

Варіант дебюту та перебігу паранеопластичного ураження нервової системи

І.О.Цьоха

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
Київ, Україна

У роботі наведений клінічний випадок (дані клініко-параклінічного обстеження пацієнта) з неврологічним дебютом ураження різних відділів нервової системи при неопластичному процесі.

Ключові слова: паранеопластичний синдром, неврологічний дебют, неопластичний процес.

ВСТУП

У 1949 р. вперше Guichard и Vignon використали термін «паранеопластичний» під час дискусії про діагноз пацієнтки з множинними черепними и корінцевими нейропатіями, які не були зумовлені метастазами рака тіла матки. Ці автори запропонували термін «паранеопластичний» як більш адекватний, ніж «неопластичний».

Таким чином, паранеопластичні синдроми (ПС) являють собою сукупність клінічних симптомів з боку різних органів та систем при пухлинах різної локалізації, які супроводжують їх розвиток, відновлюються при пролонгації неопроцесу або виникненні іншої первинно множинної пухлини. ПС на сучасному етапі розглядаються як нозологічна форма. Паралелізм між віком, розмірами пухлини і тяжкістю ПС відсутній.

Патогенез більшості ПС залишається дискусійним, проте однозначно є багатофакторним. Так, наявні дані щодо участі в патогенезі ПС численних механізмів: секреція пухлиною гормонів (дофамін, норепінефрин тощо) та біологічно активних гормоноподібних пептидів; поява вторинних метаболічних та токсичних розладів; виявлення на поверхні пухлинних клітин антигенів, здатних викликати реакцію клітинного та гуморального імунітету; про-

дукція пухлиною пірогенів та здійснення експресії нейроендокринних білків. Наприклад, паранеопластичні анемії є результатом аутоімунного механізму, який викликає загибель еритроцитів, пригнічення еритропоезу, мікроангіопатії.

Більшість ПС з боку ЦНС зумовлені імунними механізмами, найкращим доказом останнього є виявлення антитіл до нейронів у спинномозковій рідині та сироватці крові пацієнтів [4]. Виявлення цих антитіл лежить в основі сучасних діагностичних тестів, що допомагають встановити діагноз та збільшують його достовірність [4-6]. У 2004 р. спеціальна Європейська комісія по паранеопластичним неврологічним синдромам (Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork) запропонувала уніфіковані критерії діагностики паранеопластичних неврологічних синдромів (ПНС) [6]. Прогностично ПС розглядаються як несприятлива обставина, проте деякі з них можуть мати повний зворотній розвиток при своєчасному радикальному лікуванні пухлини. Інколи ПС призводять до інвалідизації та передчасної загибелі хворого при компенсуванні основного захворювання.

ПС можуть проявлятися до, одночасно та після клінічних проявів самої пухлини. Аналіз приведених даних дає можливість підтвердити обґрунтованість прийнятих у світовій літературі критеріїв паранеопластичних процесів: існування неонкологічного та онкологічного захворювання, їх паралельний розвиток, зникнення або частковий регрес вторинних змін після ефективного хірургічного або комбінованого лікування пухлин, відновлення або прогресування — при рецидиві основного захворювання або метастазуванні [1]. ПС — це певною мірою ціна, яку платить організм за контролювання та стримування зростання пухлини.

Існує більше 10 класифікацій ПС. У класифікації Абдурасулова Д.М. [1] були враховані майже всі групи ПС:

- синдроми неспецифічного посилення обміну речовин (анорексія, кахексія, діарея, лихоманка);
- гематологічні (анемії, диспротеїнемії, місцеві та загальні лейкоцитарні реакції, лейкоцитоз з еозинофілією, лейкемоїдні реакції, розлади гомеостазу);
- кардіоваскулярні;
- ураження кісток та суглобів;
- розлади нервової та м'язової систем;
- розлади психіки;
- ендокринні;
- шкірні (чорніючий акантоз, sweet-синдром);
- генетично детерміновані синдроми, асоційовані з пухлинами (синдром Луї-Бар, Вегенера, Золлінгера-Елісона тощо);
- інші (нефротичний синдром, системний амілоїдоз, остеомалія, саркоїдоз, астмоїдний бронхіт);
- ПС у хворих з первинно множинними пухлинами.

При паранеопластичному ураженні страждають різні відділи нервової системи: центральна, периферична нервова система, її автономні відділи. Характер ураження нервової системи одночасно може бути множинним. При одній локалізації пухлини можуть спостерігатися різні ПС.

До класичних, добре вивчених ПНС відносяться енцефаломієліт, лімбічний енцефаліт, підгостра мозочкова дегенерація, опсоклонус-міоклонус, синдром Ламберта-Ітона, дерматоміозит, сенсорна нейропатія, хронічна вегетативна нейропатія із шлунково-кишковою псевдообструкцією [5]. Але можливі й інші клінічні прояви.

Враховуючи зростання онкологічної патології, покращення діагностичного забезпечення, очікуваним є зростання частоти ПС. Покращення знань щодо ПС, визначення критеріїв постановки діагнозу дозволяють своєчасно диференціювати паранеопластичний процес, коли можливе ефективне лікування пухлини.

Мета дослідження було поліпшення підготовки лікарів-неврологів та лікарів інших спеціальностей щодо своєчасної діагностики паранеопластичних синдромів.

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Наводимо власне спостереження клінічного випадку паранеопластичного ураження одночасно різних відділів нервової системи.

Чоловік, 62 роки, вперше занедужав навесні, коли протягом 7-8 днів відмічав зниження працездатності та ознобоподібний стан після

робочого дня. Гіпертермія та катаральні явища не спостерігались, а зміни самопочуття пацієнт пов'язував з роботою в неопалюваному приміщенні. Жодні ліки пацієнт не отримав. Дещо більше ніж через 2 тижні у пацієнта гостро розвинулись розлади мови, виражена слабкість, сплутаність свідомості, що зумовило госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії центральної районної лікарні з попереднім діагнозом «Гостре порушення мозкового кровообігу в лівому каротидному басейні». Результати параклінічного обстеження були наступними: на комп'ютерній томографії (КТ) головного мозку без вогнищевих змін; підвищення тиску ліквору при проведенні люмбальної пункції та нормальні показники лікворограми; на очному дні без патології; лейкоцитоз та зсув формули крові вліво; лейкоцитурія; рівні сечовини та креатиніну на верхній межі норми; нетривале підвищення рівня печінкових трансамінз; ознаки збільшення печінки та порушення диференціації між шарами паренхіми нирок без змін мисково-лоханкової системи, сечового міхура та передміхурової залози. Лікування включало антибіотики, десенсибілізуючі, неспецифічні протизапальні засоби, тіотріазолін, церебролізин, вітаміни групи В, сульфат магнію, L-лізину есцинат. Пацієнт був виписаний з діагнозом «Ішемічний інсульт у лівому каротидному басейні з елементами моторної афазії та легким правобічним геміпарезом. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст. Хронічний пієлонефрит, стадія загострення. Хронічний гастродуоденіт». На момент виписки мовні розлади регресували, зберігалась легка слабкість у правій руці, сила в правій нозі в нормі; позитивна динаміка аналізу сечі (бактеріурія відсутня, лейкоцитурія зменшилась із сотен клітин до 20-40 в полі зору).

Пацієнта продовжували турбувати виражена слабкість, швидка втомлюваність, часом нижчі відчуття в області правої нирки та те, що не міг пригадати події перших 3-4 днів лікування в стаціонарі. Вдома відмічав періодичну скутість при рухах, а домашні звертали увагу на сповільнений темп мови, реагування та пересування.

Через 1 місяць у зв'язку з підгострим прогресуванням сповільнення темпу мови, скутості в усіх м'язах та звуженням об'єму свідомості повторно був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії стаціонару приватної клініки міста Києві. Діагноз при госпіталізації «Хронічний пієлонефрит, стадія загострення. Вторинний менінгоенцефаліт?». У виписці в неврологічному статусі описані дизартрія, сонливість, дифузне підвищення тону м'язів за пластичним типом, ознаки вестибуло-мозочко-

вого синдрому та позитивні менінгеальні ознаки. Усі показники лікворограми вдруге були в межах норми. На магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку виявлені ознаки лише лейкоараіозу. Також пацієнту проведено наступне дообстеження: рентгенографія органів грудної клітки (ознаки хронічного бронхіту паляя); КТ органів грудної порожнини (без ознак додаткових утворень); УЗД органів черевної порожнини (виявлені 2 гемангіоми печінки); імуновірусологічне дослідження крові щодо нейротропних вірусів (ознаки гострої інфекції не виявлені); на очному дні без патології; огляд уролога; МРТ попереково-крижового відділу хребта; доплерографія судин голови та шиї (без гемодинамічно значимих стенозів, наявні ознаки венозного застою).

Пацієнт повторно отримав курс антибіотикотерапії з урахуванням даних визначення чутливості до антибіотиків, дезінтоксикаційну терапію, венотоніки, гепабене, актовегін, цераксон, аспекард, прамістар. Диференційний діагноз проводився між кортико-базальною дегенерацією з когнітивними змінами та ішемічним інсультом у судинах вертебро-базиллярного басейну; дисциркуляторна енцефалопатія III стадії; хронічний пієлонефрит, стадія загострення з призначенням продовження прийому пірацетаму, цераксону, антигіпертензивних засобів, леспенефрилу, уросептиків.

Після виписки пацієнта продовжували турбувати швидка втомлюваність, затерплість у правій руці, підвищена потреба у сні в денні години попри достатню тривалість нічного сну, різної вираженості тремор у верхніх кінцівках. На амбулаторному етапі дообстеження пацієнта продовжувалось. Так, пацієнт був оглянутий інфекціоністом, проведено визначення чутливості до антибіотиків флори, отриманої при посіві сечі, імунобіохімічне обстеження виявило зниження кількості N-кілерів, збереження популяції CD4-лімфоцитів, збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів, виражені ознаки інтоксикації організму. За результатами обстеження рекомендовано повторний курс антибіотикотерапії, препарати ехінацеї, ербісол та гепатопротектори. Через 3,5 місяця від дебюту захворювання пацієнт знову звернувся до невролога.

ОБГОВОРЕННЯ

На момент огляду нашу увагу привернули на себе блідість шкірних покривів, швидка втомлюваність (навіть від співбесіди), хитання під час ходи, підвищена пітливість. При зборі

анамнезу додатково з'ясовано, що за 3,5 місяці пацієнт втратив більше 5 кг ваги, має знижений апетит та відразу до білкових продуктів тваринного походження (раніше був «м'ясоїдом»), субфебрилітет (37,1- 37,7 С), з'явилися епізоди 1-2 рази на тиждень зниження артеріального тиску до 95/60 мм рт.ст., коли пацієнту важко пересуватися в межах власного помешкання. Було уточнено, що під час обох госпіталізацій сам пацієнт розцінював мовні порушення як утруднену вимову та ініціацію мовлення і будь-яких дій. У неврологічному статусі виявлені ознаки сенсорної полінейропатії, позитивний симптом «впрацьовування», ознаки вестибуло-мозочкової недостатності, зниження сухожилкових рефлексів та периферичного парезу м'язів-розгиначів правого передпліччя та китиці (4 бала), легкого екстрапірамідного синдрому (легка брадикінезія, позитивний симптом Нойка, тремор верхніх кінцівок, більше правої), за шкалою MMSE – 26 балів. Наявна неврологічна симптоматика свідчила на користь ураження як структур центральної, так і периферичної нервової системи. У результаті призначеного дообстеження виявлено анемію (гемоглобін 98 г/л), лейкоцитурію (80-100 лейкоцитів у полі зору) без бактеріурії, зміни рівня сечовини (18 ммоль/л) та креатиніну (0,168 ммоль/л), підвищення рівня лактатдегідрогенази, гіпокальціємію, підвищення втричі рівня маркера проліферації tumог-M2-піруваткінази, диспротеїнемію за рахунок зниження рівня глобулінів, серед них гамма-глобулінів; на фіброезофагогастроуденоскопії – ознаки атрофічного гастриту; показники електроенцефалографії головного мозку в межах норми.

Невідповідність неврологічної семіотики раніше встановленим нозологічним формам та наведені вище клініко-параклінічні ознаки стали підставою для формування нового клінічного завдання – верифікації позацеребрального об'ємного процесу з вторинним ураженням нервової системи (центральної – у вигляді енцефалопатії?, стовбурового енцефаліту? та периферичної – у вигляді сенсорної полінейропатії).

Прогресування анемії (гемоглобін 84 г/л), незважаючи на лікування (препарати заліза, фолієвої кислоти та вітамінів групи В), прогресування втрати ваги на фоні відразу до все більшого переліку продуктів харчування, поява непереносимості запахів їжі, прогресування полінейропатії, апатія, збереження ознак ниркової недостатності на фоні виконання урологічних призначень зумовили подальше обстеження. МР-контрастне обстеження черевної порожнини (з метою зниження навантаження

на ураженні нирки) — без додаткових об'ємних утворень. Від електроміографії пацієнт утримався.

Паралельно з дообстеженням проводилось лікування. На фоні дезінтоксикаційної, антиоксидантної терапії, лікування ниркової патології, препаратів гамма-аміномасляної кислоти відмічалось покращення: тремор регресував, зросла фізична активність, зменшились втомлюваність та брадикаїзія, покращився настрій. Продовження обстеження пацієнт тимчасово призупинив через стабілізацію самопочуття (попри інформування членів родини про можливий паранеопластичний генез захворювання).

На 6-му місяці захворювання повторно відновилась швидка втомлюваність, з'явилися ниючі болі в області ребер зліва, потреба відкашлятися з відходженням невеликої кількості мокроти без домішків крові, прогресування розладів координації та порушення нічного сну, зменшення об'єму їжі на один прийом до 150-200 мл (лише каші на воді).

Пацієнту повторно виконано КТ органів грудної порожнини, за допомогою якої виявлено деформацію, збільшення розмірів та ущільнення кореня лівої легені, об'ємне утворення середостіння та патологічно збільшені паратрахеальні та парабронхіальні лімфатичні вузли. Рекомендоване КТ з контрастуванням (новотворення гомогенно накопичувало контрастну речовину) та консультація онколога і гематолога. Пацієнту була виконана біопсія, за даними гістологічного обстеження має місце плоскоклітинний рак легень. Через 12 годин після наркозу під час зазначеної інвазивної діагностики пацієнт став дезорієнтованим, з'явилися розлади поведінки (психомоторне збудження). Такі зміни тривали два тижні, про що пацієнт пізніше не пам'ятав. Встановлено діагноз «Медіастинальна форма раку легень T4 M0 N0», призначена хіміотерапія, переливання еритроцитарної маси.

Таким чином, у пацієнта спостерігалась клініка не гострого судинного ураження головного мозку, а підгострий дебют та ремітуючий перебіг паранеопластичного ураження нервової системи.

Даний клінічний випадок є ілюстрацією того, що ПС випереджав клінічну маніфестацію власне пухлинного процесу. У даного пацієнта першими з'явилися ПС зі сторони нервової системи (паранеопластична енцефалопатія та сенсорна полінейропатія), згодом — такі неспецифічні ПС, як анемія, кахексія та лише через 6 місяців — симптоматика ураження органів грудної порожнини.

ВИСНОВКИ

Наявна неврологічна симптоматика не була типовою, топічно не відповідала моновогнищевому ураженню та судинному басейну. Одночасно були діагностовані ознаки паранеопластичного ураження центральної та периферичної нервової системи.

Комплексний підхід до інтерпретації неврологічної семіотики та даних лабораторно-інструментального обстеження дозволяє не лише встановити генез ураження нервової системи, а й аргументувати діагностичні заходи для верифікації онкологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д.М. Паранеопластические синдромы. — Ташкент: Медицина УзССР, 1983. — 309 с.
2. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н.Яхно. — М.: Медицина, 2005.
3. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания. — М., 1977. — 136 с.
4. Bart P.C. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to burn-out testicular germ cell tumor? // Eur. Neurol. — 2007. — Vol. 57. — P. 178-181.
5. Dalmau J., Rosenfeld M. Паранеопластические синдромы с поражением ЦНС // The Lancet Neurology, Ukrainian edition. — 2008. — №4. — P. 35-51.
6. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — Vol. 75. — P. 1135-1140.
7. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients // Brain. — 2000. — Vol. 123. — P. 1481-1494.

И.О.Цюха. Вариант дебюта и течения паранеопластического поражения нервной системы. Киев, Украина.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, неврологический дебют, неопластический процесс.

В работе представлено описание клинического случая (данные клинико-параклинического обследования пациента) с неврологическим дебютом поражения разных отделов нервной системы при неопластическом процессе.

I.O.Tsyokha. The variant of neurological debut and course of paraneoplastic process. Kyiv, Ukraine.

Key words: paraneoplastic syndrome, neurological debut, neoplastic process.

Data of clinical case (clinical and neurovisual patient's examination) with neurological debut of neoplastic process.

Надійшла до редакції 16.08.2012 р.