

Elektrofizjologiczna diagnostyka zaburzeń widzenia w zespołach paranowotworowych

Małgorzata Mulak, Martyna Pieniążek, Marta Misiuk-Hojto

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Retinopatie paranowotworowe to schorzenia neurodegeneracyjne siatkówki, niebędące efektem przerzutów lub nacieków nowotworowych ani procesu zapalnego. Często stanowią przyczynę niewyjaśnionej, postępującej utraty widzenia. Najczęstszymi okulistycznymi zespołami paranowotworowymi są retinopatia powiązana z chorobami nowotworowymi, przede wszystkim rakiem drobnokomórkowym płuc, jajnika, przewodu pokarmowego i prostaty, czyli retinopatia współistniejąca z rakiem (CAR, *cancer associated retinopathy*) oraz retinopatia współistniejąca z czerniakiem (MAR, *melanoma associated retinopathy*). W obydwu tych zespołach występuje przymglenie widzenia (*vision glare*), pogorszenie ostrości wzroku, błyski przed okiem oraz zaburzenia widzenia zmierzchowego (najbardziej charakterystyczne dla zespołu MAR). Mogą wystąpić niecharakterystyczne ubytki w polu widzenia, przy — początkowo — prawidłowym dnie oka.

Diagnostyka, ze względu na zmienność objawów i małą specyficzność badań serologicznych, jest trudna. Bardzo przydatne są testy elektrofizjologiczne, szczególnie badania elektroretinograficzne (ERG), w których stwierdza się zapis wygaszony lub negatywny. Retinopatie paranowotworowe należy podejrzewać w każdym przypadku nieuzasadnionego stanem okulistycznym pogorszenia ostrości wzroku. Badania elektrofizjologiczne pomagają w tych przy-

padkach ustalić rozpoznanie, charakteryzują się specyfiką i powtarzalnością zapisu, są nieinwazyjne oraz łatwe do wykonania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 199–202

Słowa klucze: retinopatie paranowotworowe, CAR, MAR, ERG

Określenie „zespoły paranowotworowe” lub „paraneoplastyczne” oznacza choroby powstające w następstwie nowotworów złośliwych lub niezłośliwych, z wykluczeniem przerzutów, bezpośrednio naciekania, kompresji [1, 2], niedoborów metabolicznych lub odżywczych, koagulopatii, zakażeń czy jatrogennych skutków leczenia przeciwnowotworowego [3]. Efektem tego procesu jest uszkodzenie narządów odległych od ogniska pierwotnego [4], spowodowane krążącymi przeciwciałami [2, 5]. Szczególnie często obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe układu nerwowego, w tym układu wzrokowego, powiązane z nowotworami rozwijającymi się poza układem nerwowym. W układzie wzrokowym najbardziej charakterystyczne są neurodegeneracyjne schorzenia siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego oraz obucoczna rozsiana proliferacja melanocytów błony naczyniowej. Powodują one postępujące w różnym czasie pogorszenie ostrości wzroku oraz zmiany w polu widzenia, o zmiennym przebiegu, często trudne do rozpoznania. Przyczyną schorzeń neurodegeneracyjnych siatkówki może być pojawienie się w surowicy białek (antygenów) siatkówkowych lub podobnych do białek siatkówki obcych białek, produkowanych przez komórki guza, co stymuluje odpowiedź immuno-

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Mulak

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej

ul. Chalubińskiego 2a, 50-368 Wrocław

tel.: 0 71 784 24 27, 28; 0 71 327 09 47

faks: 0 71 784 15 83

e-mail: xbangera@tlen.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 199–202

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2008 Via Medica

logiczną w postaci swoistych przeciwciał i immunokompetentnych limfocytów. Najlepiej poznanymi białkami, wpływającymi na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, są białka sygnałowe fotoreceptorów siatkówki, a czołowym przedstawicielem tej grupy jest rekoweryna produkowana w pręcikach [6]. Stopień zaawansowania degeneracji siatkówki można ocenić poprzez obserwację dna oka, wykonanie elektroretinogramu (ERG) oraz perymetrii (badania pola widzenia) [4].

W przypadku paranowotworowych schorzeń układu nerwowego może dojść do uszkodzenia neuronów w wyniku uwalniania do krwiobiegu przez komórki nowotworowe hormonów, cytokin, przeciwciał oraz białek charakterystycznych dla komórek nerwowych [6], czego efektem jest pojawienie się w surowicy swoistych przeciwciał i krzyżowa reakcja immunologiczna. Zespół taki nazywa się „paranowotworowym zespołem neurologicznym” (PNS, *paraneoplastic neurological syndrome*), a jego okulistyczną formą są retinopatie paraneoplastyczne. Według piśmiennictwa [6] w 10–15% przypadków są one przyczyną uszkodzenia układu wzrokowego w chorobach nowotworowych, a objawy okulistyczne (pogorszenie ostrości wzroku i zmiany w polu widzenia) często mogą o wiele lat wyprzedzać rozpoznanie guza pierwotnego, rozwijającego się poza układem nerwowym. De Potter i wsp. [2] podają, że u około 1/3 chorych w momencie stwierdzenia zmian ocznych nie ma wywiadu nowotworowego. Rozpoznanie zespołu paranowotworowego ma w takich sytuacjach ogromne znaczenie ze względu na możliwość wyleczenia nowotworu w tym wczesnym okresie zaawansowania.

Najczęściej spotykane okulistyczne zespoły paranowotworowe to retinopatia współistniejąca z rakiem (CAR, *cancer associated retinopathy*) i retinopatia współistniejąca z czerniakiem (MAR, *melanoma associated retinopathy*). Choć zespół CAR jest bardziej powszechny niż MAR, przegląd literatury wskazuje więcej udokumentowanych przypadków MAR [7].

Retinopatia współistniejąca z rakiem jest spowodowana ekspresją rekoweryny (23 kDa, antygen fotoreceptorów siatkówkowych), jako autoantygeny, przez komórki nowotworowe chorego, co indukuje swoiste przeciwciała antyrekowerynowe i limfocyty, powodując efekt cytotoksyczny i przyspieszenie apoptozy prowadzące do zniszczenia fotoreceptorów siatkówki i dysfunkcji okulistycznych. Białko to bierze udział w procesie adaptacji do światła i ciemności. Jest obecne na ponad poł-

wie komórek nowotworowych, uczestnicząc w proliferacji neoplastycznej [4]. Pod jego wpływem wzrasta stężenie wolnego wapnia w komórce fotoreceptorów, co prawdopodobnie powoduje zwiększenie aktywności jądrowej endonukleazy, która fragmentuje jądrowe DNA [7]. Niedawno wykryto, że białko podobne do rekoweryny występuje także w nerwie wzrokowym, czopkach oraz w szyszynce, co sugeruje dalsze poszukiwania w celu wyjaśnienia jego znaczenia. Zespół CAR najczęściej stwierdza się u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc. Na dalszych miejscach pod względem częstości tego zespołu wymienia się takie nowotwory, jak: rak jelita grubego, rak prostaty, rak jajników oraz rak piersi. Zespół ten występuje z podobną częstotliwością u obu płci. Należy podkreślić, że objawy okulistyczne często wyprzedzają rozpoznanie choroby podstawowej. Do najbardziej charakterystycznych należą: szybkie, bezbolesne pogorszenie ostrości wzroku z nocną ślepotą, światłowstręt, błyski przed oczami, zaburzenia widzenia barw oraz zmiany w ERG (zapis negatywny) [7, 8]. Wszystkie te objawy zwykle występują obustronnie [9]. Pola widzenia Goldmana obrazują relatywny mroczek centralny oraz koncentryczne zawężenie pola. Obraz w lampie szczelinowej (dno oka), jak również angiografia fluoresceinowa są prawidłowe bądź rzadko wykazują zwężenie naczyń tętnicznych. W ciągu kilku miesięcy zwykle pojawia się zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego i ściężczenie nabłonka barwnikowego siatkówki [7].

Niejasny obraz okulistyczny oraz niewielka czułość badań serologicznych wymuszają konieczność stosowania innych badań diagnostycznych. Bardzo przydatne w tych przypadkach są badania elektrofizjologiczne — ERG oraz wzrokowe potencjały wywołane (VEP, *visual evoked potential*). Elektroretinogram to graficzny zapis czynnego potencjału siatkówki, obserwowanego po stymulacji siatkówki bodźcem świetlnym. Składa się na niego sumaryczna odpowiedź całej siatkówki. Komponentami ERG są fale a, b, c oraz d. W ocenie funkcji siatkówki najużyteczniejsza jest ocena fal a, b oraz c. Fala a jest falą ujemną, generowaną w warstwie fotoreceptorów siatkówki (efekt fotoaktywacji rodopsyny) i czopkowych substancji światłoczułych (hiperpolaryzacja receptorów). Fala b jest falą dodatnią — wynikiem pobudzenia komórek dwubiegunowych i poziomych. Należy podkreślić, że prawidłowa fala b jest zawsze wyższa niż fala a. Ostatnią z ocenianych fal jest fala c (dodatnia), będąca odpowiedzią na hiperpolaryzację nabłonka barwnikowego siatkówki.

Dla zespołu CAR charakterystyczny jest wygaszony lub negatywny zapis ERG, którego cechą jest redukcja amplitudy fali b. Jest on spowodowany znacznym zmniejszeniem odpowiedzi specyficznych dla pręcików, natomiast odpowiedzi czopków są opóźnione, chociaż o prawidłowych amplitudach [8, 7].

W zespole CAR systemowe leczenie steroidami, iniekcjami immunoglobulin oraz plazmafereza przynosi mierne efekty terapeutyczne [2]. Antagoniści wapnia i alemtuzumab wykazują udowodnioną skuteczność w poprawie widzenia [10]. Postępowanie chirurgiczne, chemio- i radioterapia, jako metody leczenia nowotworu podstawowego, nie zmieniają rokowania dotyczącego widzenia, ponieważ zależy ono od obecności krążących przeciwciał, a nie od samych komórek guza [7].

Opisano pozytywną odpowiedź terapeutyczną na stosowane w modelach zwierzęcych inhibitory kaspazy oraz antagonistów wapnia, działające poprzez blokowanie i supresję niszczącego wpływu przeciwciał przeciw rekowerynie na siatkówkę. Wiele nowotworów wykazuje ekspresję antygenową rekoweryny — nie tylko te, które są związane z występowaniem w ich przebiegu retinopatii paraneoplastycznej [11]. Inne z opisywanych antygenów retinopatii paraneoplastycznych to białko *tubby*-podobne, jądrowy receptor specyficzny dla komórek fotoreceptorów oraz białko podobne do białka wiążącego szlaku polipirymidynowego [7]. Badania przeprowadzone przez zespół pod kierownictwem Akiko Maeda [12] wskazują, że fragment białka rekoweryny — peptyd R64 — indukuje produkcję cytotoksycznych limfocytów T skierowanych przeciwko komórkom guza, a w konsekwencji powoduje regresję nowotworu. W eksperymencie tym zauważono obniżenie amplitudy wychyleń w badaniu ERG (fali b) oraz dysfunkcję siatkówki, a także eksperymentalne *uveoretinitis*. Powstała hipoteza badawcza, że epitopy z antygenów zespołów paraneoplastycznych można wykorzystać w leczeniu przeciwnowotworowym, bez osiągnięcia stężenia antygenów, które mogłyby zagrozić siatkówce.

Melanoma associated retinopathy, czyli zespół MAR, to towarzyszący czerniakowi paraneoplastyczny zespół neurologiczny dotyczący najczęściej komórek dwubiegunowych siatkówki. W jego patogenezie podstawową rolę odgrywa heterogenna odpowiedź immunologiczna [7]. Najczęściej opisywanymi przeciwciałami typowymi dla tej jednostki chorobowej są przeciwciała przeciwko transducynie. Donoszono również o roli przeciwciał

przeciw arrestynie, rodopsynie, titinie, mitofilinie [8], białku 35 kDa w komórkach gliowych Mullera, jak również 22 kDa neuronalnemu antygenowi. Uważa się, że podstawowe mechanizmy ataku immunologicznego na siatkówkę nie mają charakteru humoralnego, lecz komórkowy [13]. W zespole tym ewolucja zmian siatkówkowych, a co za tym idzie, odbierane przez pacjenta pogorszenie widzenia, jest szybsze niż w CAR [4], ale to w zespole CAR częściej dochodzi do utraty wzroku [7].

Głównymi objawami zespołu MAR są fotopsje i ślepota nocna. Nie obserwuje się natomiast charakterystycznych dla zespołu CAR: pogorszenia ostrości wzroku, zaburzeń widzenia barw oraz mroczków centralnych czy paracentralnych (jedynie nieznaczne mroczki obwodowe). Również dno oka wygląda prawidłowo [7]. W ERG obserwuje się redukcję lub brak fotopowej fali b adaptacji do ciemności, co skutkuje negatywizacją odpowiedzi [14]. Skotopowa fala również jest zredukowana [15]. Bezpośrednią zależność zmian w ERG od obecności krążących przeciwciał MAR przeciw komórkom dwubiegunowym udowodniono w eksperymencie Lei i wsp. [9] przeprowadzonym na małpach. Wprowadzano doszkliskowo IgG MAR wyekstrahowane od pacjentów z objawowym zespołem MAR. Dotknięte zdają się przede wszystkim depolaryzujące komórki dwubiegunowe (*ON-pathway*). Fotopowa fala d, zależna od *OFF-pathway* hiperpolaryzujących komórek dwubiegunowych, była w mniejszym stopniu zaburzona. W eksperymencie tym zapis pręcikozależnej fali b powracał z czasem do normy, co sugeruje funkcjonalny charakter zaburzenia, niezwiązany z komórkową toksycznością [10]. Opisano przypadek zespołu MAR-podobnego, niespełniającego kryteriów diagnostycznych MAR (brak przeciwciał przeciw komórkom dwubiegunowym, natomiast obecne przeciwciała specyficzne dla 120 kDa białka fotoreceptorów). Mogła to być rzadka postać zespołu MAR lub też odrębna jednostka paraneoplastyczna [16].

W diagnostyce zespołu MAR, w wykrywaniu przeciwciał przeciwsiatkówkowych w ludzkiej surowicy, przydatne są badania serologiczne. Metodą z wyboru jest analiza immunocytochemiczna. Natomiast *Western blotting* nie jest metodą zalecaną do wykrywania przeciwciał przeciwsiatkówkowych z powodu małej czułości. W przypadkach przymglenia widzenia o nieustalonej etiologii należy wykonać badanie ERG, ponieważ może to być pierwszy i jedyny objaw zespołu MAR [15].

Przykładem choroby nowotworowej, w której występują objawy okulistyczne, jest zespół Hodg-

kina. Uszkodzenie dotyczy początkowo jedynie nerwu wzrokowego. Zmiany w obrębie siatkówki pojawiają się w późniejszym stadium choroby. W tym przypadku bardziej przydatna jest diagnostyka z użyciem VEP. Wzrokowe potencjały wywołane to graficzny zapis zjawisk bioelektrycznych powstających w korze potylicznej w wyniku pobudzenia siatkówki bodźcem świetlnym. W chorobie Hodgkina w zapisie VEP obserwuje się wydłużenie czasu latencji bez zmniejszenia amplitudy wychyleń [16]. Otoneurookulistyczne manifestacje mogą być nie tylko pierwszymi, ale i jedynymi objawami tej choroby [17]. Hartmann i wsp. [18] podają, że jedna z retinopatii — MAR — może być

wczesnym markerem progresji nowotworu. Zmiany neurodegeneracyjne siatkówki w tych zespołach są wynikiem jej uszkodzenia przez przeciwciała reagujące z różnymi antygenami komórek nerwowych — w tym siatkówki, które mogą być także produkowane przez sam nowotwór pierwotny [6].

Szybko postępujące, niewyjaśnione w badaniu okulistycznym, pogorszenie ostrości wzroku oraz zaburzenia pola widzenia wymagają przeprowadzenia pilnej diagnostyki w kierunku retinopatii paraneoplasticznej. Testy elektrofizjologiczne są metodą nieinwazyjną, powtarzalną i — ze względu na specyfikę zapisu oraz łatwość wykonania — mogą mieć istotne znaczenie dla dokonania rozpoznania.

PIŚMIENNICTWO

- Misiuk-Hojło M., Gorczyca W.A., Szymaniec S., Agopsowicz K. Białka sygnałowe komórek receptorowych siatkówki w schorzeniach neurodegeneracyjnych. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13: 131–136.
- De Potter P., Disneur D., Levecq L., Snyers B. Ocular manifestations of cancer. *2002*; 25: 194–202.
- Bataller L., Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 3–8.
- Matus G., Dicato M., Focan C. Cancer associated retinopathy (CAR). Two clinical cases and review of the literature. *Rev. Med. Liege* 2007; 62: 166–169.
- Wabbels B.K., Elflein H., Lorenz B., Kolling G. Bilateral tonic pupils with evidence of anti-Hu antibodies as a paraneoplastic manifestation of small cell lung cancer. *Ophthalmologica* 2004; 218: 141–143.
- Ludwisia-Orzeszko K., Sędrowicz E., Świtka-Bachnik E., Kręćik D. Retinopatie paraneoplastyczne — CAR i MAR. *Okulistyka* 2006; 4: 23–25.
- Chan J.W. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48: 12–38.
- Goetgebuer G., Kestelyn-Stevens A.M., De Laey J.J., Kestelyn P., Leroy B.P. Cancer-associated retinopathy (CAR) with electronegative ERG: a case report. *Doc. Ophthalmol.* 2008; 116: 49–55.
- Lei B., Bush R.A., Milam A.H., Sieving P.A. Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retinal ON-response of the monkey ERG in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 262–266.
- Alabduljalil T., Behbehani R. Paraneoplastic syndromes in otoneuro-ophthalmology. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007; 18: 463–469.
- Ling C.P.W., Pavesio C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2003; 14: 426–432.
- Maeda A., Maeda T., Ohguro H., Palczewski K., Sato N. Vaccination with recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, induces autoimmune retinal dysfunction and tumor cell regression in mice. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 2300–2307.
- Pföhler C., Preuss K.D., Tilgen W. i wsp. Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int. J. Cancer* 2007; 120: 788–795.
- Jacobson D.M., Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131: 806–808.
- Ejma M., Podemski R., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Visual and somatosensory evoked potentials in Hodgkin's disease. *Med. Sci. Monit.* 1998; 4: 1054–1057.
- Sotodeh M., Paridaens D., Keunen J., van Schooneveld M., Adamus G., Baarsma S. Paraneoplastic vitelliform retinopathy associated with cutaneous or uveal melanoma and metastases. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2005; 222: 910–914.
- Rojas-Marcos I., Rene R., Graus F. Paraneoplastic syndromes in otoneuro-ophthalmology. *Rev. Neurol.* 2000; 31: 1206–1212.
- Hartmann T.B., Bazhin A.V., Schädendorf D., Eichmüller S.B. SEREX identification of new tumor antigens linked to melanoma-associated retinopathy. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 88–93.