

Kanser İlişkili Retinopati ve Klinik Özellikleri

Cancer-Associated Retinopathy and Its Clinical Features

Ziya AYHAN³, Burak ÜNLÜ⁴, Göktuğ SEYMENOĞLU², Ali Osman SAATÇI¹

ÖZ

AMAÇ: Kanser ilişkili retinopatili bir hastanın klinik özelliklerinin sunularak hastalığın gözden geçirilmesi

Metod: Retrospektif olgu sunumu

Bulgular: Altmışbeş yaşında kadın hasta özellikle son üç ayda her iki gözde ilerleyici az görme ve gece görememe şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 2008 yılında nöroendokrin tümör tanısı ile cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler aldığı önerildi. Muayenesinde her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0.3 ölçüldü. Ön segment ve fundus muayenelerinde belirgin patoloji saptanmayan hastanın görme alanında bilateral periferik konsantrik daralma ile elektroretinografik değerlendirilmesinde skotopik yanıtlarda azalma olduğu görüldü. Hastada kanser ilişkili retinopati tanısı konuldu. Hasta uzak organ metastazları nedeniyle 3 ay sonra hayatını kabetti

Sonuç: Kanser ilişkili retinopati görme keskinliğinde azalma ve bazen de gece körlüğü yakınmalarıyla karakterize bir antite olduğu için böyle yakınmaları olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Görme azlığı, kanser ilişkili retinopati, niktalopi, retinopati.

ABSTRACT

Purpose: To report the clinical features of a case with cancer-related retinopathy and review the disease.

Method: Retrospective case report.

Results: A 65-year-old woman was presented to us with a history of bilateral gradual vision deterioration and nyctalopia for three months' duration. She was previously diagnosed to have a neuroendocrine tumor in 2008 and received a multitude of systemic therapies including surgical resection, chemotherapy and radiotherapy. On examination, her best-corrected visual acuity was 0.3 with normal anterior segment and normal looking posterior pole OU. Bilateral peripheral consantrik narrowing was present at the visual field test and depressed scotopic responses was revealed at the ERG test. The diagnosis was cancer-associated retinopathy. Unfortunately, she died in three months time due to multiple metastasis.

Conclusion: Cancer-associated retinopathy should be considered in differential diagnosis of patients presenting with progressive vision loss and nyctalopia.

Key words: Cancer-associated retinopathy, nyctalopia, retinopathy, visual loss.

GİRİŞ

Kanser ilişkili retinopati nadir görülen bir paraneoplastik retinopatidir. Patogenezinde direkt retinal antijenlere karşı otoantikör oluşması söz konusudur. Hastaların yarısı kanser tanısı alması öncesinde görsel semptomlara sahiptir.⁽¹⁻⁶⁾ Kli-

nik genellikle haftalar ya da aylar içerisinde gelişen subakut, bilateral görme azalması ile kendini belli edebilir. Kon hücrelerinde etkilenmeye bağlı olarak görme keskinliğinde azalma, renkli görmeye bozulma ve santral skotom görülürken rodların etkilenmesine bağlı olarak da gece körlüğü,

1- Prof. Dr., 9 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir - TÜRKİYE

2- Doç. Dr., Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa - TÜRKİYE

3- Uz. Dr., 9 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir - TÜRKİYE

4- Uz. Dr., 9 Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 17.02.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 24.02.2016

Ret-Vit 2017;26:68-71

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: osman.saatci@deu.edu.tr

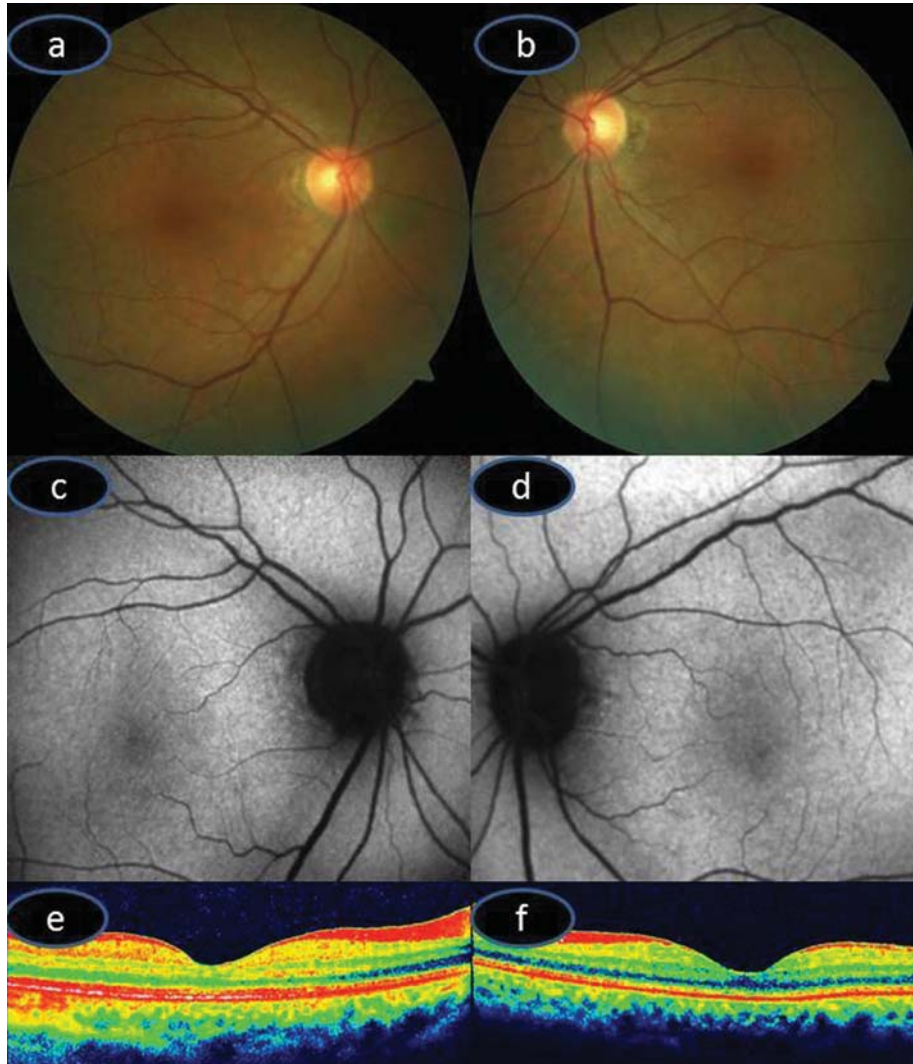
Phone: +90 232 412 3056

ring skotom ve periferik görme alanı daralması izlenebilir.⁽⁷⁾ Hastalığın erken döneminde normal fundus bulguları mevcut olup ilerleyen dönemde arteriolar atenuasyon, güve yeniği görünümünde retina pigment epiteli değişiklikleri ve optik atrofi görülebilmektedir. Ön kamara ve vitreusta da hücre izlenebilmektedir.^(1,3,7,8) Floresein anjiyografi retinal patolojilerin ekarte edilmesinde fayda sağlamaktadır. Görme alanı (GA) testinde parasantral skotomla birlikte periferik GA'da daralma izlenebilmektedir. Elektoretinografi (ERG) hastalığın tanısını koymada çok sensitiftir. Rod ya da kon etkilenmesine bağlı olarak anormal skotopik veya fotopik ERG izlenirken, her iki hücre grubunun etkilendiği hastalarda a ve b dalgaları silinmektedir. ERG bulguları ile birlikte immunohistokimyasal testler ile anti-retinal antikorların gösterilmesi de tanı konulmasında yardımcıdır. Onbeşe yakın retinal antijen suçlanmakta iken en sık olarak saptanan oto-antijen rekovertindir.⁽⁹⁻¹¹⁾ Fotosensitivite, ring skotom ve retinal arteriolar atenuasyonla birlikte ileri yaşa sahip hastalarda görme keskinliğinde azalmayı açıklayacak patoloji olmadığında kanser ilişkili retinopati tanısı olasıdır.^(3,4,7)

Çalışmamızda kanser ilişkili retinopati tanılı bir hastanın klinik özelliklerini sunarak literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Altmışbeş yaşında kadın hasta özellikle son üç ayda giderek artan her iki gözde az görme ve gece görüşünde azalma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 2008 yılında pankreas yerleşimli nöroendokrin tümör tanısı aldığı ve daha sonraki dönemde cerrahi rezeksiyon uygulandığı, metastazları nedeniyle de kemoterapi ve radyoterapi tedavileri aldığı öğrenildi. Genel durumu kötü olan hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde, her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeylerinin 0.3 olduğu görüldü. Biyomikroskopik bakışında hafif nükleer skleroz mevcuttu. Göz içi basıncı her iki gözde 17 mmHg olarak ölçüldü. Fundus bakışında her iki gözde optik disk, maküla ve periferik retinanın olağan görünümünde olduğu izlendi (Şekil 1a ve b). Fundus otoflorosan görüntülerinde de patoloji saptanmayan (Şekil 1c ve d) hastanın her iki göz



Şekil 1: Normal fundus görünümü (a,sağ göz; b, sol göz), normal otoflorosan fundus görüntüsü (c, sağ göz; d, sol göz), normal optik koherens tomografi görüntüsü (e,sağ göz; f, sol göz).

maküla optik koherens tomografileri de normal görünümdeydi (Şekil 1e ve f). Görme alanında sol gözde daha belirgin olmak üzere bilateral 360 derece periferik konsantrik daralma saptandı (Şekil 2a ve b). Yapılan ERG değerlendirmesinde skotopik yanıtlarında masif bir hasar izlenmekteydi. Rod yanıtlarında a ve b dalgalarının amplitüdlerinin oldukça azaldığı görüldü. Bununla birlikte fotopik kon yanıtlarının çok fazla etkilenmediği ve normale yakın olduğu izlendi. Ayrıca osilatuar potansiyeller ve maximum cevapların da etkilendiği ve amplitüdlerinin normale göre azaldığı görüldü. Mevcut bulgular ışığında hastaya kanser ilişkili retinopati tanısı konuldu. Mevcut bulgularla tanı konulabilmesi ve hastanın genel durumunun kötü olması nedeniyle fundus floresein anjiyografi çekilmedi. Sistemik kortikosteroid tedavisi önerildi ancak aile ilave bir tedaviyi kabul etmedi. Hasta uzak organ metastazları nedeniyle retinopati tanısından 3 ay sonra hayatını kaybetti.

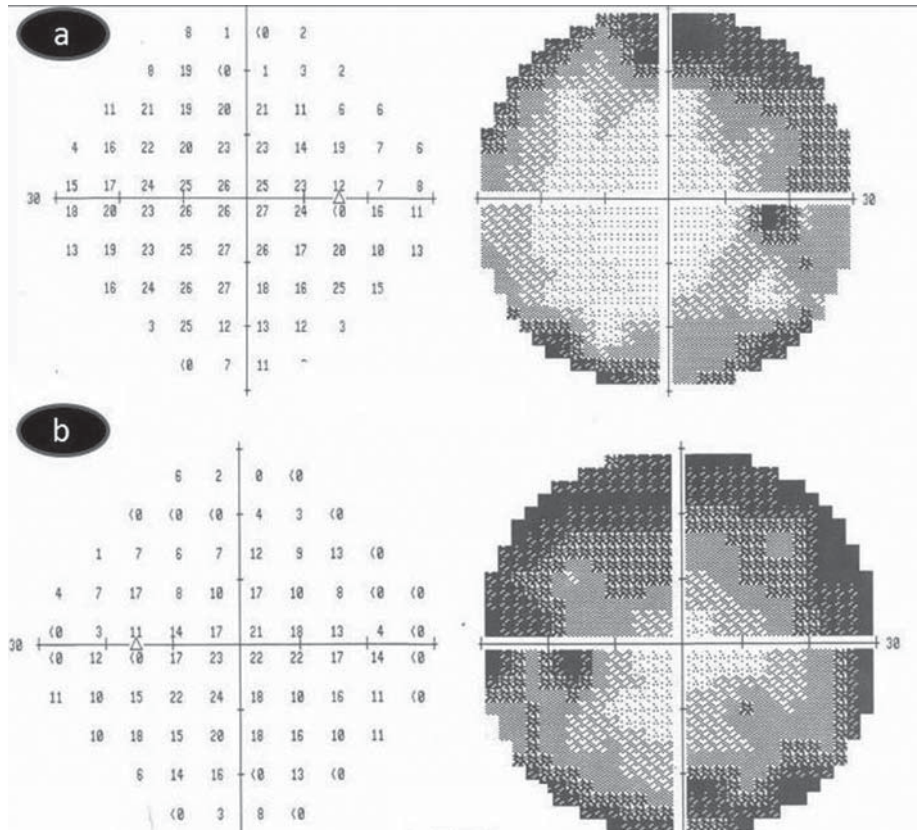
TARTIŞMA

Kanser ilişkili retinopati tanımı ilk kez 1976 yılında Sawyer ve ark.⁽²⁾ tarafından küçük hücreli akciğer kanseri tanılı üç hastada kanserin uzak etkisine bağlı gelişen fotoreseptör dejenerasyonu olarak tanımlanmıştır. Çalışmada histolojik olarak üç hastada da melanofajik aktivitede artışla ilişkili olarak ciddi fotoreseptör dejenerasyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca iki hastanın nöropatolojik incelemesinde retinal bipolar hücrelerden oksipital kortekse kadar olan kesitlerde anormal bulgu saptanmamıştır. Hastalık genellikle küçük

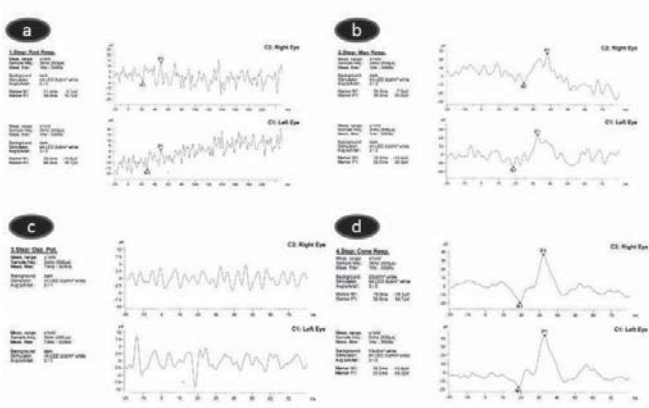
hücreli akciğer kanseri ile ilişkili olup meme, endometriyum ve endokrin tümörü olan hastalarda da saptanmıştır.⁽³⁾ Hastalığın esas olarak otoimmün etiyolojiye bağlı olduğu Thirkill ve ark.⁽⁴⁾ tarafından anti-retinal antikörlerin immunflorosan yöntemle gösterilmesiyle ispatlanmıştır. Otoantikörlerin özellikle fotoreseptör dış segmenti ile retinal gangliyon hücrelerine karşı olduğu gösterilmiştir. Onbeşe yakın retinal antijen mevcut olmakla birlikte en sık olarak saptananı rod ve kon hücrelerinde kalsiyum bağlayıcı protein olan 23 kDa ağırlığındaki rekoverindir. Kanser ilişkili retinopati gelişiminde tümör hücreleri tarafından anormal rekoverin salınımı kritik rol oynamaktadır.⁽⁹⁻¹²⁾ Hastamızda anti-retinal antikörlere bakılmadı.

Kanser ilişkili retinopatili hastaların yarısı altta yatan kanser tanısından önce görsel semptomlara sahiptir. Klinik bulguların belirgin olmaması nedeni ile tanı koymak zordur. Fotosensitivite, ring skotom ve retinal arteriolar atenuasyonla birlikte ileri yaşa sahip hastalarda görme keskinliğinde azalmayı açıklayacak patoloji olmadığında kanser ilişkili retinopati tanısı akla getirilmelidir.^(7,8) Hastamızda sistemik hastalık öyküsü olması, görme alanında bilateral konsantrik daralma olması ve ERG testinde skotopik yanıtlarda hasar ile rod yanıtlarında a ve b dalgalarının amplitüdlerinin oldukça azalmış olması kanser ilişkili retinopati tanısını kesinleştirdi.

Hastalığın tedavisinde çeşitli immunomodulator tedaviler önerilmektedir.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Ancak tedaviye yanıt altta yatan hastalık nedeni ile genellikle sınırlı kalmaktadır. Eltabbakh ve



Şekil 2: Görme alanında konsantrik daralma (a, sağ göz; b, sol göz).



Şekil 3: ERG görüntüleri; (a, Rod yanıtlarında dalga amplitüdlerinde azalma; b, Anormal kombine cevaplar; c, Deprese olmuş osilatuar potansiyeller; d, Normale yakın fotopik kon yanıtları.)

ark.⁽¹⁰⁾ uterin sarkomla ilişkili retinopatili hastada steroid tedavisi ile görme keskinliğinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Keltner ve ark.⁽¹¹⁾ steroid tedavisi ile serum antikör titrelerinde azalma sağladıkları hastalarında görme alanında kısmi düzelme ile birlikte yeterli görme keskinliği elde edebildiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada metastatik kanser nedeniyle ilerleyici görme kaybı olan üç hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası bir hastada görme keskinliği artmış, bir hastada görme keskinliği aynı kalırken görme alanında iyileşme sağlanmıştır. Diğer hastanın görme keskinliği ise el hareketi düzeyinde kalmıştır.⁽¹²⁾ Murphy ve ark.⁽¹³⁾ küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkili retinopatili olan hastalarına oral kortikosteroid ve plazmaferez uygulaması sonrası görme keskinliğinin el hareketinden sağ gözde 20/200 sol gözde 20/40 düzeyine çıktığını belirtmişlerdir. Ayrıca antikör titresinin ise 1/2000'den tedavi süresince 1/200'e gerilediğini bildirmişlerdir. Hastamıza önerilen sistemik steroid tedavisi hasta yakınları tarafından kabul edilmedi.

Sonuç olarak; kanser ilişkili retinopati görme keskinliğinde azalma ve gece görememe şeklinde klinik bulgu verebilmektedir. Hastaların yarısı altta yatan kanser tanısından önce görsel semptomlara sahip olmakla birlikte klinik bulguların belirgin olmaması nedeni ile tanı koymak zordur. Tedavide immunomodülatör ilaçlar denense de prognoz genellikle kötüdür ve altta yatan hastalıkla ilişkilidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arnold AC, Lee AG. Systemic disease and neuro-ophthalmology: annual update 2000. *J Neuroophthalmol* 2001;21:46–61.
2. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmology* 1976;181:606–13.
3. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Survey Ophthalmol* 2003;48:12–38.
4. Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:372–75.
5. Sampedro A, Carballo C, Barbón JJ, et al. Ocular paraneoplastic syndrome: cancer-associated retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:407-9.
6. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, et al. Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5424-31.
7. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162–7.
8. Hooks JJ, Tso MO, Detrick B. Retinopathies associated with anti-retinal antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:853–58.
9. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK. The Cancer-Associated Retinopathy antigen is a recoverin-like protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2768–72.
10. Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, et al. Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc70 antibodies in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3160–67.
11. Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, et al. Recoverin-associated retinopathy: a clinical and immunologically distinctive disease. *Am J Ophthalmol* 1998;126:230–7.
12. Adamus G, Choi D, Raghunath A, et al. Significance of Anti-retinal Autoantibodies in Cancer-associated Retinopathy with Gynecological Cancers. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2013;4:307
13. Eltabbakh GH, Hoogerland DL, Kay MC. Paraneoplastic retinopathy associated with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1995;58:120-3.
14. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, et al. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:48-53.
15. Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 1999;117:471-7.
16. Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr. Paraneoplastic retinopathy: a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol* 1997;17:77-83.
17. Or C, Collins DR, Merkur AB, et al. Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2013;48:35-8.