

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 617.7-02:616.1/8-006[036.1-07-08]

Богинская О.А.^{1,2}, Першин Б.С.¹, Смирнова А.Б.¹

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Москва, РФ; ²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, 125373, Москва, РФ

Паранеопластические офтальмологические синдромы – чрезвычайно редкие нарушения со стороны глаза и придаточного аппарата, обусловленные отдаленным действием опухоли. Клинико-диагностические признаки паранеопластических нейроретинопатий и нейроофтальмологических синдромов неспецифичны и могут указывать на широкий спектр заболеваний. В зависимости от иммунологического профиля антигенов, вовлекающихся в патологический процесс, отмечается фенотипическое разнообразие клинических проявлений. Паранеопластические синдромы не имеют единых диагностических критериев и принципов терапии, что определяет необходимость проведения мультицентровых исследований.

Ключевые слова: паранеопластические нейроретинопатии; нейроофтальмологические паранеопластические синдромы; антиретинальные/антинейрональные антитела

Для цитирования: Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 26-31.

Для корреспонденции: Богинская Ольга Андреевна; E-mail: boginskayaOlga@gmail.com

Boginskaya O.A.^{1,2}, Pershin B.S.¹, Smirnova A.B.¹

THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT OF OPHTHALMOLOGICAL PARANEOPLASTIC SYNDROMES

¹Federal state budgetary institution “Dmitry Rogachev Federal Research Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology”, Russian Ministry of Health, 117997, Moscow Russia; ²State budgetary healthcare facility “Z.A. Bashlyayeva City Clinical Hospital”, Moscow Health Department, 125373, Moscow, Russia

Ophthalmological paraneoplastic syndromes are the extremely rare pathological conditions that affect the eye and its accessory structures due to the distant influence of the tumour. The clinical and diagnostic signs in the majority of the cases of paraneoplastic neuropathies and neuro-ophthalmological disorders are not specific and may reflect the presence of many other pathologies. The phenotypic expression of the clinical manifestations is highly variable and depends on the immunological profile of the antigens involved in the pathological process. Thus far, there are neither generally accepted diagnostic criteria for the ophthalmological paraneoplastic syndromes nor therapeutic modalities for their management which dictates the necessity of the further investigations and multi-center studies in this field.

Key words: paraneoplastic neuroretinopathy; ophthalmological paraneoplastic syndromes; antiretinal/antineuronal antibodies

Citation: Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 4: 26-31.

Correspondence to: Boginskaya Olga Andreevna; E-mail: boginskayaOlga@gmail.com

Received 15.10.15

Введение. Паранеопластические синдромы (ПНС) представляют собой клинико-лабораторные изменения со стороны органов и систем, не являющиеся результатом непосредственного действия опухоли (инвазии или метастазирования), присоединения вторичной инфекции, проводимого лечения или дефицита питания [1–3].

Возникновение ПНС, как правило, предшествует развитию онкологического заболевания. Однако дебют или нарастание клинической симптоматики также возможны в условиях лизиса опухоли или генерализации неопластического процесса [1, 3–7]. Период между возникновением ПНС и неоплазии может быть самым разнообразным [1], а степень выраженности не зависит от размера первичной опухоли [7].

К настоящему времени спектр онкологических заболеваний, ассоциированных с офтальмологическими ПНС,

широк и включает опухоли практически всех органов и систем [7–11]. В ряде случаев прослеживается взаимосвязь между специфичностью опухоли и клиническими проявлениями ПНС.

ПНС зрительных расстройств относят к неврологическим неклассическим синдромам [1]. Точная распространенность не известна и по данным литературы не превышает 1% [12].

Учитывая многообразие клиники паранеопластических синдромов со стороны глаза и придаточного аппарата, целесообразно условно разделить офтальмологические ПНС на нейроретинопатии и нейроофтальмологические синдромы.

Патогенез. Несмотря на отсутствие единых механизмов развития ПНС наиболее вероятным является иммунная реакция в результате молекулярной мимикрии между

опухолевыми антигенами и белками иммунопривилегированных тканей [1, 2].

Подобные взаимодействия возможны в условиях повреждения гистогематических барьеров [2, 13] или изменения иммунных клеток, которые приобретают способность распознавать ранее незаметные для них антигены [14].

При нейроретинопатиях субстратом для присоединения антител являются белки сетчатки, обладающие антигенной активностью. Несмотря на значительное число исследований, точное их количество не известно [1, 15–26].

Патогенетической основой развития нейроофтальмологических ПНС является связывание с ядерными нейрональными антигенами, которые условно можно разделить на 4 категории: ядерные нейрональные РНК-связывающие белки (семейство Nova, семейство Hu); белки нервных окончаний (амфифизин, бета-NAP, декорбаксилаза глутаминовой кислоты, синаптотагмин); сигнализующие белки цитоплазмы ((cdr2)Yo, рековерин); белки нейромышечных соединений (пресинаптический Ca^{2+} -канал (β -субъединица), AChR (α -субъединица)) [27].

Вырабатываемые антиретинальные антитела вне зависимости от антигенной специфичности в результате аутоиммунной реакции приводят к общему знаменателю – росту внутриклеточного кальция с последующим апоптозом в результате кальций опосредованной цитотоксичности [17, 23, 28]. Роль клеточного иммунитета в патогенезе ПНС дискутируется.

Клиника и диагностика. Общие клинко-диагностические признаки паранеопластических нейропатий неспецифичны и могут указывать на широкий спектр заболеваний.

Одним из первых симптомов является быстрая безболезненная потеря или снижение остроты зрения в сочетании с различными энтоптическими явлениями, описываемые пациентами самым разнообразным образом [3, 4, 29–32].

При проведении биомикроскопии характерно отсутствие патологии со стороны переднего отрезка глазного яблока и глубже лежащих сред. Изредка отмечаются признаки иридоциклита и витреита незначительной степени выраженности, которые могут присутствовать и как самостоятельный паранеопластический синдром [6, 31, 32].

Офтальмоскопическая картина глазного дна чаще всего соответствует норме. В далекозашедших случаях возможно побледнение диска зрительного нерва (ДЗН), сужение артерий, крапчатость пигментного эпителия, явления перифлебита [33].

Появление парафовеального кольца гиперавтофлюоресценции, вероятно, обусловлено изменениями пигментного эпителия сетчатки, что указывает на большие энергетические потребности в данной зоне и может рассматриваться как предвестник апоптоза [34].

Флюоресцентная ангиография (ФАГ), как правило, является малоинформативной [33]. Из описанных патологических изменений возможны явления васкулита в виде слабого просачивания контраста через сосудистую стенку и наличие окончатых дефектов пигментного эпителия [35–37].

Данные оптической когерентной томографии (ОКТ) могут соответствовать норме. В зависимости от активности и длительности процесса отмечают уменьшение рефлективности нейроэпителия различной степени выраженности, отсутствие третьей высокорефлективной полосы в фовеа, альтерации наружной пограничной мембраны, наружного ядерного слоя, уменьшение толщины нейроэпителия [14, 36, 38]. Результаты исследования аутопсийного материала коррелируют с данными ОКТ [4, 14].

Диагностически важным является проведение электроретинографии (ЭРГ), которая практически всегда показывает отклонения, обусловленные повреждением тех или иных клеток сетчатки. Чаще данные ЭРГ коррелируют со зритель-

ными функциями, крайне редко острота зрения может сохраняться нормальной на фоне патологической ЭРГ [4, 9, 39].

В случае сужения диагностического поиска до ПНС целесообразно исследовать определенный спектр антинейрональных и антиретинальных антител в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (иммуногистохимия, иммуноблоттинг, иммуноферментный анализ) [1, 40, 41].

При исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) характерной особенностью в рамках ПНС, даже в случае изолированных офтальмологических форм, является наличие признаков воспалительного процесса в виде умеренного лимфоцитарного плеоцитоза, повышенного содержания белка, высокого IgG-индекса и характерных для СМЖ олигоклональных полосок [1].

Несмотря на наиболее характерные клинические проявления паранеопластических нейроретинопатий в зависимости от иммунологического профиля антигенов, вовлекающихся в патологический процесс, отмечается фенотипическое разнообразие клинических проявлений.

Канцер-ассоциированная ретинопатия (КАР) – наиболее изученный паранеопластический офтальмологический синдром. При данном виде ретинопатии в патологический процесс вовлекаются и палочки, и колбочки [38]. Возможно изолированное вовлечение колбочек [19].

Для пациентов с колбочковой дистрофией характерны светочувствительность, гемералопия, снижение остроты зрения, нарушения цветовосприятия, центральные скотомы [3, 6].

При дисфункции палочек отмечаются никталопия, удлиненная темновая адаптация, изменения периферических границ поля зрения [6].

Помимо вышеописанного, на глазном дне при КАР могут определяться кистозный макулярный отек, реже двусторонняя экссудативная отслойка сетчатки. Возможными осложнениями при КАР являются хориоидальная неоваскуляризация и ее сочетание с клиническими проявлениями диффузной увеальной пролиферацией меланоцитов.

При регистрации ЭРГ отмечаются грубые изменения, характеризующиеся отсутствием или значительным снижением палочкового и колбочкового ответов. У ряда пациентов крайне редко обнаруживается электронегативная ЭРГ.

При КАР описано свыше 20 антигенов, к которым обнаруживаются специфические антитела [42].

Антиенолазная ретинопатия. Данный вид ретинопатии часто развивается уже после выявления онкологического заболевания. Фоторецепторы (в основном колбочки) вовлекаются в патологический процесс вторично, в результате направленного действия антител против биполярных, мюллеровых, ганглиозных клеток. У пациентов с антиенолазной ретинопатией симптомы менее острые, а прогрессирование более медленное [43].

Меланома-ассоциированная ретинопатия (МАР). Как правило, она развивается у пациентов с уже установленным диагнозом «меланома кожи/хориоидеи» или у ранее лечившихся от данных заболеваний больных [44, 45]. Не исключаются МАР-подобные изменения в отсутствии меланомы, но с установленным неопластическим процессом другой этиологии.

При классической МАР повреждаются биполярные клетки с последующим нарушением функции палочковых фоторецепторов и развитием соответствующей клинической картины [27]. Потерю зрения и скотомы в центре относят к казуальным проявлениям. У многих пациентов четко прослеживается семейный анамнез наличия различных аутоиммунных заболеваний.

Морфологически возможно отсутствие изменений, транссинаптическая атрофия ганглиозных клеток или в далекозашедших стадиях полная дистрофия всех слоев сетчатки [12].

По данным ФАГ выявляют гиперфлуоресценцию в местах офтальмоскопически регистрируемой крапчатости пигментного эпителия, небольшое просачивание контраста в проекции ДЗН. Каких-либо нарушений со стороны капилляров или перфузии не отмечается.

При регистрации скотопической и фотопической ЭРГ выявляется значительное уменьшение амплитуды В-волн, что указывает на дисфункцию биполярных и мюллеровых клеток [44]. При нетипичных МАР с множественными серозными отслойками сетчатки и наличием антител к интерфлорецепторному связывающему белку ЭРГ может оставаться в пределах нормы.

Наиболее известными антителами являются трансдукцин α и β , митофилин, титин, недифференцированный антиген 22 кД, алдолаза А, С, арестин, родопсин, TRPM1 (меластатин) [27]. По последним данным при МАР описаны три точки приложения антинейрональных антител: наружный и внутренний ядерный слой, волокна зрительного нерва. Особенностью при МАР является отсутствие иммунной реактивности к рековерину.

Ряд ученых выделяют отдельный вид паранеопластических вителлиформных дистрофий, которые встречаются как при меланоме и считаются вариантом МАР, так и при других опухолях. Их наличие у онкологического пациента свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [46, 47].

Офтальмоскопически определяются монетовидные бело-желтые очаги различной локализации на уровне пигментного эпителия и наружных слоев в сочетании с отслойкой пигментного и нейросенсорного эпителия [47]. Согласно теории, очаги преобразуют характерный вид в результате скопления необработанных продуктов внутриклеточного обмена, возможно липофусцина, на уровне пигментного эпителия сетчатки [46–48].

По данным ФАГ отмечается блокирование флуоресцеина в проекции очага поражения с ранним просачиванием контраста под отслоенные пигментный и нейроэпителий [47].

При ОКТ определяется отслойка нейросенсорной части сетчатки с гиперрефлективными участками на уровне соединения ретинального пигментного эпителия и наружных слоев сетчатки [46, 48].

Антитела в данном случае направлены против белков пигментного эпителия сетчатки – бестрофина и PRDX3 [48].

Паранеопластическая двусторонняя диффузная пролиферация увеальных меланоцитов (ДПУМ) – это редко встречающийся синдром, при котором отмечаются множественные мелкие опухоли меланоцитов в пределах хориоидеи. В отличие от других паранеопластических синдромов ДПУМ не характеризуется воспалением и клеточной деструкцией. Описаны редкие случаи метастазирования [42].

Предполагают, что опухоль продуцирует специфические факторы роста, определяющие пролиферативную активность меланоцитов, которые приводят к развитию заболевания. Данный факт подтверждается наличием гиперпигментации кожи и слизистых в ряде случаев [49]. Сведения о наличии специфических антител крайне малы. Доказано, что сыворотка крови пациентов с ДПУМ приводит к пролиферации и дезорганизации меланоцитов. Изолированные из нее IgG называют фактором удлинения и пролиферации меланоцитов [50].

Жалобой при ДПУМ является двустороннее снижение зрения и соответствующие нарушения полей зрения.

Основными диагностическими критериями являются [42]:

- наличие округлых или овальных множественных пигментированных или депигментированных пятен, которые могут несколько проминировать в полость стекловидного тела;

- ранняя гиперфлуоресценция очагов;

- диффузное утолщение хориоидеи по данным УЗИ;

- быстро прогрессирующая катаракта.

Гистологически отмечается диффузное утолщение хориоидеи и цилиарного тела. У ряда пациентов встречается экссудативная отслойка сетчатки [42].

ЭРГ характеризуется снижением амплитуды А- и В-волн скотопического и фотопического ответов [49, 50].

Оптическая нейропатия. Может возникать как самостоятельный синдром, так и в сочетании с различными ПНС, предшествуя им или развиваясь параллельно [51]. Клинические проявления часто напоминают оптический неврит или нейромиелит. Возможно первичное демиелинизирующее повреждение хиазмы с нисходящим процессом [52].

Среди офтальмоскопических находок описаны перипапиллярный отек сетчатки, отек или побледнение ДЗН [52]. При ФАГ отмечаются слабо выраженные просачивание контраста в проекции ДЗН, его гиперфлуоресценция и скопление субретиальной жидкости в перипапиллярной зоне [52].

По данным электрофизиологического исследования определяются снижение амплитуды и удлинение латентности основных компонентов ЗВП, максимальной и колбочковой ЭРГ [52]. Морфологически выявляют перипапиллярную лимфоцитарную инфильтрацию в сочетании с демиелинизацией.

Наиболее изученными являются антитела CV2/CRMP5, Анти Hu, VGCCP/Q и N тип, амфифизин, Gad 65 [42].

Экзофтальм. В литературе описаны случаи возникновения экзофтальмических состояний у онкологических больных, с подтвержденным отсутствием метастазирования, которые самостоятельно регрессировали после хирургического удаления опухоли. Подобные клинические наблюдения указывают на возможную аутоиммунную реакцию с антигенами орбиты [53].

Нейроофтальмологические проявления. Спектр паранеопластической нейроофтальмологической симптоматики чрезвычайно широк и представлен глазодвигательными нарушениями в виде нистагма, паранеопластического опсоклонус-миоклонус синдрома, парезов взора, клиники изолированного повреждения периферических нервов (III, IV, V, VI). Распространены нарушения зрачковых реакций. Все нейроофтальмологические проявления могут встречаться как изолированно и в различных сочетаниях, так и в составе неврологических синдромов [52, 54, 55].

Дифференциальная диагностика. При появлении у онкологического больного соответствующих паранеопластическому синдрому симптомов, в первую очередь необходимо исключить прогрессирование основного заболевания, первичное или метастатическое поражение, подобное действие проводимого лечения.

Дифференцировать паранеопластические нейроретинопатии следует от наследственных, инфекционных хорио- и нейроретинопатий, аутоиммунных нейроретинопатий другой этиологии (непаранеопластические ретинопатии, острая зональная оккультная наружная ретинопатия и др.) [56].

Несмотря на ранее проведенные исследования [32], данные литературы последних лет доказывают, что антинейрональные антитела не являются основным критерием для диагностики. Их обнаружение возможно у лиц с прочими нейроретинопатиями, сопутствующими соматическими заболеваниями и у здоровых индивидуумов. А в случае вероятного диагноза «ПНС», используя существующие на сегодня методики, антитела могут не определяться [26].

Лечение. Учитывая прямую зависимость между развитием паранеопластического процесса и онкологического заболевания, необходимо проводить целенаправленную противоопухолевую терапию. В большинстве работ сообщается об улучшении, излечении или стабилизации кли-

нических проявлений синдрома зрительных расстройств в случае эффективного лечения неоплазии.

Ввиду того что одним из основных механизмов развития ПНС являются аутоиммунные реакции, целесообразно применение иммунодепрессантов. Существует мнение, что снижение уровня антинейрональных антител подавляет противоопухолевый иммунитет, что может способствовать прогрессированию основного заболевания. Однако однозначных статистических данных по данной проблеме нет [14].

Отмечено повышение остроты зрения при местном (парабульбарные инъекции, интравитреальное введение) и системном применении кортикостероидов [9, 10].

В качестве препаратов второй линии используются комбинации цитотоксических и цитостатических иммунодепрессантов (азатиоприна, микофенолат мофетила, циклоспорина) [42].

Чрезвычайно успешным оказывается использование моноклональных антител (алемтузумаб, ритуксимаб, инфликсимаб) в случае отсутствия эффекта от лечения стероидной терапии и цитостатиков [57].

Возможно внутривенное введение иммуноглобулина [58] и использование плазмафереза [9, 30]. Хороший терапевтический эффект может оказывать активация рековерин-специфичных антиопухолевых цитотоксичных Т-лимфоцитов [59]. Многообещающим является использование блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, игибиторы каспазы) [21].

Целесообразно сочетание описанных методов лечения в зависимости от каждого пациента. Эффективность проводимой терапии во многом зависит от выраженности изменений на морфологическом уровне.

Заключение

Паранеопластические офтальмологические синдромы представляют собой группу иммунологически гетерогенных заболеваний, не имеющих единых диагностических критериев и принципов терапии ввиду неоднозначности понимания патогенетических механизмов развития и отсутствия стандартизации лабораторных исследований [60].

В настоящем обзоре мы попытались систематизировать современные сведения о паранеопластических офтальмологических синдромах, представленные в литературе.

Практически ежегодно появляются сообщения о наличии новых антигенов, вариативности клинических проявлений ПНС, что доказывает необходимость их дальнейшего изучения и проведения мультицентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). *Международный неврологический журнал*. 2011; 8 (46): 9–21.
- Шакирова И.Н. Паранеопластические синдромы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999; 10: 55–62.
- Ripps H., Carr R.E., Siegel I.M., Greenstein V.S. Functional abnormalities in vincristine induced night blindness. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 7 (25): 787–94.
- Лихванцева В.Г. Паранеопластические синдромы в офтальмологии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2002; 4: 25–31.
- Yoshino Y., Akiyama S., Ouchi K. et al. Acute exacerbation of paraneoplastic neurological syndrome after massive tumor lysis of neuroendocrine carcinoma by chemoradiotherapy. *Int. Cancer Conf. J.* 2013; 4 (2): 247–50.
- Wiggs J.L., Albert D.M., Jacobiech F.A. Ocular syndromes associated with malignancy. In: *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice*. Philadelphia: Saunders; 1994: 3350–5.
- Heinemann S., Zabel P., Hauber H.P. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Ther.* 2008; 6: 687–98.
- Rush J.A. Paraneoplastic retinopathy malignant melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1997; 115 (3): 390–1.

- Keltner J.L., Thirkill C.E., Tyler N.K., Roth A.M. Management and monitoring of cancer associated retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110 (1): 48–53.
- Ohkawa T., Kawashima H., Makino S. et al. Cancer associated retinopathy in patient with endometrial cancer. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 122 (5): 740–2.
- Tenti P., Aguzzi A., Riva C. et al. Ovarian mucinous frequently express markers of gastric, intestinal and pancreatic biliary epithelial cells. *Cancer*. 1992; 69 (8): 2131–42.
- Santacrose L., Balducci L., Diomedea L. Paraneoplastic Syndromes. Medscape Reference. 2014; available at: <http://emedicine.medscape.com/article/280744-overview> (Accessed August 2014).
- Ryan J.S., Schachat A.P., Wilkinson C.P. et al. *Retina*. 5-th Ed. China: Elsevier Inc.; 2013.
- Darnell R.B., Posner J. *Paraneoplastic Syndromes*. Oxford: Oxford University Press; 2011.
- Antoine J.C., Honnorat J., Camdessanche J.P. et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann. Neurol.* 2001; 49 (2): 214–21.
- Li A., Lane W.S., Johnson L.V., Chander G.J., Tink J.T. Neuron-specific enolase: A neuronal survival factor in the retinal extracellular matrix? *J. Neurosci.* 1995; 15 (1): 385–93.
- Adamus G., Karren L. Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. *J. Autoimmun.* 2009; 32 (2): 133–9.
- Golovastova M.O., Bazhin A.V., Philippov P.P. Cancer-retina antigens – A new group of tumor antigens. *Biochemistry*. 2014; 79 (8): 733–9.
- Jacobson D.M., Thirkill C.E. Paraneoplastic cone dysfunction: an unusual visual remote effect of cancer. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113 (12): 1580–2.
- Eichen J.G., Dalmau J., Demopoulos A. et al. The photoreceptor cell-specific nuclear receptor is an autoantigen of paraneoplastic retinopathy. *J. Neuroophthalmol.* 2001; 21 (3): 168–72.
- Maeda T., Maeda A., Maruyama I. et al. Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (3): 705–12.
- Adamus G., Webb S., Shiraga S., Duvoisin R.M. Anti-recoverin antibodies induce an increase in intracellular calcium, leading to apoptosis in retinal cells. *J. Autoimmun.* 2006; 26 (2): 146–53.
- Parc C.E., Azan E., Bonnell S. et al. Cone dysfunction as a paraneoplastic syndrome associated with retinal antigens approximating 40 kiloDalton. *Ophthalm. Genet.* 2006; 27 (2): 57–61.
- Kikuchi T., Arai J., Shibuki H., Kawashima H., Yoshimura N. Tubby like protein 1 as an antigen in cancer-associated retinopathy. *J. Neuroimmunol.* 2000; 103 (1): 26–33.
- Gorodovicova E.N., Gimelbrant A.A., Senin I.I., Philippov P.P. Recoverin mediates the calcium effect upon rhodopsin phosphorylation and cGMP hydrolysis in bovine retina rod cells. *FEBS Lett.* 1994; 349 (2): 187–90.
- Grange L., Dalal M., Sen H.N. The clinical features of autoimmune retinopathy overlap with a number of other retinal degenerative disorders. *Rev. Ophthalmol.* 2013; Available at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/41034/ (Accessed 5 June 2013).
- Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93 (10): 4529–36.
- Weinstein J.M., Kelman S.E., Bresnick G.H., Kornguth S.E. Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology*. 1994; 101 (7): 1236–43.
- Cross S.A., Salomao D.R., Parisi J.E. et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann. Neurol.* 2003; 54 (1): 38–50.
- Wood M.E., Bunn P.A. *Hematology/Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998.
- Ермакова Н.А. Канцер-ассоциированная ретинопатия. В кн.: *Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции МНИИ ГБ им. Гельмгольца «Достижения и перспективы офтальмоонкологии»*. М.; 2001: 177.
- Thirkill C.E., Roth A.M., Keltner J.L. Paraneoplastic retinopathy syndrome. *Ophthalmology*. 1993; 100 (2): 147–50.
- Keltner J.L., Thirkill C.E., Yip P.T. 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): 173–87.
34. Lima L.H., Greenberg J.P., Greenstein V.C. Hyperfluorescent ring in autoimmune retinopathy. *Retina.* 2012; 32 (7): 1385–94.
 35. Гришина Е.Е., Лихванцева В.Г., Юровская Н.Н. Канцер-ассоциированная ретинопатия. В кн.: *Новое в онкологии.* Воронеж; 1998: 68–72.
 36. Ferreyra H.A., Jayasundera T., Khan N.W. et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (4): 390–7.
 37. Larson T.A., Gottlieb C.C., Zein W.M. et al. Autoimmune retinopathy: Prognosis and treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (13): 6375.
 38. Abazari A., Allam S.S., Adamus G., Ghazi N.G. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (4): 750–6.
 39. Ohnishi Y., Ohara S., Sacamoto T., Kohno T., Nakao F. Cancer associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77 (12): 795–8.
 40. Пономарева Е.Н. Паранеопластические неврологические синдромы: обзор. *Медицинские новости.* 2000; 4: 39–42.
 41. Pranzatelli M.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnostic and therapeutic considerations. *Neuropediatrics.* 2004; 35: 146–8.
 42. Keltner J.L. Paraneoplastic retinopathy and optic neuropathies. In: *North American Neuro-ophthalmology Society: Annual Meeting Syllabus.* 2010: 269–86.
 43. Weleber R.G., Watzke R.C., Shults W.T. et al. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with anti-nelase antibodies. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139 (5): 780–94.
 44. Kim R.Y., Retsas S., Fitzke F.W., Arden G.B., Bird A.C. Cutaneous melanoma associated retinopathy. *Ophthalmology.* 1994; 101: 1837–43.
 45. Milam A.H., Saari J.C. et al. Antibodies in MAR patients react with bipolar cells and their dendrites in the outer plexiform layer of the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34 (1): 91–100.
 46. Javaheri M., Khurana R.N., Bhatti R.W., Lim J.I. Optical coherence tomography findings in paraneoplastic pseudovitelliform lesions in melanoma-associated retinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2008; 2 (2): 461–3.
 47. Aronow M.E., Adamus G., Abu-Asab M. et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy: Clinicopathologic correlation and review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57 (6): 558–64.
 48. Koreen L., He S.X., Johnson M.W. et al. Anti-retinal pigment epithelium antibodies in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy: a new hypothesis about disease pathogenesis. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129 (3): 287.
 49. Pulido J.S., Flotte T.J., Raja H. et al. Dermal and conjunctival melanocytic proliferations in diffuse uveal melanocytic proliferation. *Eye (Lond.)*. 2013; 27 (9): 1058–62.
 50. Miles S.L., Niles R.M., Pitcock 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 (9): 1959–66.
 51. Ikawa M., Kuriyama M. Paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy. *Brain Nerve.* 2010; 62 (4): 371–6.
 52. Biousse V., Kerrison J.B. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology.* 6th Ed. 2004; Vol. 2.
 53. Harris G.J., Murphy M.L., Schmidt E.W., Hanson G.A., Dotson R.M. Orbital myositis as a paraneoplastic syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112 (3): 380–6.
 54. Bataller L., Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17 (1): 3–8.
 55. Ko M.W., Dalmau J., Steven G. Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J. Neuro-ophthalmol.* 2008; 28 (1): 58–68.
 56. Hooks J.J., Tso M.O., Detrick B. Retinopathies associated with anti-retinal antibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (5): 853–8.
 57. Espandar L., O'Brien S., Thirkill C., Lubecki L.A., Esmali B. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab. *J. Neurooncol.* 2007; 83 (3): 295–302.
 58. Subhadra C., Dudek A.Z., Rath P.P., Lee M.S. Improvement in visual fields in a patient with melanoma-associated retinopathy treated with intravenous immunoglobulin. *J. Neuro-ophthalmol.* 2008; 28 (1): 23–6.
 59. Maeda A., Ohguro H., Nabeta Y. et al. Identification of human anti-tumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, possibly related with a better prognosis in a paraneoplastic syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31 (2): 563–72.
 60. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75 (8): 1135–40.

Поступила 15.10.15

REFERENCES

1. Evtushenko S.K. Paraneoplastic neurological syndromes (clinic, diagnostic, treatment). *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal.* 2011; 8 (46): 9–21. (in Russian)
2. Shakirova I.N. Paraneoplastic syndromes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1999; 10: 55–62. (in Russian)
3. Ripps H., Carr R.E., Siegel I.M., Greenstein V.S. Functional abnormalities in vincristine induced night blindness. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 7 (25): 787–94.
4. Likhvantseva V.G. Paraneoplastic ophthalmological syndromes. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya.* 2002; 4: 25–31. (in Russian)
5. Yoshino Y., Akiyama S., Ouchi K. et al. Acute exacerbation of paraneoplastic neurological syndrome after massive tumor lysis of neuroendocrine carcinoma by chemoradiotherapy. *Int. Cancer Conf. J.* 2013; 4 (2): 247–50.
6. Wiggs J.L., Albert D.M., Jacobiech F.A. Ocular syndromes associated with malignancy. In: *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice.* Philadelphia: Saunders; 1994: 3350–5.
7. Heinemann S., Zabel P., Hauber H.P. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Ther.* 2008; 6: 687–98.
8. Rush J.A. Paraneoplastic retinopathy malignant melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1997; 115 (3): 390–1.
9. Keltner J.L., Thirkill C.E., Tyler N.K., Roth A.M. Management and monitoring of cancer associated retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110 (1): 48–53.
10. Ohkawa T., Kawashima H., Makino S. et al. Cancer associated retinopathy in patient with endometrial cancer. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 122 (5): 740–2.
11. Tenti P., Aguzzi A., Riva C. et al. Ovarian mucinous frequently express markers of gastric, intestinal and pancreatic biliary epithelial cells. *Cancer.* 1992; 69 (8): 2131–42.
12. Santacrose L., Balducci L., Diomede L. Paraneoplastic Syndromes. Medscape Reference. 2014; available at: <http://emedicine.medscape.com/article/280744-overview> (Accessed August 2014).
13. Ryan J.S., Schachat A.P., Wilkinson C.P. et al. *Retina.* 5-th Ed. China: Elsevier Inc.; 2013.
14. Darnell R.B., Posner J. *Paraneoplastic Syndromes.* Oxford: Oxford University Press; 2011.
15. Antoine J.C., Honnorat J., Camdessanche J.P. et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann. Neurol.* 2001; 49 (2): 214–21.
16. Li A., Lane W.S., Johnson L.V., Chander G.J., Tink J.T. Neuron-specific enolase: A neuronal survival factor in the retinal extracellular matrix? *J. Neurosci.* 1995; 15 (1): 385–93.
17. Adamus G., Karren L. Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. *J. Autoimmun.* 2009; 32 (2): 133–9.
18. Golovastova M.O., Bazhin A.V., Philippov P.P. Cancer-retina antigens – A new group of tumor antigens. *Biochemistry.* 2014; 79 (8): 733–9.
19. Jacobson D.M., Thirkill C.E. Paraneoplastic cone dysfunction: an unusual visual remote effect of cancer. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113 (12): 1580–2.
20. Eichen J.G., Dalmau J., Demopoulos A. et al. The photoreceptor cell-specific nuclear receptor is an autoantigen of paraneoplastic retinopathy. *J. Neuroophthalmol.* 2001; 21 (3): 168–72.
21. Maeda T., Maeda A., Maruyama I. et al. Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (3): 705–12.
22. Adamus G., Webb S., Shiraga S., Duvoisin R.M. Anti-recoverin antibodies induce an increase in intracellular calcium, leading to apoptosis in retinal cells. *J. Autoimmun.* 2006; 26 (2): 146–53.

23. Parc C.E., Azan E., Bonnell S. et al. Cone dysfunction as a paraneoplastic syndrome associated with retinal antigens approximating 40 kiloDalton. *Ophthalm. Genet.* 2006; 27 (2): 57–61.
24. Kikuchi T., Arai J., Shibuki H., Kawashima H., Yoshimura N. Tubby like protein 1 as an antigen in cancer-associated retinopathy. *J. Neuroimmunol.* 2000; 103 (1): 26–33.
25. Gorodovicova E.N., Gimelbrant A.A., Senin I.I., Philippov P.P. Recoverin mediates the calcium effect upon rhodopsin phosphorylation and cGMP hydrolysis in bovine retina rod cells. *FEBS Lett.* 1994; 349 (2): 187–90.
26. Grange L., Dalal M., Sen H.N. The clinical features of autoimmune retinopathy overlap with a number of other retinal degenerative disorders. *Rev. Ophthalmol.* 2013; Available at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/41034/ (Accessed 5 June 2013).
27. Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (10): 4529–36.
28. Weinstein J.M., Kelman S.E., Bresnick G.H., Kornguth S.E. Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology.* 1994; 101 (7): 1236–43.
29. Cross S.A., Salomao D.R., Parisi J.E. et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann. Neurol.* 2003; 54 (1): 38–50.
30. Wood M.E., Bunn P.A. *Hematology/Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998.
31. Ermakova N.A. Cancer-associated retinopathy. In: *Achievements and Perspectives of Ophthalmooncology: Symp.* Moscow; 2001: 177. (in Russian)
32. Thirkill C.E., Roth A.M., Keltner J.L. Paraneoplastic retinopathy syndrome. *Ophthalmology.* 1993; 100 (2): 147–50.
33. Keltner J.L., Thirkill C.E., Yip P.T. 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): 173–87.
34. Lima L.H., Greenberg J.P., Greenstein V.C. Hyperfluorescent ring in autoimmune retinopathy. *Retina.* 2012; 32 (7): 1385–94.
35. Grishina E.E., Likhvantseva V.G., Yurovskaya N.N. Cancer associated retinopathy. In: *New in Oncology*. Voronezh; 1998: 68–72. (in Russian)
36. Ferreyra H.A., Jayasundera T., Khan N.W. et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (4): 390–7.
37. Larson T.A., Gottlieb C.C., Zein W.M. et al. Autoimmune retinopathy: Prognosis and treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (13): 6375.
38. Abazari A., Allam S.S., Adamus G., Ghazi N.G. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (4): 750–6.
39. Ohnishi Y., Ohara S., Sacamoto T., Kohno T., Nakao F. Cancer associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77 (12): 795–8.
40. Ponomareva E.N. Paraneoplastic neurological syndromes: review. *Meditinskije novosti.* 2000; 4: 39–42. (in Russian)
41. Pranzatelli M.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnostic and therapeutic considerations. *Neuropediatrics.* 2004; 35: 146–8.
42. Keltner J.L. Paraneoplastic retinopathy and optic neuropathies. In: *North American Neuro-ophthalmology Society: Annual Meeting Syllabus.* 2010: 269–86.
43. Weleber R.G., Watzke R.C., Shults W.T. et al. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139 (5): 780–94.
44. Kim R.Y., Retsas S., Fitzke F.W., Arden G.B., Bird A.C. Cutaneous melanoma associated retinopathy. *Ophthalmology.* 1994; 101: 1837–43.
45. Milam A.H., Saari J.C. et al. Antibodies in MAR patients react with bipolar cells and their dendrites in the outer plexiform layer of the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34 (1): 91–100.
46. Javaheri M., Khurana R.N., Bhatti R.W., Lim J.I. Optical coherence tomography findings in paraneoplastic pseudovitelliform lesions in melanoma-associated retinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2008; 2 (2): 461–3.
47. Aronow M.E., Adamus G., Abu-Asab M. et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy: Clinicopathologic correlation and review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57 (6): 558–64.
48. Koren L., He S.X., Johnson M.W. et al. Anti-retinal pigment epithelium antibodies in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy: a new hypothesis about disease pathogenesis. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129 (3): 287.
49. Pulido J.S., Flotte T.J., Raja H. et al. Dermal and conjunctival melanocytic proliferations in diffuse uveal melanocytic proliferation. *Eye (Lond.)*. 2013; 27 (9): 1058–62.
50. Miles S.L., Niles R.M., Pittcock 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 (9): 1959–66.
51. Ikawa M., Kuriyama M. Paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy. *Brain Nerve.* 2010; 62 (4): 371–6.
52. Biousse V., Kerrison J.B. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*. 6th Ed. 2004; Vol. 2.
53. Harris G.J., Murphy M.L., Schmidt E.W., Hanson G.A., Dotson R.M. Orbital myositis as a paraneoplastic syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112 (3): 380–6.
54. Bataller L., Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17 (1): 3–8.
55. Ko M.W., Dalmau J., Steven G. Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J. Neuro-ophthalmol.* 2008; 28 (1): 58–68.
56. Hooks J.J., Tso M.O., Detrick B. Retinopathies associated with antiretinal antibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (5): 853–8.
57. Espandar L., O'Brien S., Thirkill C., Lubecki L.A., Esmaeli B. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab. *J. Neurooncol.* 2007; 83 (3): 295–302.
58. Subhadra C., Dudek A.Z., Rath P.P., Lee M.S. Improvement in visual fields in a patient with melanoma-associated retinopathy treated with intravenous immunoglobulin. *J. Neuro-ophthalmol.* 2008; 28 (1): 23–6.
59. Maeda A., Ohguro H., Nabeta Y. et al. Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, possibly related with a better prognosis in a paraneoplastic syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31 (2): 563–72.
60. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75 (8): 1135–40.