

# Atypický paraneoplastický neurologický syndrom – kazuistika

## Atypical Paraneoplastic Neurological Syndrome – a Case Report

### Souhrn

Paraneoplastický syndrom s neurologickou manifestací je způsoben imunitní odpovědí proti tumoru, který ektopicky exprimuje neuronální antigen. Klinická manifestace paraneoplastického neurologického syndromu často předchází diagnostice vlastní malignity. V řadě případů se při něm také prokazují onkoneurální autoreaktivní protilátky. Tyto protilátky v jisté míře dokážou pomoci s lokalizací primárního tumoru. V posledních desetiletích rychle narůstají nové poznatky o patofyziologii vzniku poškození nervového systému, rozrůstá se skupina onkoneurálních protilátek a definují se jednotlivé klinické jednotky. Onkoneurální protilátka anti-Yo se nejčastěji spojuje s paraneoplastickou cerebelární degenerací, jen malé procento případů je v asociaci s postižením periferního nervového systému. Přinášíme popis pacientky s endometriálním karcinomem a progredující chabou paraparezou dolních končetin. U pacientky byla prokázána subakutní motorická axonální polyneuropatie a přítomnost onkoneurální protilátky anti-Yo. Příklad jsme hodnotili jako projev atypického paraneoplastického neurologického syndromu.

### Abstract

Paraneoplastic syndrome with neurological manifestation results from an immune response to a tumor ectopically expressing a neuronal antigen. A clinical manifestation of neurological paraneoplastic syndrome often precedes the diagnosis of malignancy. Frequently, onconeural antibodies are measured in patients with paraneoplastic syndromes. To some extent, onconeural antibodies may assist in localizing the primary tumor. Over the recent decades, our understanding of pathophysiology of nervous system damage continues to grow, further onconeural antibodies are being identified and new clinical syndromes established. The anti-Yo onconeural antibody has most commonly been associated with paraneoplastic cerebellar degeneration; only a small proportion of patients presents with an involvement of peripheral nervous system. We are describing a case of progressive flaccid paraparesis of lower extremities and endometrial carcinoma. The patient was diagnosed with subacute motor axonal polyneuropathy with the presence of onconeural anti-Yo antibody. We concluded that this was an atypical paraneoplastic neurological syndrome.

**K. Bechyně<sup>1</sup>, D. Rosol<sup>1</sup>,  
D. Apetauerová<sup>2</sup>, I. Schenk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Neurologické oddělení, Nemocnice Písek, a.s.

<sup>2</sup> Neurology Department Lahey Clinic Burlington MA, USA



**MUDr. Karel Bechyně**  
Neurologické oddělení  
Nemocnice Písek, a.s.

K. Čapka 589

397 23 Písek

e-mail:

karel.bechyne@centrum.cz

Přijato k recenzi: 6. 6. 2011

Přijato do tisku: 28. 11. 2011

### Klíčová slova

paraneoplastický neurologický syndrom –  
paraneoplastická polyneuropatie – protilátka

### Key words

paraneoplastic neurological syndrome –  
paraneoplastic polyneuropathy – antibodies

### Úvod

Paraneoplastický neurologický syndrom (PNS) je v poslední době intenzivně studován. V přítomnosti onkoneurální protilátky anti-Yo se u pacientek trpících gynekologickou malignitou typicky klinicky prezentuje v podobě paraneoplastické cerebelární degenerace [1]. V rámci paraneoplastického syndromu se vyskytují i různé druhy polyneuropatií. Senzitivní, senzitivně-motorická a autonomní polyneuropatie jsou nejčastější. U těchto jednotek byly

také popsány různé onkoneurální protilátky, např. anti-Hu (ANNA-1) [2].

Naše kazuistika předkládá popis paraneoplastické subakutní motorické axonální polyneuropatie v přítomnosti onkoneurální protilátky anti-Yo. Spojení PNS s postižením periferního nervového systému a anti-Yo protilátek je v literatuře raritní a nebývá považováno za typické. Autoři chtějí tímto upozornit na klinickou různorodost PNS, a to především ve spojení s anti-Yo protilátkou.

### Kazuistika

Dvašedesátiletá pacientka se dostavila na neurologickou ambulanci koncem února 2010 pro slabost dolních končetin. První obtíže se objevily v listopadu 2009 a spočívaly v nechutenství, úbytku na váze, únavě a celkové slabosti se zhoršováním chůze. Pacientka neudávala senzitivní ani senzitivně-motorické obtíže, netrpěla bolestmi či sfinkterovou poruchou. Začátkem ledna 2010 byla gynekologem vyšetřena pro krvácení z rodidel a byla zjištěna diagnóza serózní

ního adenokarcinomu děložního čípku. Na základě odebraného histologického materiálu se patolog domníval, že se pravděpodobně jedná o rozšíření primárně z oblasti endometria, ovaria či peritonea. Pacientka byla objednána k operačnímu řešení na polovinu února.

V osobní anamnéze měla arteriální hypertenzi a sinusovou tachykardii léčenou kombinací betablokátoru se sartanem. Nebyly údaje o expozici toxickým vlivům. Pracovala v pohostinství a byla nekuřačka, abstinentka. Rodinnou anamnézu měla bezvýznamnou.

Při vstupním vyšetření byla pacientka normotenzní, afebrilní, bez ikteru či cyanózy, přiměřené výživy. Nevykazovala kognitivní poruchu, celkový kontakt byl přiměřený. V klinickém nálezu dominovalo svalové oslabení na dolních končetinách, ve svalovém testu flexe v kyčli oboustranně 2, extenze v koleni oboustranně 1, flexe v koleni oboustranně 3, dorzální flexe nohy vlevo 3 a vpravo 2, plantární flexe nohy 4 oboustranně. Síla na horních končetinách byla difúzně stupně 4. Taxe na horních končetinách byla oboustranně lehce dysmetrická, na dolních končetinách nehodnotitelná pro parézu. Svalový tonus byl přiměřený na horních končetinách, na dolních byl oboustranně snížen. Byla přítomna povšechná atrofie končetinového svalstva. Šlacho-okosticové reflexy nebyly vybitelné. Pacientka nevykazovala přítomnost iritačních příznaků pyramidových, poruchu hlavových nervů, fatické poruchy či dysartrie, netrpěla dysfagií ani meningeálním syndromem. Senzitivní porucha nebyla přesvědčivě přítomna. Pacientka nebyla schopna samostatného stoje ani chůze, avšak po dopomoci druhé osoby do sedu na vyšetřovacím lůžku se v této pozici bez opory udržela.

CT břicha zhotovené gynekology v rámci stagingu tumoru prokázalo nádorovou infiltraci mezenteria a cervixu dělohy s metastázami a zvětšenými lymfatickými uzlinami v jeho bezprostředním okolí. Infiltrované lymfatické uzliny se zobrazily také v průběhu ilických cév vlevo. My jsme indikovali MR hrudní a bederní páteře k vyloučení metastatického rozsevu v oblasti páteřního kanálu. Vyšetření odhalilo pouze obraz nevýznamných degenerativních změn.

Dále jsme doplnili EMG vyšetření, které přineslo lehce snížené amplitudy CMAP n. ulnaris (3,4 mV) a n. medianus (4,4 mV).

Výraznější pokles amplitud CMAP se zjistil oboustranně u n. peroneus (vlevo 2 mV, vpravo 1 mV) a u n. femoralis vpravo (0,3 mV). Při vyšetření n. tibialis byl pokles amplitud CMAP při proximální stimulaci oboustranně (vpravo kotník: 5,5 mV, poplitea 3,6 mV; vlevo kotník: 7,0 mV, poplitea 5,1 mV). Distální motorické latence n. tibialis (vlevo 7,1 ms, vpravo 7,2 ms) byly oboustranně prodloužené. Senzitivní neurogramy nn. surales se nacházely v normě. Nezaznamenali jsme žádné bloky vedení. Latence F vln byly v normě. V m. tibialis anterior vpravo se objevily ojedinělé fibrilace a lehká simplifikace náborové křivky, v m. rectus femoris vpravo pak četné fibrilace a pozitivní ostré vlny s výraznou simplifikací náborové křivky – jen jednotlivé motorické jednotky (MUP), bez známek regenerace. EMG nález odpovídal difúzní motorické axonální lézi s parciálním denervacním syndromem, nejvíce vyjádřeným na dolních končetinách. Výsledek jsme zhodnotili nejpravděpodobněji jako korelát motorické axonální polyneuropatie.

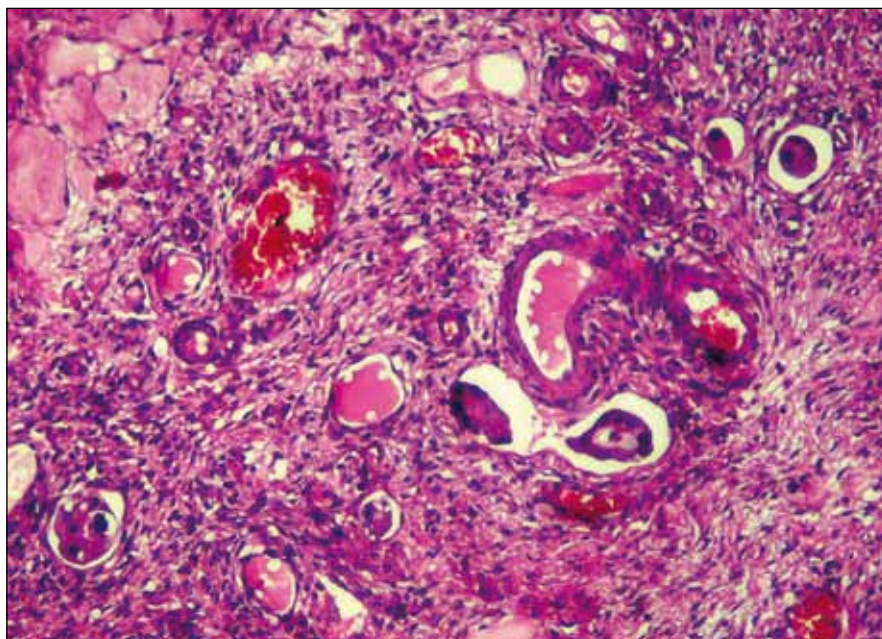
Při biochemickém vyšetření séra se zjistila mírně zvýšená hodnota laktát-dehydrogenázy (5,26  $\mu$ kat/l, rozmezí 2,25–3,55  $\mu$ kat/l) a normální hladina kreatinkinázy (0,78  $\mu$ kat/l, rozmezí 0,43–3,21  $\mu$ kat/l). Glykemie byly opakovaně nadhraniční (5,77; 6,40; 7,84 mmol/l). V krvi se metodou western blot prokázala onkoneurální protilátka typu anti-Yo. Další testované

protilátky (typu anti-Hu, anti-Ri a anti-gangliosidové protilátky) byly negativní.

V diagnostice jsme pokračovali provedením odběru mozkomíšního moku při podezření na meningeální karcinomatózu. V likvoru nebyly přítomny maligní buňky při hodnotě elementů 1/ $\mu$ l (norma 0–4/ $\mu$ l). Základní biochemická analýza byla v normě. Při izoelektrické fokuzaci (IEF) byly nalezeny tři korespondující pásy v mírně alkalické oblasti odpovídající vzorci systémové zánětlivé odpovědi. Dále byly v likvoru známky mírné zánětlivé reakce – elevace CRP (297  $\mu$ g/l, rozmezí 10–40  $\mu$ g/l), IL-8 (101 pg/ml, rozmezí 0–62 pg/ml) a buněčné léze – elevace S100 (0,569  $\mu$ g/l, rozmezí 0,005–0,480  $\mu$ g/l). Likvorologické vyšetření provedeno v laboratoři Topelex Praha.

Pacientka podstoupila hysterektomii, oboustrannou adnexektomii a ligaci vnitřních ilických tepen. Operační explorační dutiny břišní byl potvrzen mnohčetný metastatický rozsev na parietálním i viscerálním peritoneu, omentu a klíčcích střevních. Při preparaci retroperitonea byla extirpována ojedinělá metastáza a zvětšená lymfatická uzlina. Patolog stanovil konečnou diagnózu endometriálního karcinomu typ II (obr. 1).

V pooperačním období se celkový stav rychle zhoršoval. Pro stavy zmatečnosti jsme doplnili kontrastní CT vyšetření



Obr. 1. Histologický nálezní zjištěného adenokarcinomu – angioinvasíe maligních buňek v ovariu (s poděkováním prim. MUDr. Pavlu Holanovi, Nemocnice Písek, a.s.).

mozku bez průkazu metastatických či jiných ložiskových změn, nebyla popsána ani výraznější atrofie mozkového parenchymu. Pacientka nakonec zemřela v důsledku kardiopulmonálního selhání. Pitva nebyla provedena.

Případ jsme uzavřeli jako atypický paraneoplastický syndrom s projevy subakutní motorické axonální polyneuropatie při dominantním postižení dolních končetin v přítomnosti onkoneurální protilátky anti-Yo.

## Diskuze

Pacientka trpěla progresivní svalovou slabostí převažující na dolních končetinách, s klinickým obrazem těžké chabé paraparézy bez senzitivních či bolestivých příznaků. EMG studie prokázaly těžkou motorickou axonální polyneuropatii dolních končetin. Anamnéza neobsahovala komorbiditu či léčbu, která by tuto polyneuropatii vysvětlila. V odstupu asi dvou měsíců od vzniku prvních obtíží byla diagnostikována gynekologická malignita. Grafické metody ani základní laboratorní vyšetření nepřinesly zdůvodnění pro tak těžký neurologický deficit.

Odběr zvýšené laktát-dehydrogenázy byl prováděn v pooperačním období a za těžkého celkového stavu, proto jsme výsledek přičítali spíše katabolismu a kardiopulmonálnímu selhávání nežli projevům myopatie, proti které stála i normální hodnota kreatinkinázy a EMG, které nesevěčilo pro myopatický obraz.

Vyšší hodnoty glykemie byly známy již před hospitalizací na gynekologii, ale dosahovaly pouze hodnot porušené glykemie nalačno. Glykemie při hospitalizaci pak vykazovaly i hodnoty vyšší, ale byly jistě ovlivněny významnou aktivitou sympaticko-adrenergního systému v rámci stresové reakce organismu v perioperačním období. Celkově výsledky neměly signifikanci pro diagnózu diabetes mellitus, proto jsme diabetickou polyneuropatii vyřadili z naší diferenciální diagnózy.

V cytologii mozkomíšního moku se neprokázaly maligní buňky. Avšak je nutno poznamenat, že odběr byl proveden pouze jeden a falešně negativní cytologie likvoru u patologem dokumentované leptomeningeální karcinomatóze je až 55 %. Nicméně symptomatika a základní vyšetření likvoru pro tuto jednotku nesevěčily [2].

Přestože nebyla provedena pitva, možnost neoplazmatické lumbosakrální plexopatie (NLP) jsme vyloučili, neboť nebyly

přítomny typické příznaky. NLP provázejí v 98 % velmi těžké konstantní bolesti dolních končetin, postižení bývá převážně unilaterální (bilaterální je asi jen v 25 %) a svalové oslabení je obvykle ve spojení se senzitivními příznaky. Dále je postižení lokalizováno buď do horní či dolní části lumbosakrálního plexu, jen v 17 % je prokázána panplexopatie [3,4]. Naše pacientka byla zcela bez bolestí s difúzní čistě motorickou oboustrannou lézí. Možnost bilaterální panplexopatie bez senzitivních či algických doprovodných projevů se nám zdála tudíž velmi nepravděpodobná.

Přítomnost oligoklonálních páسů, mírných zánětlivých změn v likvoru a onkoneurální protilátky anti-Yo v séru pak poukázovala na paraneoplastický proces, pro který pacientka splňovala i další podmínky.

Paraneoplastický neurologický syndrom (PNS) je v české literatuře definován jako neurologická porucha, která je v příčinné souvislosti s maligním nádorem, avšak není způsobena metastázami, nádorem navozenou koagulopatií, vaskulárními poruchami, infekcí, metabolickým a nutričním deficitem či mechanismy souvisejícími s terapií maligního nádoru [1].

PNS poprvé popsal v anglické literatuře v roce 1948 Denny-Brown [4]. V současnosti jsou tímto názvem (v užším slova smyslu) označovány neurologické syndromy vznikající na podkladě autoimunitního procesu. Ektopickou expresí neuronálních antigenů maligními buňkami se spouští reakce imu-

**Tab. 1. Výčet „typických“ paraneoplastických neurologických syndromů a „dobře charakterizovaných“ onkoneurálních protilátek dle [6].**

### „Typické“ paraneoplastické neurologické syndromy

- encefalomyelitis
- limbická encefalitis
- subakutní cerebelární degenerace
- opsoklonus-myoklonus
- subakutní senzitivní neuronopatie
- chronická gastro-intestinální pseudoobstrukce
- Lambert-Eatonův myastenický syndrom
- dermatomyositis

### „Dobře charakterizované“ onkoneurální protilátky

- anti-Hu (ANNA 1)
- anti-Yo (PCA 1)
- anti-CV2 (CRMP 5)
- anti-Ri (ANNA 2)
- anti-Ma2 (Ta)
- anti-amphiphysin

nitního systému, který pak vykazuje protilátkovou i buněčnou zkříženou reaktivitu jak proti maligním buňkám, tak i proti zdravé nervové tkáni [1,4,5]. Přesná patofyziologie celého procesu však zatím není známa. PNS může postihnout kteroukoliv část nervového systému [1]. Typický je klinický vývoj

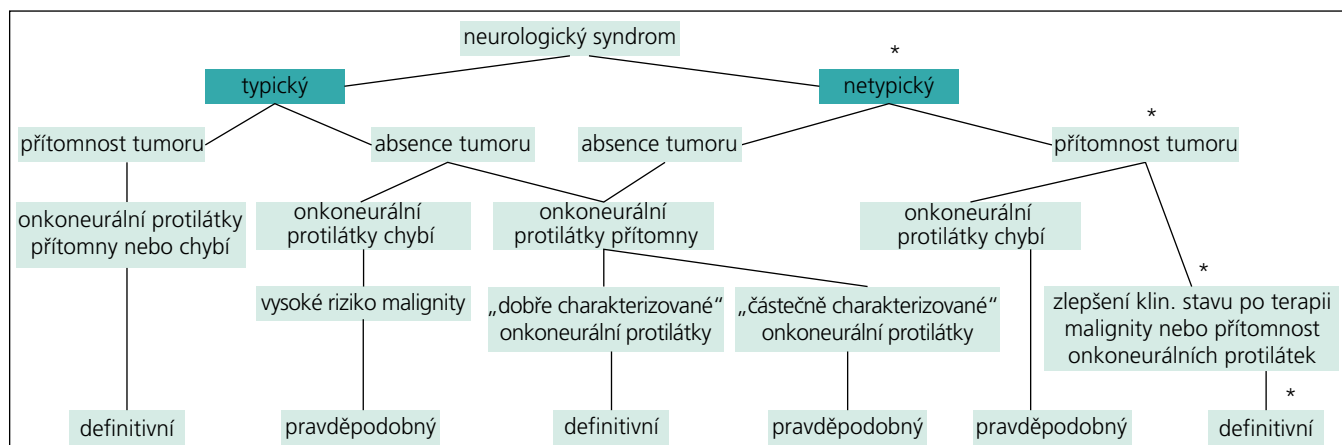
**Tab. 2. Diagnostická kritéria pro paraneoplastický neurologický syndrom dle [6]. Tučně zvýrazněn případ naší kazuistiky.**

### „Definitivní“ PNS

1. „Typický“ syndrom a zjištění malignity do pěti let od vzniku neurologické symptomatiky.
2. „Netypický“ syndrom vykazující zlepšení po terapii malignity bez konkomitantní imunoterapie za předpokladu, že syndrom nemá tendenci ke spontánní remisi.
3. „Netypický“ syndrom s přítomností onkoneurálních protilátek („dobře charakterizované nebo jiné“) a malignity diagnostikované do pěti let od vzniku neurologické symptomatiky.
4. Neurologický syndrom („typický“ nebo jiný) s „dobře charakterizovanými“ onkoneurálními protilátkami, bez diagnózy malignity.

### „Pravděpodobný“ PNS

1. „Typický“ syndrom bez onkoneurálních protilátek, bez diagnózy malignity, ale s jejím vysokým rizikem.
2. Neurologický syndrom („typický“ nebo jiný) s „částečně charakterizovanými“ onkoneurálními protilátkami a bez diagnózy malignity.
3. „Netypický“ syndrom bez průkazu onkoneurálních protilátek s diagnózou malignity do dvou let od vzniku neurologické symptomatiky.



Obr. 2. Schéma znázorňuje hvězdičkami naši kazuistiku ve vztahu k diagnostickým kritériím neurologického paraneoplastického syndromu dle [6].

subakutní, progresivní s těžkým neurologickým deficitem. Často se neurologická symptomatika objevuje jako první příznak maligního onemocnění. Mozkomíšni mok obvykle vykazuje mírné zánětlivé změny a přítomnost oligoklonálních páسů [5].

U řady PNS se vyskytují onkoneurální protilátky (OP), jejichž existenci objevili v 60. a 70. letech minulého století Wilkinson a Zeromski [4]. Onkoneurální protilátky anti-Yo (protilátky proti cytoplazmě Purkyňových buněk typ 1, resp. PCA-1) patří mezi tzv. dobře charakterizované (angl. well characterised) paraneoplastické protilátky (viz níže) [6]. Prvně byly popsány Greenleem a Brashearem v roce 1983 [7]. Nejčastěji se nacházejí u žen s karcinomem ovaria či prsu. Typickou klinickou jednotku mají v podobě paraneoplastické cerebelární degenerace (PCD) [1,8]. Tento druh OP má senzitivitu 40 % a specifitu 70–100 % [8]. Současný výskyt více druhů paraneoplastických protilátek je častý [9], nevede však k rozšíření spektra klinických příznaků nebo atypickému průběhu onemocnění [10].

V roce 2002 byla sestavena mezinárodní skupina neurologů, jejímž cílem bylo definovat diagnostická kritéria pro PNS. Výsledkem práce byl popis tzv. typických PNS (angl. classical PNS) a tzv. dobře charakterizovaných OP (angl. well characterised OP) (tab. 1). Kombinace přítomnosti nebo absence malignity, typu neurologického syndromu a druhu onkoneurálních protilátek pak rozlišuje paraneoplastický neurologický syndrom „pravděpodobný“ a „definitivní“ (tab. 2) [6]. Na obr. 2 je znázorněn případ naší pacientky vzhledem k uvedeným kritériím.

Asociace onkoneurální protilátky anti-Yo s paraneoplastickým postižením dolního motoneuronu, popř. polyneuropatií, je velmi vzácná. Finsterer et al uvádějí případ 60leté ženy s anamnézou léčeného karcinomu, nejpravděpodobněji ovariálního původu, u které se následně rozvinula slabost dolních končetin. Klinický nálezh měl povahu centrální kvadruparézy, která byla kombinována s motorickou polyneuropatií a nespecifickou myopatií. Její sérum vykazovalo vysoké titry onkoneurální protilátky anti-Yo. Likvorologické vyšetření prokázalo 12/3 elementů a pozitivitu oligoklonálních páسů [11]. Konanc et al popsali tři pacientky s periferní neuropatií a séropozitivitou PCA-1. Postižení mělo charakter senzitivní neuropatie, polyradikuloneuropatie a senzitivně-motorické neuropatie. Pacientky trpěly gynekologickým karcinomem (endometrium, tuba uterina, ovarium) [12].

V rámci popisu atypických PNS s anti-Yo protilátkou bychom rádi upozornili ještě na jednu práci. Khwaja et al publikovali kazuistiku 67leté ženy s klinickým nálezem těžké asymetrické kvadruparézy, resp. obrazem podobným ALS. U pacientky byl posléze diagnostikován adenokarcinom ovaria. Mozkomíšni mok byl bez patologického nálezu a sérum obsahovalo vysoké titry PCA-1 [13].

### Závěr

Předkládáme popis atypického paraneoplastického neurologického syndromu s přítomností onkoneurální protilátky anti-Yo, který se projevoval subakutní motorickou axonální polyneuropatií s dominantním postižením dolních končetin. Naší kazuistikou chceme upozornit na rozma-

nitost paraneoplastického neurologického syndromu, včetně rozšiřování výčtu klinických jednotek napříč centrálním i periferním nervovým systémem v asociaci s jednotlivými onkoneurálními protilátkami.

### Literatura

- Doležal D, Štourač P. Paraneoplastické postižení nervového systému. In: Havrdová E et al (eds). Neuroimmunologie. Praha: Maxdorf 2001: 318–331.
- Corbo M, Balmaceda C. Peripheral neuropathy in cancer patients. Cancer Invest 2001; 19(4): 369–382.
- Jaekle KA. Plexopathies. In: Levin VA (ed). Cancer in the Nervous System. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press 2002: 413–422.
- Jaekle KA, Young DF, Foley KM. The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. Neurology 1985; 35(1): 8–15.
- Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Clin Sci (Lond) 2002; 102(5): 475–486.
- Didelot A, Honnorat J. Update on paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opin Oncol 2009; 21(6): 566–572.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(8): 1135–1140.
- Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Arch Neurol 1999; 56(4): 405–408.
- Bradwell AR. Paraneoplastic neurological syndromes associated with Yo, Hu, and Ri autoantibodies. Clin Rev Allergy Immunol 2000; 19(1): 19–29.
- Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. Cancer Immunol Immunother 2009; 58(11): 1795–800.
- Štourač P, Kadaňka Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – protilátkový profil a jeho atypické varianty. Klin Onkol 2000; 13(5): 155–158.
- Finsterer J, Bodenteich A, Drlicek M. Atypical paraneoplastic syndrome associated with anti-Yo antibodies. Clin Neuropathol 2003; 22(3): 137–140.
- Konanc DA, O'Neill BP, Caselli RJ, Lennon VA. Peripheral neuropathic presentation in 3 patients with seropositivity for type 1 anti-Purkinje cell antibodies (PCA-1) and ovarian or related Mullerian carcinoma. Neurology 1995; 45 (Suppl 4): A320.
- Khwaja S, Sripathi N, Ahmad BK, Lennon VA. Paraneoplastic motor neuron disease with type 1 Purkinje cell antibodies. Muscle Nerve 1998; 21(7): 943–945.