

# Metástasis coroideas: clarinada hacia la nada...

## Presentación de casos icónicos

Dr. Rafael Muci-Mendoza<sup>1</sup>

rafael@muci.com

### RESUMEN

*Las metástasis intraoculares de tumores sólidos o hematológicos, son un problema clínico para el oftalmólogo práctico y el oncólogo. La localización más frecuente es la coroides, constituyendo el tumor intraocular más frecuente. Suelen diagnosticarse en pacientes en estadios tumorales muy avanzados, por lo que en el pasado la mayoría de las series publicadas eran descripciones de necropsias. Su diagnóstico generalmente puede hacerse mediante cuidadoso examen. Se estima que la frecuencia general en pacientes que fallecen por cáncer es de aproximadamente 12 %, pero puede elevarse a 37 % en aquellos con carcinoma mamario, muy superior a la de los tumores primarios, fundamentalmente los melanomas. No obstante, su comprensión ha aumentado en años recientes ofreciéndose nuevas formas de tratamiento siendo todavía la radioterapia la que permite a los pacientes mantener una visión útil.*

*Para ilustrar el problema se presenta un caso clínico con apoyo fotográfico.*

*Palabras clave: Carcinoma metastásico de la coroides. Cáncer de la mama. Cáncer del pulmón.*

### SUMMARY

*Intraocular metastases of solid and hematological tumors are a clinical problem for the practicing ophthalmologist and oncologist. Its diagnosis can usually be made through careful examination. The most common location is in the choroid, making them the most common*

*intraocular tumor. They are often diagnosed in patients in very advanced tumor stages, which is why in the past most of the published series were descriptions of necropsies. The overall frequency of ocular metastases in patients dying of cancer is approximately 12 %, but it can be as high as 37 % in patients with breast cancer, highly superior to primary tumors, mainly melanomas. However, our understanding of them has increased in recent years, offering new forms of treatment. Radiation therapy is still the cornerstone of treatment, allowing most patients to maintain useful vision.*

*Clinical cases with photographic support of an iconic patient are presented to illustrate the problem.*

*Key words: Metastatic carcinoma of the choroid. Breast cancer. Lung cancer.*

### Presentación de casos clínicos

Agricultor masculino de 35 años cuya enfermedad se manifestó por un cortejo sintomático aditivo de 5 meses de evolución: Tos con expectoración mucosanguinolenta, disnea progresiva, inapetencia, reciente pérdida del apetito y peso, disminución brusca de la agudeza visual por su ojo izquierdo y cefalea global resistente a analgésicos comunes. Antecedente de tabaquismo crónico por 23 años, 30 paquetes/año. Al examen se apreció un paciente en malas condiciones generales, con peso de 45 kg y talla de 1,64 para un índice de masa corporal de 19,1 kg/m<sup>2</sup> de superficie, tensión arterial de 140/90 mmHg, pulso regular y rítmico, 72 al minuto, frecuencia respiratoria de 35 al minuto. Los hallazgos físicos dominantes fueron: (a). Matidez en el hemitórax derecho con estertores bulosos; (b). Presencia de hipertensión intracranial

<sup>1</sup> Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón IV. Perla de Observación Clínica presentada en la reunión ordinaria del jueves 12 de abril de 2012. Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas.

## METÁSTASIS COROIDEAS

expresada en papiledema rápidamente progresivo en el ojo derecho y desprendimiento total de la retina no regmatógeno en el izquierdo (Figura 1).

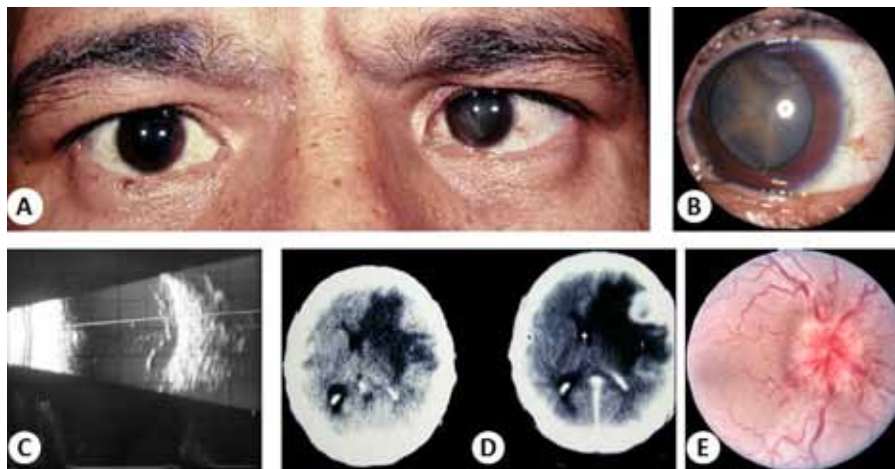


Figura 1. (A). Desprendimiento total de la retina izquierda; (B). A mayor magnificación. (C). Ecosonograma ocular izquierdo modo B donde se aprecia desprendimiento de la retina. (D). Tomografía computarizada cerebral en proyección axial: Metástasis parietal izquierda con acentuado edema vasogénico y desplazamiento de estructuras mediales. (E). Papiledema.

(c). Telerradiografía de tórax con presencia de tumor infiltrativo hiliar derecho. (d). Tomografía computarizada del cerebro con imagen tumoral metastásica en el lóbulo parietal izquierdo, gran edema vasogénico y efecto de masa con desviación de estructuras medianas hacia el lado derecho. Un mes después desarrolló una metástasis orbitaria y síndrome del vértice de la órbita /fissura oftálmica

superior (síndrome de Rochon Duvigneaud), con edema palpebral, quemosis conjuntival y exoftalmía izquierda con limitación de la mirada en todas las posiciones y ausencia de reflejo corneal asociado a un glaucoma neovascular. Diagnóstico definitivo: carcinoma del pulmón de células no pequeñas, escamosas, con metástasis coroidea con extensión orbitaria, cerebral y hepática (Figura 2).



Figura 2. (A). Proptosis y quemosis ocular izquierda. (B). Motilidad ocular ojo congelado. (C). Anestesia corneal. (D). Glaucoma neovascular.

### Consideraciones generales

Los tumores malignos ubicados en diversas localizaciones en el cuerpo pueden sembrarse dentro y alrededor del ojo constituyendo un problema significativo en pacientes con cáncer metastásico. Bien podrían ser nunca descubiertos a menos que afecte la visión o se ubiquen dentro la cavidad orbitaria expresándose por la presencia, entre otros, de una exoftalmía. El tejido donde más comúnmente se localizan es la coroides. Su frecuencia en autopsias es de aproximadamente 12 %, pero en pacientes con cáncer mamario, las metástasis microscópicas pueden ser halladas tan frecuentemente como en un 37 % (1). No existe una explicación unánime del por qué el ojo y en especial la coroides, son sitio de común asiento de metástasis. Ferry y Font (2) especulan que ello es debido a su rica vascularización. Por su parte, Pelzek y Schachat (3) postulan que debido a que las estructuras intraoculares no tienen un aporte linfático, las células malignas ganan acceso al ojo solo por vía hematogena. Desde la aorta, dichas células entran al ojo izquierdo por la arteria carótida interna (ACI) y al derecho, indirectamente a través del tronco arterial braquiocefálico. Luego de su acceso, los émbolos tumorales llegan al ojo por la arteria oftálmica. La arteria oftálmica, primera rama intracraneal de la ACI da origen a unas 10 a 20 arterias ciliares cortas que suplen la úvea posterior; dos ciliares largas suplen la úvea anterior; y la arteria central de la retina (ACR) suple la mitad interna de la retina y la superficie del disco óptico. La predilección por la implantación en la retina o la coroides, parece depender del tamaño del émbolo. Reese (3) enfatizó que aunque los émbolos tumorales son más frecuentes en la úvea, más del 90 % de los émbolos infecciosos se alojan en la retina. La explicación parece radicar en que los émbolos más grandes —el caso de los tumorales—, viajan muy próximos a la pared del vaso donde la corriente sanguínea se mueve más lentamente, siendo más probable que entren por las arterias ciliares cortas. Por su parte, los émbolos pequeños (siembras bacterianas) viajarían ubicados en la porción central de la ACR donde la corriente sanguínea es más rápida; ello explicaría la muy rara ocurrencia de metástasis retinianas (Figuras 3-5).

La causa más común de metástasis coroides es el cáncer mamario en la mujer y el cáncer pulmonar en el hombre, situaciones donde su crecimiento es rápido. Para esta significativa diferencia entre unos y otros tumores primarios y sus metástasis oculares, no puede brindarse una explicación plausible; sin embargo, se

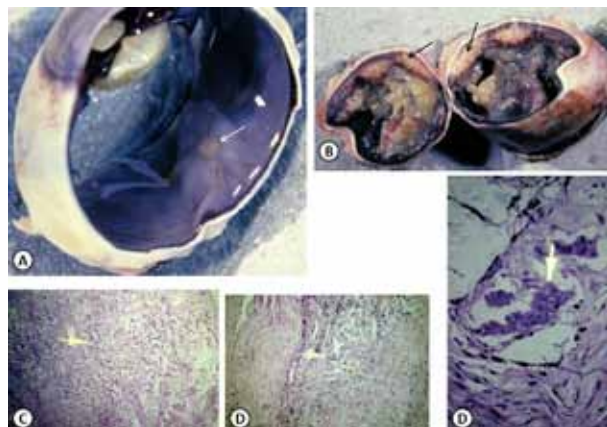


Figura 3. Aspectos de anatomía patológica. (A). Casquete posterior derecho: papiledema. (B). Ojo izquierdo: tumor corioideo y desprendimiento total de la retina. (C). Metástasis corioidea. (D). Metástasis y cristales de colesterol. (E). Nido de células malignas en la esclerótica.

ha sugerido que la alta incidencia en tumores de la mama está relacionada con la mayor expectativa de vida de las enfermas proporcionando así, un mayor tiempo para que se implanten y desarrollen metástasis (2). Otros órganos de origen menos frecuente son el tracto gastrointestinal, riñón, próstata y tiroides. No obstante, los linfomas y las leucemias pueden igualmente expresarse de esta forma. En cerca de 18 % de los pacientes no se encuentra la localización del tumor primario, por lo cual en este grupo, se sugiere proceder a una biopsia uveal.

En todos los paciente sintomáticos, la expresión signológica uveal y orbitaria incluye básicamente disminución de la agudeza visual, pero además, dolor por infiltración neural o glaucoma secundario, exoftalmía, uveítis, diplopía, fotofobia, ptosis palpebral, blefaritis, metamorfopsias, destellos luminosos y miodesopsias. Con excepción de los melanomas metastásicos, las metástasis coroides generalmente son amelanóticas, es decir, no pigmentadas, no están claramente circunscritas, no tienen predilección por lado y son causa de desprendimientos no regmatógenos de la retina. Además, tienen elevada asociación con metástasis cerebrales y mal pronóstico vital.

El empleo de estudios complementarios de imagen permite obtener patrones típicos; tal es el caso de la ultrasonografía ocular, la angiografía fluoresceínica, la autofluorescencia del fondo ocular, la angiografía con verde de indocianina, la tomografía de coherencia óptica de la retina y la

## METÁSTASIS COROIDEAS

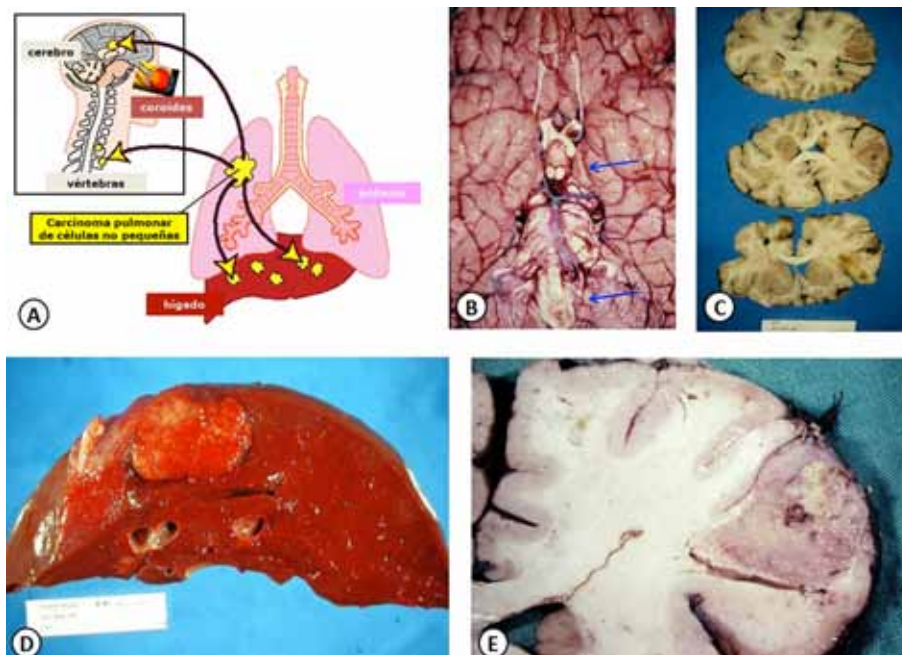


Figura 4. Anatomía patológica. (A). Órganos comprometidos. (B). Base cerebral con hernia del hipocampo y surco de compresión amigdalina izquierdos. (C). Cortes coronales cerebrales: metástasis parietal. (D). Metástasis hepática. (E). Detalle de la metástasis parietal.

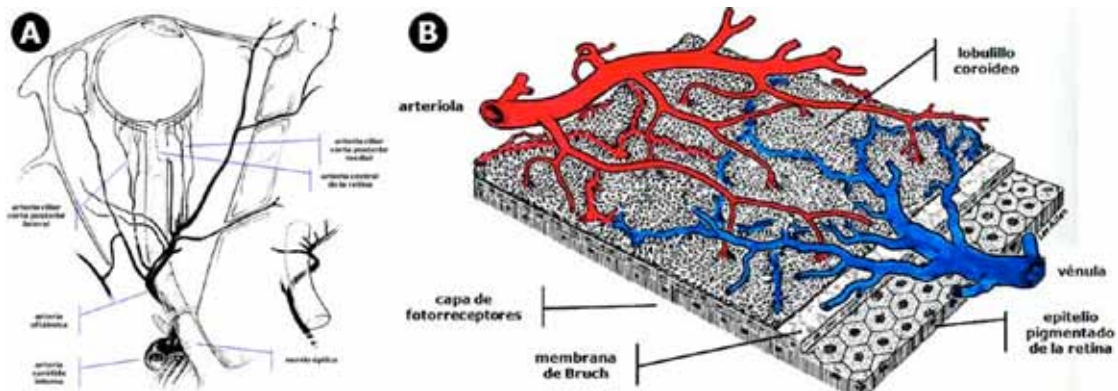


Figura 5. (A). Circulación del ojo destacándose solamente las arterias carótida interna, oftálmica, central de la retina y ciliares cortas posteriores medial y lateral. (B). Circulación coroidea dependiente de arterias ciliares cortas posteriores: Una rica red con los capilares de mayor diámetro del cuerpo humano.

resonancia magnética orbitaria. La tomografía de coherencia óptica de la retina *spectral-domain (SD-OCT)* provee información adicional al diagnóstico: Un patrón de manchas hiperintensas irregulares en la capa de fotorreceptores y el epitelio pigmentado de la retina, líquido subretiniano e irregularidad marcada

del epitelio con engrosamiento y ondulación gruesa del mismo (4).

A lo largo de la historia, el carcinoma metastásico del ojo, particularmente de la coroides (CMC) se consideró un raro evento. En 1972 Perls (5) reportó el primer caso de CMC, y Lemoine y McLeod (6) en

su revisión de 1936 hallaron solo 230 casos. En 1944 Godtfredsen (7), reportó solo 6 pacientes (0,07 %) con metástasis coroideas, y Bloch y Gartner (1), en material de autopsia de 230 pacientes que fallecieron de carcinoma diseminado, encontraron 28 (12 %) con metástasis en ojos u órbita.

Por su parte, la frecuencia de CMC se estima entre 2 % y 7 %, lo que entre todas las metástasis intraoculares constituye un 12 %. Estas y particularmente las CMC pueden preceder al diagnóstico del cáncer primario: En el estudio de Ferry y Font (1), 46 % de los enfermos, y en el de Shields y col. (8) 34 %. En ambos estudios el cáncer pulmonar fue el más frecuente (respectivamente 35 % vs. 41 %). Hubo igualmente un apreciable porcentaje de pacientes en quienes no se detectó un tumor primario (respectivamente 51 % vs. 39 %).

Shields y col. (9) compilaron un total de 420 pacientes consecutivos con CMC. El tumor fue unilateral en 320 enfermos y bilateral en 100 (en 20 % de focos múltiples: entre 2 y 13). Esta proporción de casos fue muy superior al notado por Ferry y Font (2). Otro estudio en cáncer mamario, de Mewis y Young (10) hallaron una prevalencia de 31 % de bilateralidad; en estos dos últimos estudios la prevalencia de ulterior bilateralidad fue notable (respectivamente, 17,6 vs. 15 %).

El Cuadro 1 especifica pacientes con cáncer primario en quienes se encontraron metástasis oculares durante su vida.

El Cuadro 2 resume la prevalencia de metástasis oculares en 4 series, bien en fallecidos o en pacientes con cáncer diseminado.

El diagnóstico diferencial de metástasis coroidea incluye nevus amelanóticos, melanomas amelanóticos,

escleritis posteriores, retinitis, hemorragias, coroiditis, desprendimientos regmatógenos de la retina, hiperplasias linfoides reactivas, linfomas, enfermedad de Harada, síndromes de efusión uveal y coroidopatías centrales serosas (12-15).

Con relación al tratamiento Mewis y Young (10), consideran cuatro indicaciones para radioterapia externa consistente en 25 a 30 Gy en diez fracciones a través de un portal lateral: (a). Desprendimiento secundario de la retina; (b). Disminución de la agudeza visual. (c). Amenaza a la agudeza visual; y (d). Crecimiento rápido del tumor. De acuerdo a ese criterio 52 de 66 ojos afectados con seguimiento adecuado recibieron tratamiento radiante. La agudeza visual se mantuvo estable en 67,3 %, mejoró en 26,9 % y empeoró en dos ojos. Con esta técnica las complicaciones agudas y crónicas de la radioterapia –ojo seco, catarata, glaucoma neovascular, papilopatía o retinopatía por radiación– son infrecuentes. Parsons y col. (16) analizaron este tema luego de radioterapia externa para tumores de la cabeza y cuello: no notaron retinopatía por radiación cuando se emplearon dosis inferiores a 45 Gy. Algunos han propugnado la irradiación de ambos ojos en razón de la relativa frecuencia de metástasis bilaterales. Otras formas de tratamiento incluye la radioterapia en placa propugnada por Shields (17) quien la empleó en el tratamiento de 36 pacientes: como tratamiento primario en 27 y para recurrencia en 9 pacientes. La dosis media fue de 68.8 Gy en el ápex del tumor. En 94 % hubo regresión del tumor y 5 de 6 pacientes tratados previamente con radiación externa fueron salvados. Igualmente, como una efectiva alternativa el grupo de Kaliki y col., (18) ha empleado en 9 ojos con metástasis coroideas terapia fotodinámica usando verteporfin (Visudine®) a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de

Cuadro 1. Cáncer primario en pacientes con metástasis oculares durante su vida Ferry y Font (2), Freedman y Falk (11) y Shields y col. (9)

Ubicación del tumor primario en pacientes con metástasis oculares			
	Ferry & Font 1974	Freedman & Falk 1987	Shields & col. 1997
Mama	40,0	49,0 %	47,0 %
Pulmón	30,0 %	14,0 %	21,0 %
Gastrointestinal	-	-	4,0 %
Riñón	4,0 %	-	2,0 %
Piel	-	-	2,0 %
Próstata	1,3 %	3,6 %	2,0 %
Desconocido	18,3 %	8,0 %	17,0 %
Melanoma cutáneo	-	4,5 %	-
Otros	6,4 %	20,9 %	5,0 %

## METÁSTASIS COROIDEAS

Cuadro 2. Prevalencia de metástasis en 4 series (Albert, 1967 (12); Bloch y Gartner, 1971 (1); Nelson y col., 1983 (13) y Eliassi-Read, 1996 (14) de metástasis oculares en fallecidos o pacientes con cáncer diseminado

	Prevalencia de metástasis ocular en fallecidos por cáncer o con cáncer diseminado			
	Albert 1967	Bloch & Gartner 1971	Nelson & col. 1983	Eliassi-Read & col. 1996
Mama	13,5%	37,0 %	9,7 %	8,3 %
Pulmón	4,5 %	6,0 %	6,7 %	6,1 %
Colorrectal	-	3,0 %	4,2 %	-
Próstata	12,5 %	11,0 %	-	4,2 %
Riñón	11,5 %	-	-	-
Piel	-	-	2,0 %	14,3 %
Tiroides	-	11,0 %	-	-
Leucemia	-	-	28,8 %	34,8 %
Linfoma	-	-	6,7 %	23,3 %
Mieloma múltiple	-	-	-	29,0 %
Sarcoma	-	-	16,0 %	-

superficie corporal complementado con un diodo láser de 689 nm a una intensidad de 600 mW/cm<sup>2</sup> por 83 segundos (50 J/cm<sup>2</sup>).

Es conocido que luego del diagnóstico de CMC la sobrevida del enfermo se encuentra limitada. En los enfermos de Ferry y Font (2) fue de apenas 7,4 meses. Para otros autores se ubicó entre 5 y 20 meses (19-21). Una de las circunstancias que oscurece aún más el pronóstico es la relación entre la presencia de metástasis coroideas y el aumento de ocurrencia de metástasis en el sistema nervioso central. Nada extraño en dos sistemas arteriales dependientes de la ACI. Demirci y col. (22), observaron que la ocurrencia relativa de metástasis cerebrales era de un 6 % en pacientes con cáncer mamario antes de la aparición de la metástasis ocular; no obstante, esta cifra aumentó al 28 % una vez presente. Esta situación debe ser tomada en cuenta al momento de planificar la radioterapia así que la radiación craneal total incluya también el polo posterior del ojo.

### REFERENCIAS

1. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:673-675.
2. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I: A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:276-286.
3. Pelzek C, Schachat A. Retinal Metastases. En: Ryan S, Schachat A, editores. *Retina.* 4ª edición. Filadelfia: Elsevier Inc (Mosby); 2006.p.811-818.
4. Iuliano L, Scotti F, Gagliardi M, Bianchi I, Pierro L. SD-OCT Patterns of the different stages of choroidal metastases. *Ophthal Surg Lasers.* 2012;43:e30-34.
5. Perls M. Contributions to pathology of tumors. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1872;56:437.
6. Lemoine AN, McLeod J. Bilateral metastatic carcinoma of the choroid. *Arch Ophthalmol.* 1936;15:804-821.
7. Godtfredsen E. On the frequency of secondary carcinomas in the choroid. *Acta Ophthalmol.* 1944;22:394-400.
8. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: A Text and Atlas.* 4ª edición. Filadelfia, Pa: WB Saunders Co; 1992:208-238.
9. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997;104:1265-1276.
10. Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid: Analysis of 67 patients. *Ophthalmology.* 1982;89:147-151.
11. Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit: Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1215-1219.
12. Albert DM. Tumor metastasis to the eye: Tumor incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol.* 1967;63:723-726.
13. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GD. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol.* 1983;95:788-793.
14. Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye

- bank populations. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:125-128.
15. Michelson JB, Stephens RF, Shields JA. Clinical conditions mistaken for metastatic cancer to the choroid. *Ann Ophthalmol.* 1979;11:149-153.
  16. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:765-773.
  17. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115: 203-209.
  18. Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, Mashayekhi A, Shields JA. Photodynamic therapy for Choroidal Metastasis in 8 Cases. *Ophthalmology.* 2012.
  19. Brady LW, Shields JA, Augsburger JJ, Day JL. Malignant intraocular tumors. *Cancer.* 1982;49:578-585.
  20. Dobrowsky W. Treatment of choroid metastases. *Br J Radiol.* 1988;61:140-142.
  21. Jaeger EA, Frayer WC, Southard ME, Kramer S. Effect of radiation therapy on metastatic choroidal tumors. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75:94-101.
  22. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastases from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:264-271.

## Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Abril de 2010.

### EJEMPLOS DE REFERENCIAS

Seguidamente, reproducimos, con la debida autorización, los ejemplos de referencias de los Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Este documento fue traducido por el Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio y forma parte del Capítulo 16 de su libro: Normas para autores y editores, publicado por Editorial Ateproca en junio de 2011\*.

### EJEMPLOS DE REFERENCIAS

#### Artículos en revistas

#### 1. Artículo en una revista estándar

Numerar los primeros seis autores seguidos de et al. (Nota: NLM ahora enumera todos los autores).

\*Pérez D'Gregorio R. Normas para autores y editores. Volumen II. Caracas: Editorial Ateproca; 2011.p.600-639.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Como una opción, si la revista tiene una paginación continua a lo largo del volumen (como hacen la mayoría de las revistas médicas) se pueden omitir el mes y el número del ejemplar.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Adición opcional de un identificador único de una base de datos para la citación:

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7. Cited in PubMed; PMID 12140307.