

Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogeneze a diagnostika

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.¹, prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.²

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) jsou heterogenní skupinou poruch a mohou postihovat jakoukoli část nervového systému, nervosvalové spojení i svaly. Hypotéza autoimunitní etiopatogeneze je podporována již mnoha důkazy. Podle současné koncepce tumor exprimuje neuronální proteiny, které vyvolávají imunitní odpověď nejen proti nádoru, ale i nervovému systému. Pacientem produkované onkoneurální protilátky v důsledku antigenní identity mohou atakovat i různé komponenty nervového systému. Podle klinického syndromu, typu protilátek a přítomnosti nebo nepřítomnosti maligního procesu jsou PNS klasifikovány jako definitivní nebo jen možné. Onkoneurální protilátky jsou klasifikovány jako dobře charakterizované se silnou asociací s karcinomy nebo částečně charakterizované. Některé další protilátky se mohou vyskytovat jak u karcinomů, tak i non-paraneoplastických syndromů. Diagnóza PNS je důležitá, protože může vést k časně detekci nádoru. Příznaky PNS se rozvíjejí asi u dvou třetin pacientů před manifestací malignity. Léčba vlastního tumoru je základem i v léčbě nebo alespoň stabilizaci neurologické poruchy.

Klíčová slova: paraneoplastický syndrom – klasický, definitivní, možný; onkoneurální protilátky.

Paraneoplastic neurological syndromes – essential characteristics, classification, etiopathogenesis and diagnostics

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are a heterogeneous group of disorders and may affect any part of the nervous system, neuromuscular junction and muscles. Evidence is increasing that most PNS are immune – mediated. The current concept is that the expression of neuronal proteins by a tumor provokes an immune response against both the tumor and the nervous system. A patient produces tumor-directed antibodies known as onconeural antibodies and because of antigenic identity, these onconeural antibodies attack components of the nervous system as well. Based on the clinical syndrome, the type of antibody, and the presence or absence of cancer, patients are classified as having a definite or possible PNS. Onconeural antibodies are classified either as well characterized with a strong cancer association or partially characterized. Some other antibodies may occur in both cancer- and non-cancer-associated syndromes. Diagnosis of PNS is important because it can lead to the early detection of the tumor. The symptoms of PNS occur in approximately two thirds of patients before the presence of systemic cancer is known. Treatment of the tumor is the most effective step in controlling or at least stabilizing the neurological disorder.

Key words: paraneoplastic syndrome – classical, definite, possible; onconeural antibodies.

Neurol. praxi 2013; 14(1): 8–11

Seznam zkratk

AChR – acetylcholinový receptor

AMPA – α-amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionový receptor

GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové

LEMS – Lambertův-Eatonův myastenický syndrom

MHC – histokompatibilního systému

NMDAR – N-metyl-D-aspartátový receptor

PNS – paraneoplastický neurologický syndrom

PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

SCLC – malobuněčný karcinom plic

TCR – T-lymfocytární receptor

VGCC – napětím-řízené vápníkové kanály

VGKC – napětím-řízené draslíkové kanály

Pojem paraneoplastický je používán pro vzdálené orgánové nebo tkáňové poškození způsobené tumorem, nikoli však jeho přímým růstem nebo metastázami. Nemetastatická poškození mohou nervový systém ovlivňovat různými způsoby (tabulka 1):

- nádor způsobí patofyziologickou změnu, která sekundárně ovlivní nervový systém, např. paraneoplastická hypoglykémie v důsledku ektopické produkce inzulínu způsobí kóma,
- s nádorem asociovaná hyperkoagulace způsobí mozkový infarkt nebo imunosuprese způsobená nádorem či jeho léčbou zapříčiní meningoencefalitidu nebo

progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML),

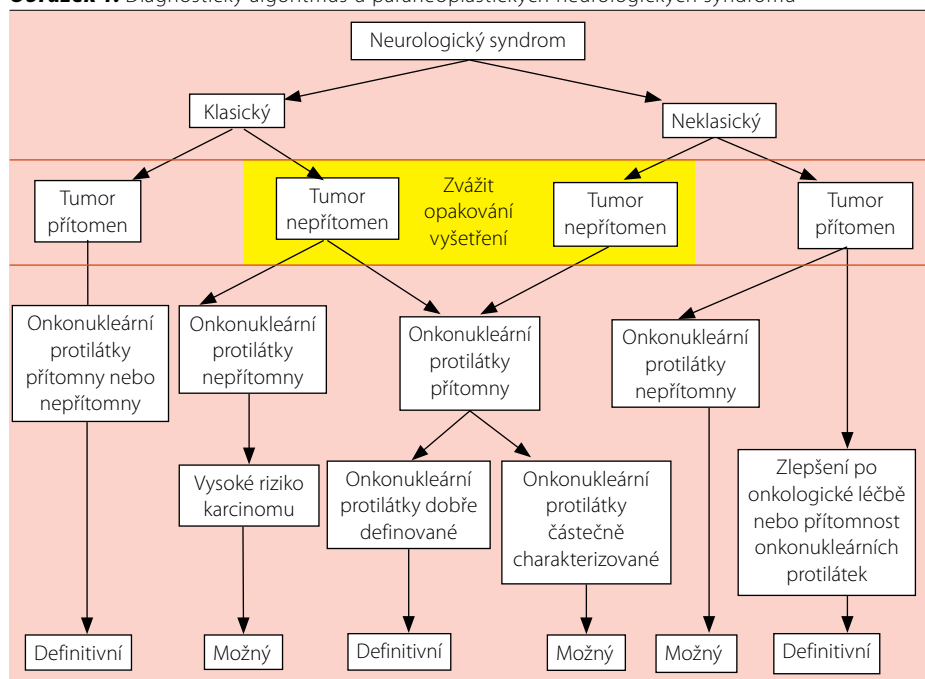
- termín paraneoplastický syndrom je však v současnosti nejčastěji používán pro poškození nervového systému, kde v etiopatogenezi hraje významnou roli imunitní systém, a to jak ve složce humorální, tak cytologické (Maverakis et al., 2012).

Tabulka 1. Nemetastatické nádorové komplikace postihující nervový systém

Cévní poruchy	Krvácení/ischemie
Infekce	Meningitidy, absces
Nutriční poruchy	Wernickeova encefalopatie
Metabolické poruchy	Hypokalcémie, hypoglykémie
Nežádoucí účinky protinádorové léčby	Likvorea/meningitidy
Invazivní chirurgické postupy	Poradiační nekrózy nervové tkáně
Radioterapie	Periferní neuropatie
Chemoterapie	PML
Biologická léčba	
Paraneoplastické syndromy	

Tabulka 2. Paraneoplastické syndromy nervového systému – klasifikace (Graus et al., 2004)

Syndromy postihující mozek nebo míchu
Encefalomyelitida
Limbická encefalitida
Kmenová encefalitida
Subakutní mozečková degenerace
Syndrom opsoklonus – myoklonus *
Optická neuritida †
Paraneoplastická retinopatie †
Retinopatie asociovaná s melanomem †
Stiff-person syndrom
Nekrotizující myelopatie ‡
Onemocnění motoneuronu ‡
Syndromy periferního nervového systému
Subakutní senzitivní neuronopatie
Guillainův-Barrého syndrom ‡
Brachiální plexopatie ‡
Subakutní chronická senzitivně-motorická neuropatie *
Neuropatie v důsledku paraproteinémie
Neuropatie při vaskulitidě ‡
Autonomní neuropatie
Hyperexcitabilita periferních nervů (získaná neuromyotonie) ‡
Chronická gastrointestinální pseudoobstrukce
Akutní pandysautonomie ‡
Syndromy nervosvalové ploténky a svalu
Myasthenia gravis †
Lambert-Eatonův myastenický syndrom ‡
Dermatomyozitida ‡
Akutní nekrotizující myopatie ‡
Klasické syndromy jsou tučně a kurzívou; * – asociace s onkoneurálními protilátkami jen v případě některých tumorů; † – syndromy nezahrnuté v užším výběru současných doporučení; ‡ – neurologické syndromy neasociované se známými onkoneurálními protilátkami

Obrázek 1. Diagnostický algoritmus u paraneoplastických neurologických syndromů

Základní klasifikace paraneoplastických syndromů

Paraneoplastické syndromy (PNS) mohou postihovat kteroukoliv část nervového systému, což se týká jednotlivé lokality, např. cholinergní synapse u myasthenia gravis nebo jednotlivé buňky, např. gangliové buňky zadních kořenů míšních u paraneoplastické senzitivní neuronopatie a nebo se jedná o postižení více oblastí nervového systému, jako je tomu např. u paraneoplastické encefalomyelitidy. Tyto PNS rozdělujeme na klasické, které, pokud jsou diagnostikovány, vyžadují intenzivní pátrání po zpravidla okultním nádoru, a to i v případě, že nejsou paralelně přítomny onkoneurální protilátky, a dále na tzv. neklasické PNS, které bývají asociované s nádorem jen v některých případech (tabulka 2). Kromě toho diagnostická kritéria rozlišují PNS definitivní a možné (Graus et al., 2004; Honnorat et al., 2007; Dalmau a Rosenfeld, 2010; Braik et al., 2010).

PNS definitivní

- klasický neurologický syndrom (limbická encefalitida, senzitivní neuronopatie, subakutní cerebelární degenerace), kdy se karcinom vyvine do 5 let od diagnózy neurologické poruchy
- neklasický syndrom se signifikantně zlepší nebo vymizí při léčbě karcinomu (bez současné imunoterapie)
- neklasický syndrom s přítomností onkoneurálních protilátek a karcinom se vyvine během 5 let

PNS možné

- klasický neurologický syndrom bez průkazu onkoneurálních protilátek a karcinomu
- neurologický syndrom (klasický i jiný) s částečně charakterizovanými protilátkami
- neklasický neurologický syndrom bez průkazu onkoneurálních protilátek a karcinomu se vyvine během 2 let

Etiopatogeneze paraneoplastických neurologických syndromů

Patofyziologické hypotézy: toxické látky, metabolické změny a viry byly považovány za možnou příčinu paraneoplastických neurologických syndromů. Teprve u Lambertova-Eatonova myastenického syndromu a u myasthenia gravis byla prokázána autoimunitní etiopatogeneze a postupně se ukázala relevantní u řady dalších PNS.

Patologicko-anatomické nálezy: hlavní komponenty těchto změn představují

Tabulka 3. Onkoneurální protilátky

Protilátka	PNS	Tumor
Dobře charakterizované onkoneurální protilátky		
Anti-Hu (ANNA-1)	Encefalomyelitida, senzitivní neuronopatie, gastrointestinální pseudoobstrukce, limbická encefalitida, paraneoplastická cerebelární degenerace	SCLS
Anti-Yo (PCA-1)	Paraneoplastická cerebelární degenerace	karcinom ovaria, prsu
Anti-CV2, CRMP-5	Encefalomyelitida, senzitivní neuronopatie, senzitivně-motorická neuropatie, chronická gastrointestinální pseudoobstrukce, paraneoplastická cerebelární degenerace, limbická encefalitida	SCLC, thymom
Anti-Ri (ANNA-2)	Kmenová encefalitida	SCLC, karcinom prsu
Anti-Ma2/Ta	Limbická encefalitida, kmenová encefalitida paraneoplastická cerebelární degenerace	Nádory plic, varlete
Anti-ampifysin	Stiff-person syndrom	SCLC, nádory prsu
Částečně charakterizované onkoneurální protilátky		
Anti-Tr	Paraneoplastická cerebelární degenerace	Hodgkinova choroba
Anti-Zic 4	Paraneoplastická cerebelární degenerace	SCLS
Anti-mGlu R1	Paraneoplastická cerebelární degenerace	Hodgkinova choroba
SCLC – malobuněčný karcinom plic (small cell lung cancer)		

Tabulka 4. Protilátky, které mohou, ale nemusí být asociovány s malignitami

Protilátka	Neurologický syndrom	Obvyklá malignita
Anti-VGKC	Hyperexcitabilita periferních nervů, limbická encefalitida	Thymom, plíce (SCLC)
Anti-VGCC	LEMS, cerebelární degenerace	Plíce (SCLC)
Anti-AChR (svalové)	Myasthenia gravis	Thymom
Anti-AChR (neuronální)	Autonomní neuropatie	Plíce (SCLC)
Anti-NMDAR Teratoma	Anti-NMDAR encefalitida	Teratom
Anti-AMPA	Limbická encefalitida	Plíce (SCLC), thymom, prs
Anti-GAD	Stiff-person syndrom, cerebelární syndromy	Thymom

T-lymfocyty a neurony. Denny Brown v r. 1948 popsal dva pacienty s paraneoplastickou senzitivní neuronopatií vykazující destrukci neuronů v gangliích zadních kořenů míšních s přítomností buněčného zánětlivého infiltrátu v poškozených gangliích. Podobně Greenfield popsal v r. 1934 u pacienta s paraneoplastickou encefalitidou perivaskulární zánětlivá ložiska v bulbární a medulární oblasti. Pozdější analýza zánětlivého infiltrátu prokázala perivaskulárně přítomnost CD4+ T-lymfocytů a B-lymfocytů, zatímco intersticiálně byly prokázány zejména cytotoxické CD8+ T-lymfocyty.

Expresí antigenů: antigeny (proteiny) jsou konstitutivní složkou nervového systému a v některých případech jsou součástí dalších imunoprivilegovaných struktur, např. oka a varlete. V případech PNS je takovýto antigen ektopicky exprimován ve tkáni tumoru, což je považováno za předpoklad vzniku autoimunitní reakce. V případě některých nádorů, např. u malobuněčného karcinomu plic (SCLC) jsou neuronální antigeny exprimovány v tumoru všech pacientů, pouze u některých však vznikne paraneoplastický syndrom. Předpokládá se zde spoluúčast dalších faktorů,

zejména exprese molekul hlavního histokompatibilního systému (MHC) jako nezbytný předpoklad vlastního zahájení autoimunitní reakce.

T-lymfocytární imunitní odpověď: celulární infiltráty v patologicko-anatomických nálezech poukazují na významnou roli T-lymfocytů v patogenezi onemocnění. Analýza T-lymfocytárního receptoru (T-cell receptor, TCR) z mozkové tkáně anti-Hu pozitivního pacienta prokázala oligoklonální expanzi cytotoxických T-lymfocytů poukazující tak na možnou primární reakci vůči antigenu Hu v uvedeném případě. Podobně i v případě anti-Yo specifických cytotoxických lymfocytů byly prokázány tyto lymfocyty nejen v CNS, ale i cirkulující v periferní krvi. Probíhají zvířecí experimenty, kde Hu specifické T-lymfocyty aktivované cestou DNA vakcinace prokázaly tlumící efekt na Hu exprimující tumor, ale nikoliv na CNS infiltráty. Závěrem lze říci, že patofyziologická role těchto T specifických lymfocytů není definitivně charakterizována.

Onkoneurální protilátky jsou klasifikovány do tří hlavních kategorií (tabulka 3, 4, 5) (Gozzard a Maddison, 2010):

- molekulárně dobře charakterizované, mají silnou asociaci s karcinomy
- částečně charakterizované
- s výskytem jak u karcinomů, tak i non-paraneoplastických syndromů

Charakteristika dobře definovaných onkoneurálních protilátek

Z diagnostického hlediska jsou protilátky stanoveny imunohistochemicky nebo imunoblotem (Tampopop et al., 2010). V současnosti je považováno za optimální kombinovat obě metody, resp. imunoblot (fy Ravo Blot Diagnostica) používat jako metodu konfirmační. Protilátky jako klinický marker paraneoplastické etiologie jsou známy od r. 1985, kdy byla popsána protilátka anti-Hu. Existují i další tzv. **částečně charakterizované onkoneurální protilátky**, které byly popsány buď u malého souboru pacientů, event. nebyly potvrzeny dalšími laboratoři a není prokázána jejich paraneoplastická relevance. Je možné, že v budoucnosti takovéto protilátky budou zahrnuty do skupiny tzv. dobře definovaných onkoneurálních protilátek.

Anti-Hu protilátky (synonymum ANNA-1) jsou nejčastější onkoneurální diagnostikovanou protilátkou většinou asociované se senzitivní neuronopatií, paraneoplastickou limbickou encefalitidou a paraneoplastickou mozečkovou degenerací. Karcinom byl diagnostikován u 80–90 % pacientů a neurologické syndromy předcházely diagnóze nádoru ve více než 70 % případů. Anti-Hu protilátky jsou nejčastěji asociovány s malobuněčným karcinomem plic (Graus et al., 2001).

Anti-Yo protilátky (PCA-1) jsou nejčastěji diagnostikovány u pacientů s paraneoplastickou mozečkovou degenerací. Z onkologického hlediska bývají spojeny s gynekologickými nádory (karcinom ovaria).

Anti-Ri (ANNA-2) se charakteristicky nachází u pacientů s paraneoplastickým opsoklonem – myoklonem a vyskytují se v souvislosti s karcinomem prsu (Sutton et al., 2002).

Anti-Ma/Ta jsou protilátky vysoce specifické pro paraneoplastickou etiologii. Jsou asociovány s paraneoplastickou limbickou encefalitidou spojenou s výskytem zárodečného tumoru varlete (Ma 2 antigen, synonymum Ta). Protilátky vůči antigenům Ma1 a Ma3 nacházíme u paraneoplastické rombenencefalitidy a mozečkové degenerace v asociaci s různými typy tumorů (Hoffmann et al., 2008).

Anti-amphiphysin – tyto protilátky nacházíme u pacientů se Stiff-person syndromem s malobuněčným karcinomem plic nebo ova-

Tabulka 5. Výskyt u onkoneurálních protilátek u pacientů bez přítomnosti malignity (Gozzard a Maddison, 2010; Tampoia et al., 2010)

Protilátka	% bez malignity
Protilátky proti intracelulárním antigenům	
Anti-Hu	2 %
Anti-Yo	2 %
Anti-Ma2	4 %
Anti-CV2/CRMP5	4 %
Anti-amphiphysin	5 %
Anti-Ri	3 %
Anti-Tr	11 %
Protilátky proti povrchovým buněčným antigenům	
Anti-NMDA	41 %
Anti-VGKC	> 90 %
Anti-VGCC	< 30 %
Anti-AChR	85 %

riální karcinomem. Amphiphysin je protein lokalizovaný v synaptických vezikulech (Antoine et al., 1999).

Anti-CV2 (CRMP-5) je onkoneurální protilátka spojená s širokým spektrem klinických syndromů, např. mozečkovou ataxií, kraniální neuropatií, demencí, choreou a optickou neuropatií. Z nádorů se nejčastěji objevuje plicní karcinom a thymom (Honnorat et al., 1996).

Význam **diagnostiky PNS** spočívá v několika aspektech:

Asi dvě třetiny PNS předchází diagnózu vlastního nádoru a pokud je na nádor pomýšleno a je včas diagnostikován, výrazně se zlepší možnosti jeho léčby. Některé PNS jsou asociované s určitými typy nádorů, což umožňuje cílené pátrání po nádoru určitého orgánu, např. ovariální karcinom u syndromu paraneoplastické mozečkové degenerace. U pacientů s diagnostikovaným nádorem je vždy třeba PNS odlišit

od jiných komplikací metastatického i nemetastatického původu (Voltz, 2002; Rees, 2004; Pelosof a Gerber, 2010). Diagnostický algoritmus znázorňuje obrázek 1.

PNS se projevuje obvykle ve stadiu, kdy je nádor malý a lokalizovaný „in situ“ a potenciálně dobře léčitelný. Velmi časná diagnostika a léčba dávají větší naději na zmírnění příznaků PNS. Velmi často zůstává pacient s PNS výrazně postižen, vzhledem k tomu, že dochází v patogeneze k postižení neuronů a jejich ireverzibilní ztráta způsobuje nevratný neurologický deficit. PNS se často rozvíjejí ve stadiu okultního tumoru. Existují nepřímé známky svědčící pro to, že prognóza nádoru je lepší pravděpodobně v důsledku imunitní protinádorové reakce limitující růst nádoru. Rozvoj autoimunitního neurologického onemocnění s narušením hematolymphatické bariéry a ztráty imunoprivilegovaného postavení CNS může poskytnout cenné informace vzhledem k dalším autoimunitním onemocněním CNS.

Literatura

1. Antoine JC, Absi L, Honnorat J, Boulesteix JM, de Brouker T, Vial C, Butler M, De Camilli P, Michel D. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumours. *Arch Neurol* 1999; 56: 172–177.
2. Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci*. 2010; 340: 301–308.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurological disorders. *Commun Oncol* 2010; 7: 219–224.
4. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1948; 11: 73–87.
5. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010; 10: 260–270.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
7. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti-Hu associated para-

neoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–48.

8. Greenfield JG. Subacute spinal cerebellar degeneration occurring in elderly patients. *Brain*. 1934; 57: 161–176.

9. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, Johannis W, la Fougere C, Newman T, Vincent A, Voltz R. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 767–773.

10. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguerre M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kD developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 270–278.

11. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.

12. Mavrikakis E, Goodarzi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42: 135–144.

13. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 838–854.

14. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl II): 43–50.

15. Sutton LJ, Barnett MH, Watson JDG, Ell JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002; 249: 1597–1598.

16. Tampoia M, Zucano A, Antico A, Giometto B, Bonaguri C, Alessio MG, Radice A, Platzgummer S, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of different immunological methods for the detection of antineuronal antibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Immunol Invest* 2010; 39: 186–195.

17. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294–305.

Článek doručen redakci: 4. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2013

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
pstourac@fnbrno.cz

