

# Elektrofizjologiczna diagnostyka obwodowego układu nerwowego w zespołach paranowotworowych

**Barbara Emeryk-Szajewska**

Klinika Neurologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono najważniejsze neurologiczne zespoły paranowotworowe, w których dochodzi do zaburzeń w obrębie układu obwodowego, a więc na poziomie komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych, złącza nerwowo-mięśniowego lub włókien mięśniowych. Uwzględniono następujące zespoły: Lamberta-Eatona, różne rodzaje neuropatii — w tym zespół SLA-podobny, zapalenie skórno- i wielomięśniowe, neuromiotonię nabytą oraz zespół sztywności uogólnionej. Przedstawiono ich obraz kliniczny, wyniki badań elektrofizjologicznych oraz immunologicznych, omawiając obecność przeciwciał onkoneuronalnych i innych charakterystycznych dla wymienionych wyżej zespołów przeciwciał. Szczególną uwagę zwrócono na zmiany elektrofizjologiczne, niekiedy rozstrzygające o rozpoznaniu. W zespole Lamberta-Eatona pozwalają odróżnić go od miastenii; w neuropatiach wskazują na charakter uszkodzenia (aksonalny?, demielinizacyjny?) i rodzaj uszkodzonych włókien, czuciowych, ruchowych lub autonomicznych, w zapaleniu skórno- i wielomięśniowym potwierdzają miogenny charakter procesu, w neuromiotonii nabytej i zespole sztywności uogólnionej są tak typowe, że rozstrzygają o rozpoznaniu. Zatem badania elektrofizjologiczne, obok immunologicznych, mają istotne znaczenie w diagnostyce neurologicznych zespołów paranowotworowych.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 190–198*

**Słowa kluczowe:** neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZZP), diagnostyka elektrofizjologiczna NZZP, przeciwciała onkoneuronalne

## Wprowadzenie

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZZP) charakteryzują się lokalizacją objawów odległą od umiejscowienia nowotworu, nacieków nowotworowych lub przerzutów. Nie są też związane z zastosowanym leczeniem, na przykład chemioterapią. Najprawdopodobniej są pochodzenia autoimmunologicznego, za czym przemawia fakt występowania przeciwciał onkoneuronalnych u około 60% chorych [1] oraz obecność okołonaczyniowych nacieków limfocytarnych stwierdzanych w badaniach neuropatologicznych [2]. W naciekach tych często są obecne cytotoksyczne limfocyty T odgrywające dużą rolę w rozwoju paranowotworowych procesów neurodegeneracyjnych [3]. Częstość NZZP ocenia się różnie w różnych badaniach. Rees [4] podaje, że występują one u zaledwie 1% chorych z nowotworami, inni autorzy szacują ich częstość na 10–15% [5, 6]. Często wyprzedzają ujawnienie się i rozpoznanie nowotworu — niekiedy o kilka miesięcy lub nawet lat. Voltz [1] pisze, że aż u 2/3 chorych pojawiają się one na długi czas przed rozpoznaniem nowotworu. Niekiedy pojawienie się typowych, klasycznych NZZP pomaga w diagnostyce, będąc dla klinicysty bodźcem do podjęcia badań immunologicznych, oznaczenia przeciwciał onkoneuronalnych i wnikliwego poszukiwania

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Barbara Emeryk-Szajewska  
ul. Mickiewicza 18 m 26, 01-517 Warszawa  
tel./faks: 0 22 839 06 77  
e-mail: szajewsk@waw.pdi.net  
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 190–198  
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.  
Copyright © 2008 Via Medica

nowotworu. Niekiedy przeciwnie; jeśli nie pomyśli się o możliwości wystąpienia nowotworu jako przyczyny i leczy się chorego wyłącznie objawowo, rozpoznanie nowotworu opóźnia się. Poglądy na znaczenie rokownicze NZP są niejednolite. Przeważa pogląd, że obecność NZP jest rokowniczo niekorzystna i chorzy gorzej odpowiadają na leczenie, na przykład chemioterapię; inni autorzy, jak Darnell i wsp. [7] oraz Graus [8], zaobserwowali, że chorzy z nowotworem i NZP lepiej poddają się temu leczeniu niż pacjenci z nowotworem, ale bez NZP. Neurologiczne zespoły paranowotworowe towarzyszą różnym nowotworom, takim jak drobnokomórkowy rak płuca, rak płaskokomórkowy o różnym umiejscowieniu, rak sutka, jajników, narządu rodnego, przewodu pokarmowego, a także występują w przebiegu czerniaka, chłoniaka, szpiczaka, rdzeniaka zarodkowego i niektórych chorób limfoproliferacyjnych.

Neurologiczne zespoły paranowotworowe dotyczą zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i obwodowego. Z zespołów ośrodkowych najważniejsze są: zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie pnia mózgu i zespół opsklonie/mioklonie. Zespoły przebiegające z uszkodzeniem układu obwodowego, będące tematem tego artykułu, przedstawiono w tabeli 1. Są to występujące rzadko zespoły rdzeniowe wynikające z uszkodzenia rogu przedniego rdzenia kręgowego, występujący najczęściej zespół Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*), w którym uszkodzenie dotyczy złącza nerwowo-mięśniowego, różne neuropatie będące wynikiem uszkodzenia nerwów obwodowych i miopatie zwią-

zane z uszkodzeniem pierwotnym włókien mięśniowych. We wszystkich tych zespołach ogromne znaczenie diagnostyczne ma obecność przeciwciał onkoneuronalnych — różnych w poszczególnych zespołach. Najważniejsze z nich to: przeciwciała anti-Hu (ANNA-1, *anti-neuronal nuclear antibody*), przeciwciała anti-Yo (PCA-1, *anti-Purkinie cell antibody*), przeciwciała anti-CV2 (anty-CRMP5, *collapsin response-mediated protein*), przeciwciała anti-Ri (ANNA-2, *anti-neuronal nuclear antibody*), a także przeciwciała przeciw amfifizynie. Należy pamiętać, że w diagnostyce NZP, obok badań immunologicznych, ważne są również badania elektrofizjologiczne.

### Badania elektrofizjologiczne w obwodowych zespołach paranowotworowych Zespół Lamberta-Eatona

U około 85% chorych z LEMS stwierdza się raka drobnokomórkowego płuc, ale może on również towarzyszyć rakowi sutka, gruczolę krokowego, żołądka, jelita grubego i innym nowotworom [9, 10]. Objawy neurologiczne mogą na długo poprzedzać ujawnienie się nowotworu. Mechanizm bloku nerwowo-mięśniowego w tym zespole dotyczy presynaptycznej części złącza nerwowo-mięśniowego. Utrudnione jest uwalnianie acetylocholin (ACh, *acetylcholine*) z części presynaptycznej synapsy do szczeliny synaptycznej, ponieważ niezbędne do tego kanały wapniowe są zablokowane przez przeciwciała. Z tego powodu amplituda potencjałów płytki końcowej jest obniżona, wzrasta jednak na krótko podczas stymulacji po kilku pierwszych bodźcach, zapewne dzięki mobilizacji  $Ca^{2+}$  niezbędnego do uwalniania przekaźnika, co jest przyczyną torowania w elektromiografii (EMG, *electromyography*) i często spotykanej u chorych krótkotrwałej poprawy klinicznej po wykonaniu przez niego kilku ruchów. Są to przeciwciała potencjałozależne skierowane przeciw czterem podtypom kanałów wapniowych (P/Q, T, L, N), z których najważniejszy dla transmisji nerwowo-mięśniowej jest podtyp P/Q. Są one obecne w około 85% przypadków LEMS — najczęściej gdy zespół towarzyszy rakowi drobnokomórkowemu płuca [9, 11, 12]. W zespole tym często znajduje się również przeciwciała onkoneuronalne, takie jak: anti-CV2, anti-PCA2, niekiedy anti-Hu, natomiast nie są obecne przeciwciała przeciw AChR — charakterystyczne dla miastenii.

Klinicznie LEMS wymaga różnicowania z miastenią, innymi zespołami miastenicznymi oraz miopatiami zapalnymi. Charakteryzuje się nużli-

**Tabela 1. Uszkodzenia układu obwodowego w zespołach paranowotworowych**

Zespoły rdzeniowe
Zespół LEMS
Neuropatie:
• podostra neuronopatia czuciowa (SSN)
• neuropatia czuciowo-ruchowa
• neuropatia ruchowa
• neuropatia autonomiczna
Miopatie:
• zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe
• neuromiotonia nabyta
• zespół sztywności uogólnionej (SMS)

LEMS (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) — zespół Lamberta-Eatona; SSN — *subacute sensory neuropathy*; SMS — *stiff man syndrome*

wością i osłabieniem mięśni, początkowo kończyn dolnych, a po pewnym czasie również kończyn górnych, mięśni przykręgosłupowych, niekiedy mięśni twarzy. Objawy są zwykle wyraźniejsze w kończynach dolnych. Towarzyszy im arefleksja oraz nasilone objawy autonomiczne. Typowa jest suchość w jamie ustnej — tak znaczna, że często chorzy stale noszą ze sobą naczynia z płynem, którym zwilżają usta. Cechą charakterystyczną jest chwilowe zmniejszenie nużliwości i osłabienia mięśni po krótkotrwałym wysiłku w wyniku, wspomnianego poprzednio, elektrofizjologicznego fenomenu torowania. W przeciwieństwie do miastonii, która w większości przypadków rozpoczyna się u młodych kobiet, LEMS występuje w późniejszym wieku i około 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. U 80% pacjentów początek choroby zdarza się po 40. roku życia, a średni wiek zachorowania wynosi 55 lat [10, 12]. Kliniczne różnicowanie z miastenią bywa niekiedy trudne i wtedy ogromnie przydatne, a często rozstrzygające, są badania elektrofizjologiczne.

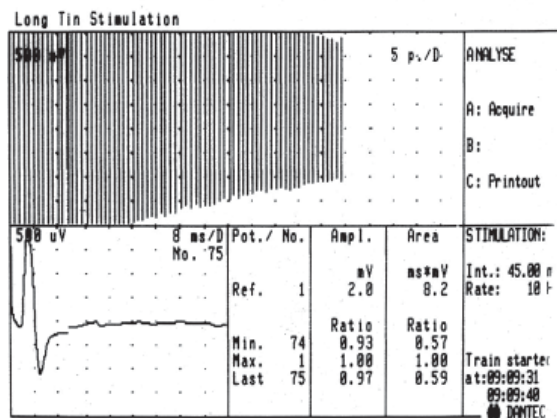
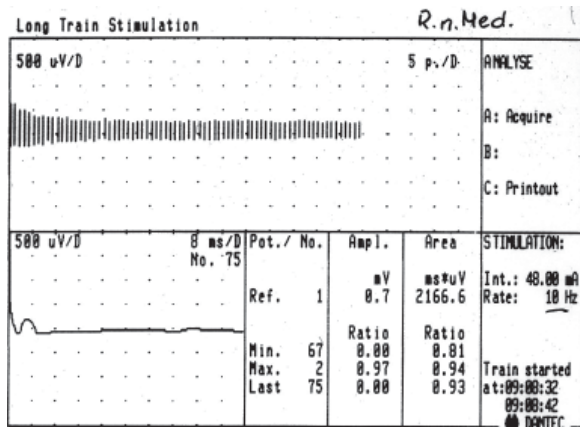
Charakterystykę elektrofizjologiczną tego zespołu, wzbogaconą później przez Oha i wsp. [13], Zambelisa i wsp. [14] i innych, po raz pierwszy, już w roku 1961, podali Lambert i wsp. [15]. Obraz elektrofizjologiczny w LEMS różni się od zmian obserwowanych w miasteni, pozwalając na zróżnicowanie tych dwóch chorób. Typowe zmiany zilustrowano w tabeli 2. Charakterystyczna jest niska amplituda odpowiedzi mięśniowej (odpowiedź M, CMAP) na pojedynczy lub pierwszy bodziec w serii podczas stymulacji ponadmaksymalnej nerwu ruchowego. W mięśniach odsiebnych, które zwykle bada się w LEMS, prawidłowa amplituda wynosi 5–10 mV. Nie jest również obniżona w miasteni (poza bardzo ciężkimi przypadkami); w LEMS wynosi zwykle 1,0–3,0 mV, często poniżej 1 mV. Cecha ta odróżnia LEMS zarówno od normy, jak

**Tabela 2. Zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej w zespole Lamberta-Eatona**

Niska amplituda odpowiedzi M
Dekrement przy niskiej częstotliwości (3–5 Hz) — szczególnie drobne mięśnie rąk
RNS z torowaniem po stymulacji o wysokiej częstotliwości lub maksymalnym 10' wysiłku
Specyficzne, gdy torowanie > 100% w kilku mięśniach lub > 400% w jednym mięśniu (APB, ADQ, <i>anconeus</i> )

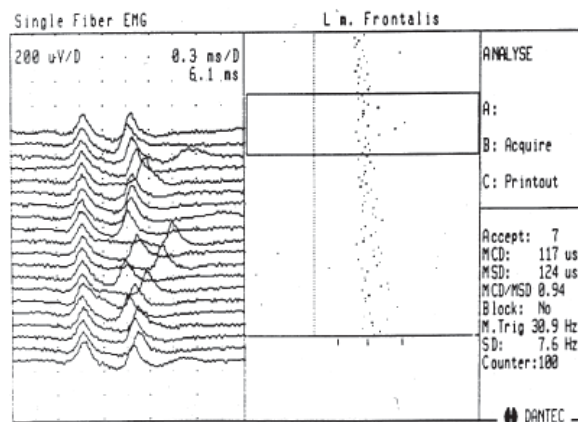
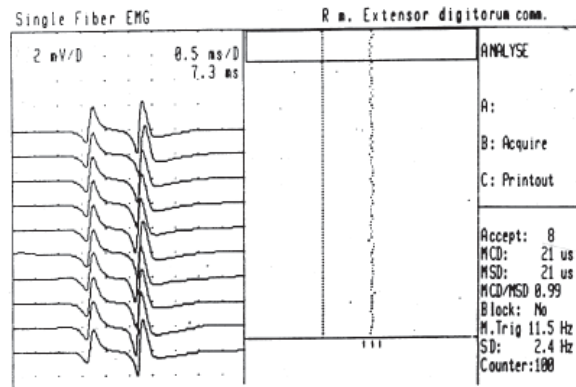
RNS (*repetitive nerve stimulation*) — powtarzalna stymulacja nerwu; APB (*abductor pollicis brevis*) — mięsień odwodziciel kciuka krótki; ADQ (*abductor digiti quinti*) — mięsień odwodziciel palca piątego

i od miastonii. Następną cechą jest spadek amplitudy kolejnych odpowiedzi podczas stymulacji bodźcami o niskiej częstotliwości (3–5 Hz) — tak zwany **dekrement miasteniczny**, który występuje zarówno w LEMS, jak i w miasteni, a więc nie różnicuje tych dwóch chorób. Jednak stwierdzenie niskiej amplitudy odpowiedzi na pierwszy bodziec serii stymulacyjnej z jednoczesną obecnością **dekrementu** sugeruje rozpoznanie LEMS. Następną bardzo ważną cechą, często rozstrzygającą diagnostycznie, jest torowanie wyrażające się wzrostem amplitudy kolejnych potencjałów podczas stymulacji bodźcami o wysokiej częstotliwości 10–30 Hz. Podczas takiej stymulacji na jej początku (4–10 bodźców) stwierdza się niewielki **dekrement**, a podczas dalszej stymulacji — torowanie. Torowanie to uważa się za specyficzne dla LEMS, jeśli wzrost amplitudy przekracza 100% w kilku mięśniach lub 400% chociaż w jednym mięśniu, najczęściej odsiebnych. Torowanie występuje nie tylko podczas stymulacji 10–30 Hz, ale bezpośrednio po niej lub po aktywacji maksymalnym ruchem dowolnym przeciw oporowi, kiedy powtarza się próbę stymulacyjną [16]. Na rycinie 1 przedstawiono badanie długą serią 75 bodźców (3–10 Hz), tak zwaną **long-train stimulation** przed i po 15–30-sekundowym wysiłku. Widoczna jest bardzo niska amplituda zapisu i niewielki **dekrement** podczas stymulacji przed wysiłkiem i znaczny wzrost amplitudy po wysiłku. Szczególnie spektakularne jest porównanie amplitudy 75. odpowiedzi przed wysiłkiem i po wysiłku, kiedy zwiększa się ona 4-krotnie, tj. o 400%. Taki wynik jest bardzo charakterystyczny dla rozpoznania LEMS, odróżniając go od miastonii. Wynik badania EMG pojedynczego włókna z oceną *jitteru* jest nieprawidłowy zarówno w miasteni, jak i w LEMS. Na rycinie 2 przedstawiono to badanie w zdrowym mięśniu (górną część ryciny) i w LEMS (dolną część ryciny). Taki sam obraz jest typowy dla miastonii. Widać, że w zdrowym mięśniu oba potencjały pochodzące z dwóch włókien mięśniowych, należących do tego samego motoneuronu, pojawiają się na ekranie w kolejnych przebiegach w tym samym miejscu, w tych samych odległościach czasowych. Natomiast w zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej pozycja drugiego potencjału z pary jest zmienna, różna w kolejnych przebiegach. Tę niestabilność, mierzoną w mikrosekundach, nazywa się w elektrofizjologii *jitterem*. Niekiedy dochodzi nawet do zablokowania drugiego potencjału, co świadczy o bardzo nasilonych zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej. Istnieje jednak pewna różnica w wynikach



**Rycina 1.** Zespół Lamberta-Eatona — stymulacja długą serią bodźców (75 impulsów, 10 Hz) przed wysiłkiem (górny zapis) i po 30-sekundowym wysiłku maksymalnym przeciw oporowi (dolny zapis); widoczne torowanie: wzrost amplitudy zapisu, 4-krotny wzrost amplitudy 75. odpowiedzi

tego badania między LEMS i miastenią. Jeśli podczas badania poleca się choremu większe uruchomienie mięśnia lub, stosując tak zwaną stymulację aksonalną, podaje się bodźce o wyższej częstotliwości, to w miastenii zmiany *jitteru* i ewentualne blokowanie stają się wyraźniejsze, a w LEMS przeciwnie — zmniejszają się. U podstaw tego zjawiska w LEMS stoi zjawisko torowania [16–18]. W zapisie podstawowym w LEMS znajdują się niekiedy niewielkie zmiany miopatyczne, a ponadto można zaobserwować nadmierne zwiększenie gęstości i amplitudy zapisu wysiłkowego w miarę wykonywanego wysiłku, co jest zapewne wyrazem torowania, charakterystycznego dla tego zespołu [16]. Zatem badania elektrofizjologiczne, obok badań immunologicznych, w znacznej mierze pozwalają na odróżnienie LEMS od miastenii. W różnicowaniu należy jednak również uwzględnić botulizm, zapalenie wielomięśniowe, polineuropatie paranowotworowe, stwardnienie zanikowe boczne (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*). Trzeba też pamiętać,



**Rycina 2.** Zapis elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SF EMG, *single fiber electromyography*) podczas słabego ruchu dowolnego z mięśnia prostownika palców wspólnego, w normie (górny zapis) i z mięśnia czołowego w zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej (dolny zapis). Po lewej stronie widać pierwszy potencjał z pary, wyzwalający przebiegi. Odpowiada mu (po prawej stronie ryciny) rząd punktów zlokalizowanych na każdym przebiegu w tym samym miejscu ekranu. Uwidoczniono 100 przebiegów. Górny zapis: drugi potencjał z pary ukazuje się w tej samej pozycji w stosunku do potencjału pierwszego. Odpowiada mu (po prawej stronie ryciny) wąskie pasmo punktów, co wynika ze stałej pozycji tych potencjałów. *Jitter* wynosi 21  $\mu$ s — prawidłowy; blokowania nie ma. Dolny zapis: drugi potencjał ukazuje się w różnej pozycji w stosunku do potencjału pierwszego (*jitter*). Odpowiada mu (po prawej stronie ryciny) szerokie pasmo punktów, co wynika ze zmiennej pozycji poszczególnych wyładowań drugiego potencjału. *Jitter* wynosi 117  $\mu$ s, wydłużony

że u około 15% chorych z miastenią stwierdza się grasiczaki, a niekiedy (rzadko) raki grasicy, dlatego czasem tę grupę rozpatruje się jako zespół paranowotworowy [19]. Jednak, według autorki, ta grupa nie powinna być zaliczana do zespołów paranowotworowych z wielu powodów. Po pierwsze, kliniczny obraz u tych chorych nie ma cech charakterystycznych dla LEMS, a nie różni się od typowej miastenii (poza późniejszym początkiem i częstszym niż w typowej miastenii występowaniem u mężczyzn). Po drugie, zmiany elektrofizjo-

logiczne są takie same, jak w miastenii, a więc różne od spotykanych w LEMS. Po trzecie, w tej grupie w 100% przypadków obecne są przeciwciała przeciw AChR [20], a nie występują przeciwciała potencjałozależne przeciw kanałom wapniowym (VGCC, *anti-voltage-gated calcium channel*) i inne przeciwciała znajdujące w LEMS. Świadczy to o postsynaptycznym mechanizmie bloku nerwowo-mięśniowego charakterystycznym dla miastenii.

### Neuropatie paranowotworowe

Ocena częstości neuropatii paranowotworowych zależy od zastosowanych w badanej grupie chorych kryteriów diagnostycznych. Jeśli stosuje się wyłącznie kryteria kliniczne, to częstość neuropatii u chorych z nowotworami szacuje się na 1–5% [21, 22], jeśli do tych kryteriów dołącza się nieprawidłowości w ilościowym badaniu czucia, to częstość ta wzrasta do około 30% [23]. Jeżeli doda się wyniki badań elektrofizjologicznych, to częstość neuropatii paranowotworowych wynosi 30–40% [24]. W tych neuropatiach bywają uszkodzone zarówno cienkie, jak i grube włókna czuciowe, a obecność deficytu ruchowego, osłabienia mięśni, świadczy o zajęciu włókien ruchowych [23, 25]. Neuropatie paranowotworowe towarzyszą różnym nowotworom — najczęściej rakowi drobnokomórkowemu płuca, innym rakom narządowym, a także szpiczakom, chłoniakom i gammopatiom monoklonalnym. Często, podobnie jak inne zespoły paranowotworowe, wyprzedzają one o wiele miesięcy ujawnienie się nowotworu. W neuropatiach paranowotworowych występuje wiele przeciwciał: przeciwciała anti-Hu, anti-CV2, antyamfifizyna i inne. Szczególnie ważne są przeciwciała anti-Hu. Posner i wsp. [26], a także Dalmau i wsp. [27] podają, że miano przeciwciał anti-Hu koreluje z ciężkością zespołu paranowotworowego. U 10–15% chorych z rakiem drobnokomórkowym płuca, u których nie stwierdza się objawów NZP, obecne są przeciwciała anti-Hu, a nowotwór niekiedy stwierdza się dopiero po latach obserwacji [28].

### Podostra neuronopatia czuciowa

Podostra czuciowa neuronopatia (SSN, *subacute sensory neuronopathy*) to klasycznie opisywana neuropatia, a właściwie neuronopatia, ponieważ uszkodzenie pierwotnie dotyczy komórek czuciowych zwojów rdzeniowych, rozprzestrzeniając się na ich wypustki, a więc włókna nerwowe. Neuronopatia ta w 80% przypadków towarzyszy drobnokomórkowemu rakowi płuca, wyprzedzając nieraz o kilka lat ujawnienie się nowotworu. W większości przypadków obecne są przeciwciała anti-Hu

oraz antyamfifizyna. Klinicznie cechuje się podostym początkiem i przebiegiem. Dominują objawy czuciowe w postaci niedoczulicy, dysestezji, hiperalgezji i bólu. Zaburzenia czucia głębokiego często powodują tak zwaną ataksję czuciową, a także mogą wywoływać ruchy rzekomoatetotyczne. Objawy są asymetryczne i bardziej nasilone w kończynach górnych. Osłabienie mięśni i zaburzenia ruchowe nie są typowe. Niekiedy neuropatii tej towarzyszą objawy autonomiczne oraz zespoły ośrodkowe, na przykład zapalenie mózgu i rdzenia lub zanik mózdzku. Badania elektrofizjologiczne, głównie elektroneurograficzne, wykazują znaczne obniżenie amplitudy potencjałów czuciowych, a czasem — zupełny brak odpowiedzi czuciowych (SNAP, *sensory nerve action potential*), mimo stosowanych technik uśredniania, co wynika prawdopodobnie z utraty znacznej liczby grubych włókien czuciowych. Szybkość przewodzenia czuciowego jest tylko nieznacznie zmniejszona lub prawidłowa. Są to elektrofizjologiczne cechy typowe dla uszkodzenia aksonalnego. Krarup i Crone [25], a także Dalmau i wsp. [27] podają, że w większości przypadków szybkość przewodzenia i amplituda potencjałów ruchowych (CMAP, *compound muscle action potential*) są prawidłowe. Jednak Camdesaniché i wsp. [29] zaobserwowali w swoim dużym materiale, że w większości przypadków za pomocą badań elektroneurograficznych stwierdza się również zmiany w przewodzeniu włókien ruchowych mimo nieobecności klinicznych objawów uszkodzenia ruchowego. Zauważyli także, że elektrofizjologicznie uszkodzenie włókien czuciowych jest typowe dla procesu aksonalno-komórkowego, natomiast we włóknach ruchowych jest to obraz uszkodzenia aksonalno-demielinizacyjnego. Podobne wnioski przedstawiają Oh i wsp. [13], potwierdzając obecność zmian elektrofizjologicznych we włóknach ruchowych u chorych z rozpoznany klinicznie SSN i zwiększonym mianem przeciwciał anti-Hu. Znalezione zmiany miały jednak charakter czysto aksonalny. Zatem wydaje się, że SSN — ograniczona w badaniach elektrofizjologicznych wyłącznie do uszkodzenia włókien czuciowych — występuje rzadziej niż dotąd sądzono. W badaniach EMG nie stwierdza się potencjałów odnerwienia, a potencjały jednostek ruchowych są w większości badań prawidłowe.

### Neuropatia czuciowo-ruchowa

Neuropatia czuciowo-ruchowa jest chyba najczęstszą neuropatią paranowotworową; jej przebieg może być ostry, podostry lub przewlekły. Ostra neu-

ropatia czuciowo-ruchowa często wymaga różnicowania z zespołem Guillaina-Barré'a [29, 30]. Podobnie jak neuropatia podostra i przewlekła cechuje się obecnością symetrycznych, odsiebnych zaburzeń czuciowych i ruchowych, z przewagą zmian w kończynach górnych. Częstość objawem jest silny ból kończyn. Towarzyszy ona różnym nowotworom, takim jak: drobnokomórkowy rak płuca, rak sutka, żołądka i jelita. Bywa spotykana w przebiegu szpiczaka pojedynczego i mnogiego oraz w monoklonalnych gammapatiach. W tych ostatnich występuje czasem pod postacią zespołu polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka M, zmiany skórne (POEMS, *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*). U 8% chorych z chłoniakiem obecna jest klinicznie łagodna neuropatia, u 35% obserwuje się zmiany w przewodzeniu w nerwach obwodowych oraz zmiany w biopsji nerwu łydkowego, świadczące o uszkodzeniu aksonalnym i niekiedy demielinizacyjnym [31]. Trojaborg i wsp. [24] stwierdzili w EMG czynność odnerwienia u 30–40% chorych z rakiem drobnokomórkowym płuca, ale bez objawów neuropatii, co wskazuje na uszkodzenie podkliniczne; zmiany przewodzenia nerwów obwodowych zaobserwowali zaledwie u pojedynczych pacjentów. W innych badaniach łagodną mieszaną neuropatię stwierdzano u 18% chorych z rakiem płuca i u 10% chorych z chłoniakiem [31]. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdza się znaczne obniżenie amplitudy odpowiedzi czuciowych, a niekiedy ich brak oraz obniżenie amplitudy odpowiedzi ruchowych, przy nieznacznie zwolnionej lub prawidłowej szybkości przewodzenia. Są to cechy uszkodzenia aksonalnego. Zmiany te znajduje się zarówno w nerwach kończyn górnych (nerwy pośrodkowy, łokciowy), jak i kończyn dolnych (nerwy strzałkowy, piszczelowy, łydkowy). Tylko w pojedynczych przypadkach obserwuje się znacznie większe zwolnienie szybkości przewodzenia, dyspersję kształtu odpowiedzi, a niekiedy — wydłużenie latencji fali F, a więc cechy uszkodzenia demielinizacyjnego [13]. Zmiany elektrofizjologiczne typowo aksonalne są na ogół obecne we włóknach czuciowych, natomiast zmiany mieszane aksonalno-demielinizacyjne — w ruchowych [29]. Dla tej neuropatii najbardziej typowe są przeciwciała onkoneuronalne anty-Hu, czasem anty-CV2. Mogą być także obecne przeciwciała przeciw kanałom wapniowym.

### Neuropatia autonomiczna

Neuropatia autonomiczna jest rzadko spotykaną neuropatią paranowotworową, ale poszczególne

objawy wegetatywne są charakterystyczne dla LEMS i występują w przebiegu różnych neuropatii paranowotworowych. Neuropatia autonomiczna najczęściej jest związana z rakiem drobnokomórkowym płuca. Zwykle obecne są przeciwciała anty-Hu, a niekiedy — przeciwciała antyzwojowe AChR. Do najczęstszych objawów należą: gastropareza, achalazja przełyku, dysfagia, rzekoma niedrożność żołądka i jelit, suchość błon śluzowych i zaburzenia ortostatyczne. Często współistnieje z paranowotworowym zapaleniem mózgu i rdzenia, LEMS i neuronopatią czuciową. W czystej neuropatii autonomicznej w klasycznym badaniu elektroneurograficznym nerwów obwodowych nie stwierdza się zmian. Nieprawidłowości znajduje się, badając układ wegetatywny metodą współczulnych potencjałów skórnych (SSR, *sympathetic skin response*) — stwierdza się brak odpowiedzi przy kolejnych stymulacjach lub wydłużenie jej latencji. Oceniana niekiedy amplituda odpowiedzi jest niepewnym i zmiennym parametrem. Przydatną metodą może być analiza zmienności rytmu zatokowego (RRIV, *R-R interval variation test*).

### Neuronopatia ruchowa

Neuronopatia ruchowa jest też nazywana „paranowotworową chorobą neuronu ruchowego”. To bardzo rzadki zespół chorobowy, który może się zdarzać u chorych z nowotworami [25, 32, 33]. Może on być związany z rakiem drobnokomórkowym płuca, rakiem stercza, sutka, jajnika, ziarnicą złośliwą i innymi chłoniakami. W tym zespole obecne są przeciwciała anty-Hu, a niekiedy anty- $\beta$  IV spektrynie. Klinicznie zespół przypomina SLA. Pojawiają się osłabienie i zanik mięśni — zwłaszcza odsiebnych, drobnych mięśni dłoni; często objawy są asymetryczne. Odruchy są na ogół osłabione lub zniesione, co różni ten zespół od SLA. Zaburzenia czucia nie występują. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym bywa zwiększone. Za pomocą badania EMG w spoczynku stwierdza się fascykulacje oraz potencjały odnerwienia; potencjały jednostek ruchowych cechuje podwyższenie amplitudy i wydłużenie czasu trwania. Taki przypadek w piśmiennictwie polskim po raz pierwszy opisali Jędrzejowska i wsp. [34] w 1999 roku. Niekiedy obecne są również zmiany miopatyczne [25, 35]. Opisywano współistnienie neuronopatii czuciowej. Jednak w większych, epidemiologicznych badaniach nie stwierdzono związku między tym zespołem a chorobą nowotworową. Być może związek ten jest przypadkowy [25].

## Miopatyczne zespoły paranowotworowe

### Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe

W zapaleniu skórno-mięśniowym obserwuje się dwa szczyty zachorowań — u dzieci oraz u dorosłych. Uważa się, że wśród osób po 50. roku życia u około 50% chorych stwierdza się obecność nowotworów, najczęściej raka płuca, sutka, jajnika, żołądka, jelita grubego oraz ziarnicę i chłoniaka. Objawy kliniczne charakteryzują się symetrycznym, ksobnym osłabieniem mięśni z bólami i tkliwością mięśni i stawów, czasem dysfagią i objawami kardiologicznymi w postaci zaburzeń rytmu i zapalenia mięśnia sercowego. Niekiedy pojawia się wapnica. Odruchy są zachowane. Ważne diagnostycznie są: zmiany skórne w postaci rumienia heliotropowego na twarzy, w okolicy oczodołów i nosa — w kształcie motyla oraz na klatce piersiowej — w kształcie V, objaw szala oraz objaw Gottrona (rumień nad stawami paliczkowymi i wokół paznokci). Objawy zapalenia wielomięśniowego są podobne, ale nie występują w tej chorobie zmiany skórne. Rozpoczyna się ono zwykle po 35. roku życia; początek jest powolny. Współistnienie nowotworu jest rzadsze; ryzyko wystąpienia nowotworu w zapaleniu wielomięśniowym wynosi 2,1, natomiast w zapaleniu skórno-mięśniowym — 4,4 [36]. Uważa się, że obie choroby mają podłoże autoimmunologiczne. Najczęściej stwierdzanymi przeciwciałami są nieswoiste przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała przeciwjądrowe Mi2 (w ok. 20% przypadków zapalenia skórno-mięśniowego) i przeciwciała Jo1 skierowane przeciw rybonukleoproteinom, przeciw syntetazie histydyno-tRNA, spotykane u około 20% chorych z zapaleniem wielomięśniowym [36, 37]. Zmiany elektrofizjologiczne opisali już dawno, w 1954 roku, Lambert i wsp. [38] jako triadę objawów: obecność nieswoistych potencjałów wkłucia, czasem ciągów rzekomomiotonicznych, fibrylacji i dodatnich fal ostrych oraz małych, krótkich potencjałów, o niskiej amplitudzie, z nadmiernie bogatym zapisem wysiłkowym. W zapisie wysiłkowym obserwuje się więc cechy interferencji patologicznej. Zwraca też uwagę zwiększenie odsetka potencjałów wielofazowych. Zmiany te są różne — zależą od nasilenia i okresu choroby. Wyniki badań elektroneurograficznych są prawidłowe. W sumie zmiany te są typowe dla uszkodzenia pierwotnie mięśniowego.

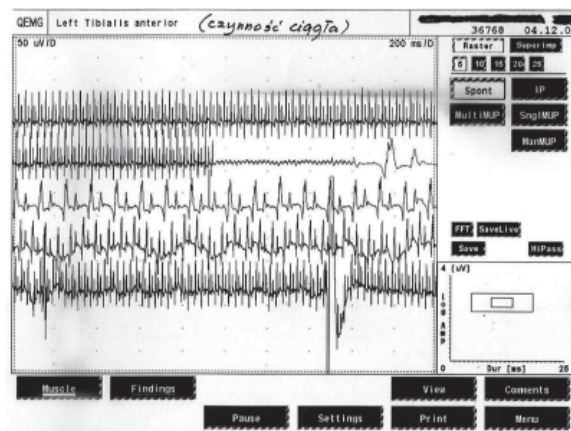
### Neuromiotonia nabyta

Neuromiotonia nabyta jest rzadkim zespołem, charakteryzującym się stałą, spontaniczną czynno-

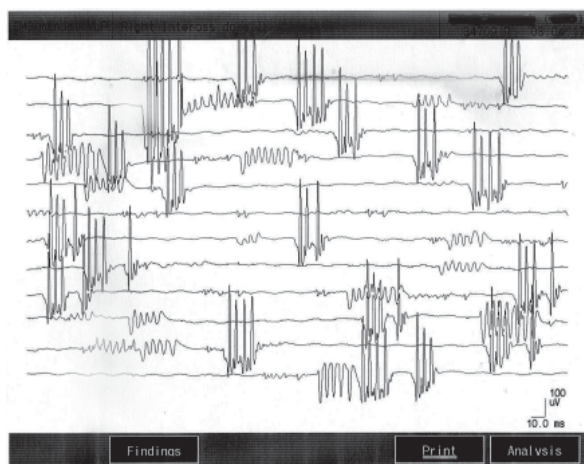
ścią bioelektryczną włókien mięśniowych, w wyniku której klinicznie występują: sztywność mięśniowa, kurcze, miokimie, niekiedy nadmierna potliwość. Objawy są uogólnione, czasem znaczniejsze w mięśniach odsiebnych. Prawdopodobnie, ta ciągła czynność jednostki ruchowej powstaje w wyniku nadpobudliwości zakończeń nerwowych związanej z dysfunkcją kanałów potasowych zablokowanych przez przeciwciała. Przemawia za tym fakt, że blokada nerwu ksylokainą powoduje chwilowe ustąpienie czynności [39]. Neuromiotonia bywa wrodzona, związana z mutacjami w genach kanałów potasowych lub nabyta — pochodzenia immunologicznego. Neuromiotonia nabyta towarzyszy różnym nowotworom i może wyprzedzić ich rozpoznanie nawet o kilka lat [3]. Wśród przeciwciał onkoneuronalnych wymienia się przeciwciała anti-VGKC, które znajduje się u około 35% chorych z neuromiotonią paranowotworową i aż u 80% chorych z tym zespołem i grasiczakiem. Oprócz tego u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca mogą być obecne przeciwciała anti-Hu [3]. O rozpoznaniu decyduje wynik badania elektrofizjologicznego — w EMG stwierdza się w spoczynku stałą czynność bioelektryczną, w postaci stałych ciągów neuromiotonicznych oraz powtarzających się bezustannie licznych wyładowań multipletów, co zilustrowano na rycinach 3 i 4.

### Zespół sztywności uogólnionej

Zespół sztywności uogólnionej (SMS, *stiff man syndrome*), podobnie jak neuromiotonia nabyta, jest rzadko spotykanym zespołem, cechującym się stałą sztywnością i niekiedy bolesnymi kurczami mięśni, zwłaszcza ksobnych i przykregostupowych, z przewagą zmian w kończynach dolnych. W za-



Rycina 3. Neuromiotonia nabyta — ciągła czynność bioelektryczna w spoczynku mięśnia



**Rycina 4.** Neuromiotonia nabyta — liczne multiplety o różnej amplitudzie i różnej liczbie składowych potencjałów w spoczynku

sadzie nie jest to zespół paranowotworowy, jednak opisywano go u chorych z nowotworami, najczęściej z rakiem sutka. Stwierdza się wówczas przeciwciała przeciwko amifizynie oraz przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD [*glutamic acid decarboxylase*]) [40, 41]. W obrazie elektromiograficznym obserwuje się stałą, bardzo bogatą czynność bioelektryczną.

Leczenie zespołów paranowotworowych jest trudne, a jego efekty — na ogół niezadowolające. Polega przede wszystkim na leczeniu nowotworu, a ponadto na stosowaniu preparatów immunomodulujących i immunosupresyjnych. Uważa się, że wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia poprawia wyniki terapeutyczne. Badania elektrofizjologiczne są ogromnie ważne, niekiedy rozstrzygające we wczesnej diagnostyce tych zespołów.

## PIŚMIENNICTWO

- Voltz R. Intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol.* 2006; 253 (supl. 5): 33–38.
- Greenfield J.G. Subacute spinocerebellar degeneration occurring in elderly patients. *Brain* 1934; 57: 161–176.
- Michalak S., Kozubski W. Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
- Rees J.J. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm and how to manage? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75 (supl. II): 43–50.
- Posner J.B. Paraneoplastic syndromes. W: Posner J.B. (red.), *Neurologic complications of cancer. Contemporary Neurological Series.* F.A. Davies, Philadelphia 1995: 353–385.
- Rosenfeld M.R., Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurological syndromes. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2003; 5: 69–77.
- Darnell R.B., DeAngelis L.M. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341: 21–22.
- Graus F., Dalmau J., Rene R. i wsp. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2866–2872.
- Newsom-Davis J. Myasthenia gravis and related syndromes. W: Walton J., Karpatis G., Hilton-Jones D. (red.), *Churchill-Livingstone, Edinburgh* 1994: 761–780.
- O'Neill J.H., Murray N.M.F., Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577–596.
- Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska H.M. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.), *Choroby nerwowo-mięśniowe.* Czelej, Lublin 2005: 251–280.
- Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin. Neurol.* 2003; 23: 191–198.
- Oh S.J., Gürtekin Y., Dropcho E.J., King P., Claussen G.C. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 28–34.
- Zambelis T., Foutsitzi A., Giannakopoulou A. i wsp. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in seven cases. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2004; 44: 289–290.
- Lambert E.H., Rooke E.D., Eaton L.M. Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm: neurophysiologic studies. W: Viets H.R. (red.), *Myasthenia gravis.* Charles Thomas, Springfield 1961: 362–371.
- Emeryk-Szajewska B. Diagnostyka elektrofizjologiczna chorób styku nerwowo-mięśniowego. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.), *Neurofizjologia kliniczna. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2008: 275–294.
- Trontelj J.V., Stalberg E. The function of single motor end plates in myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 226–232.
- Emeryk-Szajewska B. Choroby złączy nerwowo-mięśniowego. W: Kozubski W., Liberski P.P. (red.), *Choroby układu nerwowego. PZWL, Warszawa* 2004: 415–433.
- Michalak S., Głabiński A. Neurologiczne zespoły paranowotworowe. W: Lose J., Selmaj K. (red.), *Neuroimmunologia kliniczna. Czelej, Lublin* 2007: 231–260.
- Emeryk-Szajewska B. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: Lose J., Selmaj K. (red.), *Neuroimmunologia kliniczna. Czelej, Lublin* 2007: 135–161.
- Smitt P.S., Posner J.B. Paraneoplastic peripheral neuropathy. W: Latov N., Wokke J.H.J., Kelly J.J. (red.), *Immunological and infectious diseases of the peripheral nerves.* Cambridge University Press, Cambridge 1998: 208–224.
- Elrington G.M., Murray N.M., Spiro S.G., Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 764–767.
- Lipton R.B., Galer B.S., Dutcher J.P. i wsp. Large and small fibre type sensory dysfunction in patients with cancer. *J. Neurol. Neurosurg.* 1991; 54: 706–709.
- Trojaborg W., Frantzen E., Andersen I. Peripheral neuropathy and myopathy associated with carcinoma of the lung. *Brain* 1969; 92: 71–82.
- Krurup C., Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J. Neurol.* 2002; 249: 651–661.
- Posner J.B. Anti-Hu autoantibody associated sensory neuropathy/encephalomyelitis: a model of paraneoplastic syndrome. *Perspect. Biol. Med.* 1995; 38: 167–181.
- Dalmau J., Graus F., Rosenblum M.K., Posner J.B. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59–72.
- Quarles R.H., Weiss M.D. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 800–822.
- Candessanché J.P., Antoine J.C., Honnorat J. i wsp. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: 166–175.
- Nokura K., Nagamatsu M., Inagaki T. i wsp. Case report. Acute motor and sensory neuronopathy associated with small-cell lung cancer. A clinicopathological study. *Neuropathology* 2006; 26: 329–337.
- Graus F., Ferrer L., Lamarca J. Mixed carcinomatous neuropathy in patients with lung cancer and lymphoma. *Acta Neurol. Scand.* 1983; 68: 40–48.
- Brain L., Croft P.B., Wilkinson M. Motor neurone disease as a manifestation of neoplasm (with a note on the course of classical motor neurone disease). *Brain* 1965; 88: 479–500.
- Rosenfeld M.R., Posner J.B. Paraneoplastic motor neuron disease. W: Rowland L.P. (red.), *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases.* Raven Press, New York 1991: 445–459.
- Jędrzejowska H., Nowak-Michalska T., Płodziszewska M. Podostra neuropatia czuciowa z objawami uszkodzenia komórek ruchowych rogów przednich w raku drobnokomórkowym płuc (z opisem przypadku). *Neur. Neurochir. Pol.* 1999; 33: 483–490.
- Campbell M.J., Paty D.W. Carcinomatous neuromyopathy. 1. Electrophysiological studies. An electrophysiological and immunological study of patients with carcinoma of the lung. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37: 131–141.
- Ryniewicz B. Miopatie zapalne. W: Lose J., Selmaj K. (red.), *Neuroimmunologia kliniczna. Czelej, Lublin* 2007: 163–179.



37. Ryniewicz B. Miopatie zapalne. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.). Neurofizjologia kliniczna. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008: 307–310.
38. Lambert E.H., Sayre G.P., Eaton L.M. Electrical activity of muscle in polymyositis. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1954; 79: 64–69.
39. Ryniewicz B. Badania elektrofizjologiczne w zespołach miotonicznych i porażeniach okresowych. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.). Neurofizjologia kliniczna. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008: 311–316.
40. Silverman I.E. Paraneoplastic stiff limb syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67: 126–127.
41. Folli F., Solimena M., Cofield R. i wsp. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 546–551.