

Tłumaczenie: Iwona Daniluk

WSTĘP

Paranowotworowe zespoły neurologiczne (tab. 65-1) występują przed lub w przebiegu nowotworu i nie są związane z: nacieczeniem przez guz, zakażeniem, niedokrwieniem ani toksycznością leczenia. Zespoły te dotyczą mniej niż 1% pacjentów z chorobą nowotworową, ale wyższe ryzyko ich wystąpienia łączy się z pewnymi nowotworami, takimi jak: drobnokomórkowy rak płuca (DRP; *small cell lung cancer* – SCLC), *neuroblastoma* i grasiczak.

Wiele zespołów paranowotworowych związanych jest z wytwarzaniem przeciwciał, które są skierowane przeciwko antygenom obecnym w tkankach guza i tkankach układu nerwowego. Konsekwencją jest humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna przeciwko temu antygenowi. Antygeny mogą być cy-

toplazmatyczne (np. komórki rogów przednich rdzenia kręgowego i komórki Purkiniego mózdzku) lub na powierzchni komórek (np. bramkowane napięciem kanały potasowe) bądź w złączach synaptycznych. Dlatego, w większości przypadków, przeciwciała same nie uszkadzają bezpośrednio komórek, ale jest bardziej prawdopodobne, że współistniejąca komórkowa odpowiedź immunologiczna lub reakcja przeciwciała z białkiem na powierzchni komórki faktycznie powodują objawy neurologiczne (1).

Reakcja immunologiczna charakteryzuje się wzrostem liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym (*cerebrospinal fluid* – CSF) oraz syntezą IgG *in situ*. Obrazowanie MRI w sekwencji Flair i po podaniu gadolinu może sugerować reakcję zapalną, podobnie jak rzadko wykonywana biopsja lub badanie pośmiertne. Odpowiedzialne przeciwciała mogą być czasem wyodrębnione z surowicy i/lub CSF, jednak ich wykrycie może wymagać badań naukowych, które identyfikują nowe przeciwciała. Ostatnie badanie 60 000 pacjentów badanych przez 4 lata w *Mayo Clinic* z powodu zespołów paranowotworowych wykazało, że tylko 553 (0,9%) posiadało znane przeciwciała. Niektórzy chorzy mieli wiele przeciwciał równocześnie (2).

TABELA 65-1

Klasyczne objawy zespołów paranowotworowych	
Zespół	Objawy
Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (<i>paraneoplastic cerebellar degeneration</i> – PCD)	Nagły początek (od godziny do tygodni), ataksja tułowia i kończyn, zawroty głowy, nudności, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, objawy z górnego i dolnego neuronu ruchowego, oczopląs
Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia (<i>paraneoplastic encephalomyelitis</i> – PEM)	Podostre zmiany stanu psychicznego, ubytki świeżej pamięci, labilność emocjonalna, drgawki
Opsoklonie-mioklonie (<i>paraneoplastic opsoclonus-myoclonus</i> – POM)	Opsoklonie – zrywania gałek ocznych o dużej amplitudzie i inne objawy oczne, często związane z ataksją, ale nie z miokloniami w raku sutka Mioklonie – skurcze mięśni, obniżone napięcie, drażliwość, występują w połączeniu z opsokloniami, często towarzyszy im ataksja i encefalopatia, która może przejść w śpiączkę
Retinopatia związana z nowotworem (<i>cancer-associated retinopathy</i> – CAR)	Nadwrażliwość na światło i utrata wzroku, może zaczynać się jednostronnie i postępować do obustronnej ślepoty w ciągu 6-8 mies.
Retinopatia związana z czerniakiem (<i>melanoma-associated retinopathy</i> – MAR)	Nagłe wzrokowe błyski, migotanie, nocna ślepotą, stopniowa utrata obwodowego pola widzenia, niepostępująca do całkowitej ślepoty
Zespół uogólnionej sztywności (<i>stiff person syndrome</i> – SPS)	Sztywność osiowa, deformacje kręgosłupa, deskowaty brzuch, bolesne skurcze mięśni wyzwalane przez nagłe ruchy, hałas, niepokój emocjonalny
Zapalenie zwojów korzeni grzbietowych	Zaburzenia czucia (ból, temperatury, dotyku i czucia głębokiego)
Polineuropatia czuciowo-ruchowa	Zaburzenia czuciowe i/lub ruchowe, często z drżeniami i zaburzeniami chodu
Neuropatia autonomiczna	Niedociśnienie ortostatyczne, impotencja, pseudoniedrożność jelit
Neuromiotonia	Drżenia pęczkowe, opóźniony rozkurcz mięśni, osłabienie
Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (<i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i> – LEMS)	Oslabienie mięśni bliższych odcinków kończyn, u niektórych pacjentów ulegające poprawie wraz z powtarzaniem czynności
Miopatia	Oslabienie mięśni odcinków bliższych kończyn

TABELA 65-2

Dokładnie określone przeciwciała ściśle związane z neurologicznymi zespołami paranowotworowymi			
Przeciwciało	Antygeny	Główne zespoły	Powszechne nowotwory
Anty-Yo (PCA1 = cdr2)	34 i 62 kD w cytoplazmie komórek Purkinjego	PCD, POM	Rak jajnika i piersi
Anty-Hu (ANNA-1)	35-40 kD, skupione w jądrach	PEM, z układu autonomicznego, POM	DRP, <i>neuroblastoma</i>
Anty-Ri (ANNA-2)	55 i 80 kD, skupione w jądrach komórek OUN	PEM, POM	Rak piersi i narządu rodnego, DRP
Anty-amfifizyna	128 kD	SPS, PEM, PCD, POM	Rak piersi, DRP
Anty-Ma (Ta)	40 i 42 kD, w jądrach komórek	PEM, POM	Guzy jądra i płuca
Anty-CRMP5 (CV2)	66 kD w cytoplazmie komórek OUN	PCD, PEM, neuropatia obwodowa	DRP, grasiczak

Jest prawdopodobne, że 40% pacjentów z określonym zespołem paranowotworowym nie posiada wykrywalnego charakterystycznego przeciwciała (3).

Rozpoznanie zespołu paranowotworowego jest przede wszystkim kliniczne i zwykle stawia się je w następujących okolicznościach: 1) rozwój klasycznego zespołu neurologicznego paranowotworowego u pacjenta, o którym wiadomo, że miał nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat; 2) nieklasyczny zespół neurologiczny ze zidentyfikowanymi przeciwciałami onkoneuronalnymi (niekoniecznie dokładnie określonymi); w kontekście rozpoznania nowotworu w ciągu 5 lat; 3) nowy zespół neurologiczny, który ulega poprawie po leczeniu przeciwnowotworowym bez leczenia immunosupresyjnego; 4) zespół neurologiczny (klasyczny lub nie) z dokładnie określonymi przeciwciałami onkoneuronalnymi, których wykrycie wyprzedza rozpoznanie choroby nowotworowej. Tabele 65-2 i 65-3 opisują dobrze określone przeciwciała, często związane z zespołami paranowotworowymi.

Ponieważ zespoły paranowotworowe często zwiastują chorobę nowotworową, pacjent może być zdiagnozowany i wcześniej leczony w naturalnym przebiegu

choroby. Może to częściowo tłumaczyć przedłużone przeżycie pacjentów z zespołami paranowotworowymi. Ponadto wcześniejsze rozpoznanie choroby nowotworowej może korelować z większą szansą na wyleczenie. Bardziej kontrowersyjne jest twierdzenie, że lepsza prognoza może odzwierciedlać immunologiczną kontrolę choroby nowotworowej. Obecność neurologicznego zespołu paranowotworowego wprowadza nowy czynnik w planowanie leczenia pacjenta z chorobą nowotworową. W leczeniu choroby nowotworowej dąży się do osiągnięcia równowagi pomiędzy maksymalnym efektem uszkadzającym tkanki guza a minimalnymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi ponadto uszkodzenie układu nerwowego. Napromienianie pól, które obejmują rdzeń kręgowy, może pogorszyć mielopatię związaną z zespołem paranowotworowym, podobnie jak podawanie pochodnych platyny pacjentom z podostryimi neuropatiami.

Leczenie tych zespołów polega zarówno na leczeniu przeciwnowotworowym, mającym na celu osłabienie odpowiedzi immunologicznej, wywołanej przez nowotwór, jak i bezpośredniej supresji odpowiedzi immuno-

TABELA 65-3

Przeciwciała częściowo określone lub często spotykane niezależnie od nowotworów			
Przeciwciało	Antygeny	Główne zespoły	Nowotwory
Anty-VGCC	64 kD w złączach nerwowo-mięśniowych i komórkach Purkinjego	LEMS, PCD	DRP, chłoniak
Anty-Zic4	<i>Zinc-finger</i>	PCD	DRP
Anty-Tr		PCD	Choroba Hodgkina
Anty-mGluR1		PCD	Choroba Hodgkina
ANNA-3	170 kD	PEM	DRP
Anty-rekoweryna		CAR	DRP
Anty-gefyryna	23 kD w fotoreceptorach	SPS	Rak piersi, DRP
Anty-VGKC		Neuromiotonia	Grasiczak, DRP, choroba Hodgkina
Anty-MAG		Obwodowa neuropatia	Makroglobulinemia Waldenströma

logicznej przez leki steroidowe, Rituxan, immunoglobuliny oraz plazmaferezę.

Zespoły śmierci neuronu (jak zwyrodnienie mózdzku, rdzenia kręgowego czy siatkówki) są najtrudniejsze do leczenia, podczas gdy zespoły zapalne [układu limbicznego, grzbietowych korzeni nerwowych czy strefy wyjścia korzeni (Guillaina-Barrégo)] poddają się leczeniu w umiarkowanym stopniu. Najbardziej podatne na terapię są zespoły (miasteniczny, uogólnionej sztywności) obejmujące blokadę przekąźnictwa złącza nerwo-mięśniowego (*neuromuscular junction* – NMJ) (5). W niniejszym rozdziale dokonano przeglądu oceny klinicznej, biologii i postępowania w różnych zespołach paranowotworowych.

ZESPOŁY DOTYCZĄCE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (*paraneoplastic cerebellar degeneration* – PCD), często związane z przeciwciałem anti-Yo przeciwko komórkom Purkiniego (*Purkinje-cell antibody-1* – PCA-1), określanym także jako cdr-2 (ang. *cerebellar degeneration related-2*), występuje u kobiet z rakiem piersi lub jajnika. Przeciwciała Yo są skierowane przeciwko dwóm białkom (jedno o masie 34 kDa i drugie o masie 62 kDa) w cytoplazmie mózdkowych komórek Purkiniego (6). Utrata komórek związana jest z postępującą ataksją chodu, a następnie kończyn i z mową skandowaną. W gruncie rzeczy nieodwracalne są objawy związane z pniem mózgu i mózdkowe, jak: podwójne widzenie, zaburzenia połykania i oczopląs we wszystkich kierunkach patrzenia. Jakkolwiek mózdek nie jest uważany za ośrodek kontrolujący emocje i inteligencję, 20% pacjentów doświadcza labilności emocjonalnej oraz ubytków pamięci. Zespoły rzadko są „czyste”. Odruch Babińskiego z górnego neuronu ruchowego znajdujący jest u połowy pacjentów, a u mniejszości – utrata dolnego neuronu ruchowego i obwodowego czuciowego. Objawy rozwijają się w ciągu tygodni i powszechnie postępują do praktycznie całkowitej niepełnosprawności. Tylko 30% pacjentów może chodzić bez asekuracji, a wielu nie może pisać, samodzielnie jeść i przełykać (7).

Badania MRI i TK mózgu rzadko ujawniają nieprawidłowości inne niż utrata prawidłowej architektury mózdzku i uwydatnienie zakrętów mózdzku. CSF zawiera: limfocyty T, białko o podwyższonym stężeniu oraz IgG. Leczenie jest zwykle nieskuteczne wobec zniszczenia komórek i konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie terapii zarówno nowotworu, jak i następstw paranowotworowych (7). Na przykład Phuphanich i Brock opisali dwa przypadki anti-Yo PCD związanego z rakiem jajnika, który ustąpił po trzech cyklach

immunoglobulin oraz czterech cyklach karboplatyny i paklitakselu (8).

Ponieważ choroba przeciwciał anti-Yo jest tak często związana z rakiem piersi i jajnika, każda kobieta, która rozwija ostre lub podostre objawy mózdkowe, powinna mieć badanie w kierunku anti-Yo. Jeśli wykryte zostanie to przeciwciało, należy wykonać badania radiologiczne w celu wykluczenia raka jajnika (będącego w 46% przyczyną PCD związanego z anti-Yo) i raka piersi (leżącego u podstaw 24% tego zespołu). Badania mogą wymagać powtórzenia, ponieważ objawy neurologiczne mogą sygnalizować obecność bardzo małego zlokalizowanego guza. Dwie trzecie pacjentów z PCD, z przeciwciałami anti-Yo, nie ma rozpoznanej choroby nowotworowej, w czasie gdy zaczynają się objawy neurologiczne i z reguły PCD występuje w zestawieniu z produkcją przeciwciał bez nowotworu w 10% przypadków. Inne nowotwory ginekologiczne, gruczolakoraki o nieznanym punkcie wyjścia, raki oskrzeli, choroba Hodgkina i raki żołądka są mniej częstą przyczyną PCD.

PCD rozwija się także w połączeniu z autoprzeciwciałami innymi niż anti-Yo. U pacjentów z DRP PCD było związane z następującymi przeciwciałami: 1) białkowy mediator odpowiedzi kolapsyny (*collapsin-response mediator protein 5* – CRMP5) (z którym także występuje obwodowa neuropatia); 2) Zic4 (z którymi też występuje PEM); 3) przeciwko bramkowanym napięciem kanałom wapniowym (*voltage-gated calcium channel* – VGCC) (biorących również udział w powstawaniu zespołu Lamberta-Eatona); 4) PCA-2. Anti-Zic4 często pojawiają się w połączeniu z innymi autoprzeciwciałami, ale – jeśli są znajdowane oddzielnie – to wyłącznie w PCD (9).

W chorobie Hodgkina anti-Tr (wykrywane w cytoplazmie komórek Purkiniego) i przeciwciała przeciwko receptorowi glutaminianu metabotropowego są znajdowane w surowicy i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym w połączeniu z PCD. PCD obserwowano nawet u pacjentów w całkowitej remisji, jednak może on rozwinąć się też w czasie początkowego rozpoznania bądź nawrotu. Jest bardziej prawdopodobne, że PCD w chorobie Hodgkina ustąpi wraz z leczeniem przeciwnowotworowym niż ten sam zespół związany z anti-Yo (7).

Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia (*paraneoplastic encephalomyelitis* – PEM)

Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia może dotyczyć: środkowych płatów skroniowych, śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego. Objawy zależą od lokalizacji nacieków limfocytów T. Zapalenie układu limbicznego powoduje: zaburzenia pamięci krótkotrwałej, depresję oraz labilność emocjonalną. Zapalenie płatów czołowych i skroniowych może powodować drgawki. W badaniu MR stwierdza się nieprawidłowości w sekwencji Flair i po podaniu gadolinu, a przypo-