

Paraneoplasziás idegrendszeri szindrómák

Prof. Komoly Sámuel

PTE KK Neurológiai Klinika

2017

Paraneoplasiás idegrendszeri szindrómák

- A paraneoplasiás neurológiai szindrómák rosszindulatú daganatok direkt idegszövetre terjedése nélkül, távoli tumor hatásként kialakuló „bystander” immunmediált tünetegyüttesek
- A paraneoplasiás szindrómák diagnosztizálása azért fontos, mert kialakulásuk évekkal megelőzheti a háttérükben álló tumor „szokásos” klinikai manifesztációját, felismerésükkel esélyünk van arra, hogy a rosszindulatú folyamatot olyan stádiumban fedezzük fel, amikor a primer daganat még gyógyítható
- A klasszikus paraneoplasiás idegrendszeri szindrómákat intracellularis antigének ellen termelődő „onconeurális” ellenanyagok jellemzik – amelyek „tumor-biomarkerekként” is értelmezhetők

paraneoplastic neurological syndromes (PNS)

- diverse group of disorders that can affect any part of the nervous system
- associated with tumors which are typically small-cell lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, neuroendocrine tumors, lymphoma
- **Prevalence of PNS is 1-3% of patients with malignancies**
- PNS are immune-mediated, triggered when systemic tumors express proteins that are normally restricted to immune-privileged neurons (‘molecular mimics’)
- commonly neurological paraneoplastic syndromes develop prior to the cancer diagnosis (even two, rarely more than two years)

Antineuronális ellenanyagokkal összefüggésbe hozható **központi** idegrendszeri szindrómák

Onconeuralis antitestekkel jellemezhető „klasszikus” paraneoplasias szindrómák (pl. anti-HU, anti-JO)

- **paraneoplastikus cerebellaris degeneráció**
- **paraneoplasias agytörzsi lokalizációjú „encephalitis”**
- **Paraneoplasias encephalomyelitis**

Az idegrendszer „innocent bystander.” -

Neuronok sejtfelszíni antiéngénjei elleni autoimmun-reakció (encephalitisek)

- **NMDA receptor**
- **AMPA receptor (AMPA)**
- **γ-amino-butyric acid-B receptor (GABAB-R)**
- **leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) a fő autoantigen limbicus encephalitisben (korábban feszültségfüggő kálium csatorna....)**

Antineuronális ellenanyagokkal összefüggésbe hozható **központi** idegrendszeri szindrómák

Onconeuralis antitestekkel jellemezhető „klasszikus” paraneoplasias szindrómák (pl. anti-HU, anti-JO)

- Onkoneurális antitestek
Hu / Small cell lung cc.(SCLC), emlő
Yo / emlő, ovarium, nőgyógy.
Ri / emlő, SCLC
Ma-2/Ta / here, emlő, tüdő
CV2.1 / thymoma, SCLC
Amp / emlő, SCLC

- **paraneoplastikus cerebellaris degeneráció**
- **paraneoplasias agytörzsi lokalizációjú „encephalitis”**
- **Paraneoplasias encephalomyelitis**

Az idegrendszer „innocent bystander.” -

NMDR
GABAB-R
AMPA1
LGI1
AMPA2
CASPR2

Neuronok sejtfelszíni antiéngénjei (limbicus encephalitisek)

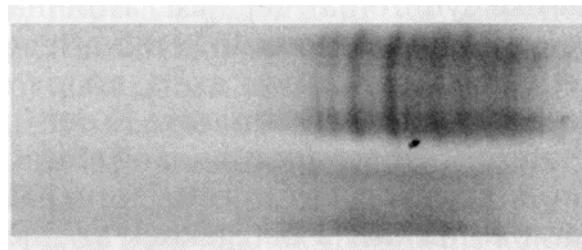
- **NMDA receptor**
- **AMPA receptor (AMPA2)**
- **γ-amino-butyric acid-B receptor (GABAB-R)**
- **leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) a fő autoantigen limbicus encephalitisben**

paraneoplastic neurological syndromes (PNS)

- only 60% of PNS of the central nervous system (CNS) and less than 20% of those affecting the peripheral nervous system are associated with antineuronal (or antineuromuscular) antibodies
- azaz 40-80% **álnegatív** a szerológia – különösen ha (csak) szérumban nézzük
- PNS that affect the CNS and dorsal root ganglia, antibody titers are higher in the CSF than in the serum
- study of serum may be misleading (,pseudo-negative')

paraneoplastic neurological syndromes (PNS)

- symptoms progress faster than in non inflammatory degenerative disorders (e.g. hereditary spinocerebellar ataxias)
- presence of cerebrospinal fluid (CSF) inflammatory changes
 - variable increase in CSF protein concentration
 - lymphocytic pleocytosis
 - **oligoclonal bands are also usually present**



CSF

serum

Onconeuralis antitestekkel jellemezhető „klasszikus” paraneoplasziás szindrómák

- Fontos tudni, hogy az **intracellularis antigének** okozta („klasszikus”) paraneoplasziás szindrómák jellemzően terápia rezisztensek, egy részük a daganat eltávolítása után sem múlik el, sőt tovább rosszabbodhat
- Utóbbinak az a magyarázata, hogy a tumor által indukált immunválasz keretében kialakulhatnak olyan memória T-sejtek, melyek hosszú éveken keresztül (hasonlóan a vakcinációkhoz) fenntartják a kialakult immunreakciót, azaz az idegrendszeri struktúrák immunmediált destrukciója tovább folytatódik a már daganatmentes betegben.

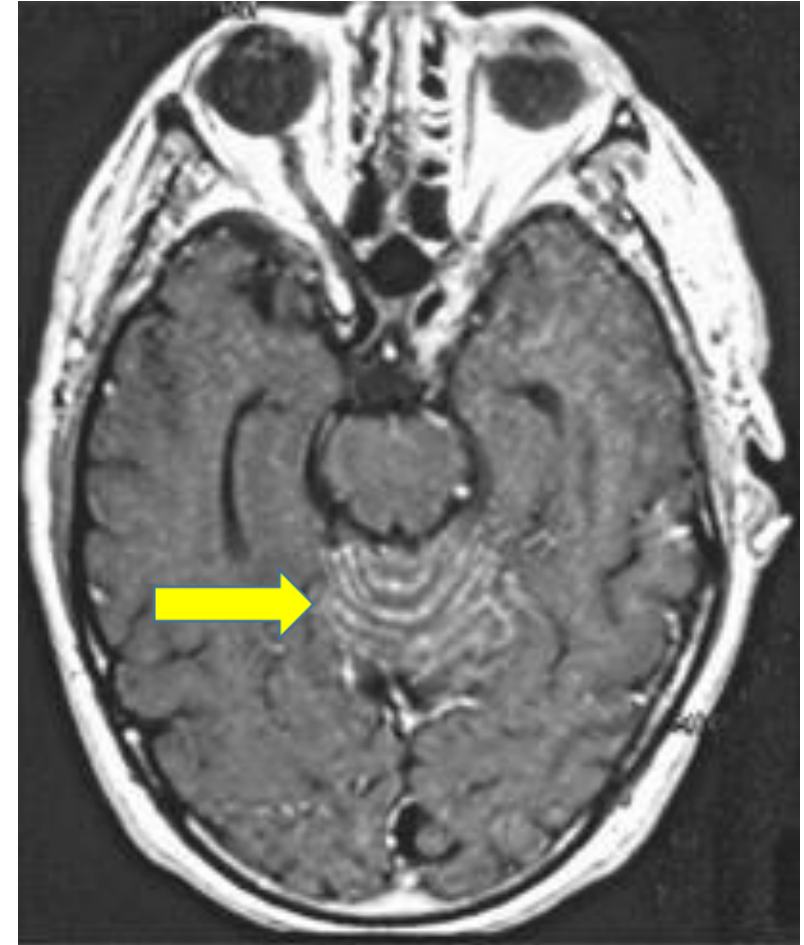
„Klasszikus” paraneoplasziás idegrendszeri szindrómák diagnosztikájának alapelvei

- neurológiai tünetek szokatlan kombinációjának észlelése esetén gondolni kell paraneoplasziás idegrendszeri szindrómára
- Amennyiben még nem ismert a beteg daganata, tumor kutatást kell végezni
- Gyakoriságuk miatt célszerű tüdő és mamma carcinoma keresésével kezdeni (CT, MR, esetleg mammográfia). Amennyiben ezek a képalkotók negatívak, szérum tumor markerek meghatározása indokolt.
- Ezekkel párhuzamosan történhet az onconeurális antitestek meghatározása (pl. anti-Yo, anti-Ri, anti-Hu: elnevezésük azon betegek kezdőbetűje szerint történt, akikben először kimutatták azokat).

Néhány jellegzetes klasszikus paraneoplasziás
idegrendszeri szindróma

Paraneoplasiás cerebellaris degeneráció

- hetek, hónapok alatt alakul ki
- progresszív cerebellaris tünetek
- lassan rosszabbodó törzs és járási ataxia
- fokozódó végtag ataxia
- teljes járásképtelenség
- vertigo, nystagmus, dysarthria
- anti-Yo**, cerebellaris Purkinje sejtek destructioja
- ált. 60 éves életkor, női nem, ovárium, emlő carcinoma
- férfiben ált. anti-Hu kissejtes tüdődaganat, vagy anti-CRMP5 és neuropathiával társul
- prognózisa rossz

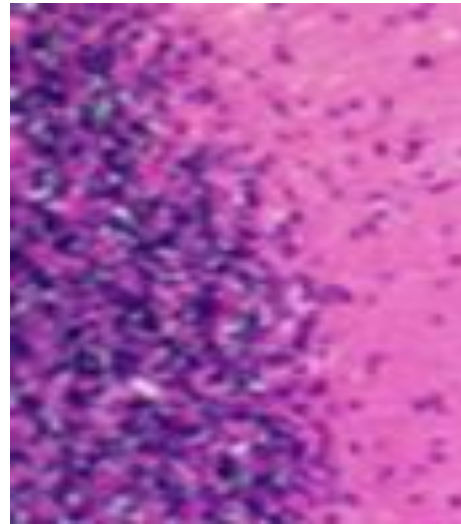
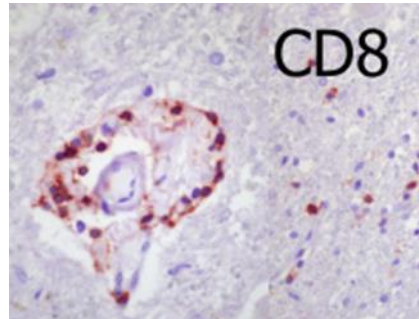


Paraneopláziás cerebellaris degeneráció (saját eset)

- 44 éves *orvosfeleség*: néhány hónap alatt progrediáló cerebellaris ataxia miatti kivizsgálás
 - ➡ mamma cc. ➡ műtét, citosztatikumok
 - ➡ mamma „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

PARANEOPLASIÁS CEREBELLARIS DEGENERATIO (PCD)

- PCD (az esetek döntő többségében nem reagál immunterápiára (néha cyclophosphamidra))
- irreversibilis T-cell-mediálta destrukciója a Purkinje-sejteknek



- A legtöbb beteg kerekesszékhez kötötté válik a súlyos cerebellaris tünetek (ataxia) miatt

Opsoclonus, myoclonus szindróma

- Az opsoclonus szabálytalan, hirtelen, nagy amplitúdójú, spontán jelentkező konjugált szemmozgás, ami a tekintés minden irányában megjelenik
- Az opsoclonus gyakran kombinálódik a végtag és a törzsizomban megjelenő myoclonusokkal
- **Gyermekekben jellemzően neuroblastoma** áll háttérében, nők esetében elsősorban mamma carcinomára kell gondolni.

Szenzoros neuropathia

- A spinalis hátsó gyökerek idegdúcaiban (intervertebrális ganglionok) elhelyezkedő idegsejtek pusztulnak.
- A betegek paraesthesiát, neuropathiás **fájdalmat** panasznak, ami sokszor igen kifejezett, és rendkívül nehezen csökkenthető.
- **Hasonlóan a subacut cerebellaris degeneratiohoz, ez a paraneoplasziás szindróma („szabály szerint”) sem reagál immunmoduláló kezelésekre**

Neuronok sejtfelszíni antiéngénjei elleni autoimmun reakció (limbicus encephalitisek)

- A legutóbbi évtizedben a klasszikus, intracellularis antigén-mediált paraneoplasziás szindrómák mellett körvonalazódott egy másik betegségcsoport, amelyben a **neuronok felszíni receptorai ellen** képződnek ellenanyagok, és – **akár halálos kimenetelű** – immunmediált encephalitist okoznak
- Ezeknek az újonnan leírt kórformáknak az ismerete azért fontos, mert – szemben a klasszikus formákkal – immunmoduláló beavatkozásokkal (pl. szteroid kezelés, plazmaferézis) az esetek többségében meggyógyíthatók, míg kezelés nélkül súlyos maradványtünetekkel gyógyulnak vagy halálos kimenetelűek

Antineuronális ellenanyagokkal összefüggésbe hozható központi idegrendszeri szindrómák (limbicus encephalitisek)

Onconeuralis antitestekkel
jellemezhető „klasszikus”
paraneoplasziás szindrómák
(pl. anti-HU, anti-JO)

- paraneoplastikus cerebellaris degeneráció
- paraneoplasziás agytörzsi lokalizációjú „encephalitis”
- Paraneoplasias encephalomyelitis

Az idegrendszer „innocent bystander.” -

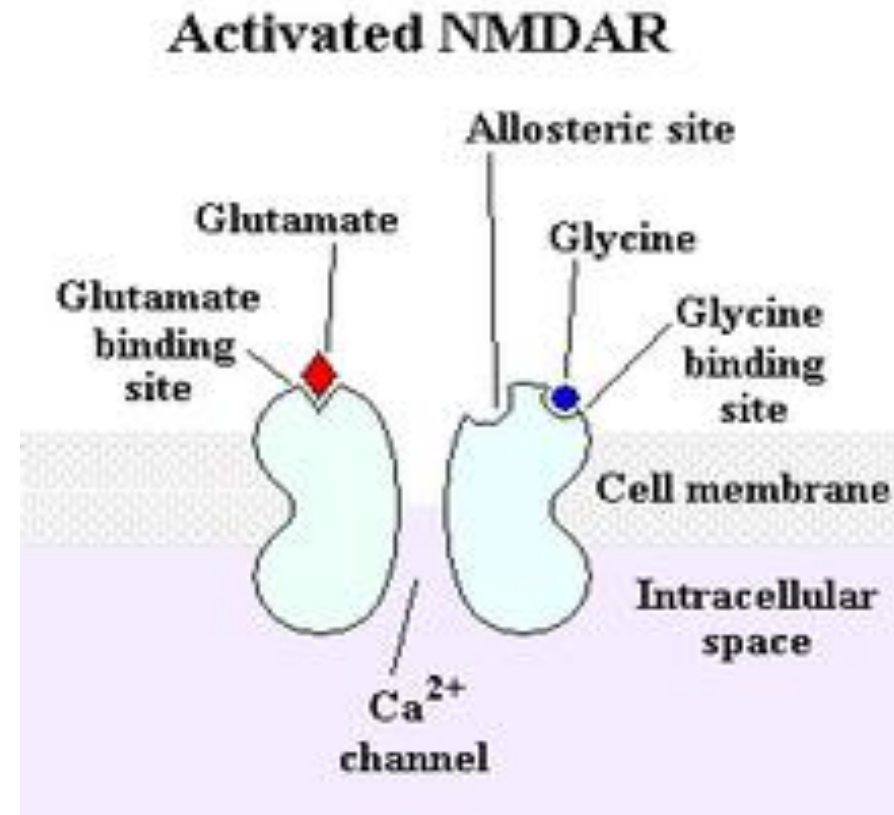
NMDR
GABAB-R
AMPA1
LGI1
AMPA2
CASPR2

**Neuronok
sejtfelszíni
antiéngénjei elleni
autoimmunitás
(limbicus
encephalitisek)**

„Új” (utóbbi évtizedben) leírt neuroimmunológiai betegségek (limbicus ecephalitisek)

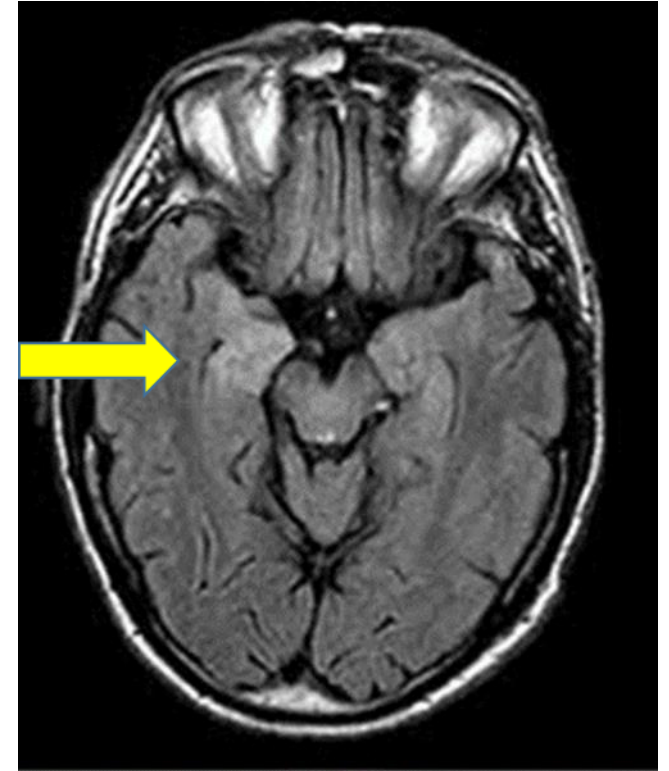
pl. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptor encephalitis (2005, 2007)

- „Here we call these antibodies ‘neuronal surface antibodies’ (NSAbs), and the diseases associated with them, NSAb syndromes (NSAS)” – Angela Vincent
- Idegsejt-felszín elleni ellenanyagok – **központi idegrendszeri csatorna-betegségek (encephalitisek)**



limbicus encephalitisek

- A neuronok felszíni receptorai ellenes antitestek által kiváltott encephalitisek jellemzően a mediobasalis limbicus struktúrákat érintik, ezért „**limbicus encephalitisek**”-ként is említi ezeket a szakirodalom
- A limbicus encephalitisekről fontos még tudni, hogy egy részükben tumor nem mutatható ki, azaz „sui generis” autoimmun encephalitisek – bár ebben a tekintetben fontos az óvatosság, mert vannak esetek, amikor a lezajlott limbicus encephalitis után akár **öt évvel manifesztálódik pl. a háttérben álló ovárium teratoma**



MRI pozitív (csak)
~50%-ban

- A limbicus encephalitiseket (pl. az NMDA-receptor ellenes ellenanyaggal jellemezhetőket) subacutan kialakuló zavartság, a rövid távú memória zavara jellemzi.
- A zavartság kialakulását hónapokkal megelőzheti kognitív hanyatlás indulása. **Hallucinációk is kialakulhatnak, ami miatt a beteg olyan nyugtalanná válhat, hogy pszichiátriai osztályra kerül** (az EEG már ebben a fázisban is általában kóros, ami segíthet az organikus eredet valószínűsítésében).
- Későbbiekben epilepsziás rohamok, dysarthria, generalizált dystonia, akinetikus mutizmus, légzésbénulás léphet fel.

Autoimmun encephalitis gyanúja

(Angela Vincent után)

- Akut-szubakut tüneti progreszió (<12 hét)
- Központi idegrendszeri gyulladásra (immunreakcióra utaló tünetek (legalább egy az alábbiakból)
 - Liquor sejtszám emelkedés (lyphocyták)
 - Liquorban oligoclonalis gammopathia, esetleg emelkedett IgG index
- – MRI: „limbicus encephalitis” – de lehet az MRI negatív(!)
- – ha agybiopszia történik abban lymphocyta infiltráció
- Egyék okok hiánya (pl. infectio, trauma, mérgezés, metabolikus ok, tumor (pl. primer agyi lymphoma), sclerosis multiplex stb)

NMDA-R encephalitis

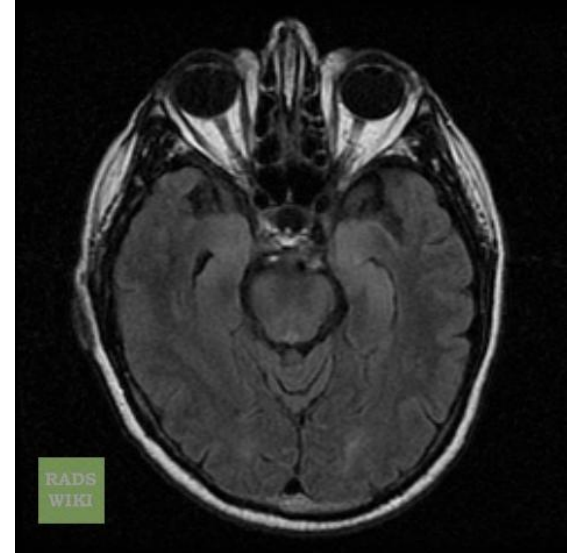
- fiatal nők (80%)
- prodroma: lázas megbetegedést követően 1-2 héttel
- **korai tünetek**: akusztikus hallucináció, zavartság, rövidtávú memóriazavar, epilepsiás rosszullét
- **késői tünetek**: akaratlan túlmozgások, choreoathetoid, mutismus, kataton állapot, tudatzavar, autonom instabilitás, hypoventilláció
- koponya MR 50%-ban kóros, temporalis lebeny, cortex, subcorticalis fehérállomány T2, FLAIR hyperintensitás
- liquor 80%-ban kóros: fehérje emelkedés, pleocytosis, OGP
- NMDA R elleni antitest
- **ovárium teratoma** 18 év felett 50%-ban

NMDA encephalitis (pécsi beteg)

- **16 éves lány**
- Egy este halmozott **GM convulsiók léptek fel**
- Következő napokban komplex auditoros **hallucináció**
- Később agitált, inadequat érzelmek (agresszív a szülei szemben)
- A tünetek indulása előtt egy hónapja láz, fejfájás, hányás

Klinikai felvételekor:

- góctünete nincs
- **perioralis dyskinesisek**
- **kataton**
- soporosus
- hypertonia
- EEG diszkrét eltérések
- labor normál, **liquor OGP**



- szteroidra nem javul
- plazmaferezisre lassan 1 hét alatt javulás
- **serum/liquor NMDAR antiest pozitív**
- hosszútávú kezelés?
- ovárium teratoma?

NMDA receptor ellenanyag mediált limbicus encephalitis

- A kórkép ritkasága miatt evidenciákon alapuló kezelési séma nem ismert.
- Az eddigi közlések alapján a betegek kezelését haladéktalanul (tehát alapos klinikai gyanú esetén is) javasolt megkezdeni. Indulásként általánosan elfogadott először szteroid kezelés (1 g/kg 3-5 napig) indítása, ha emellett nem észlelhető javulás,
- plazmaferezis kezelések szükségesek (ezek száma nem meghatározott, a beteg állapotának változásához kell őket igazítani).

A remisszióba került betegek tartósan szteroiddal (per os ~ 1 mg/kg), szteroid-azatioprin (~2.5 mg/kg) kombinációval, majd a szteroid fokozatos hónapok alatti elhagyása után, az említett dózisú azatioprin monoterápiával kezelendők (ennek időtartamára sincs ajánlás).

Antineuronális ellenanyagokkal összefüggésbe hozható **központi** idegrendszeri szindrómák

Onconeuralis antitestekkel jellemezhető „klasszikus” paraneoplasziás szindrómák (pl. anti-HU, anti-JO)

- paraneoplastikus cerebellaris degeneráció
- paraneoplasziás agytörzsi lokalizációjú „encephalitis”
- Paraneoplasias encephalomyelitis

Az idegrendszer „innocent bystander.” - molecularis mimicri

Központi idegrendszeri szindrómák (encephalitisek)

- NMDA receptor
- AMPA receptor (AMPA)
- γ -amino-butyric acid-B receptor (GABAB-R)
- leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) a fő autoantigen **limbicus encephalitisben** (korábban feszültségfüggő kálium csatorna....)

„leucine-rich, glioma-inactivated 1” (LGI1) ellen termelődő autoantitest okozta encephalitisre nagyon jellemzőnek tartják a **faciobrachialis dystoniás görcsöket**, és a betegek általában **hyponatraemiásak**.

- A primer tumor ezekben az esetekben jellemzően kissejtes tüdőrák.
- Az eddigi összes esetközlés alapján az NMDAR és az LGI1 ellenanyag mediált limbicus encephalitisek tűnnek a leggyakoribbaknak
- (világszinten 5-700 esetről beszélünk).
- Az NMDAR ellenanyag mediált limbicus encephalitis jellemzően ovarium daganat mellett alakul ki.

A limbicus encephalitisek diagnosztikájában a liquorvizsgálat alapvető.

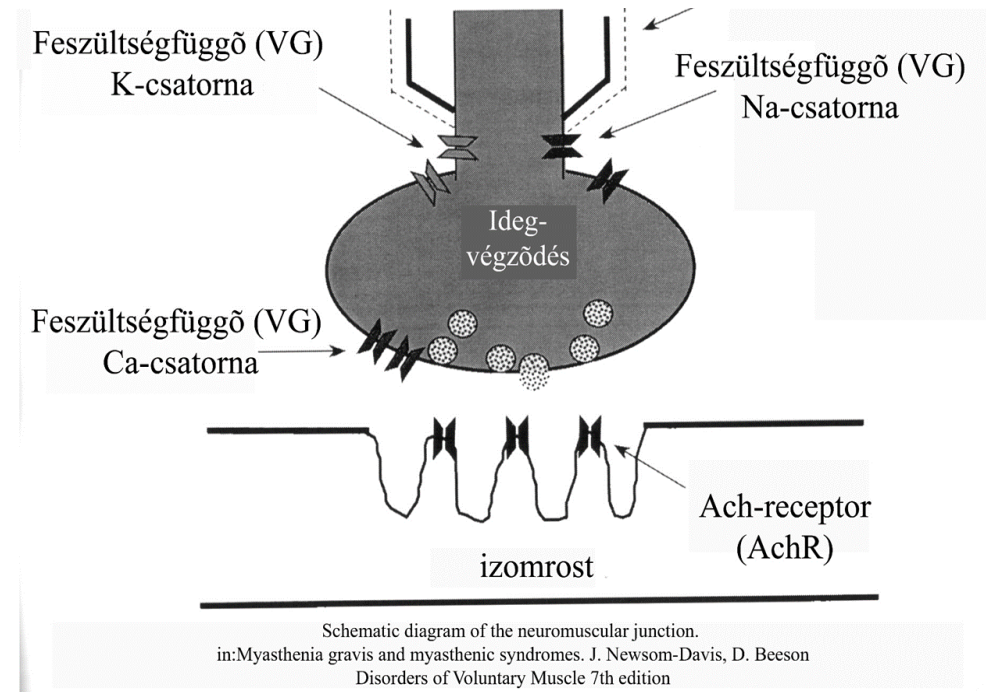
- A betegek többségében a liquor már a betegség kora fázisában eltéréseket mutat, a későbbiekben szinte az összes esetben kimutatható lymphocytás pleocytosis, enyhén vagy közepesen emelkedett fehérjetartalom és a betegek nagyobb részében oligoclonalis gammopathia (OGP).
- **Felkészült laboratóriumokban az adott receptor elleni autoantitest kimutatása (liquorból) teszi biztossá a diagnózist (ez is lehet „álnegatív” – lsd. korábbi ábra.**
- Negatív MR a limbicus encephalitist nem zárja ki, mivel csak mintegy az esetek felében látható a típusos lokalizációjú jelzavar

Dermatomyositis, myositis

- Dermatomyositis (ritkábban myositis) klinikai manifesztációjának háttérében az esetek mintegy 1/3-ában paraneoplasziás mechanizmus igazolható.
- A háttérben levő malignus folyamat ovarium, tüdő, pancreas, gyomor vagy colorectalis carcinoma, esetleg non-Hodgkin-lymphoma lehet.
- A paraneoplasziás dermatomyositis kezelésében alapvető a malignoma eltávolítása, és az immunmoduláló kezelés. Szteroid, azathioprin, IVIG egyaránt hatásos lehet.

A neuromusculáris junkció immunmediált betegségei („immun-mediált ioncsatorna betegségek”)

- myasthenia gravis (1000-1500 beteg/Magyarország (ebből ferezist igényel 30-50))
- Lamert-Eaton myastheniás szindróma (10-20 beteg)
- Neuromyotónia (1-2 beteg)



A neuromuscularis junkció sémás
ábrázolása

Antineuronális ellenanyagokkal összefüggésbe hozható **központi** idegrendszeri szindrómák

Onconeuralis antitestekkel jellemezhető „klasszikus” paraneoplasias szindrómák (pl. anti-HU, anti-JO)

- Onkoneurális antitestek
Hu / Small cell lung cc.(SCLC), emlő
Yo / emlő, ovarium, nőgyógy.
Ri / emlő, SCLC
Ma-2/Ta / here, emlő, tüdő
CV2.1 / thymoma, SCLC
Amp / emlő, SCLC

- **paraneoplastikus cerebellaris degeneráció**
- **paraneoplasias agytörzsi lokalizációjú „encephalitis”**
- **Paraneoplasias encephalomyelitis**

Az idegrendszer „innocent bystander.” -

NMDR
GABAB-R
AMPA1
LGI1
AMPA2
CASPR2

Neuronok sejtfelszíni antiéngénjei (limbicus encephalitisek)

- **NMDA receptor**
- **AMPA receptor (AMPA2)**
- γ -amino-butyric acid-B receptor (GABAB-R)
- leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) a fő autoantigen **limbicus encephalitisben**

Köszönöm a figyelmet!