

Subakutní cerebelární degenerace aneb protilátky jako nepřítel

MUDr. Karolína Javornická, MUDr. Tereza Jirmusová, MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA,
MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA

Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, KZ, a. s., Ústí nad Labem

Úvod a cíle: Subakutní cerebelární degenerace patří mezi paraneoplastické neurologické syndromy, které vznikají u nádorových onemocnění, kde buňky tumoru exprimují neuronální proteiny vyvolávající imunitní odpověď nejen proti nádoru, ale i proti nervovému systému. Pacientem produkováné onkoneurální protilátky atakují různé části nervového systému a poškozují jej, v důsledku čehož vzniká široké spektrum neurologických symptomů.

Metodika: Představujeme kazuistiku 62leté ženy s onkologickou anamnézou a rozvinutými neurologickými mozečkovými příznaky. Vzhledem k této skutečnosti byla, po vyloučení nejčastějších příčin mozečkového syndromu (cévní mozková příhoda, neuroinfekt), diagnostika cílena na paraneoplastický proces, který byl potvrzen vysokou séropozitivitou paraneoplastických anti-Yo protilátek (vysoce specifické protilátky napadající Purkyňovy buňky mozečku).

Závěr: Rozvoj neurologických symptomů u onkologicky nemocných pacientů by měl vyvolat podezření na paraneoplastický proces. Léčebné postupy nám v dnešní době umožňují paraneoplastický proces pouze minimálně zpomalit, zásadním zůstává léčba primárního onkologického onemocnění.

Klíčová slova: paraneoplastický syndrom, cerebelární degenerace, anti-Yo protilátky, onkoneurální protilátky.

Subacute cerebellar degeneration, or Antibodies as an enemy

Introduction and aim: Subacute cerebellar degeneration is one of the paraneoplastic neurological syndromes that occur in cancer diseases in which tumour cells express neuronal proteins, causing an immune response not only against the tumour, but also against the nervous system. Patient-produced onconeural antibodies attack and damage various parts of the nervous system, resulting in the development of a broad spectrum of neurological symptoms.

Methods: We report the case of a 62-year-old woman with a history of cancer and advanced neurological cerebellar signs. Accordingly, after the exclusion of the most common causes of cerebellar syndrome (stroke, neurological infection), the diagnostic workup was aimed at identifying a paraneoplastic process that was confirmed by a high seropositivity of paraneoplastic anti-Yo antibodies (highly specific antibodies attacking the Purkinje cells of the cerebellum).

Conclusion: The development of neurological symptoms in cancer patients should raise suspicion of a paraneoplastic process. Current treatment strategies allow to only minimally slow down the paraneoplastic process, and it is the treatment of the underlying cancer disease that remains essential.

Key words: paraneoplastic syndrome, cerebellar degeneration, anti-Yo antibodies, onconeural antibodies.

Úvod

Paraneoplastické neurologické syndromy jsou heterogenní skupinou neurologických příznaků asociovaných se systémovou

malignitou. Mozeček je v těchto případech poměrně častým cílem autoimunitní reakce. Paraneoplastická cerebelární degenerace může být sdružena s prakticky jakoukoliv

malignitou; nejčastěji se vyskytuje u malobuněčného karcinomu plic, karcinomu ovarií a mammy a u lymfomů (Dalmau et al., 2012). Byl popsán značný počet autoprotilátek



MUDr. Karolína Javornická
Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, KZ, a. s.
karolina.javornicka@kzcr.eu

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):70-72

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2021

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2022

asociovaných s touto klinickou jednotkou, jednotlivé autoprotilátky jsou často asociované se specifickými typy nádorů a s určitými klinickými symptomy (Loehrer et al., 2021; Dalmau et Rosenfeld, 2020). K typické klinice paraneoplastické cerebelární degenerace patří závrať, nauzea nebo zvracení, poruchy stability a chůze. Neurologické symptomy často předcházejí vlastní stanovení onkologické diagnózy.

Naše kazuistika se zabývá případem 62leté ženy s onkologickou anamnézou, cerebelární symptomatikou a poruchou zraku. Dle klinického obrazu a výsledků pomocných vyšetření, mimo jiné i pozitivitu anti-Yo protilátek, byla stanovena diagnóza cerebelární degenerace.

Kazuistika

Pacientka se dostavila na emergency pro přibližně týden progredující neurologické obtíže, konkrétně zhoršení artiklace, rozmazaný visus, slabost levé horní končetiny a rotační závrať. Důležitým bodem anamnézy byla přítomnost onkologického onemocnění. Pacientka absolvovala přibližně tři měsíce před rozvojem neurologických symptomů totální hysterektomii a adnexektomii pro karcinom endometria. Po radikální gynekologické operaci byla indikována následná chemoterapie, kterou však pacientka odmítla a přiklonila se k alternativní medicíně.

Při vstupním neurologickém vyšetření byl přítomen nevyčerpávající se horizontální nystagmus prvního stupně doleva a frustní monoparéza levé horní končetiny s dystaxií. Dále byla přítomna celková porucha stability patrná zejména při chůzi (pomalá chůze o široké bázi, nestejná délka kroku, titubace všemi směry bez zhoršení při snížení zrakové kontroly), nicméně pacientka byla schopna chůze bez protetické pomůcky. Akutně bylo provedeno CT vyšetření mozku včetně CT angiografie mozkových tepen, které bylo bez průkazu akutní patologie. Vyšetření krevního obrazu, mineralogramu a zánětlivých parametrů bylo v normě. Pacientka byla k další diagnostice přijata na standardní oddělení neurologie.

S ohledem na onkologickou anamnézu bylo pomýšleno na metastatické postižení

mozku. Byla provedena kontrastní magnetická rezonance mozku, nicméně ani toto vyšetření příčinu neprokázalo (přítomny byly pouze ojedinělé nespecifické gliózní změny). Vzhledem k dosavadním výsledkům provedených vyšetření bylo indikováno vyšetření mozkomíšního moku s nálezem mírné lymfocytární pleiocytózy, nicméně proteinorachie a glykorachie byly v normě, stejně jako koeficient energetické bilance.

Likvorový nález byl konzultován s infektolem, vzhledem k nízkým hodnotám zánětlivých parametrů (leukocyty v krevním obraze $7,0 \cdot 10^9/l$, CRP 7 mg/l), absenci meningeálních příznaků a febrilií byla infekční příčina obtíží považována za spíše nepravděpodobnou. Protilátky proti viru klíšťové meningoencefalitidy a borreliím nebyly prokázány, vyšetření PCR herpetických virů bylo negativní.

Po vyloučení akutního neuroinfektu byla v rámci širší diferenciální diagnostiky odebrána sérologie antineurálních protilátek (paraneoplastické autoprotilátky, autoimunitní encefalitidy) a byla zahájena bolusová kortikoterapie. Pacientce byl podáván po dobu pěti dnů intravenózně kortikosteroid (methylprednisolon v dávce jeden gram denně). Po ukončení intravenózního podávání kortikosteroidů došlo k částečnému zlepšení obtíží – zejména stability. Před plánovanou dimisí byla zjištěna vysoká séropozitivita antineurálních protilátek anti-Yo, pozitivní byla i přítomnost syntézy IgG protilátek ve formě oligoklonálních páسů. Vzhledem k této skutečnosti a částečné efektivitě kortikoterapie byla pacientka dimitována s pokračující perorální kortikoterapií, methylprednisolon v dávce 16 mg denně s postupnou redukcí.

V následujících třech týdnech od propuštění došlo ke zhoršení neurologických příznaků – zejména poruchy řeči charakteru dysartrie, a dále progresi poruchy stability s limitací samostatné chůze. Pacientka pro toto zhoršení navštívila emergency a byla naplánována brzká hospitalizace k opětovnému podání bolusové kortikoterapie.

Při příjmu k hospitalizaci byly zjištěny zvýšené zánětlivé parametry, proto bylo od imunosupresivní terapie odstoupeno. V rámci pátrání po zdroji infektu bylo

provedeno sonografické vyšetření břicha, které odhalilo mohutný ascites, svědčící pro progresi základního onkologického onemocnění. Tu potvrdilo i CT vyšetření břicha (lymfadenopatie retroperitonea s nekrotickým rozpadem lymfatických uzlin). Celkový stav a nález pacientky byl konzultován s onkology, kteří již další onkologickou terapii neindikovali. V rámci multioborového konzilia bylo rozhodnuto o zahájení paliativní péče, pacientka byla umístěna do hospicu.

Diskuze

V případě naší pacientky byla stanovena diagnóza subakutní cerebelární degenerace na základě několika faktorů:

- přítomnost vysokého titru paraneoplastických protilátek anti-Yo,
- známé onkologické onemocnění,
- fyziologický nález na provedených zobrazovacích metodách mozku,
- lehce abnormní likvorový nález bez jasných známek probíhajícího akutního neuroinfektu,
- typický klinický obraz.

Progredující příznaky mozečkového syndromu jsou typickou klinikou tohoto onemocnění. V některých případech se klinické příznaky neurologického postižení mohou projevit měsíce až roky před samotnou manifestací onkologického onemocnění. V době rozvoje neurologických symptomů není u 60–70 % pacientů známá malignita (Dalmau et Rosenfeld, 2020). U pacientů s pozitivním titrem anti-Yo protilátek je nejčastěji diagnostikován tumor ovaria či mammy. Doba přežití pacienta s pozitivitou anti-Yo a prokázaným tumorem se pohybuje okolo 13 měsíců (Adam et al., 2007).

V iniciační fázi vyšetřování bývá obvykle obraz na magnetické rezonanci mozku normální, v ojedinělých případech může být zachycen zvýšený enhancement kontrastní látky v oblasti mozečku (Dalmau et Rosenfeld, 2020). V pozdější fázi onemocnění můžeme zachytit difúzní mozečkovou atrofii. Pokud bychom provedli histologické vyšetření mozečku, pravděpodobným nálezem by byla destrukce Purkyňových buněk a spinocerebelárních struktur se zánětlivým infiltrátem (Adam et al., 2007).

Tab. 1. Paraneoplastické protilátky, syndromy a asociované malignity

Autoprotilátka	Neurologický syndrom	Asociovaná malignita
Anti-Hu	Encefalomyelitidy, cerebelární degenerace, senzorické neuropatie, autonomní dysfunkce	Malobuněčný karcinom plic
Anti-Yo	Cerebelární degenerace	Gynekologické nádory, nádor prsu
Anti-Ri	Cerebelární degenerace, kmenová encefalitida, syndrom opsoklonus-myoكلonus	Gynekologické nádory, nádor prsu, malobuněčný karcinom plic
Anti-Tr	Cerebelární degenerace	Hodgkinův lymfom
Anti-CV2/CRMP5	Encefalomyelitidy, cerebelární degenerace, chorea, periferní neuropatie	Malobuněčný karcinom plic, thymom
Anti-Ma	Encefalitidy (limbická, kmenová)	Testikulární nádory, plicní tumory
Anti-VGCC	Cerebelární degenerace, Lambert-Eatonův syndrom	Malobuněčný karcinom plic
Antiampifysin	Stiff-person syndrom, encefalomyelitida	Nádor plic, nádor prsu
Anti-Kelch protein 11	Kmenová encefalitida, mozečková encefalitida	Teratom, seminom
Anti-PCA-2	Periferní neuropatie, cerebelární ataxie, encefalopatie	Malobuněčný karcinom plic
Anti-mGluR1	Cerebelární degenerace	Hodgkinův lymfom, tumor nezjištěn

Zdroj: Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic cerebellar degeneration, UpToDate, 2020

V léčbě paraneoplastických neurologických syndromů stále zůstává na prvním místě léčba primárního tumoru. V další léčbě se uplat-

ňuje imunoterapie (kortikoterapie, výměnná plazmaferéza, intravenózní imunoglobuliny, azathioprin, cyklofosamid, rituximab), u které

však nebyl zaznamenán významný a dlouhodobý efekt (Dalmau et Rosenfeld, 2020).

Existuje široká škála paraneoplastických protilátek asociovaných s malignitami (viz tabulka 1). Pouze tři autoprotilátky jsou predominantně asociovány s mozečkovou degenerací. Jedná se o protilátky anti-Yo, anti-Tr a anti-mGluR1. Ostatní autoprotilátky jsou spojovány s širším spektrem neurologických symptomů, jelikož atakují různé oblasti nervového systému, včetně mozečku (Dalmau et Rosenfeld, 2020).

Závěr

Na možnost přítomnosti paraneoplastického neurologického syndromu je nutné pomyslet vždy u pacientů s neurologickými příznaky, jejichž příčinu se nedaří základními vyšetřovacími postupy objasnit. Včasná detekce specifické protilátky a verifikace onkologické diagnózy spolu se zahájením odpovídající léčby základního onemocnění představují nejlepší možnost ovlivnit průběh onemocnění.

LITERATURA

- Adam Z, Chlupová G, et al. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění. *Vnitř Lék.* 2007;53(3):253-285.
- Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic cerebellar degeneration, UpToDate, 2020, dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-cerebellar-degeneration?search=paraneoplastic%20cerebellar%20degeneration&source=search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=default&display_rank=1.
- Loehrer PA, Zieger L, Simon OJ. Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain sciences*. U.S. National Library of Medicine. Accessed. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827413/>.
- Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogene-

ze a diagnostika. *Neurol. praxi.* 2013;14(1):8-1.

- Štourač P, Bednářová J. Paraneoplastické neurologické syndromy centrálního nervového systému. *Neurol. praxi.* 2013;14(1):12-15.
- Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol.* 2002;1:294-305.