

**Justyna E. Szlachtowska-Tomaszek**

Poradnia Lekarza Rodzinnego, NZOZ „Ubezpieczalnia” sp. z o.o. w Czechowicach-Dziedzicach

# Neurologiczne zespoły paranowotworowe okiem lekarza rodzinnego

---

## Streszczenie

Lekarz rodzinny w swojej praktyce spotyka się z różnorodnymi objawami chorobowymi, wśród których wybrane budzą czujność onkologiczną. Ważnym wyzwaniem diagnostycznym w tej grupie jest zajęcie układu nerwowego. W artykule omówiono problem patogenezy, rozpoznawania i leczenia neurologicznych zespołów paranowotworowych. Są to rzadkie schorzenia o podłożu immunologicznym będące odległymi skutkami obecności nowotworu, niespowodowane jego lokalnym rozprzestrzenianiem, przerzutami ani leczeniem onkologicznym. Zwykle zaburzenia neurologiczne pojawiają się, gdy nowotwór pozostaje niewykryty i nie powoduje innych objawów. Pociąga to za sobą konieczność przeprowadzenia szeroko zakrojonej diagnostyki onkologicznej w celu ustalenia lokalizacji zmiany. Umiejętność oceny neurologicznych zespołów paranowotworowych może mieć istotny wpływ na przebieg kliniczny choroby, lecz wymaga szczegółowej wiedzy i ścisłej współpracy wielu specjalistów. Lekarz rodzinny może odgrywać decydującą rolę we wczesnym wykrywaniu tych zaburzeń. Poprzez koordynację opieki nad chorym na etapie diagnostyki i w trakcie dalszego postępowania może istotnie wpłynąć na jakość jego życia.

## Słowa kluczowe

neurologiczne zespoły paranowotworowe, układ nerwowy, nowotwory, podstawowa opieka zdrowotna

## Wstęp

Zespoły paranowotworowe można określić jako stany kliniczne towarzyszące chorobom nowotworowym, które nie są bezpośrednim następstwem naciekania, przerzutów czy leczenia onkologicznego. Zaburzenia w ich przebiegu mogą obejmować wiele układów i narządów. Do najsilniej wpływających na jakość życia pacjentów i mających istotne znaczenie rokownicze należą symptomy dotyczące układu nerwowego.

## Epidemiologia i klasyfikacja

Neurologiczne zespoły paranowotworowe występują u ok. 1 na 300 pacjentów onkologicznych [1]. Dane epidemiologiczne wykazują znaczne różnice między poszczególnymi ośrodkami, co może wynikać z trudności diagnostycznych i klasyfikacyjnych poszczególnych zespołów [2]. W 2021 r. opublikowano nową klasyfikację opracowaną przez grupę ekspertów, według której neurologiczne zespoły paranowotworowe podzielono na fenotypy wysokiego i pośredniego ryzyka. Występowanie fenotypów wysokiego ryzyka najczęściej świadczy o obecności nowotworu i wymaga niezwłocznego wdrożenia diagnostyki onkologicznej (tab. 1). Inne zespoły neurologiczne, które występują zarówno w skojarzeniu z nowotworem, jak i bez nowotworu, zaliczono do grupy fenotypów pośredniego ryzyka. W przypadku ich stwierdzenia i braku innych możliwych przyczyn objawów neurologicznych

pacjenci powinni być przebadani w kierunku obecności autooprzeciwciał. Dodatkowo do poszukiwania nowotworu powinny skłaniać szybko postępujący przebieg choroby, zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym lub odchylenia w badaniach obrazowych i neurofizjologicznych. Do fenotypów pośredniego ryzyka zalicza się m.in. autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał anty-NMDA, zapalenie pnia mózgu, zespół Morvana, zespół uogólnionej sztywności [3].

## Patomechanizm

Patomechanizm neurologicznych zespołów paranowotworowych opiera się na immunologicznej reakcji krzyżowej spowodowanej podobieństwem między antygenami tkanek nowotworu i układu nerwowego. Następuje ona, gdy na powierzchni komórek guza dochodzi do ekspresji swoistych antygenów, nazywanych dawniej onkoneuronalnymi. Posiadają one wspólne epitopy z białkami występującymi w obrębie układu nerwowego, będącymi elementami struktur wewnątrzkomórkowych bądź błony komórkowej [11]. U wielu pacjentów występuje ekspresja podobnych antygenów, ale tylko u niewielkiej części rozwijają się objawy neurologiczne [12]. Układ odpornościowy rozpoznaje antygeny guza jako obce i inicjuje reakcję immunologiczną. Cytokiny (m.in. TNF- $\alpha$ , VEGF), których zwiększone stężenie obserwuje się w wypadku obecności nowotworu, wpływają na wzrost przepuszczalności bariery

Tabela 1. Fenotypy wysokiego ryzyka

Lokalizacja uszkodzeń (odsetek przypadków)	Przebieg kliniczny	Rodzaje autooprzeciwciał	Skojarzone nowotwory
<b>Zapalenie mózgu i rdzenia (<i>encephalomyelitis</i> – EM) [4]</b>			
lokalizacja wieloogniskowa, objawy najczęściej ze strony układu limbicznego (20%), mostu (30%), mózdzku (15%), obwodowego układu nerwowego (30%)	przebieg kliniczny zależy od lokalizacji uszkodzeń; często występują objawy neurokognitywne, zaburzenia czucia, sztywność mięśni, oczopląs, drgawki, dysartria i dysfagia; objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego obejmują niedociśnienie ortostatyczne, zatrzymanie moczu, impotencję, suchość błon śluzowych, zaparcia; niekiedy towarzyszą im zaburzenia wydzielania hormonów podwzgórzowych	anty-Hu (ANNA-1) anty-CV2 (CRMP5) rzadziej: anty-Ri anty-Yo anty-Tr (DNAR) anty-Ma anty-amfifizyna	SCLC (75%) rak piersi nowotwory zarodkowe jąder i jajników chłoniak Hodgkina
<b>Zapalenie układu limbicznego (<i>limbic encephalitis</i> – LE) [5]</b>			
ośrodkowy układ nerwowy: okolica przyśrodkowej części płata skroniowego, ciało migdałowe, podwzgórze i hipokamp	szybko postępujące zaburzenia pamięci świeżej i orientacji, objawy psychiatryczne, drgawki, rzadziej objawy podwzgórzowe (hipertermia, somnolencja, wahania ciśnienia tętniczego i tętna, zaburzenia endokrynologiczne), zaburzenia ruchowe hiperkinetyczne z następującymi po nich hipokinetycznymi	anty-Hu (ANNA-1) anty-Ma anty-NMDA-R anty-CV2 (CRMP5)	SCLC (40–50%) nowotwory zarodkowe jądra i jajnika (20%) rak piersi (8%) grasiczak
60% przypadków LE ma tło paranowotworowe, zmiany są widoczne w sekwencjach FLAIR i T2 rezonansu magnetycznego			

Tabela 1. Cd.

Lokalizacja uszkodzeń (odsetek przypadków)	Przebieg kliniczny	Rodzaje autoprzeciwciał	Skojarzone nowotwory
<b>Szybko postępujący zespół mózdkowy (<i>rapidly progressive cerebellar syndrome</i>) [6, 7]</b>			
ośrodkowy układ nerwowy: komórki Purkiniego w mózdku	narastające w ciągu 3–6 miesięcy niezborność tułowia i kończyn, oczopląs, podwójne widzenie, dysfagia, dysartria, zawroty głowy, nudności	anty-Yo (PCA-1) anty-Tr (DNER) anty-VGCC anty-CV2 (CRMP-5) anty-PCA2 (MAP1B) anty-ANNA-3 anty-SOX1	rak piersi rak jajnika SCLC chłoniak Hodgkina
<b>Zespół opsoklonii-mioklonii (<i>paraneoplastic opsoclonus-myoclonus</i> – POM) [8]</b>			
ośrodkowy układ nerwowy: komórki Purkiniego w mózdku i jądro oliwki	szybkie, nieskoordynowane ruchy o dużej amplitudzie i częstotliwości w obrębie gałek ocznych (opsoklonie), głowy, tułowia, kończyn (mioklonie); towarzyszą im niezborność, zaburzenia zachowania; u dzieci występuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego	anty-Ri (ANNA-2) anty-Hu (ANNA-1)	neuroblastoma SCLC rak piersi nowotwory zarodkowe jąder i jajników
u dzieci 50% przypadków jest skojarzone z nowotworem (neuroblastoma), u dorosłych 60% (głównie SCLC)			
<b>Zespół miastyczny Lamberta-Eatona (<i>Lambert-Eaton miasthenic syndrome</i> – LEMS) [3]</b>			
obwodowy układ nerwowy: zaburzenie wydzielania acetylocholin w złączy nerwowo-mięśniowym	nużliwość i osłabienie siły mięśniowej, sztywność mięśni proksymalnych postępująca od kończyn dolnych do górnych; dodatkowo występują zaburzenia autonomiczne (impotencja, zaburzenia wydzielania śliny, zaparcia), w badaniu fizykalnym osłabienie odruchów ścięgniętych	anty-VGCCs anty-SOX1	SCLC (60%) rak prostaty rak szyjki macicy chłoniaki gruczolakoraki
w 50% LEMS ma tło paranowotworowe, występują odchylenia w badaniach elektrofizjologicznych			
<b>Podostra neuropatia czuciowa (<i>subacute sensory neuropaty</i> – SSN) [9]</b>			
obwodowy układ nerwowy: zwoje grzbietowe korzeni nerwów rdzeniowych, rzadziej zajęte są również motoneurony	początkowo ból i parestezje kończyn górnych, później dolnych, pseudoatetotyczne ruchy rąk, zaburzenia czucia głębokiego z niezbornością, osłabienie odruchów ścięgniętych	anty-Hu (ANNA-1) anty-CV2 (CRMP5) anty-amfifizyna	nowotwory płuc (70%) rak piersi nowotwory jajnika chłoniak Hodgkina mięśnaki
obniżenie lub brak potencjałów czuciowych w badaniach neurograficznych, zwykle zachowane przewodnictwo we włóknach ruchowych			
<b>Przewlekła rzekoma niedrożność żołądkowo-jelitowa (<i>gastrointestinal pseudo-obstruction, enteric neuropathy</i>) [10]</b>			
autonomiczny układ nerwowy: nerwy zewnętrzne jelit, splot Auerbacha, komórki Cajala	przewlekły ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, nudności, utrata masy ciała, zaburzenia połykania	anty-Hu (ANNA-1) anty-CV2 (CRMP5) anty- $\alpha$ -3 ACHR	SCLC grasiczak
w RTG cechy rozdęcia pętli jelitowych lub żołądka bez przeszkody anatomicznej			

kręgowo-mózg [14]. Powoduje to, że również w obrębie układu nerwowego dochodzi do propagacji kaskady zapalnej i penetracji leukocytów. Obserwuje się okołonaczyniowe nacieki z limfocytów B i T CD4+ oraz obecność komórek T CD8+ w przestrzeni śródmiąższowej. W efekcie u pacjenta występują objawy neurologiczne zależne od zajętego obszaru układu nerwowego, natomiast postęp choroby nowotworowej zostaje spowolniony. Guz rośnie wolniej i ma mniejszą skłonność do przerzutowania [7, 15]. Reakcja immunologiczna przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym wiąże się z postępującą, trwałą

utratą neuronów i ze złą odpowiedzią na leczenie. Główną rolę patogenetyczną odgrywają cytotoksyczne limfocyty T, których obfite nacieki stwierdzono w badaniach neuropatologicznych zajętych tkanek. Autoprzeciwciała obecne we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym mają znaczenie drugorzędne pod względem patogenezy, jednak są istotne w diagnostyce jako markery autoimmunizacji [6, 11]. Reakcja przeciwko antygenom błonowym ma odmienny przebieg. Są to często elementy białek receptorowych i kanałów jonowych uczestniczących w przekaźnictwie synaptycznym. Zaburzając

ich funkcje, przeciwciała odgrywają w tym przypadku istotną rolę patogenetyczną. Podwzgórze i inne elementy układu limbicznego to struktury szczególnie narażone na uszkodzenie w tym mechanizmie ze względu na obfitość i różnorodność podatnych białek. Gdy mamy do czynienia z reakcją przeciwko antygenom błonowym, rokowanie jest korzystniejsze, a odpowiedź na immunoterapię lepsza – z możliwym wycofywaniem się objawów neurologicznych [11, 16].

Dotychczas zidentyfikowano kilkadziesiąt rodzajów autoprzeciwciał, a ich obecność stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych neurologicznych zespołów paranowotworowych. Służą one jako markery specyficzne bardziej dla typu nowotworu niż określonego zespołu neurologicznego. U ok. 30% pacjentów wykrywa się więcej niż jeden typ autoprzeciwciał [17]. W 2021 r. eksperci podzielili je na przeciwciała wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka. Obecność przeciwciał z grupy wysokiego ryzyka w ponad 70% przypadków wiąże się z rozpoznaniem choroby nowotworowej (tab. 2). W przypadku przeciwciał pośredniego ryzyka prawdopodobieństwo jej występowania wynosi 30–70% (tab. 3) [3]. Stwierdzenie jedynie obecności autoprzeciwciał bez objawów neurologicznych nie ma istotnego znaczenia klinicznego i nie musi się wiązać z istnieniem choroby nowotworowej. Ocenia się, że u ok. 18–30% chorych z klinicznie potwierdzonym neurologicznym zespołem paranowotworowym nie są obecne żadne autoprzeciwciała [18]. W grupie pacjentów z wykrytymi autoprzeciwciałami najczęściej są to anty-Yo i anty-Hu [1]. Warto wspomnieć o roli autoprzeciwciał w określaniu rokowania i monitorowaniu skuteczności leczenia. Przykładowo – obecność przeciwciał anty-Yo w postępującym zwyrodnieniu mózdkowym wiąże się z pogorszeniem rokowania, a większość pacjentów w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia objawów pozostaje trwale niepełnosprawna [7]. Postulowano, że zanik autoprzeciwciał wskazuje na remisję choroby nowotworowej, jednak u części pacjentów są one wykrywane w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym mimo skutecznego leczenia [6]. Opisano też przypadki, gdy pojawienie się zaburzeń neurologicznych i nowych autoprzeciwciał było pierwszym objawem wznowy guza [19].

### Przebieg kliniczny i etapy diagnostyki

Ścieżka diagnostyczna pacjenta z podejrzeniem neurologicznego zespołu paranowotworowego

jest długa i wymaga podejścia wielospecjalistycznego. Kluczowe jest w takiej sytuacji samo wysunięcie podejrzenia współistnienia nowotworu. Nie jest to oczywiste wobec problemów z komunikacją między poszczególnymi poradniami specjalistycznymi, do których trafia pacjent, czy konieczności racjonalizacji kosztów. By ustalić pewne rozpoznanie, należy określić, z jakim zespołem neurologicznym mamy do czynienia, przeprowadzić diagnostykę różnicową, wykonać badania w kierunku autoprzeciwciał oraz stwierdzić obecność guza. Najczęściej (u 50–80% pacjentów) objawy neurologiczne są stwierdzane przed zlokalizowaniem zmiany (średnio 4–6 miesięcy). Zwykle są to nowotwory na wczesnym stadium zaawansowania, głównie płuc, piersi, jajnika, przewodu pokarmowego, prostaty oraz chłoniaki [1, 2]. Łącznie u ponad jednej trzeciej pacjentów z neurologicznym zespołem paranowotworowym, u których udało się potwierdzić obecność guza, rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca (*small cell lung cancer* – SCLC) [18].

Nie ma zestawienia objawów patognomonicznego dla neurologicznych zespołów paranowotworowych. W zależności od zajętego obszaru mogą one obejmować zmiany kognitywne i osobowościowe, zaburzenia motoryczne, nudności, drgawki i dysfunkcje nerwów czaszkowych. U jednej trzeciej pacjentów początkowe objawy dotyczą obwodowego układu nerwowego. Najczęściej jest to neuropatia czuciowa lub czuciowo-ruchowa o podostrym przebiegu [9, 18]. Najbardziej rozpowszechnionymi rozpoznaniami, gdy dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, są zapalenie układu limbicznego (30% przypadków), szybko postępujący zespół mózdkowy (28%) oraz zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (20%) [1].

Diagnostyka różnicowa tych stanów obejmuje czynniki infekcyjne, autoimmunologiczne, niedokrwienne, neurodegeneracyjne, toksyczne i metaboliczne. Do ich wykluczenia konieczne jest wykonanie badań obrazowych, neurofizjologicznych i analizy płynu mózgowo-rdzeniowego. W obrazowaniu struktury ośrodkowego układu nerwowego nie stwierdza się zwykle charakterystycznych zmian (wyjątkiem jest zapalenie układu limbicznego z hiperintensywnym sygnałem T2/FLAIR w przyśrodkowej części płatów skroniowych). Dopiero w późnym okresie choroby widoczna jest atrofia zajętych obszarów odzwierciedlająca masyną utratę neuronów [11]. U większości (ok. 59–93%) pacjentów występują odchylenia w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, m.in. zwiększone stężenie

białka, pleocytoza z przewagą limfocytów, podwyższone miano IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych. Są to zmiany niespecyficzne, występujące w różnych chorobach zapalnych, m.in. stwardnieniu

rozsiałym. Wykrycie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym jest bardziej prawdopodobne po przeprowadzeniu punkcji w pierwszych 3 miesiącach od początku objawów [30, 31].

**Tabela 2.** Autoprzeciwciała wysokiego ryzyka

Przeciwciało	Rodzaj antygenu [20]	Skojarzone nowotwory (odsetek przypadków)	Najczęstsze zespoły neurologiczne
anty-Ma1, anty-Ma2 [21]	antygen jądrowy neuronów	nowotwory jąder (40%) nowotwory płuc nowotwory przewodu pokarmowego	zapalenie układu limbicznego zapalenie pnia mózgu szybko postępujący zespół mózdkowy zespół międzymózgowiowy
anty-CV2 ( <i>collapsin response-mediator protein 5</i> – CRMP5) [22]	antygen cytoplazmatyczny, cytoplazma neuronów i oligodendrocytów mózdku, mostu i rdzenia kręgowego	SCLC (77%) grasiczak	neuropatia czuciowo-ruchowa i autonomiczna zespół miasteniczny Lamberta-Eatona szybko postępujący zespół mózdkowy
anty-Hu ( <i>antineuronal nuclear antibody-type 1</i> – ANNA-1) [23]	antygen jądrowy neuronów, w mniejszym stopniu ekspresja w cytoplazmie	SCLC (75%) NSCLC (10%) guzy neuroendokrynne neuroblastoma	podostra neuropatia czuciowa zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego zapalenie układu limbicznego szybko postępujący zespół mózdkowy przewlekła rzekoma niedrożność żołądkowo-jelitowa
anty-Ri ( <i>antineuronal nuclear antibody-type 2</i> – ANNA-2) [24]	antygen jądrowy neuronów, w mniejszym stopniu ekspresja w cytoplazmie	rak piersi (51%) nowotwory płuc (30%) nowotwory jajnika	zapalenie pnia mózgu zespół opsoklonii-mioklonii szybko postępujący zespół mózdkowy podostra neuropatia czuciowa
anty-Yo ( <i>Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1</i> – PCA-1)	antygen cytoplazmatyczny, cytoplazma komórek Purkiniego w mózdku	nowotwory jajnika (62%) rak piersi (26%) rak jajowodu nowotwory płuc	szybko postępujący zespół mózdkowy podostra neuropatia czuciowa
anty-SOX1 ( <i>antigliarial nuclear antibody</i> – AGNA) [25]	antygen jądrowy komórek gleju	SCLC	zespół miasteniczny Lamberta-Eatona szybko postępujący zespół mózdkowy podostra neuropatia czuciowa
anty-PCA2 ( <i>microtubule-associated protein 1B</i> – MAP1B)	antygen cytoplazmatyczny, cytoplazma komórek Purkiniego w mózdku	SCLC NSCLC rak piersi	podostra neuropatia czuciowa szybko postępujący zespół mózdkowy zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
anty-amfizyna [26]	antygen cytoplazmatyczny, pęcherzyki synaptyczne	SCLC rak piersi	podostra neuropatia czuciowa zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego zespół uogólnionej sztywności
anty-Tr ( <i>delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor</i> – DNER)	antygen cytoplazmatyczny, cytoplazma komórek Purkiniego	chłoniak Hodgkina	podostre zwyrodnienie mózdku
anty-KLHL11 ( <i>Kelch-like protein 11</i> ) [27]	antygen cytoplazmatyczny komórek pnia mózgu i jąder mózdku	nowotwory jąder i jajników	szybko postępujący zespół mózdkowy zapalenie pnia mózgu zespół opsoklonii-mioklonii

Tabela 3. Autoprzeciwciała pośredniego ryzyka

Przeciwciało	Rodzaj antygenu	Skojarzone nowotwory (odsetek przypadków)	Najczęstsze zespoły neurologiczne
anty-mGluR5 ( <i>metabotropic glutamate receptor type 5</i> )	antygen błonowy, receptor	chłoniak Hodgkina	zapalenie układu limbicznego
anty-AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)	antygen błonowy, receptor	SCLC grasiczak rak piersi	zapalenie układu limbicznego
anty-GABA <sub>B</sub> R ( <i>gamma-aminobutyric acid-b receptor</i> ) [28]	antygen błonowy, receptor	SCLC	zapalenie układu limbicznego
anty-CASPR 2 ( <i>contactin-associated protein-like 2</i> ) [28]	antygen błonowy, białko adhezyjne	grasiczak	zespół Morvana
anty-NMDAR ( <i>N-methyl-D-aspartate receptor</i> ) [29]	antygen błonowy, receptor	nowotwory jajnika (potworniak) guzy neuroendokrynne	autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał anty-NMDA
anty-P/Q VGCC ( <i>voltage-gated calcium channel</i> )	antygen błonowy, kanał wapniowy bramkowany napięciem w złączu nerwowo-mięśniowym	SCLC rak piersi nowotwory jajnika	szybko postępujący zespół mózdkowy zespół miasteniczny Lamberta- Eatona

U pacjentów z rozpoznaniem już nowotworem w diagnostyce różnicowej objawów neurologicznych trzeba uwzględnić obecność przerzutów w obrębie układu nerwowego, zespołów kompresji oraz działania niepożądane leków, m.in. metotreksatu, 5-fluorouracylu, busulfanu, arabinozydu cytozyny, cisplatyny, interferonów, interleukin. Pacjenci onkologiczni są też bardziej narażeni na występowanie powikłań infekcyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzeń elektrolitowych, m.in. hiponatremii, hipokalcemii [32].

### Rola lekarza rodzinnego

Efektywne rozpoznanie i leczenie zespołów paranowotworowych i powiązanych z nimi nowotworów wymaga holistycznego podejścia do pacjenta, co nie zawsze jest możliwe w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Dlatego zasadne jest zwrócenie uwagi na ten problem lekarzy rodzinnych jako potencjalnych inicjatorów diagnostyki onkologicznej u osób z objawami neurologicznymi. Według europejskich danych do wysunięcia podejrzenia nowotworu dochodzi w większości przypadków w ramach podstawowej opieki zdrowotnej [33]. U ok. 40% ogółu pacjentów onkologicznych objawy alarmowe występują tygodnie lub miesiące przed ostatecznym rozpoznaniem nowotworu [34]. Od 70% do 90% leczonych deklaruje, że przed postawieniem ostatecznej diagnozy odwiedziło lekarza

rodzinnego w związku z niepokojącymi ich objawami, które okazały się związane z rozwijającym się nowotworem [35]. U 62% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem lekarz rodzinny raportuje objawy pomocne w diagnostyce, a przy uwzględnieniu dodatkowych badań obrazowych i laboratoryjnych odsetek ten wzrasta do 78% [36].

Do przeprowadzenia diagnostyki onkologicznej u pacjenta z objawami neurologicznymi powinna skłonić analiza czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 50 lat, nałogi, uwarunkowania środowiskowe, obecność chorób autoimmunologicznych bądź nowotworowych u krewnych oraz przebieg kliniczny zespołu neurologicznego (częściej ostry lub podostry i wieloogniskowy) [15, 18]. Ważne są więc ukierunkowany wywiad lekarski i badanie fizykalne. Warto zwrócić uwagę na obecność takich objawów, jak przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka, limfadenopatia, zaburzenia rytmu wypróżnień, przewlekły kaszel, krew w stolcu. W warunkach opieki zdrowotnej w Polsce możliwości, jakimi dysponuje lekarz rodzinny w ramach puli świadczeń gwarantowanych, są ograniczone. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym diagnostykę jest fakt, że nowotwory w przebiegu zespołów paranowotworowych znajdują się najczęściej we wczesnych stadiach zaawansowania, gdy guzy są trudne do uwidocznienia [18]. Z tych względów wstępne badania nie powinny opóźniać diagnostyki specja-

listycznej. Równolegle z włączeniem pacjenta do systemu diagnostyki i leczenia onkologicznego (karta DiLO) w ramach podstawowej opieki zdrowotnej można wykonać RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, morfologię z rozmazem. U kobiet warto zalecić mammografię i USG przezpochwowe, u mężczyzn badanie PSA i USG jąder. Na dalszym etapie konieczna jest także tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W początkowej ocenie 50–60% nowotworów może pozostać niewykrytych, prawdopodobnie ze względu na zbyt małą wielkość zmian [23]. Jeśli wyniki powyższych badań są negatywne, istnieją wskazania do wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy. Wykazano, że u 39% pacjentów udaje się wykryć nowotwór za pomocą PET, gdy inne metody zawiodły. U pacjentek ze zwyrodnieniem mózdkowym, obecnością przeciwciał anti-Yo (PCA-1) i ujemnym wynikiem mammografii rekomendowana jest laparotomia zwiadowcza jako ostatnia linia diagnostyki potencjalnego nowotworu jajnika, gdy pozostałe metody nie wykazały obecności guza [6].

Dużą wartość diagnostyczną w poszukiwaniu choroby nowotworowej ma oznaczenie panelu auto-przeciwciał, gdyż często określony ich typ bądź zestawienie może naprowadzić na rodzaj nowotworu. Dla przykładu – współwystępowanie przeciwciał ANNA-2 i anti-amfifizyna jest zwykle skojarzone z rakiem piersi, a gdy oprócz nich obecne są ANNA-1, PCA-2 lub CRMP-5, czułość w wykrywaniu raka płuca wynosi 90% [17]. Warto badać obecność auto-przeciwciał jednocześnie w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, gdyż niekiedy dochodzi do ich wewnątrzoponowej syntezy. Mimo negatywnego wyniku we krwi stwierdza się wtedy obecność przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym [15].

Łącznie u ok. 80% pacjentów z neurologicznym zespołem paranowotworowym udaje się wykryć nowotwór już w ramach pierwszorazowej diagnostyki onkologicznej [31]. Jeżeli u chorego z fenotypem wysokiego ryzyka i przeciwciałami wysokiego ryzyka nie zlokalizowano zmiany, zaleca się powtarzanie badań kontrolnych co 4–6 miesięcy w okresie do 2 lat od rozpoznania zespołu neurologicznego. U pacjentów z fenotypem wysokiego ryzyka i przeciwciałami pośredniego ryzyka, którzy mają dodatkowe czynniki obciążające (wiek powyżej 50 lat, palenie wyrobów tytoniowych), powinno się postępować podobnie. U pozostałych pacjentów jednorazowe badania w momencie

rozpoznania zespołu neurologicznego wydają się wystarczające [3].

W okresie wzmożonego nadzoru onkologicznego wymagane są stały kontakt i dobra współpraca z pacjentem. Świadomość ryzyka podłoża nowotworowego choroby jest czynnikiem obciążającym psychicznie i może sprzyjać rozwojowi zespołu stresu potraumatycznego lub zaburzeń depresyjnych. Postęp objawów neurologicznych pociąga za sobą ograniczenie sprawności pacjenta i wykluczenie z dotychczasowej roli społecznej. Chory wymaga w tym okresie wsparcia emocjonalnego, informacyjnego, instrumentalnego, a czasem także materialnego [37]. Częściowo te potrzeby mogą być realizowane przez lekarza rodzinnego, m.in. poprzez zaopatrzenie w wyroby medyczne czy ułatwienie kontaktu z instytucjami pomocowymi. W trakcie ustalania planu postępowania nie powinno się zapominać o członkach rodziny pacjenta, którzy także muszą się odnaleźć w nowej sytuacji. Właściwe przeszkolenie dotyczące pielęgnacji czy omówienie zachowania w razie wystąpienia określonych objawów pomoże zmniejszyć stres u bliskich chorego i podnieść poziom opieki.

### Kryteria diagnostyczne

W stanowisku ekspertów opublikowanym w 2021 r. przedstawiono skalę punktową pewności diagnostycznej (tab. 4) opartą na trzech głównych czynnikach: fenotypie zespołu neurologicznego, obecności auto-przeciwciał i wykryciu nowotworu. Wyjątek stanowi zespół opsoklonii-mioklonii skojarzony z neuroblastoma lub SCLC, w którym stwierdzenie specyficznych przeciwciał nie jest konieczne. Z kryteriów diagnostycznych wykluczono kilka zespołów klinicznych pojawiających się w skojarzeniu z nowotworami, m.in. miopatie zapalne (zespół skórno-mięśniowy i wielomięśniowy), miastenię, polineuropatie skojarzone z gammopatiami monoklonalnymi, retinopatię paranowotworową, zapalenie nerwu wzrokowego i zaburzenia przedsiolkowo-ślimakowe. Zespoły te mają własne, dobrze określone wytyczne dotyczące rozpoznawania [3].

### Leczenie

Podstawą leczenia neurologicznych zespołów paranowotworowych jest terapia onkologiczna umożliwiająca usunięcie źródła stymulacji antygenowej. Doprowadza to niekiedy do stabilizacji objawów neurologicznych bądź ich wycofania [11, 19]. Czas rozpoznania odgrywa istotną rolę, każde opóźnienie może prowadzić do szybkiej progresji i nieodwracal-

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne neurologicznych zespołów paranowotworowych (PNS-Care Score) [3]

Kryterium	Punktacja (pkt)
<b>Zespół kliniczny</b>	
wysokiego ryzyka	3
pośredniego ryzyka	2
fenotyp bez ustalonego epidemiologicznego skojarzenia z nowotworem	0
<b>Przeciwciała</b>	
wysokiego ryzyka (> 70%)	3
pośredniego ryzyka (30–70%)	2
niskiego ryzyka (< 30%)	0
<b>Nowotwór</b>	
nowotwór spójny ze znanym fenotypem zespołu neurologicznego i przeciwciałami (jeśli są obecne) lub niespójny, ale ze stwierdzoną ekspresją antygenów, wobec którego wykryto przeciwciała	4
nie odnaleziono nowotworu lub nie jest on spójny z fenotypem zespołu neurologicznego, badania < 2 lat	1
nie odnaleziono nowotworu, badania ≥ 2 lata	0
<b>Interpretacja wyniku</b>	<b>Suma punktów</b>
rozpoznanie pewne	≥ 8
rozpoznanie prawdopodobne	6–7
rozpoznanie możliwe	4–5
wykluczono neurologiczny zespół paranowotworowy	≤ 3

nych zmian w układzie nerwowym. Analiza przypadków 15 pacjentów z szybko postępującym zespołem mózgowym wykazała, że najlepsze efekty osiągnięto, kiedy rozpoczęto leczenie do miesiąca od wystąpienia pierwszych objawów. Z kolei włączenie immunoterapii po ponad 6 miesiącach od początku choroby nie przynosiło efektów [38].

Pozostałe metody to stosowanie w pierwszej linii leczenia kortykosteroidów, dożylnych preparatów immunoglobulin (*intravenous immunoglobulines* – IVIG) i plazmaferezy. W dalszej kolejności rozważa się włączenie leków immunosupresyjnych (m.in. cyklosporyna, azatiopryna, cyklofosfamid) i przeciwciał monoklonalnych (rytuksymab). W niektórych przypadkach korzyści zapewniają też inne grupy leków. Amifamprydyna, która blokuje zależne od napięcia kanały potasowe, jest stosowana w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona. Leki antydopaminergiczne, np. rezerpina, tetrabenazyna, mają udział w redukcji objawów hiperkinetycznych. Domięśniowe iniekcje toksyny botulinowej mogą być użyteczne w leczeniu sztywności mięśniowej, podobnie jak baklofen, benzodiazepiny, lewodopa, gabapentyna [31]. W razie występowania napadów drgawek stosowane są leki przeciwpadaczkowe według ogólnych zaleceń.

Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące wiąże się z ryzykiem progresji choroby nowotworowej i powinno być stosowane ostrożnie, najlepiej

we wczesnych stadiach choroby, gdy korzyści terapeutyczne są największe. Nie doniesiono jednak o przypadkach, w których podczas leczenia immunosupresyjnego neurologicznego zespołu paranowotworowego doszłoby do drastycznej progresji nowotworu [39].

Diagnoza zespołu paranowotworowego może istotnie zmienić rokowanie pacjenta. Daje możliwość szybszego ustalenia rozpoznania i włączenia celowanego leczenia. Przeżycie pacjentów znacznie się poprawiło w ostatnich latach, głównie dzięki postępom w leczeniu onkologicznym, gdyż właśnie czynnik nowotworowy determinuje czas przeżycia chorych [18]. Nadal jednak to nowotwory pozostają główną przyczyną śmierci pacjentów z neurologicznymi zespołami paranowotworowymi. Z drugiej strony objawy ze strony układu nerwowego same w sobie stanowią poważnie obciążenie. Zwykle narastają szybko i gwałtownie oraz istotnie obniżają jakość życia chorego, często prowadząc do niepełnosprawności [11, 18].

Po ustaleniu ostatecznego rozpoznania lekarz rodzinny pozostaje w zespole terapeutycznym, koordynuje opiekę nad chorym i monitoruje efekty leczenia. Dzięki długoterminowej współpracy z pacjentem odgrywa ważną rolę w ułatwianiu decyzji terapeutycznych i zapewnianiu wsparcia psychicznego [40]. Podejście skoncentrowane na pacjencie ma szczególne znaczenie w przypadkach, gdy ro-



kowanie jest niepomyślne lub wiąże się z trwałym ograniczeniem sprawności chorego.

### Terapia inhibitorami punktów kontrolnych

Ważną opcją terapeutyczną w przypadku coraz większej grupy nowotworów stały się inhibitory punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors* – ICI). Należą do nich przeciwciała monoklonalne blokujące antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) (ipilimumab) oraz hamujące interakcję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) z jego ligandem (m.in. pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab). Punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej pozwalają komórkom nowotworu na ucieczkę spod nadzoru immunologicznego, wprowadzając limfocyty T w anergię. Mogą utrudniać aktywację i proliferację limfocytów T w obrębie węzłów chłonnych, produkcję cytokin prozapalnych oraz reakcję cytotoksyczną w środowisku rozwoju guza. Poprzez wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom punktów kontrolnych możliwe jest pobudzenie limfocytów T do eliminacji komórek nowotworowych. W opisanym procesie można znaleźć analogię do patomechanizmu rozwoju neurologicznych zespołów paranowotworowych. Wywołuje to obawy, że po zastosowaniu ICI może dochodzić do reakcji krzyżowej z tkankami prawidłowymi i rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym. Dotychczas oceniono częstość występowania objawów neurologicznych o umiarkowanej bądź dużej ciężkości u pacjentów leczonych ICI na < 1% przypadków. Stanowią one duże wyzwanie z uwagi na konieczność przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej i są wskazaniem do przerwania terapii ICI [12]. Prawdopodobnie w przyszłości ze względu na coraz powszechniejsze wykorzystanie ICI w terapii nowotworów wzrośnie częstość występowania objawów neurologicznych jako powikłań leczenia.

### Podsumowanie

Głównym celem pracy jest zwiększenie świadomości lekarzy rodzinnych w zakresie rozpoznawania neurologicznych zespołów paranowotworowych. Są to rzadkie schorzenia, a nieuwzględnienie ich w diagnostyce różnicowej może mieć katastrofalne skutki dla chorego. Czas diagnozy neurologicznych zespołów paranowotworowych jest kluczowy dla poprawy przeżywalności pacjentów i zapewnienia im możliwie dobrej jakości życia. Raportowanie nowych przypadków pozwoli na lepsze poznanie

aspektów patogenetycznych tych chorób i w efekcie dalszą optymalizację zaleceń leczniczych. Coraz powszechniejsze stosowanie immunoterapii u pacjentów onkologicznych wymaga uwrażliwienia lekarzy na możliwość pojawienia się objawów neurologicznych i konieczność monitorowania stanu chorego pod tym kątem.

### Piśmiennictwo

1. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol* 2020; 267: 26-35.
2. Lorusso L, Precone V, Ferrari D i wsp. Paraneoplastic neurological syndromes: study of prevalence in a province of the Lombardy region, Italy. *J Clin Med* 2020; 9: 3105.
3. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S i wsp. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1014.
4. Tirthani E, Said MS, Smith RG i wsp. Paraneoplastic Encephalomyelitis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022; s. 19.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R i wsp. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
6. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 655-663.
7. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F i wsp. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55: 713-715.
8. Dołgan A, Gruna-Ożarowska A, Koszewicz M i wsp. Kliniczna charakterystyka zespołu opsoklonie-mioklonie u dzieci i dorosłych – opis dwóch przypadków. *Pol Prz Neurol* 2012; 8: 38-42.
9. Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. W: *Handbook of Clinical Neurology*, t. 115. Elsevier 2013; 713-726.
10. Lorusso L, Hart IK, Ferrari D i wsp. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 162-168.
11. Berzero G, Psimaras D. Neurological paraneoplastic syndromes: an update. *Curr Opin Oncol* 2018; 30: 359-367.
12. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 535-548.
13. Wardill HR, Mander KA, Van Sebillie JZA i wsp. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer* 2016; 139: 2635-2645.
14. Michalak S, Kalinowska-Lyszczarz A, Rybacka-Mossakowska J i wsp. The associations between serum vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor and interleukin 4 with the markers of blood-brain barrier breakdown in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neural Transm* 2019; 126: 149-158.
15. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: a practical approach. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: 6-12.
16. Joubert B, Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1848 (10 Pt B): 2665-2676.

17. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 715-719.
18. Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330-335.
19. de Beukelaar JW, Smitt PAS. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006; 11: 292-305.
20. Godelaine J, Bossuyt X, Poesen K. The clinical significance of atypical indirect immunofluorescence patterns on primate cerebellum in paraneoplastic antibody screening. *Auto Immun Highlights* 2019; 10: 6.
21. Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D i wsp. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia (Engl Ed)* 2018; 33: 18-27.
22. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE i wsp. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49: 146-154.
23. Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P i wsp. Association of small cell lung cancer and the anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1513-1517.
24. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003; 53: 580-587.
25. Li C, Wang X, Sun L i wsp. Anti-SOX1 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome presenting with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung cancer: a case report. *Thorac Cancer* 2020; 11: 465-469.
26. Antoine JC, Absi L, Honnorat J i wsp. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 172-177.
27. Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegui A i wsp. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e666.
28. Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP i wsp. Anti-LGI1, anti-GABABR, and anti-CASPR2 encephalitis in Asia: a systematic review. *Brain Behav* 2020; 10: e01793.
29. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN i wsp. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Adv Pharmacol* 2018; 82: 235-260.
30. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C; PNS Euronetwork. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 42-45.
31. Chirra M, Marsili L, Gallerini S i wsp. Paraneoplastic movement disorders: phenomenology, diagnosis, and treatment. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 14-23.
32. Gonzalez Castro LN, Milligan TA. Seizures in patients with cancer. *Cancer* 2020; 126: 1379-1389.
33. Demagny L, Holtedahl K, Bachimont J i wsp. General practitioners' role in cancer care: a French-Norwegian study. *BMC Res Notes* 2009; 2: 200.
34. Ingebrigtsen SG, Scheel BI, Hart B i wsp. Frequency of 'warning signs of cancer' in Norwegian general practice, with prospective recording of subsequent cancer. *Fam Pract* 2013; 30: 153-160.
35. Allgar VL, Neal RD. General practitioners' management of cancer in England: secondary analysis of data from the National Survey of NHS Patients – Cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14: 409-416.
36. Scheel BI, Holtedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scand J Prim Health Care* 2015; 33: 170-177.
37. Gapik L, Kosmala J. Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek. *Seksuol Pol* 2004; 2: 25-29.
38. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S i wsp. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2003; 63: 187-190.
39. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-1554.
40. Engler J, Kone I, Holmberg C. Oncologists' views on the importance of general practitioners for cancer patients: a qualitative interview study from Germany. *Fam Pract* 2017; 34: 730-734.

#### Adres do korespondencji:

Justyna E. Szlachetowska-Tomaszek  
 Poradnia Lekarza Rodzinnego  
 NZOZ „Ubezpieczalnia” sp. z o.o.  
 ul. H. Sienkiewicza 8  
 43-502 Czechowice-Dziedzice  
 e-mail: justynaszlachetowska@gmail.com