

Melanomassocieret retinopati uden fund af primærtum

1. reservelæge Peder Marcus Diamant,
professor Jan Ulrik Prause, overlæge Thomas Rosenberg &
overlæge Hans Callø Fledelius

H:S Rigshospitalet, Øjenafdeling E, og Statens Øjenklinik, Helle-
rup

Melanomassocieret retinopati (MAR) er et sjældent forekom-
mende paraneoplastisk syndrom. Det rammer patienter med
kutant, oftest metastaserende, malignt melanom (MM) og de-
buterer sædvanligvis flere år efter, at MM-diagnosen er stillet.

Sygehistorie

En 73-årig mand søgte i september 2000 øjnelæge pga. pludseligt opståede »stjernekastere« for venstre øje og over få dage også synstab på begge øjne. Efter to dage havde han også lysfænomener på højre øje og alting blev mørkere »som i 15-wattsllys«. Egen øjnelæge fandt nu visus 6/12 o.u. og tegn på inflammation (lysvej i kammervand og glaslegeme) og henviste patienten under diagnosen uveitis. Efter normale standardblodprøver og røntgenundersøgelse af thorax påbegyndtes prednisolonbehandling (40 mg/dagl.). Visus bedredes til 6/9, lysvejen aftog, og steroid blev seponeret.

En måned senere blev patienten på ny henvist, nu med udtalt natteblindhed. Visus var 6/12 o.u., der var ingen lysvej, og de retinale forhold var fortsat upåfaldende. En kinetisk synsfeltundersøgelse (Goldmann perimetri) viste moderat periferet indskrænket synsfelt o.u., men ingen skotomer. I huden bemærkedes vitiligo. En CT af cerebrum viste normale synsbaner, og der var normale værdier for S-vitamin A og S- β -karoten. Mørkeadaptationstest viste udslukt adaptation for både stave og tappe. Peroral prednisolonbehandling blev genoptaget og senere intensiveret som i.v. pulsbehandling (1 g methylprednisolon/dagl.), alt dog uden effekt.

På Statens Øjenklinik blev der foretaget elektroretinografi (ERG), som viste en for MAR karakteristisk konfiguration. Der var næsten ophævet b-bølge og bevaret a-bølge i stavsvaret (Figur 1).

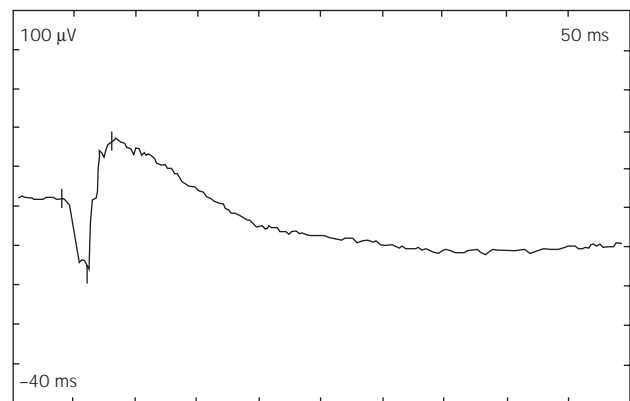
Opblussen af en kronisk bronkitis havde umiddelbart forinden ført til indlæggelse på et regionalt sygehus, hvor der blev taget biopsi fra en indolent lymfeknude i højre lyske. Den viste metastase fra et malignt melanom, og efter højresidig inguinal glandelrømning fandt man melanometastase i en ud af syv lymfeknuder. Trods energisk udredning inkl. helkropspositron-emissionstomografi fandt man ikke primærtumor.

Patienten virker efter 27 måneders observationstid alment rask, men visus er faldet til 2/60 på begge øjne. Hverken primærtumor eller andre metastaser er påvist.

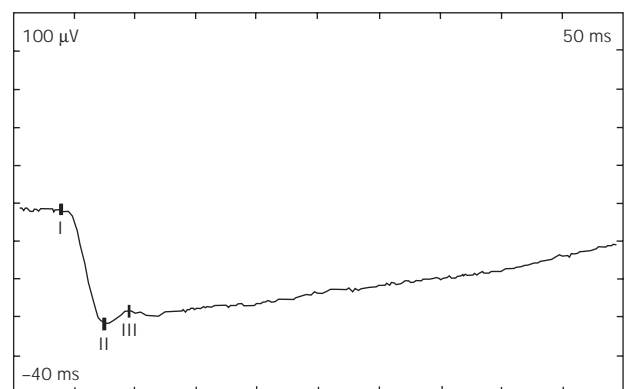
Diskussion

MAR blev første gang beskrevet i 1984 [1]. Der er publiceret beretning om i alt 64 tilfælde, som gennemgået af *Keltner et al* [2]. MAR forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder (M/K-ratio: 4,7/1), hvilket er betydeligt højere end gældende for MM, hvor ratio er 5/4. MAR ses hyppigst i forbindelse med metastaserende kutant MM, og øjensymptomerne debuterer oftest flere år efter diagnosticeringen af det primære MM. Vor patient er det først beskrevne danske tilfælde. I litteraturen findes blot tre tilfælde af MAR, hvor øjensygdommen var første manifestation af MM [2-4].

Klinisk er MAR karakteriseret ved pludseligt opståede lysfænomener, typisk flimrende eller pulserende, samt natte-



A



B

Figur 1. Mørkeadapteret (skotopisk) elektroretinografi fra normal kontrol (A) og fra den omtalte patient med melanomassocieret retinopati (B).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

blindhed og hurtigt progredierende synstab. Der kan optræde indskrænkning af det perifere synsfelt og paracentrale skotomer [2].

ERG undersøgelser ved MAR viste typisk markant svækket b-bølge tydende på defekt signaltransduktion mellem retinas stave og de bipolære celler. a-bølgen, der er udtryk for fotoreceptorcellernes funktion, fandtes derimod normal [5].

I sera fra MAR-patienter er der påvist antistoffer rettet mod retinas bipolære celler [6, 7]. MAR anses derfor for at være en autoimmun sygdom, hvor immunresponset mod tumorcellerne medfører dannelsen af antistoffer, der krydsreagerer med retinale antigener. Det specifikke antigen ved MAR er dog endnu ikke påvist.

Ved et andet paraneoplastisk øjensyndrom, carcinomassocieret retinopati (CAR), er det lykkedes at påvise retinale antigener, der immunologisk krydsreagerer med antigener produceret af tumorcellerne [8, 9]. CAR ses overvejende i forbindelse med småcellet lungekarinom, men er også beskrevet ved andre typer af karinom. Symptomerne ved CAR ligner meget symptomerne ved MAR. Ved CAR findes dog ved ERG udtalt reduktion af både a- og b-bølge som udtryk for egentlig læsion af fotoreceptorerne.

Behandlingen af de paraneoplastiske retinopatier er vanskelig. Immunmodulering, hyppigst med kortikosteroider, har været forsøgt, men ofte kun med beskeden effekt. Det skal hertil bemærkes, at patienternes immunrespons teoretisk kan hindre tumorvækst og -metastasering [10] og således muligvis

forklare den manglende påvisning af primærtumor hos vor patient. Indikationen for immundæmpende terapi til tumorpatienter med autoimmune følgesygdomme bør således nøje overvejes.

Korrespondance: Peder Marcus Diamant, Øjenafdeling E2061, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: marcus.diamant@dadlnet.dk

Antaget: 7. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ripps H, Carr RE, Siegel IM et al. Functional abnormalities in vincristine-induced night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:787-94.
2. 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;21:173-87.
3. DuBois L, Sadun AA, Lawton TB. Inner retinal layer loss in complicated migraine. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1035-7.
4. Singh AD, Milam AH, Shields CL et al. Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:369-70.
5. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M et al. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1013-20.
6. Milam AH, Saari JC, Jacobson SG et al. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:91-100.
7. Weinstein JM, Kelman SE, Bresnick GH et al. Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology* 1994;101:1236-43.
8. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK et al. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2768-72.
9. Polans AS, Witkowska D, Haley TL et al. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9176-80.
10. Chan C, O'Day J. Melanoma-associated retinopathy: does autoimmunity prolong survival? *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:235-8.

Ekstrem hyperkalkæmisk krise hos en patient med malignt lymfom

Læge Signe Engkjær Christensen, læge Thais A.L.D. Pedersen & 1. reservelæge Claus Højbjerg Gravholt

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Svær hyperkalkæmi er livstruende. Hyperkalkæmisk krise defineres ved plasma total korrigeret calcium (P-total-korr.-calcium) >4,00 mmol/l eller P-total-korr.-calcium >3,50 mmol/l ledsaget af påvirket nyrefunktion (P-kreatinin >200 µmol/l) eller ledsaget af almensymptomer. De hyppigste årsager til hyperkalkæmi er primær hyperparatyroidisme (PHP) og malign sygdom [1]. Den maligne hyperkalkæmi kan udløses af: a) tumorproduceret PTH-relateret peptid (PTHrP) [2], b) tumorproduceret 1,25(OH)₂D [3], c) tumorproducerede osteoklaststimulerende cytokiner, der øger knoglenedbryd-

ningen, og d) osteolytiske knoglemetastaser med direkte knogleinvasion [4]. Vi omtaler her en patient med meget svær hyperkalkæmi (P-total-korr.-calcium 7,13 mmol/l) betinget af malignt lymfom.

Sygehistorie

En 50-årig mand blev indlagt akut pga. rygsmærter. Han klagede over nedsat appetit og et vægttab på 10 kg over flere år. Der var ikke kvalme, opkastninger, tørst eller polyuri, men patienten var klinisk dehydreret. Han svarede med betydelig latenstid, huskede dårligt og var pensioneret pga. malersyndrom. Der blev fundet P-total-korr.-calcium 7,13 mmol/l (2,20-2,52) med få kliniske symptomer.

Et ekg viste sinusrytme, negativ T-tak i III og 1 mm ST-elevation i V1-V5 [5]. Kort QT-interval, arytmier, AV-blok eller bradykardi var ikke til stede.