

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος: Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Αναστασία Γκούντα, Άννα Μαυρομανώλη, Θωμάς Τέγος, Απόστολος Χατζητόλιος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα



Αναστασία Γκούντα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αναστασία Ι. Γκούντα,

Ιεροσολύμων 5, Τ.Κ: 55134, Θεσσαλονίκη

Τηλ: 00306934419414

Email: agkounta@gmail.com

Περίληψη

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα συνιστούν σπάνιες, ανοσοδιαμεσολαβούμενες επιπλοκές μίας κακοήθειας που μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε επίπεδο του νευρικού συστήματος. Το φάσμα των κλινικών τους εκδηλώσεων είναι ευρύ, περιλαμβάνοντας μεμονωμένα σύνδρομα αλλά και πιο περίπλοκες, πολυεστιακές κλινικές προσβολές. Πρόσφατα, το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από αυτά έχει τονωθεί στα πλαίσια της ανακάλυψης μίας νέας κατηγορίας συνδρόμων εγκεφαλίτιδας που σχετίζονται με αντισώματα έναντι αντιγόνων της κυτταρικής επιφανείας και εμφανίζουν θετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τους ορισμούς-κλειδιά, την ανοσοπαθογένεια, την ταξινόμηση, τη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές στο πεδίο των παρανεοπλασματικών νευρολογικών συνδρόμων και περιγράφονται συνοπτικά ορισμένα συχνά απαντώμενα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα, η έγκαιρη διάγνωση των οποίων συμβάλλει σημαντικά στον πρώιμο εντοπισμό του υποκείμενου νεοπλασματος και στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. **Λέξεις κλειδιά:** παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα, ανοσοπαθογένεια, ογκονευρωνικά αντισώματα, παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλίδας, λιμβική εγκεφαλίτιδα

Paraneoplastic neurological syndromes: a review

Anastasia Gkounta, Anna Mavromanoli, Thomas Tegos, Apostolos Hatzitolios

A' Propedeutic Clinic of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Summary

Paraneoplastic neurological syndromes are uncommon, immunomediated complications of malignancies, that can involve any part of the nervous system. Their clinical spectrum is broad, varying from specific syndromes to more complex, multifocal manifestations. Recently the scientific interest has been strongly stimulated due to the

uncovering of a new category of encephalitis syndromes related to antibodies against surface antigens, which are highly responsive to treatment. This review paper provides an update on paraneoplastic neurological syndromes key definitions, immunopathogenesis, classification, diagnosis and management options as well as summarizes current knowledge on specific common paraneoplastic neurological syndromes, the timely diagnosis of which is of utmost importance for the early diagnosis of an underlying neoplasm and the expeditious initiation of therapy.

Keywords: paraneoplastic neurological syndromes, immunopathogenesis, onconeural antibodies, paraneoplastic cerebellar degeneration, limbic encephalitis

Εισαγωγή

Ο όρος παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (ΠΝΣ) περιλαμβάνει σπάνιες νευρολογικές διαταραχές που αποδίδονται σε κακοήγη εξεργασία οργάνων εκτός του νευρικού συστήματος και δεν σχετίζονται με μετάσταση ή διήθηση του καρκίνου στο νευρικό σύστημα. Μπορούν να συσχετιστούν δυναμικά με οποιοδήποτε νεοπλασία, αλλά απαντώνται συχνότερα στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στον καρκίνο του μαστού, στον καρκίνο και στο τεράτωμα των ωοθηκών, στον καρκίνο των όρχεων, στους νευροενδοκρινείς όγκους, στο θύμωμα και στο λέμφωμα. Τα πλέον συχνότερα ΠΝΣ είναι η παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και η παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια. Πολλές φορές τα νευρολογικά αυτά σύνδρομα προηγούνται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης της κακοήθειας, ενώ μπορεί να αποτελέσουν διαφοροδιαγνωστική πρόκληση, καθώς οι άτυπες κλινικές εκδηλώσεις τους συγχέονται με μεταστατικές, λοιμώδεις, μεταβολικές, διατροφικές και αγγειακές επιπλοκές της υποκείμενης κακοήθειας, καθώς και με ανεπιθύμητες ενέργειες της εκάστοτε εφαρμοζόμενης αντικαρκινικής θεραπείας¹⁻⁴.

Ανοσοπαθγένεια

Για την παθογένεια των ΠΝΣ, έχουν ενοχοποιηθεί δύο ανοσολογικοί μηχανισμοί. Ο πρώτος, που είναι υπεύθυνος για τα κλασικά ΠΝΣ, χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ογκονευρωνικών αντισωμάτων μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ αντιγόνων καρκινικών κυττάρων και νευρικών κυττάρων. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα αντιγόνα-στόχοι των αντισωμάτων αυτών είναι ενδοκυττάρια, γεγονός που υποδεικνύει τη συμμετοχή μίας T-διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας. Η επίθεση των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων οδηγεί σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο νευρικό σύστημα, και γι' αυτό, κατά πάσα πιθανότητα, η ανοσοθεραπεία δεν έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει αντισώματα έναντι αντιγόνων κυτταρικής επιφανείας. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει απευθείας σύνδεση των αντισωμάτων με τα αντιγόνα-στόχους. Όταν τα

αντιγόνα αυτά βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα. Τα αντισώματα έναντι επιφανειακών υποδοχέων και τα σχετιζόμενα με αυτά σύνδρομα μπορούν να παρουσιαστούν και σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια, ενώ προσδίδουν καλύτερη απόκριση στην ανοσοθεραπεία και την αντικαρκινική θεραπεία σε αντίθεση με τα ογκονευρωνικά αντισώματα^{1-3,5,6}.

Διαγνωστική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τα ΠΝΣ (Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork), τα ΠΝΣ διακρίνονται σε κλασικά (classical) και μη κλασικά (non-classical) (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Στα κλασικά ΠΝΣ, η πιθανότητα υποκείμενης κακοήθειας είναι υψηλή, ενώ στα μη κλασικά η παρανεοπλασματική αιτιολογία είναι σπάνια.⁷ Εκτός από την παρουσία ενός κλασικού ΠΝΣ, υποψίες για συνυπάρχουσα νεοπλασία εγείρουν επίσης η υποξεία έναρξη του συνδρόμου, η προοδευτικά επιδεινούμενη νευρολογική εικόνα, η ταυτόχρονη ή κατά ακολουθία προσβολή του κεντρικού ή/και περιφερικού νευρικού συστήματος και η ύπαρξη σαφών προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. κάπνισμα) και συστηματικών συμπτωμάτων κακοήθειας (π.χ. απώλεια βάρους)^{1,6}. Η διάγνωση των ΠΝΣ βασίζεται στην κλινική εικόνα, στον ανοσολογικό έλεγχο ορού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και στον εντοπισμό της υπεύθυνης κακοήθειας. Ταυτόχρονα, πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια που μιμούνται την κλινική εικόνα των ΠΝΣ όπως μετάσταση, μεταβολικές διαταραχές, λοιμώδη νοσήματα, επιληπτικά σύνδρομα, νευροεκφυλιστικά νοσήματα και μη παρανεοπλασματικά ανοσοδιαμεσολαβούμενα σύνδρομα. Απαραίτητος για τη διαφορική διάγνωση κρίνεται ο παρακλινικός έλεγχος με εξέταση του ENY και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και η νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία. Στο 90% των περιπτώσεων, η σύσταση του ENY είναι παθολογική, αλλά χωρίς παθολογικά ευρήματα. Συνήθετα ανιχνεύονται λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, ολιγοκλωνικές ζώνες και αυξημένο λεύκωμα^{1,3,6}.

Τα αντιγόνα-στόχοι των αυτοαντισωμάτων στα ΠΝΣ διακρί-

νονται σε ογκονευρωνικά αντιγόνα και σε επιφανειακά αντιγόνα, κατ' αναλογία με τα αντίστοιχα αντισώματα. Τα αυτοαντισώματα, των οποίων η θετική προγνωστική αξία για την ύπαρξη ενός ΠΝΣ ξεπερνά το 95%, ονομάζονται «καλώς χαρακτηρισμένα». Τέτοια αυτοαντισώματα είναι τα: anti Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2 και amphiphysin. Αντίθετα, τα αυτοαντισώματα, τα οποία δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλες μελέτες κοόρτης ή το αντιγόνο-στόχος παραμένει άγνωστο (π.χ. anti-Tr, Zic4, PCA-2, ANNA-3) χαρακτηρίζονται ως «μερικώς χαρακτηρισμένα»^{1,4,8}. Τα περισσότερα ΠΝΣ συσχετίζονται με πάνω από ένα αντισώματα, ενώ ένα αντισώμα ανευρίσκεται σε περισσότερα από ένα σύνδρομα (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)^{1,6,9}.

Συστάσεις σχετικά με τη διερεύνηση της πιθανής υποκείμενης κακοήθειας παρέχονται από την EFNS (European Federation of Neurological Societies)⁹. Τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια των ΠΝΣ προτάθηκαν από τους Graus et. al. (2004). Σύμφωνα με αυτά, η διάγνωση ενός ΠΝΣ διακρίνεται σε οριστική (definite) ή πιθανή (possible) ανάλογα με το συνδυασμό επιμέρους κριτηρίων που περιλαμβάνουν την παρουσία ή μη κακοήθειας, την ύπαρξη κλασικού ή μη κλασικού συνδρόμου και την ανίχνευση καλώς ή μερικώς χαρακτηρισμένων αντισωμάτων. Υπογραμμίζεται ότι η διάγνωση ενός ΠΝΣ δύναται να τεθεί ακόμη και χωρίς την ταυτοποίηση ογκονευρωνικών αντισωμάτων ή νεοπλασίας εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις ενός κλασικού συνδρόμου⁷. Την κλινική σημασία της ευρύτητας της διαγνωστικής αυτής προσέγγισης ανέδειξε η μελέτη των Giometto et. al. (2010) κατά την οποία στο 18,3% των ασθενών δεν ανευρέθηκαν ογκονευρωνικά αντισώματα¹. Γίνεται επομένως φανερό η αναγκαιότητα της εντατικοποίησης της ερευνητικής δραστηριότητας στην κατεύθυνση της ταυτοποίησης νέων ογκονευρωνικών αντισωμάτων αλλά και αντινευρωνικών αντισωμάτων επιφανείας.

Περιγραφή κλινικών συνδρόμων

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

Η οξεία ή υποξεία έναρξη παρεγκεφαλιδικής συνδρομής σε έναν ενήλικα και ιδιαίτερος σε γυναίκα εγείρει την υποψία υποκείμενης κακοήθειας. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι ύπουλη και η κλινική σημειολογία εξελίσσεται προοδευτικά μέσα σε αρκετές εβδομάδες ή μήνες. Το σύνδρομο της παρανεοπλασματικής εκφύλισης της παρεγκεφαλίδας (ΠΕΠ) περιλαμβάνει συνήθως αταξία, νυσταγμό, δυσαρθρία, ναυτία και εμέτους. Στα αρχικά στάδια, η εξέταση του ENY μπορεί να αναδείξει φλεγμονώδεις αλλοιώσεις όπως ήπια πλειοκύτωση και αύξηση του λευκώματος, ενώ η νευροαπεικόνιση είναι κατά κανόνα φυσιολογική, σε αντίθεση με αργότερα που ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος αναδεικνύει διάχυτη παρεγκεφαλιδική ατροφία^{1,2,10}. Η συμβολή του FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positronemission tomography)

στην ανίχνευση αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην παρεγκεφαλίδα στα αρχικά στάδια έχει μελετηθεί σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών¹¹.

Στο 60% των ασθενών ανιχνεύονται ογκονευρωνικά αντισώματα. Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με το εμπλεκόμενο αντισώμα. Σε υποκείμενο καρκίνο μαστού ή ωοθηκών, όπου ανιχνεύονται τα anti-Yo αντισώματα, και σε Hodgkin λέμφωμα, όπου ανιχνεύονται τα anti-Tr αντισώματα, αναπτύσσεται μεμονωμένη παρεγκεφαλιδική συνδρομή, ενώ στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου ανιχνεύονται τα anti-Hu αντισώματα, εμφανίζονται επιπρόσθετα συμπτώματα συμβατά με διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα^{1,2,10}. Αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας ανιχνεύονται σπάνια στην ΠΕΠ. Κάποια από αυτά είναι τα anti-VGCC (voltage-gated calcium channel), τα anti-Tr/DNER (delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor) και τα anti-GABA(B)R (gamma-amino-butyric acid type B receptor)^{1,10}. Τα anti-VGCC έχουν συσχετιστεί με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και με τη σύγχρονη ανάπτυξη Lambert-Eaton μυασθενικού συνδρόμου¹⁰. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EFNS, εάν ο αρχικός έλεγχος για κακοήθεια είναι αρνητικός σε ασθενή με ΠΕΠ και θετικά αντισώματα, τότε συστήνεται επανέλεγχος μετά από 3-6 μήνες και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα επόμενα τέσσερα χρόνια⁹.

Σε γενικές γραμμές, η σχετιζόμενη με ογκονευρωνικά αντισώματα ΠΕΠ δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία (ανοσοθεραπεία και αντικαρκινική θεραπεία), γεγονός συμβατό με τη θεωρία της μη αναστρέψιμης T-διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας. Αντίθετα, ασθενείς με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα σε ανοσοθεραπεία και να παρουσιάζουν πιο ευνοϊκή κλινική πορεία^{5,10}.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Ο όρος παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΕΜ) αφορά το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη σύγχρονη πολυεστιακή προσβολή του νευρικού συστήματος. Οι κυριότερες μορφές της είναι η λιμβική εγκεφαλίτιδα, όπου βλάπτονται οι ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας, η εγκεφαλίτιδα του στελέχους, όπου βλάπτεται ο προμήκης μυελός, η εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας, όπου βλάπτονται τα κύτταρα του Purkinje, η νόσος των προσθίων κεράτων, η αισθητική νευρονοπάθεια, όπου βλάπτονται τα νωτιαία γάγγλια και η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος⁷. Για να τεθεί η διάγνωση της ΠΕΜ απαιτείται η εμπλοκή τουλάχιστον δύο περιοχών του νευρικού συστήματος¹⁰. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι συχνή (30%) και εκδηλώνεται συνήθως ως ψευδοαπόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, ορθοστατική υπόταση ή αρρυθμίες^{10,12}. Στο 75% των περιπτώσεων, το υποκείμενο νεόπλασμα

Πίνακας 1.**Ταξινόμηση κλασικών και μη κλασικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων με βάση το επίπεδο προσβολής του νευρικού συστήματος**

ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ	ΚΛΑΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
Εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός	<ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλομυελίτιδα • Λιμβική εγκεφαλίτιδα • Παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδος • Οψόκλονος-Μυόκλονος 	<ul style="list-style-type: none"> • Εγκεφαλίτιδα στελέχους • Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου • Οπτική νευρίτιδα • Αμφιβληστροειδοπάθεια του καρκίνου • Νεκρωτική μυελοπάθεια • Σύνδρομο δίκην πλαγίας ματροφικής σκλήρυνσης
Περιφερικό νευρικό σύστημα	<ul style="list-style-type: none"> • Υποξεία αισθητική νευρονοπάθεια • Ψευδοαπόφραξη γαστρεντερικού σωλήνα 	<ul style="list-style-type: none"> • Οξεία/Υποξεία αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια • Νευροπάθεια και παραπρωτεϊναιμία • Νευροπάθεια του αυτονόμου • Σύνδρομο υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών νευρών (νευρομυστονία) • Νευροπάθεια με αγγείτιδα
Νευρομυϊκή σύναψη και μυς	<ul style="list-style-type: none"> • Δερματομυοσίτιδα • Μυασθενικό σύνδρομο 	<ul style="list-style-type: none"> • Βαρεία μυασθένεια • Οξεία νεκρωτική μυοπάθεια • Μυστονία

είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αντισώματα έναντι των Hu, CV2/CRMP5 και amphiphysin^{3,10,12}. Οι κυριότερες θεραπευτικές επιλογές είναι τα κορτικοστεροειδή, η γ-σφαιρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, που σε συνδυασμό με κατάλληλη χημειοθεραπεία μπορούν να επιβραδύνουν την κλινική επιδείνωση¹⁰.

ΛΙΜΒΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η λιμβική (μεταιχμιακή) εγκεφαλίτιδα (ΛΕ) χαρακτηρίζεται από απώλεια της βραχυπρόθεσμης μνήμης, έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, εμφάνιση συμπεριφορικών-ψυχολογικών διαταραχών και επιληπτικές κρίσεις. Τυπικό απεικονιστικό εύρημα είναι το μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα αυξημένο σήμα στον κροταφικό λοβό στις ακολουθίες T2 και FLAIR. Τόσο τα ογκονευρωνικά αντισώματα όσο και τα αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας σχετίζονται με τη ΛΕ. Συγκεκριμένα αντισώματα συνδέονται με καθορισμένη κλινική εικόνα, πιθανότητα κακοήθειας και πρόγνωση^{5,13}. Τα σχετιζόμενα με ΛΕ ογκονευρωνικά αντισώματα είναι τα anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 και anti-Ma2. Ασθενείς με anti-Hu αντισώματα συνηθέστερα αναπτύσσουν στην πορεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα και διαγιγνώσκονται με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ σε ασθενείς με anti-CV2/CRMP5 αντισώματα εμφανίζονται επιπροσθέτως αισθητικοκινητική νευροπάθεια, χορεία, παρεγκεφαλιδική αταξία και οπτική νευρίτιδα. Τα anti-Ma2 αντισώματα ανιχνεύονται κυρίως σε νέους άνδρες με καρκίνο των όρχεων και οδηγούν πλην της ΛΕ σε εγκεφαλίτιδα στελέχους και σε υποθαλαμική διαταραχή, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες σχετίζονται συχνότερα με μη μικροκυ-

τταρικό καρκίνο του πνεύμονα^{1,2,10}. Τα σχετιζόμενα με ΛΕ αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας είναι τα anti-LG1 (leucine-rich glioma inactivated 1), anti-CASPR2 (connectin-associated protein 2), anti-GABA(B)R, anti-AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor) και anti-mGluR5 (metabotropic glutamate receptor 5). Στις περιπτώσεις ασθενών με τέτοια αντισώματα αναπτύσσεται μεμονωμένα ΛΕ, αν και δεν αποκλείεται να εμφανιστούν και επιπρόσθετα συμπτώματα όπως στην LG1 εγκεφαλίτιδα υπονατριαιμία, στην AMPAR εγκεφαλίτιδα ψύχωση, στην GABA(B)R εγκεφαλίτιδα ανθεκτικοί επιληπτικοί σπασμοί και στην CASPR2 εγκεφαλίτιδα το σύνδρομο Morvan (νευρομυστονία, δυσαυτονομία, αιπνία και εγκεφαλοπάθεια), το οποίο στο 20% των περιπτώσεων σχετίζεται με θύμωμα^{1,2,5}. Οι περιπτώσεις ΛΕ με ογκονευρωνικά αντισώματα είναι παρανεοπλασματικής αιτιολογίας σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95%². Τα πλέον σχετιζόμενα νεοπλασμάτα είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών, των όρχεων, το λέμφωμα και το θύμωμα⁹. Η απάντηση στη θεραπεία είναι γενικά φτωχή με εξαίρεση τα anti-Ma2 αντισώματα, όπου 30% των ασθενών ανταποκρίνονται στη στοχευμένη αντινεοπλασματική θεραπεία και στην ανοσοθεραπεία. Αντιθέτως, η ΛΕ με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας εμφανίζεται και σε ασθενείς χωρίς υποκείμενο νεόπλασμα και η έγκαιρη έναρξη της ανοσοθεραπείας εμφανίζει θετικά αποτελέσματα^{2,5,9}.

Anti-NMDAR ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η anti-NMDAR (Anti-N-methyl-D-aspartate receptor) εγκεφαλίτιδα είναι η συχνότερη εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αντι-

νευρωνικά αντισώματα επιφανείας. Η κλινική εικόνα εξελίσσεται συνήθως σε τρία στάδια: το πρώτο στάδιο με κεφαλαλγία, πυρετό ή ιογενή συνδρομή, το δεύτερο στάδιο με ψυχιατρικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου, δυσκινήσεις, επιληπτικούς σπασμούς και το τρίτο και τελικό στάδιο με διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (υποαερσιζμός, υπερθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση) και πιθανώς κώμα. Όσο αφορά το εργαστηριακό προφίλ, τα ευρήματα από το ΕΝΥ περιλαμβάνουν λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, αυξημένο λεύκωμα και ολιγοκλωνικές ζώνες. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι παθολογικό στο 90% των ασθενών και στο ένα τρίτο των περιπτώσεων παρατηρείται δ ρυθμός (extreme delta brush). Στη μαγνητική τομογραφία παρουσιάζεται αυξημένο σήμα στις

προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου στις ακολουθίες T2 και FLAIR, χωρίς όμως παθολογικά ευρήματα. Η διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων IgG έναντι ενός συγκεκριμένου επιτόπου της GlunN1 υπομονάδας του υποδοχέα NMDAR στον ορό ή στο ΕΝΥ⁵.

Η εγκεφαλίτιδα αφορά κυρίως κορίτσια και νέες γυναίκες 12-45 ετών. Τα ανευρισκόμενα αντισώματα είναι ειδικά για την anti-NMDAR εγκεφαλίτιδα και δεν πρέπει να συσχεντώνται με αντισώματα έναντι διαφορετικών υπομονάδων του υποδοχέα ή με άλλες υποτάξεις όπως IgA και IgM. Η πιθανότητα παρανεοπλασματικής αιτιολογίας εξαρτάται από την ηλικία αλλά και το φύλο. Το τεράτωμα ωοθηκών διαγιγνώσκεται κυρίως στις ασθενείς 12-45 ετών, ενώ σε ηλικίες κάτω των 12 ετών και σε

Πίνακας 2.

Αντισώματα και συσχέτιση με σύνδρομο/κακοήθεια

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ
ΟΓΚΟΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ		
Anti-Hu	ΠΕΜ, ΠΑΝ, ΛΕ, ΠΕΠ	ΜΚΠ
Anti- CV2/VRMP5	ΠΕΜ, ΠΕΠ, ΛΕ, χορεία	ΜΚΠ, θύμωμα
Anti-Yo	ΠΕΠ	ΜΚΠ, θύμωμα
Anti-Ri	ΠΕΠ, οψόκλονος-μυόκλονος, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Καρκίνος μαστού, ΜΚΠ
Anti-Tr/DNER	ΠΕΠ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-Ma	ΛΕ, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Καρκίνος όρχεων, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα
Anti-amphiphysin	ΠΕΜ, ΠΕΠ, σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Καρκίνος μαστού, ΜΚΠ
Anti-GAD	ΛΕ, παρεγκεφαλιδική αταξία, σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Νευροενδοκρινείς όγκοι
ΑΝΤΙΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ		
Anti-NMDAR	NMDAR- εγκεφαλίτιδα	Τεράτωμα ωοθηκών (γυναίκες 12-45 ετών)
Anti-LG1	ΛΕ, υπονατρίαζία	Θύμωμα
Anti-CASPR2	ΛΕ, νευρομυοτονία, σύνδρομο Morvan	Θύμωμα
Anti-AMPA	ΛΕ	ΜΚΠ, θύμωμα, καρκίνος μαστού
Anti- GABA(B)R	ΛΕ	ΜΚΠ
Anti-GluR1	ΠΕΠ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-GluR5	ΛΕ	Hodgkin λέμφωμα
Anti-α-GlyR	Προοδευτική εγκεφαλομυελίτιδα με μυόκλονο	Σπάνια καρκίνος πνεύμονα, θύμωμα, λέμφωμα
Anti-VGCC	ΠΕΠ, μυασθενικό σύνδρομο	ΜΚΠ
Anti-AChR	Μυασθένεια Gravis	Θύμωμα

ΠΕΜ: παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα, **ΠΑΝ:** παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια, **ΛΕ:** λιμβική εγκεφαλίτιδα, **ΠΕΠ:** παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλιδίας, **ΜΚΠ:** μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, **CRMP5:** collapsin response mediator proteins 5, **DNER:** delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor, **NMDAR:** N-methyl-D-aspartate receptor, **GAD:** glutamic acid decarboxylase, **LG1:** leucine-rich glioma inactivated 1, **Caspr2:** connectin-associated protein 2, **AMPA:** α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor, **GABA(B)R:** gamma-amino-butyric acid type B receptor, **GluR1:** metabotropic glutamate receptor 1, **GluR5:** metabotropic glutamate receptor 5, **GlyR:** glycine receptor, **VGCC:** voltage-gated calcium channel, **AChR:** acetylcholine receptor.

άνδρες σπάνια ανιχνεύεται κάποιο υποκείμενο νεόπλασμα. Άλλοι όγκοι πλην των τερατωμάτων είναι σπάνιοι και απαντώνται κυρίως σε ασθενείς άνω των 45 ετών^{2,5}.

Η πρώτη γραμμή θεραπείας περιλαμβάνει κορτικοειδή, γ-σφαιρίνη ή πλασμαφαίρεση, ενώ η δεύτερης γραμμής θεραπεία περιλαμβάνει rituximab, κυκλοφωσφαμίδη ή και τα δύο. Η αφαίρεση του όγκου και η έγκαιρη έναρξη της ανοσοθεραπείας σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση και μειωμένο κίνδυνο υποτροπών. Η σχεδόν πλήρης αποκατάσταση ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 80%, η θνητότητα ανέρχεται σε 7% λόγω των επιπλοκών νοσηλείας, ενώ οι υποτροπές σε 15%^{1,2,5,14}.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΩΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΓΑΓΓΛΙΟΠΑΘΕΙΑ)

Η παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια (ΠΑΝ) εκδηλώνεται κλινικά ως πολλαπλή μονονευρίτιδα με οξεία ή υποξεία έναρξη αισθητικής αταξίας, παραισθησιών και περιφερικού άλγους στα άκρα. Η κατανομή της είναι κατά κανόνα ασύμμετρη και πολυεστιακή και εμπλέκονται συχνότερα τα άνω άκρα. Μπορεί να επηρεαστούν και τα κρανιακά νεύρα με αποτέλεσμα υπαισθησία προσώπου, υποακουσία και υπογευσία¹⁵. Η νευρωνοπάθεια προηγείται συνήθως χρονικά των κλινικών εκδηλώσεων της κακοήθειας¹⁰. Πιο συχνά σχετίζεται με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, υπάρχουν όμως και άλλες κακοήθειες που μπορεί να σχετίζονται με την αισθητική νευρωνοπάθεια όπως αδενοκαρκίνωμα, λέμφωμα και θύμωμα. Στο 80% των περιπτώσεων ανιχνεύονται τα ογκονευρωνικά αντισώματα anti-Hu και anti-CV2/CRMP5^{10,15}.

Συμπέρασμα

Τα ΠΝΣ αποτελούν σπάνια και ετερογενή ομάδα νοσημάτων που συνήθως προηγούνται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης του υποκείμενου νεοπλασματος. Η κλινική προσέγγιση ενός ασθενούς με ΠΝΣ πρέπει να περιλαμβάνει αναγνώριση του συνδρόμου, ενδελεχή ανοσολογικό και ογκολογικό έλεγχο και έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης αντικαρκινικής θεραπείας ή/και ανοσοθεραπείας. Τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι το θεραπευτικό όφελος διαφοροποιείται σημαντικά αναλόγως του ανοσοπαθογενετικού υποβάθρου. Ενώ η απόκριση στην ανοσοθεραπεία είναι περιορισμένη στα σύνδρομα που σχετίζονται με ογκονευρωνικά αντισώματα, σε αυτά με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας υπάρχει μερική έως πλήρης αποκατάσταση.

Βιβλιογραφία

1. Höftberger R, Rosenfeld M, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(6):489-495.
2. Leypoldt F, Wandinger K. Paraneoplastic neurological syndromes.

- Clinical & Experimental Immunology. 2014;175(3):336-348.
3. Stich O, Rauer S. Paraneoplastischeneurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden. *Der Nervenarzt*. 2014;85(4):485-501.
4. Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in the PNS Euronetwork Database. *Archives of Neurology*. 2010;67(3):330.
5. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):839-887.
6. Sadeghian H, Vernino S. Review: Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009;3(1):43-52.
7. Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(8):1135-1140.
8. Damell R, Posner J. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(16):1543-1554.
9. Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus N, Giometto B, Graus F et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*. 2010;18(1):19-e3.
10. Rosenfeld M, Dalmau J. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012;18:366-383.
11. Choi K. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(4):525-528.
12. Honnorat J, Antoine J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):22.
13. Gultekin S. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481-1494.
14. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-165.
15. Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124(6):1138-1148.