

(10) **Okulistyczne zespoły paraneoplastyczne*****Ocular paraneoplastic syndromes*****Katarzyna Kozicka, Agnieszka Kubicka-Trząska, Bożena Romanowska-Dixon**Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:	Okulistyczne zespoły paraneoplastyczne to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia narządu wzroku, w patomechanizmie których biorą udział krążące przeciwciała przeciwiświatkówkowe odpowiedzialne za uszkodzenie siatkówki neurosensorycznej. W przebiegu retinopatii paraneoplastycznych obserwuje się nieprawidłowości w badaniu elektretinograficznym i badaniu pola widzenia oraz postępujące pogorszenie ostrości wzroku. Okulistyczne zespoły paraneoplastyczne występują jako retinopatia związana z rakiem – najczęściej rozpoznawana w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc i raka piersi, oraz retinopatia związana z czerniakiem występująca u pacjentów chorych na czerniaka skóry. W przebiegu retinopatii związanej z rakiem pojawienie się przeciwciał przeciwiświatkówkowych oraz objawów okulistycznych zazwyczaj poprzedza rozpoznanie pierwotnego guza złośliwego, podczas gdy objawy retinopatii związanej z czerniakiem najczęściej pojawiają się już po rozpoznaniu czerniaka złośliwego skóry. Leczenie retinopatii paraneoplastycznych polega na zahamowaniu reakcji autoimmunologicznych za pomocą wysokich dawek steroidów, leków immunosupresyjnych, dożylnie podawanych immunoglobulin, plazmaferezy osocza lub terapii biologicznej. Pomimo możliwości zastosowania wielu różnych terapii u chorych z okulistycznymi zespołami paraneoplastycznymi rokowanie w odniesieniu do poprawy widzenia jest niepewne.
Słowa kluczowe:	retinopatia związana z rakiem, retinopatia związana z czerniakiem, okulistyczne zespoły paraneoplastyczne.
Summary:	Ocular paraneoplastic syndromes are rare, autoimmune diseases characterized by the presence of circulating antiretinal antibodies leading to retinal damage. Paraneoplastic retinopathy is associated with abnormalities in electroretinography and visual field testing, as well as progressive vision loss. Paraneoplastic retinopathy can be divided into cancer-associated retinopathy, most commonly associated with small-cell carcinoma of lungs and breast cancer and melanoma-associated retinopathy, which occurs in patients with cutaneous melanoma. In cancer-associated retinopathy, the presence of antiretinal antibodies and ocular symptoms usually precede the diagnosis of primary malignant tumor, whereas melanoma-associated retinopathy typically manifests after the diagnosis of melanoma. Treatment of paraneoplastic retinopathy involves autoimmune response suppression using high doses of systemic corticosteroids, intravenous immunoglobulins, plasmapheresis or biological therapy. Although a number of treatments are available, the prognosis for visual improvement in patients with paraneoplastic retinopathy remains unclear.
Key words:	cancer-associated retinopathy, melanoma-associated retinopathy, ocular paraneoplastic syndromes.

Wprowadzenie

Okulistyczne zespoły paraneoplastyczne to rzadko występujące heterogenne schorzenia charakteryzujące się obecnością retinopatii o podłożu autoimmunologicznym, która towarzyszy systemowej chorobie nowotworowej (1–3). Patogeneza retinopatii paraneoplastycznej jest związana z zaburzeniem immunoregulacji i indukcją odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko antygenom nowotworowym w postaci produkcji autoprzeciwciał lub aktywacji cytotoksycznych komórek limfocytarnych typu T. Reagują one krzyżowo z antygenami siatkówki, identycznymi z tymi, które występują w komórkach raka (3, 4). Antygeny komórek rakowych stymulują układ immunologiczny do produkcji m.in. swoistych autoprzeciwciał będących częścią odpowiedzi przeciwnowotworowej. Te przeciwciała przedostają się z surowicy przez barierę krew-siatkówka do siatkówki i tam wnikają w komórki fotoreceptorowe posiadające odpowiedni białkowy antygen (4). Te autoprzeciwciała prowadzą do destrukcji zarówno komórek siatkówki, jak i komórek nowotworowych i dlatego odgrywają podwójną rolę immunopatologiczną – po-

zytywną i negatywną (5). Najczęściej rozpoznawane okulistyczne zespoły paranowotworowe to retinopatia współistniejąca z rakiem (Cancer Associated Retinopathy – CAR) i retinopatia współistniejąca z czerniakiem (Melanoma Associated Retinopathy – MAR).

Retinopatia paraneoplastyczna po raz pierwszy została opisana przez Sawyera w 1976 roku (6). Najczęściej jest ona rozpoznawana u starszych osób chorych na nowotwory, znane są jednak przypadki jej występowania u dzieci ze złośliwym ogniskiem nowotworowym (7). CAR i MAR rozwijają z równą częstotliwością u przedstawicieli obojga płci, w niektórych publikacjach podkreśla się, że MAR częściej jest rozpoznawana u mężczyzn (8).

Na podstawie dostępnych danych nie można dokładnie określić, z jaką częstością występują retinopatie paraneoplastyczne. Najprawdopodobniej jest to spowodowane trudnościami diagnostycznymi, brakiem patognomicznych objawów klinicznych choroby oraz skupianiem uwagi klinicystów na leczeniu choroby podstawowej z pominięciem towarzyszących jej

objawów okulistycznych. Wiadomo natomiast, że systemowe zespoły paraneoplastyczne występują u 7–10% chorych ze złośliwym ogniskiem nowotworowym (9).

Należy podkreślić, że w przypadku CAR obecność objawów ocznych oraz stwierdzenie krążących przeciwciał przeciwsiatkówkowych zazwyczaj wyprzedzają rozpoznanie pierwotnego guza złośliwego o kilka miesięcy, a nawet lat (4). Inaczej natomiast jest u chorych na MAR, u nich objawy retinopatii paraneoplastycznej rozwijają się najczęściej po 2–4 latach od rozpoznania czerniaka złośliwego skóry (8–10).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat patofizjologii okulistycznych zespołów paraneoplastycznych oraz ich diagnostyki i leczenia.

Retinopatia związana z rakiem (CAR)

Retinopatia związana z rakiem najczęściej jest rozpoznawana w przebiegu raka piersi oraz raka drobnokomórkowego płuc (1–3, 11). Opisano przypadki jej występowania u chorych na nowotwory: jajnika, macicy, krtani, tarczycy, trzustki, jelita grubego, żołądka, prostaty i pęcherza moczowego, a także u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, chłoniaka Hodgkina, białaczkę i grasiczaka (1, 3, 11–14).

W patomechanizmie CAR biorą udział przeciwciała skierowane przeciwko różnym białkom siatkówki zlokalizowanym głównie w komórkach fotoreceptorowych siatkówki (1, 3, 9, 15, 16). U chorych na CAR wykazano obecność dwóch głównych autoprzeciwciał reagujących z białkami siatkówki – rekoweryną (23kDa) i alfa-enolazą (46 kDa) (1, 9, 15). Rekoweryna jest zaangażowana w proces adaptacji do światła i ciemności. W przypadku działania autoprzeciwciał przeciw rekowerynie dochodzi do utraty funkcji komórek fotoreceptorowych i ich martwicy, to prowadzi do zaburzeń widzenia, a nawet do nieodwracalnej ślepoty (9, 15). Alfa-enolaza natomiast należy do enzymów glikolitycznych i bierze udział w mechanizmach hamujących reakcje zapalne. Pojawienie się w surowicy krwi przeciwciał przeciwko alfa-enolazie prowadzi do apoptozy komórek siatkówki (9, 15, 16). Wyniki badań immunohistochemicznych wykazały, że te przeciwciała wchodzi w reakcję z komórkami zwojowymi siatkówki oraz komórkami warstwy jądrzastej wewnętrznej (16). Należy jednak podkreślić, że brak w surowicy krwi krążących autoprzeciwciał przeciwko rekowerynie czy alfa-enolazie u chorych z przedstawionymi poniżej objawami ocznymi nie wyklucza rozpoznania retinopatii paraneoplastycznej (15). W surowicy krwi chorych na CAR bowiem może występować wiele innych autoprzeciwciał skierowanych przeciwko innym białkom siatkówki, takim jak: arrestyna, białko szoku cieplnego, białka neurofamentów, transducyna B, białko TULP1 (Tubby-related protein 1), białko TRPM (Transient receptor potential ion channels) (17, 18). Znane są również doniesienia o występowaniu u chorych na CAR krążących autoprzeciwciał skierowanych przeciwko innym niezidentyfikowanym jeszcze białkom siatkówki o masie cząsteczkowej: 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 65 kDa (1, 9, 15).

Objawami podmiotowymi występującymi w przebiegu CAR są wolno postępujące obustronne zaburzenia widzenia – dodatkni fenomen wzrokowy (polegający na widzeniu migoczących

lub drgających światła), światłowstręt, zaburzenia widzenia barw, ślepotą zmierzchowa, zmiany w polu widzenia w postaci mroczków paracentralnych (mroczka pierścieniowatego) lub centralnych, powiększenia plamy ślepej (2, 3, 6, 19). Te objawy są wynikiem uszkodzenia komórek fotoreceptorowych siatkówki – pręcików i czopków. Uszkodzenie pręcików powoduje ślepotę zmierzchową, osłabienie adaptacji do ciemności, pojawienie się mroczka pierścieniowatego i utratę obwodowego pola widzenia. Dla dysfunkcji czopków charakterystyczne są postępujące osłabienie ostrości wzroku i widzenia barwnego, światłowstręt oraz występowanie mroczka centralnego.

Na początkowym etapie CAR obraz dna oka w badaniu przedmiotowym jest prawidłowy. Wraz z postępowaniem choroby mogą się pojawić objawy takie jak błądność tarczy nerwu wzrokowego, zwężenie tętniczek siatkówki oraz łagodne zmiany na poziomie nabłonka barwnikowego siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE) pod postacią ognisk jego zaniku. Czasami stwierdza się łagodny odczyn zapalny w ciele szklistym (3, 6, 19).

W diagnostyce poza badaniem podmiotowym, badaniem ostrości wzroku, oceną widzenia barw i pola widzenia wykorzystuje się elektretinogram (ERG) oraz optyczną koherentną tomografię (Optical Coherence Tomography – OCT). W elektretinogramie stwierdza się redukcję zarówno fali a, jak i fali b (3, 16, 19).

W badaniu autofluorescencji dna oka, obrazującym stan RPE, stwierdza się hyperautofluorescencyjny pierścień w okolicy plamkowej (14, 20). W badaniu OCT odpowiadają mu zmiany morfologii siatkówki w postaci uszkodzenia linii połączenia zewnętrznych i wewnętrznych członów komórek fotoreceptorowych IS-OS (inner segment–outer segment junction) lub jej braku, stwierdza się także ścięczenie warstwy jądrzastej zewnętrznej (Outer Nuclear Layer – ONL). Ponadto opisano uszkodzenie linii odpowiadającej błonie granicznej zewnętrznej (External Limiting Membrane – ELM) w pobliżu zewnętrznych granic pierścienia hyperautofluorescencji lub jej brak (9, 14).

Pojawienie się objawów ocznych oraz przeciwciał przeciwsiatkówkowych w surowicy krwi zazwyczaj wyprzedza rozpoznanie pierwotnego guza złośliwego. Retinopatia może wystąpić u 30–50% pacjentów przed rozpoznaniem nowotworu (9). Z tego względu w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się CAR, wskazane jest wykonanie badań mających na celu poszukiwanie złośliwego guza: badania fizykalnego, tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy, u kobiet mammografii (11, 13). W przypadku, gdy nie jest znane miejsce pierwotnego ogniska nowotworowego, cennym badaniem diagnostycznym jest pozytonowa tomografia emisyjna (Positron Emission Tomography – PET-CT) cechująca się bardzo dużą precyzją w rozpoznawaniu ogniska nowotworowego (w około 90% przypadków poddanych badaniu) (11–13).

W diagnostyce różnicowej CAR należy wziąć pod uwagę: ostrą strefową ukrytą retinopatię zewnętrzną (AZOOR), barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, wrodzoną dystrofię czopków, retinopatię toksyczną oraz dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego Lebera (tab. I).

Retinopatia związana z czerniakiem (MAR)

W przeciwieństwie do retinopatii związanej z rakiem retinopatia związana z czerniakiem najczęściej jest rozpoznawana już po rozpoznaniu choroby pierwotnej. Stwierdza się ją u chorych

<p>Objawy podmiotowe/ Symptoms</p>	<p>spadek ostrości wzroku, światłowstręt, zaburzenia widzenia barw, ślepotą zmierzchowa, dodatni fenomen wzrokowy/ central vision impairment, color vision impairment, nyctalopia, positive visual phenomena</p>	<p>Zespoły paraneoplastyczne/ Paraneoplastic syndromes</p>	<p>Ostra strefowa ukryta retinopatia zewnętrzna / Acute zonal occult outer retinopathy</p>	<p>Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki/ Retinitis pigmentosa</p>	<p>Wrodzona dystrofia czopków/ Cone dystrophy</p>	<p>Retinopatia toksyczna/ Toxic retinopathy</p>	<p>Neuropatia Lebera/ Leber's Hereditary Optic Neuropathy</p>
				<p>ślepotą zmierzchowa/ nyctalopia</p>	<p>spadek ostrości wzroku, zaburzenia widzenia barw/ central vision impairment, color vision impairment</p>	<p>utrata widzenia centralnego/ loss of central vision</p>	
<p>Objawy przedmiotowe/ Signs</p>				<p>zanik RPE, zwężenie naczyń tętniczych siatkówki, „komórki kostne” – śródsiatkawkowe i okołonaczyniowe ziarnistości, woskowa białość tarczy nerwu wzrokowego/ RPE atrophy, retinal arteriole vasoconstriction bone spicules - intraretinal and perivascular pigment deposits, waxy pallor of the optic disc</p>	<p>prawidłowy obraz dolka, makulopatia typu bawole oko, postępujący zanik RPE w plamce z zanikiem geograficznym/ normal fundus in early stages, bull's-eye maculopathy, progressive RPE atrophy within the macula with geographic atrophy</p>	<p>początkowo prawidłowy obraz dna oka lub nieznaczne przekrwienie tarczy nerwu wzrokowego, płomykowane krwotoki na tarczy, następnie zaniki warstwy włókien nerwowych, aż do zaniku nerwu wzrokowego/ initially optic disc may appear hyperemic or swollen with enlarged or telangiectatic peripapillary vessels, continued damage to the nerve fiber layer causes optic nerve atrophy</p>	
			<p>początkowo prawidłowy obraz dna oka, następnie łagodne zapalenie ciała szklistego, zwężenie naczyń siatkówki, zapalenie okołozłozne, zanik ogniska zaniku RPE, łagodne zapalenie ciała szklistego/ normal fundus in early stages followed by mild vitritis, retinal arteriole vasoconstriction, zonular RPE atrophy and mild vitritis</p>	<p>przerznięty mroczek na środkowym obwodzie, który stopniowo rozszerza się obwodowo i w kierunku centrum, ostatecznie pozostaje wyspa widzenia centralnego/ ring scotoma in the mid-periphery of visual field gradually extending towards the periphery and the center leaving a small central island</p>	<p>mroczek centralny/ central scotoma</p>		
<p>Pole widzenia/ Visual field</p>							

<p>Badanie elektro-fizjologiczne/ Electro-physiological testing</p>	<p>Zespoły paraneoplastyczne/ Paraneoplastic syndromes</p> <p>ERG: redukcja fal a i b. - MAR: selektywna redukcja amplitudy odpowiedzi czopkowej oraz pręcikowej fali b przy prawidłowej fali a / ERG: CAR: reduction of a and b waves; MAR: selective reduction of rod and cone response amplitude and rods response wave b while wave a remains normal</p>	<p>Ostra strefowa ukryta retinopatia zewnętrzna/ Acute zonal occult outer retinopathy</p> <p>ERG: obniżenie amplitudy fal a i b, opóźnienie 30 Hz migotania/ ERG: reduction of wave a and b amplitude, 30 Hz flicker delay</p>	<p>Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki/ Retinitis pigmentosa</p> <p>ERG: początkowe zmniejszenie odpowiedzi skotopowej pręcików oraz odpowiedzi połączonej, następnie redukcja odpowiedzi fotopowej, aż do wygaszenia zapisu ERG/ ERG: initial decrease in scotopic rods response and combined response, followed by photopic response attenuation until non-responsive ERG pattern</p>	<p>Wrodzona dystrofia czopków/ Cone dystrophy</p> <p>ERG: zapis fotopowy poniżej normy lub wygaszony; odpowiedź pręcikowa zachowana do późnych stadiów choroby/ ERG: photopic response below normal or off; rods response preserved until late stages of the disease</p>	<p>Retinopatia toksyczna/ Toxic retinopathy</p> <p>ERG: obniżenie amplitudy mf ERG/ ERG: reduction of mf amplitude</p>	<p>Neuropatia Lebera/ Leber's Hereditary Optic Neuropathy</p> <p>ERG: redukcja fali N95 w PERG; VEP: Redukcja fali P100/ ERG: reduction of N95 wave in PERG. VEP: reduction of P100 wave</p>
<p>OCT/ OCT</p>	<p>uszkodzenie linii połączenia zewnętrznych i wewnętrznych członów komórek fotoreceptorowych lub jej brak, ściężenie warstwy jądrazastej zewnętrznej siatkówki, uszkodzenie linii odpowiadającej błonie granicznej zewnętrznej w pobliżu zewnętrznych granic pierścienia hyperautofluorescencji lub jej brak/ damage to or absence of the IS/OS junction, outer nuclear layer thinning, damage to or absence of the line corresponding to the external limiting membrane near the external borders of the hyperautofluorescent ring</p>	<p>zanik warstwy fotoreceptorów oraz RPE korelujący z ubytkiem pola widzenia/ photoreceptor and RPE loss corresponding with visual field loss.</p>	<p>trakcje szklistkowo-siatkówe, śródsiatkówe zmiany torbielowate, błony nasiatkówe/ vitreoretinal traction, intraretinal cystoid lesions, epiretinal membranes</p>	<p>ściężenie warstwy fotoreceptorów w dołku/ photoreceptor layer thinning in the fovea</p>	<p>uszkodzenie linii błony granicznej zewnętrznej, fotoreceptorów, warstwy komórek zwojowych siatkówki/ damage to the external limiting membrane, photoreceptors and retinal ganglion cells</p>	<p> pogrubienie skroniowej części włókien nerwowych siatkówki w początkowej fazie lub zanik nerwu wzrokowego w fazie późnej/ elevation of the temporal part of retinal nerve fibers in initial stage or optic nerve atrophy in the late stage</p>

Tab. I. Diagnostyka różnicowa okulistycznych zespołów paraneoplastycznych.
Tab. I. Differential diagnosis of ocular paraneoplastic syndromes.

na złośliwego czerniaka skóry, zazwyczaj w zaawansowanym stadium choroby (8, 10, 21). Opisano także przypadki retinopatii związanej z czerniakiem błony naczyniowej oka (22). MAR jest rzadziej występującą postacią retinopatii paraneoplastycznej niż CAR, w literaturze medycznej znajdujemy jedynie pojedyncze doniesienia na ten temat (8, 10, 21–25).

W rozwoju tej choroby biorą udział przeciwciała skierowane przeciw antygenom komórek czerniaka, które reagują krzyżowo z białkami obecnymi w komórkach dwubiegunowych siatkówki (23, 24).

Objawy podmiotowe obu okulistycznych zespołów paraneoplastycznych są podobne, ale objawy MAR mają bardziej burzliwy przebieg niż CAR (10, 11, 17). Choroba zaczyna się nagłym, zazwyczaj niesymetrycznym, pogorszeniem ostrości wzroku z towarzyszącymi mu fotopsjami, ślepotą zmierzchową oraz ubytkami w centralnym polu widzenia. Czasami pierwszymi objawami choroby mogą być przejściowe, trwające kilka sekund lub minut, zaburzenia widzenia w postaci jego przymglenia lub zawężenia obwodowego pola widzenia. Mogą także wystąpić zaburzenia widzenia barwnego (11, 17, 25). Objawy okulistyczne pojawiają się w przedziale od kilku miesięcy do 15 lat od postawienia rozpoznania czerniaka skóry, zwykle w okresie od 2 do 4 lat (8, 10, 17). W początkowych stadiach rozwoju CAR i MAR obraz dna oka jest prawidłowy. Wraz z postępem retinopatii w dnie oka mogą się pojawić zanik tarczy nerwu wzrokowego, zwężenie naczyń krwionośnych siatkówki, zaburzenia RPE oraz mierny odczyn zapalny w ciele szklistym (11, 17).

W przypadku retinopatii związanej z czerniakiem ERG wykazuje selektywną redukcję amplitudy odpowiedzi czopkowej oraz pręcikowej fali b przy prawidłowej fali a. Stwierdza się ponadto nieprawidłowości potencjałów oscylacyjnych w fotopowym ERG (8, 10). W przeciwieństwie do CAR w przebiegu MAR funkcja komórek fotoreceptorowych nie jest zaburzona, a uszkodzeniu ulega sygnał transmisyjny między fotoreceptorami a neuronami wstawkowymi siatkówki. Stopień uszkodzenia siatkówki stwierdzany w ERG nie koreluje z wynikami innych badań czynnościowych narządu wzroku ani z subiektywnymi odczuciami pacjenta (8).

W badaniu autofluorescencji stwierdza się w okolicy płamkowej pierścien hyperautofluorescencji, któremu w badaniu OCT odpowiada uszkodzenie zewnętrznych warstw siatkówki (10).

Leczenie zespołów paraneoplastycznych

Leczenie zespołów paraneoplastycznych polega zarówno na leczeniu przeciwnowotworowym, mającym na celu osłabienie odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez nowotwór, jak i bezpośredniej supresji odpowiedzi immunologicznej (9).

Niestety, stosowane powszechnie metody leczenia choroby podstawowej (chirurgiczne usunięcie guza pierwotnego, chemioterapia i radioterapia) nie wpływają na poprawę funkcji narządu wzroku (9, 21, 23). Opisywane w piśmiennictwie próby stosowania immunoterapii w leczeniu objawów ocznych zespołów paraneoplastycznych nie wykazują, aby ta metoda istotnie wpływała na poprawę widzenia, chociaż umożliwiają zahamowanie postępu retinopatii (23, 26, 27). Podejmowane były próby podawania wysokich dawek steroidów (prednisonu i metyloprednisonu), leków immunosupresyjnych (cyklosporyny i azatiopryny), dożylnie immunoglobulin, przeciwciał

monoklonalnych, tj.: alemtuzumabu – rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw glikoproteinie powierzchniowej CD52, rytuksymabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw glikoproteinie powierzchniowej CD20, ipilimumabu – przeciwciała monoklonalnego blokującego antygen CTLA-4, alemtuzumabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego w stosunku do znajdującej się na powierzchni limfocytów glikoproteiny CD52 (11, 12, 17, 23–28). Istnieją także doniesienia o stosowaniu plazmaferezy osocza u chorych na retinopatię paraneoplastyczną, podczas której wraz z osoczem z krążenia są usuwane autoprzeciwciała odpowiedzialne za rozwój retinopatii (23, 28).

Zastosowanie każdej z tych metod pojedynczo, a także w różnych kombinacjach nie przyniosło zadawalających efektów. Niestety, pomimo nieustannego opracowywania nowych metod leczenia rokowanie w odniesieniu do poprawy widzenia u chorych na retinopatię paraneoplastyczną jest niepewne.

Podsumowanie

Okulistyczne zespoły paraneoplastyczne przysparzają poważnych problemów diagnostycznych ponieważ: rzadko występują, nie manifestują się typowymi podmiotowymi objawami okulistycznymi oraz w początkowym stadium ich rozwoju obraz dna oka pozostaje prawidłowy. Należy jednak mieć świadomość istnienia tych zespołów głównie dlatego, że objawy oczne mogą być rewelatorami nowotworu złośliwego, zanim zostanie on rozpoznany. Rozpoznanie retinopatii paraneoplastycznej odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji o włączeniu dalszego właściwego postępowania. W większości przypadków starannie zebrany wywiad i wyniki badań okulistycznych, uzupełnionych o dodatkowe badania takie jak ERG, OCT i autofluorescencja dna oka, w połączeniu z doświadczeniem klinicznym umożliwiają właściwe postawienie rozpoznania.

Piśmiennictwo:

1. Adamus G: *Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy*. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(5): 410–414.
2. Saito W, Kase S, Ohguro H, Furudate N, Ohno S: *Slowly progressive cancer-associated retinopathy*. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(10): 1431–1433.
3. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, et al.: *Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 5424–5431.
4. Adamus G, Amundson D, MacKay C, Gouras P: *Long-term persistence of anti-recoverin autoantibodies in endometrial cancer-associated retinopathy*. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 251–253.
5. Albert ML, Darnell RB: *Paraneoplastic neurological degenerations: key to tumour immunity*. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 36–44.
6. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF: *Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer*. *Am J Ophthalmol.* 1976; 81: 606–613.
7. Ko AC, Hernández J, Brinton JP, Faidley EA, Mugge SA, Mets MB: *Anti-gamma-enolase autoimmune retinopathy manifesting in early childhood*. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(12): 1590–1595.
8. Keppi JJ, Perdomo-Trujillo Y, Speeg-Schatz C, Sauer A: *Melanoma associated retinopathy: A case report*. *J Fr Ophthalmol.* 2016; 39(4): 97–99.

9. Adamus G: *Latest updates on antiretinal autoantibodies associated with vision loss and breast cancer*. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(3): 1680–1688.
10. Dabir S, Mangalesh S, Govindraj I, Mallipatna A, Battu R, Shetty R: *Melanoma associated retinopathy: A new dimension using adaptive optics*. *Oman J Ophthalmol*. 2015; 8(2): 125–127.
11. Heckenlively JR, Ferreyra HA: *Autoimmune retinopathy: a review and summary*. *Semin Immunopathol*. 2008; 30(2): 127–134.
12. Nakamura T, Fujisaka Y, Tamura Y, Tsuji H, Matsunaga N, Yoshida S: *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung with cancer-associated retinopathy*. *Case Rep Oncol*. 2015; 8: 153–158.
13. Mahdi N, Faia LJ, Goodwin J, Nussenblatt RB, Sen HN: *A case of autoimmune retinopathy associated with thyroid carcinoma*. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2010; 18(4): 322–323.
14. Nivean M, Mattuvelu DV, Afzelius P, Berman DC: *Paraneoplastic retinopathy associated with occult bladder cancer*. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(3): 248–250.
15. Adamus G, Ren G, Weleber RG: *Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy*. *BMC Ophthalmology*. 2004; 4: 4–5.
16. Link B, Schlotzer-Schrehardt U, Junemann A: *Carcinoma-associated retinopathy – an electrophysiological and immunohistochemical correlation*. *Retina*. 2009; 29: 69–72.
17. Grange L, Dalal M, Nussenblatt RB, Sen HN: *Autoimmune retinopathy*. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(2): 266–272.
18. Bazhin AV, Schadendorf D, Willner N, Smet CD, Heinzlmann A, Tikhomirova NK, et al.: *Photoreceptor proteins as cancer-retina antigens*. *Inter J Cancer*. 2007; 120: 1268–1276.
19. Wycisło-Gawron P, Pojda-Wilczek D: *Retinopatia współ istniejąca z rakiem*. *Magazyn Lekarza Okulisty*. 2012; 6(4): 199–203.
20. Lima LH, Greenberg JP, Greenstein VC, Smith RT, Sallum JM, Thirkill C, Yannuzzi LA, Tsang SH: *Hyperautofluorescent ring in autoimmune retinopathy*. *Retina*. 2012; 32(7): 1385–1394.
21. Keltner JL, Thirkill CE, Yip P: *Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases*. *J Neuroophthalmol*. 2001; 21(3): 173–187.
22. Zacks DN, Pinnolis MK, Berson EL, Gragoudas ES: *Melanoma-associated retinopathy and recurrent exudative retinal detachments in a patient with choroidal melanoma*. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(4): 578–581.
23. Powell SF, Dudek AZ: *Treatment of melanoma-associated retinopathy*. *Curr Treat Options Neurol*. 2010; 12(1): 54–63.
24. Subhadra C, Dudek AZ, Rath PP, Lee MS: *Improvement in visual fields in a patient with melanoma-associated retinopathy treated with intravenous immunoglobulin*. *J Neuroophthalmol*. 2008; 28(1): 23–26.
25. Kubicka-Trząska A, Piwowarczyk A: *Retinopatia związana z czerniakiem skóry – opis przypadku*. *Dermatologia Kliniczna*. 2006; 8(2): 100–102.
26. Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, He S, Lu Y, Heckenlively JR: *Management of Autoimmune Retinopathies With Immunosuppression*. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(4): 390–397.
27. Or C, Collins DR, Merkur AB, Wang Y, Chan CC, Forooghian F: *Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy*. *Can J Ophthalmol*. 2013; 48(2): 35–38.
28. Espandar L, O'Brien S, Thirkill C, Lubecki LA, Esmaeli B: *Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab*. *J Neurooncol*. 2007; 83(3): 295–302.

Praca wpłynęła do Redakcji 31.10.2016 r. (KO-00093-2016)
Zakwalifikowano do druku 25.03.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Katarzyna Kozicka
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
email: katarzyna.kozicka@gmail.com

Zapraszamy na naszą stronę internetową

www.okulistyka.com.pl