

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ У ПРАКТИЦІ НЕВРОЛОГА (КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ)

**Н. Л. Боженко, М. І. Боженко, С. Я. Кирилюк,
І. М. Боженко, А. О. Тютюко**

*Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького;
кафедра неврології; м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна;
e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com*

Паранеопластичні синдроми – це рідкісні патологічні стани, спричинені зміною реакції імунної системи на новоутвори. Вони включають неметастатичні системні ефекти, які супроводжують злоякісні захворювання. Діагностика цих синдромів має певні труднощі. У статті проаналізовано клінічні випадки пацієнтів з паранеопластичними синдромами, проведено диференційну діагностику. Прискіпливий розбір кожного клінічного випадку надзвичайно важливий, адже це накопичення досвіду, удосконалення діагностики та уникнення помилок у майбутньому.

Ключові слова: паранеопластичні синдроми, клінічні випадки, онко-невральні антитіла, полінейропатія.

Актуальність. Паранеопластичні синдроми – рідкісні захворювання, які спричинені зміною реакції імунної системи на новоутвори. Паранеопластичний синдром (грец. *para* – біля + *neos* – новий + *plasma* – щось утворене; синонім – неспецифічний синдром злоякісного росту) є окремою нозологічною групою різних симптомів (неврологічних, судинних, шкірних, гематологічних), що супроводжують онкологічні захворювання. Вони не є прямим наслідком дії пухлин, а виникають на фоні порушеного метаболізму і як загальна реакція організму на хворобу [3], або як результат дії на організм біологічно активних речовин, продукованих пухлиною [7; 14]. Вперше паранеопластичний синдром був описаний французьким лікарем Auché M., який виявив ураження периферійної нервової системи у хворих з новоутворами ще у 1890 році [12].

Паранеопластичні синдроми – сукупність симптомів, які виникають у результаті дії речовин, що утворюються пухлиною, але віддалені від самої пухлини. Симптоми можуть бути ендокринними, нервово-м'язовими, порушеннями опорно-рухового апарату, серцево-судинними, шкірними, гематологічними, шлунково-кишковими, нирковими. Причому, вони різні за своїм характером. Часто паранеопластичні синдроми можуть бути першим або найбільш вираженим проявом новоутвору.

Хронологія виникнення паранеопластичних симптомів, відносно появи локальних симптомів первинної пухлини, може бути різною. У деяких випадках паранеопластичні симптоми передують місцевим симптомам пухлини, а в інших – з'являються одночасно з ними і, нарешті, можуть виникати на завершальних етапах розвитку хвороби [4]. Найбільші труднощі трапляються у тих ситуаціях, коли різні паранеопластичні симптоми (лихоманка, шкірні ураження, тромбофлебіт) передують місцевим проявам пухлинного росту і трактуються як самостійні захворювання. Це призводить до того, що злоякісні пухлини своєчасно не розпізнаються і, відповідно, призначається неправильне лікування. У результаті пацієнт не одержує адекватної терапії, що, у свою чергу, погіршує перебіг патологічного процесу та передбачає серйозний прогноз [2].

Усі паранеопластичні синдроми групують за провідними клініко-лабораторними ознаками, що відображають ушкодження відповідних органів і систем (органно-системний принцип). Розрізняють метаболічний, неврологічний, судинний та гематологічний синдроми, шкірні, м'язові, кістково-суглобові, шлунково-кишкові та ниркові прояви, хоча всі вони мають різні механізми розвитку. Коли пацієнт, який не має новоутвору, має один з "типових" паранеопластичних синдромів, діагноз неоплазми варто запідозрити і дообстежити хворого. Коли виникає пухлина, організм може виробляти антитіла, щоб боротися з нею, знищуючи пухлинні клітини. На жаль, у деяких випадках, ці антитіла перехресно реагують з нормальними тканинами та руйнують їх, що може призвести до паранеопластичного розладу. Наприклад, антитіла або Т-клітини, спрямовані проти пухлини, можуть помилково атакувати нормальні нервові клітини. Виявлення паранеопластичного антинеурального антитіла вперше було описано у 1965 році [8]. Злоякісні клітини, що утворилися з нормальних клітин будь-якої тканини, можуть синтезувати "чужі" для них білки, які в нормі експресуються тільки в нейронах. Синтез нейрональних білків поза нервовою системою здатний призводити до специфічних неврологічних порушень, локалізованих на значній відстані від самої пухлини та її метастазів. Такі білки отримали найменування паранеопластичних або онконевральних антигенів, а відповідні неврологічні порушення – паранеопластичних неврологічних синдромів [4].

Критерії діагностики паранеопластичного синдрому [5; 9] поділяють на достовірні та ймовірні.

Для встановлення достовірного діагнозу ПНС необхідно:

1. Класичний синдром (підгостра сенсорна нейропатія, хронічна вегетативна нейропатія з шлунково-кишковою псевдообструкцією, ураження центральної нервової системи, порушення нервово-м'язової передачі і м'язів при онкологічних захворюваннях) та злоякісне новоутворення, що виявляється протягом 5 років після діагностики ПНС.

2. Некласичний синдром, який регресує або істотно поліпшується після лікування зляксісного новоутвору без супутньої імунотерапії, навіть якщо для даного синдрому не характерні спонтанні ремісії.

3. Некласичний синдром з будь-якими онконевральними антитілами і зляксісним новоутворенням, який проявляється протягом 5 років після діагностики паранеопластичної нейропатії.

4. Неврологічний синдром (класичний і неklasичний) зі специфічними онконевральними антитілами (до антигенів Hu, Yo, CV2, Ma2, амфіфізину), за відсутності встановленого зляксісного новоутворення.

Ймовірний діагноз ПНС встановлюють за таких умов:

1. Класичний синдром за відсутності онконевральних антитіл або встановленого зляксісного новоутворення, але при високому ризику онкологічного захворювання.

2. Паранеопластичний синдром (класичний або неklasичний) з недостатньо вивченими онконевральними антитілами (до антигенів Tt, Zic4, mGluR1 і ін.) під час відсутності встановленого зляксісного новоутворення.

3. Некласичний синдром при відсутності онконевральних антитіл, при наявності зляксісного новоутвору, встановленого протягом 2 років після діагностики паранеопластичної нейропатії.

Серед неврологічних паранеопластичних синдромів найчастіше трапляються: міастенічний синдром Ламберта-Ітона (60%), підгостра мозочкова дегенерація (50%), підгостра сенсорна нейропатія (20%), опсоклонус/міоклонус (20%), сенсорно-моторна периферична поліневропатія (10%), енцефаломієліт (10%), дерматоміозит (10%). Загальна частота передбачуваної паранеопластичної периферійної нейропатії становить 6% –8%, що варіюється з типом нейропатії. Для чистої чутливої нейропатії захворюваність становить 47%, 1,7% – для синдрому Гієна-Барре, 10,5% – для хронічної запальної демієлінізуючої поліневропатії (CIDP), 10,3% – для аксональної поліневропатії [6]. Декілька нейропатій були зареєстровані як паранеопластичні, але лише підгостра сенсорна нейропатія (SSN) розглядається як класичний паранеопластичний синдром [9]. Вона пов'язана з дрібноклітинним раком легень у 70 – 80% випадків, але може також виникати при раку грудей, яйників, саркомі або хворобі Ходжкіна та інших [11].

Клініка підгострої сенсорної нейропатії складається з болю і парестезій у кінцівках. Верхні кінцівки, як правило, уражаються першими. Сенсорний дефіцит особливо впливає на глибоку чутливість та призводить до серйозної сенсорної атаксії та інвалідизації. Багато пацієнтів стають прикутими до ліжка. Лікування даної патології об'єднує декілька напрямів: лікування пухлини (проте, чітку користь внутрішньовенного імуноглобуліну, стероїдів, плазмаферезу або циклофосфаміду не вдалось довести) та симптоматичне лікування [13]. Недостатня обізнаність

лікарів з даною патологією призводить до пізньої діагностики та, відповідно, до неефективного лікування.

Мета роботи – дослідити клінічні випадки паранеопластичних синдромів у неврологічних хворих.

Матеріали та методи. Аналіз клінічних випадків хворих з паранеопластичними синдромами, які знаходились на стаціонарному обстеженні та лікуванні у неврологічному відділі Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) та лікарні Львівської залізниці у 2017–2018 рр.

Результати

Клінічний випадок 1. Хвора Т., 1970р. народження, знаходилась на стаціонарному лікуванні у неврологічному відділенні ЛОКЛ з 30.03.2018 р. по 11.04.2018 р. При поступленні відзначала скарги на затруднену ходу, біль в попереку та лівій нозі, відчуття затерпання в ногах. У неврологічному статусі: патології з боку черепно-мозкових нервів не виявлено. Сила в дистальних відділах рук задовільна, у ногах – знижена, сухожилкові та періостальні рефлекси з дистальних відділів ніг не викликаються, на руках – симетричні. Поліневральний тип порушення чутливості на ногах. Позитивний симптом Ласега зліва. Анталгічна поза. Напружені повздожні м'язи спини. Болі при пальпації паравертебральних точок поперекового відділу хребта.

Проведено МРТ поперекового відділу хребта (30.03.2018р): Дископатія L4-L5, протрузії диску L4-L5. Спондилоартроз.

Хворій призначено стандартне лікування: нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, вітаміни групи В, антихолінестеразні, протинабрякові засоби.

Через 3 дні у обстежуваної з'явився набряк лівої гомілки. Судинний хірург діагностував гострий флеботромбоз гомілкового сегменту. Проведено УЗДГ судин нижніх кінцівок, виявлено гострий тромбоз вен камбалоподібного м'яза в середній третині гомілки зліва. Лікування скореговано згідно рекомендацій судинного хірурга: дексаметазон, аспаркам, лазикс, L-лізину есцинат, лірика, клексан 0,8 на добу, ксарелто 20мг на добу, нормовен, ліотон 1000. Пацієнтка на фоні прийому дексаметазону зазначила покращення. Через 3 дні після припинення ін'єкцій дексаметазону (10.04.18р.) хвора відзначила посилення больового синдрому, з'явилися слабкість, заніміння в нижніх кінцівках, яке протягом доби піднялось до рівня Th 7.

Проведено МРТ грудного відділу хребта (10.04.2018р.). Діагностовано об'ємний утвір хребтового каналу на рівні Th4-Th5, який найбільш характерний для менінгіоми.

Після консультації нейрохірурга для подальшого оперативного лікування пацієнтка скерована в нейрохірургічне відділення, де успішно проведено видалення пухлини.

Клінічний випадок 2. Хворий Т., 67 років, поступив у відділення хірургії судин з тромбозом глибоких вен лівої нижньої кінцівки (набряк

гомілки, біль, особливо при упорі на кінцівку; ліва нога при пальпації тепліша за праву, субфібрилітет 37,5-37,3*С). Проведено УЗД вен нижніх кінцівок, D-димер (більше 1000мкг/л). З анамнезу відомо, що хворий у вересні 2017 року оперований на карциному нирки в урологічному відділі ЛОКЛ. Призначено лікування: дозована компресія, фраксипарин 0,8 п/ш 2 рази на добу.

Стан – з позитивною динамікою, але через 1 тиждень у пацієнта виникло порушення рухів та відчуття затерпання в стопах. Згодом процес поширився на верхні кінцівки, з'явилась асиметрія обличчя. Викликано невролога.

У неврологічному статусі: периферійний парез лицьового нерва справа. Сила в дистальних відділах кінцівок знижена, сухожильні та періостальні рефлекси з дистальних відділів рук та ніг не викликаються. Поліневральний тип порушення чутливості. Діагноз: синдром Гієна-Барре (гостра демієлінізуюча полінейропатія).

Проведено ЕНМГ: демієлінізація дистальних відділів периферійних нервів.

Лікування: плазмаферез, діаліпон-турбо, нуклео-ЦМФ, прозерин, супрастин, лікувальна фізкультура, масаж. Стан пацієнта покращився протягом одного місяця. Виписаний для продовження лікування та реабілітації за місцем проживання.

Проте, не лише паранеопластичні синдроми можуть мати такий перебіг. Полінейропатичні синдроми у поєднанні з рецидивуючими тромбозами можуть спостерігатись і при інших процесах, з якими треба проводити диференційну діагностику. Складним для діагностики та цікавим є наступний клінічний випадок.

Клінічний випадок 3. Хворий П., 75 років, поступив у неврологічне відділення ЛКЛ ЗТ з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу із скаргами на різку зміну мови і виникнення слабкості в ногах та виражений біль у попереку, які обмежували пацієнта в пересування. Під час спілкування з хворим і родичами вдалося з'ясувати, що він хворіє близько 6 місяців, відколи почав турбувати біль у попереку. З того часу пацієнт практично не встає з ліжка, слабкість у ногах поступово наростає. Лікувався амбулаторно і стаціонарно без відчутного покращення. Періодично піднімається температура до 38°С.

Неврологічно: послаблення конвергенції. Мова дизартрична. Рефлекси з верхніх кінцівок D=S, живі, з нижніх D=S, знижені. Патологічні рефлекси Бабінського, Штрюмпеля виявлені зліва. Гіпестезія за поліневральним типом. М'язова сила і тонус знижені. У позі Ромберга похитування, хода порушена, атактично-паретична. Болючість паравертебральних точок, напруження м'язів у поперековому відділі хребта, синдром Ласега двобічний.

У пацієнта виявлена важка супутня кардіологічна патологія, пневмослероз. У 2005 році йому проведено аорто-коронарне шунтування з

видаленням аневризми. Фракція викиду – 35%. Є постінфарктна аневризма серця.

Проведено комп'ютерну томографію головного мозку. Висновок: атрофічні зміни півкуль головного мозку та мозочка. Вогнищевоенцефаломаліяційні зміни в обох півкулях головного мозку та мозочка (судинного генезу). Пацієнт всебічно обстежений, консультований спеціалістами. Rtg – у легенях емфізема, пневмофіброз, у верхній частці справа на фоні пневмофіброзу незначно виражена інфільтрація. Синуси вільні. ЕНМГ: порушення провідності за змішаним типом (аксонально-дем'єлінізуюче). УЗД внутрішніх органів: киста правої нирки. УЗД вен нижніх кінцівок: флюктууючий тромб лівої загальної стегнової вени. Змін з боку загального та біохімічного аналізів крові не встановлено. Проведено люмбальну пункцію: 20 клітин (лімфоцити), глюкоза – 3,5 ммоль/л, білок 0,33 ммоль/л, реакція Панді +.

Пацієнту виставлено діагноз: вторинний енцефаломієлополірадікулоневрит, імовірно, паранеопластичної етіології. Було рекомендовано комп'ютерну томографію органів черевної порожнини та грудної клітки, бронхоскопію, консультацію онколога, пульмонолога, фтизіатра.

Не зважаючи на інтенсивну терапію, у пацієнта наростає задишка, з'явилися болі у ділянці серця, знизився артеріальний тиск до 90/60 мм рт.ст. Було зроблено Д-димер – 4100, хворого переведено в інфарктне відділення з діагнозом рецидивуюча тромбоемболія легеневої артерії. Проводилась інтенсивна терапія, але стан хворого прогресивно погіршувався, наростала загальна слабкість, слабкість у кінцівках, порушення дихання і серцевої діяльності, наростання запальних змін у лабораторних аналізах. На фоні зростаючої серцево-легеневої недостатності пацієнт помер. Причина смерті: тромбоемболія легеневої артерії, набряк головного мозку. Первинно думка паталогоанатома була за паранеопластичний процес, але після гістологічного дослідження основним захворюванням визначили комбіноване із двох конкуруючих:

1. Хронічна постінфарктна аневризма серця.
2. Гострий дисемінований міліарний туберкульоз із ураженням обох легень, оболонки мозку, периферійних нервів, спинного мозку, нирок, печінки, простати, хронічний вогнищевий туберкульоз другого сегменту верхньої частки лівої легені, формування субплеврального абсцесу.

Висновки. Проблема паранеопластичних синдромів є актуальною. Недостатня обізнаність практичних лікарів часто призводить до некоректних дій і лікарських помилок, які найчастіше спрямовані на терапію проявів, без пошуку причини первинної злоякісної пухлини. На даний час питання паранеопластичних синдромів у неврології є маловивченим та потребує глибоких і детальних подальших досліджень. Паранеопластичні синдроми можуть бути першим або найбільш вираженим проявом новоутвору. Коли пацієнт, у якого пухлина не ідентифікована на скри-

нінгу, має один із "типових" паранеопластичних синдромів, діагноз неоплазми слід розглянути і всебічно обстежити хворого. Вчасна діагностика дозволить швидше почати лікування онкології та досягти кращого клінічного результату. Прискіпливий розбір кожного клінічного випадку надзвичайно важливий для накопичення досвіду, удосконалення діагностики та уникнення помилок у майбутньому.

Література

1. Абелев Г.И. Что такое опухоль // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 10. – С. 85–90.
2. Булбук Г.А. Паранеопластический синдром и опухолевая резистентность организма. – Кишинев: Штиинца, 1987. – 176 с.
3. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Трудный диагноз. – 2003. – № 3. – С. 165–177.
4. Онкология : словарь-справочник. – К: Наукова думка, 1992. – 264 с.
5. Шнейдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежина В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома // Сибирский онкологический журн. – 2011. – № 3. – С. 82–90.
6. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies / Antoine J. C., Mosnier J. F., Absi L., et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. Vol. 67, № 1. P. 7–14.
7. Gultekin S.H. Recent developments in paraneoplastic disorders of the nervous system // Surg. Pathol. Clin. 2015. Vol. 8, № 1. P. 89–99.
8. Pittock S.J., Kryzer T.J., Lennon V.A. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome // Ann. Neurol. 2004. Vol. 56, № 5. P. 715–719.
9. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes / Graus F., Delattre J. Y., Antoine J. C., et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75, № 8. P. 1135–1140.
10. Subacute sensoryneuropathy: a remote effect of carcinoma / Horwich M.S., Cho L., Porro R.S., Posner J.B. // Ann. Neurol. 1977. Vol. 2, № 1. P. 7–19.
11. Sudheeran Kannoth. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach // Ann. Indian Acad. Neurol. 2012. Vol. 15, № 1. P. 6–12.
12. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti - Hu, anti - Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone / Keime-Guibert F., Graus F., Fleury A., et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. Vol. 68, № 4. P. 479–482.
13. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study / Hill C.I., Zhang Y., Sigurgeirsson B., et al. // Lancet. 2001. Vol. 357, № 9250. P. 96–100.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 22.02.2019 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Глушком Л.В.,
д.м.н., професором Білобрівком Р.І. (м. Київ)*

**PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN THE PRACTICE
OF A NEUROLOGIST (CLINICAL CASES)**

**N. L. Bozhenko, M. I. Bozhenko, S. Y. Kyrylyuk,
A. O. Tyutko, I. M. Bozhenko**

*Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi;
department of Neurology; Lviv, Ukraine*

Paraneoplastic syndromes are the rare states caused by a change in the immune system's response to neoplasms. These include non-metastatic systemic effects that accompany malignant diseases. Diagnosis of these syndromes has some difficulties. In this article clinical cases of patients with paraneoplastic syndromes are analyzed and differential diagnosis is performed. Careful analysis of each clinical case is extremely important for the accumulation of experience, improvement of diagnostics and avoiding mistakes in the future.

Key words: *paraneoplastic syndromes, clinical cases, cancer non-cancerous antibodies, polyneuropathy.*