

Neuropatologiczne podłoże zespołów paranowotworowych

Przemysław Nowacki

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Odległy pod względem czasu i miejsca wpływ nowotworu spoza układu nerwowego na tkankę nerwową, złącze nerwowo-mięśniowe i mięśnie nosi nazwę „zespołu paranowotworowego”. Analizując interakcje między nowotworem i tkanką nerwową, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego, dotychczas najlepiej poznano mechanizmy immunologiczne. Wpływ nowotworu na tkankę nerwową jest też możliwy poprzez różne mediatory — cytokiny, peptydy czy hormony.

W pracy przedstawiono charakterystykę najważniejszych zmian morfologicznych leżących u podłoża neurologicznych zespołów paranowotworowych, akcentując zwłaszcza te zmiany, które mogą sugerować immunologiczny mechanizm powstania zespołu. Wymieniono także najczęściej spotykane nowotwory i przeciwciała onkoneuronalne związane z określonym zespołem paranowotworowym.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 168–174

Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe, neuropatologia

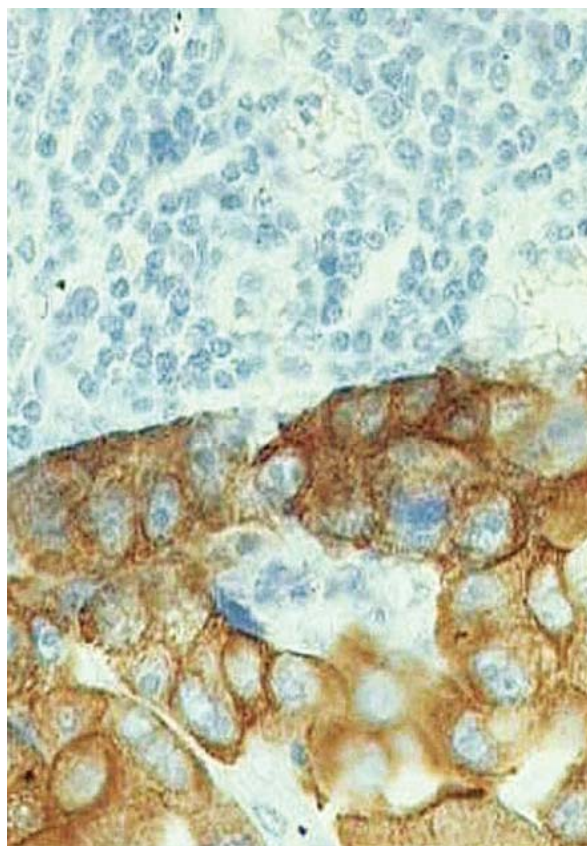
Wprowadzenie

Nowotwór może oddziaływać na tkanki odległe od miejsca jego położenia w dwojaki sposób: bezpośredni — poprzez przerzuty lub na drodze pośredniej — w wyniku wydzielania przez komórki nowotworu różnych mediatorów, takich jak: cy-

tokiny, peptydy, hormony, czy też poprzez aktywację procesów immunologicznych [1, 2]. W zakresie interakcji między nowotworem i tkanką nerwową, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego (OUN), najlepiej poznane są mechanizmy immunologiczne [3]. Właśnie taki odległy pod względem czasu i miejsca wpływ nowotworu spoza układu nerwowego na tkankę nerwową, złącze nerwowo-mięśniowe i mięśnie nosi nazwę „zespołu paranowotworowego”. Podejrzewa się, że zespołom paranowotworowym sprzyjają te nowotwory, w których utkaniu występują szczególnie obfite nacieki limfocytarne (ryc. 1). Niekiedy tak nacieczone nowotwory pozostają relatywnie małe [4, 5]. Zatem, zespoły paranowotworowe nie są następstwem: bezpośredniego ucisku lub nacieczenia tkanki nerwowej przez masy guza, zaburzeń metabolicznych, niepożądanych następstw leczenia, zaburzeń w układzie krzepnięcia czy zakażeń oportunistycznych. Pojęcie „zespołu paranowotworowego” nie jest zarezerwowane wyłącznie dla zjawisk zachodzących w układzie nerwowym. Zespoły te są opisywane w hematologii, dermatologii, reumatologii.

Częstość zespołów paranowotworowych w układzie nerwowym zależy od tego, czy pod uwagę bierze się ich manifestację kliniczną czy też zmiany strukturalne. Te ostatnie często przebiegają bezobjawowo, a nawet — jeśli ujawnią się klinicznie — są rozleglejsze niż można by tego oczekiwać po objawach neurologicznych [6]. Ogólnie, objawowe zespoły paranowotworowe występują u około 10–20% chorych, w zależności od typu nowotworu pierwot-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Przemysław Nowacki
Katedra i Klinika Neurologii PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
e-mail: nowacprz@sci.pam.szczecin.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 168–174
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica



Rycina 1. Masywny naciek limfocytarny w utkaniu raka płaskonabłonkowego płuca (górna część ryciny); barwienie immunohistochemiczne na obecność cytokeratyny (powiększenie 400 ×)

nego, natomiast bezobjawowe zmiany strukturalne w układzie nerwowym lub w mięśniach — u około 60–80% pacjentów z nowotworami [7].

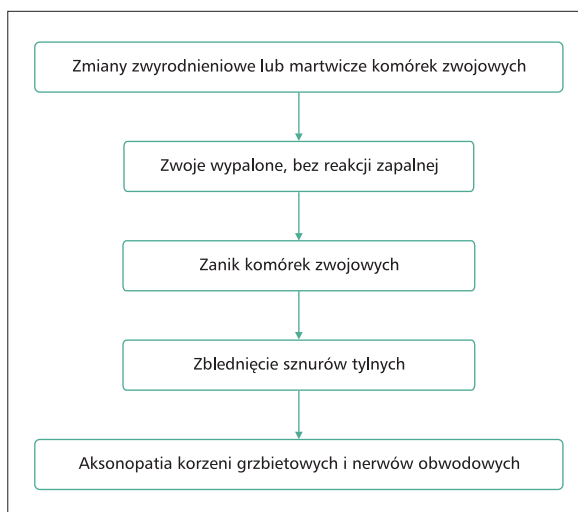
W niniejszym opracowaniu omówiono przede wszystkim najistotniejsze zmiany strukturalne w układzie nerwowym i w mięśniach, leżące u podłoża najczęściej opisywanych neurologicznych zespołów paranowotworowych (PNS, *paraneoplastic neurological syndrome*).

Do najczęściej występujących zespołów paranowotworowych należą [8]:

- podostra neuropatia czuciowa (z zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego);
- podostre zwyrodnienie mózdzku;
- opsoklonia/mioklonia;
- zespół Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*);
- zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe.

Podostra neuropatia czuciowa z zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego

Do **nowotworów** sprzyjających podostrej neuropatii czuciowej z zapaleniem mózgu i rdzenia

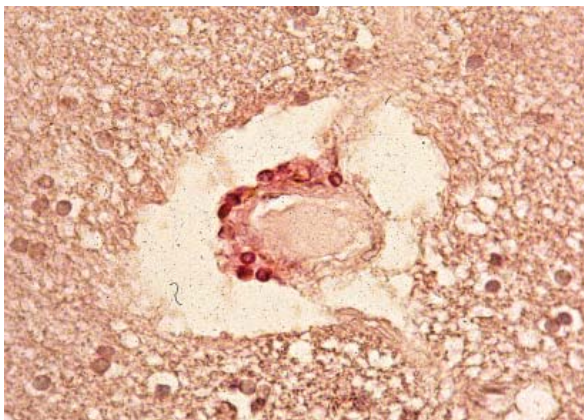


Rycina 2. Podostra neuropatia czuciowa — sekwencja zdarzeń

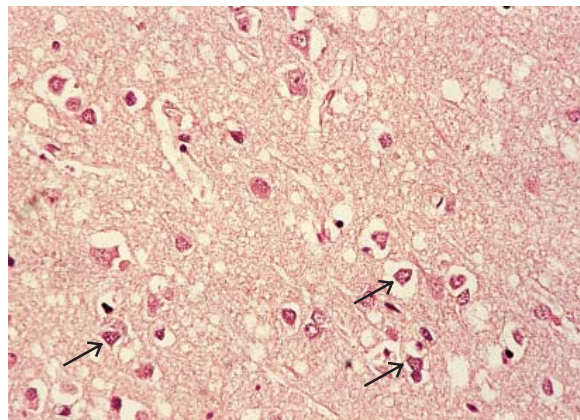
kręgowego należą: rak anaplastyczny drobnokomórkowy płuca (75%), rak sutka, rak jajnika, rak przełyku, rak żołądka, rak prostaty, rak grasicy, ziarniaka złośliwa.

Najczęściej spotykane przeciwciała to: anti-Hu, anti-CV2, anti-Ma2, przeciw amfifizynie.

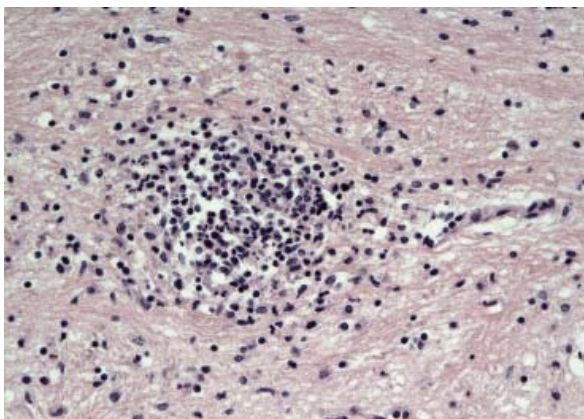
Istota zmian neuropatologicznych: „czysta” postać neuropatii czuciowej występuje w 20–30% przypadków; w pozostałych współwystępuje z zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego. Jeśli zmiany dotyczą głównie układu limbicznego, wskazuje to na limbiczne zapalenie mózgu [9]. Możliwe jest też zajęcie różnych okolic układu autonomicznego. Zmiany zapalne w obwodowym układzie nerwowym obejmują zwoje międzykręgowce. Nacieki gromadzą się głównie wokół komórek zwojowych. Komórki te ulegają obkurczeniu, a następnie zanikowi. Nacieki początkowo tworzą rodzaj „nagrobków” w miejscu zanikłych neuronów, a następnie same zanikają. Tak „wypalone” zwoje międzykręgowce leżą u podłoża aksonalnego uszkodzenia korzeni grzbietowych, sznurów tylnych rdzenia i pni nerwów obwodowych. Zmiany te prowadzą do zaburzeń czucia powierzchniowego i głębokiego — w tym o typie ataksji tylnosnurowej. Domniemaną sekwencję opisanych wyżej zmian przedstawiono na rycinie 2. Na komponent zapalny w OUN składają się: okołonaczyniowe nacieki zapalne, głównie z limfocytów CD4+ i CD8+, grudki mikroglejowe i neuronofagiczne (ryc. 3, 4). Są one zlokalizowane w półkulach mózgu, w pniu mózgu, mózdzku oraz, w mniejszym stopniu, w rdzeniu kręgowym [10]. Zmianom zapalnym towarzyszą zaniki neuronalne i astrocytar-



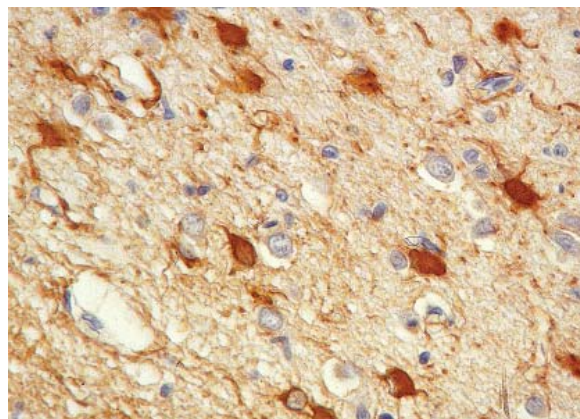
Rycina 3. Drobne nacieki okołonaczyniowe w istocie białej półkuli mózgu (ośrodek półowalny), składające się z limfocytów CD4+ (powiększenie 400 ×)



Rycina 5. Wyraźny zanik neuronów kory mózgu; większość widocznych komórek nerwowych wykazuje uszkodzenie (obkurczenie i ciemne zabarwienie perikarionu — zaznaczono strzałkami); barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 400 ×)



Rycina 4. Wyraźna grudka mikroglejowa w śródmózgowiu; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 200 ×)



Rycina 6. Odczynowa glejoza astrocytarna na pograniczu istoty białej i kory mózgu; barwienie immunohistochemiczne na obecność kwaśnego białka włóknikowego astrogleju (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) (powiększenie 400 ×)

na glejoza odczynowa (ryc. 5, 6) — przede wszystkim w hipokampach i jądrach migdałowatych.

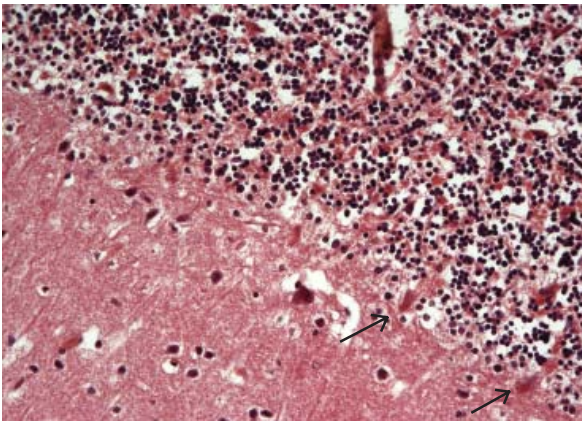
Podostre zwyrodnienie mózdzku (cerebellopatia paranowotworowa)

Nowotwory sprzyjające podostremu zwyrodnieniu mózdzku to: u kobiet — rak jajnika i rak sutki, a u mężczyzn — ziarnica złośliwa, chłoniaki niezłośliwe, może współwystępować z LEMS w raku anaplastycznym drobnokomórkowym płuc.

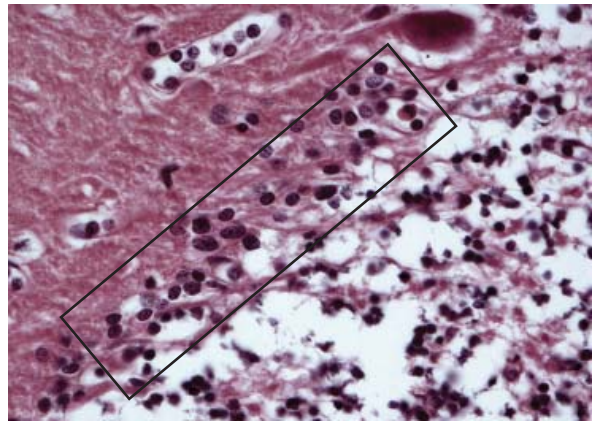
Do najczęściej spotykanych przeciwciał zalicza się: anty-Yo, anty-Hu, a jeśli współwystępuje z zespołem Lamberta-Eatona — anty-CV2, anty-Tr, anty-Ri.

Istotą zmian neuropatologicznych jest zanik kory mózdzku, który może dotyczyć warstwy zwojowej (komórek Purkiniego) lub warstwy ziarnistej [11]. W pierwszym przypadku komórki zwojowe

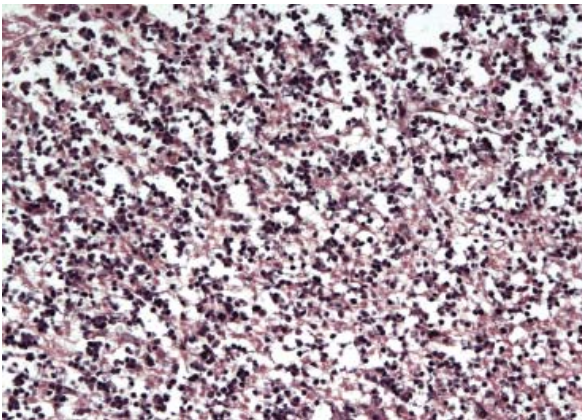
są wyraźnie uszkodzone; dochodzi do ich odcinkowego lub uogólnionego zaniku (ryc. 7) [5, 12]. Ta forma cerebellopatii jest zwykle jawna klinicznie. Warstwa ziarnista kory mózdzku zazwyczaj jest wyraźnie przerzedzona, ale niekiedy dochodzi do jej prawie całkowitego zaniku (ryc. 8, 9). Zanikowi kory mózdzku towarzyszy rozplęm gleju Bergmana (ryc. 10). W mózdzku i poza nim niekiedy występują drobne limfocytarne nacieki okołonaczyniowe i grudki mikroglejowe [13, 14]. Zmiany zapalne wskazują raczej na „wciągnięcie” mózdzku w paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia (*patrz wyżej*) niż na izolowaną postać cerebellopatii [15, 16]. W jądrach zębatych zmiany występują rzadko i polegają na przerzedzeniu neuronalnym (ryc. 11). Zejściową fazą cerebellopatii paranowotworowej może być zanik mózdzku, pęczka klino-



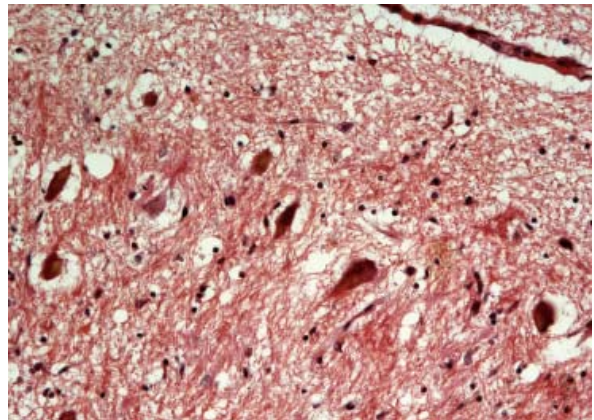
Rycina 7. Zanik warstwy zwojowej kory mózdzku; widać tylko pojedyncze cienie komórek Purkiniego (zaznaczono strzałkami); barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 200 ×)



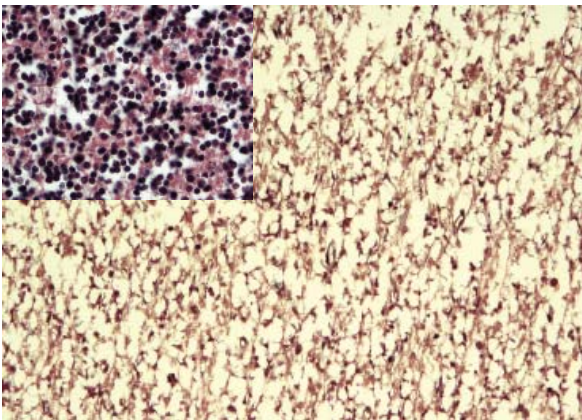
Rycina 10. Rozplem gleju Bergmanna w warstwie zwojowej kory mózdzku (w prostokącie); zanik komórek Purkiniego (widoczny tylko jeden ciemny neuron u góry ryciny) i warstwy ziarnistej kory mózdzku; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 400 ×)



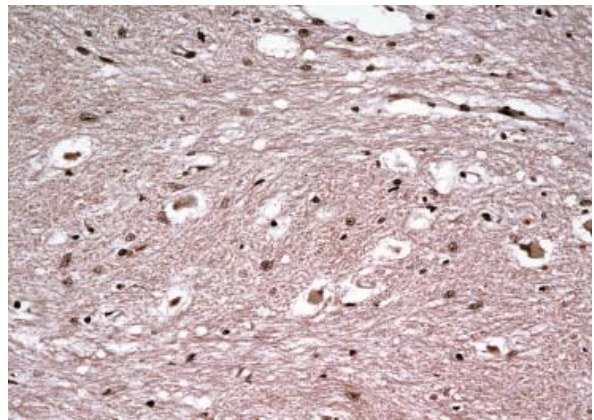
Rycina 8. Przerzedzenie warstwy ziarnistej kory mózdzku; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 200 ×)



Rycina 11. Wyraźne przerzedzenie jądra zębatego mózdzku; widoczne obkurczone i ciemne neurony; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 400 ×)



Rycina 9. Zanik warstwy ziarnistej kory mózdzku; w lewym górnym rogu ryciny fragment dobrze zachowanej warstwy; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 200 ×)



Rycina 12. Wyraźne przerzedzenie jądra oliwki dolnej; widoczne pojedyncze uszkodzone neurony; barwienie hematoksyliną i eozyną (powiększenie 200 ×)

watego i smukłego, dróg korowo-rdzeniowych i rdzeniowo-mózdkowych [7].

Opsoklonia/mioklonia

Nowotworem, który sprzyja opsoklonii/mioklonii u dorosłych, jest rak anaplastyczny drobnokomórkowy płuc, natomiast u dzieci — nerwiak zarodkowy.

Najczęściej spotykane przeciwciała to: anti-Ri (często u kobiet), przeciw amfifizynie, anti-Hu.

Zmiany neuropatologiczne, na ogół, nie są wyraźne, a tym bardziej swoiste dla tego zespołu. Jego objawy kliniczne u niektórych chorych znikają po usunięciu nowotworu [17]. Zwykle obserwuje się cechy morfologiczne cerebelopatii i uszkodzenia opuszki [18]. Zanik lub przerzedzenie warstwy komórek Purkiniego ma charakter odcinkowy, podobnie zachowują się neurony jąder oliwkowych w opuszce (ryc. 12). Zmianom tym towarzyszy umiarkowany odczyn gleju, w mózdku — gleju Bergmanna. W opuszce niekiedy występują zmiany zapalne. Nacieki okołonaczyniowe składają się głównie z limfocytów T CD8+ (limfocyty supresorowe), a nacieki śródmiażdżowe — z limfocytów B CD4+ (limfocyty pomocnicze). Naciekom towarzyszą zwykle grudki mikroglejowe. Zmiany zapalno-odczynowe spotykane są czasami także w korze mózgu, międzymózgowiu i w moście. Sporadycznie zmiany neuropatologiczne mają bardzo nasilony charakter. Obecność przeciwciał i nowotworu pozwala na zakwalifikowanie ich jako zespołu paranowotworowego. W przypadku braku przekonujących dowodów na związek zmian zapalnych w mózgowiu z chorobą nowotworową zmiany te trzeba różnicować z wirusowym zapaleniem mózgu.

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Nowotworami sprzyjającymi LEMS są rak anaplastyczny drobnokomórkowy płuc i rak sutka.

Do **najczęściej spotykanych przeciwciał** należą anti-Hu i VGCC.

Istota zmian neuropatologicznych: patologia jest zogniskowana w części presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Potencjałozależne kanały wapniowe (VGCC *voltage-gated calcium channels*) zidentyfikowano w raku anaplastycznym drobnokomórkowym pochodzenia neuroektodermalnego. Mechanizmy autoimmunologiczne, wyzwolone przez obecność tych kanałów w nowotworze i w złączu nerwowo-mięśniowym, powodują, że przeciwciała (IgG) w reakcji krzyżowej wyzwalają destrukcję i zmniejszenie liczby stref aktywnych części

presynaptycznej złącza. Za sprawą przeciwciał cząstki strefy aktywnej układają się w grupy, a odległość między nimi maleje [19, 20]. Biopsja mięśni w zespole miastenicznym ujawnia w niektórych przypadkach zanik włókien mięśniowych typu I (ATP-azo-dodatnich, bogatych w mitochondria).

Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe

Nowotwory sprzyjające zapaleniu skórno-mięśniowemu to: rak sutka, rak płuc, rak prostaty, rak jelita grubego (40% chorych).

Najczęściej spotykanym przeciwciałem jest anti-Ri.

Zapalenie wielomięśniowe

Nowotworami, które sprzyjają zapaleniu wielomięśniowemu, są rak jelita grubego, rak jajnika i rak przełyku (25% chorych).

Istota zmian morfologicznych: w biopsji dominują dwa rodzaje zmian — zapalne i martwicze. Pierwsze z wymienionych polegają na naciekach wokół naczyń, w omięsnej i śródmięsnej. Są to nacieki z komórek jednojądrzastych: limfocytów, makrofagów i komórek plazmatycznych. Nacieki mogą wnikać nie tylko w uszkodzone, ale także w prawidłowe włókna mięśniowe. Z kolei martwica włókien mięśniowych ma charakter odcinkowy. Często towarzyszy jej regeneracja włókien. Pojedyncze rozproszone włókna martwicze są częściej spotykane w zapaleniu wielomięśniowym, natomiast grupy włókien podlegających martwicy i/lub regeneracji — w zapaleniu skórno-mięśniowym. Zarówno w zapaleniu wielo-, jak i skórno-mięśniowym, w miarę upływu czasu, rozwija się zwłóknienie.

Podsumowanie

Z przedstawionych opisów zmian strukturalnych w układzie nerwowym i w mięśniach wynika, że zespoły paranowotworowe nie mają swoistych cech morfologicznych. Dlatego podstawą ich rozpoznania powinny być objawy kliniczne i obecność przeciwciał. Badanie autopsyjne może przesądzić o rozpoznaniu zespołu paranowotworowego w przypadkach wątpliwych. Obecność strukturalnych wykładników zapalenia, w postaci nacieków i grudek mikroglejowych, występujących obok zmian zwyrodnieniowych, umacnia podejrzenie paranowotworowego charakteru tych zmian, ponieważ — jak już wspomniano — zmiany neurodegeneracyjne czy rozplem astrogleju nie mają charakteru swoistego. Mogą, na przykład, stanowić odpowiedź na czynniki toksyczne związane z samą cho-

robą nowotworową, lub z jej leczeniem, bądź na przypadkowe współwystępowanie dwóch chorób. Przykładem jest choroba neuronu ruchowego, zaliczana przez wielu autorów do zespołów paranowotworowych, jeśli jej wystąpienie można powiązać czasowo z chorobą nowotworową i obecnością przeciwciał onkoneuronalnych [21]. Nadal jednak pozostaje wątpliwość, czy u pacjenta nie występują dwie choroby. Obecność u tych osób nacieków zapalnych w układzie nerwowym, obok zmian typowych dla stwardnienia bocznego zanikowego, sugeruje, że może to być zespół paranowotworowy.

PIŚMIENNICTWO

1. Wilkinson P.C., Żeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965; 88: 529–583.
2. Inuzuka T. Autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319: 217–226.
3. Dalmau J., Gultekin H.S., Posner J.B. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol.* 1999; 9: 275–284.
4. Peterson K., Rosenblum M.K., Kotanides H., Posner J.B. Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42: 1931–1937.
5. Verschuuren J., Chuang L., Rosenblum M.K. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1996; 91: 519–525.
6. Henson R.A., Hoffman H.J., Ulrich H. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain* 1965; 88: 449–464.
7. Henson R.A., Ulrich H. Cancer and the nervous system: the neurological manifestations of systemic malignant disease. Blackwell Scientific, Oxford 1982: 224–268.
8. Michalak S., Kozubski W. Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
9. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J.B., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–1494.
10. Baloh R.W., Derossett S.E., Cloughessy T.F. Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. *Neurology* 1993; 43: 2591–2596.
11. Greenlee J.E., Brashear H.R. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 609–613.
12. Greig N.H., Reis L.G., Yancik R., Rapaport S. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 1621–1624.
13. Brain L., Wilkinson M. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms. *Brain* 1965; 88: 465–478.
14. Sutton I.J., Fursdon Davis C.J., Esiri M.M. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 253–257.
15. Dalmau J., Graus F., Rosenblum M.K., Posner J.B. Anti Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59–72.
16. Stern R.C., Hulette C.M. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell carcinoma of the prostate. *Mod. Pathol.* 1999; 12: 814–818.
17. Anderson N.E., Budde-Steffen C., Rosenblum M.K. Opsoclonus, myoclonus, ataxia and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 100–109.
18. Gambini C., Conte M., Bernini G. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch.* 2003; 442: 555–562.
19. Fukunaga H., Engel A.G., Lang B. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1983; 80: 7636–7640.
20. Peers C., Johnston I., Lang B., Wray D. Cross-linking of presynaptic calcium channels: a mechanism of action for Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies at the mouse neuromuscular junction. *Neurosci. Lett.* 1993; 153: 45–48.
21. Berghs S., Ferracci F., Maksimova B. Autoimmunity to beta-IV spectrin in paraneoplastic lower motor neuron syndrome. *PNAS* 2001; 98: 6945–6950.