

Mieszany, obwodowo-ośrodkowy zespół paranowotworowy w przebiegu raka jajnika — opis przypadku

Marta Waliszewska-Prosół, Marta Nowakowska-Kotas,
Magdalena Koszewicz, Sławomir Budrewicz, Ewa Gruszka

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Neurologiczne zespoły paranowotworowe występują u około 2% pacjentów z nowotworami poza układem nerwowym, a ich rozpoznanie jest często trudne. Zespoły te definiuje się jako zaburzenia czynności układu nerwowego u chorych na nowotwór niespowodowane bezpośrednim miejscowym działaniem guza lub jego przerzutów. W pracy przedstawiono przypadek 64-letniej kobiety ze złożonym, nieklasycznym zespołem paranowotworowym, pod postacią polineuropatii aksonalno-demielinizacyjnej i niedowładu kurczowego kończyn dolnych w przebiegu raka jajnika.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (1): 34–37

Słowa kluczowe: zespół paranowotworowy, rak jajnika, polineuropatia, niedowład kurczowy kończyn dolnych

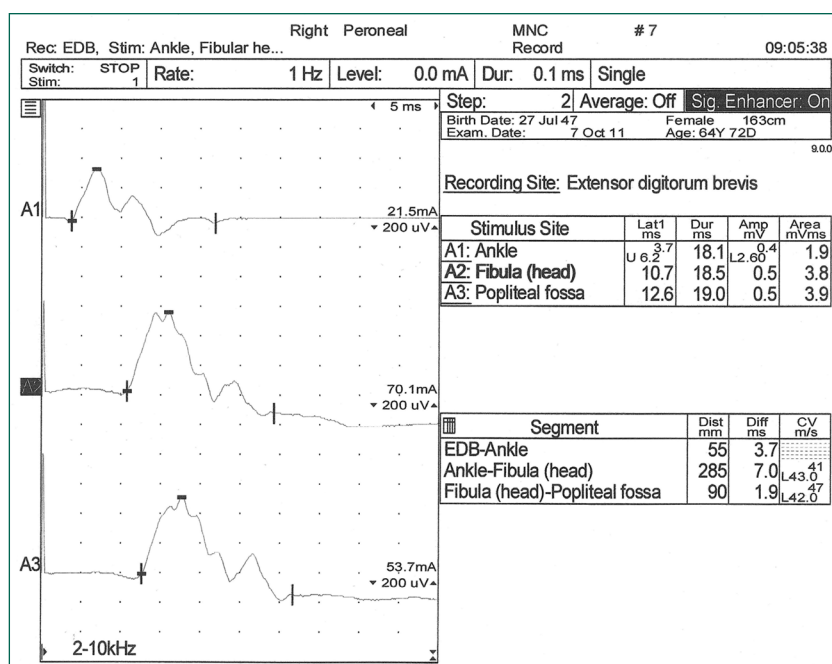
Wprowadzenie

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (PNS, *paraneoplastic neurological syndrome*) są grupą schorzeń neurozwyrodnieniowych, z zaburzeniami czynności ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, złącza nerwowo-mięśniowego lub mięśni szkieletowych. Występują u 1–2% chorych na nowotwory zlokalizowane poza układem nerwowym [1, 2]. Zaburzenia funkcji układu nerwowego nie wynikają więc z bezpośredniego wpływu rozwijającego się nowotworu (np. ucisk,

naciek), nie są także związane z ogniskami przerzutowymi [3, 4]. Patogeneza zespołów paranowotworowych nie jest w pełni wyjaśniona. Obecnie sugeruje się udział zarówno reakcji humoralnych, jak i komórkowych, z autoimmunologiczną reakcją organizmu na antygeny komórek nowotworowych [2, 5]. Jednak wyniki badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych wskazują również na możliwość udziału zaburzeń metabolicznych w patogenezie omawianych zespołów [6, 7]. Według niektórych autorów częstość występowania PNS jest większa niż do tej pory sądzono i może się wahać w granicach 4–15%, zależnie od badanej populacji, rodzaju nowotworu oraz postaci PNS [8, 9]. Najczęstszym guzem związanym z PNS jest drobnokomórkowy rak płuca, natomiast najrzadziej PNS występuje w nowotworach jajnika, piersi czy jądra (< 1% przypadków) [4, 10].

Do tej pory nie zdefiniowano jednoznacznie klinicznych kryteriów rozpoznawania zespołu paranowotworowego. Powinno się go brać pod uwagę w przypadku wykluczenia wszystkich innych możliwych przyczyn stwierdzanych objawów neurologicznych [2, 11]. Obecność przeciwciał onkoneuronalnych, mimo wysokiej specyficzności, nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem nowotworu, ponieważ nie są one patognomiczne dla PNS. W niektórych przypadkach objawom klinicznym PNS nie towarzyszy obecność przeciwciał neuroonkonalnych, nie są one zatem warunkiem niezbędnym do rozpoznania PNS [5, 11]. Podejrzewając zespół paranowotworowy należy poszukiwać procesu rozrostowego niezależnie od obecności lub braku przeciwciał neuroonkonalnych. W aktualnej klasyfikacji PNS

Adres do korespondencji: lek. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: marta.waliszewska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 1, 34–37
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2014 Via Medica



Rycina 1. Badanie neurograficzne włókien ruchowych prawego nerwu strzałkowego wykazujące uszkodzenie aksonalne z niewielkimi cechami demielinizacji

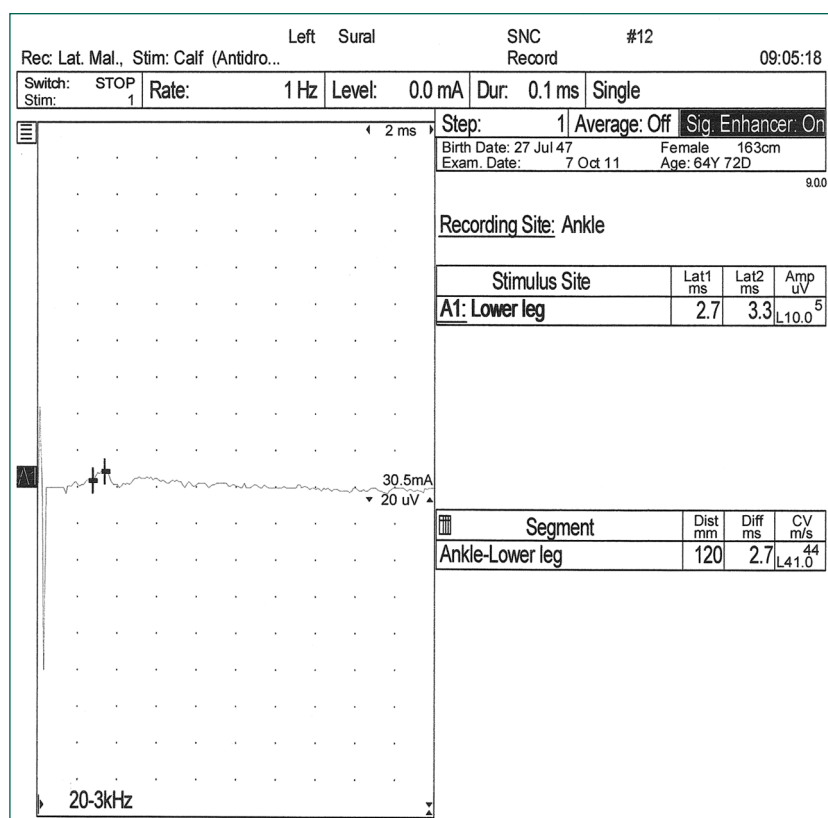
wyróżnia się zespoły klasyczne i nieklasyczne. Do zespołów klasycznych zalicza się: zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zespół opsoklonii-mioklonii, podostrą neuropatię czuciową oraz zespół Lamberta-Eatona, do nieklasycznych — zespół sztywności uogólnionej, ostrą neuropatię czuciowo-ruchową, nabytą neuromiotonię i inne [12]. W przebiegu danego nowotworu może wystąpić więcej niż jeden rodzaj PNS [13]. U kobiet z nowotworem narządów płciowych najczęstszą przyczyną PNS jest nowotwór jajnika i piersi, który występuje zwykle w starszym lub podeszłym wieku [5, 7]. Najczęstszymi PNS w przebiegu raka jajnika są paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku oraz ostra neuropatia czuciowa [14, 15].

Opis przypadku

Kobieta w wieku 64 lat została przyjęta do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego (UM) we Wrocławiu z powodu postępującego od około 2 miesięcy niedowładu kończyn dolnych oraz nietrzymania moczu. Bezpośrednio przed przyjęciem była hospitalizowana w Klinice Neurochirurgii UM z podejrzeniem zespołu Hakima, który wykluczono na podstawie przeprowadzonych badań (test infuzyjny, tomografia komputerowa [TK] gło-

wy). W wywiadzie rodzinnym nie było istotnych obciążeń. W 11. roku życia u chorej rozpoznano padaczkę i od tego czasu regularnie przyjmowała leki przeciwpadaczkowe. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono, że chora pozostaje w prostym, logicznym kontakcie słownym, jest spowolniona psychoruchowo, słabo zorientowana allopsychicznie. Objawy oponowe były nieobecne, występował natomiast niedowład kończyn dolnych (prawą kończynę unosila 20 cm, lewą kończynę 2 cm ponad podłogę), ze wzmożonym, spastycznym napięciem mięśniowym, wygórowanymi odruchami głębokimi oraz obustronnie z objawem Babińskiego. Ponadto zwrócono uwagę na znacznego stopnia uwypuklenie powłok brzusznych z żywą tkliwością podbrzusza.

W badaniach obrazowych (TK głowy, rezonans magnetyczny [MR, *magnetic resonance*] kręgosłupa szyjnego, piersiowego oraz lędźwiowo-krzyżowego) nie wykazano istotnych zmian. W badaniu elektoneurograficznym stwierdzono cechy zaawansowanej polineuropatii, głównie aksonalnej ze współistnieniem niewielkich cech demielinizacji (ryc. 1, 2). W płynie mózgowo-rdzeniowym nieznacznie podwyższone było stężenie białka (62 mg/dl) przy prawidłowej cytozie. W ultrasonografii (USG) jamy brzusznej



Rycina 2. Badanie neurograficzne włókien czuciowych lewego nerwu tydkowego wykazujące uszkodzenie aksonalne z niewielkimi cechami demielinizacji

uwidocznił płyn w obu jamach opłucnowych, wokół wątroby, okołosiedziowo oraz w miednicy mniejszej. W TK jamy brzusznej potwierdzono obecność płynu w obu jamach opłucnowych, zachyłkach otrzewnej oraz w zatoce Douglasa. W badaniach laboratoryjnych, poza nieznacznie obniżonymi stężeniami hemoglobiny oraz białka całkowitego, zwracało uwagę bardzo wysokie stężenie markera CA 125 (67 993 j./ml przy normie do 35 j./ml). W badaniu cytologicznym płynu z jamy otrzewnej wykazano obecność komórek nowotworowych, które histopatologicznie odpowiadały gruczolakorakowi jajnika. Przeciwciała neuroonkonalne nie występowały. Pacjentka była wielokrotnie konsultowana chirurgicznie i ginekologicznie — nie stwierdzono istotnych zmian w miednicy mniejszej.

W trakcie hospitalizacji obserwowano nasilanie się duszności spoczynkowej oraz dolegliwości bólowych. W badaniach rentgenowskich (RTG) klatki piersiowej obserwowano narastanie poziomu płynu w jamach opłucnowych. Dwukrotnie wykonano nakłucie prawej jamy opłucnowej oraz

jamy otrzewnej, nie uzyskując istotnej poprawy stanu klinicznego. Mimo intensyfikacji i modyfikacji leczenia stan pacjentki nadal się pogarszał; pojawiły się zaburzenia toru oddechowego i świadomości. Pacjentka zmarła po 10 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych.

U chorej rozpoznano mieszany zespół paraneoplastyczny z objawami kurczowego niedowładów kończyn dolnych oraz mieszanej polineuropatii z dominującymi zmianami aksonalnymi, w przebiegu procesu nowotworowego o prawdopodobnym punkcie wyjścia z jajnika. Poza tym występował u niej zespół Meigsa charakterystyczny dla nowotworów jajnika, objawiający się występowaniem wodobrzusza i obecnością płynu w jamach opłucnowych.

Podsumowanie

Autorzy przedstawili trudny diagnostycznie przypadek chorej z mieszanym zespołem paraneoplastycznym w przebiegu raka jajnika rozpoznanego wyłącznie na podstawie badania histologicznego płynu otrzewnowego. Mieszana

polineuropatia z dominującymi zmianami aksonalnymi, współistniejąca z niedowładem kurczowym kończyn dolnych, nie należą do klasycznych objawów PNS. Rozpoznanie zespołu paranowotworowego ustalono po wykluczeniu innych możliwych przyczyn wymienionych wyżej objawów, stwierdzeniu bardzo wysokiego miana markera CA 125 oraz obecności w płynie z jamy otrzewnej komórek nowotworowych odpowiadających histologicznie gruczolakorakowi jajnika. Ponadto za rozpoznaniem PNS przemawiał zespół objawów charakterystycznych dla zespołu Meigsa towarzyszącego procesom nowotworowym. U pacjentki nie stwierdzono wprawdzie przeciwciał neuroonkonalnych, ale to nie wyklucza rozpoznania PNS. Szubert i wsp. [16] wykazali, że u kobiet leczonych z powodu raka jajnika przeciwciała neuroonkonalne stwierdzono u 59% chorych z rakiem złośliwym i 55% z nowotworem łagodnym. Ci sami autorzy dowiedli również, że obecność przeciwciał neuroonkonalnych nie korelowała z typem histopatologicznym guza, obecnością wodobrzusza ani stężeniem markera CA 125. Seropozytywność w odniesieniu do przeciwciał dodatnio korelowała z wiekiem pacjenta, a negatywnie z wielkością guza [16]. W 70–80% przypadków wystąpienie objawów neurologicznych o kilka lub kilkanaście miesięcy wyprzedza rozpoznanie nowotworu [17]. Ze względu na często małe rozmiary raka jajnika badanie ginekologiczne i USG we wczesnym okresie choroby charakteryzują się stosunkowo niską czułością i w około 50% nie potwierdzają podejrzenia procesu nowotworowego [18].

Liu i wsp. [19] opisali chorą z paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku przy braku uchwytnej patologii w narządach rodnych. Zważywszy na wysokie miano markera CA 125 i obecność przeciwciał onkoneuronalnych, podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym — w badaniu histopatologicznym usuniętego jajnika stwierdzono utkanie gruczolakoraka [19]. Rak jajnika pozostaje nowotworem wykrywanym w późnych stadiach zaawansowania klinicznego i cechuje się wysoką śmiertelnością. Ważnymi czynnikami prognostycznymi w przypadku tego nowotworu są stopień zaawansowania klinicznego, typ histologiczny, wiek chorej oraz możliwość leczenia cytoredukcyjnego. Niekorzystne rokowniczo jest pojawienie się wodobrzusza lub rozwiniętego zespołu Meigsa [20, 21].

Przebieg kliniczny u opisanej przez autorów niniejszej pracy chorej był niepomyślny. Z powodu ciężkiego stanu klinicznego nie podjęto decyzji o leczeniu operacyjnym. Pacjentka zmarła kilka tygodni po wystąpieniu pierwszych objawów.

Na podstawie analizy piśmiennictwa można stwierdzić, że nie ma — jak dotąd — ustalonych jednolitych standardów leczenia chorych z PNS. Podstawowym postępowaniem jest leczenie choroby nowotworowej, co w przypadku braku zdefiniowanego ogniska, jak to miało miejsce w opisanym przypadku, stanowi znaczący problem medyczny.

PIŚMIENNICTWO

- Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1543–1554.
- 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.
- Honnorat J., Viaccoz A. New concepts in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev. Neurol. (Paris)* 2011; 167: 729–736.
- Ejma M. Paraneoplastic neurological syndromes. *Family Med. Primary Care Rev.* 2012; 14: 447–452.
- Michalak S., Wender M., Michalowska-Wender G. Experimental neoplastic disease. *Acta Neurobiol. Exp.* 2006; 66: 113–122.
- Michalak S., Kozubski W. Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
- 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., Dolman J. Current therapies for paraneoplastic neurological syndromes. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* 2003; 5: 69–77.
- de Beukelaar J.W., Sillevs Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological syndromes. *Oncologist* 2006; 11: 292–305.
- Graus F., Dallatre J.Y. Recommended diagnostic criteria for PNS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
- Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B. i wsp. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 682–690.
- Kleopa K.A., Teener J.W., Scherer S.S., Galetta S.L., Bird S.J. Chronic multiple paraneoplastic syndromes. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1767–1772.
- Tonomura Y., Kataoka H., Hara Y. i wsp. Clinical analysis of paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma. *J. Neurooncol.* 2007; 84: 287–292.
- Storstein A., Krossnes B., Vedeler C.A. Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2006; 183: 69–70.
- Szubert S., Michalak S., Szperek D., Moszynski R., Krygowska-Zielinska J., Sajdak S. Anti-ovarian antibodies in sera of patients with ovarian tumors. *Immunol. Lett.* 2012; 148: 133–137.
- Dalamu J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 327–340.
- Roman L.D., Muderpsach L.I., Stein S.M., Laifer-Narin S., Groshen S., Morrow C.P. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 493–500.
- Liu S., Tunkel R., Lachmann E., Nagler W. Paraneoplastic cerebellar degeneration as the first evidence of cancer: a case report. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 81: 834–836.
- Markowska J., Markowska A. Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 805–812.
- Colombo N., van Gorp T., Parma G. i wsp. Ovarian cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 60: 159–179.