

Paraneoplastik Retinopati

Serpil AKPINAR¹, Figen BATIOĞLU²

ÖZET

Kanserin uzak etkisi ile antineoplastik ajan, fırsatçı enfeksiyonlar, beslenme eksiklikleri, tümörün kendisi veya metastazları olmaksızın retinada işlev bozukluğu sonucu oluşan görme kaybı paraneoplastik retinopati (Cancer Associated Retinopathy-CAR) olarak tanımlanmaktadır. Son çalışmalar patogenezinde immünolojik olayların rol oynadığını göstermektedir. En sık akciğer bronkojenik karsinomu ile birlikteliği tanımlanmıştır, ancak diğer kanser tipleri ile de gözlenebilir. Tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılabileceği bildirilmişse de, tedavi henüz açıklık kazanmamıştır. Bu derlemede, paraneoplastik retinopati etyopatogenez, klinik görünüm, tanı ve tedavi yönüyle gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER : Paraneoplastik Retinopati, Otoimmünite, Bronkojenik karsinom. Kortikosteroid

SUMMARY

PARANEOPLASTIC RETINOPATHY

Paraneoplastic Retinopathy (Cancer Associated Retinopathy-CAR) is defined as the remote effect of cancer in lack of antineoplastic agents, nutritional deficiency, tumor itself and metastases. In this syndrome visual loss is caused by retinal functional deficiency. More recent investigations have implicated an immunologically based pathogenesis. Broncogenic carcinoma is the most common malignancy seen together with paraneoplastic retinopathy. Etiology and treatment isn't fully understood but corticosteroids can be tried. In this article; etiopathogenesis, presentation, diagnosis and treatment of paraneoplastic retinopathy is reviewed. **Ret-vit 1999; 7: 149-155.**

KEY WORDS : Paraneoplastic Retinopathy, Autoimmunity, Broncogenic Carcinoma, Corticosteroid

GİRİŞ

Kanserin uzak etkisi ile görme kaybı; tedaviye bağlı komplikasyonlar, beslenme eksiklikleri, fırsatçı enfeksiyonlar ile tümörün kendisi ya da metastazlarına bağlı olarak görme yolundaki yapıların etkilenmesiyle oluşur. Bunlar olmaksızın retinada işlev bozukluğu sonucu gelişen görme kaybı paraneoplastik retinopati ya da kanserle ilişkili retinopati (CAR) sendromu olarak tanımlanır.

Son yıllarda kanser ve nörolojik işlev bozukluğu arasındaki ilişki ve sinir sistemindeki etkilenmeler (serebellar dejenerasyon, ensefalopati, periferik nöropati veya myastenik sendromlar) gösterilmiştir.

Retinopati dışında bazı göz bozukluklarını içeren paraneoplastik sendromlar da bildirilmiştir. Bunlar opsoklonus¹, orbital myopati, okülomukokutanöz değişiklikler, sakkadik göz hareketlerinde bozulma², myastenik sendrom, optik nörit ve ensefalomyelit³ şeklindedir.

1. Arş. Gör. Ankara Üniv. Tıp Fak. Göz Hast. ABD.

2. Yard. Doç. Dr. Ankara Üniv. Tıp Fak. Göz Hast. ABD.

TARİHÇE

İlk kez 1976'da Sawyer, subakut görme kaybı ile birlikte fotopsi benzeri şikayetleri görme alanında halka skotom ve retina arteriollerinde daralma olan üç olgu tanımlamıştır⁴. Birkaç ay içinde hastaların her birinde, uzak yerleşimli bir kanser bulunmuş, patolojik incelemede ciddi fotoreseptör hücre dejenerasyonu ve dış nükleer tabakada melanofagositik aktivitede kayıp izlenmiştir.

1982'de Korngluth ve arkadaşları halka skotomu ve anormal elektroretinogramı olan olgular bildirmişlerdir⁵. Bu olgulardaki immünolojik incelemede retina proteinine karşı antikor gelişimi saptanmıştır. Korngluth görme kaybında immünoglobulinleri sorumlu tutmuştur.

1983'de Keltner ilk kez paraneoplastik retinopatiyi immün temele dayandıran çalışmasını bildirmiştir⁶.

1984'de Buchanan, retinanın dış tabakalarında dejenerasyon ve optik sinirleri normal olan iki olgu tanımlamıştır⁷.

1987 yılında Thirkill ve arkadaşları akciğer küçük hücreli karsinomu ile birlikte on tane kanserle ilişkili retinopati olgusu tanımlamışlardır. Olguların tümünün tanısı, patoloji ve elektrofizyolojik test ikilisinden bir yada her ikisi ile doğrulanmış olup her birinde CAR antikoruna saptanmıştır⁸.

PATOFİZYOLOJİ, SEROLOJİ

Paraneoplastik retinopatideki patolojik değişiklikler, fotoreseptör dejenerasyonu şeklindedir. Retina pigment epiteli (RPE) kısmen korunmaktadır. Koriokapillaris normaldir ve bu bulgular toksik retinopati, koroid iskemisi ya da infarkta dayandırılarak açıklanamaz⁹.

CAR'deki bulguların patogenezi açıklandırmada iki teori ortaya atılmıştır.

Birinci teori, tümör hücreleri tarafından salgılanan bir maddenin fotoreseptör hücre işlevini bozması şeklindedir. Buchanan, tümörlerin melanotropik hormon salgılayarak, melanin sentezini uyarabileceğini bildirmiştir⁷. Ancak CAR Sendromlu hastalarda melanotropik madde varlığı gösterilememiştir.

İkinci ve daha çok kabul gören teori ise CAR'nin otoimmün kaynaklı olduğu şeklindedir. Hücre hasarı mekanizmasının tam açık olmaması ve inflamasyonun çok az veya hiç olmaması nedeniyle otoimmün temel üzerinde durulmuştur.

Korngluth ve Keltner, olgularında immünolojik değişiklikleri yayınlamak için immünolojik temeli ilk kez açıklamışlardır^{5,6}. Korngluth⁵, akciğer hücreli kanserlerde retina ganglion hücrelerine karşı; Keltner ise⁶ undiferansiye serviks kanserli bir olguda fotoreseptörlere karşı antikor varlığını göstermiştir. Grunwald otoimmüniteyi, tümör hücreleri antijenlerine karşı antikor oluşması ve bu antikorların retina proteinleri ile çapraz reaksiyona girerek yüksek titrede antiretinal antikor oluşumuna neden olması şeklinde açıklamıştır¹⁰.

Thirkill ve arkadaşları, antiretinal antikor varlığını göstererek hastalığın erken teşhisinde immünolojik metodun uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir⁸.

Günümüzde de sürdürülen çalışmalar paraneoplastik retinopatinin immünolojik yönü üzerinde yoğunlaşmış, farklı ağırlıktaki antijenik yapılara karşı antikor oluşumu gösterilmiştir¹¹⁻¹⁶.

Son yıllarda yapılan serolojik araştırmalar recoverine karşı, apoptotik hücre ölümünü uyardığı düşünülen antikor oluşumu üzerinde yoğunlaşmaktadır¹⁷. Matsubara ve Yamaji recoverin veya recoverin benzeri immün re-

aktivite varlığı ile kanser-retina immünolojik çapraz sendromunun paraneoplastik retinopatideki görme kaybından sorumlu olduğunu düşünmüştür¹⁸. Aynı yazarların bir başka çalışmasında, otoimmün antikorun ek-topik kaynaklı recoverini hedef aldığı ve retina proteinleriyle çapraz reaksiyon vererek retinada dejenerasyona yol açtığı üzerinde durulmuştur¹⁹. Adamus da antirecoverin antikorlarından bahsetmiştir²⁰.

Paraneoplastik retinopati, paraneoplastik fotoreseptör retinopatisi olarak da adlandırılmaktadır. Retinanın işlev bozukluğu ile immünolojik ve patolojik anormalliğin dağılımı arasında doğrudan ilişki yoktur. İmmün sistemin özgürlüğü göz önüne alındığında, görme kaybının farklı retina antijeni ve hücre tiplerine karşı gelişen immüniteye bağlı olabileceği düşünülmelidir. Bu durum, olgularda daha önceden alınan serumlarda farklı retina antijenlerine karşı antikor oluşumları saptanmasıyla desteklenmektedir. CAR, 23 kD veya diğer bazı antijenlerle birlikte görülebilir. Antijen dağılımı ve antikor özgüllüğüne bağlı olarak fotoreseptör hücrelerinin işlevlerinde değişik derecelerde bozukluklar ve farklı klinik sendromlar ortaya çıkabilmektedir. Görme kaybı hasara uğrayan hücre tipine göre sınıflanabilir. Sonuç olarak hücre tipi ile semptom ve bulgular arasında ilişki olacaktır²¹.

Bugüne kadar yapılmış olan immünolojik çalışmalar paraneoplastik retinopatinin mevcut metodlarla tanımlanabilecek basit ve özgül bir antijenik etkinin sonucu olmadığını göstermektedir.

KLİNİK

Olguların en belirgin yakınması zaman zaman meydana gelen uçuşmalar, ışıklarda titreme ve dağılmadır. Görme azalması ve görme

alanı bozuklukları siktir. Bazı olgularda gece körlüğü varken bazılarında ışığa duyarlılık ve kamaşma yakınmaları olabilir. Bu da bazı olgularda rodların, bazılarında ise konların etkilendiğini göstermektedir.

Kon hücre hasarı parlama, ışık duyarlılığında artış, görme keskinliğinde azalma, renkli görmeye bozulma, fotostres iyileşme zamanında uzama ve anormal fotoptik elektoretinografi (ERG) cevabı şeklinde bulgulara neden olur. Rod hücresi hasarındaysa, gece körlüğü, çevresel ve halka skotom, anormal skotopik ERG cevabı görülmektedir.

Görme keskinliği başlangıçta değişkendir, el hareketleri ile 10/10 arasında değişebilmektedir. Buna karşılık tek ya da sıklıkla her iki gözde ciddi görme kaybı, genellikle de asimetric olarak birkaç gün-ay içerisinde gelişir.

Başlangıçta görme alanı genellikle normaldir. Zamanla üst ve alt arkuat skotomlar gelişir ve nazale doğru kıvrılarak tipik olan halka skotomları oluşturur. Arkuat skotom sinir lifi tabakası hasarından çok damar arkadları boyunca olan fotoreseptör patolojisini düşündürmektedir. Buradaki tutulum sıklıkla retinitis pigmentosada görülen görme alanı bozukluğu ile benzerlik gösterirken santral bölge tutulumu da olabilmektedir⁹.

Fundus muayene bulguları değişken olup, hastanın yakınması ile genellikle uyumlu değildir. En sık retina arteriollerinde daralma izlenirken, bir olguda makülada dövülmüş metal görünümü, başka bir olguda ise granüler pigmentasyon izlenmiştir. Çevre retinada retina pigment epitelinde beneklenme, papillada solukluk, vitreusta hücre de görülebilir⁹. Retina bulgularının değişik olması nedeniyle başlangıçta CAR tanısının konması oldukça zordur. CAR triadı olarak tanımlanan fotopsi ben-

zeri semptomlar. halka skotom ve retina arteriollerinde daralma, hekimi fotoreseptör hücre dejenerasyonu açısından uyarmalıdır¹².

Fundus Flöresein Anjiografi (FFA) : Paraneoplastik retinopati tanısında yardımcı değildir. En yaygın bulgu gecikmiş dolaşım zamanıdır. Buna karşın pencere defekti, hipoflörasan noktalar ve RPE beneklenmesine ait görünümde de saptanmıştır. Bir olguda retina kan akımında ilerleyici azalma, yavaş perfüzyon ve venüllerde boyanma gözlenmiştir¹².

Elektrofizyolojik testler : ERG ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) incelemeleri, belirgin amplitüd azalması göstermektedir ERG'de gözlerin çoğunda tamamen düz potansiyeller elde edilmiş, diğerlerinde ise çıplak skotopik ve fotoptik cevalar izlenmiştir. Kutanöz melanomlu bir olgunun ERG'sinde normal kon amplitüdüne karşı rod cevapları hiç alınmamıştır²².

Elektrofizyolojik testler, orta derecede fundus değişikliği olan veya görme keskinliği kısmen korunmuş olan olgularda iki taraflı retina işlev bozukluğunu gösterir.

Thirkill, Jacobson ve Berson tarafından tanımlanan olguların yaklaşık yarısında bulgu ve semptomların malignansi tanısından önce tespit edilmesi dikkat çekicidir^{8,12,23}.

Akciğer bronkojenik karsinomu uzak etkileri oluşturan en yaygın malignensidir. Bunun yanısıra diğer bazı tümörlerle de paraneoplastik retinopati birlikteliği tanımlanmıştır:

Thoraks rabdomyosarkomu olan, altı yaşındaki bir olguda tümör ile birlikte optik atrofi, vitreus opasitesi, retina arterlerinde daralma ve RPE'de bozulma bildirilmiştir²⁴.

Uterus sarkomu ile beraber paraneoplastik retinopati bir olgu bildirilmiş, tümörün çı-

kartılması ve kemoterapiden sonra hastanın yakınmaları düzelmiş ve görme alandaki ilerleme durmuştur²⁵.

Endometriyum kanseri olan bir olguda ise iki taraflı iridosiklit ve vitritle beraber görme alanında bozulma, görme keskinliğinde azalma ve retina arterlerinde daralma bildirilmiştir²⁶.

Meme kanseri ile birlikte görme alanında bozukluk ve görme keskinliğinde azalma olan bir olguda yüksek doz steroid tedavisi ile bulgular kısmen düzelmiştir²⁷.

Kutanöz malign melanoma, akciğer kanserleri dışında paraneoplastik retinopati ile birlikte tanımlanan en sık tümördür^{22,23 28,29}.

Son çalışmalarda paraneoplastik retinopatiler, kanserle ilişkili retinopati (CAR) ve melanom-la ilişkili retinopati (MAR) olarak iki ayrı antite şeklinde ayrılmaktadır³⁰.

Rougier; ksantopsi, ışıktaki donuk görme, hemoroloji yakınması olan malign melanomlu bir olguda görme alanında tüp defekti, ERG de negatif fotopik ve düz skotopik cevap saptanmıştır²⁸. Bu olgularda bipolar hücrelere karşı retina antikorları bulunmuştur. Kellner ise melanom ile birlikte gece körlüğü, ışık hissi bozukluğu, orta dereceli görme kaybı, ERG'de azalmış b dalgaları ve bipolar hücrelere karşı antikor varlığını göstermiş, ERG'deki ciddi ve ilerleyici gidişin yaygın retina dejenerasyonu değil, yerel retina değişikliklerinin sonucu olduğunu bildirmiştir²⁹. Singh'in tanımladığı olguda ise RPE kaybı, antibipolar antikorların mevcudiyeti, alt arkuat skotom ve ERG değişikliklerinin doğumsal gece körlüğündeki değişikliklere benzediğine dikkat çekilmiştir³¹. Gass, MAR'de vitiligo, göz içi inflamasyon ve birdshot koryoretinitin bu bulgularla eşlik edebileceğini bildirmiştir³².

CAR'in bir diğer alt grubu olarak tanımlanan, iki taraflı yaygın melanositik pro-

liferasyonda (BDUMP) da etyopatogenez tam olarak anlaşılammamıştır. Daha nadirdir ve bulguları CAR'den farklılık göstermektedir. Ciddi görme kaybı, ERG ve FFA değişiklikleri ile bazen Peutz Jeggers Sendromu benzeri görüntü verebilmektedir. Kadınlarda over, erkeklerde ise akciğer kanseri ile birlikteliği fazladır. Over kanserli olguda RPE düzeyinde etkilenme, flöresein sızıntısı ve iki taraflı yaygın melanositik proliferasyon sonrası pembe yama şeklinde lezyonlar ve erken hiperforesans saptanmıştır. Yapılan histopatolojik incelemede ise her iki gözde uvea tabakasının yaygın olarak kalınlaştığı tespit edilmiş, görme kaybından yaygın retina altı tutulum, eksudatif retina dekolmanı veya kataraktın sorumlu olabileceği düşünülmüştür³³. Gass 1990'da BDUMP'u; RPE'de çok sayıda yuvarlak yada oval kırmızı yama şeklindeki lezyonlar ve bu alanlarda hiperflöresans, uvea tabakasında kalınlaşma, çok sayıda yüzeyden hafif kalkık pigmentsiz veya pigmentli spindle hücreli benign tümör, kortikosteroid ve antimetabolitlere cevapsız eksudatif retina dekolmanı, hızlı ilerleyen katarakt şeklinde tanımlamıştır³². Ayrıca iris tümörleri ve iridosiklit bulgularının da

görülebileceği ve ultrasonografinin kalınlaşmış uvea dokusunu göstermede faydalı olabileceği bildirilmektedir. Bazı yazarlar uvea infiltrasyonunu melanom olarak sınıflandırmaktadırlar.

Kanserin uzak etkisiyle oluşan bu retinopatilerin yanısıra, kanser saptanmayan iki olguda da otoimmün retinopati bildirilmiş³⁰ ve otoimmün iç retinopati (OIR) olarak isimlendirilmiştir. Olguların her ikisinde de fotopsi, tek gözde şiddetli görme kaybı, halka skotom, normal fundus bulguları ve pozitif otoimmün aile hikayesi saptanmıştır. Birinci olgunun ERG'si düz, diğerinde iç retinada işlev bozukluğunu gösteren seçici b dalga kaybı ve anormal osilatuar potansiyel kaydı izlenmiştir. Her iki olguda da iç pleksiform tabakada işaretlenme oluşturan antiretina antikorları tespit edilmiştir, OIR'nin perimetre ve fundus bulguları CAR'ye benzemekte, ERG ve antikor bulguları ise CAR'den farklıdır. OIR, CAR'den daha yavaş ilerlemektedir. CAR ve MAR'li hastalarda görme kaybı simetrik ve eş zamanlı olmasa da retinopati iki taraflıdır (Tablo 1)

Tablo 1. Paraneoplastik retinopatilerin ayırıcı özellikleri

Özellik	CAR	MAR	OIR
Hasta tipi	Yaşlı erkek/bayan	30 yaş veya üstü erkek/bayan	40 yaşında iki erkek
Semptom	Görme azlığı, fotopsi	Gece körlüğü, fotopsi	Görme azalması, fotopsi
Süre	Hafta/Ay	Hafta/Ay	Ay/yıl
Bulgular	Normal fundus +/- daralmış arterioller	Normal fundus	Normal fundus + geç dönemde RPE atrofisi
Perimetre	Halka/santral/değişken skotom	Aynı bulgu	Aynı bulgu
ERG	Kaydedilemeyen/ileri kayıp	b dalgası kaybı	Azalmış b dalgası, anormal osilatuar pot., son evre kayıt yok
Sist.tümör	Akc, uterus	Deri melanomu	Ailesel otoimmün hastalık
Seroloji	Antirecoverin antikor veya diğerleri	Bipolar hücre antikor	İç pleksiform tabakayı boyayan antikor
Patoloji	Fotoreseptör kaybı	Bilinmiyor	Bilinmiyor

PATOLOJİ

Paraneoplastik retinopati ile ilişkili ilk patolojik çalışmalar Sawyer tarafından tanımlanmıştır. Ön segment çoğunlukla normaldir. Retinanın mikroskopik muayenesinde ; fotoreseptör tabakasında dejenerasyon, dış nükleer tabakada ayrılma mevcuttur. Oksipital korteks, dış nükleer ve fotoreseptör tabakada herhangi bir metaştaz, inflamasyon ve dejenerasyonun bulunmadığı iki olgu rapor edilmiştir⁴.

Buchanan, retinada benzer değişiklikleri olan ama fovea ve parafoveadaki kon fotoreseptörlerinin korunduğu bir olgu tanımlamıştır⁷. Cogan ve arkadaşları ise en ciddi değişikliğin makülada olduğunu bildirmişlerdir³⁴. Buchanan ve Cogan'ın olgularında ortak nokta değişikliğin dış nükleer tabakada olması ve fagosit granülleri içeren makrofajların bulunmasıdır. Buchanan ışık mikroskopunda RPE'ni normal bulmuştur. Elektron mikroskopundaki premelanozomlar, melanolizozomlar ve dev melanolizozomlar anormal melanin sentez ve emilimini düşündürmüştür. RPE hücreleri içindeki azalmış melanin metabolizması fotoreseptör fagosit artıkları ile uyuşmakta ve sonuçta normal fotoreseptör döngüsü etkilenmektedir.

RPE hücrelerinde düzensiz şişme, pigment salınımı, stoplazmik dejenerasyon odakları ve kısmi depigmentasyon vardır. Bazı olgularda hiç inflamatuvar reaksiyon yoktur. Hemen tüm olgularda koryokapillaris, koroid, ganglion hücre tabakası ve optik sinir sağlamdır^{34,35}.

Son yıllarda yayınlanmış bir çalışmada ise meme ve endometrium kanserli 67 yaşındaki bayan olguda yaygın RPE değişiklikleri ile beraber arka kutupta yaygın retina altı sıvı, alt yarıda eksudatif retina dekolmanı saptanmıştır³⁶.

Paraneoplastik retinopatideki patolojik değişiklikler, fotoreseptör hücre tabakası ve dış nükleer tabakada kayıp, RPE'de etkilenmeme

veya özgül olmayan değişiklikler, iç retina tabakalarının normal olması şeklinde sıralanır. Optik sinir ve koroid genellikle sağlam olmakla birlikte, koroidin tutulduğu bildirilen olgular da bulunmaktadır.

TEDAVİ

Tedavi kesin değildir. Otoimmün teori nedeniyle kullanılan steroidlere karşı değişik yanıtlar alınmıştır. Serviks küçük hücreli kanserli bir olguda oral prednisolon tedavisinin görme keskinliğini artırdığı ve görme alanı defektini düzelttiği gösterilmiştir⁶.

Artan antikor düzeyi steroid tedavisine başlamada endikasyon olabilir. Ancak görme prognozu iyi değildir³⁷.

Birincil maligniteye yönelik tedavi ile görme keskinliğinde tatmin edici artış ve görme alanı kusurunda düzeltme olmamaktadır. Tümör tedavisi ile birlikte sıklıkla görme kaybı ilerlemeye meyillidir⁷. Birincil tümör tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan paraneoplastik retinopati için immünsüpresif ve immünoterapi üzerinde daha kapsamlı araştırmalara gerek bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Digre KB : Opsoclonus in adults. Arch Neurol 1986; 43:1165-75.
- 2.Baloh RW, De Rossett SE, Cloughesy TF, et al: Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. Neurology 1993;43:2591-96.
- 3.Boghen D, Sebog M, Michaud J: Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis. Arch Neurol 1988;45:353-6.
- 4.Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al: Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. Am J Ophthalmol 1976;81:606-13.
- 5.Korngluth SE, Klein R, Appen R, et al: Occurrence of antiretinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. Cancer 1982;50:1289-93.
- 6.Keltner JL, Roth AM, Chang RS: Photoreceptor degeneration; Possible autoimmune disorder. Arch Ophthalmol 1983;101:564-9.

7. Buchanan TAS, Gardiner TA, Archer DB: An ultra structural study of retinal photoreceptor degeneration associated with bronchial carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1984;97:277-87.
8. Thirkill CE, Roth AM, Keltner JC : Cancer associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:372-5.
9. Man and Katz : *Ophthalmology Clinics of North America*, St Louis, Missouri: September 1992;5:587-596.
10. Grunwald GB, Klein R, Simmond SMA, et al : Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small lung cell carcinoma *Lancet* 1985;1:658.
11. Donoso LA Yamaki K, Meryma CF, et al: Human S antigen characterization of uveitopathogenic sites. *Cur Eye Research* 1988;7:1077-85.
12. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ : A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162-7.
13. Joseph F, Rizzo III, John W, Gittinger C : Selective immuno histochemical staining in the paraneoplastic retinopathy syndrome. *Ophthalmology* 1992;99:1286-1295
14. Polans AJ, Buczyko J, Crabb J, Pakzevski K: A photoreceptor calcium binding protein is recognised by autoantibodies obtained from patients with cancer associated retinopathy. *J Cell Biol* 1991;112:981-9.
15. Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, et al : Recoverin: A calcium sensitive activator of retinal rod guanylate cyclase. *Science* 1991;251:915-18.
16. Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, et al: The occurrence serum autoantibodies against enolase in cancer associated retinopathy. *Clin Immuno and Immunopathol* 1996;78:120-9.
17. Adamus G, Machnichi M, Seigel GM: Apoptotic retinal cell death induced by antirecoverin autoantibodies of cancer associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:283-91.
18. Matsubara S, Yamaji Y, Fujita T, et al : Cancer associated retinopathy syndrome: A case of small cell lung cancer expressing recoverin immunoreactivity. *Cancer* 1996;14:265-71.
19. Yamaji Y, Matsubara S, Yamadori I, et al: Characterization of small cell lung carcinoma cell line from a patient with cancer associated retinopathy. *Int J Cancer* 1996;65:671-6.
20. Adamus G, Guy J, Schmed JL, et al : Role of antirecoverin autoantibodies in a cancer associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2626-33.
21. Anderson NE, Rosenblum MK, Posner JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical immunological correlations. *Ann Neurol* 1988;24:559-67.
22. Andreasson S, Panjavić V, Ehinger B: Full field electroretinogram in a patient with cutaneous melanoma associated retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1993;71:487-90.
23. Berson EL, Lessel S: Paraneoplastic night blindness with malign melanoma *Am J Ophthalmol* 1988;106:307-311.
24. Hammerstein W, Jurgens H, Gobel U: Retina degeneration und embryonales rhabdomyosarkem des thorax. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:463-5.
25. Eltabbakh GH, Hoogerland DL, Kay MC: Paraneoplastic retinopathy associated with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1995;58:120-3.
26. Ohkawa T, Kawashima H, Makino S, et al : Cancer associated retinopathy in a patient with endometrial cancer. *Am J Ophthalmol* 1996;122:740-2.
27. Rubin P, Hulette C, Khowly JA, et al : Ocular toxicity following high dose chemotherapy and autologous transplant. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:253-6.
28. Rougier MB, Hostyn P, Bret Dibat C, et al : Paraneoplastic retinopathy associated with cutaneous melanoma: An update apropos of a case, *J Fr Ophthalmol* 1995;18:396-403.
29. Kellner U, Bomfeld N, Foerster MH: Severe causes of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1995;79:746-52.
30. Mizener J, Kimura A, Adamus G, et al: Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 1997;123:607-18.
31. Singh H, Arun D, Hilar A, et al: Melanoma associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:369-70.
32. Gass JDM: Stereoscopic atlas of macular diseases diagnosis and treatment. The CV Mosby Co. St Louis, 1987, pp:894-96.
33. Leys AM, Dierich HG, Sciort RM: Early lesions of bilateral diffuse melanocytic proliferation. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1590-94.
34. Cogan DG, Kuwabara T, Corrie M, et al: Paraneoplastische retinopathie unter dem klinischen bild einer zapfenblystrophie mit achromatopsie. *Klin Monatsber Ophthalmol* 1990;197:156-8.
35. Foulds WS, Lee WR, Taylor WOG, et al : Clinical and pathological aspects of choroidal ischemia. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981;91:323.
36. Brink H, Deutman A, Beenx I: Unusual retinal pigment epitheliopathy and choroidopathy in carcinomatosis: A rare case of cancer associated retinopathy. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:59-61.
37. Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, Roth AM: Management of monitoring of cancer associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:48-53.