

Az ideghártyát érintő paraneoplasziás szindrómák áttekintése két eset illusztrálásával

Barsi Hanna¹ ■ Fazekas Bernadett dr.²
Nagy Zoltán Zsolt dr.³ ■ Szepessy Zsuzsanna dr.³ 

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Az ideghártyát érintő paraneoplasziás szindrómák klinikai tünetei változatosak, felismerésük nehéz. A szemtünetek gyakran első tünetként jelentkeznek, még a daganatos megbetegedés diagnózisa előtt, ezért felismerésük nagy jelentőségű. Közleményünkben a retinát érintő paraneoplasziás szindrómák: a tumorról társult retinopathia, a melanomával társult retinopathia, a paraneoplasziás vitelliformis maculopathia, a paraneoplasziás opticus neuropathia és a bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció ritka entitásait ismertetjük. Célunk a paraneoplasziás szemészeti szindrómák korai felismerésével, multidiszciplináris megközelítésével hozzájárulni a daganatos betegségek korai diagnózisához és gyors, adekvát kezeléséhez.

Orv Hetil. 2025; 166(48): 1898–1907.

Kulcsszavak: bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció, tumorról társult retinopathia, melanomával társult retinopathia, paraneoplasziás vitelliformis maculopathia, paraneoplasziás opticus neuropathia, 'masquerade' szindróma, paraneoplasia

Review of paraneoplastic retinopathies illustrated by two case reports

The clinical symptoms of paraneoplastic syndromes affecting the retina are varied and difficult to recognize. Ocular symptoms often appear as the first symptom, even before the diagnosis of cancer, so their recognition is of great importance. In our paper, we discuss paraneoplastic syndromes affecting the retina: cancer-associated retinopathy, melanoma-associated retinopathy, paraneoplastic vitelliform maculopathy, paraneoplastic optic neuropathy, and bilateral diffuse uveal melanocyte proliferation with case reports. Our goal is to contribute to the early diagnosis and rapid, adequate treatment of cancer through the early detection of paraneoplastic ophthalmic syndromes and a multidisciplinary approach.

Keywords: bilateral diffuse uveal melanocyte proliferation, cancer-associated retinopathy, melanoma-associated retinopathy, paraneoplastic vitelliform maculopathy, paraneoplastic optic neuropathy, masquerade syndrome, paraneoplastic syndrome

Barsi H, Fazekas B, Nagy ZZs, Szepessy Zs. [Review of paraneoplastic retinopathies illustrated by two case reports]. Orv Hetil. 2025; 166(48): 1898–1907.

(Beérkezett: 2025. október 7.; elfogadva: 2025. október 15.)

Rövidítések

ANA = (antinuclear antibody) antinukleáris antitest; ANCA = (antineutrophil cytoplasmic antibody) antineutrophil citoplazmikus antitest; CAII = karboanhidráz-II; CHRPE = congenitalis RPE-hypertrophia; CMEP = (cultured melanocyte elongation and proliferation); CRMP = (collapsin response-mediator protein) kollapszinvázis-mediátor fehérje; CT = (computed tomography) komputertomográfia; EBV = Epstein-Barr-vírus;

ERG = elektroretinográfia; FAF = fundus-autofluoreszcencia; FDG = fluoro-dezoxi-glükóz; FLAG = (fluorescein angiography) fluoreszcens angiográfia; HSV = herpes simplex vírus; ICG = (indocyanine green angiography) indocianinzöld-angiográfia; IVIG = intravénás immunglobulin; MR = mágneses rezonancia; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PRDX3 = peroxire-

doxin-3 enzim; RF = reumatoid faktor; RPE = retinalis pigmentepithelium; TRPM1 = (transient receptor potential cation channel subfamily M member 1) tranzienst akcióspotenciál-kationcsatorna M-altípusa; VEGF = (vascular endothelial growth factor) éréredetű endothelialis növekedési faktor; VZV = varicella zoster vírus

A paraneoplasias szindróma egy daganattal összefüggő tünetcsoport, amely gyakran okozhat mozgásszervi, hematológiai, bőrgyógyászati, idegrendszeri és szemészeti panaszokat. A tumor elhelyezkedésétől függetlenül, bárhol a szervezetben megjelenhetnek tünetek, mert kialakulásukért nem a tumor vagy a metastasis direkt hatása, hanem autoimmun folyamat felelős. Létrejöttük egyik alapja az immunmediált molekuláris mimikri jelensége. Az intracelluláris antigének, amelyek ellen az autoantitestek képződnek, fiziológiás körülmények között a szem szöveteiben is megjelennek. Így a tumor elleni celluláris és humorális immunválasz a strukturálisan azonos, szemben lévő antigénnel keresztreakcióba lép, ami szemészeti tünetek kialakulásához vezet. Ez az egyik lehetséges kialakulási útvonal: a tumor elleni antitestek autoimmunizációja. A másik feltételezett patomechanizmus a tumorexpresszált növekedési faktorok által létrejött ún. ectopiás peptidek vagy citokinek felhalmozódása a különböző szövetekben [1–3].

A paraneoplasias szemészeti szindrómák ritka kórképek. Előfordulási gyakoriságuk a daganatos betegekben 0,5%-ra tehető. Felismerésük nehéz, de nagy jelentőségű, mert a kialakuló szemtünetek az esetek több mint felében a tumor manifesztációja előtt jelentkeznek, így a primer daganat keresésére irányítják a figyelmet [2, 4].

Ezzel ellentétben a szemben kialakuló metastasisok, amelyek leggyakrabban a chorioideában jönnek létre, már korábban diagnosztizált daganatokhoz társulnak (1. ábra). Nőkben hazánkban a leggyakoribb tumorhoz: az emlőrákhoz és a nőgyógyászati daganatokhoz társul chorioidealis metastasis; míg férfiakban a tüdőrák neuroendokrin daganatai közé tartozó kissejtes carcinomához. A szemészeti paraneoplasias kórképek is nőkben leginkább ovarium-, uterus-, és emlődaganathoz kapcsolód-



1. ábra | Chorioidealis metastasis szemfenéki képe ismert emlőcarcinómában (nyíl)

nak, míg férfiakban tüdő és prostata carcinomához [5–7]. Mindkét nemben kialakulhat bőrmelanoma, hematológiai daganatok, pancreas-, colon- és pajzsmirigy-tumороk következtében is (1. táblázat) [2].

A retinát érintő, paraneoplasias szindrómák a tumorról társult retinopathia, a melanomával társult retinopathia, a paraneoplasias vitelliformis maculopathia, a paraneoplasias opticus neuropathia és a bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció. Felismerésük nehéz, mert a betegek tünetei általánosak (például fénykerülés, sötétben nehezebb tájékozódás, színlátászavar, foltlátás). Mindenképpen a szemészetben alkalmazott multimodális képalkotásra (OCT, ICG, FLAG, FAF), illetve gyakran elektrofiziológiai, funkcionális vizsgálatokra is szükség van a pontos szemészeti diagnózis felállításához. A paraneoplasias retinopathiák diagnózisa három fő pilléren nyugszik: 1. a szemészeti kórkép felismerése, 2. a retinalis antitestek vizsgálata, kimutatása, 3. tumorkutatás/metastasis keresése [1, 2].

Közleményünk célja, hogy a paraneoplasias retinopathiák ismertetésével felhívjuk a figyelmet ezekre a kórképekre, mert multidiszciplináris megközelítéssel hozzájárulhatunk a daganatos megbetegedések minél előbbi diagnózisához, majd gyors, adekvát kezeléséhez.

1. táblázat | A retinalis paraneoplasias szindrómák leggyakoribb előfordulásai

Tumorról társult retinopathia	Melanomával társult retinopathia	Paraneoplasias vitelliformis maculopathia	Paraneoplasias opticus neuropathia	Bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció
Tüdőtumor (kissejtes, nem kissejtes)	Bőrmelanoma	Chorioideamelanoma	Tüdőtumor (kissejtes, nem kissejtes)	Nőgyógyászati tumороk
Emlőtumor	Chorioideamelanoma	Bőrmelanoma	Lymphomák	Emlőtumor
Nőgyógyászati tumороk	Intestinalis melanoma	Emlőtumor	Pancreastumor	Pancreastumor
Prostatatumor	Corpus ciliare melanoma	Tüdőtumor	Prostatatumor	Colontumor
Pancreastumor			Pajzsmirigy-tumor	Tüdőtumor (kissejtes)
Colontumor			Vesetumor	
Pajzsmirigy-tumor				
Hematológiai daganatok				

Tumorra társult retinopathia

A legismertebb szemészeti paraneoplasiaszindróma, autoimmun retinopathia. 1976-ban *Sawyer* írta le először a látásvesztést egy tüdőcarcinómában szenvedő betegnél [8]. Ismerete azért fontos, mert a látásromlás a betegek akár 60%-ában megelőzi a daganat tüneteit és a tumor diagnosztizálását [1, 9].

A retinalis fehérjék ellen termelt antitestek okozzák a fotoreceptorok apoptosist, a retina degenerációját, ami progresszív látásromláshoz vezet. A leggyakrabban érintett fehérje a reoverin, amely a fotoreceptorok adaptációjáért felelős guanilat-cikláz kalciumfüggő aktivátora. Ez a kalciumköti fehérje a jelenleg ismert legszenzitívbb és legspecifikusabb antigén a tumorra társult retinopathia igazolására. A tumorra társult retinopathia kialakulásában genetikailag a *p53* tumorsuppresszor gén mutációját is fontosnak tartják, hiszen a humán reoverin gén a 17p13.1 lókuszon, a *p53* gén közvetlen közelében található [9, 10]. A tumorra társult retinopathiában szenvedő, kisgyermek tüdőrákos betegektől gyűjtött tumor-szövetekből származó mintákban a reoverin fehérje nem megfelelő működését azonosították [10].

Az antireoverin-antitest mellett egyre több retinalis antitestet ismernek meg, amelyeknek a tumorra társult retinopathia kialakulásában szerepük van. Idetartozik az antienoláz, amely ganglionsejtvesztést és izolált csapdiszfunkciót okoz, valamint az antitranszducin, amely az elsődleges pálcikadegenerációért felelős. Az eltérő antigénekre keletkező eltérő antitestek felelnek a tumorra társult retinopathiás esetek heterogenitásáért, a tünetek széles spektrumáért [9, 10].

A tumorra társult retinopathia nőkben gyakrabban fordul elő, mint férfiakban, és diagnosztikakor az átlagéletkor 55–65 év között van. A leggyakrabban férfiaknál kisgyermek tüdőrákhoz, nőknél emlőtumorhoz társul, míg a harmadik helyen a hematológiai daganatok állnak. Társulhat még pancreas-, prosztatadaganathoz és coloncarcinomához is. A retinopathia és a daganat diagnózisa között eltelt idő hetektől (például tüdőtumor, lymphoma) akár több hónapig, évekig (például emlőtumor, prosztatadaganat) terjedhet [9–11].

Szemészeti tünetei általánosak, és mindkét szemet érintik. A leggyakrabban fényérzékenység, photopsia, káprázás, megromlott színlátás, nyctalopia, csökkent sötét adaptáció, látótérszűkület jellemzi.

A szemfenéki kép kezdetben lehet eltérés nélküli, előrehaladott esetekben azonban halvány papillát, szűkült, behüvelyezett artériákat, pigmentegyenetlenséget láthatunk (2. ábra). Ezek mellett retinalis vasculitisszel és maculavizenyővel is találkozhatunk, amely fluoreszcens angiográfiával (FLAG) jól detektálható (3. ábra).

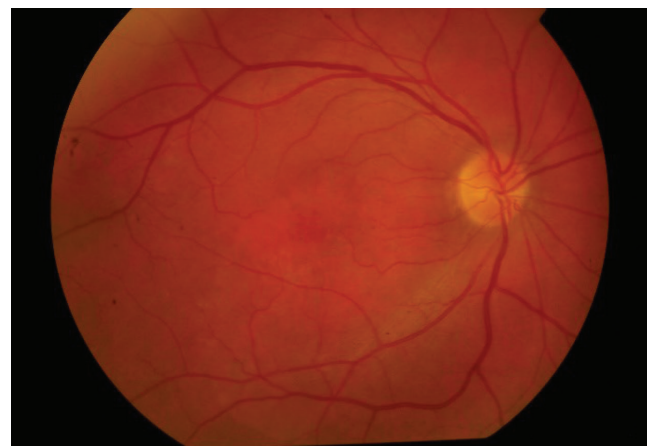
Optikaikoherencia-tomográfiával (OCT) a külső retinárétegek szignifikáns atrophijája és az ellipszoid zóna degeneratív eltérései mutakozhatnak (4. ábra). Fundusautofluoreszcenciával a noninvaszív nyomon követés valósulhat meg, mert a külső retinárétegek degenerációja

miatt hiperautofluoreszcens területek méretei összehasonlíthatóvá válnak.

A funkcionális szemészeti vizsgálatok közül, a látótér-vizsgálaton a leggyakrabban paracentrális vagy ívszerű scotomák mutatkoznak, míg elektroretinográfiás vizsgálaton gyengült vagy teljesen kiesett photopicus/scotopicus válaszok láthatók, néhány esetben szelektív bipolaris és ganglionsejt-károsodással. Ez a teljes retina diszfunkciójára utal, mind a pálcikák, mind a csapok apoptosására.

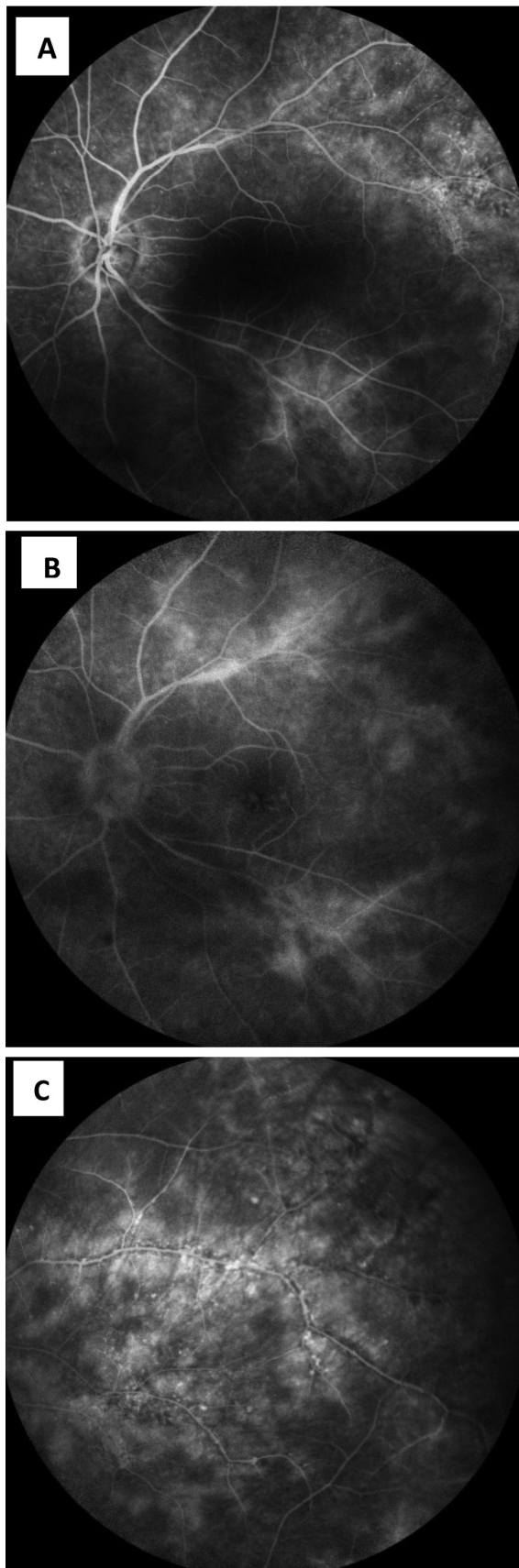
A tumorra társult retinopathia diagnosztikájának felállítására az általános anamnézisen, a klinikai tüneteken, a képalkotó és funkcionális vizsgálatokon, illetve az antiretinalis antitestek (például antireoverin, antienoláz, antitranszducin) kimutatásán alapul. A retinaellenes antitestek jelenléte megerősíti a diagnózist [9, 10]. A differenciáldiagnosztika terén fontos az egyéb, retinadegenerációt okozó betegségek, az örökletes retinadystrophiák kizárása.

A primer tumor megkeresése és annak kezelése az elsődleges terápia, de önmagában nem elegendő a szemészeti érintettség progressziójának megállítására. Immunsuppresszív terápia és plazmaferézis alkalmazása a primer tumortól függően onkológiai felügyelettel alkal-

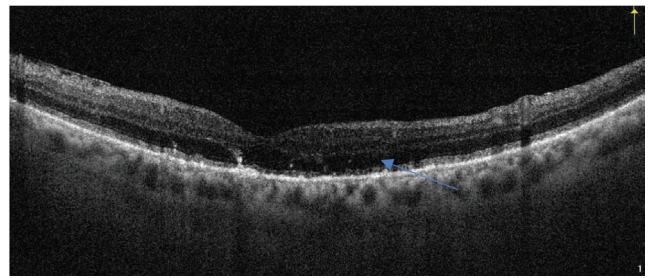


2. ábra

Tumorra társult retinopathia szemfenéki képei tüdőcarcinómában. Halvány papillát, szűkült, behüvelyezett ereket, funduszszerte pigmentegyenetlenséget láthatunk mindkét funduson



3. ábra | Tumorral társult retinopathia fluoreszcens angiográfiás felvétele tüdőcarcinómában (A: korai, B: késői, C: perifériás felvétel). Retinalis vasculitis, maculaedema képe látható (A és B). Kifejezett perifériás kisér-behüvelyezettség, vasculitis (C)



4. ábra | Macula-OCT-felvétel tumorral társult retinopathiában: a külső retinarétegek atrophája és az ellipszoid zóna degeneratív eltérése, elvékonyodása látható (nyíl)

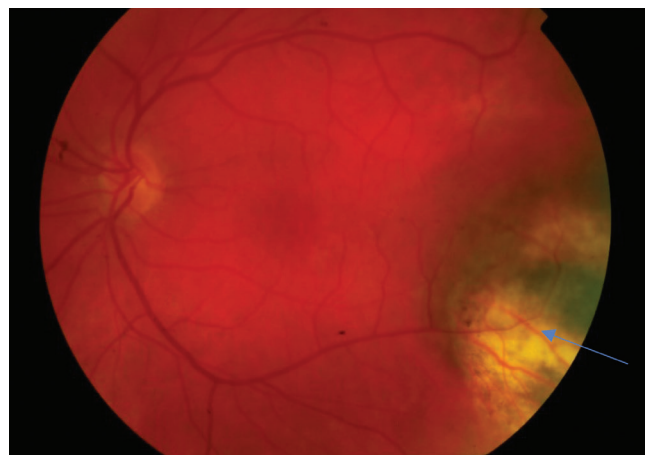
OCT = optikai koherencia-tomográfia

mazandó, és természetileg lokális szteroidterápia lehet indokolt [12–14]. Immunszuppresszív terápia, szteroidok és plazmaferézis együttes alkalmazása után az antiretinalis antitestek csökkenéséről és látásjavulásról számoltak be [10, 15]. Különösen a plazmaferézisről feltételezik, hogy segít eltávolítani az antirekoverin-antitesteket, ami felfüggesztheti az immunrendszer támadását. A monoklonális antitestek használatával (például alemtuzumab) vagy más biológiai terápiákkal (például rituximab) is pozitív hatásokat értek el [12, 13].

Mivel a tumorral társult retinopathia ritkán fordul elő, nincsenek randomizált klinikai vizsgálatok, kevés a bizonyítékokon alapuló bevált gyakorlat a betegség kezelésére. A tumorral társult retinopathia gyanúja esetén, ismert daganatos megbetegedés hiányában, sürgősséggel a teljes test kivizsgálása javasolt a primer tumor megkeresésére.

Melanomával társult retinopathia

A melanomához társuló retinopathia első leírója *Berson és Lessel* volt 1988-ban [16]. A tumorral társult retinopathia egyik szubtypusának tartják [1]. A melanomával társult retinopathia elsősorban a bőr- vagy uveális melanomákhoz kapcsolódik (5. ábra). Fő tünete a progresszív, kétoldali, fájdalommentes látásromlás.



5. ábra | Chorioideamelanoma a szemfenéken (nyíl)

Keltner és mtsai szerint az elsődleges daganat diagnózis és a melanomával társult retinopathia kialakulása között átlagosan 3,6 évnyi lappangási idő telik el. A melanomával társult retinopathia kialakulásának kockázata a daganat diagnózisát követő első 5 évben a legnagyobb [17]. A férfiak körében gyakrabban fordul elő a betegség (férfi : nő arány: 4,7 : 1), a 60 éves korosztályt érinti leginkább [1, 2].

A melanomával társult retinopathia autoimmunreakció következményeként alakul ki, amelynek során az immunrendszer autoantitesteket termel elsősorban a retinalis bipoláris sejtekkel szemben (bár más retinalis sejtpopulációkkal szembeni reaktivitásuk is feltételezhető) [18]. A depolarizáló vagy ON posztzinaptikus receptorok ellen irányuló bipolárissejt-antitestek megszakítják a kapcsolódó pálcikákkal való idegi jelátvitelt, ami retinalis degenerációt és látásromlást okoz. Ezt a tranzitens akcióspotenciál-kationcsatorna M-altípusa (TRPM1) elleni antitestet – amely kizárólag az ON bipoláris sejteken expresszálódik – teszik a melanomával társult retinopathia kialakulásának egyik fő felelőssévé [18, 19]. Mindezek mellett egyéb autoantitestek is jelen lehetnek, például antialdoláz-C, aldoláz-A, antitranszducin, anti-mitofilin [19].

A betegség vezető tünete a hirtelen kialakuló nyctalopia, photopsia, pozitív vizuális jelenségek, csökkent színérzékelés és látótérkiesések. A tünetek általában napok vagy hónapok alatt kétoldali válnak. A betegek látóélessége viszonylag jó, kevésbé csökken, mint tumorral társult retinopathia esetén [1, 2].

A kezdeti stádiumban a szemfenékvizsgálat többnyire normális. A későbbi stádiumokban a retinalis erek elvékonyodása, retinalis vasculitis, papillaatrophia és cystoid maculaedema lesz látható. A látótérvizsgálat íves paracentrális scotomákat, majd koncentrikus szűkületet mutat. A legfontosabb, pathognomicus értékű vizsgálat az elektroretinográfia (ERG), amely normális a-hullám mellett jelentősen csökkent b-hullámot jelez. Ez az elektronegatív ERG, amely normális fotoreceptor-funkcióra utal, de a bipoláris sejtek károsodását, illetve a fotoreceptorok és a bipoláris sejtek közti transzmisszió károsodását tükrözi.

A melanomával társult retinopathia klasszikus definíciója a következő három tünet együttes előfordulása:

1. nyctalopia, pozitív vizuális jelenségek és/vagy látótér-károsodás,
2. elektronegatív ERG,
3. a retinalis bipoláris sejtekkel reagáló szérum-autoantitestek jelenléte [17, 20].

A melanomával társult retinopathia tüneteinek megjelenése előre jelezheti a melanoma kiújulását és/vagy metastasisok kialakulását. A melanomával társult retinopathiában szenvedő betegek a diagnózis után átlagosan körülbelül 5 évig élnek, bár ez az időtartam 1 évtől több évtizedig is terjedhet. A látás kimenetele nagyban függ a diagnózis idején a retinában bekövetkezett károsodás mértékétől és az alapbetegség, a melanoma kezelésének

hatékonyságától [21, 22]. A differenciáldiagnosztikában tumorral társult retinopathiát, öröklődő retinadystrophiákat, például retinitis pigmentosát és egyéb toxikus retinopathiákat különíthetnek el.

A melanomával társult retinopathia kezelése kihívást jelent, és elsősorban citoredukció és immunterápia alkalmazandó együttesen. A melanomával társult retinopathia esetében a primer melanoma kezelése (sugárterápia és kemoterápia) mellett a lokális, periocularis, subtenon kortikoszteroidok hatékonyságát nem tudták bizonyítani [23, 24]. Szisztémás immunszuppresszív szerekkel és intravénás immunglobulinnal (IVIG) a retinalis sejtek ellen irányuló immunrendszer aktivitása változtatható, és ezek a gyógyszerek segíthetnek csökkenteni a melanomával társult retinopathiában szerepet játszó autoantitestek által a retinalis bipoláris sejtekben okozott károsodást. A vérből az antitestek eltávolítását célzó plazmaferézis csak néhány esetben bizonyult hatékonynak. Ennek a módszernek a sikerét korlátozott bizonyítékok támasztják alá [21, 23, 25].

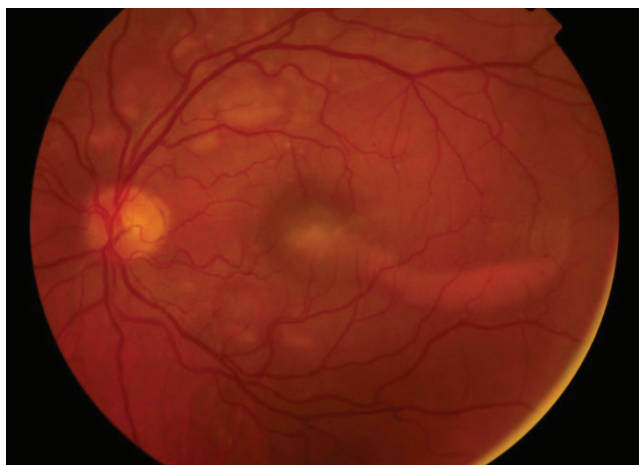
A legígéretesebb, kombináltan alkalmazható kezelés az immunellenőrzőpont-gátlók, például az ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab szerek, amelyek hatása javítja a T-sejtek által közvetített tumorelles immunitást, és hatékony kezelés a melanomával társult retinopathia eseteiben is [21, 25]. Egy multicentrikus tanulmányban kimutatták, hogy a melanomával társult retinopathiás betegek 37,5%-ánál teljes remissziót, látóélesség-javulást, 50%-uknál pedig részleges remissziót, a látóélesség további romlásának megakadályozását lehetett elérni [22].

Paraneoplasziás vitelliformis maculopathia

A retinopathiák paraneoplasziás formái sokszor vitelliformis (sárgás lerakódások: „tojássárgája-szerű”) laesióként jelennek meg a retinán, a leggyakrabban a maculát is érintve. A paraneoplasziás vitelliformis maculopathia a leginkább cutanmelanomához és chorioidealis melanomához, emlőcarcinomához, tüdőtumorokhoz társul. Prevalenciája korrelál a szisztémás betegség mértékével, a primer daganatok metastaticus terjedését jelezheti előre.

A betegség patogenezisében valószínűleg több anti-RPE-antitest játszik főszerepet, amelyek a jellegzetes vitelliformis laesiókat okozzák. 2011-ben egy amerikai kutatócsoport azonosította a peroxiredoxin-3 (PRDX3)-antitestet [26], amely egy mitokondriális peroxidáz, és védi a sejteket az oxidatív károsodástól. Ez az antitest feldolgozatlan sejttermék és lipofuszin lerakódásához vezet a szemfenéken, amelyek sárgás, subretinalis laesiók formájában jelennek meg [27].

Aronow és mtsai nagy antitesttitert találtak karboanhidráz-II (CAII) ellen. Ezek az antitestek gátolják a CAII katalitikus aktivitását, aminek következtében a sejtek pH-szintje lecsökken, majd megnövekszik az intracelluláris kalcium beáramlása, és így a retina fotoreceptorai és ganglionsejtjei károsodnak [28]. Mindezek mellett



6. ábra | Paraneoplasziás vitelliformis maculopathia emlőcarcinomában

a bipoláris sejtek elleni (például besztrófin-1) és az inter-fotoreceptor-mátrix elleni antitestekkel is összefüggésbe hozzák a betegség kialakulását [27].

A kórkép az 50–80 éves korosztályt érinti a leginkább, nemre való tekintet nélkül. Az érintettek homályos látásra, fényfelvillanásokra (photopsia), metamorphopsiára, csökkent színlátásra panaszkodnak. A fundusvizsgálat során többfókuszú sárgás-narancssárga vitelliformis laesiók figyelhetők meg a retinán és serosus retinaléválás a maculában (6. ábra). A differenciáldiagnosztikában a multifokális Best-betegség, az idiopathiás akut exsudatív polymorph vitelliformis maculopathia jöhet szóba.

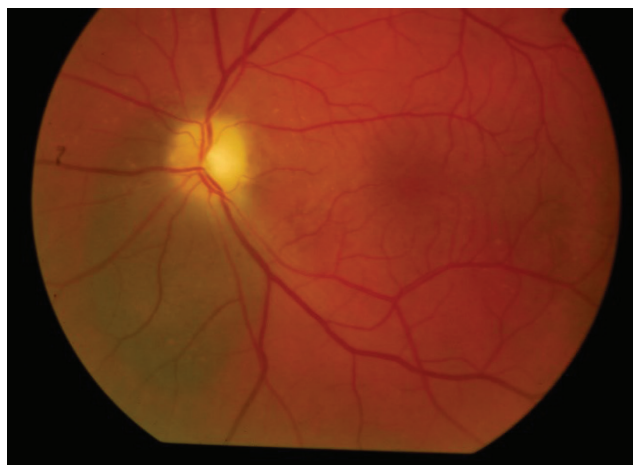
A paraneoplasziás vitelliformis maculopathia diagnózisának felmerülése esetén teljes szisztémás kivizsgálás szükséges a primer tumor vagy metastasis keresésére. A terápiás beavatkozások alapvetően a primer daganatot célozzák. A betegség prognózisa rossz, általában a metastasis kialakulását vetíti elő. A diagnózistól számított átlagos túlélési idő 1–2 év [27–29].

Paraneoplasziás opticus neuropathia

A paraneoplasziás opticus neuropathia kétoldali, szubakut látásvesztéssel és kezdetben papillaoedemával, majd látóideg-atrophiával járó megbetegedés. Először 1992-ben *Malik és mtsai* írták le [30]. A háttérben álló leggyakoribb primer daganat a kissejtes tüdőcarcinoma [7, 31].

Kialakulásában a kollapszinvázus mediátor fehérjéknek (CRMP-k) van jelentőségük. A CRMP a neuronok szabályozásában vesz részt, és több altípusa ismert, ezért az ellene irányuló antitestek változatos neurológiai problémákat okozhatnak (például látóideg-gyulladást, cerebellaris ataxiát, perifériás neuropathiát, akaratlan mozgászavarokat és dementiát), amelyek gyakran a daganat kialakulása előtt jelentkeznek.

A paraneoplasziás opticus neuropathiát a CRMP5 elleni antitestek váltják ki. Ez az altípus megtalálható a normális működésű retinában, a normális látóidegben, ugyanakkor a központi és perifériás neuronokban, de a kissejtes tüdőcarcinoma tumorsejtjeinek citoplazmájában is, ami



7. ábra | Opticus neuropathia chorioidamelanomában

keresztreakciót idéz elő a szövetekben. A CRMP5 a kissejtes tüdőrák mellett thymomákban is gyakori [7, 32].

A betegek lassan progrediáló, fájdalommentes, kétoldali látásromlásról panaszkodnak. A leggyakrabban 50–75 éves betegeknél fordul elő, jellemzően dohányosoknál. A tünetek megjelenésekor papillavizenyő vagy atrophia nervi optici van jelen a szemfenéken (7. ábra).

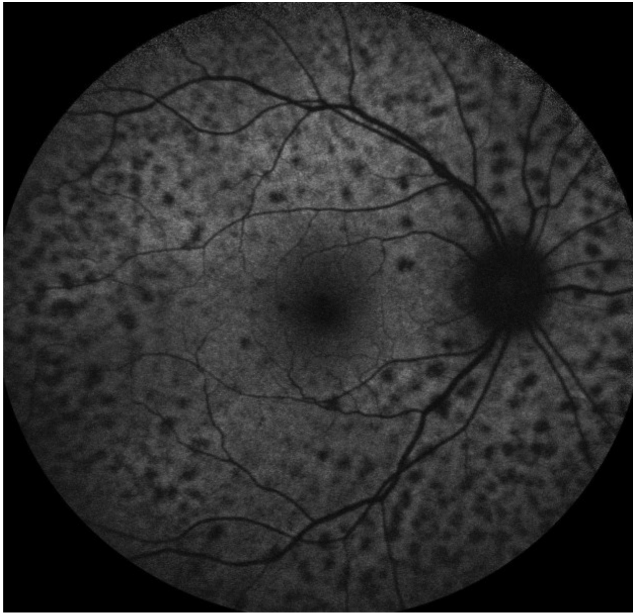
A paraneoplasziás opticus neuropathia diagnózisának felállításához szükséges szemészeti kritériumokat *Cross és mtsai* határozták meg, úgymint látóideg-gyulladás, üvegtesti gyulladásos sejtek és retinalis vasculitis [33]. A paraneoplasziás opticus neuropathia gyakran együtt jár neurológiai tünetekkel. A differenciáldiagnosztika terén a neuromyelitis optica (Devic-betegség), az opticospinalis multiplex sclerosis és a recidiváló opticus neuritis lehetőségét kell kizárni [31, 33]. Ismeretlen eredet esetén elsősorban pulmonológiai kivizsgálás indokolt a tüdődaganat kizárására.

A terápia alapvetően itt is a háttérben álló, primer daganat kezelése. Ha időben felismerik a kórképet, van esély a látás megőrzésére, a legtöbb esetben azonban kedvezőtlen a prognózisa [33].

Bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció

Machemer 1966-ban számolt be egy daganatos betegről, akinél kétoldali látásromlás, jelentkezett [34], majd 1982-ben *Barr* alkotta meg a bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció kifejezést [35].

A betegség patogenezisének mechanizmusa nem tisztázott, de feltételezik, hogy a CMEP- (cultured melanocyte elongation and proliferation) faktornak fontos szerepe van. Ez a faktor serkenti a melanocyta proliferációját, különösen az érhártya területén. Ezt a mechanizmust laboratóriumi vizsgálatok is alátámasztják, amelyek kimutatták, hogy a bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferációs betegek szérumában jelen van a CMEP-faktor [36, 37].



8. ábra | Bilaterális diffúz uveális melanocytoproliferáció fundus-auto-fluoreszcenciás felvétele ovariumcarcinomában

A betegség nőkben gyakoribb, progresszív látásvesztést okoz, és a betegek szemészeti tünetei gyakran hónapokkal a daganat szisztémás tünetei előtt jelentkeznek [38]. A bilaterális diffúz uveális melanocytoproliferáció öt fő klinikai tünete: 1. multifokális, kerek, ovális sárgás színű foltok a szemfenéken, 2. FLAG-vizsgálattal korai hiperfluoreszcencia, 3. kétoldali serosus retinaleválások, 4. chorioideamegvastagodás és 5. rapidan kialakuló szürke hályog [38].

A betegség döntő vizsgálómódszere a fundus-autofluoreszcencia, amelyen bilaterálisan, diffúzan megjelenő hipoautofluoreszcens foltok által kirajzolódó, ún. „zsíráfmintázat” jelezheti először a betegséget (8. ábra). A differenciáldiagnosztika terén a chorioretinopathia centralis serosa, a Vogt-Koyanagi-Harada-szindróma és a lymphoma emelhető ki. A benignus szemészeti betegségek közül a congenitalis RPE-hypertrophia (CHRPE), a multiplex chorioideanaevusok és a subretinalis haematomák különíthetők el, míg a malignus elváltozások közül a multifokális vagy diffúz chorioideamelanoma [38].

A bilaterális diffúz uveális melanocytoproliferáció diagnózisa és kezelése során kiemelt figyelmet kell fordítani a primer daganat felismerésére és agresszív kezelésére. Ha már ismert az elsődleges tumor, akkor a metastasis keresése a döntő. Az időben történő és célzott onkológiai terápia jelentősen javíthatja a betegség kimenetelét. A bilaterális diffúz uveális melanocytoproliferáció kezelési lehetőségei szemészeti szempontból korlátozottak, és többnyire az alapbetegség kezelésére irányulnak. A szemészeti tünetek enyhítésére a leginkább a plazmaferézis lehet kiegészítő kezelésként alternatíva. Az intravitrealis anti-VEGF vagy az intravitrealis szteroidkezelések nem hatásosak, és szisztémás szteroid-, immunszuppresszív kezeléssel sem értek el tartós látóélesség-javulást [39].

A betegség prognózisa kedvezőtlen, az átlagos túlélési idő a diagnózistól számítva 12–16 hónap [39].

A következőkben két esetet ismertetünk, amikor a szemészeti tünet megelőzte a primer daganat diagnózist, s a szemész és az onkológus szakorvos szoros együttműködése vezetett a primer daganat felkutatásához és kezeléséhez.

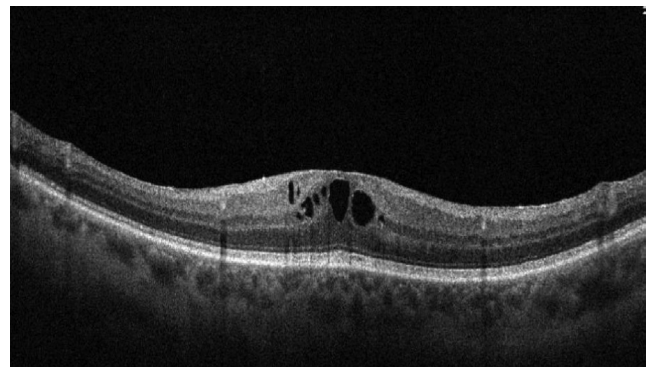
Első eset

Egy 65 éves férfi beteg jelentkezett mindkét szemet érintő egy hónapos látásromlással. A színek elszürkülését, a fényérzékenységet és a sötétbe nehezebb alkalmazkodást vette észre először, majd diffúzan homályos lett a látása. Szemműtete, szemsérülése nem volt. Általános anamnéziséből kezelt hypertoniája, hyperlipidaemiája és krónikus bronchitise emelendő ki. 24 éves korától dohányzott (15 szál/nap), de 5 éve abbahagyta.

Legjobb korrigált látóélessége mindkét szemén 0,2 volt, szemnyomása a normáltartományban mozgott. Békés első szegmens mellett a maculában mindkét oldalon OCT-vel igazolt kismértékű cystosus oedema volt látható (9. ábra). A szemfenék tükrözése során az üvegtestben homályokat, vitritist láttunk, halványabb papillákkal és retinalis vasculitisszel. Különösen a perifériás retinalis kiserek behüvelyezettsége volt kifejezett, amelyet a FLAG-vizsgálat is megerősített (3. ábra). A látótérvizsgálaton paracentrális scotomákat láttunk. A szemészeti klinikai kép alapján az uveitis, retinalis vasculitis lehetősége merült fel autoimmun háttérrel, valamint a paraneoplasias, tumorral társult retinopathia.

A betegnél sürgősséggel általános kivizsgálás kezdődött, amelynek rutinlaborjában enyhe vashiányos anaemia mutatkozott, de az autoimmun betegségek kizárása miatt végzett immunológiai laborleletében (RF, ANA, ANCA, C3, C4) nem volt eltérés. A szerológiai vizsgálat nem igazolt aktív fertőzést.

A koponya-MR-vizsgálat kisebb vascularis laesiókon kívül más eltérést nem mutatott. A feltételezett paraneo-



9. ábra | Cystoid maculaoedema OCT-képe tumorral társult retinopathiában

OCT = optikai koherencia-tomográfia

plasztikus folyamat miatt mellkasi, hasi és kismedencei CT-vizsgálatot végeztünk, amely szabálytalan, 2 × 3 cm nagyságú elváltozást írt le a bal tüdő felső lebenyében, mediastinalis és nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodással. A mediastinalis nyirokcsomó-biopszia diffúz tumorsejtcsoportokat mutatott, 90%-os Ki-67 proliferációs indexszel. Az eredmény metastaticus, rosszul differenciált kissejtes tüdőrákra utalt, amelyet a későbbiekben tüdőbiopszia is igazolt. A tumorról társult retinopathia diagnózisának megerősítésére a szérumból rekoverin elleni antitest vizsgálatát végeztük, amely magasabb titert, pozitív eredményt mutatott.

Betegünk kemoterápiás kezelésben részesült, amelyet a tumorról társult retinopathia miatt nagy dózisu szteroiddal (60 mg/nap kezdő dózissal) és intravénás immunglobulinnal (IVIG, 400 mg/kg) egészítettek ki. A beteg a kemoterápiára kezdetben jól reagált, látása is javult (V: 0,4/0,4). Majd másfél évvel a kemoterápia elindítása után bal oldalon pleurális folyadékgyülem alakult ki, de a kezelés (thoracocentesis és kemoterápia) ellenére légzési elégtelenség lépett fel. 18 hónappal a tumorról társult retinopathia diagnózisa után a beteg elhunyt.

Második eset

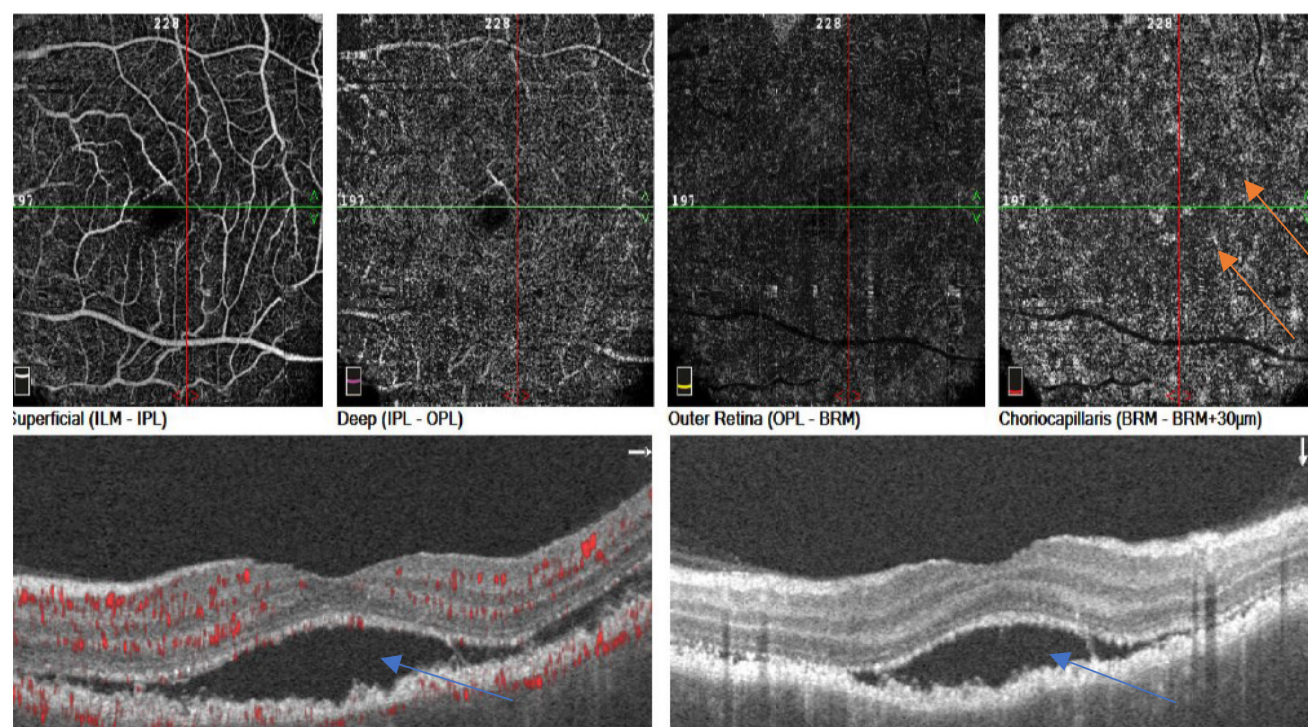
Egy 60 éves nőbeteg három hete tartó kétoldali látásromlással, centrális foltlátással jelentkezett. A betegnek ismert szemészeti megbetegedése, szemműtéte, szemsé-

rülése nem volt. Általános anamnéziséből hypertonia és két hónappal korábban diagnosztizált, a jobb, majd a bal lábát érintő migráló thrombophlebitis emelendő ki, amely miatt vérhígító kezelésben részesült.

Legjobb korrigált látóélessége 0,5/0,4 volt, szemnyomása a normál tartományban mozgott. Békés elülső szegmenyum mellett a maculában mindkét oldalon OCT-vel igazolt serosus retinaleválás volt látható megvastagodott chorioideával (10. ábra). A szemfenék tükrözése során apró multiplex, kerek, ovális sárgás foltok tűntek fel mindkét funduson. Angio-OCT-felvételeken a serosus retinaleválás mellett a choriocapillaris rétegben hiperreflektív, hyperdens foltokat láttunk (10. ábra). A retina perifériáján is kisebb multiplex, serosus retinaleválásokat találtunk. Fundus-autofluoreszcenciás felvételen mindkét szemfenéken diffúz eloszlásban hipoautofluoreszcens foltokat észleltünk (8. ábra), míg FLAG-vizsgálaton ezek festékszívargást nem mutató hiperfluoreszcens foltokként jelentkeztek.

A szemészeti klinikai kép alapján a lymphoma és a paraneoplasias bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció szindróma lehetősége merült fel.

A beteg általános kivizsgálása során rutin- és immunológiai laborleletében nem mutatkozott eltérés. A szerológiai vizsgálat nem igazolt aktív fertőzést (korábban átveszelt EBV, HSV1, rubeola, *Toxoplasma gondii*, VZV). A koponya-MR-vizsgálat nem írt le kóros eltérést. A mellkasröntgen-, majd CT-felvételeken a mediastinumban megnagyobbodott nyirokcsomókat találtak,



10. ábra Bilaterális diffúz uveális melanocyta proliferáció angio-OCT-felvétele ovariumcarcinomában. A jellegzetes serosus retinaleválások (kék nyíl) és a choriocapillaris rétegben hiperreflektív foltok láthatók (sárga nyíl)

OCT = optikai koherencia-tomográfia

ami felvetette a sarcoidosis, lymphoma és paraneoplasias szindróma lehetőségét. A további kivizsgálása során, hasi ultrahangvizsgálaton retroperitonealis és mesenterialis lymphadenopathiát, valamint patológiás májkapu-nyirokcsomókat véleményeztek, amelyekből endoszkópos biopszia történt. A szövettani vizsgálat metastaticus adenocarcinomat diagnosztizált. Az onkológiai kivizsgálás során a primer tumor keresésére PET/CT-t (kismedencei FDG-dúsulással) és tumormarkerek vizsgálatát végezték el (CA 19-9 és CA 15-3 emelkedett értékekkel), amelyekből kismedencében elhelyezkedő primer tumort valószínűsítettek. Nőgyógyászati kivizsgálást, majd totális hysterectomiát követően a szövettani vizsgálat ovarium-adenocarcinomat diagnosztizált.

A beteg kemoterápiás kezelésben részesült, amelyre látása javult, a serosus retinaleválások csökkentek. 6 hónappal a kezelés elindítása után azonban rapidan kialakuló kétoldali matur cataracta alakult ki (visus: 2 mou/1 mou-ra csökkent), ezért szürkehályog-műtét elvégzése történt mindkét szemén. Látóélessége a műtét után javult (V: 0,2/0,1).

A beteg a kemoterápiás kezelés után plazmaferézisben részesült, amely a látását tovább javította (V 0,4/0,3). 18 hónappal a bilaterális diffúz uveális melanocytoproliferáció diagnózisa után a beteg elhunyt.

Következtetés

A paraneoplasias retinopathia speciális, rossz prognózisú, ritka, 'masquerade', szemészeti szindróma, amelynek diagnosztikája és terápiája multidiszciplináris megközelítést igényel. Heterogén betegcsoport, amelyekhez gyakran társul specifikus retinalis antitestek jelenléte a szérumban. Az autoantitestek kimutatása nemcsak diagnosztikus jelentőségű, hanem alkalmas a betegség lefolyásának nyomon követésére is. Napjainkban a precíz, multimodális szemészeti vizsgálatok (OCT, FLAG, FAF,

ERG) segítenek a nehezen felismerhető paraneoplasias retinopathiák diagnosztizálásában, mert a betegeknek gyakran nincs daganatos kórelőzményük (2. táblázat).

A szemészeti és onkológiai szakemberek közötti szoros együttműködés elengedhetetlen a primer tumor/metastasis gyors felkutatására és célzott kezelésére. A betegségek patofiziológiájának, a különböző retinalis antitestek jobb megértéséhez további kutatások szükségesek, hogy a korlátozott kezelési lehetőségek bővüljenek, és új, hatékonyabb terápiás stratégiákat lehessen kidolgozni a betegek túlélési esélyeinek növelésére.

Közleményünkkel szerettük volna felhívni a figyelmet a szemészeti tünetek fontosságára, amelyek eseteinkben első tünetként jelentkeztek, és rávilágítottak egy ismeretlen, még nem diagnosztizált daganatos megbetegedésre.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A vizsgálat tervezése: Sz. Zs. A vizsgálatok elvégzése: B. H., F. B., Sz. Zs. A közlemény megírása: B. H., Sz. Zs. A közlemény kritikai revíziója: N. Z. Zs. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, et al. Paraneoplastic ocular syndrome: a pandora's box of underlying malignancies. *Eye* 2022; 36: 1355–1367.
- [2] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Oxford University Press, New York, NY, 2011.
- [3] Fodor E, Silló P, Lukács A, et al. Ocular paraneoplastic pemphigoid. [Szemészeti érintettséggel járó paraneoplasias pemphigoid.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 720–725. [Hungarian]
- [4] Szekanecz Z, Gomez I, Soós B, et al. Oncoimmunology: relationship between malignancies and musculoskeletal diseases. [Onkoreumatológia: a daganatos és mozgásszervi kórképek összefüggései.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1151–1165. [Hungarian]
- [5] Kremzer T, Pete I, Ruttner P, et al. Synchronous tumor treatment in the presence of gynecological cancer in three patients. [Nőgyógyászati daganatok esetén jelentkező szinkron tumorok együttesen való ellátása három eset kapcsán.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 70–75. [Hungarian]
- [6] Kollár R, Leel-Össy T, Pálffy V, et al. Review of bone health in women receiving endocrine therapy because of breast cancer. [Az emlőrák kezelése során alkalmazott hormonterápia csonttársainak áttekintése.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 813–821. [Hungarian]
- [7] Hegedűs F, Sükösd F, Tiszlavicz L, et al. Alectinib and mixed large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. [Az alectinib és a tüdő kevert nagysejtes neuroendokrin carcinómája.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 548–554. [Hungarian]
- [8] Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol.* 1976; 81: 606–613.
- [9] Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48: 12–38.

2. táblázat | A paraneoplasias retinopathiák jellemzőinek összefoglalása

50–80 év között a leggyakoribb
Nemhez nem kötött, kivéve a melanomával társult retinopathia, amely a férfiak körében gyakoribb
Autoimmun betegséghez, fertőzésekhez nem kapcsolódik
Bilaterális kezdet
Panaszok: fényérzékenység, csökkent látóélesség, csökkent színérzékelés, metamorphopsia
Fundus: halvány papilla, pigmentzilatság a maculában, retinalis vasculitis, cystoid maculavizenyő kialakulhat
ERG-vizsgálat: Az a- és b-hullám amplitúdójának csökkenése tumorral társult retinopathiában
Elektronegatív ERG-mintázat melanomával társult retinopathiában
Retinalis antitestek jelenléte

ERG = elektroretinográfia

- [10] 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.
- [11] Mahdi N, Faia LJ, Goodwin J, et al. A case of autoimmune retinopathy associated with thyroid carcinoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010; 18: 322–323.
- [12] Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 390–397.
- [13] Espandar L, O'Brien S, Thirkill C, et al. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab. *J Neurooncol.* 2007; 83: 295–302.
- [14] Huynh N, Shildkrot Y, Lobo AM, et al. Intravitreal triamcinolone for cancer-associated retinopathy refractory to systemic therapy. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2012; 2: 169–171.
- [15] Jacobson DM, Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 806–808.
- [16] Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1988; 106: 307–311.
- [17] Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol.* 2001; 21: 173–187.
- [18] Kondo M, Sanuki R, Ueno S, et al. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLOS ONE* 2011; 6: e19911.
- [19] Dhingra A, Fina ME, Neinstein A, et al. Autoantibodies in melanoma-associated retinopathy target TRPM1 cation channels of retinal ON bipolar cells. *J Neurosci.* 2011; 31: 3962–3967.
- [20] Cohen DC, Sumaroka A, Paulos JA, et al. Anti-TRPM1 autoantibody-positive unilateral melanoma associated retinopathy (MAR) triggered by immunotherapy recapitulates functional and structural details of TRPM1-associated congenital stationary night blindness. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024; 36: 102098.
- [21] Audemard A, de Raucourt S, Miocque S, et al. Melanoma-associated retinopathy treated with ipilimumab therapy. *Dermatology* 2013; 227: 146–149.
- [22] Handler MZ, Mruthyunjaya P, Nelson K. Melanoma-associated retinopathy: a presenting sign of metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: e 9–e11.
- [23] Powell SF, Dudek AZ. Treatment of melanoma-associated retinopathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12: 54–63.
- [24] Poujade L, Samaran Q, Mura F, et al. Melanoma-associated retinopathy during pembrolizumab treatment probably controlled by intravitreal injections of dexamethasone. *Doc Ophthalmol.* 2021; 142: 257–263.
- [25] Tshuva-Biton R, Ostrovsky M, Vishnevskia-Dai V, et al. A seven-year electroretinography follow-up of a patient with melanoma-associated retinopathy stabilized on pembrolizumab treatment. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2025; 38: 102307.
- [26] Koren L, He SX, Johnson MW, et al. Anti-retinal pigment epithelium antibodies in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy: a new hypothesis about disease pathogenesis. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 23–29. Erratum: *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 287.
- [27] Eksandh L, Adamus G, Mosgrove L, et al. Autoantibodies against bestrophin in a patient with vitelliform paraneoplastic retinopathy and a metastatic choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126: 432–435.
- [28] Aronow ME, Adamus G, Abu-Asab M, et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57: 558–564.
- [29] Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48: 12–38.
- [30] Malik S, Furlan AJ, Sweeney PJ, et al. Optic neuropathy: a rare paraneoplastic syndrome. *J Clin Neuroophthalmol.* 1992; 12: 137–141.
- [31] Sheorajpanday R, Slabbynck H, Van De Sompel W, et al. Small cell lung carcinoma presenting as collapsin response-mediating protein (CRMP) -5 paraneoplastic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2006; 26: 168–172.
- [32] Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol.* 2001; 49: 146–154.
- [33] Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol.* 2003; 54: 38–50.
- [34] Machemer R. On the pathogenesis of the flat malignant melanoma. [Zur Pathogenese des flächenhaften malignen Melanoms.] *Klin Monbl Augenheilkd.* 1966; 148: 641–652. [German]
- [35] Barr CC, Zimmerman LE, Curtin VT, et al. Bilateral diffuse melanocytic uveal tumors associated with systemic malignant neoplasms: a recently recognized syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 249–255.
- [36] Miles SL, Niles RM, Pittock S, et al. A factor found in the IgG fraction of serum of patients with paraneoplastic bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation causes proliferation of cultured human melanocytes. *Retina* 2012; 32: 1959–1966.
- [37] Mittal R, Cherepanoff S, Thornton S, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: molecular genetic analysis of a case and review of the literature. *Ocul Oncol Pathol.* 2015; 2: 94–99.
- [38] Gass JD, Gieser RG, Wilkinson CP, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 527–533.
- [39] Schelvergem KV, Wirix M, Nijs I, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation with good clinical response to plasmapheresis and treatment of the primary tumor. *Retin Cases Brief Rep.* 2015; 9: 106–108.

(Szepessy Zsuzsanna dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: szepzsu@yahoo.com)