



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Alteraciones oftalmológicas del segmento posterior en pacientes con carcinoma renal del hospital general de México**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**Cirujano Oftalmólogo**

**PRESENTA**

Marco Antonio Rayón Rodríguez

**DIRECTOR DE TESIS:**

DR. Daniel moreno paramo

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por llevarme al camino de la medicina y hacerme feliz en el mundo de la oftalmología

A mi padre, por ser ejemplo de vida, fortaleza, lucha y amor por lo que hago, le dedico todo mi esfuerzo por su ayuda, cuidado y bendiciones esperando que sea este logro de un orgullo más para él.

A mi madre y a mis hermanos por todo el apoyo y amor incondicional, mi fuente de tranquilidad y motivación para seguir adelante.

A mis maestros que gracias a su interés, dedicación y enseñanza hoy y siempre me sentiré afortunado y orgulloso de haberme formado en este hospital.

Y finalmente a mi tutor por toda su paciencia, orientación, ayuda incondicional y amistad.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIÓN.....	17
REFERENCIAS.....	18
ANEXOS.....	20

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** En la población adulta, el carcinoma de células renales (CCR) ocupa el décimo cuarto lugar representando aproximadamente el 2-3% de los cánceres en todo el mundo. Este tipo de tumor metastatiza más frecuentemente a pulmón, hígado, hueso, tejido subcutáneo y de manera rara a coroides. No existe en la actualidad ningún estudio que describa las alteraciones del segmento posterior asociadas a CCR que se pueden presentar en el curso de la enfermedad y su relación con el estadio de la misma.

**OBJETIVO:** Evaluar a pacientes con diagnóstico de CCR para determinar la presencia de alteraciones en el segmento posterior y su relación al estadio del mismo.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal y descriptivo de 40 pacientes (80 ojos) con diagnóstico de CCR. Datos demográficos: edad, sexo, tipo histológico, tiempo de evolución, estadio, tipo de tratamiento y comorbilidades al momento de la revisión. Variables de medición: agudeza visual (LogMAR), biomicroscopia del segmento anterior en lámpara de hendidura, registro fotográfico de polo posterior y retina periférica, angiografía retiniana con fluoresceína, tomografía de coherencia óptica y electroretinograma. Cada paciente fue evaluado por 2 oftalmólogos.

**RESULTADOS:** 6 pacientes fueron excluidos debido a alteraciones retinianas asociadas a Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. La edad promedio fue de 55 años (29-78 años), 16 hombres (47.1%) y 18 mujeres (52.8%), el tiempo promedio de diagnóstico de CCR fue de 4 meses (1-14 meses). Un total de 33 pacientes (97%) fueron tratados quirúrgicamente y 1 (3%) recibió quimioterapia, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células claras (91.2%) y la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio II (50%) al momento de la evaluación, 4 de ellos (11.7%) presentaron metástasis (estadio IV) al momento del diagnóstico (pulmón, piel, hueso y coroides respectivamente). Las alteraciones del segmento posterior encontradas durante la evaluación oftalmológica fueron las siguientes: metástasis coroideas (2.9%), retinopatía asociada a cáncer (2.9%), cambios pigmentarios del epitelio pigmentario de la retina (8.8%) y por último tortuosidad vascular (11.7%), 73.5% de los pacientes presentaron un segmento posterior de características normales. La mayoría de los pacientes que presentaron alteraciones del segmento posterior se encontraban en estadio IV.

**CONCLUSIONES:** En el CCR pueden encontrarse cambios pigmentarios a nivel de epitelio pigmentario de la retina, tortuosidad vascular, retinopatía asociada a cáncer y metástasis a coroides, estos son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad y suelen ser hallados en una revisión rutinaria en pacientes asintomáticos, e independiente al tratamiento establecido.

Palabras clave: carcinoma renal, retinopatía asociada a cáncer, metástasis coroideas, tortuosidad vascular.

## ANTECEDENTES

Históricamente las alteraciones oftalmológicas retinocoroideas asociadas a cáncer fueron consideradas como hallazgos raros, actualmente y gracias a los avances desarrollados en la exploración oftalmológica, el carcinoma metastásico de coroides ocupa la principal causa de neoplasia intraocular y las alteraciones oculares identificadas como manifestación inicial, durante el curso o la remisión de una tumoración primaria son una realidad<sup>1</sup>.

El primer caso reportado de carcinoma metastásico de coroides fué hecho en 1934 por Smoleroff y Agatston<sup>1</sup>, un melanoma cutáneo con diseminación pulmonar y hepática documentada que presentó alteraciones visuales, desde entonces la lista ha ido en aumento y año tras año se reportan casos nuevos.

Desde 1979 con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas como la biopsia incisional de tejido retinocoroideo, aspiración de humor vítreo y acuoso, así como la aparición incesante de estudios anatómicos y funcionales, fue desplazado el estudio patológico de ojos enucleados como estándar de oro en el diagnóstico de alteraciones oculares asociadas a cáncer<sup>2</sup>.

Las metástasis intraoculares son por mucho la principal alteración asociada a cáncer, los sitios más comunes en orden de frecuencia son la coroides (88%), el iris (9%) y el cuerpo ciliar (2%); órbita, conjuntiva, párpados, esclerótica, nervio óptico, glándula lagrimal y músculos extraoculares ocupan menos del 1%, y la afectación bilateral está presente en al menos 20% de los casos al momento del diagnóstico<sup>3,4,5</sup>. En cuanto al origen de la tumoración primaria para el sexo femenino el cáncer de mama ocupa la primera posición, seguida de pulmón y colon, para el sexo masculino el cáncer de pulmón y tubo digestivo ocupan las principales causas de carcinoma metastásico, mientras que los tumores renales abarcan únicamente el 2%<sup>2,5</sup>, la afección visual puede estar presente antes del diagnóstico de la tumoración primaria, durante su curso o posterior a la remisión<sup>6,7</sup>, Holbach<sup>8</sup> en 1990 reportó un caso de metástasis coroidea 7 años después de nefrectomía radical, de igual modo Haimovici<sup>1,9</sup>, publicó metástasis coroidea 18 años después de la resección quirúrgica de un tumor renal. A la fecha la literatura reportada es escasa y por ende la verdadera relación entre alteraciones retinocoroideas y carcinoma renal es somera.

En cuanto al aspecto fisiopatológico es importante recalcar que para que un tumor metastásico se desarrolle, una célula tumoral debe separarse del sitio primario, invadir la matriz extracelular y penetrar el endotelio vascular, diseminarse a los tejidos subyacentes y finalmente penetrar la membrana basal de las células endoteliales e ingresan al sistema linfático y circulatorio permitiendo así, la diseminación ulterior del tumor hacia cualquier parte del organismo. Es bien sabido que las estructuras intraoculares carecen de vías linfáticas, de modo que la propagación, ocurre por vía hematógena, de la aorta las células tumorales pasan a la carótida interna y a través de la arteria oftálmica ingresan a estructuras intra y extraoculares, las aproximadamente 20 arterias ciliares posteriores cortas que en su mayoría irrigan la coroides y su alto metabolismo, explican la ya tan alta incidencia de tumores metastásicos a coroides, en relación a otras estructuras. Una vez implantada la célula tumoral,

se inicia la liberación de factores de crecimiento que entre otras cosas culminará en crecimiento celular y alteraciones metabólicas con representación clínica asociada, otra vía por la cual, los carcinomas metastásicos producen alteraciones oculares, es la respuesta inmune sistémica producida por la tumoración primaria, así como las alteraciones metabólicas que esta conlleva<sup>1,10,11</sup>. Todas ellas serán mencionadas a continuación.

Las alteraciones oculares asociadas a cáncer tienen una representación sintomatológica inespecífica, hasta un 70% de ellas pueden ser asintomáticas y ser detectadas en una revisión rutinaria, el otro 30% puede presentarse con visión borrosa, miodesopsias, nictalopia, aunada a baja visual o diplopía, los hallazgos oftalmológicos dependerán del origen del tumor primario y los cambios secundarios asociados, de manera que se pueden encontrar: alteraciones orbitopalpebrales, células u organizaciones vítreas, tumoraciones retinianas y coroides que varían en forma y tamaño dependiendo del grado de invasión, infiltrados y exudados perivascuales, así como hemorragias y desprendimientos de retinocoroides subyacentes<sup>11</sup>.

Las metástasis coroides son por mucho la alteración ocular asociada a carcinoma metastásico más frecuente, se presentan como una masa no pigmentada o ligeramente pigmentada, que puede tener un aspecto translúcido de coloración amarillo cremosa, de bordes mal definidos y sobrelevados, en ocasiones acompañados de desprendimientos coroides y retinianos subyacentes que en última instancia se podrían acompañar de baja visual o escotomas positivos acorde a su localización y tamaño. Los hallazgos angiográficos y ecográficos en estos tumores varían y puede ser difícil distinguir de un melanoma coroides amelanótico u otros tipo de tumoración primaria ocular, en contraste con estas últimas, las metástasis muestran mayor reflectividad ecográfica interna, que en ocasiones se asocia a escleritis posterior con la evidencia ecográfica de edema retrobulbar, que en el estudio angiográficos, serán multifocales en al menos 20% y un sistema vascular relativamente mal formado, a diferencia de las tumoraciones primarias que tienden a ser únicas y mostrar un patrón de doble vascularización<sup>4,5,6,10</sup>. De manera específica las metástasis coroides secundarias a carcinoma renal pueden ser confundidas con un melanoma uveal amelanótico en ausencia de una historia de tumoración primaria, esto debido en gran parte a que la mayoría de los tumores metastásicos de células renales se presentan como masas no pigmentadas o ligeramente pigmentadas, puede ser altamente vascularizados, con un aspecto rojizo y por lo tanto ser confundidos con un hemangioma coroides, carcinoma de tiroides metastásico, o tumor carcinoide metastásico, de modo que el diagnóstico diferencial de un tumor altamente vascular en el ojo o la órbita debe incluir el carcinoma metastásico de células renales<sup>8,9,12</sup>.

La retinopatía asociada al cáncer es otro síndrome paraneoplásico muy bien descrito, relacionado a cáncer de mama, colon y pulmón, no existen reportes de casos en la literatura actual que describan dicha relación al carcinoma renal. Se asocia con la expresión de varios antígenos presentes en las células tumorales que son similares a bastones, conos y células ganglionares de la retina, del que la proteína 23-kD recoverina es el más común, se presenta con pérdida visual bilateral generalmente semanas o meses antes del diagnóstico de la neoplasia maligna subyacente, acompañado de fotosensibilidad, discromatopsia, escotomas centrales, nictalopia y prolongada adaptación a la oscuridad, los signos oftalmoscópicos

incluyen estrechamiento de las arterias de la retina, alteraciones pigmentarias y palidez del nervio óptico asociada, aunque puede ser normal en las revisiones iniciales. Electroretinograma, análisis del campo visual, y la detección de autoanticuerpos en combinación con una cuidadosa investigación son esenciales para hacer el diagnóstico de la tumoración primaria<sup>13,14,15,16</sup>.

La neuropatía óptica paraneoplásica, suele presentarse con pérdida visual subaguda, progresiva e indolora. Se ha informado en relación a una gran variedad de tumores malignos sistémicos. Los pacientes presentan papilitis bilateral en fases iniciales rara vez acompañados de otra sintomatología. Aunque no ha habido ningún informe en la literatura de la aparición de este síndrome con cáncer renal, los oftalmólogos deben incluir todos los tumores sistémicos en el diagnóstico diferencial al evaluar pacientes con estos síntomas<sup>17,18,19</sup>.

Las alteraciones vasculares de la retina son otra alteración ocular que puede obedecer a un proceso paraneoplásico, poco frecuente, pero que, debido al estado procoagulante inherente de los pacientes oncológicos, debe de formar parte del diagnóstico diferencial ante la presencia de hemorragias, vasculitis y procesos oclusivos vasculares de la retina. Se ha encontrado el caso de un paciente con carcinoma de células renales (con anticardiolipina elevados y anticuerpos antifosfolípidos), que presentó baja visual 10 años después de nefrectomía radical por carcinoma de células renales, quimioterapia sistémica y cirugía de metástasis pulmonares, el origen se debió a oclusión de vena central de la retina y recidiva tumoral con presencia de nuevas metástasis pulmonares al momento del diagnóstico oftalmológico. Alteraciones sistémicas como una historia de hematuria o dolor en el flanco y el examen físico con evaluación radiográfica del abdomen puede revelar el diagnóstico de cáncer renal<sup>20</sup>.

La neoplasia endocrina múltiple es otro trastorno caracterizado por una disposición genética a desarrollar tumores de múltiples sistemas y órganos. Si se deja sin diagnosticar, estos cánceres están asociados con una alta morbilidad y mortalidad. En estos casos, la detección genética y el asesoramiento pueden ser útiles. Por tanto, es necesario el diagnóstico temprano para un tratamiento adecuado de las neoplasias malignas subyacentes. Debido a que los tumores renales y oculares se han asociado en este trastorno, la detección de uno puede conducir al descubrimiento de la otra<sup>1,13</sup>.

Dentro de las alteraciones oftalmológicas asociadas a cáncer quedan incluidas aquellas que también se producen por el tratamiento del mismo, la retinopatía asociada a interferón alfa es una de ellas. El interferón alfa inhibe la proliferación y migración de células endoteliales in vitro y se ha utilizado para tratar diversos tumores malignos sistémicos incluyendo carcinoma metastásico de células renales, melanoma, sarcoma de Kaposi y hemangiomas, algunos de los efectos secundarios sistémicos de la terapia de interferón alfa incluyen fatiga, neutropenia, así como síntomas neurológicos y cardíacos. Las complicaciones oculares reportadas incluyen parálisis oculomotoras, hipertriosis, rechazo de aloinjerto corneal agudo, neuropatía óptica isquémica anterior, y edema de papila. La toxicidad retiniana debido a la terapia con interferón puede ser asintomática y pasar desapercibida. Puede existir isquemia retiniana periférica (debido a un compromiso en el flujo sanguíneo de la retina e infarto capilar) que incluye la

formación de exudados algodonosos, hipoperfusión capilar, oclusión de arteriolas y hemorragias, estas complicaciones retinianas pueden ser reversibles cuando se detiene el tratamiento, de modo que resulta esencial llevar a cabo una valoración cuidadosa del fondo de ojo en los pacientes que reciben o recibieron interferón. Se recomienda un examen oftalmoscópico de base en el inicio del tratamiento y en intervalos de 3 meses. Oncólogos, nefrólogos, y oftalmólogos deben trabajar juntos en el tratamiento de estos pacientes para prevenir la pérdida de visión causada por el interferón<sup>1,21,22</sup>.

Ante toda alteración ocular la evaluación diagnóstica integral será completada por medio de ultrasonido y angiografía con fluoresceína para diferenciar una patología ocular primaria de las alteraciones asociadas a cáncer. Posteriormente una exploración sistémica puede conducir a la detección del tumor primario y otros sitios de metástasis<sup>1,2,10</sup>. En algunos casos, la biopsia de un sitio alternativo de metástasis obviará o evitará la necesidad de cirugía intraocular. Aun en casos de duda diagnóstica, donde métodos invasivos pueden ser no concluyentes, la biopsia por aspiración con aguja fina puede ser una herramienta útil<sup>1,2</sup>.

En cuanto al tratamiento de las alteraciones oculares asociadas a cáncer, lo ideal es el control de la tumoración primaria ya sea por medio de resección quirúrgica cuando sea posible, radioterapia o quimioterapia sistémica (interferón para carcinoma renal)<sup>23,24</sup>. Desafortunadamente la quimioterapia primaria, en general no es eficaz para la mayoría de metástasis oculares de células renales, también son resistente a la radiación, pero puede ser utilizada como método paliativo en pacientes con enfermedad diseminada. Cuando sea posible, la braquiterapia de placa permitirá una dosis relativamente adecuada en presencia de metástasis intraoculares solitarias. En otros, la enucleación, exenteración o citorreducción quirúrgica con radioterapia externa posterior pueden ser necesarios para la paliación<sup>25,27,28</sup>. La regresión espontánea de las metástasis oculares de los cánceres de células renales es rara, pero se ha informado<sup>26</sup>.

Una vez descritas las múltiples alteraciones oftalmológicas relacionadas a cáncer, es importante saber que es y cómo se presenta el carcinoma renal.

El cáncer renal ocupa el décimo cuarto lugar en incidencia y el décimo sexto en mortalidad a nivel mundial. Aproximadamente el 85% de los cánceres de células renales son adenocarcinomas, en su mayoría se originan en el túbulo proximal y se subdividen en carcinomas de células claras (75%), papilar subtipo 1 y 2 (15%), cromóforo (5%) y oncocitoma (5%). La mayoría de los restantes son carcinomas de células de transición de la pelvis renal. Ocurren principalmente en hombres entre la 5ª y 7ª década de la vida y presenta resistencia a los tratamientos convencionales como radioterapia y quimioterapia. La tríada clásica de síntomas en pacientes con cáncer de células renales es la hematuria acompañada de dolor abdominal y una masa en el flanco. Sin embargo, estos síntomas ocurren en menos del 10% de los pacientes y pueden estar asociados a la presencia de fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna, sólo 1-3% de los tumores son bilaterales, y lo más relevante es que cerca del 25-30% de los pacientes tienen metástasis evidentes al momento del diagnóstico debido a su indolente curso inicial, en orden de frecuencia el parénquima pulmonar (50-60%), hueso (30-40%), hígado (30-40%) y cerebro (5%), las estructuras oculares ocupan

solamente el 2% de la literatura reportada hasta ahora. Por otro lado, hasta un 20% de los pacientes pueden presentar una amplia gama de síndromes paraneoplásicos, dentro de ellos se incluyen: hipertensión, anemia, hiperglucemia, disfunción hepática no metastásica, eritrocitosis, amiloidosis y disfunción neurológica, todos ellos son causados por un tumor productor de hormonas tales como la eritropoyetina y proteína relacionada parathormona, así como la formación de complejos inmunes, que a nivel ocular se manifestaran con presencia de oclusiones vasculares, hemorragias o exudados periarteriales, retinopatía hipertensiva que entre otras cosas ofrecen en algunos casos, la primera pista de la presencia de un tumor renal; el reconocimiento de estos signos y síntomas permite el diagnóstico y tratamiento precoz, sin embargo, la presencia de síndromes paraneoplásicos no siempre implicará la presencia de metástasis<sup>1,29,30</sup>.

Como en cualquier patología oncológica, la estadificación tumoral siempre es importante, en las tablas 1 y 2, se ilustra la terminología utilizada para el cáncer renal. Ya desde hace algunos años se conoce que el determinante más importante para la supervivencia de un paciente oncológico es la extensión anatómica del tumor, de modo que tasas de supervivencia a cinco años oscilan desde 65-85% para etapa 0 y 1, y 10% para el estadio 4. Una vez que el tumor presenta metástasis ganglionares, menos de un tercio de los pacientes sobreviven 5 años<sup>29,30</sup>. Esto hace que el reconocimiento temprano del tumor y las alteraciones sistémicas asociadas se convierta en un factor crucial en el manejo de la enfermedad.

Tabla 1. Etapificación (TNM 2010)

T: Tumor

- TX: No se puede evaluar el tumor primario
- T0: Ausencia de datos de tumor primario
- T1 Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
  - T1a Tumor ≤ 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
  - T1b Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima
- T2 Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
  - T2a Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima
  - T2b Tumor > 10 cm limitado al riñón
- T3 El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota
  - T3a El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica) pero no sobrepasa la fascia de Gerota
  - T3b El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma
  - T3c El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
- T4 El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsilateral)

N: Ganglio

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: El cáncer no se diseminó a los ganglios linfáticos regionales.
- N1: El cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos regionales.

M:

- M0: La enfermedad no ha hecho metástasis.
- M1: El cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo más allá de la zona de los riñones.

Tabla 2. Estadios AJCC ACR

Estadio	TNM
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1-2 N1 M0, T3 N0-1 M0
IV	M1

Todos los pacientes oncológicos con y sin metástasis deben ser enviados a exámenes oftalmológicos periódicos para la detección temprana de metástasis y otras alteraciones oculares asociadas para brindar un manejo oportuno e integral, de igual manera los oftalmólogos están obligados a realizar una evaluación sistémica y concreta para llegar al diagnóstico etiológico de todas las alteraciones oculares de presentación atípica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las alteraciones oftalmológicas de segmento posterior asociados a cáncer renal en el Hospital General de México?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las alteraciones retinocoroideas asociadas a cáncer son conocidas desde hace tiempo, sin embargo acorde a la información revisada, todas ellas se enfocan principalmente en tumores primarios de mama, pulmón y tracto digestivo, los casos reportados específicamente de cáncer renal son escasos y carecen de una descripción detallada, por otro lado, la existencia de afección oftalmológica antes del diagnóstico, durante el curso o la remisión de un carcinoma de células renales hace imperante la necesidad de una descripción detallada de las posibles alteraciones oculares, brindando un diagnóstico y tratamiento oportuno, y resaltando la importancia de la valoración oftalmológica del paciente oncológico, mejorando la morbimortalidad de los pacientes, con la consiguiente prevención de pérdida visual, asociada a la tumoración primaria o al mismo tratamiento instaurado.

## **OBJETIVOS**

General:

Describir las alteraciones oftalmológicas de segmento posterior asociadas a cáncer renal en el Hospital General de México

Específicos:

1. Determinar la presencia de alteraciones oftalmológicas de polo posterior asociadas a cáncer renal
2. Relacionar las alteraciones oftalmológicas de polo posterior con el estadio de cáncer renal
3. Relacionar las alteraciones oftalmológicas de polo posterior con el tiempo de evolución, tipo de tratamiento y tipo histológico de cáncer renal

## **METODOLOGÍA**

### **A) Tipo y diseño de la investigación**

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

### **B) Población y tamaño de la muestra**

Fueron elegidos 40 pacientes que cumplan los criterios de inclusión, sometidos a distintos tratamientos (quimioterapia, resección quirúrgica y radioterapia) en el Hospital General de México

### C) Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer renal en cualquier estadio y tiempo de evolución
2. Sexo indistinto
3. Edad entre 30 y 80 años

Criterios de exclusión

1. Pacientes con alteraciones retinocoroideas congénitas
2. Pacientes con presencia de múltiples neoplasias
3. Pacientes con antecedente de cirugía vitreorretiniana
4. Pacientes con alteraciones retinocoroideas asociadas a enfermedades cronicodegenerativas (Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial)

Criterios de eliminación

1. Ninguno

Definición de variables y forma de medirlas

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Edad	Edad que refiere el sujeto al momento de estudio	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Género	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Estadio de cáncer renal	Extensión o gravedad del cáncer renal acorde a la clasificación de la AJCC	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV
Tiempo de diagnóstico de cáncer renal	Tiempo de evolución entre el diagnóstico de cáncer renal y la revisión oftalmológica	Cuantitativa discreta	Meses
Retinopatía asociada a Cáncer	Fotosensibilidad, deterioro de la agudeza visual y cambios en el campo visual o estrechamiento de las arteriolas retinianas descritas en la revisión oftalmológica y corroboradas por CV y ERG	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Metástasis coroidea	Lesión coroidea, de coloración amarillo cremosa de bordes mal definidos, descrita en la revisión oftalmológica y corroborada por medio de FAG y USG	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Neuropatía óptica	Alteraciones del nervio óptico descritas en la revisión oftalmológica	Cualitativa nominal	Presente Ausente

Alteraciones vasculares	Presencia de hemorragias, exudados, isquemia u oclusiones vasculares descritas en la revisión oftalmológica	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Retinopatía asociada a interferón alfa	Alteraciones papilares descritas en la revisión oftalmológica en pacientes tratados con interferón alfa	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Cambios Pigmentarios del epitelio pigmentario de la retina	Alteraciones pigmentarias del epitelio pigmentario de la retina descritas en la revisión oftalmológica	Cualitativa nominal	Presente Ausente

#### D) PROCEDIMIENTO

Se recabaron datos demográficos como sexo y edad, así como estadio, tratamiento y tiempo de evolución de cáncer renal al momento de la revisión.

Se evaluó la agudeza visual de todos los pacientes, así como un examen biomicroscópico del segmento anterior en lámpara de hendidura y un registro fotográfico de polo posterior y retina periférica, los pacientes que lo requirieron fueron sometidos a ecografía ocular, angiografía con fluoresceína, campo visual y electroretinograma, se brindó tratamiento en caso necesario.

Todos los datos fueron registrados en una base de datos en un periodo comprendido entre marzo 2015 y Marzo del 2016 en el servicio de oftalmología del Hospital General de México.

#### E) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



#### F) ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables obtenidas con medidas de frecuencia.

## **G) ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Debido a la naturaleza del estudio no se necesitaron cartas de consentimiento informado ni se tuvieron riesgos sanitarios.

## **H) RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

El presente estudio describe las alteraciones oftalmológicas del segmento posterior que se pueden presentar en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal, un tópico no estudiado hasta ahora, y que podría abrir la pauta para la identificación de alteraciones oftalmológicas atípicas que pueden estar relacionadas a neoplasias sistémicas, para su mayor estudio y comprensión posterior.

## **I) RECURSOS DISPONIBLES**

Pacientes hospitalizados con diagnóstico de carcinoma renal del Hospital General de México

## **J) RECURSOS A SOLICITAR**

No se requirió solicitar recurso alguno

## RESULTADOS

Fueron evaluados un total de 40 pacientes (80 ojos) del servicio de Urología del HGM con diagnóstico de CCR, 6 pacientes fueron excluidos del estudio debido a que presentaban alteraciones retinianas asociadas a Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial (5 y 1 respectivamente). La edad promedio al momento de la revisión fue de 55 años (29-78 años), 16 hombres (47.1%) y 18 mujeres (52.8%), de los cuales 5 (11.8%) padecían HAS, 4 (14.7%) Diabetes Mellitus tipo 2 y 1 (2.9%) insuficiencia hepática, el resto eran sanos.

El tiempo promedio entre la evaluación oftalmológica y el momento de diagnóstico de CCR fue de 4 meses (1-14 meses); un total de 33 pacientes (97%), fueron tratados quirúrgicamente y 1 (3%) recibió quimioterapia.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células claras (91.2%), y la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio II (50%) al momento de la evaluación, 4 de ellos (11.7%) presentaron metástasis (estadio IV) al momento del diagnóstico (pulmón, piel, hueso y coroides respectivamente).

Las alteraciones del segmento posterior encontradas durante la evaluación oftalmológica fueron las siguientes: metástasis coroideas (2.9%), retinopatía asociada a cáncer (2.9%), cambios inespecíficos en el epitelio pigmentario de la retina (8.8%) y por último tortuosidad vascular (11.7%), 73.5% presentaron un segmento posterior de características normales. La mayoría de los pacientes que presentaron alteraciones del segmento posterior se encontraban en estadio IV.

## DISCUSIÓN

Las alteraciones oculares asociadas a cáncer, tienen una representación sintomatológica inespecífica, hasta un 70% de ellas pueden ser asintomáticas y ser detectadas en una revisión rutinaria, el otro 30% puede presentarse con visión borrosa, miodesopsias y baja visual. En nuestro estudio solo un paciente presentó sintomatología, misma que tras la evaluación sistémica resultó ser la presentación inicial del CCR, el resto de los pacientes se encontraban asintomáticos.

Nuestro estudio, es el primero y más grande en realizar una revisión oftalmológica del segmento posterior en pacientes con CCR en busca de alteraciones. Los cambios pigmentarios inespecíficos, la tortuosidad vascular y la retinopatía asociada a cáncer, no habían sido reportados previamente en dicha entidad. Esto se puede deber a la falta de sintomatología ocular referida por los pacientes, lo que conlleva a la ausencia de evaluaciones oftalmológicas durante el curso del CCR.

La paciente con Retinopatía asociada a Cáncer se encontraba en estadio IV, presentaba metástasis a pulmón al momento de la revisión y se refirió asintomática. Esto, es distinto a lo reportado en otros casos, en donde la baja visual y las alteraciones oftalmoscópicas preceden al diagnóstico de la tumoración primaria, un curso distinto para el CCR en nuestro estudio.

Los cambios pigmentarios del epitelio pigmentario de la retina fueron encontrados en etapas tempranas del CCR, en pacientes asintomáticos y sin comorbilidades, se encontraban caracterizados por múltiples lesiones hipo e hiperpigmentadas bien delimitadas que variaban en diámetros entre  $\frac{1}{2}$  y 1 diámetro de disco, ubicadas en región ecuatorial y que respetan el área macular. Nuestro reporte es el primero en describir dichos cambios asociados a CCR.

Por otro lado la tortuosidad vascular se encontró en estadios avanzados de CCR, en pacientes sin comorbilidades y asintomático, dichos cambios del segmento posterior, encontrados en nuestro reporte, habían sido reportados previamente asociados a enfermedad de Von Hippel Lindau, hipertensión arterial sistémica, pero nunca a CCR.

El Paciente con metástasis acudió de manera inicial al servicio de oftalmología refiriendo baja visual, posterior a la evaluación oftalmológica y sistémica se llegó al diagnóstico de CCR, se inició quimioterapia y falleció al cabo de 3 meses.

Es importante señalar que todos nuestros pacientes fueron tratados de manera quirúrgica con resección completa de la tumoración y quimioterapia complementaria para los casos con METS, eliminando el factor inmunológico desencadenante de la respuesta sistémica y por consiguiente las alteraciones oftalmológicas asociadas, que como ha sido reportado desde los años 90's por Solomon y cols<sup>3</sup>, y comprobado por estudios ulteriores se deben a mecanismos autoinmunitarios, será importante seguir a los pacientes estudiados y evaluar la evolución de las alteraciones en estudios ulteriores, para su mayor entendimiento.

Ya desde hace algunos años se conoce que el determinante más importante para la supervivencia de un paciente oncológico es la extensión anatómica del tumor, de modo que tasas de supervivencia a cinco años oscilan desde 65-85% para etapa 0 y 1, y 10% para el estadio 4. Una vez que el tumor presenta metástasis ganglionares, menos de un tercio de los pacientes sobreviven 5 años<sup>1,2</sup>. Esto hace que el reconocimiento temprano del tumor y las alteraciones sistémicas asociadas se convierta en un factor crucial en el manejo de la enfermedad.

Las alteraciones del segmento posterior asociadas a CCR son frecuentes y poco identificadas debido a la ausencia de sintomatología y por ende la falta de referencia a servicios oftalmológicos para su posterior evaluación. La gran mayoría de las manifestaciones oftalmológicas durante el curso de un CCR suelen ser identificadas durante una revisión rutinaria, como se demuestra en nuestro estudio.

Todos los pacientes oncológicos con y sin metástasis deberían de ser enviados a exámenes oftalmológicos periódicos para la detección temprana de metástasis y otras alteraciones oculares asociadas para brindar un manejo oportuno e integral, de igual manera los oftalmólogos están obligados a realizar una evaluación sistémica y concreta para llegar al diagnóstico etiológico de todas las alteraciones oculares de presentación atípica.

Las limitaciones de nuestro estudio son, que al ser un estudio transversal y descriptivo no es posible evaluar la evolución de los hallazgos antes descritos, la muestra fue realizada por conveniencia y puede resultar pequeña para llevar a cabo un análisis estadístico de asociación entre los distintos estadios y las alteraciones encontradas. Será necesario llevar a cabo un seguimiento y captación de nuevos pacientes en un estudio prospectivo para determinar la verdadera asociación entre los hallazgos actualmente descritos, así como la búsqueda de otros factores que puedan participar en su génesis.

## **CONCLUSIÓN**

En el CCR en pacientes mexicanos pueden encontrarse cambios pigmentarios a nivel de epitelio pigmentario de la retina, tortuosidad vascular, retinopatía asociada a cáncer y metástasis a coroides, estos son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad y son hallados en una revisión rutinaria en pacientes asintomáticos, e independiente al tratamiento establecido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kurli M, Finger P. The Kidney, Cancer, and the Eye: Current Concepts. *Surv Ophthalmol*. Nov-Dic 2005;50 (6):1-12
2. Solomon SD, Smith JH, O'Brien J: Ocular manifestations of systemic malignancies. *Curr Opin Ophthalmol* 10:447--51, 1999
3. Wahner-Roedler DL, Sebo TJ: Renal cell carcinoma: diagnosis based on metastatic manifestations. *Mayo Clin Proc* 72:935--41, 1997
4. Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al: Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 104:1265--76, 1997
5. Albert DM, Rubenstein RA, Scheie HG: Tumor metástasis to the eye. I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol* 63:723--6, 1967
6. Atta HR: Presumed metastatic transitional cell carcinoma of the choroids. *Br J Ophthalmol* 67:830--3, 1983
7. Bloch RS, Gartner S: The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 85:673--5, 1971
8. Holbach LM, Che´vez P, Snyder WB, et al: Unsuspected renal cell carcinoma metastatic to the choroid nine years after nephrectomy. *Am J Ophthalmol* 110:441--3, 1990
9. Haimovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, et al: Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology* 104: 1152--8, 1997
10. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA: Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 14:216-- 22, 1996
11. Solomon SD, Smith JH, O'Brien J: Ocular manifestations of systemic malignancies. *Curr Opin Ophthalmol* 10:447--51, 1999
12. Srinivasan S, Gray DG: Images in clinical medicine. Choroidal metastasis from renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 349:e22, 2003
13. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK: A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 95:788--93, 1983
14. Ing EB, Younge BR, Leavitt JA, et al: Paraneoplastic retinopathy and gynecologic malignancy. *J Pelvic Surg* 1:79--83, 1995
15. Keltner JL, Roth AM, Chang RS: Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 101:564--9, 1989
16. Harmon JP, Purvin VA, Guy J, et al: Cancer-associated retinopathy in a patient with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 73:430--2, 1999
17. Luiz JE, Lee AG, Keltner JL, et al: Paraneoplastic optic neuropathy and autoantibody production in small-cell carcinoma of the lung. *J Neuroophthalmol* 18:178--81, 1998
18. Boghen D, Sebag M, Michaud J: Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis. Report of a case. *Arch Neurol* 45:353--6, 1988
19. Chan JW: Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol* 48:12--38, 2003
20. Adrean SD, Schwab IR: Central retinal vein occlusion and renal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 136:1185--6, 2003
21. Esmaeli B, Koller C, Papadopoulos N, et al: Interferon induced retinopathy in asymptomatic cancer patients. *Ophthalmology* 108:858--60,
22. Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al: Interferon associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 111:350--6, 1993

23. Ardjomand N, Kucharczyk M, Langmann G: Transpupillary thermotherapy for choroidal metastases. *Ophthalmologica* 215:241--4, 2001
24. Couillard DR, deVere White RW: Surgery of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 20:263--75, 1993
25. Guy J, Aptsiauri N: Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 117:471--7, 1999
26. Hammad AM, Paris GR, van Heuven WA, et al: Spontaneous regression of choroidal metastasis from renal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 135:911--3, 2003
27. Shields CL, Shields JA, De Potter P, et al: Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol* 115:203--9, 1997
28. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D: Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983--1993. *Semin Oncol* 22:42--60, 1995
29. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC; 2004.
30. Delahunt B, Egevad L, Montironi R, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1463--1468.

## ANEXOS

Tabla 1. Pacientes con carcinoma renal (variables demográficas)

Variable	Número de pacientes/Media (%/DE)
Sexo	
Masculino	16 (47.1)
Femenino	18 (52.9)
Comorbilidad	
Ninguna	24 (70.6)
HAS	5 (11.8)
DM2	4 (14.7)
Ins. Hepática	1 (2.9)
Edad	55.38 (±11.94)
Agudeza visual (LogMAR)	
Ojo derecho	0.20 (±.15)
Ojo izquierdo	0.19 (±.09)
Tiempo de diagnóstico (meses)	4.35 (± 2.82)

HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. LogMAR (logaritmo del ángulo mínimo de resolución). Ins.: Insuficiencia.

Tabla 2. Tipo histológico de carcinoma renal

Tipo histológico	Frecuencia (%)
Células Claras	31 (91.2)
Urotelial	2 (5.9)
Oncocitoma	1 (2.9)

Tabla 3. Estadio de carcinoma renal

Estadio	Número de pacientes (%)
I	8 (23.5)
II	17 (50.0)
III	5 (14.7)
IV	4 (11.7)

Tabla 4. Sitio de metástasis de carcinoma renal

Metástasis	Número de pacientes (%)
Ninguna	30 (88.2)
Coroides	1 (2.9)
Pulmón	1 (2.9)
Piel	1 (2.9)

Hueso	1 (2.9)
-------	---------

Tabla 5. Alteraciones de segmento posterior

Segmento posterior	Número de pacientes (%)
Normal	25 (73.5)
Tortuosidad vascular	4 (11.7)
CP	3 (8.8)
CAR	1 (2.9)
METS	1 (2.9)

CP: cambios pigmentarios, CAR: retinopatía asociada a cáncer, METS: metástasis

Tabla 6. Alteraciones del segmento posterior por estadio

Alteración SP/ Estadio	I	II	III	IV	Total
CP	1	2	0	0	3
TV	1	1	0	2	4
CAR	0	0	0	1	1
METS	0	0	0	1	1
Total	2	3	0	4	9

SP: segmento posterior, CP: cambios pigmentarios, CAR: retinopatía asociada a cáncer, METS: metástasis

Imagen 1: Corte histológico de tumor Urotelial y de células claras.

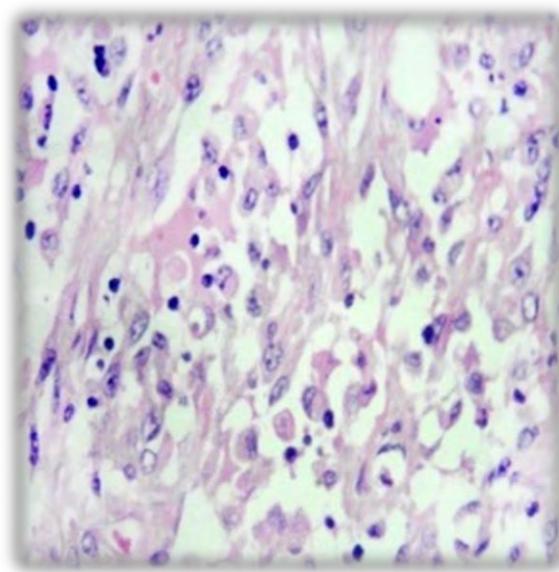
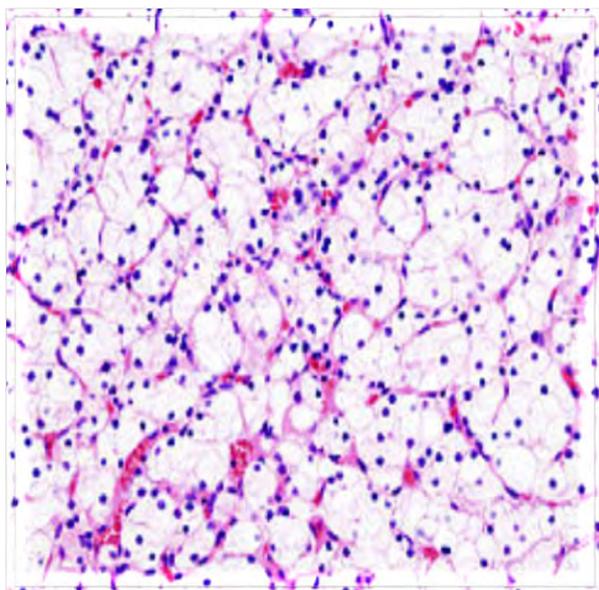


Imagen 2. Paciente con CAR

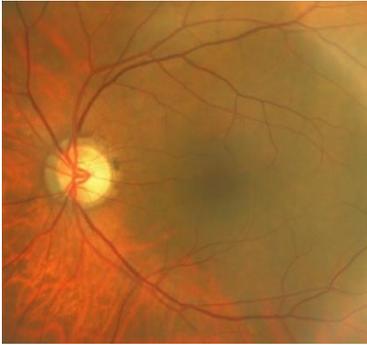


Imagen 3. Pacientes con cambios pigmentarios



Imagen 4. Pacientes con tortuosidad vascular

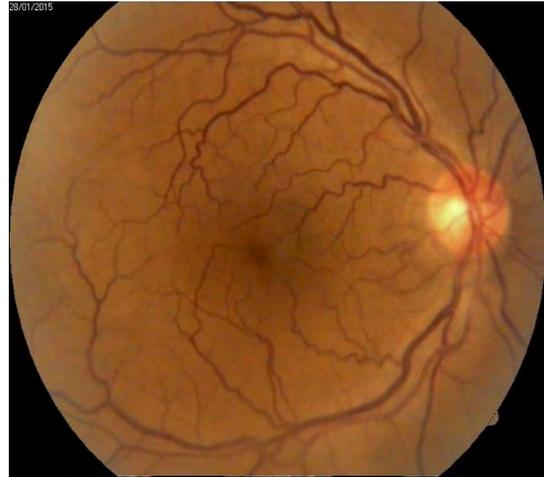


Imagen 5. Paciente con metástasis coroidea

