

CANCER ASSOCIATED RETINOPATHY (CAR)

Présentation de deux cas cliniques et revue de la littérature

G. MATUS (1, 2), M. DICATO (1), C. FOCAN (2)

RÉSUMÉ : Le CAR (Cancer Associated Retinopathy) est une rétinopathie paranéoplasique dans laquelle une réaction Ag-Ac, due à des Ag rétinien exprimés également dans les tumeurs, mène à une dégénérescence des cellules photoréceptrices rétinien. Nous avons observé au CHL-Luxembourg 2 cas cliniques de lymphomes non-hodgkiniens de pronostic sévère, chez qui nous avons décrit la présence d'Ac anti-recoverine dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique. Le CAR est le plus fréquemment associé au cancer du poumon à petites cellules et au carcinome de l'ovaire. Les symptômes cliniques (phosphènes, perte progressive de la vision) se manifestent souvent avant le diagnostic du carcinome primitif. Une réactivation croisée entre des Ag tumoraux et des Ag rétinien est à l'origine d'une réaction Ag-Ac, cause des lésions optiques. Différentes protéines antigéniques ont été mises en évidence : la plus fréquente est la recoverine (le CAR Ag). Cette protéine joue un rôle dans l'adaptation à la lumière et à l'obscurité. Elle est exprimée dans plus de 50% de variétés de cellules néoplasiques et jouerait un rôle dans la prolifération tumorale. La réaction Ag-Ac induit la mort cellulaire par apoptose des photorécepteurs et des cellules bipolaires rétinien. Ces Ac anti-recoverine sont retrouvés dans d'autres maladies dégénératives de la rétine. Le diagnostic se fait par recherche d'Ac dans le sérum par Western Blot, Elisa et immunohistochimie. Il existe d'autres méthodes pour objectiver la dégénérescence rétinienne par électrorétinogramme, périmétrie visuelle, fond d'oeil. Le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion vs métastase cérébrale, toxicité médicamenteuse, maladie démyélinisante, rétinopathie auto-immune non-paranéoplasique...Le traitement est celui de la tumeur primitive. Les corticoïdes sont le seul traitement ayant apporté un minimum de bénéfices. Il n'y a pas d'intérêt à instaurer un traitement si la dégénérescence rétinienne est avancée. Notez que le MAR (Melanoma Associated Retinopathy) qui est un syndrome paranéoplasique semblable, se différencie par sa vitesse d'apparition des symptômes et par sa physiopathologie.

MOTS-CLÉS : *Maladie paranéoplasique - CAR*

INTRODUCTION

Le CAR (Cancer Associated Retinopathy) est une rétinopathie paranéoplasique menant à une dégénérescence rétinienne par production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes des cellules photoréceptrices de la rétine, antigènes également présents sur les cellules tumorales. (1-3).

OBSERVATIONS

Nous avons observé au CHL-Luxembourg deux cas cliniques de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de mauvais pronostic chez qui nous

THE CANCER ASSOCIATED RETINOPATHY (CAR)

SUMMARY : The cancer associated retinopathy (CAR) is a paraneoplastic retinopathy in which an antigen-antibody reaction, due to retinal antigens, also expressed in tumors, leads to degeneration of retinal photoreceptor cells.

We observed in CHL-Luxembourg, 2 clinical cases of non-Hodgkin's lymphoma with severe prognosis in whom we described the presence of anti-recoverin antibodies.

The CAR is most frequently associated with small cell lung and ovarian carcinomas. Clinical symptoms (phosphenes, progressive loss of eyesight) sometimes, occur before the diagnostics of primary cancer. Retinal degeneration may be assessed by electroretinogram, visual field, fundus oculi. A crossed reactivity between tumour and retinal antigens may initiate an antigen-antibody reaction, that implicates optic lesions. Different antigenic proteins have been evidenced, the most frequent being the recoverin. This protein plays a role in the adaptation to light and darkness. It is expressed in more than 50% of different types of neoplastic cells and would play a role in tumour proliferation. The antigen-antibody reaction leads to death by apoptosis of photoreceptor and bipolar retinal cells. These anti-recoverin antibodies are also observed in other retinal degenerative diseases. The diagnosis is confirmed by titration of antibodies in the serum by Western Blot, Elisa and immunohisto-chemical methods. However, this diagnosis is by exclusion (vs brain metastasis, drug toxicity, demyelinating diseases, autoimmune non paraneoplastic retinopathies). Corticosteroids are the only therapy that can bring some benefit. There is no value in starting a therapy if the retinal degeneration has reached an advanced stage. Note that the CAR must be distinguished from the Melanoma Associated Retinopathy (MAR) which is a similar paraneoplastic syndrome, but with rapid evolution of its symptoms and different etio-pathogenesis.

KEYWORDS : *Retinopathy - Paraneoplastic disease - CAR*

avons avancé le diagnostic de CAR sur base de la présence d'anticorps anti-recoverine.

Le premier cas est celui d'un homme de 68 ans, découvert en 1991, porteur d'un LNH centrocytique centroblastique, stade IVA. Le patient a été traité par Leukéran avec une stabilisation de son lymphome. Il développe une perte progressive de la vision. Un diagnostic de névrite optique a d'abord été proposé et le patient a reçu des cortico-stéroïdes avec une stabilisation progressive de sa vision. Il développe ensuite des céphalées avec une exophtalmie menant à la cécité.

Les investigations exhaustives comprenant divers tests biologiques, CT scan et RMN cérébraux se sont révélées négatives. Le dosage de l'Ac anti-recoverine dans le sérum a finalement permis de proposer le diagnostic de CAR.

(1) CHL-Luxembourg, Grand Duché de Luxembourg

(2) CHC-Liège, Belgique

Malgré une corticothérapie massive et des plasmaphèreses, l'état général du patient s'est progressivement dégradé, menant au décès.

Le second patient est un homme de 47 ans avec un LNH low grade, stade IIIA traité en 1988, successivement par Leukéran et chimiothérapie associative de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Quatre ans après le diagnostic initial, les premiers symptômes visuels avec une hypertension oculaire apparaissent; malgré la reprise d'une chimiothérapie, le diagnostic de panuvéite est posé par angiofluorographie. La présence de cellules lymphomateuses sera prouvée dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que la présence d'Ac anti-recoverine dans le sérum et le LCR.

Malgré une chimiothérapie, une corticothérapie et des plasmaphèreses, l'évolution ophtalmologique a mené à une cécité. Un an après les premiers symptômes ophtalmologiques, le patient est décédé de complications septiques.

DÉFINITION

Le CAR est la manifestation oculaire d'un syndrome paranéoplasique dans lequel une réaction auto-immune antigène-anticorps, due à des antigènes rétiniens exprimés également dans des tumeurs, mène à une dégénérescence des cellules photoréceptrices rétiniennes.

Le CAR est la rétinopathie paranéoplasique la plus habituelle (1, 3, 8)

Ce syndrome est le plus fréquemment associé à quelques types de néoplasie : cancer pulmonaire à petites cellules ou en grain d'avoine, carcinomes ovarien, de l'endomètre, de la prostate ou du sein, carcinome pulmonaire non à petites cellules, rhabdomyosarcome, cancer de la vessie, leucémie lymphoïde chronique, cancers gastro-intestinaux et des glandes salivaires (2, 3, 6).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce syndrome paranéoplasique a été découvert pour la première fois en 1976 par Sawyer puis exploré par Thirkil depuis 1987 (1). La prévalence est inconnue, avec une centaine de cas décrits dans la littérature; environ 1 à 2 nouveaux cas sont décrits par an dans le monde. L'âge moyen est de 57 ans (30-78 ans), avec une légère prédominance masculine (2, 3).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les symptômes du CAR sont dus à une réaction auto-immune pathologique. Une réactivité croisée entre des antigènes tumoraux et des anti-

gènes rétiniens est à l'origine de la production d'auto-anticorps. (8) La réaction antigène-anticorps induite cause les lésions des structures optiques en induisant la mort par apoptose des cellules photoréceptrices et bipolaires rétiniennes. (16) Des études *in vitro* examinant le mécanisme apoptotique des cellules rétiniennes montrent que l'internalisation par endocytose des anticorps anti-recoverine ou de leurs fragments Fab dans la cellule rétinienne aboutit à une mort cellulaire. Ces auto-anticorps bloquent les canaux ioniques et la dépolarisation des cônes et des bâtonnets, menant à la destruction cellulaire *via* la cascade mitochondriale incluant les caspases 9 et 3 (15, 17, 22, 23).

Différentes protéines antigéniques ont été mises en évidence : recoverine (23 kDa, le CAR antigène, protéine des photorécepteurs calcium-binding retrouvés dans les cônes et les bâtonnets), anti-collapsing response-mediating protéine 5, enolase rétinienne (46 kDa), Muller cell antigen (35 kDa), Tubby-like protéine 1 (TULP 1), des antigènes neuronaux de la rétine et du nerf optique (22 kDa); au moins 15 protéines antigéniques différentes des fibres rétiniennes ont été décrites (13, 24, 27).

La recoverine, principale protéine rétinienne antigénique, joue un rôle dans l'adaptation à la lumière et à l'obscurité en régulant la phosphorylation de la rhodopsine (Fig. 1) (12, 21). Cette même protéine recoverine est exprimée dans plus de 50% de variétés de cellules néoplasiques et peut jouer un rôle important dans la prolifération de ces cellules tumorales (8, 18,). Des études suggèrent qu'une mutation inactivant le gène p53 pourrait engendrer la synthèse de la protéine recoverine au sein des tumeurs (3).

Lorsqu'on parle de lésions rétiniennes liées à des mécanismes auto-immuns, cela résulte de la combinaison de différents facteurs, comme l'activation antigène-anticorps, mais aussi l'activation de lymphocytes T et de macrophages, la production de cytokines (7). La présence d'anticorps anti-recoverine est caractéristique du syndrome CAR mais elle se retrouve également dans d'autres maladies dégénératives de la rétine.

Cet anticorps pourrait donc être plus un marqueur de la dégénérescence rétinienne qu'un marqueur de l'évolution tumorale (3). Une étude montre également la présence d'Ac anti-recoverine dans le sérum de patient porteur d'une néoplasie pulmonaire sans signe de dégénérescence rétinienne (25, 28).

CLINIQUE

Les symptômes cliniques apparaissent souvent avant le diagnostic du cancer primitif.

Les premiers signes sont l'apparition de phosphènes, la perte progressive et non douloureuse de la vision souvent asymétrique, puis bilatérale en quelques mois; de l'héméralopie (cécité nocturne), l'apparition de scotomes centraux ou périphériques, de la photosensibilité, l'altération de la vision des couleurs, le rétrécissement du champ visuel (9, 6, 20). Le pronostic est décevant (2, 3).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic s'établit par la recherche des anticorps dans le sérum par Western blot, ELISA (pour les anticorps anti-recoverine) et immunohistochimie (3).

La dégénérescence rétinienne peut être confirmée par l'électrorétinogramme (ERG) qui montre une diminution sévère de l'amplitude des ondes A et B photopiques et scotopiques; par analyse du champ visuel avec démonstration de scotomes paracentraux et périphériques; par analyse du fond d'œil d'abord d'apparence normale, caractérisée par un rétrécissement des artérols réiniennes; par angiographie à la fluorosceine souvent normale, parfois avec une vascularite périphérique; et souvent, hélas, par l'autopsie montrant une infiltration lymphocytaire diffuse de la rétine et une disparition complète des neurones réiniens impliqués dans la phototransduction (2, 4, 8, 14,).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion *versus* (3) :

- Une métastase cérébrale avec compression et infiltration du nerf optique (RMN, analyse du LCR, angiogramme à la fluorosceine montrant une hyperfluorescence avec une uvéite et une cataracte rapidement progressive);
- Une perte de vision associée au tabac ou à l'alcool;
- Une perte de vision due à un toxique tel que BCNU, vincristine, tamoxifène ou à une radiothérapie cérébrale (11);
- Une lésion orbitaire compressive (RMN cérébrale);
- Une maladie démyélinisante du nerf optique;
- Une rétinopathie auto-immune non paranéoplasique;
- Une neuropathie optique ischémique ou non ischémique (19).

MELANOMA-ASSOCIATED RETINOPATHY (MAR)

Le CAR ne doit pas être confondu avec le MAR, Melanoma Associated Retinopathy.

Le MAR est un syndrome paranéoplasique qui se caractérise par le développement aigu d'une cécité nocturne des mois ou des années après le diagnostic d'un mélanome malin métastatique.

L'apparition de la cécité est brutale, avec une sensation de brûlure oculaire ou de lumière pulsatile et une diminution sélective dans l'amplitude des ondes B photopiques et scotopiques des cônes et des bâtonnets à l'ERG. Ceci correspond à un déficit fonctionnel dans les réponses réiniennes de polarisation positive induisant la dépolarisation des cellules bipolaires. La fonction des photorécepteurs est intacte, contrairement au CAR, mais la transmission du signal entre ces photorécepteurs et les neurones secondaires de la rétine est défectueuse. Des auto-anticorps contre les cellules bipolaires sont retrouvés dans le sérum. Il n'y a pas d'anticorps contre la recoverine comme dans le CAR. (2, 3)

TRAITEMENT

La première thérapeutique reste le traitement de la tumeur primitive. Cela ne semble hélas pas influencer sur le pronostic oculaire.

Les corticostéroïdes systémiques doivent être introduits précocement dans le décours de la dégénérescence rétinienne.

Les immunoglobulines intraveineuses (400 mg /kg/jour pendant 5 jours), les plasmaphéreses, le sérum anti-lymphocytaire, l'azathioprine, la gabapentin ont aussi été essayés sans résultats probants.

Les corticostéroïdes sont donc actuellement le seul traitement ayant apporté un minimum de bénéfice (2, 5).

Le traitement immunosuppresseur doit être commencé tôt dans le décours du processus dégénératif pour obtenir une amélioration ou une stabilisation. Il n'y a pas de bénéfice thérapeutique à instaurer un traitement si la dégénérescence rétinienne est avancée.

On peut assister à une diminution du taux sérique des anticorps lors du traitement immunosuppresseur. Des études évaluent actuellement l'intérêt d'utiliser ces anticorps comme marqueurs pour initier, poursuivre ou interrompre le traitement (3).

La récupération de la vision est cependant rare malgré ces thérapeutiques.

Des études expérimentales montrent que le CNTF (ciliary neurotrophic factor) injecté chez le rat, augmente la survie de nombreuses cellules neuronales, en protégeant les cellules photoréceptrices de l'apoptose induite par les auto-anticorps anti-recoverine (26).

Des essais ont également montré qu'en injectant de la recoverine à des souris porteuses de tumeurs, on voyait apparaître à la fois une dysfonction rétinienne auto-immune et une régression de la taille tumorale (10).

CONCLUSION

Le CAR est une pathologie peu fréquente, liée spécifiquement à quelques types de tumeurs, de diagnostic peu aisé et grevée d'un pronostic sombre. Son diagnostic reste un diagnostic d'exclusion. Sa physiopathologie commence à être relativement bien connue, mais la spécificité et la sensibilité de la recherche des anticorps restent encore à définir.

BIBLIOGRAPHIE

- Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, et al.— Recoverin-associated retinopathy, a clinically and immunologically distinctive disease. *American journal of ophthalmology*. 1998, **126**, 230-237.
- Maturi RK.— Cancer associated and related autoimmune retinopathies. *Medicine Journal*, 2002, **3**.
- Hooks JJ, Tso MOM, Detrick B.— Retinopathies associated with antiretinal antibodies. *CDLI*, 2001, **8**, 853-858.
- Goldstein SM, Syed NA, Milam AH, et al.— Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1999, **117**, 1641-1645.
- Keltner JL, Thirkill CE.— Cancer-associated retinopathy vs recoverin-associated retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 1998, **126**, 296-301.
- Guy J, Aptsiauri N.— Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin. *Arch Ophthalmol*. 1999, **117**, 471-477.
- Sobottka B, Schlote, T Besch D, et al.— Carcinoma-associated retinopathy, a review with clinical examples. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2000, **216**, 17-24.
- Darnell RB.— Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders, At the intersection of cancer immunity and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**, 4529-4536.
- Adamus G.— Antirecoverin antibodies and autoimmune retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000, **118**, 1577-1579.
- Maeda A, Maeda T, Ohguro H, et al.— Vaccination with recoverin a cancer-associated retinopathy antigen induces retinal dysfunction and tumor cell regression in mice. *Eur J Immunol*, 2002, **32**, 2300-2307.
- Sadowski B, Kriegbaum C, Apfelstedt-Sylla E.— Tamoxifen side effects age-related macular degeneration (AMD) or cancer associated retinopathy (CAR) ? *Eur J Ophthalmol*, 2001, **11**, 309-312.
- Senin II, Dean KR, Zargarov AA, et al.— Recoverin inhibits the phosphorylation of dark-adapted rhodopsin more than it does that of bleached rhodopsin, a possible mechanism through which rhodopsin kinase is prevented from participation in a side reaction. *Biochem J*, 1997, **321**, 551-555.
- Peek R, Verbraak F, Coevoet HMN, Kijlstra A.— Müller cell-specific autoantibodies in patient with progressive loss of vision. *IOVS*, 1998, **39**, 1976-1979.
- Thirkill CE, Keltner JL, Tyler N, Roth AM.— Antibody reactions with retina and cancer-associated antigens in 10 patients with CAR. *Arch Ophthalmol*. 1993, **111**, 931-937.
- Maeda T, Maeda A, Maruyama I, et al.— Mechanisms of photoreceptor cell death in CAR. *Investig Ophth Visual Science*. 2001, **42**, 705-712.
- Chen WH, Elias RV, Cao W, et al.— Anti-recoverin antibodies cause the apoptotic death of mammalian photoreceptor cells in vitro. *J Neuroscience Research*. 1999, **57**, 706-718.
- Shigara S, Adamus G.— Mechanism of CAR syndrome, anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway. *J Neuroimmunol*, 2002, **132**, 72-82.
- Miyagawa Y, Ohguro H, Odagiri H, et al.— Aberrantly expressed recoverin is functionally associated with G-protein-coupled receptor kinases in cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003, **300**, 669-673.
- Marinkovic M, van Lanschoot JJ, Schlingemann RO, et al.— Eye complaints indicative of a tumor elsewhere in the body. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2002, **146**, 2393-2396.
- Chan JW.— Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol*. 2003, **48**, 12-38.
- Chen CK.— Recoverin and rhodopsin kinase. *Adv Exp Med Biol*, 2002, **514**, 101-107.
- Ohguro H, Nakazawa M.— Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol*, 2002, **514**, 109-124.
- Adamus G.— Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun Rev*, 2003, **2**, 63-68.
- Ling CP, Pavesio C.— Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003, **14**, 426-32.
- Savchenko MS, Bazhin, AV Shifrina, et al.— Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer*, 2003, **41**, 363-367.
- Adamus G, Sugden B, Shiraga S, et al.— Anti-apoptotic effects of CNTF gene transfer on photoreceptor degeneration in experimental antibody-induced retinopathy. *J Autoimmun*, 2003, **21**, 121-129.
- Disneur D, Levecq L, Snyers B, De Potter P.— Ocular manifestations of cancer. *J Fr Ophthamol*, 2002, **25**, 194-202.
- Bazhin AV, Shifrina ON, Savchenko MS, et al.— Low titre autoantibodies against recoverin in sera of patients with small cell lung cancer but without a loss of vision. *Lung Cancer*, 2001, **34**, 99-104.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Matus, CHC St Joseph, 75 rue de Hesbaye, 4000 Liège, Belgique.