

■ Neuroloogilised paraneoplastilised sündroomid

Janika Kõrv
SA TÜK Närvikliinik

Kasvaja ja närvisüsteem

1. Kasvaja levik närvisüsteemi (metastaatiline või otsene levik = neoplastiline).
2. Mittemetastaatilised komplikatsioonid = paraneoplastilised sündroomid

Paraneoplastilised neuroloogilised sündroomid (PNS): definitsioon

Sündroom, mille korral teatud kasvaja avaldab närvisüsteemile spetsiifilist toimet, mis ei ole seotud otseselt kasvaja massi või metastaasiga - so. kasvaja kaugmõju.

Tekkeaeg

- Enne või pärast kasvaja diagnoosimist
- Nädalad - kuud - aastad enne kasvaja diagnoosi
 - 60-80% kuud – aastad enne
 - 20% *post mortem*

Kliiniline kulg

- Akuutne algus
- Alaäge algus: nädalate jooksul
- Võivad teatud perioodiks stabiliseeruda
- Võivad taanduda spontaanselt

Paraneoplastiliste sündroomide tähtsus

- Eelnevad vähi diagnoosile
- Raske haigestumus ja suremus
- Mõned võivad olla ravitavad
- Vihjavad unikaalsele "onkoneuronaalsele" seosele
- Diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse palju sagedamini kui muud sündroomid

NS kahjustus

- Peaaju/ajutüvi
- Väikeaju
- Seljaaju
- Perifeerne(sed) närv(id)
- Neuromuskulaarne sünap
- Lihas

Haigestumus

- Varieeruv - sõltub sündroomist ja kasvajast.
- Kerged neuromuskulaarsed häired sageli (nt. sensoorne neuropaatia, proksimaalne müopaatia)

Haigestumus

Spetsiifilised sündroomid – harva

- Lamberti-Eatoni sündroom (LEMS) 3% kopsu väikerakulise vähi korral
- PEM/PSN - 0,3% (kopsu väikerakulise vähi korral)
- PCD 0,1% - ovaariumi vähi korral

Kliiniliselt olulised sündroomid <1% patsientidest

Patogeneesi hüpoteesid

- Kasvaja poolt eritavad toksiinid :
Oppenheim 1888 a.: kasvaja poolt vabaneb toksiline aine.
Parathormoon – hüperkaltseemia
ACTH – Cushingi sündroom

Patogeneesi hüpoteesid

- Teatud aine tarbimine kasvaja poolt:
Denny-Brown 1948 a. - kasvajakasv ja NS võistlevad toitainete pärast
 - Glükoosi tarbimine intraabdominaalsete sarkoomide poolt - hüpoglükeemia
 - Väikesed kasvajakasv NS kahjustust tõenäoliselt siiski ei põhjusta

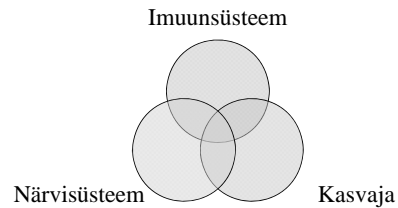
Patogeneesi hüpoteesid

- Oportunistlik infektsioon:
 - Immunosupressioon ravi tulemusel.
 - Teooria vasturääkiv:
Progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia tekib ka mittesupresseeritud haigetel.

Patogeneesi hüpoteesid

- Immunoloogilist reaktsiooni oletati 1951 a.: Russell Brain (*JNNP 14:59-75, 1951*)
- Posner et al. 1985 a.: paraneoplastilised antikehad neuromuskulaarse sünapsi vastu
- Hiljem on lisandunud antikehi ~ 1/aastas.

Immuunvastus sarnase antigeense molekuli e. epiitooibi vastu NS-s

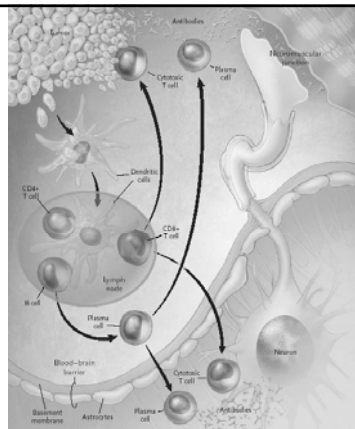


Ühised onkoneuronaalsed antigeenid teatud kasvajat ja KNS/ PNS osade vahel

Neuronaalse valgu ekspressioon tuumori poolt → immuunsüsteemi reaktsioon võõrvalgule.

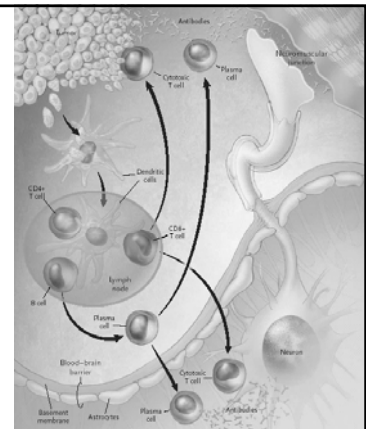
Apoptootiliste tuumorirakkude fagotsütoos → lümfisõlmedes akt. ag-spetsiifilised tsütotoksilised T-rakud ja B-rakud.

B-rakud küpsevad plasmarakudeks, mis produtseerivad ak-i.



Ak-d ründavad neuromuskulaarset sünapsit väljaspool HEB.

T- ja plasmarakud võivad ka HEB läbida ja rünnata neuroneid.



Autoimmuunteooria: tõestused

- Immuunsüsteem aeglustab kasvaja arengut → neurol sündr. püsib.
- AutoAK-d seerumis < liikvoris (intratekaalne produktsioon)
- Kasvaja ja NS elementide ümber põletikulised infiltraadid.
- "Loiud" ja väikesed kasvajakud
- Infiltratsioon põletikurakkude poolt → vahel kasvaja remissioon.

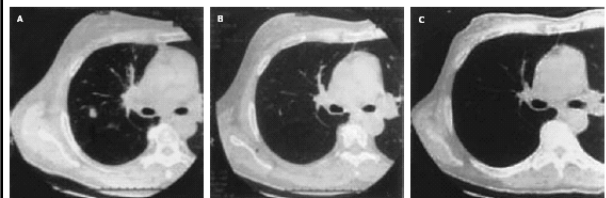
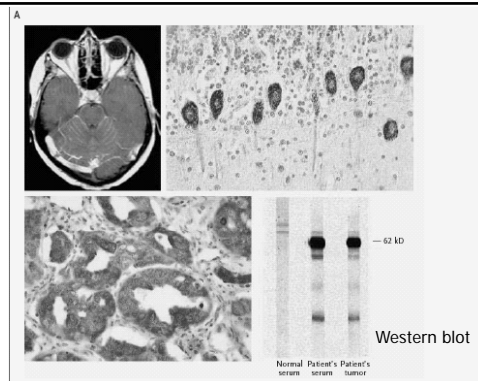


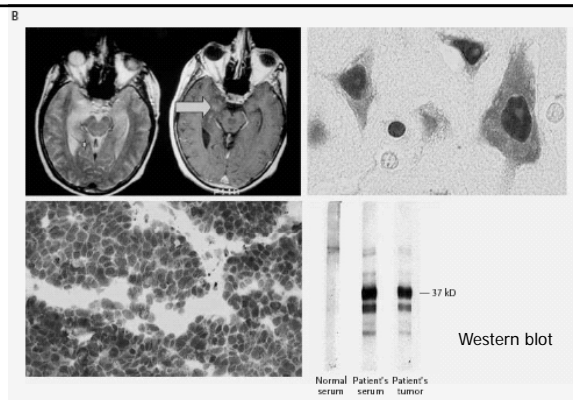
Figure 3. Spontaneous Regression of Lung Lesions in a Patient with Encephalomyelitis and Anti-Hu Antibodies. The computed tomographic (CT) scan in Panel A shows a lung mass with hilar and mediastinal adenopathy. During the course of the workup, sensory loss and cerebellar signs developed and anti-Hu antibodies were found in the serum. A second CT scan, obtained before any treatment was administered (Panel B), shows partial resolution of the lung lesion and the adenopathy. A right-upper-lobe lobectomy yielded only fibrous tissue and inflammation. The adenopathy then resolved without further treatment (Panel C). The patient's clinical symptoms also began to improve, and she was left with only mild cerebellar signs. This case is described as Case 1 in Byrne et al.⁶⁹ Scans courtesy of Dr. Thomas Byrne.

Autoimmuunteooria

- Ak-de süntees intratekaalsel, kuid:
 - Tõestatud roll patogeneesis ainult neil, mis pinnaantigeenide vastu (nt. MG, LEMS).
 - Enamik ag tsütoplasmas (anti-Yo) või tuumas (anti-Hu, anti-Ri) – nende osa patogeneesis pole tõestatud.
 - Hodgkini lümfoom: tõenäoliselt autoimmuunreaktsioon ja/või oportunistlik infektsiooniga



Pantserebellaarne düsfunktsioon ja ovaariumi vähk



Sensoorne neuronopaatia ja mäluhäired + väikerakuline kopsuvähk

Diagnoos

- Kliiniline leid
- Anti-neuronaalsed antikehad
- MRT
- PET

Sümptomid

- Atüüpilised
 - Sageli psühhiaatrilised
 - Sageli fluktrueeruvad
- Mõelda PNS-le, kui ebaselge etioloogia.

Klassikalised paraneoplastilised sündroomid – seotud sageli kasvajalise haigusega

- Entsefalomieliit
- Limbine entsefaliit
- Lamberti-Eatoni müasteeniline sündroom
- Subakuutne tserebellaarne degeneratsioon
- Subakuutne sensoorne neuronopaatia
- Dermatomiiosiit

Sündroomid, mis on suurema levimusega, kuid seos kasvajaga juhuslik

- **Kesknärvisüsteem**
- Ajutüve entsefaliit
- Jäiga-inimese sündroom
- Paraneoplastilised optilise süsteemiga seotud sündroomid
- Motoneuroni kahjustussündroomid
 - Subakuutne motoorne neuropaatia
 - Muud motoneuronite kahjustussündroomid
- **Perifeerne närvisüsteem**
- Akuutne sensomotoorne neuropaatia
- Krooniline sensomotoorne neuropaatia
- Subakuutne autonoomne neuropaatia
- Paraneoplastiline perifeerse närvi vaskuliit
- **Neuromuskulaarne sünapts ja lihas**
- Myasthenia gravis
- Neuromyotonia
- Akuutne nekrotiseeriv müopaatia
- Kahhektiline müopaatia

Nn. hästi kirjeldatud antikehad. Tugev seos kasvajaga

Anti-Hu (ANNA-1)

Entsefalomüeliit, limbiline entsefaliit, sensoorne neuronopaatia, subakuutne tserebellaarne degeneratsioon, autonoomne neuropaatia (väikerakuline kopsuvähk, neuroblastoom, prostata)

Anti-Yo (PCA-1)

Subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (ovaarium, rind)

Anti-CV2 (CRMP5)

Encephalomyelitis, korea, limbiline entsefaliit, sensoorne neuronopaatia, sensomotoorne neuropaatia, n. opticus neuroit, subakuutne tserebellaarne degeneratsioon, autonoomne neuropaatia (väikerakuline kopsuvähk, tümoom)

Anti-Ri (ANNA-2)

Opsoclonus-myooclonus, ajutüve entsefaliit (rind, SCLC)

Anti-Ma2 (Ta)

Limbiline/dientsefaalne/ajutüve entsefaliit, subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (testis, kops)

Anti-amfifisiin

Jäiga inimese sündroom, entsefalomüeliit, subakuutne sensoorne neuronopaatia, sensomotoorne neuropaatia (rind, väikerakuline kopsuvähk)

Anti-rekoveriin

Vähiga seotud retinopaatia (väikerakuline kopsuvähk)

Nn. osaliselt kirjeldatud antikehad

Antigeen ei ole lõplikult täpsustatud või on kirjeldatud üksikute uurijate poolt või mõnedel üksikutel haigetel

Anti-Tr (PCA-Tr)

Subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (Hodgkini tüvi)

ANNA-3

Entsefalomüeliit, subakuutne sensoorne neuronopaatia (väikerakuline kopsuvähk)

PCA-2

Entsefalomüeliit, subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (väikerakuline kopsuvähk)

Anti-Zic4

Subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (väikerakuline kopsuvähk)

Anti-mGluR1

Subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (Hodgkini tüvi)

Antikehad, mida leitakse mitte ainult kasvajalise haiguse korral

Anti-VGCC

LEMS, subakuutne tserebellaarne degeneratsioon (väikerakuline kopsuvähk)

Anti-AchR

Myasthenia gravis (tümoom)

Anti-nAChR

Subakuutne autonoomne neuropaatia (väikerakuline kopsuvähk)

Anti-VGKC

Limbiline entsefaliit, neuromüotonia (tümoom, väikerakuline kopsuvähk)

Antikehad

AK-d ei ole sageli otseselt närviraku kahjustusega seotud, pigem nn. autoimmuunreaktsiooni markeriteks:

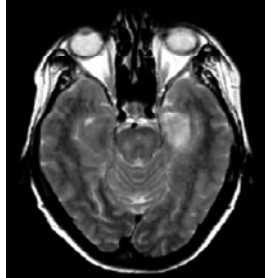
nt. anti-Hu or anti-Yo AK-d in-vitro kahjustust ei põhjusta

Diagnoos: antikehad olemas

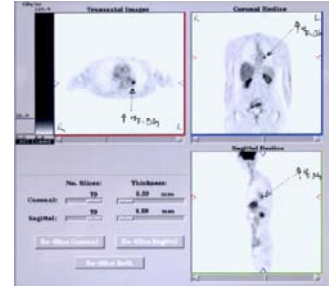
- MRT või KT rindkerest
- Liikvor: pleotsütoos, intratekaalne IgG süntees, oligoklonaalsed ak-d
- Endokrinoloogiline uuring
- Hüübivusnäitajad
- Elektrofisioloogia
- Kõhuõone uuring, mammograafia
- Fluoriin-18 (F-18) fluorodokstiglikoos (FDG-PET) uuring

Kui testid neg, korrata 3-6 k intervalliga 2-3 aasta jooksul.

MRT – anti-Hu limbiline entsefaliit



FDG-PET uuring



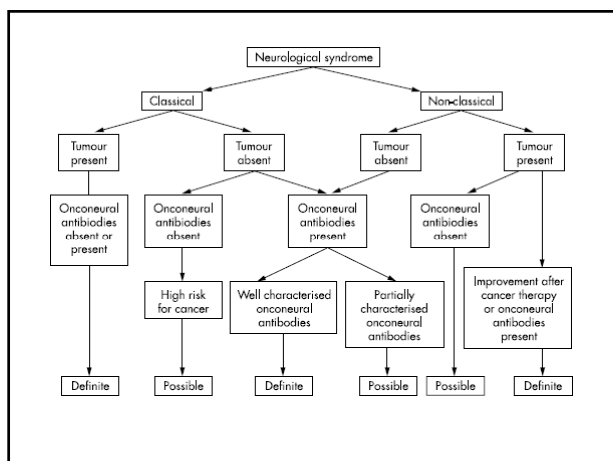
Diagnoos: antikehi ei ole

- Muu etioloogia välja lülitada
- Alati mõelda, kas pole tegemist ravi tüsistustega või tumori metastaasidega.
- PNS kahtlus jääb - otsida edasi!

Kasvajad, mis sagedamini seotud paraneoplastiliste sündroomidega

- Väikerakuline kopsuvähk
- Neuroblastoom (lastel)
- Rinnavähk
- Ovaariumi kartsinoom
- Kopsuvähk (mitte väikerakuline)
- Hodgkini lümfoom
- Tuumoom

Üks kasvaja võib põhjustada erinevaid sündroome



Patsiendi käsitus

1. Kas sündroom on paraneoplastiline;
2. Mis kasvajaga on tegemist;
3. Kasvaja ravi;
4. Närviraku kahjustust põhjustava autoimmuunreaktsiooni ravi

Ravi

- Enamus pole ravitavad, kulg sõltub kasvaja kulust
- Väga harva taanduvad spontaanselt
- Mõnikord taanduvad koos kasvaja raviga (nt. neuroblastoom lastel)

Ravi

- Ravile alluvad: nt. LEMS, dermatomüosiit, kartsinoidne müopaatia, opsokloonus-müokloonus, MG
- Ravivõimalused (ebaselge):
 - iv immuunglobuliinid
 - Immuunsupressioon
 - Plasmaferees
 - Glükokortikoidid

Prognosis: küsimused

- LEMS ja MG reageerivad immuunsupressioonile ja kasvaja ravile hästi.
 - Neuron ei ole hävinud?
- Halvem prognoos: entsefalomüeliit, PCD
 - Neuronid hävinud? Subakuutne algus, mistõttu ravi hilineb?
 - Tõestus: tuumor küll eemaldatud, kuid raske neuroloogiline defitsiit püsib.

Prognosis: küsimused

- Vahel ebaselge, kas allus ravile või spont. remissioon
- Kas immuunsupressioon stimuleerib kasvaja arengut?
- PNS –ga seotud tuumoritel parem prognoos kui ilma.
 - Kas saaks ravida kasvajat ilma NS kahjustamata?