

Neurologiczne zespoły paranowotworowe w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca — opis dwóch przypadków

Aleksandra Loster-Niewińska¹, Anna Dołgan¹, Bożena Weryńska², Magdalena Koszewicz¹, Ewa Koziarowska-Gawron¹, Mieszko Zagrajek¹, Sławomir Budrewicz¹, Renata Jankowska²

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
²Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Nowotwór płuca, zwłaszcza rak drobnokomórkowy, jest jedną z najczęstszych przyczyn neurologicznych zespołów paranowotworowych. Autorzy przedstawili dwa przypadki zespołów paranowotworowych w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca. Omówiono proces diagnostyczny, obraz kliniczny oraz zakończony letalnie przebieg choroby. Zwrócono uwagę na konieczność poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego u chorych, u których etiologia neurologicznych zaburzeń ośrodkowych i obwodowych, budzących podejrzenie zespołu paranowotworowego, nie jest ustalona.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (4): 181–184

Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe, niedrobnokomórkowy rak płuca, polineuropatia, zwyrodnienie mózdzku

Wprowadzenie

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (PNS, *paraneoplastic neurological syndrome*) objawiają się dysfunkcją ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, złącza nerwowo-mięśniowego lub mięśni szkieletowych i dotyczą około 1% pacjentów z chorobą nowotworową [1]. Przyczyną PNS

jest autoimmunologiczna odpowiedź organizmu na antygeny onkoneuronalne występujące w komórkach nowotworowych [2]. Guzem szczególnie predysponującym do rozwoju PNS jest drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) [3]. Nie ma jednoznacznie zdefiniowanych klinicznych cech zespołu paranowotworowego. Rozpoznanie powinno być ustalone po wykluczeniu innych możliwych przyczyn stwierdzanych objawów [4].

Do najlepiej scharakteryzowanych „klasycznych” PNS należą: zapalenie układu limbicznego, podostre zwyrodnienie mózdzku, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zespół opsoklonii-mioklonii, podostra neuropatia czuciowa, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*), zapalenie skórno-mięśniowe oraz — zaliczana do neuropatii wegetatywnych — przewlekła rzekoma niedrożność jelit [2, 5]. Rozpoznając PNS, należy poszukiwać pierwotnego procesu rozrostowego, niezależnie od tego, czy wykryto przeciwciała onkoneuronalne, czy też nie. Wraz z terminem „klasycznego” PNS w 2004 roku wprowadzono pojęcie „dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych”, do których zaliczono przeciwciała anti-Hu (ANNA1), anti-Yo (PCA1), anti-CV2 (CRMP5), anti-Ri (ANNA2), anti-Ma2 (Ta) oraz przeciw amfifizynie [2, 6, 7]. Ich obecność w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) u pacjenta z objawami zespołu paranowotworowego zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania PNS [2]. Mimo wysokiej specyficzności przeciwciał onko-

Adres do korespondencji: dr n. med. Sławomir Budrewicz
 Katedra i Klinika Neurologii
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
 e-mail: s.budrewicz@wp.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 4, 181–184
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2012 Via Medica

neuralnych (ok. 90%) nie są one patognomoniczne dla PNS. Opisywano przypadki, w których mimo obecności przeciwciał onkoneuralnych nie wykryto pierwotnego procesu rozrostowego. Jedną z interpretacji tego zjawiska jest eliminacja komórek guza przez układ immunologiczny chorego [1].

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Mężczyzna 64-letni, od wielu lat palący tytoń, został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW) z powodu nasilających się od kilku miesięcy zaburzeń równowagi i chodu, z nieukładowymi zawrotami głowy oraz dyzartrią. Wywiad rodzinny oraz dotyczący przebytych chorób, poza przebytą operacją zaćmy, był pozbawiony istotnych obciążeń. W badaniu neurologicznym stwierdzono: cechy zespołu mózdkowego z dyzartrią, poziomym oczopląsem przy patrzeniu w lewo, obustronną hipodiadochokinezą z przewagą po lewej stronie, z zaznaczoną niezbornością w kończynach górnych i dolnych, obniżonym napięciem mięśniowym i chodem na szerokiej podstawie. Ponadto zaobserwowano arefleksję w kończynach dolnych.

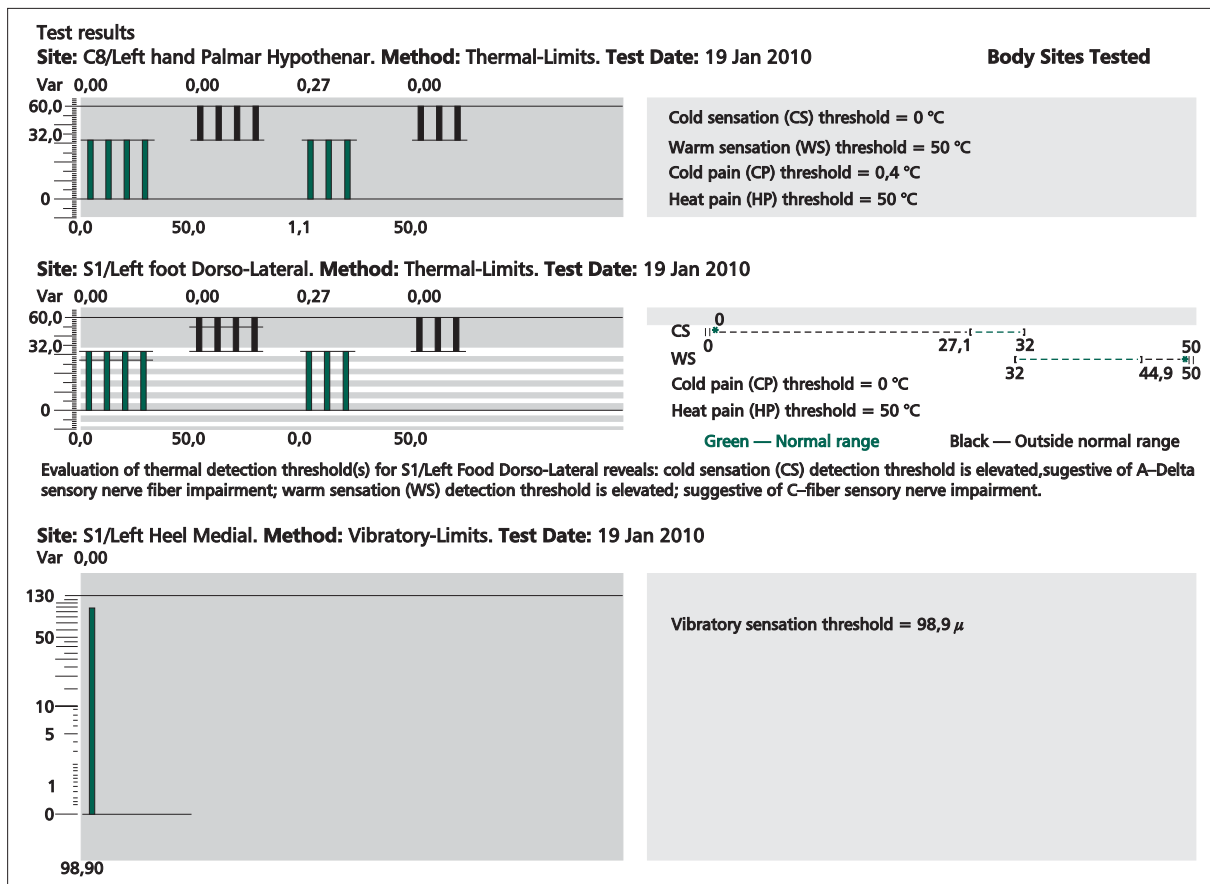
W obrazach rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) głowy dominował zanik korowy mózgu i mózdzku; stwierdzono także drobne ogniska naczyniopochodne w obu płatach czołowych. W badaniu elektroneurograficznym wykazano cechy aksonalnej neuropatii czuciowo-ruchowej. W badaniach laboratoryjnych krwi stwierdzono obniżone stężenie kwasu foliowego (< 3,5 ng/ml) oraz podwyższony odczyn Biernackiego (OB) — 21 mm po godzinie. Pozostałe parametry (w tym stężenie markerów nowotworowych) pozostawały w granicach normy. W badaniu CSF stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie białka (56 mg/dl) oraz obecność prążków oligoklonalnych w klasie IgG. Nie wykazano mutacji genów odpowiedzialnych za rozwój ataksji rdzeniowo-mózdkowej (SCA, *spinocerebellar ataxia*) typu 1, 2 i 3. Miano przeciwciał anti-Hu w surowicy było wysokie. Ze względu na uzasadnione podejrzenie procesu paranowotworowego wykonano badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, w którym stwierdzono poszerzenie górnego bieguna prawej wnęki nad głównym oskrzelem. W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, pierwszym w segmencie prawego płuca, uwidoczniono zmianę guzowatą o średnicy 1,1 cm oraz liczne powiększone węzły chłonne. Chorego skierowano do Kliniki Pulmonologii UMW. W materiale uży-

skanym z bronchofiberoskopii nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. W badaniu histopatologicznym wycinków pobranych podczas zabiegu wideomediastinoskopii wykazano obecność komórek niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) z cechami różnicowania płaskonabłonkowego. U chorego zastosowano 4 cykle chemioterapii (winorelbina); przez około 9 miesięcy stan kliniczny pozostawał stabilny. Po około roku od ustalenia rozpoznania NSCLC chory został ponownie przyjęty do Kliniki Pulmonologii WUM. Stwierdzono wówczas przerzuty raka do węzłów chłonnych okolicy podżuchwowej i zaotrzewnowej. Ze względu na ciężki stan ogólny odstąpiono od dalszej chemioterapii. Pacjent zmarł po 18 miesiącach od ustalenia rozpoznania.

Przypadek 2.

U 60-letniej kobiety, od wielu lat palącej tytoń, we wrześniu 2009 roku pojawiły się bóle i niedowład mięśni kończyn dolnych, a następnie również górnych. Z tego powodu była hospitalizowana na jednym z dolnośląskich oddziałów neurologii, gdzie rozpoznano zespół Guillaina-Barré'go. Po zastosowanym wówczas leczeniu immunoglobulinami nie uzyskano poprawy stanu klinicznego. Obraz RTG klatki piersiowej był prawidłowy. W trakcie rehabilitacji poszpitalnej pogłębił się wiotki niedowład czterech kończyn. W styczniu 2010 roku chorą przyjęto do Kliniki Neurologii UMW. W badaniu neurologicznym stwierdzono: zanik mięśni kłębu, mięśni międzykostnych kończyn górnych i dolnych, wiotki niedowład czterokończynowy z przewagą w kończynach dolnych i po lewej stronie, ze zniesionymi odruchami głębokimi, zaburzenia czucia powierzchniowego w dystalnych częściach kończyn oraz upośledzenie czucia ułożenia i wibracji z towarzyszącą niezbornością.

W badaniu neurograficznym stwierdzono cechy czuciowej neuropatii aksonalnej z nieznacznym wydłużeniem latencji fal F. W ilościowym badaniu somatocuciowym (QST, *quantitative sensory testing*), wykonanym z powierzchni lewego kłębika (dla korzenia C8) oraz z bocznej powierzchni lewej stopy (dla korzenia S1) progi czucia ciepła (WS, *warm sensation*), zimna (CS, *cold sensation*), bólu wywołanego wysoką temperaturą (HP, *heat pain*), bólu wywołanego niską temperaturą (CP, *cold pain*) oraz wibracji (VT, *vibratory testing*) były nieoznaczalne, co przemawiało za całkowitym uszkodzeniem włókien czuciowych A-delta, C oraz A-beta (ryc. 1). W badaniu elektroencefalograficznym zarejestrowano spowolnienie czynności pod-



Rycina 1. Niedrobnokomórkowy rak płuca u pacjentki opisanej w przypadku 2. (wiek 60 lat). Czysta podostra neuropatia czuciowa, pandysautonomia oraz nieoznaczalne progi czucia temperatury, bólu oraz wibracji w ilościowym teście somatoczuściwym

stawowej lewej półkuli mózgu, z napadowymi seriami fal wolnych w lewej okolicy skroniowej. W badaniu MR stwierdzono drobne zmiany naczyniopochodne w istocie białej oraz zanik korowy mózgowia, natomiast wynik badania MR kręgosłupa szyjnego był prawidłowy. Badanie ogólne CSF wykazało nieznacznie podwyższone stężenie białka (62 mg/dl) i prawidłową cytozę. W badaniach laboratoryjnych, poza nieznacznie podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych i kinazy keratynowej oraz hipokaliemią i hipomagnezemią, nie stwierdzono istotnych odchyleń. W TK klatki piersiowej wykazano obecność płynu w jamach opłucnowych i zmianę patologiczną o niejasnym charakterze w obrębie śródpiersia górnego z powiększeniem węzłów chłonnych. W surowicy stwierdzono obecność przeciwciał anti-Hu (w wysokim mianie) oraz przeciwciał anti-Yo (graniczna wartość).

W trakcie obserwacji klinicznej stan pacjentki stopniowo się pogarszał. Wystąpiła biegunka z domieszką śluzu. Wynik badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej sugerował zmiany zapal-

ne jelit. Na podstawie kolonoskopii wykluczono zmiany patologiczne w jelicie grubym. W kolejnych dniach hospitalizacji obserwowano hipotonię tętniczą, zwyczajki ciepłoty ciała, narastanie parametrów stanu zapalnego (wzrost wartości leukocytozy, białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*], OB) oraz nasilające się zaburzenia elektrolitowe. Obserwowano odwrócenie dobowego rytmu snu. W kontrolnym badaniu MR w obrazach T-zależnych uwidoczniono hiperintensywną zmianę w lewym płacie skroniowym. W badaniu ogólnym CSF utrzymywało się podwyższone stężenie białka. Z powodu znacznej niedokrwistości podawano preparaty krwiopochodne. W posiewach krwi wyhodowano *Staphylococcus aureus* metycylinowrażliwy.

Pacjentkę przekazano pod opiekę Oddziału Pulmonologii UMW w celu przeprowadzenia diagnostyki zmiany zlokalizowanej w górnym śródpiersiu. Badanie bronchoskopowe było powikłane ostrą niewydolnością oddechową, w trakcie której doszło do zgonu chorej. W autopsyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność komórek NSCLC.

Omówienie

U dwojga opisanych chorych rozpoznano PNS; w pierwszym przypadku — aksonalną neuropatię czuciowo-ruchową i paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zaś w drugim — aksonalną neuropatię czuciową z towarzyszącą pandysautonią. Przebieg choroby był niekorzystny. Objawy neurologiczne pojawiły się kilka miesięcy przed rozpoznaniem NSCLC. U obojga chorych stwierdzono w surowicy przeciwciała onkoneuronalne anti-Hu. Najczęściej występują one u chorych z SCLC i odpowiadają za paranowotworowe zapalenie mózgu oraz rdzenia kręgowego, zwyrodnienie mózdzku, neuropatię czuciową, przewlekłą rzekomą niedrożność jelit i zapalenie układu limbicznego [8]. Niedrobnokomórkowy rak płuc jest nowotworem, któremu rzadko towarzyszy PNS, natomiast częściej występują zaburzenia w obrębie innych narządów i układów, takie jak paranowotworowa przerostowa osteoartropatia płucna czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [9]. Objawy PNS, które obserwuje się przed rozpoznaniem choroby nowotworowej, wiążą się niekiedy z lepszym rokowaniem, ponieważ wczesne wdrożenie postępowania diagnostycznego pozwala na szybkie wykrycie choroby podstawowej i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia przeciwnowotworowego we wczesnej fazie choroby. Może to skutkować wydłużeniem życia pacjenta nawet o kilka lat [10].

Brak charakterystycznych cech klinicznych różnicujących zespoły paranowotworowe z uszkodzeniem ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego o innym podłożu utrudnia ocenę ryzyka pojawienia się nowotworu w przypadku poprzedzających objawów PNS. Grupa badaczy holenderskich i brytyjskich zaproponowała skalę służącą do oceny prawdopodobieństwa występowania procesu nowotworowego w LEMS. W skali tej uwzględniono między innymi wiek chorego, palenie tytoniu oraz ubytek masy ciała [11].

Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) w przypadku podejrzenia PNS rekomenduje u osób powyżej 50. roku życia: badanie TK klatki piersiowej lub jamy brzusznej, mammografię lub badanie MR gruczołów sutkowych, badanie USG miednicy mniejszej, jąder lub — w dalszej kolejności — TK miednicy mniejszej oraz kolonoskopię. Wybór metody powinien się wiązać z podejrzaną lokalizacją guza pierwotnego. W przypadku ujemnych wyników powyższych badań istnieje wskazanie do wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [12].

W przypadku podejrzenia pierwotnego procesu rozrostowego w obrębie klatki piersiowej prawidłowy wynik badania RTG nie upoważnia do zaniechania dalszego poszukiwania nowotworu. Także czułość badania TK klatki piersiowej w rozpoznaniu SCLC jest niezadowalająca (80–85%) [12]. W przedstawionym przypadku chorej z NSCLC badanie RTG klatki piersiowej, wykonane około 2 miesiące przed badaniem TK, nie wykazało nieprawidłowości.

Dyskusyjna pozostaje kwestia leczenia pacjentów z PNS. Obecnie uważa się, że najlepsze efekty można uzyskać, lecząc pierwotną chorobę nowotworową. Leczenie immunosupresyjne oraz immunomodulujące (dożylnie wlewy immunoglobulin, plazmafereza, steroidy stosowane w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem) może niekiedy przynosić dobre efekty, ale najczęściej tylko stabilizuje objawy PNS. Pozytywne efekty takiego leczenia są widoczne szczególnie w paranowotworowych zaburzeniach złącza nerwowo-mięśniowego. Mała skuteczność leczenia immunosupresyjnego i immunomodulującego w PNS z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego może się wiązać z późnym rozpoczęciem terapii w fazie nieodwracalnego uszkodzenia komórek nerwowych [13]. Dlatego podkreśla się znaczenie szybkiego rozpoznania PNS, z wdrożeniem odpowiedniego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1543–1554.
- Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. i wsp. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
- Ruddy K.J., Hochberg F.H. Paraneoplastic neurologic syndromes. W: Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D.L., Harrison's manual of oncology. McGraw-Hill Professional, New York 2007: 583–592.
- Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 795–801.
- Michalak S. Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 163–167.
- Graus F., Keime-Guibert F., Reñé R. i wsp. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–1148.
- Moll J.W.B., Antoine J.C., Brashear H.R. i wsp. Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies: report from the Workshop to the Fourth Meeting of the International Society of Neuro-Immunology on paraneoplastic neurological disease. *Neurology* 1995; 45: 1937–1941.
- Dalmau J., Furneaux H.M., Gralla R.J. i wsp. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer: a quantitative western blot analysis. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 544–552.
- Yeung S.C., Habra M.A., Thosani S.N. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 260–268.
- Lalani N., Haq R. Prognostic effect of early treatment of paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2012; 19: e353–e357.
- Titulaer M.J., Maddison P., Sont J.K. i wsp. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 902–908.
- Titulaer M.J., Soffietti R., Dalmau J. i wsp. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 19–e3.
- Blaes F. Immunotherapeutic approaches to paraneoplastic neurological disorders. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002; 2: 419–430.