encuentran disponibles en la mayor parte de los países y tienen baja sensibilidad.

Contribuciones y reconocimientos:

Sin fuentes de financiamiento. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Abbas O, Miller D & Bhawan J. (2014). Cutaneous Malignant Melanoma: Update on Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *The American Journal of Dermatopathology* **36**, 363-379.
- Bussat A, Langer-Lemercier S, Salmon A & Mouriaux F. (2018). Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *Journal Français d'Ophthalmologie* **41**, 181-185.

- Canamary A, Takahashi W & Sallum J. (2018). Autoimmune retinopathy: A Review. *International Journal of Retina and Vitreous* **4**, 1.
- Cornish E, Vaze A, Jamieson R & Grigg R. (2021). The electroretinogram in the genomics era: outer retinal disorders. *The Royal College of Ophthalmologists* **35**, 2406-2418.
- Elsheikh S, Gurney S & Burdon M. (2019). Melanoma-associated retinopathy. *Clinical and Experimental Dermatology* **45**, 147-152.
- Fuente García C, González-López J, Muñoz-Negrete F & Rebolleda G. (2018). La utilidad diagnóstica del electroretinograma negativo. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* **93**, 126-135.
- Heberton M, Azher T, Council L & Khanna S. (2019). Metastatic Cutaneous Melanoma Presenting With Melanoma-Associated Retinopathy. *Dermatologic Surgery* **45**, 606-607.
- Hooks J, Tso M & Detrick B. (2001). Retinopathies Associated with Antiretinal Antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **8**, 853-858.
- Lu Y, Jia L, He S, Hurley M, Leys M, Jayasundera T & Heckenlively J. (2009). Melanoma-associated retinopathy: a paraneoplastic autoimmune complication. *Archives of Ophthalmology* **127**, 1572-1580.
- Oporto JI & Oporto J. (2019). Retinopatía autoinmune con anticuerpos antirecoverina no asociado a neoplasia: a propósito de un caso. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* **94**, 540-544.
- Poujade L, Samaran Q, Mura F, Guillot B, Meunier I & Du-Thanh A. (2021). Melanoma-associated retinopathy during pembrolizumab treatment probably controlled by intravitreal injections of dexamethasone. *Documenta Ophthalmologica* **142**, 257-263.
- Powell S & Dudek A. (2010). Treatment of Melanoma-Associated Retinopathy. *Current Treatment Options in Neurology* **12**, 54-63.
- World Health Organization. (2020). Cancer Today: International Agency for Research on Cancer. Accedido en <https://gco.iarc.fr/> el 22 de octubre de 2022.