

Zmiany elektroencefalograficzne i potencjałów wywołanych w neurologicznych zespołach paranowotworowych

Maria Ejma, Konstanty Gurański

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Autorzy, na podstawie bogatego piśmiennictwa oraz własnych obserwacji, przedstawili dane dotyczące czynności bioelektrycznej mózgu w neurologicznych zespołach paranowotworowych (PNS, *paraneoplastic neurological syndromes*). U niektórych chorych z PNS wynik badania elektroencefalograficznego (EEG) był prawidłowy. Zmieniony zapis opisywano najczęściej w limbicznym zapaleniu mózgu, jednak nieprawidłowości rejestrowano również w innych zespołach. Zmiany w EEG miały różny stopień nasilenia (od niewielkiego do ciężkiego), występowały w postaci spowolnienia lub napadowych potencjałów drgawkowych, w sposób rozlany lub ogniskowy, zarówno w okresie czuwania jak i snu nocnego. Nie były charakterystyczne, jednak badanie EEG okazało się pomocne w diagnostyce niektórych PNS, a niekiedy przydatne w monitorowaniu procesu nowotworowego.

Autorzy sugerują zaplanowanie i przeprowadzenie szerszych badań czynności bioelektrycznej mózgu u chorych z nowotworem narządów wewnętrznych, w tym z zespołami paranowotworowymi.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 181–189

Słowa kluczowe: neurologiczne zespoły paranowotworowe, elektroencefalografia

Wstęp

Elektrofizjologiczna diagnostyka neurologicznych zespołów paranowotworowych (PNS, *paraneoplastic neurological syndromes*) obejmuje najczęściej ocenę obwodowego układu nerwowego. Dane dotyczące czynności bioelektrycznej mózgowia w chorobach nowotworowych są ograniczone i pochodzą głównie z opisów pojedynczych przypadków. Najczęściej można znaleźć doniesienia o zmianach elektroencefalograficznych (EEG) w paranowotworowym zapaleniu mózgu (głównie limbicznym zapaleniu mózgu [LE, *limbic encephalitis*]). W tych przypadkach EEG należy do podstawowych badań diagnostycznych, ponieważ jednym z osiowych objawów schorzenia jest padaczka.

Napady padaczkowe występują u 13% chorych z procesem nowotworowym narządów wewnętrznych, co stanowi około 5% wszystkich neurologicznych objawów [1]. W połowie przypadków są wynikiem przerzutów guza do mózgu, w większości pozostałych — następstwem zaburzeń metabolicznych. U chorych z procesem nowotworowym, u których wystąpił udar, drgawki obserwowano w około 8% przypadków. Napady padaczkowe mogą mieć także podłoże jatrogenne, związane z napromienianiem lub cytotoksyczną chemioterapią, głównie stosowaniem: cisplatyny, busulfanu, chlorambucylu, 5-fluorouracylu, metotreksatu, interferonu α , cyklosporyny A, rzadziej innych leków. Mogą też być objawem zespołu paranowotworowego, najczęściej LE, obejmującego procesem chorobowym struktur limbicznych — zakręt hipokampa, róg Amona, ciało migdałowate.

Adres do korespondencji: dr med. Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii AM

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

e-mail: mejma@interia.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 181–189

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2008 Via Medica

Limbiczne zapalenie mózgu

Uszkodzenie struktur limbicznych jest typowe dla zapalenia wywołanego wirusem *Herpes simplex*, encefalopatii Wernickego, powikłań neurologicznych w układowym toczniu rumieniowatym oraz niektórych chorób nowotworowych zlokalizowanych poza układem nerwowym [2]. W obrazie klinicznym LE dominują zaburzenia pamięci, zmiany psychiczne oraz napady padaczkowe. Zazwyczaj są to nawracające, oporne na leczenie, napady częściowe złożone, rzadziej — uogólnione napady drgawkowe, a także drgawkowy lub bezdrgawkowy stan padaczkowy [3–5]. Według opinii Ahern i wsp. [6] drgawki rzadko poprzedzają inne objawy neurologiczne PNS. Mogą się jednak pojawić w ciągu 3 lat przed wykryciem guza, który niekiedy jest znajdowany dopiero w badaniu pośmiertnym [3, 6]. W obserwacji Gultekin i wsp. [7] napady padaczkowe w 12% przypadków były jednym z pierwszych objawów LE, a w dalszym przebiegu choroby występowały u około połowy pacjentów.

Limbiczne zapalenie mózgu najczęściej rozwija się w przebiegu drobnokomórkowego raka płuc (SCLC, *small cell lung carcinoma*) oraz raka jądra, dlatego najczęściej doniesień dotyczących zmian EEG dotyczy chorych, u których rozpoznano ten typ nowotworu [2, 4, 6, 8–15]. Mniej liczne obserwacje zmian czynności bioelektrycznej mózgu poczyniono u chorych z grasiczakiem, rakiem piersi, nerki, jelita grubego, rakowiakiem oraz ziarnicą [2, 4, 16–24].

Zmiany zapisu elektroencefalograficznego w PNS nie są dla tych schorzeń typowe ani patognomiczne. U niektórych chorych z LE zapis jest prawidłowy, nawet w przypadkach, w których klinicznie obserwuje się drgawki [21, 22, 25]. U pozostałych rejestrowane zmiany często są niespecyficzne [13, 15, 24, 26]. Opisywano epizodyczne fale wolne, fale wolne współwystępujące z trójfazowymi falami delta (u chorego z mnogimi przerzutami nowotworu do wątroby) oraz uogólnioną czynność wolną, która pojawiała się okresowo lub w sposób ciągły [12, 17, 19, 23–25]. Niekiedy spowolnienie miało charakter ogniskowy (np. wyładowania fal theta w okolicy czołowo-skroniowej) lub przeważało w pewnych okolicach (np. na tle czynności podstawowej 7 Hz, okresowo występowały fale wolne theta-delta [3–4 Hz] w okolicach skroniowo-potylicznych) [2, 9, 27]. Obserwowano również napadowe fale wolne o wysokiej amplitudzie [28]. Potencjały drgawkowe, najczęściej ogniskowe, rejestrowano zarówno u chorych z klinicznymi napadami padaczkowymi (również w okresie międzynapadowym),

jak i bez takich napadów [4–8, 11, 14, 16, 20, 25]. Nieprawidłowy zapis EEG obserwowano również u chorych z prawidłowymi wynikami badań obrazowych (tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego [MRI, *magnetic resonance imaging*]) [5, 6, 11]. U niektórych pacjentów z LE zmiany elektroencefalograficzne miały charakter wieloogniskowy — pochodziły z dwóch lub trzech niezależnych ognisk uszkodzenia [3, 10, 29]. Zmiany takie określa się jako „okresowe, zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne” (PLED, *periodic lateralizes epileptiform discharge*). Typowo składają się z okresowych lub prawie okresowych padaczkopodobnych kompleksów, umiejscowionych jednostronnie, ogniskowo — w jednej półkuli lub w jednym obszarze danej półkuli mózgu. Dwa ogniska wyładowań — niezależnych i asynchronicznych — są określane jako *bilateral independent PLED*. Trzy lub więcej ognisk PLED stwierdza się wyjątkowo rzadko. Zazwyczaj zmiany takie rejestruje się w przebiegu ostro lub podostro przebiegającego procesu chorobowego (naczyniowego, zapalnego, toksycznego, metabolicznego), któremu często towarzyszy śpiączka. Świadczą o poważnym, rozlanym lub wieloogniskowym uszkodzeniu mózgowia i są obarczone wysokim ryzykiem śmiertelności. Niekiedy jednak mogą występować również u chorych bez klinicznych objawów padaczki oraz z prawidłowym obrazem mózgowia w badaniu MRI [30].

U niektórych pacjentów z chorobą nowotworową poza układem nerwowym obserwowano niekorzystny rokowniczo, bezdrgawkowy stan padaczkowy (SE, *status epilepticus*), który rozwinął się mimo wykluczenia ognisk przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaburzeń metabolicznych oraz ostrego udaru [31]. W tych przypadkach obraz kliniczny obejmował zmęczenie, stupor lub śpiączkę, natomiast w EEG rejestrowano uogólnione, ciągłe zmiany napadowe. Zaburzenia świadomości ustępowały, a w zapisie EEG obserwowano poprawę po włączeniu leków przeciwdrgawkowych. Stan padaczkowy może być również jednym z pierwszych objawów LE. Do jego rozwoju może także dojść w przebiegu choroby. Espay i wsp. [32] opisali bezdrgawkowy SE w przebiegu limbicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-Hu, który w ciągu 6 tygodni doprowadził do zgonu. Choroba rozpoczęła się zmianami zachowania, dezorientacją, zaburzeniami chodu oraz nasilonymi zaburzeniami pamięci świeżej. Badanie EEG wykonane 16. dnia od zachorowania wykazało rzekomookresowe wyładowania zespołów iglica-fala wolna, głównie w prawej okolicy czołowo-

-skroniowej, kolejne (po tygodniu) — uogólnienie się potencjałów drgawkowych z zajęciem drugiej półkuli. W obrazach MRI nie stwierdzono nieprawidłowości. Mimo podania acyklowiru i dużych dawek leków przeciwdrgawkowych w EEG obserwowano prawie ciągłą obecność fal ostrych na tle rozlanej, słabo zorganizowanej czynności podstawowej. Dodatkowe dawki fenobarbitalu, walproatu i lorazepamu zmniejszyły, ale nie spowodowały ustąpienia czynności napadowej, szczególnie w prawej okolicy czołowo-skroniowej. Jacobs i wsp. [33] opisali podobny SE o niekorzystnym przebiegu, którego przyczyną był mały, słabo zróżnicowany guz śródpiersia, ze współistniejącymi przeciwciałami anti-Hu. W tym przypadku pierwsze trzy zapisy EEG wykazały spowolnienie w obu okolicach czołowych, kolejne — prawie stałą obecność iglic i fal ostrych w lewej półkuli, następne — zmiany dwuogniskowe w postaci iglic, w prawej i lewej okolicy skroniowej. Obserwowane kliniczne drgawki i elektrofizjologiczne wyładowania ustąpiły dopiero po ogólnym znieczuleniu disoprofolem. W kolejnych dniach czynność podstawowa EEG była płaska, a na jej tle ponownie pojawiły się obustronne iglice. W innych trzech przypadkach SE w przebiegu limbicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-Hu stwierdzano: 1) okresowe jednostronne wyładowania potencjałów drgawkowych, 2) rozlane spowolnienie czynności bioelektrycznej mózgu, 3) skroniowe fale ostre i okresowe spowolnienie [34–37].

Tematem nielicznych doniesień było porównanie zmian EEG i napadów padaczkowych w większych liczebnie grupach chorych. Gutrecht i wsp. [38], na podstawie piśmiennictwa, przeanalizowali dane kliniczne dotyczące 56 chorych z LE. U 25 chorych obserwowano napady drgawkowe w przebiegu choroby; u 10 — uogólnione, u 6 — częściowe złożone, u 3 — częściowe proste. U jednego chorego rozwinął się SE, natomiast występowanie organicznych napadów drgawkowych u kolejnych 9 chorych nie było pewne. W 7 przypadkach brak dostatecznych danych uniemożliwił przeprowadzenie klasyfikacji. U niektórych chorych zaobserwowano więcej niż jeden typ drgawek. Dane dotyczące EEG były znane w 20 z 25 analizowanych przypadków: u 2 chorych czynność bioelektryczna mózgu była prawidłowa, u 14 stwierdzono zmiany ogniskowe, a u 4 — uogólnione. Alamowitch [25] przedstawił 16 chorych z LE i SCLC. W tej grupie w 8 przypadkach stwierdzono wyładowania potencjałów drgawkowych w jednym lub obu płatach skroniowych, w 7 przypadkach — uogólnione fale wolne,

a w jednym — prawidłowy zapis EEG. Lawn i wsp. [30] opisali 24 chorych z LE, w tym u 22 wykonano badanie EEG. Kliniczne napady drgawkowe obserwowano w 58% przypadków. U wszystkich chorych zapis EEG był nieprawidłowy; u 7 stwierdzono ogniskowe spowolnienie (u 6 — w okolicy skroniowej, u 1 — w obrębie całej półkuli), u 12 — uogólnione spowolnienie, u 11 — ogniskową czynność padaczkową w płatach skroniowych (u wszystkich obserwowano napady drgawkowe). U pacjentów z uogólnionym spowolnieniem czynności bioelektrycznej mózgu zazwyczaj stwierdzano szersze zajęcie OUN w obrazie klinicznym oraz w MRI niż u osób ze spowolnieniem ogniskowym. Spośród 11 chorych z potencjałami drgawkowymi u 3 zarejestrowano PLED. U 2 chorych, mimo prawidłowego wyniku MRI, stwierdzono uogólnione, niespecyficzne spowolnienie czynności podstawowej mózgu. Zaobserwowano również, że uszkodzenie płatów skroniowych widoczne w MRI było podobne u chorych z klinicznymi drgawkami oraz bez drgawek. U 8 pacjentów przeprowadzono kolejne badania EEG w różnych odstępach czasu od początkowej rejestracji (2 dni do 6 miesięcy). U wszystkich utrzymywały się stwierdzone wcześniej nieprawidłowości. W dostępnej literaturze istnieją jednak doniesienia, z których wynika, że zmiany EEG uległy normalizacji po leczeniu przeciwnowotworowym [5, 39].

Ewolucję zmian EEG w przebiegu LE opisywano również na podstawie obserwacji pojedynczych chorych. U pacjenta z dwoma rodzajami guza — zróżnicowanym potworniakiem oraz nasieniakiem — objawy LE rozwijały się w ciągu 19 miesięcy [27]. W tym okresie badanie EEG wykonano 6-krotnie. Początkowo zapis był prawidłowy, po 4 miesiącach stwierdzono sporadyczne, obustronne fale theta 7 Hz, po miesiącu zapis ponownie był prawidłowy, w kolejnych miesiącach rejestrowano: napadowe, ostre fale wolne w lewej okolicy czołowo-skroniowej, a następnie — sporadyczne ogniskowe fale theta 6 Hz (bez zmian napadowych) w lewej okolicy czołowo-skroniowej. Po roku ogniskowe fale theta 4 Hz pojawiały się sporadycznie po prowokacji hiperwentylacją w lewej okolicy skroniowej.

Leyhe i wsp. [40] opisali drugi przypadek LE w przebiegu dwóch odmiennych rodzajów guza nowotworowego — raka prostaty oraz gruczolakoraka jelita ślepego. Początkowo czynność bioelektryczna mózgu chorego była prawidłowa, z wyjątkiem zarejestrowanego jednorazowo epizodu napadowej dysrytmii. Mimo całkowitego operacyjnego usunięcia raka prostaty u chorego nasilały się zaburzenia

poznawcze, a w EEG pojawiły się fale wolne w prawej okolicy skroniowej. Dopiero badanie metodą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z użyciem fluorodeзокsyglukozy (FDG, *fludeoxyglucose*) wykazało obecność drugiego guza. Po ponownym zabiegu operacyjnym stan kliniczny chorego poprawił się, zniknęły również stwierdzane wcześniej przeciwciała anty-Ma.

W LE mogą być produkowane różne przeciwciała przeciwko antygenom onkoneuronalnym — najczęściej anty-Hu, anty-Ma/Ta, anty-Ri, anty-CV2/CRMP5 i przeciw amfifizynie [27, 40]. Jak wynika z wcześniej przedstawionych doniesień, zachorowania, którym towarzyszyły przeciwciała anty-Hu, często miały niepomysłny przebieg, związany z rozwojem SE i zgonem. Rokowniczo korzystne jest natomiast zapalenie przebiegające z przeciwciałami przeciwko: bramkowanym napięciom kanałom potasowym (VGKC, *anti-voltage-gate potassium channel*), przeciwko tak zwanym nowym antygenom błony komórkowej (nCMAG, *novel cell-membrane antigen*), reagującym szczególnie z neuropilem hipokampa, oraz przeciwko receptorowi N-metylo-D-asparagianu (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) [41–43]. Zapalenia te również mogą mieć ciężki przebieg, powikłany znacznie obniżonym stężeniem sodu we krwi, zaburzeniami oddychania, szybko pojawiającymi się zaburzeniami świadomości oraz SE. Jednak w tych przypadkach leczenie onkologiczne (usunięcie guza, chemioterapia, napromienianie) oraz immunologiczne (duże dawki steroidów, plazmaferaza, immunoglobuliny) mogą spowodować poprawę stanu zdrowia z normalizacją zapisu EEG i obniżeniem miana przeciwciał [3]. W wymienionych zespołach opisywano przeważnie rozległą nieregularną czynność wolną bez zmian ogniskowych i potencjałów drgawkowych, a niekiedy rozlaną ciągłą czynność fal theta i delta, na tle której w obu okolicach czołowych występowały napadowe fale ostre [3, 5]. W wielokrotnie powtarzanych badaniach EEG u 7 chorych z LE, przeciwciałami antyneuropil i klinicznymi napadami padaczkowymi w 5 przypadkach stwierdzono rozlane spowolnienie czynności bioelektrycznej mózgu, bez zmian napadowych i potencjałów drgawkowych, jedynie w 2 — czynność padaczkową, w obu w lewej okolicy skroniowej [44]. W tej grupie u 3 chorych występowały uogólnione napady drgawkowe toniczno-kloniczne, u 2 — napady częściowe złożone, u jednego — ogniskowe napady ruchowe.

Zmiany czynności bioelektrycznej mózgowia uwzględniono, opisując mnogie lub nawracające

PNS w przebiegu grasiczaka. Buckley i wsp. [17] przedstawili przypadek chorej, u której 4 lata po rozpoznaniu miasteni ujawnił się inwazyjny grasiczak, a 6 lat później — LE z przeciwciałami anty-VGKC. W tym przypadku zapis EEG był niespecyficzny, wykazywał epizodyczne fale wolne, bez zmian ogniskowych i napadowych. Okita i wsp. [45] obserwowali chorą po zabiegu operacyjnym i napromienianiu grasiczaka, u której 2-krotnie, w rocznym odstępie, rozwinęło się LE. Biopsja mózgu potwierdziła zmiany zapalne z aktywacją mikrogleju i obecnością nacieków komórek T. Słuchowe pniowe (BAEP, *brainstem auditory evoked potential*) i somatosensoryczne (SSEP, *somatosensory evoked potential*) potencjały wywołane były prawidłowe. Czynność podstawowa EEG składała się z rozlanych fal wolnych, na tle których w środkowej części lewej okolicy skroniowej zarejestrowano ognisko potencjałów drgawkowych. U kolejnego chorego z grasiczakiem jako pierwsze rozwinęło się LE z uogólnionymi napadami drgawkowymi i ciężkim uszkodzeniem pamięci świeżej [18]. W EEG stwierdzono wówczas czynność podstawową theta z falami ostrymi w obu okolicach skroniowych. Po chemioterapii, zastosowaniu steroidów, operacji i napromienianiu stan chorego poprawił się. Po około 7 miesiącach pacjent zaczął odczuwać bolesne kurcze mięśni i fasykulację. W badaniu neurologicznym stwierdzano: stałe, uogólnione skurcze mięśni, nadmierną potliwość, brak odruchów kolanowych; w elektromiografii (EMG, *electromyography*) — cechy neuromiotonii. Po zastosowaniu plazmaferazy i prednizolonu ponownie uzyskano poprawę, jednak po około 5 miesiącach u chorego pojawiło się opadanie powiek i osłabienie mięśni dosiebnych kończyn. Wykazano obecność przeciwciał anty-AChR (których 2-krotnie nie stwierdzano przy uprzednich zachorowaniach), a badanie EMG potwierdziło rozpoznanie miasteni.

Czynność bioelektryczną mózgowia opisywano również w innych, poza limbicznym, paranowotworowych zapaleniach układu nerwowego. W zapaleniu pnia mózgu i raku piersi stwierdzano rozlane fale wolne [23]. U chorego z SCLC i zapaleniem prążkowie, potwierdzonym w badaniu MRI, zmiany EEG były niespecyficzne, bez czynności drgawkowej [13]. U 2 chorych z SCLC, zapaleniem mózgu i rdzenia, zajęciem zwojów korzeni tylnych rdzenia oraz neurogennym zanikiem mięśni stwierdzano zwolnienie czynności podstawowej, na tle której nieregularnie występowały fale wolne 2–4 Hz [9]. Byrne [46] opisał 2 przypadki sponta-

nicznej poprawy SCLC oraz zapalenia mózgu i rdzenia z towarzyszącymi przeciwciałami anti-Hu. U jednej z chorych EEG wykazało obustronne rozlane spowolnienie bez napadowej czynności padaczkowej.

Paranowotworowe porażenie nadjądrowe

Paranowotworowe zespoły parkinsonowskie są wyjątkowo rzadkie. Dotychczas opisano je w przebiegu szpiczaka, raka piersi oraz raka oskrzela [47–50]. U chorej z rakiem piersi zarejestrowano prawidłowy zapis EEG, w pozostałych przypadkach zmiany EEG nie były duże — polegały na nieznacznym lub umiarkowanym spowolnieniu czynności podstawowej mózgu. Ostatnio Tan i wsp. [15] opisali chorego z chłoniakiem B-komórkowym oraz paranowotworowym porażeniem nadjądrowym, u którego w EEG również wykazano nieznaczne spowolnienie czynności podstawowej.

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku

W części przypadków paranowotworowego zwyrodnienia mózdzku (PCD, *paraneoplastic cerebellar degeneration*) zapis EEG był prawidłowy. Dotyczyło to 3 chorych z ziarnicą i jednego z SCLC [51–54]. U drugiego chorego z SCLC i szybko narastającymi objawami mózdkowymi stwierdzono niespecyficzne zmiany czynności bioelektrycznej mózgu. Stan neurologiczny pacjenta uległ normalizacji po operacyjnym usunięciu guza.

W przebiegu PCD oraz gruczolakoraka żołądka opisywano napadowe, nieregularne fale wolne i ostre — głównie w okolicach czołowo-skroniowych; w przebiegu gruczolakoraka piersi — nieznaczne, uogólnione spowolnienie czynności podstawowej, a w przebiegu gruczolakoraka jajnika — nieznaczne zmiany w postaci fal theta w lewej okolicy skroniowej [55–57]. Leczenie onkologiczne (zabieg operacyjny, chemioterapia) spowodowały stabilizację stanu neurologicznego chorych z gruczolakorakiem żołądka i piersi (w tym przypadku stosowano również plazmaferezę). U pacjentki z rakiem jajnika dopiero zastosowanie plazmaferezy przyniosło szybkie, choć częściowe, wycofanie się objawów mózdkowych.

Dwukrotne badanie EEG wykonano u chorego z PCD i gruczolakorakiem płuca [3]. Przebieg choroby był niepomyślny i guz znaleziono dopiero w badaniu pośmiertnym. W EEG początkowo obserwowano uogólnione fale wolne o wysokiej amplitudzie, w drugim badaniu — uogólnioną czynność delta i theta z grupami fal delta w okolicach czołowych.

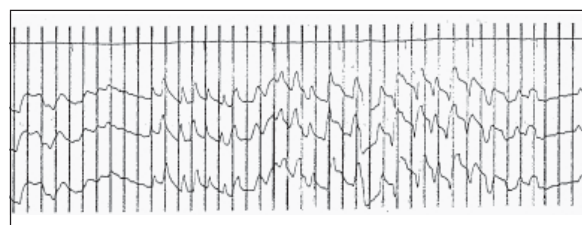
Zespół opsoklonii–mioklonii

Zespół opsoklonii–mioklonii (OMS, *opsoclonus–myoclonus syndrome*) charakteryzuje się szybkimi, nieregularnymi ruchami gałek ocznych, tułowia i kończyn oraz niezbornością. Często towarzyszą mu dodatkowe objawy, świadczące o uszkodzeniu pnia mózgu. Choroba ma podostry początek i zwykle zmienny przebieg. W części przypadków obserwuje się samoistne ustępowanie objawów. Zespół opsoklonii–mioklonii może się rozwinąć bez związku z chorobą nowotworową lub w przebiegu nerwiaka płodowego (*neuroblastoma*) u dzieci oraz raka płuc, piersi, grasicy, tarczycy lub narządu rodowego — u dorosłych [58–64].

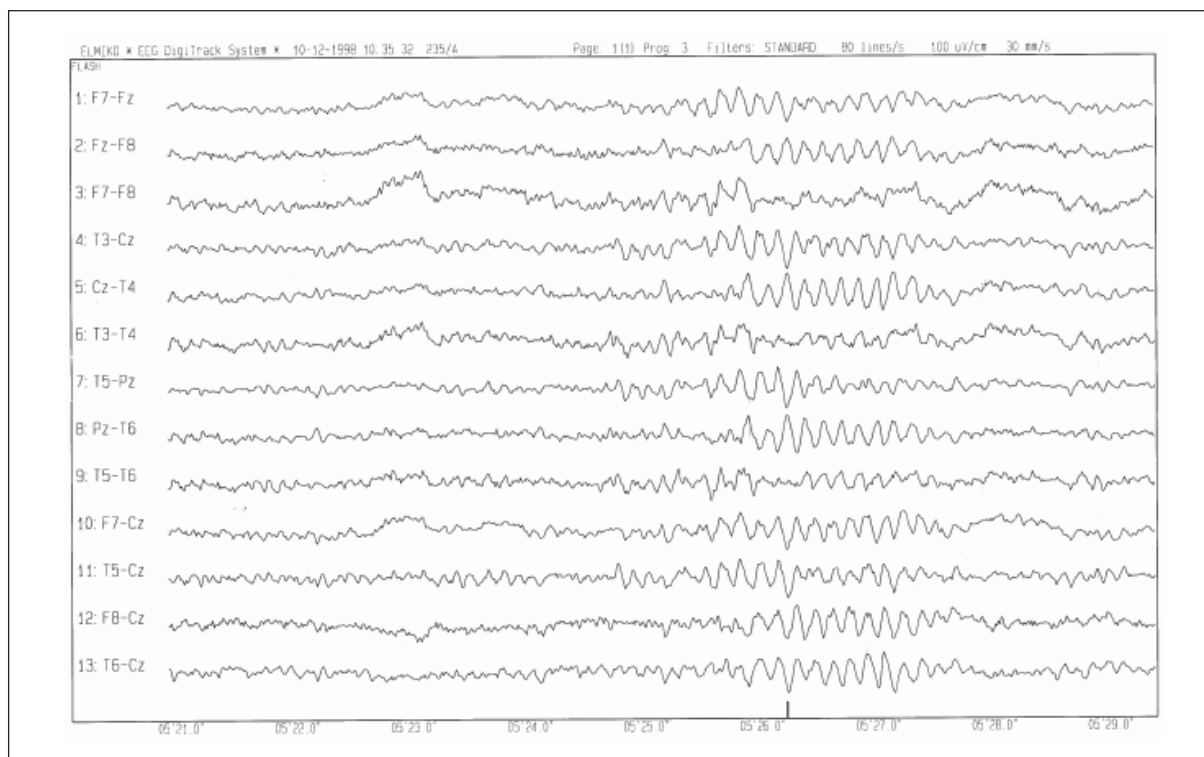
Prawidłową czynność bioelektryczną mózgu zarejestrowano u chorych z OMS oraz rakiem jajnika, grasicy i rakiem naskórkowym płuca [59, 63, 64]. Hersh [60] obserwował chorą z SCLC, przeciwciałami anti-Hu, zespołem mózdkowym oraz narastającymi zaburzeniami świadomości. W EEG wykazano rozlane spowolnienie w postaci fal theta oraz fale ostre obustronnie, w okolicach skroniowych. Przypadek ten jest podobny do przypadku obserwowanego przez autorów niniejszej pracy. U 62-letniego chorego z SCLC po 2 latach od zachorowania pojawiły się objawy zespołu mózdkowego i polineuropatii, a następnie opsoklonie (ryc. 1) i mioklonie [65]. W badaniu EEG autorzy stwierdzali spowolnienie czynności podstawowej z napadowo występującymi grupami fal theta, obustronnie, z przewagą po lewej stronie (ryc. 2). Kontrolny zapis wykazał pogorszenie — obustronnie występowały uogólnione wyładowania napadowe fal delta i fal ostrych o wysokiej amplitudzie (ryc. 3).

Neuromiotonia

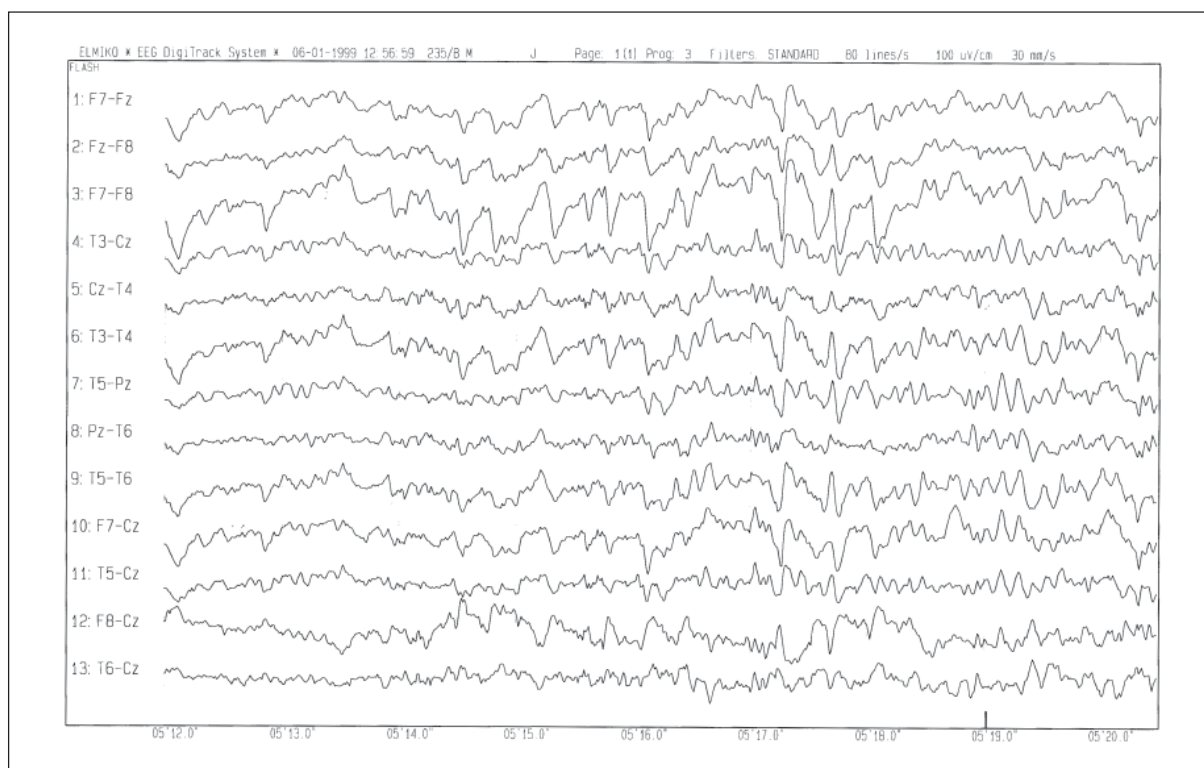
Paranowotworowa neuromiotonia może się rozwinąć w przebiegu SCLC, grasiczaka, szpiczaka



Rycina 1. Zapis elektronystagmograficzny u 62-letniego chorego z drobnokomórkowym rakiem płuc (SCLC, *small cell lung carcinoma*) oraz zespołem opsoklonii–mioklonii: napad oczopląsu w postaci wysokocięciowych (do 300 μ V) fal typu wahadłowego z miernie zaznaczonym ruchem w prawo; oczopląs wzrastał się i przedłużał przy próbach spozierania i fiksacji



Rycina 2. Zapis EEG u 62-letniego chorego z drobnokomórkowym rakiem płuc (SCLC, *small cell lung carcinoma*) oraz zespołem opsoklonii-mioklonii: spowolnienie czynności podstawowej z napadowo występującymi grupami fal theta obustronnie, z przewagą po lewej stronie



Rycina 3. Zapis EEG (badanie kontrolne — wykonane miesiąc później) u 62-letniego chorego z drobnokomórkowym rakiem płuc (SCLC, *small cell lung carcinoma*) oraz zespołem opsoklonii-mioklonii — progresja zmian; obustronne uogólnione napadowe wyładowania fal delta i fal ostrych o wysokiej amplitudzie

oraz choroby Hodgkina [66]. Badania EEG i ośrodkowy czas przewodzenia ruchowego, określane za pomocą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, prawdopodobnie są w tej chorobie prawidłowe [66]. Neuromiotonię połączoną z objawami uszkodzenia OUN określa się jako „zespół Morvana”. W zespole tym, obarczonym wysokim ryzykiem śmiertelności, dodatkowo obserwuje się zaburzenia wegetatywne (nadmierną potliwość, tachykardię), zmniejszenie masy ciała, uporczywą bezsenność (agrypię), zaburzenia nastroju, zachowania oraz halucynacje [67]. Paranowotworowy zespół Morvana był zazwyczaj rozpoznawany u chorych z grasiczakiem i przeciwciałami anti-VGKC. W przypadkach tych stwierdzano uogólnione spowolnienie czynności bioelektrycznej mózgu [68]. Liquori i wsp. [69] opisali chorego, u którego zespół Morvana rozwinął się w przebiegu gruczolakoraka płuca. W surowicy krwi chorego stwierdzono przeciwciała anti-VGKC. W leczeniu stosowano plazmaferezę, uzyskując zmniejszenie kurczów mięśni, potliwości i zaburzeń psychicznych oraz poprawę snu. Obserwacja za pomocą 24-godzinnej polisomnografii (wideo-PSG), wykonana przed plazmaferezami, wykazała brak cech charakterystycznych dla snu *non-REM* (wrzecion, zespołów K i fal delta). W EEG dominował stan czuwania lub niepełnego czuwania wymieszany z krótkim (trwającym < 1 min) atypowym snem REM. Stan niepełnego czuwania charakteryzował się czynnością theta 4–6 Hz wymieszaną z czynnością szybką. Zachowanie chorego zmieniało się od względnego spokoju, do gwałtownego pobudzenia z majaczeniem. Nieprawidłowe zachowania podczas nocy i dziennych drzemek występowały w czasie atypowego snu REM bez zwiótkowania mięśni. Po plazmaferezach wideo-PSG wykazało prawidłową czynność podstawową fal alfa oraz wyraźnie sprecyzowany elektroencefalograficzny wzór snu, reprezentowany przez stadium snu płytkiego, średnio 23% czasu trwania snu nocnego (norma 50%), z obecnością zespołów K i wrzecion snu. Krótkie epizody snu REM z atonią były częstsze i nie wiązały się z zaburzeniami zachowania.

Paranowotworowe zespoły neurologiczne należą do rzadkości, tym niemniej wzbudzają duże zainteresowanie zarówno klinicystów, jak i naukowców. Ścisły związek genezy PNS z odpowiedzią odpornościową skierowaną przeciw komórkom nowotworu wskazuje, że zrozumienie patomechanizmów ich powstania może się pośrednio przyczynić do rozwoju bardziej efektywnych metod leczenia onkologicznego. W swoim przebiegu

PNS imitują pierwotne schorzenia neurologiczne, co w przypadku nieujawnionej choroby nowotworowej może prowadzić do mylnych wniosków diagnostyczno-leczniczych. Poszerzanie wiedzy o przyczynach, objawach i przebiegu PNS ułatwi lekarzom praktykom szybkie ustalenie prawidłowego rozpoznania oraz wdrożenie postępowania korzystnego zarówno w zakresie zwalczania nowotworu, jak i choroby neurologicznej.

Rozwój nowoczesnych metod obrazowania układu nerwowego odsuwa na dalszy plan badania neuroelektrofizjologiczne w praktyce klinicznej, szczególnie ocenę czynności bioelektrycznej mózgu. Obecnie badania EEG wykonuje się rutynowo tylko w przypadkach podejrzenia padaczki oraz zapalenia mózgu; w innych schorzeniach są zlecane sporadycznie. Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa, wiedza na temat czynności bioelektrycznej mózgu w zespołach paranowotworowych nie jest bogata. Najwięcej danych dotyczy LE, zdecydowanie mniej — innych zespołów. Obserwowane w PNS zmiany zapisu EEG mają różne nasilenie — niewielkie, średnie i ciężkie, występują w postaci spowolnienia lub napadowych potencjałów drgawkowych, w sposób rozlany lub ogniskowy, zarówno w okresie czuwania, jak i snu nocnego. W niektórych przypadkach mogą częściowo lub całkowicie ustępować pod wpływem leczenia onkologicznego lub immunologicznego. U niektórych chorych stwierdzano prawidłowy zapis, nawet w przypadkach zapalenia mózgu z klinicznymi napadami padaczkowymi. I odwrotnie: w przypadkach prawidłowego badania MRI głowy, gdy jedynymi objawami chorobowymi były zaburzenia psychiczne, zmiany czynności bioelektrycznej mózgu pozwoliły wykluczyć psychozę i rozpoznać zapalenie mózgu. Nie można wyodrębnić typowych — charakterystycznych dla PNS — zmian w zapisie EEG, tym bardziej że nie jest to jednorodna grupa chorób. Nie oznacza to jednak, że badanie to nie może być przydatne. Jak wynika z przeanalizowanej literatury, może służyć do monitorowania przebiegu choroby, sugerować wznowę procesu nowotworowego, wskazywać na równoczesne zajęcie OUN u pacjenta z klinicznymi objawami obwodowymi. Badanie czynności bioelektrycznej mózgu w PNS pozwala również czerpać pewne informacje poznawcze, na przykład stwierdzenie ciężkich zmian EEG w przypadku izolowanego PCD potwierdza, szeroko obecnie badany, wpływ mózdzku na struktury nadnamiotowe.

Powyższe obserwacje wskazują na konieczność poszerzenia wiedzy na temat zmian czynności bio-

elektrycznej mózgu w zespołach paranowotworowych oraz w chorobie nowotworowej narządów wewnętrznych. Uzasadnione jest przeprowadzenie badań jednorodnych, w większych grupach chorych, z uwzględnieniem kilkakrotnych rejestracji EEG w przebiegu schorzenia.

PIŚMIENNICTWO

- Singh G., Rees J., Sander J. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 342–349.
- Bakheit A., Kennedy P., Behan P. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 1084–1088.
- Anderson N., Barber P. Limbic encephalitis — a review. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 961–971.
- Fakhoury T., Abou-Khalil B., Kessler R. Limbic encephalitis and hyperactive foci on PET scan. *Seizure* 1999; 8: 427–430.
- Yang Y., Tsai C., Chang F., Lu M., Chiu P. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis caused by a benign ovarian teratoma: report of a case and review of literatures. *J. Neurooncol.* 2006; 80: 309–312.
- Ahern G., O'Connor M., Dalmau J. i wsp. Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurology* 1994; 44: 1270–1274.
- Gultekin S., Rosenfeld M., Voltz R., Eichen J., Posner J., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–1494.
- Cakirer S. Paraneoplastic limbic encephalitis: case report. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2002; 1, 2: 55–58.
- Dorfman L., Forno L. Paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neurol. Scand.* 1972; 48: 556–574.
- Farrugia M., Conway R., Simpson D., Kurian K. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107: 128–131.
- Markham M., Abeloff M. Small-cell lung cancer and limbic encephalitis. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 785.
- Na D., Hahn D., Park J., Kim S. Hypermetabolism of the medial temporal lobe in limbic encephalitis on ¹⁸FDG-PET scan: a case report. *Eur. Neurol.* 2001; 45: 187–189.
- Oguma T., Kobayashi H., Katada S. i wsp. Paraneoplastic striatal encephalitis. *Neurology* 2001; 57: 2326.
- Pfister C., Vidart A., Lop-Vip S., Hannequin D., Grise P. Assessment of paraneoplastic limbic encephalitis in testicular cancer. *Clin. Oncol.* 2003; 15: 219.
- Tan J., Goh B., Tambyah P., Wilder-Smith E. Paraneoplastic progressive supranuclear palsy syndrome in a patient with B-cell lymphoma. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 187–191.
- Antoine J., Honnorat J., Anterior C. i wsp. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 706–710.
- Buckley C., Oger J., Clover L. i wsp. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 73–78.
- Evoli A., Lo Monaco M., Marra R., Lino M., Batocchi A., Tonali P. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul. Disord.* 1999; 9: 601–603.
- Kararizou E., Markou I., Zalonis I. i wsp. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as acute viral encephalitis. *J. Neurooncol.* 2005; 75: 229–232.
- Kassubek J., Juengling F., Nitzsche E., Lücking C. Limbic encephalitis investigated by ¹⁸FDG-PET and 3D MRI. *J. Neuroimaging* 2001; 11: 55–59.
- Mocellin R., Velakoulis D., Kim S., Lloyd J., Tomlinson E. Weight loss, falls, and neuropsychiatric symptoms in a 56 year-old man. *Lancet Neurology* 2005; 4: 381–388.
- Ohshita T., Kawakami H., Maruyama H., Kohriyama T., Arimura K., Matsumoto M. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *Neurol. Sci.* 2006; 250: 167–169.
- Rajabally Y., Naz S., Farrell D., Abbott R. Paraneoplastic brainstem encephalitis with tetraparesis in a patient with anti-Ri antibodies. *J. Neurol.* 2004; 251: 1528–1529.
- Rosenthal M. Carcinoid-associated encephalitis successfully treated with tryptophan. *J. Clin. Neurosci.* 2004; 11: 66–67.
- Alamowitch S., Graus F., Uchuya M., Reñé R., Bescansa E., Delattre J. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923–928.
- Provenzale J., Barboriak D., Coleman R. Limbic encephalitis: comparison of FDG PET and MR imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998; 170: 1659–1660.
- Scheid R., Lincke T., Voltz R., von Cramon D., Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1785–1789.
- Wani M., Dar J., Khan M., Rehman A. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with bronchogenic carcinoma: a case report. *Neurol. India* 2001; 49: 185–187.
- Lawn N., Westmoreland B., Sharbrough F. Multifocal periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): EEG features and clinical correlations. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111: 2125–2129.
- Lawn N.D., Westmoreland B.F., Kiely M.J., Lennon V.A., Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1363–1368.
- Drislane F. Nonconvulsive status epilepticus in patients with cancer. *Epilepsy Res.* 1994; 19: 111–121.
- Espay A., Kumar V., Sarpel G. Anti-Hu-associated paraneoplastic limbic encephalitis presenting as rapidly progressive non-convulsive status epilepticus. *J. Neurol. Sci.* 2006; 246: 149–152.
- Jacobs D., Fung K., Cook N., Schalepfer W., Goldberg H., Stecker M. Complex partial status epilepticus associated with anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2003; 213: 77–82.
- Fadul C., Stommel E., Dragnev K., Eskey C., Dalmau J. Focal paraneoplastic limbic encephalitis presenting as orgasmic epilepsy. *J. Neurooncol.* 2005; 72: 195–198.
- Mut M., Schiff D., Dalmau J. Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J. Neurooncol.* 2005; 72: 63–66.
- Porta-Etessam J., Ruiz-Morales J., Millan J., Ramos A., Martinez-Salio A., Berbel-Garcia A. Epilepsia partialis continua and frontal features as a debut of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis with focal frontal encephalitis. *Eur. J. Neurol.* 2001; 8: 359–360.
- Shavit Y., Graus F., Probst A., Rene R., Steck A. Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 255–258.
- Gutrecht J., Michel P., Gross T. Epilepsy and paraneoplastic limbic encephalitis. *J. Neurol. Sci.* 1997; 150 (supl. 1): S26.
- Brennan L., Craddock P. Limbic encephalopathy as a nonmetastatic complication of oat cell lung cancer. Its reversal after treatment of the primary lung lesion. *Am. J. Med.* 1983; 75: 518–520.
- Leyhe T., Schüle R., Schwärzler F., Gasser T., Haarmeier T. Second primary tumor in anti-Ma1/2-positive paraneoplastic limbic encephalitis. *J. Neurooncol.* 2006; 78: 49–51.
- Battaller L., Kleopa K.A., Wu G.F., Rossi J.E., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 381–385.
- Vincent A., Buckley C., Schott J. i wsp. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–712.
- Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 594–604.
- Ances B., Vitaliani R., Taylor R. i wsp. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764–1777.
- Okita K., Matsukawa N., Hattori M. i wsp. Recurrent limbic and extralimbic encephalitis associated with thymoma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109: 206–209.
- Byrne T., Mason W., Posner J., Dalmau J. Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 276–278.
- Fahn S., Brin M., Dwork A., Weiner W., Goetz C., Rajput A. Case 1, 1996: rapidly progressive parkinsonism, incontinence, impotency, and levodopa-induced moaning in a patient with multiple myeloma. *Mov. Disord.* 1996; 11: 298–310.
- Golbe L., Miller D., Duvoisin R. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism. *Mov. Disord.* 1989; 4: 147–152.
- Jankovic J. Progressive supranuclear palsy: paraneoplastic effect of bronchial carcinoma. *Neurology* 1985; 35: 446–447.
- Mousa A., Al-Din A. Neurological and cardiac complications of carcinoma of the breast. Case report. *Acta Neurol. Scand.* 1985; 72: 518–521.
- Brazis P., Biller J., Fine M., Palacios E., Pagano R. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease: computed tomographic correlation and literature review. *Arch. Neurol.* 1981; 38: 253–256.
- Geromin A., Candoni A., Marcon G. i wsp. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-neuronal anti-Tr antibodies in patients with Hodgkin's disease. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 1960–1963.

53. Honnorat J., Aguera M., Guillon B., De Ferron E., Antoine J.C., Dalmau J. Association of antineural autoantibodies in a patient with paraneoplastic cerebellar syndrome and small cell lung carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 425–426.
54. Trotter J., Hendin B., Osterland C. Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. An immunological study. *Arch. Neurol.* 1976; 33: 660–661.
55. Cocconi G., Ceci G., Juvarra G. i wsp. Successful treatment of subacute cerebellar degeneration in ovarian carcinoma with plasmapheresis. *Cancer* 1985; 56: 2318–2320.
56. Megliè B., Graus F., Grad A. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with gastric adenocarcinoma. *J. Neurol. Sci.* 2001; 185: 135–138.
57. O'Brien T., Pasaliaris B., D'Apice A., Byrne E. Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of three cases and review of the literature. *J. Clin. Neurosci.* 1995; 2: 316–320.
58. Attarian H., Applebee G., von Lepel A. Paraneoplastic myoclonus with papillary thyroid carcinoma. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 182–183.
59. Bellur S. Opsoclonus: its clinical value. *Neurology* 1975; 25: 502–507.
60. Hersh B., Dalmau J., Dangond F., Gultekin S., Geller E., Wen P. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994; 44: 1754–1755.
61. Maeoka Y., Maegaki Y. Hyperexcitability of the blink reflex in a child with opsoclonus–myoclonus syndrome. *No To Hattatsu* 1998; 30: 323–327.
62. Sculli R., Mark E., McNeely W., McNeely B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 9–1988. A 57-year-old woman with worsening opsoclonus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 563–570.
63. Scholz J., Vieregge P., Ruff C. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus syndrome in metastatic ovarian carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 763–764.
64. Schwarz M., Sharf B., Zidan J. Opsoclonus as a presenting symptom in thymic carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 534.
65. Grodzicka I., Koszewicz M., Bieszczad M., Ejma M. Złożony zespół paraneoplastyczny w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999; 33 (supl. 3): 611.
66. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 2118–2127.
67. Vetrugno R., Liguori R., Provini F., Plazzi G., Montagna P. Continuous motor unit activity syndromes: a video-polysomnographic study. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2533–2541.
68. Cottrell D.A., Blackmore K.J., Fawcett P.R. i wsp. Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1504–1505.
69. Liguori R., Vincent A., Clover L. i wsp. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417–2426.