

Anti-Yo antikūnų sukelta paraneoplastinė smegenėlių degeneracija. Atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga

M. Vaišvilas*

R. Mameniškienė**

A. Barkauskienė***

**Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras*

****Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinika, Radiologijos
ir branduolinės medicinos centras*

Santrauka. Paraneoplastiniai neurologiniai sindromai (PNS) – grupė ligų, kai neurologinį sindromą sukelia ne tiesioginis naviko ar masės efektas centrinei ar periferinei nervų sistemai, o autoimuninis organizmo atsakas į naviką arba medžiagas, kurias išskiria naviko ląstelės. PNS yra retesni už tiesiogines, metastazines ir su gydymu susijusias vėžio komplikacijas, tačiau svarbūs, kadangi sukelia sunkius neurologinius pažeidimus ir didina mirtingumą pacientams, kuriems vėžio diagnozė nenustatyta. Paraneoplastinė anti-Yo antikūnų sukelta smegenėlių degeneracija siejama su specifiniu poūmio eigos progresuojančiu neurologiniu sindromu, nespecifiniais pakitimais vaizdiniuose tyrimuose ir ligos eigoje aptinkamais ginekologiniais piktybiniais navikais vyresnėms moterims. Nepaisant daugelio agresyvaus gydymo galimybių, pasveikimo prognozė yra abejotina. Straipsnyje pristatome du paraneoplastinės smegenėlių degeneracijos atvejus ir pateikiame literatūros apžvalgą.

Raktažodžiai: autoimuninis encefalitas, paraneoplastinis neurologinis sindromas, antineuroniniai antikūnai, paraneoplastinė smegenėlių degeneracija.

1 ATVEJIS

59 metų pacientė, buvusi sveika ir nevartojanti vaistų, konsultuota skubiosios pagalbos skyriuje dėl pirmą kartą gyvenime staiga atsiradusio galvos svaigimo, eisenos nestabilumo ir sprando skausmo. Apžiūrint stebėtas pirmo laipsnio horizontalus, krypties nekeičiantis nistagmas. Galvos svaigimas ryškiausias keičiant padėtį. Atlikus galvos smegenų kompiuterinę tomografiją ir neradus pakitimų, išleista gydytis ambulatoriškai. Būklei negerėjant, atsiradus pykinimui ir vėmimui, sustiprėjus galvos svaigimui ir sutrikus eisenai, po keturių dienų pacientė pakartotinai kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių. Neurologinės apžiūros metu stebėta ta pati simptomatika ir tolesniam ištyrimui hospitalizuota į II lygio neurologijos stacionarą. Taisant simptominių gydymą, praėjus 10 dienų nuo susirgimo pradžios, ligonės būklė pradėjo blogėti: tapo skanduota kalba, atsirado dvejinimasis akyse, horizontalus nistagmas suintensyvėjo iki II–III laipsnio, atsirado vertikalaus nistagmo požymių.

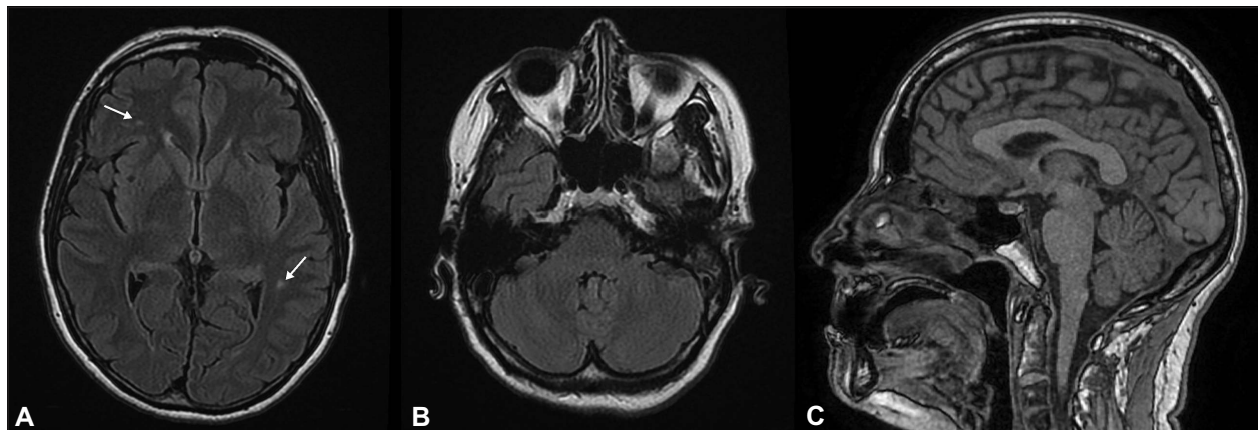
Adresas:

Mantas Vaišvilas

El. paštas mantas.vaisvilas@santa.lt

Atliktoje galvos smegenų kompiuterinės tomografijos angiografijoje (KTA) pakitimų nebuvo, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) – pavieniai nespecifiniai subkortikaliniai židiniai galvos smegenyse (1 pav.); juosmens punkcijoje – padidėjęs bendras baltymo (1,22 g/l) ir ląstelių (127 ląstelės/ μ l, monomorfonukle- arų sąskaita) kiekis, gliukozė – 3,5 mmol/l. Gavus likvoro tyrimo atsakymus, pradėtas neuroinfekcijos gydymas deksametazonu, ampicilinu, ceftriaksonu, acikloviru terapinėmis dozėmis. Atlikti tyrimai dėl infekcinės kilmės sukėlėjų (ŽIV, neuroboreliozės, sifilio, Herpes simplex virusų), tačiau nė vienas sukėlėjas nepatvirtintas.

Esant progresuojančiai smegenėlių pažeidimo simptomatikai, nepaaiškinant kitomis priežastimis, įtarta paraneoplastinė smegenėlių degeneracija. Atlikti vėžio žymenys, rastas Ca125 – 55,8 U/ml (norma – mažiau nei 35). Ginekologo apžiūros ir viso kūno KT išvados – duomenų už vėžinį susirgimą nerasta. Esant neaiškiai serozinio meningo, smegenėlių simptomatikos priežastčiai, pacientė perkelta į III lygio ligoninę tolesniam ištyrimui. Čia stebėta toliau progresuojanti židininė neurologinė simptomatika: III laipsnio horizontalus ir vertikalus nistagmai, skanduota kalba, smegenėlių ataksija visose galūnėse. Pakartotiniame likvoro tyrime stebėta limfocitinė pleocitozė (64 ląstelės/ μ l). Pradėtas ištyrimas dėl infekcinio (virusiniai ir bak-



1 pav. 59 metų moters MRT vaizdai

(A) T2 FLAIR sekoje matomi pavieniai smulkūs nespecifiniai kraujagyslinės kilmės židiniai abiejų pusrutulių baltojoje medžiagoje (rodyklė). (B, C) Smegenėlių vaizdai be signalo pakeitimų, apimtis – normali.

teriniai meningoencefalito sukėlėjai), autoimuninio (anti-NMDAR, anti-CASPR2, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-LGI1, anti-GABAR b1/b2), paraneoplastinio (anti-Hu, anti-Ri, anti-PNMA2, anti-CV2, anti-Yo) susirgimo. Gautas ryškiai teigiamas anti-Yo paraneoplastinių autoantikūnų titras likvoro. Diagnozavus paraneoplastinę smegenėlių degeneraciją (PNS), pradėtas gydymas metilprednizolono pulsterapija po 1 g į veną tris dienas ir pakaitinėmis plazmaferezėmis. Kartu pradėtos skirti palaikomosios prednizolono dozės (60 mg parai). Liekant neaiškiam pirminio naviko židiniui, atlikta pilvo ir mažojo dubens kompiuterinė tomografija, kur stebėta riestinės žarnos ir kairės kirkšnies srities patloginė limfadenopatija. Atlikus kairės kirkšnies srities limfmazgio biopsiją, nustatyta aukšto piktybiškumo seropapilinė karcinoma, būdinga kiaušidžių piktybiniais navikams. Specifinis chemoterapinis gydymas dėl sunkios pacientės būklės negalėjo būti taikomas.

Ligonės būklė pakartotinai vertinta po dviejų mėnesių – kartu su smegenėlių ataksijos elementais (grubi smegenėlių ataksija, skanduota kalba) stebėtas nevalingas verksmas, blogėjančios pažintinės funkcijos, oromandibulinės diskinezės, nemiga. Pacientės funkcinė būklė apžiūros metu pagal modifikuotą Rankin skalę (mRS) – 4 balai.

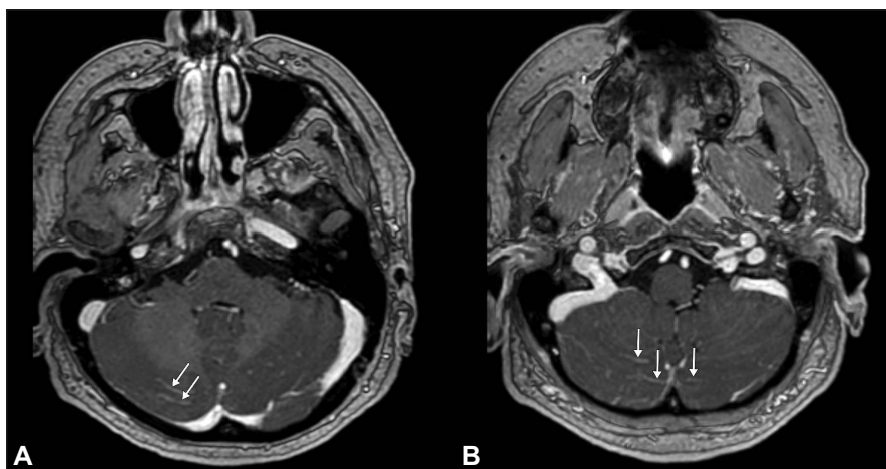
Nepaisant savalaikės diagnostikos ir skirto adekvataus gydymo, buvo stebimi daugiau ar mažiau progresuojantys paraneoplastinės smegenėlių degeneracijos elementai.

2 ATVEJIS

Onkologinę anamnezę turinti 64 metų pacientė, kuriai nuo 2008 m. taikytas radikalus chirurginis ir sisteminis gydymas dėl krūties vėžio ir kuriai keletą metų stebėta ligos remisija, su-

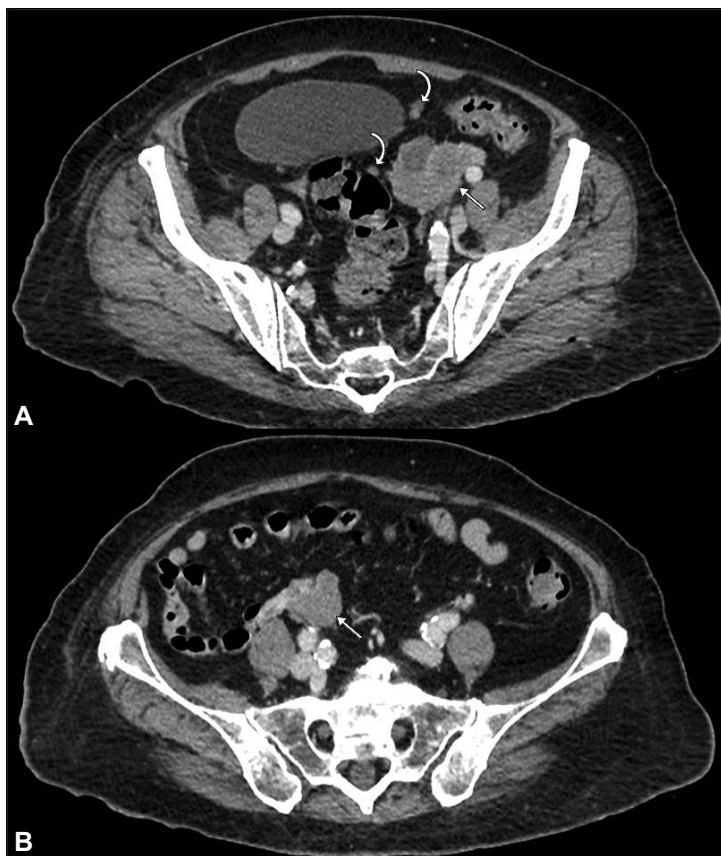
sirgo 2019 m. pavasarį. Tretinio lygio stacionare ligonė gydyta dėl galvos svaigimo minimalaus judesio metu. Diagnozavus lėtinę smegenų išemiją, pagerėjusios būklės išleista į namus, tačiau po keturių mėnesių atsirado dvejetainis akyse. Tiriant pakartotinai, stebėtas VI galvinio nervo pažeidimas dešinėje. Vertinant staigų susirgimo laiką, vaizdiniais tyrimais patvirtintą aterosklerozinę arteriopatiją, lipidų apykaitos sutrikimus, suformuluota vertebrobasilinio baseino infarkto diagnozė. Nukreipus ligonę į stacionarią reabilitaciją, būklė negerėjo – atsirado nuolatinis galvos skausmas, koordinacijos sutrikimas, labai intensyvus galvos svaigimas. Išliko dešinės akies VI galvinio nervo pažeidimas, kalba tapo dizartriška. Po ambulatorinės neurologo konsultacijos pacientė nukreipta galvos smegenų MRT. Jos vaizduose stebėtas smegenėlių leptomeninginių dangalų kaupimas (2 pav.).

2019 m. rudenį diagnozei patikslinti ligonė paguldyta į II lygio neurologijos stacionarą. Atvykus stebėtas intensyvus galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, abipusis horizontalus ir vertikalus nistagmas į viršų, kairioji hemiataksija, grubi ašinė ataksija. Stacionaro laikotarpiu būklė diferencijuota tarp infekcinio, autoimuninio, paraneoplastinio



2 pav. 64 metų pacientės MRT vaizdai.

(A, B) T1 vaizduose po intraveninio kontrastavimo matomas linijinis kontrastinės medžiagos kaupimas smegenėlių subarahnoidinių tarpų srityje (rodyklė) įvairiuose smegenėlių lygiuose.



3 pav. 64 metų pacientės KT vaizdai.

(A) Dešinės kiaušidės srityje matomos solidinės masės, kaupiančios kontrastinę medžiagą su cistine komponentu (rodyklė). Smulkūs karinomatoziniai židiniai pilvaplėvės ertmėje (lenkta rodyklė). (B) Panašios solidinės masės yra dešinės kiaušidės srityje (rodyklė).

encefalito ir Laimo neuroboreliozės. Atliktoje juosmens punkcijoje rasta citozė – $39 \times 10^9/l$, baltymas – 0,6 g/l. Atipinių ląstelių nerasta. Stebėtos oligokloninės juostos likvoro ir serume, intratekalinė IgG sintezė. Antikūnų prieš erkinį encefalitą, Laimo boreliozę, *T. Pallidum* nerasta. Vertinant pacientės onkologinę anamnezę, įtarta paraneoplastinė smegenėlių degeneracija. Atliktuose tyrimuose (krūtinės ląstos KT, vidaus organų echoskopija, fibrogastroskopija) onkologinio proceso nestebėta. Onkologui pakartojus krūties vėžio žymenis, recidyvo nestebėta. Ligonės būklė toliau blogėjo: po dviejų mėnesių ryškėjo galvos svaigimas, dizartrijs, pykinimas ir vėmimas. Tiriant neurologiškai, stebėtas III laipsnio, kryptį keičiantis horizontalus ir vertikalus nistagmas, opsoklonusas, ryški smegenėlių ataksija visose galūnėse, dizartrijs. Trečio lygio liginės neurologijos stacionare pakartota juosmens punkcija: citozė – 2 ląstelės/ μl , baltymo koncentracija – 0,47 g/l. Atlikus serumo ir likvoro baltymų elektroforezę, aptiktas didelis kiekis oligokloninių juostų abiejose terpėse. Pastarųjų likvoro stebėta reikšmingai daugiau (būdinga intratekalinei oligokloninių juostų sintezei, susijusiai su ryškiu sisteminiu uždegiminiu atsaku). Vertinant stebimus pakitimus likvoro, papildomai atlikti autoimuninio encefalito ir onkoneuroninių antikūnų markeriai: anti-NMDAR, anti-CASPR2, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-LGI1, an-

ti-GABAR b1/b2 antikūnų likvoro nerasta. Anti-Hu, anti-Ri, anti-PNMA2, anti-CV2 antikūnų nerasta. Stebėta ryškiai teigiama reakcija anti-Yo antikūnams likvoro. Vertinant atliktus tyrimus, suformuluota paraneoplastinės smegenėlių degeneracijos diagnozė. Ieškant pirminio naviko lokalizacijos, atliktas kiaušidžių vėžio žymuo Ca125 – 40,9 IU/l (norma – mažiau nei 35). Onkologo-ginekologo konsultacijos metu pastebėtas iki 3 cm dydžio cistinis darinys kairėje kiaušidėje. Atliktoje kontrastinėje pilvo ir dubens organų KT nustatytos navikinės masės abiejose kiaušidėse su galima pilvaplėvės karcinomatose (3 pav.).

Kiaušidės biopsija parodė aukšto piktybiškumo serozinę karcinomą, kuri būdinga kiaušidžių, kiaušintakių ar pilvaplėvės audinių piktybiniams navikams. Pacientei taikytas imunosupresinis gydymas metilprednizolono pulsterapija po 1 gramą per parą ir pakaitinėmis plazmaferezėmis. Kartu pradėtos skirti palaikomios prednizolono dozės (60 mg parai). Nepaisant paskirto gydymo, būklė negerėjo: pacientė išliko nesavarankiška, encefalopatiška, vykdanči paprastus paliepiumus, tačiau negalinti pasirūpinti savimi. Stebėtas opsoklonusas, grubi ataksija visose galūnėse, skanduota kalba, ryški dizartrijs. Dėl blogos funkcinės būklės pacientei pirminės ligos gydymas negalimas. Palaikomajam gydymui pacientė nukreipta į slaugos ligoninę.

APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Paraneoplastiniai neurologiniai sindromai (PNS) – grupė ligų, kai neurologinį sindromą sukelia ne tiesioginis naviko ar masės efektas centrinei ar periferinei nervų sistemai, o autoimuninis organizmo atsakas į naviką arba medžiagas, kurias išskiria naviko ląstelės. PNS patogenezė yra daugialypė: kai kuriems sindromams būdingi antikūnai yra intraląsteliniai, o neurodegeneracijos atvejais didelę įtaką turi T-citotoksinių ląstelių poveikis [1]. Kitų PNS atveju vyrauja humoralinio imuniteto mechanizmai. Jiems būdinga kiekybinė sąveika ne su intraląsteliniais, o su neurono paviršiaus, sinapsės ar neuroraumeninės jungties antigenais [2]. Šiais atvejais atsakas į imuninę terapiją būna daug geresnis nei ląstelinio imuniteto moduluojamiems susirgimams [3].

PNS gali turėti labai daug klinikinių išraiškų. Tarptautinė ekspertų komisija dar 2004 m. apibrėžė PNS kriterijus. Skiriami tipiniai (klasikiniai) ir atipiniai paraneoplastiniai sindromai. Tipinis PNS (1 lentelė) diagnozuojamas stebint būdingus klinikinius požymius (2 lentelė), kai per penkerius metus patvirtinamas onkologinis susirgimas. Esant klasikiniam sindromui ir kai nustatomas navikas, antineuroniniai antikūnai diagnozei patvirtinti nėra būtini [4]. Netipinis PNS apibrėžiamas kaip vienas iš netipinių

1 lentelė. Klasikiniai paraneoplastiniai neurologiniai sindromai [4]

Centrinės nervų sistemos PNS	Periferinės nervų sistemos PNS	Mioneuralinės jungties ir raumens PNS
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalomyelitas • Limbinis encefalitas • Poūmė smegenėlių degeneracija • Opsoklonuso-mioklonuso sindromas 	<ul style="list-style-type: none"> • Poūmė sensorinė neuronopatija • Lėtinė gastrointestinalinė pseudoobstrukcija 	<ul style="list-style-type: none"> • Lambert-Eaton miasteninis sindromas • Dermatomiozitas

2 lentelė. Poūmės smegenėlių degeneracijos diagnostiniai kriterijai [4]

Centrinės nervų sistemos PNS*	Diagnostiniai kriterijai
Poūmė smegenėlių degeneracija	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomų pikas (12 savaičių); • dėl ligos funkcinė būklė pagal Rankin 3; • MRT – struktūrinių smegenėlių pakitimų nėra arba smegenėlių atrofija pagal amžių; • ašinė arba hemiataksija (būtina); • galimas kitų CNS struktūrų pakenkimas
Encefalomyelitas	<ul style="list-style-type: none"> • Dauginių CNS struktūrų, įskaitant užpakalinius nugaros smegenų šulus, ir mienterinio rezginio pažeidimas <p>Tik tie atvejai, kai patikslinti konkrečios CNS pažeidimo lokalizacijos neįmanoma ir (ar) vyraujantis sindromas apima kelias CNS struktūras</p>
Limbinis encefalitas	<ul style="list-style-type: none"> • Poūmė eiga – nuo kelių dienų iki 12 savaičių; • neuropsichiatriniai simptomai; • MRT – limbinės sistemos struktūrų pažeidimas; • uždegiminiai pakitimai likvoro

* PNS - paraneoplastinis neurologinis sindromas

3 lentelė. Netipiniai PNS ir jų diagnostika [4]

Netipinis PNS* sindromas	Diagnostiniai kriterijai
Retinopatija	<ul style="list-style-type: none"> • Netipinis sindromas, kurio eiga pagerėja ar stabilizuojasi po sisteminio onkologinės ligos gydymo; onkoneuroniniai antikūnai gali būti neaptinkami; • netipinis sindromas su onkoneuroniniais antikūnais, kai navikas nustatomas per penkerius metus nuo ligos pradžios; • netipinis sindromas, kai nustatomi tipiniai (angl. <i>Well characterized</i>) onkoneuroniniai antikūnai (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2 arba amfifizinas), bet navikas nenustatomas
Miastenija	
Motorinio neurono liga	
Sustingusio žmogaus sindromas	
Optinis neuritas	
Kita	

* PNS - paraneoplastinis neurologinis sindromas

klintinių CNS ar PNS sindromų, pvz., optinis neuritas, sustingusio žmogaus sindromas, retinopatijos, motorinio neurono liga ir pan. Šių sindromų bendrieji diagnostikos principai pateikiami 3 lentelėje [4]. Nors netipiniai PNS kai kuriose kohortose aprašomi pasireiškiantys net iki 40 % atvejų, tačiau nė vienas atipinis neurologinis sindromas nėra būdingas nei anti-Yo antikūnams, nei ginekologiniams navikams. Dažniausi netipinio PNS sukėlėjai – anti-Hu antikūnai, o dažniausiai sutinkamas onkologinis susirgimas – smulkialąstelinis plaučių vėžys. Anti-Yo antikūnams ir ginekologiniams navikams netipiniai PNS randami retai [5].

Pastaraisiais metais aprašoma vis daugiau progresuojančių judėjimo sutrikimų, kurių priežastis, kaip manoma, galėtų būti PNS. Dažniau būdingos NMDAR receptorių encefalitimui, retais atvejais stebimos ir anti-Yo antikūnų sukeltos liežuvių, veido ir mimikos raumenų diskinezės, opsoklonuso-mioklonuso ataksijos sindromas, chorėja, oro-mandibulinė distonija ir laringospazmas [6, 7].

PNS – reti, jų dažnis priklauso nuo onkologinės ligos: plazminių ląstelių navikų atvejais PNS gali pasireikšti iki 30 % atvejų, o sergant krūties ar kiaušidžių navikais PNS stebimi mažiau nei 1 % sergančiųjų [8]. Barselonoje atliktoje retrospektyvinėje 1990–2008 m. analizėje aprašyti 98 rombencefalito atvejai, kurių 6 % sudarė paraneoplastinė smegenėlių degeneracija (PSD) [9]. Tailande analizuojant daugiau nei šimto pacientų encefalitimų priežastis, su anti-Yo susijusi PSD aptikta 2 % pacientų [10]. Iš daugiau kaip 2000 pacientų, tirtų dėl galimo paraneoplastinio encefalito, anti-Yo antikūnų sukelta PSD tesudarė kiek mažiau nei 2 % visų tirtų atvejų. Remiantis 2019 m. apžvalga, sergamumas PSD yra 0,47/10 000 atvejų per metus [11]. Mayo klinikos (JAV) neuroimunologijos laboratorijos duomenų bazės duomenimis, nuo 1986 m. iki 2010 m. ištyrus 7500 pacientų, anti-Yo antikūnų rasta 86 (1 %) tirtųjų [12].

Poūmė paraneoplastinė smegenėlių degeneracija apibūdinama kaip mažiau nei per 12 savaičių savo simp-

tomų piką pasiekiantis susirgimas, kartu sukeliantis negalią, vertinamą ne mažiau kaip 3 balais pagal modifikuotą Rankin skalę (mRS), o vaizdiniuose tyrimuose nestebima ryškesnės smegenėlių atrofijos, nei galima tikėtis pagal liginio amžių. Nors klinikinis sindromas gali prasidėti tik ataksiška eisena, jam patvirtinti reikalinga išreikšta ašinė arba vienos ir (ar) abiejų kūno pusių smegenėlių kilmės ataksija. Susirgimui gali būti būdingas kitų centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas [13], iki 40 % sergančiųjų smulkialąstelinio plaučių vėžiu PSD gali pasireikšti kartu su Lambert-Eaton miasteniniu sindromu [14].

Klasikinis PSD pacientas – tai vyresnis nei 60 m. amžiaus, dažniau moteriškos lyties asmuo, sergantis poūme ligos forma, besiskundžiantis svaigimu, o tiriant objektyviai stebimas nistagmas, opsoklonusas, ašinės ar hemiataksijos elementai, progresuojanti encefalopatija [5, 15]. Mūsų abi pacientės – pomenopauzinio amžiaus moterys su poūme ligos pradžia ir lėta simptomų progresija, smegenėlių ataksijos komponentais ir normaliais neurovizualiniais radiniais, atitinka klasikinės PSD apibrėžimą. Laiką iki simptomų atsiradimo reikėtų vertinti kritiškai. Nors, vadovaujantis klasikiniu PSD apibrėžimu, simptomai savo piką pasiekia iki 12 savaičių, reikėtų nepamiršti, kad susirgimo pradžioje PSD gali pasireikšti izoliuotu nistagmu, nebūtinai primenančiu centrinės kilmės nistagmą.

Nepaisant klasikinio PSD apibrėžimo, pastaruoju metu aprašoma vis daugiau atipinių PSD išraiškų. Išanalizavus 55 PSD sergančias pomenopauzinio amžiaus moteris, beveik visoms pacientėms stebėtas didesnio ar mažesnio laipsnio horizontalus nistagmas su ar be rotacinio komponento, trečdaliui – vertikalus nistagmas. Nedidelei daliai pacienčių stebėtas vertikalaus žvilgsnio paralyžius, progresuojantis optinis neuritas, steroidams jautrus uveitas, akių vokų ptozės, šešto galvinio nervo pažeidimo klinika [16, 17].

Neuropsichiatriniai simptomai PSD nėra būdingi – ištyrus visus autoimuninių ir paraneoplastinių neurologinių sindromų žymenis (ūmios psichozės diferencinei diagnostikai) 100 pacientų su pirmą kartą gyvenime atsiradusiais psichozės požymiais ar esant didelei psichozės išsivystymo rizikai, paraneoplastinių antikūnų, sukeliančių poūmę smegenėlių degeneraciją, net kartu esant judėjimo ar akių judesių sutrikimams, nebuvo rasta [18].

Vaikams anti-Yo antikūnų sukeltas encefalitas manifestuoja demielinizuojančiais CNS sindromais ir ūmia demielinizuojančia polineuropatija su objektyviais demielinizacijos požymiais MRT ir elektroneurografijoje. Visoms mergaitėms rastos kiaušidžių teratomos [19].

PSD, kaip ir kitų autoimuninių ar PNS atvejais, gali būti stebimi pakitimai likvoro. Ligos pradžioje galima rasti neįprastai limfocitinę pleocitozę [9, 17]. Daliai pacientų likvoro randamas su spongiformine encefalopatija siejamas 14-3-3 baltymas, kuris paraneoplastinio encefalito atveju turėtų būti traktuojamas ne kaip specifiskas kempinligei, o greičiau atspindintis CNS pažeidimą radinys [20]. Oligokloninių juostų sintezė likvoro su padidėjusia

baltymo koncentracija gali būti aptinkama pusei PNS sergančiųjų [21]. Nepaisant to, nė vienas radinys likvoro nėra nei jautrus, nei specifiskas, todėl, nesant pakitimų likvoro, autoimuninio ar paraneoplastinio encefalito atmesti nereikėtų. Tiksliai patvirtinti diagnozę leidžia tik likvoro ar kraujo serume randami paraneoplastiniai antikūnai. Onkoneuroniniai antikūnai gali būti skirstomi į tipinius ar neabejotinus, sukeliančius PNS (angl. *Well characterised*): anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, anti-amphiphysin, ir netipinius: anti-Tr, ANNA3, PCA, anti-Zic4, anti-mGluR1, kurie dažniausiai stebimi sergant Hodžkino liga (anti-mGluR1, anti-Tr) ir smulkialąstelinio plaučių vėžiu. Pastarųjų diagnostinė vertė – neaiški, antai antikūnai gali būti stebimi ir nesant klinikinio neurologinio sindromo [4]. Dažniausi antineuroniniai antikūnai, sukeliantys PSD, yra anti-Yo, būdingi krūties, kiaušidžių, gimdos ar kiaušintakių piktybiniais navikams, arba anti-Tr ir anti-mGluR1, būdingi Hodžkino limfomai [22–24]. Rekomenduojamas ištyrimo metodas – derinant serumo ir likvoro tyrimus dėl kelių priešasčių: kai kurie antikūnai geriau aptinkami likvoro, nei kraujo serume; tiriant tik serumą, kai kuriais atvejais gaunami klaidingai teigiami ar klaidingai neigiami rezultatai dėl kryžminės antikūnų reakcijos. Negana to, likvoro ir serume randami antikūnai gali skirtis. Pastaruoju atveju, tiriant tik kraujo serumą, identifikuoti ligos priežastį gali būti sudėtinga [12, 25, 26].

Klasikiniu PSD atveju pakitimų galvos smegenų MRT tikėtis nereikėtų. Atliktame tyrime galvos smegenų pakitimai gali įvairuoti nuo normalių radinių iki kontrastinės medžiagos kaupimo leptomeninginėse struktūrose ir, ligai progresuojant, ryškėjančios smegenėlių atrofijos [5, 9, 11, 15, 17]. Aprašytas vienas PSD atvejis, kai buvo rasti teigiami anti-Yo antikūnai, tačiau MRT rastas hiperintensinis signalas kairėje temporalinėje skiltyje, kurio klinikinė ir patogenezinė vertė nėra aiški [27]. Nepaisant to, galvos smegenų MRT turėtų būti atliekama visiems pacientams, kuriems įtariama PSD, – ne ligai patvirtinti, o kitoms patologijoms ekskliuduoti, atsižvelgiant į tai, kad smegenėlių ir (ar) kitų centrinės nervų sistemos dalių pakitimai (išskyrus smegenėlių atrofiją, būdingą vėlyvajai PSD) yra būdingesni ne pastarajam susirgimui, o kitoms paraneoplastinių antikūnų sukeltoms CNS ligoms [9, 28, 29]. Mūsų atveju vienai iš aprašytų pacienčių buvo stebimas leptomeninginis kontrastinės medžiagos kaupimas. Nors ir aprašomas prie PSD, reikėtų pabrėžti, kad tai nėra nei jautrus, nei specifinis radinys.

PSD ir kiti PNS turi kelias gydymo alternatyvas: etiologinį ir patogenezinį gydymą, kuris, nors ir yra mažiau efektyvus, taikomas dažniausiai, nes nemažai daliai sergančiųjų pirminio naviko surasti nepavyksta. Skiriami intraveniniai imunoglobulinai, metilprednizolono pulsterapija, pakaitinės plazmaferezės. Antros eilės vaistai – ciklofosfanai ar azatioprinai [5, 8, 10, 13, 15, 17, 21]. Aprašyta anti-Yo antikūnų sukelta PSD, kuriai stebėtas teigiamas atsakas į rituksimabą [30]. Dėl savo retumo, klinikinį tyrimų, vertinančių biologinės terapijos efektyvumą, gydant PNS, šiuo metu nėra.

APIBENDRINIMAS

PSD yra retas susirgimas, kuris dažniausiai pasižymi lėta ar poūme eiga, stebimas vyresnėms, pomenopauzinio amžiaus moterims ir sukeliantis negalią, vertinamą > 3 balais pagal mRS. Liga gali imituoti vestibulinės funkcijos, akių ar judėjimo sutrikimus, kuriems taikant specifinį gydymą teigiamas atsakas negaunamas. Izoliuota PSD labiausiai būdinga anti-Yo antikūnų sukeltam pažeidimui, sergant ginekologiniais piktybiniais navikais, tačiau, stebint smegenėlių pažeidimą kartu su kitu centrinės ar periferinės nervų sistemos pažeidimu, reikėtų ieškoti plaučių ir kitų onkologinių susirgimų. Vaizdiniai tyrimai ir likvoro citologinis bei biocheminis ištyrimas nėra nei jautrūs, nei specifiski tyrimai ligai nustatyti. Liga patvirtinama aptikus paraneoplastinius antikūnus kraujo serume arba likvoro. Siekiant maksimalaus jautrumo ir specifiškumo, įtariant PSD ar kitą PNS, antikūnų paieška turėtų būti atliekama tiriant tiek likvorą, tiek kraujo serumą.

Literatūra

- Rousseau A, Benyahia B, Dalmau J, Connan F, Guillet JG, Delattre JY, et al. T cell response to Hu-D peptides in patients with anti-Hu syndrome. *J Neurooncol* 2005; 71(3): 231–6. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-1723-1>
- Planaguma J, Leypoldt F, Mannara F, Gutierrez-Cuesta J, Martin-Garcia E, Aguilar E, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 2015; 138(Pt 1): 94–109. <https://doi.org/10.1093/brain/awu310>
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue 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. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Greenlee JE. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1090. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038489>
- Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. “Non-classical” paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to “classical” syndromes – more frequent than expected. *J Neurol Sci* 2015; 352(1-2): 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.027>
- Poplawska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspianska J, Kozubski W, Michalak S. Paraneoplastic movement disorders. *Rev Neurosci* 2018; 29(7): 745–55. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0081>
- Lim TT. Paraneoplastic autoimmune movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 44: 106–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.017>
- Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, eds. Cancer neurology in clinical practice. Neurological complications of cancer and its treatment. Humana Press, 2018; 636. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57901-6>
- Moragas M, Martinez-Yelamos S, Majos C, Fernandez-Viladrich P, Rubio F, Arbizu T. Rhombencephalitis: a series of 97 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(4): 256–61. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318224b5af>
- Saraya A, Mahavithakanont A, Shuangshoti S, Sittidetboripat N, Deesudchit T, Callahan M, et al. Autoimmune causes of encephalitis syndrome in Thailand: prospective study of 103 patients. *BMC Neurol* 2013; 13: 150. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-150>
- Hayden Z, Borocz K, Cszmadia Z, Kellermayer Z, Balogh P, Berki T. Paraneoplastic neurologic syndromes: laboratory diagnostics and immunological aspects. *Magy Onkol* 2019; 63(3): 261–7.
- McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology* 2011; 76(12): 1108–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318211c379>
- Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1409–18. <https://doi.org/10.1093/brain/awg133>
- Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120(Pt 8): 1279–300. <https://doi.org/10.1093/brain/120.8.1279>
- Seluk L, Taliansky A, Yonath H, Gilburd B, Amital H, Shoenfeld Y, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values. *Clin Immunol* 2019; 199: 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.007>
- Bataller L, Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(1): 3–8. <https://doi.org/10.1097/00019052-200402000-00003>
- Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42(10): 1931–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.10.1931>
- Mantere O, Saarela M, Kiesseppa T, Raij T, Mantyla T, Lindgren M, et al. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophr Res* 2018; 192: 404–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.027>
- Jurkiewicz E, Kotulska K, Nowak K, Malczyk K, Borkowska J, Bilska M. Severe central and peripheral paraneoplastic demyelination associated with tumours of the ovaries. *Childs Nerv Syst* 2015; 31(9): 1601–6. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2731-5>
- Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarre A, Marin C, Tolosa E. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999; 46(5): 774–7. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199911\)46:5<774::AID-ANA14>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199911)46:5<774::AID-ANA14>3.0.CO;2-N)
- Aydin C, Celik SY, Icoz S, Ulusoy C, Gunduz T, Demir GA, et al. Prognostic factors in anti-neuronal antibody positive patients. *Noro Psikiyatrs Ars* 2018; 55(2): 189–94. <https://doi.org/10.29399/npa.23033>
- Greene M, Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E. Antibodies to Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 1003–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.999>

23. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Rene R, Cartalat-Carel S, Delattre JY, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(3): 216–23. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000076004.64510.ce>
24. Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; 342(1): 21–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420104>
25. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Front Neurol* 2018; 9: 841. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00841>
26. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(4): 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
27. McHugh JC, Tubridy N, Collins CD, Hutchinson M. Unusual MRI abnormalities in anti-Yo positive “pure” paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol* 2008; 255(1): 138–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0682-9>
28. de Andres C, Esquivel A, de Villoria JG, Graus F, Sanchez-Ramon S. Unusual magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in paraneoplastic cerebellar degeneration: a sequential study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4): 562–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.073379>
29. Barnett M, Prosser J, Sutton I, Halmagyi GM, Davies L, Harper C, et al. Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2): 222–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.222>
30. Shams’ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, Hooijkaas H, van den Bent M, van’t Veer M, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006; 253(1): 16–20. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0882-0>

M. Vaišvilas, R. Mameniškienė, A. Barkauskienė

PARANEOPLASTIC ANTI-YO ANTIBODY MEDIATED SUBACUTE CEREBELLAR DEGENERATION. CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Summary

Paraneoplastic neurologic syndromes are a subgroup of diseases due to indirect cytotoxic effects of the immune system on specific brain structures rather than the mass effect itself. Paraneoplastic anti-Yo antibody mediated subacute cerebellar degeneration is characterised by an insidious onset, a characteristic neurologic syndrome of cerebellar dysfunction, normal or near/normal brain imaging on MRI, and gynaecologic malignancies identified by thorough investigation in middle aged post-menopausal women. Despite various aggressive treatments available, the prognosis is often considered poor. We present two cases with classical findings consistent with paraneoplastic subacute cerebellar degeneration and give literature review.

Keywords: autoimmune encephalitis, paraneoplastic neurologic syndrome, antineuronal antibodies, paraneoplastic cerebellar degeneration.

Gauta:
2020 02 09

Priimta spaudai:
2020 02 29