

Paraneopláziás idegrendszeri szindrómák

Prof. Dr. Komoly Sámuel
PTE ÁOC Neurológiai Klinika

Neuroimmunológiai továbbképző tanfolyam Pécs, 2005. március

paraneopláziás idegrendszeri szindrómák

- Az összes tumor ~0.5-1%-ában alakul ki
- Primer tu: **kisejtes tüdő c., mamma-, ovarium c., Hodgkin kór, béldaganat, seminoma, paraproteinaemiák (plasmocytoma IgG kappa, lambda – neuropátiák)**
- Mechanizmus: a tumor **nem terjed az idegrendszerre** , hanem olyan antigént expresszál ami az idegrendszerben pl. Purkinje sejtekben (fiziológiásan) expresszálódik (pl. anti-Yo) - keresztreakció – molekuláris mimikri
- A tumor elleni immunvédekezés jele: szabad-e immun(szupresszióval) kezelni(?) – valószínűleg szabad...

paraneopláziás jelenségek

- Cerebellaris degeneráció
- Agytörzsi encephalitis (opsoclonus-myoclonus)
- Limbicus encephalitis
- Lambert-Eaton szindróma
- **Segmental rigidity and spinal myoclonus** (bal láb rigiditás, majd bal quadriceps myoclonus, 6 héttel később derült ki a tüdő cc)
- **Stiff-man (person) syndrome** in a woman with breast cancer (Hodgkin-kór mellett gyakoribb(?))
- Isaac szindróma (neuromyotonia)

paraneopláziás jelenségek

- **Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome.**
- **Vasculitis as a paraneoplastic syndrome.**
Report of 11 cases and review of the literature.
- **Orbital myositis** as a paraneoplastic syndrome
- **Visual paraneoplastic** syndrome
(immunoglobulins that react with retinal ganglion cells and SCCL)
- **Antiphospholipid antibody syndrome (ovarium cc)**

Paraneoplastic encephalomyelitis: clinical and pathological correlation *Brain, Vol. 124, No. 6, 1138-1148,*

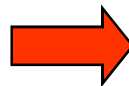
Pathological target

- Hippocampus
- Brainstem
- Cerebellum
- Spinal cord
- Dorsal root ganglia
- Myenteric plexus

Clinical syndrome

- Limbic encephalitis
- Brainstem encephalitis
- Cerebellar syndrome
- Motor neuronopathy
- Sensory neuronopathy
- Intestinal pseudo-obstruction

Combination of the above



Encephalomyelitis

paraneopláziás limbicus encephalitis

(saját eset, 1980-as évek)

- 48 éves orvosnő
- Albániában nyaral: hőemelkedés, zavart, nyugtalan
- Hazajön. Liquor: ~2-300 sejt, limfociták, enyhe öfe emelkedés – steroid- „meggyógyul”
- **Néhány hónappal később** komplex-parciális, szekunder generalizálódó rohamok, Korsakoff szindróma, liquorban OGP, koponya MRI: negatív
- **Egy évvel később**: átmeneti „allergiás bőrjelenség” – mammográfia negatív
- **Újabb egy év múlva**: mamma cc. axilláris metatasisok

Paraneopláziás cerebellaris degeneráció (saját eset)

- 44 éves *orvosfeleség*: néhány hónap alatt progrediáló cerebellaris ataxia miatti kivizsgálás
 - ➡ mamma cc. ➡ műtét, citosztatikumok
 - ➡ „cc. teljes gyógyulása”
szteroid, aferezis kezelések ellenére
 - a cerebellaris ataxia tovább progrediál ➡
- Jelenleg (8 évvel a cc. műtét után)
az ataxia súlyossága miatt kerekesszékekbe
kényszerülten él

Paraneopláziás cerebellaris degeneráció



A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients

Neurology, Vol 42, Issue 10 1931-1937

- Minden beteg nő volt
- 52 esetben derült fény malignitásra
- Egy esetben volt tüdő cc, a többi **mamma** cc, 3 esetben nem találtak tumort a közlés idejekor
- 34 esetben (52-ből) a neurológiai tünetek megelőzték a tumor felfedezését
- 37 beteg esetében a cerebellaris tünetegyüttes olyan súlyos volt, hogy **segítség nélkül járásképtelenek, sőt ülésképtelenek** voltak,
- A neurológiai tünet-együttes általában **nem reagált** kezelésre
- A rákot sokszor sikeresen meggyógyították...

Paraneopláziás encephalomyelitis

(Dr. Anselmi Viktória betege)

- 48 éves nő
- Fáradékonyság, fogyás, gyengeség: myasthenia?  nem
- 5 nap megfigyelés: dg: conversios zavar (?), a **pszichiatricai áthelyezés tervezett** napján 
- Jobbra nisztagnus, egy nap múlva disszociált horizonto-rotatoros nisztagnus, egy nap múlva szédülés, 3 nap múlva bo. periferiás faciális paresis, **Liquor**: öfe 109 mg%, OGP definitív

Paraneopláziás encephalomyelitis

- **MRI:** kortikális lézió a bal parietális lebenyben „ischaemia ill. gyulladás lehetősége egyaránt felmerül .. „A beteg további sorsáról értesítést kérnék ...”
- Nagydózisú elhúzódó szteroid, acyclovir, széles spektrumú antibiotikum kezelés mellett neurológiai tüneti progresszió
- **Mellkas CT** negatív

Paraneopláziás encephalomyelitis

- Állapota romlik (centrális) légzés-bénulás, több mint hat hét gépi lélegeztetés
- Közben megjön az **anti-Hu pozitivitás**,
- Boncolás: ujjbegyni **tüdő cc**,
- Agy: kéreg és velő-állományi strukturákban, kapillárisok körül **lymphocytás beszűrődés**, **kéregben neuronophagia**, **jelentős microglia sejtszaporulat**, Herpes 1, 2 ellenanyag negatív

Paraneopláziás encephalomyelitis: ovarium cc. légzésbénulás

- „felmerül a paraneopláziás encephalitis lehetősége, de limbicus lokalizáció helyett az encephalitis folyamat diffúznak bizonyult agytörzsi túlsúllyal” – lymphocytá infiltrációk láthatók a pedunculustól a nyúltvelő legalsó szegmentumáig, .. A cerebelluban is ... a vagus mag szinte teljesen elpusztult ...

Sensomotoros neuropathia+cerebellaris tünetek (Dr. Gáspár Melinda betege)

- 62 éves nő
- Két hónapja lábfej-kézfej zsibbadás, majd fájdalmas-égő paraesthesia, járásbizonytalanság
- Statusában polyneuropathia (EMG axonális), cerebellaris tünetek
- Liquor: öfe 1.7 g/l, OGP definitív, cytologia: tu sejt nincs
- Mellkasi-hasi CT neg, cervicothoracalis MR:neg, nőgyógyászat neg, laborok neg
- Anti-Hu pozitív...: (PET: tüdőben tumor)

Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients

Brain, Vol. 124, No. 6, 1138-1148,

- 75%-a férfi
- 54%-ban sensoros (sensorimotor) neuropathia (kifejezett motoros gyengeség csak 4%-ban)
- 10%-ban cerebellaris ataxia
- 9%-ban limbicus encephalitis
- 11%-ban multifocal involvement
- 83%-ban a tumor kissejtes tüdőrák
- 71%-ban a tumor felfedezését megelőzte a paraneopláziás szindróma
- Nem találtak tumort 33 betegben in vivo
- 4 esetben post mortem sem!

paraneopláziás „chorea minor”(?)

Dr. Anselmo Viktória betege)

- 58 éves nő
- Egy hete balra húzó szédülés, utóbbi hónapokban jelentős fogyás
- Status: jelzett nystagmus, choreiform hyperkinesisek
- Koponya CT (akut) neg,
- Hasi CT: májban többszörös és bo mellékvesében kóros terimék
- Liquor, serum: anti Ri pozitivitás

Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS)- klinikum

- 60%-ban kissejtes tüdőrákkal társul a LEMS, *a tüdőrák felfedezését évekkkel megelőzheti!*
- kissejtes tüdőrákban a LEMS előfordulása 3%(?) (Small cell lung carcinoma was diagnosed in 1593 patients, 7 **0.44 %** of whom developed LEMS).
- LEMS nemcsak paraneopláziás jelenség,
- Ca-csatorna elleni ellenanyag 90%-ban kimutatható
- Napi gyakorlatban diff dg: EMG

Prevalence of Lambert-Eaton Myasthenia Syndrome (LEMS) is low

- of 1.7 million inhabitant **202 myasthenia**
10 LEMS (7 with SCLC) J
Neurol. 2003;250:698-701.
- Dél-pesti Kh-ban évente 160-180 esetben volt kiírás a myasthenia gravis (10 év alatt 3 Lambert-Eaton syndromat találtunk)


Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS)

(Dr. Rózsa Csilla betege)

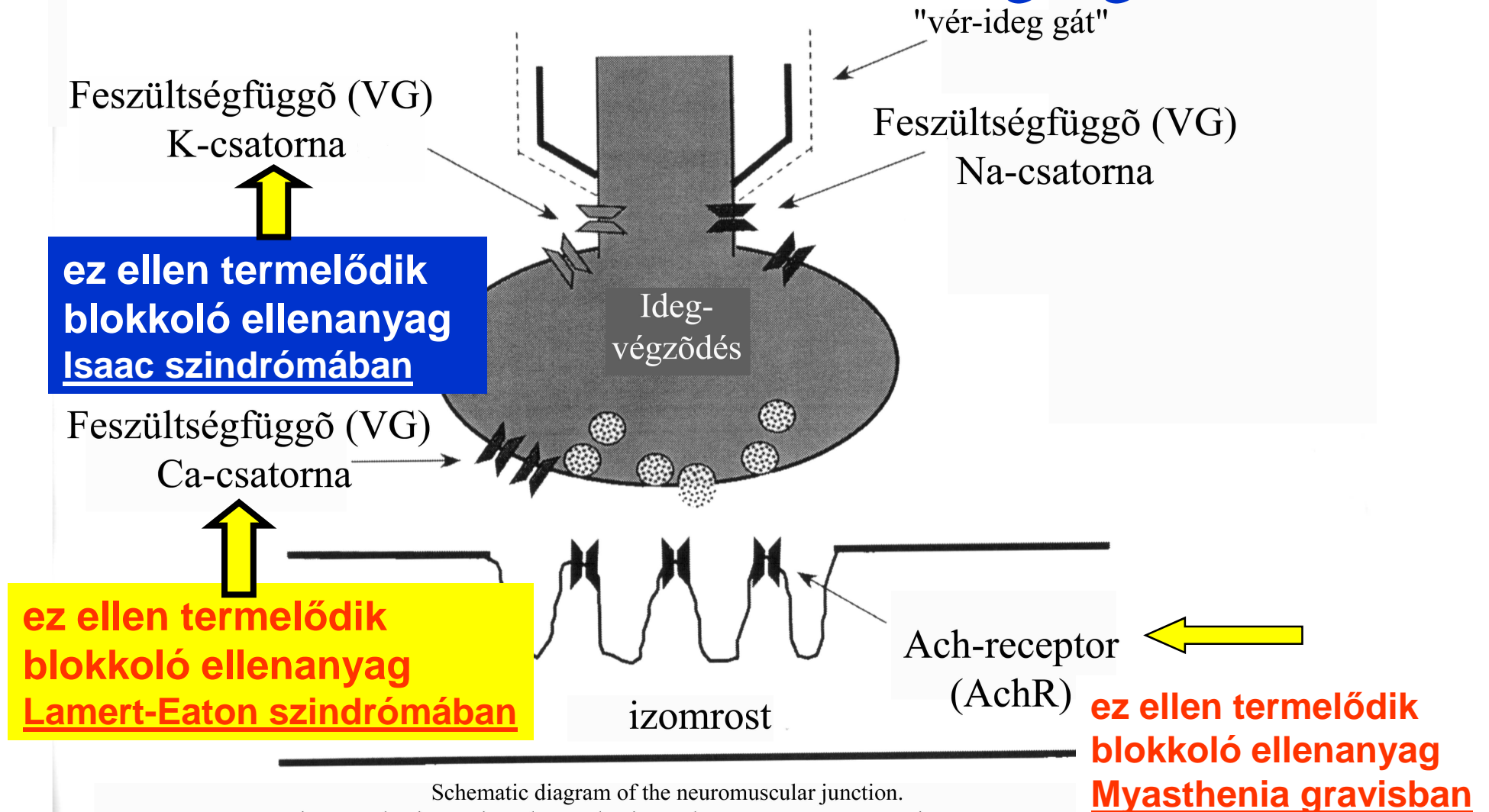
- 62 éves ffi
- Néhány hét alatt kialakuló járászavar, lábgyengeség, rákérdezve szájszárazság, impotencia
- Statusában alsóvégtagti proximalis túlsúlyú gyengeség (járókerettel jár), areflexia
- EMG: először kevert kép (Kis G), majd kb. egy hónap múlva LEMS

Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma **(LEMS)**

(Dr. Rózsa Csilla betege)

- Plasmaferezisek, majd másnaponta 64 mg. Medrol  önállóan járóképessé válik
- Extenzív tumor-kutatás (PET nem volt), tumor markerek, paraneopláziás markerek negatívak
- Egy év múlva a nagyváradi beteg visszajön, mert romlik az izomereje: mellkas CT: **tüdő tumor, szövettan: kissejtes tüdőrák**

A neuromuscularis junctio és immun mediált csatornabetegségek



Schematic diagram of the neuromuscular junction.
in: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. J. Newsom-Davis, D. Beeson
Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

Összefoglalás

- Gyakori betegségek gyakoriak, a paraneopláziás idegrendszeri károsodások meg ritkák ..., **DE**
- Ha olyan idegrendszeri tünetegyüttest látunk ami nem illeszthető be semmilyen ismert neurológiai entitásba paraneopláziás szindróma lehetőségét fel kell vetni!
- A tét a háttét-tumor „korai” felfedezése
- A paraneopláziás mechanizmusú idegrendszeri tünetek 2-(5) - szérumban paraproteinaemiák esetében 20(?) - évvel is megelőzhetik malignóma manifesztálódását

PARANEOPLASTIC SYNDROMES AFFECTING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Annual Review of Medicine. 48: 157-166

- „Some disorders, such as the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, are effectively treated by removal of autoantibodies
- In other disorders, such as paraneoplastic cerebellar degeneration or paraneoplastic sensory neuronopathy, **neither removal of the autoantibody nor treatment of the cancer is effective**” –