

## Paraneoplastiline sündroom. Haigusjuhtude kirjeldus

Anne Perli<sup>1</sup>, Meeli Glükmann<sup>2</sup>, Mare Suigom<sup>2</sup>, Tõnu Vanakesa<sup>3</sup> – Põhja-Eesti Regionaalhaigla <sup>1</sup>neuroloogiakeskus, <sup>2</sup>immunoloogia laboratoorium, <sup>3</sup>Hiiu korpus

**Paraneoplastiline sündroom (PNS) on kasvaja indutseeritud immunoloogiline reaktsioon, mis algselt kujutab organismi kaitsemehhanismi kasvaja vastu, kuid mis tabab n-õ ekslikult närvisüsteemi rakke. Neuroloogide koostöö immunoloogidega onkoloogia vallas on uus valdkond meditsiinis. 2002. aastal asutati PNSEuronet, organisatsioon, mis registreerib, uurib ja analüüsib paraneoplastilisi sündroome Euroopa Liidus, tehes ühtlasi koostööd kogu maailma selle ala spetsialistidega. Ka Eesti arstidel on nüüdsest võimalik avardada oma diagnostikat selles valdkonnas. Artiklis käsitletakse kolme paraneoplastilise sündroomi juhtu.**

Paraneoplastilise sündroomi poolt põhjustatud neuroloogiline sümptomaatika ei ole seotud kasvaja metastaseerumisega, mehaanilise survega ega üldise intoksikatsiooniga. PNS võib kahjustada närvisüsteemi mis tahes osa (pea- või seljaaju, perifeersed närvid, lihased või neuromuskulaarse ülekande sünapts). Kuna tegemist on võimsa immuunreaktsiooniga kasvaja vastu, siis umbes 2/3-l juhtudest on kasvaja piirdunud ja metastaseerumata (1). Sellest järeldub, et neuroloogiline, kuid patogeneetiliselt immunoloogiline haigus võib eelneka kasvaja diagnoosile aastaid, isegi 2–5 aastat.

Paraneoplastilised sündroomid jagunevad klassikalisteks, mis esinevad sagedamini ja on suure tõenäosusega seotud pahaloomulise kasvajaga, ning mitteklassikalisteks, mis tulevad ette ka muudel ja idiopaatilistel põhjustel (2).

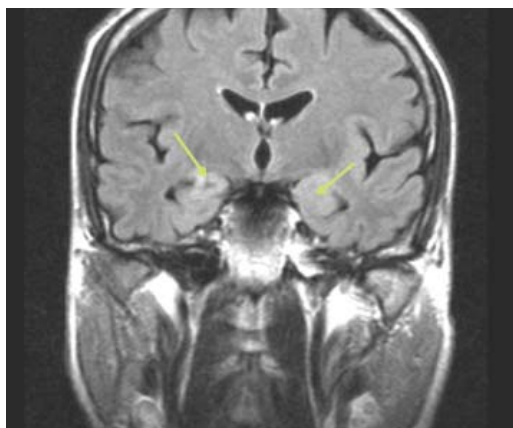
Antikehad omakorda jagunevad karakterseteks (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-amphiphysin), mis on peaaegu alati maligniteediga seotud, ning mittekarakterseiks, mis võivad, kuid ei tarvitse olla kasvajaga seotud. Sellist antikeha ei saa käsitleda kui spetsiifilist, väga tundlikku kindla tuumori markerit – kasvajakas võivad indutseerida erinevaid sündroome sama antikeha baasil, kuid just antikeha annab viite kasvaja võimaliku lokaliseerimise suhtes. PNSEuronet on formuleerinud kindla (*definite*) ja tõenäolise (*probable*) PNSi kriteeriumid esmalt aastal 2004 ning täiendatud aastal 2006 (2).

### Haigusjuht 1

60aastane, seni täiesti terve mees haigestus segasuseisundiga 2004. a detsembris – abikaasa leidis ta desorienteerituna segipaisatud korterist. Järgrõhku paari nädala jooksul oli abikaasa veel kahe üldise generaliseeritud epileptilise hoo tunnustajaks. Sellest ajast peale hakkas mäluhäire kiiresti progresseeruma: mees ei tulnud toime igapäevase tegevusega, kaotas oma isiklike esemeid, eksis tänaval ega suutnud leida oma kodumaja. Ehkki tema üldkehaline seisund oli igati hea, toodi ta abikaasa nõudmisel üle uuringuteks PERHi Mustamäe haiglasse.

Saabudes oli patsient heas üldseisundis, kõne ladvus. Normotoonik. On olnud mõõdukas suitsetaja, tarvitades kuni 1/2 pakki sigarette päevas, alkoholi ei tarvita. Kõnnak iseärasusteta. Koordineerimine, tundlikkus ja kõõlusrefleksid olid sümmeetrilised. Mees oli aga täiesti desorienteeritud ajas, kohas ja situatsioonis, kergelt ärev, kuid ilma veenvate hallutsinatsioonideta. Prevaleeris ilmne lühimäluhäire, patsient ei suutnud fikseerida oma mälu vähimaidki jooksva elu sündmusi. Vaimse seisundi miniuuring (MMT, *mini-mental test*) oli 14/30.

Uuringud: SR 4 mm/t. Verepilt, uriin, biokeemilised näitajad, kilpnäärme hormoonid, samuti B<sub>12</sub>-vitamiini ja foolhappe kontsentratsioon olid normi piires. Arvestati kroonilise infektsiooni võimalust, kuid HIV, borrelioos, süüfilise sõeltestid RPR ja TPHA olid negatiivsed seerumis ja liikvoris. PSA (prostata-spetsiifiline antigeen) oli 0,4 ng/ml (normis kuni 4).



**Joonis 1.** 60aastane mees limbilise entsefaliidiga. MRT-uuring FLAIR-režiimis koronaaltasapinnas: temporomesiaalsete piirkondade asümmeetriline hüperintensiivsus.



**Joonis 2.** 60aastane mees limbilise entsefaliidiga. KT-uuring rindkerest: paremas kopsuväratis on 2 suurenenud lümfisõlme.

Liikvor: tsütoos 3, valk 0,75 g/l (normis kuni 0,65), glükoos ja kloriidid normi piires.

KT-uuring peaaugust patsiendi saabudes oli koldeliste muutusteta, röntgenipilt kopsudest iseärasusteta. EEGs esines tugevasti muutunud aju bioelektriline aktiivsus difuusete aeglase delta-lainetega, kuid ilma koldelise epileptilise avalduseta. Leid sobis mürgitusele või entsefaliidile.

Antineuronaalsete antikehade uuringul (anti-Yo, anti-Hu ja anti-Ri) oli **anti-Hu selgesti positiivne nii seerumis kui ka liikvoris.**

MRT-uuringul peaaugust ilmestus asümmeetriline hüperintensiivse signaaliga ala bilateraalset temporomesiaalses piirkonnas T2-režiimis ja eriti FLAIR-režiimis (vt jn 1).

Arvestades alaägedat dementsust, EEG ja MRT leidu, diagnoositi limbilist entsefaliiti (LE). Selle sündroomi ja anti-Hu antikeha kombinatsioon viitab loogiliselt eelkõige kopsukasvajale. KT-uuringul kopsudest leiti paremal pool mediastiinumi lähedal kaks suurenenud lümfisõlme (vt jn 2).

Onkoloogid tegid bronhoskoopia. Biopsia alusel leidis kinnitust kopsu väikerakuline vähk. Patsient allutati kiiritusravile maksimaalses doosis, samuti tegi ta läbi 2 keemiaravi kuuri. 5 kuu möödudes oli patsiendil taastunud rahuldav enesega toimetulek, samuti arusaam ajast, kohast ja tema ümber toimuvast. Umbes 5–6 kuu sündmuste kohta

oli täielik amneesia. Praegu on MMT 30/30. Tal on olnud mõned üldised epilepsiahood, mille tõttu saab ta antikonvulsivset ravi timoniiliga, ning aegajalt esineb kõhupuhitust ja ebamugavustunnet pärast sööki (kiiritusjärgne gastriit).

**Arutelu.** Patsiendil diagnoositi limbilist entsefaliiti, mis kuulub klassikaliste PNSide juurde. Kliiniline pilt oli küllaltki tüüpiline (alaäge dementsus prevaaleriva lühimäluhäirega, epileptiline sündroom ja difuuselt häiritud aeglase lainetega muster EEGs). MRT leid temporomesiaalse asümmeetrilise signaalintensiivsuse tõusuga on patognoomiline LE-le, kuid ka ilma selle leiuta, vähemasti esmakordsel uuringul poleks välistatud limbilise entsefaliidi diagnoos. LE võib olla seotud järgmiste antikehadega: anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2 ja anti-VGKC. Ka kasvajaspetsiifilise ravi rakendamisel on prognoos raskesti ennustatav. Dramaatiliselt edukat paranemist on kirjeldatud pigem anti-Ma2 entsefaliidi (*testis*'e kasvaja) kui anti-Hu (enamasti kopsukasvaja) korral (3). Kui aga seisund stabiliseerub või oluliselt paraneb, võib patsient elada aastaid, kuid suurema tõenäosusega võib surra pigem neuroloogilise tüsistuse kui põhihaiguse tõttu (4).

## Haigusjuht 2

62aastane naine hospitaliseeriti 03.05.2005 Mustamäe haiglasse umbes 2 nädalat tagasi tekkinud ja kiirelt süvenenud ikteruse tõttu.

Uuringud ja analüüsid: verepilt iseärasusteta. SRi pole määratud. Ultraheliuuring kõhukoopa-elundeist näitas väljendunud kolestaasi ja viitas võimalikule mehaanilisele takistusele *papilla Vateri* piirkonnas. KT-uuring kinnitas pehmekeelist väljavõlvuvust ühissapijuha lõpuosas. Patsienti opereeriti samal päeval. Üllatuslikult histoloogiline uuring ei kinnitanud kasvaja diagnoosi, kuid raviarsti diagnoos väljakirjutamisel oli *carcinoma papillae Vateri* C24.1.

Teine hospitaliseerimine oli mai lõpul. Vereanalüüsid: SR 82 mm/t. Bilirubiin 37 µmol/l (nähtav ikterus puudus). Korduv KT-uuring kõhukoopa-elundeist 23.05: püsib mõõdukas maksasisene kolestaas. Sapitee sein kergelt paksenenud. Pankreas normaalse kuju ja struktuuriga, kuid selle juha sein paksenenud. Suurenenud lümfisõlmi ei ole. Patsiendile tehti korduv radikaalne operatsioon pankrease ja duodeenumi reseksiooniga ning rajati anastomoosid kõhunäärme ja ühissapijuha vahel. Histoloogiline leid: *adenocarcinoma tubulare papillae Vateri*. Patsient lubati koju heas seisundis.

Kolmas hospitaliseerimine kirurgiaosakonda oli augustis 2005. Juba eelneva 2 nädala jooksul oli patsient aeg-ajalt oksendanud, lisaks kaebas ta kahelinägemist ja subjektiivset reielihaste nõrkust. Uuringud (gastroskopia ja ultraheliuuring) ei kinnitanud mingit tuumori taaskasvu. Mehaaniline ikterus oli täielikult lahenenud, bilirubiin vähenenud, olles 11,8 µmol/l. Kasvajamarker Ca 19-9 47,9 U/l (normis alla 37). Kuna esines ka mõõdukas hüpertensioon 160/100 mm Hg, siis rakendas sisearst antihüpertensiivset ravi (ramipriil). Järgmise 2 nädala jooksul hakkas seisund küllaltki rapiidselt halvenema. Lisaks diploopiale arenes spontaanne vertikaalne nüstagm ja bulbuste liikuvuse häire (suutis silmi liigutada vaid ülesalla, kuid mitte külgedele). Lisandusid öised hallutsinatsioonid. Mõne päeva jooksul kujunes dementsus (MMT 24/30) prevaleerivalt lühimäluhäirega. Süvenes reielihaste proksimaalne nõrkus, juhtetüüpi tundlikkusehäire astsendeerus Th 3.–4. segmendini ja patsient jäi mõne päeva jooksul täiesti dementseks voodihaigeks.

Neuroloogi arvamus: Wernicke entsefalopaatiat? (abikaasa oli alkoholi tarvitamist eitanud). Paraneoplastiline sündroom?

Liikvori leid oli normis: valk 0,49 g/l ja tsütoos 0,3. Paraneoplastilised anti kehad (Yo, Hu, Ri) liikvoris ja seerumis olid negatiivsed.

KT- ja MRT-uuringud peaaugust olid koldelise muutuseteta. Ei esinenud ka ajukelmete patoloogilist kontrasteerumist, mis võinuks viidata kasvajakude külville ajukelmetel. Teadvushäire süvenes, lisandus hingamisraskus ja hüpotoonia. Patsient suri 3 nädalat pärast haiglasse saabumist. Lahangul ei sedastatud metastaase, suurenenud lümfisõlmi kõhuõõnes ega tuumorirakkude külvi ajukelmetel.

**Arutelu.** Patsiendil oli tegemist paraneoplastilise entsefalomüeliidiga (PEM) – see on PNS, mille puhul esineb kahe või enama anatoomilise piirkonna üheaegne tabandumine ja enam-vähem võrdsel määral (2, 4). Kliiniliselt esinesid sellel patsiendil nii ajutüve kahjustuse (okulaarsed sümptomid) kui ka limbilise entsefaliidi tunnused (segasus, hallutsinatsioonid, kiirelt kujunev dementsus), samuti düsaautoomia nähud (ortostaatiline hüpotensioon) ning müeliitiline sündroom pareeside ja juhtetüüpi tundlikkusehäirega. Liikvori ja MRT leid osutus negatiivseks, kuid tuleb arvestada, et esmasel uuringul võib piltidiagnostiline uuring anda positiivse vastuse ca 70%-l juhtudest (5). PEM on tüüpilisel juhul seotud anti-Hu või anti-CV2 antikehadega (2, 4, 5), kuid võib ka olla antikeha-negatiivne ja selle puudumine ei kõnele PNS diagnoosi vastu. Kriteeriumide alusel (2, 5, 6) on tegemist kindla PNSiga (*definite PNS*), arvestades teadaolevat kasvajat, tüüpilist kliinilist sündroomi ja kasvaja manifestatsiooni puudumist lahangu andmetel (2). PEM prognoos on halvim kõigi PNSide seas – neuroloogiline sündroom progresseerub rapiidselt ja viib enamasti kiiresti letaalse lõppeni, kuid võib ka mõnevõrra stabiliseeruda kortikoidravi ja intravenoosete immuunglobuliinide toimele (2, 4).

### Haigusjuht 3

Senini hea tervisega 64aastane täidlane, õitsva välimusega naine haigestus 2006. a septembri alguses ägedate difuussete seljavaludega, mille

põhjuseks ta oletas tuuletõmbust aiatöö ajal. Hiljem valud koondusid piinava vöökujulise rõngana alumises rinnaosas, valud ägenesid eriti öösiti. Peatselt oli patsient hakanud tunnetama surinaid jalgades, mõnevõrra ka kätes, lisandus tasakaaluhäire ja kohmakas kõnnak. Patsient hospitaliseeriti PERHi neuroloogiaosakonda teisest haiglast ca 3–4 nädalat pärast haigestumise algust.

Neuroloogiline leid oli järgmine: esines tetraparees jalgades rohkem kui kätes mõõduka jõu langusega (4–5 palli). Patsient suutis pigistada kätega jõuliselt, tõusta kandadele ja varvastele, kuid prevaleeris nõrkus proksimaalsetes reielihastes. Jalgadel esinesid põlvikukujulised ja kätel pikkade kinnaste kujulised hüpalgeesiad, vibratsioonitundlikkus puudus kuni põlvedeni täiesti. Varvaste asendi määramisel aeg-ajalt eksis. Sõrme-nina katsu teostas kohmakalt, sihtmärgi lähedal vallandus intentsionaalset treemorit meenutav värin. Seisis harkisjalu, kaldus külgedele. Vaatamata suhtelisel tagasihoidlikule objektiivsele nõrkusele suutis vaevu abiaparaadi abil liikuda. Kõõlusrefleksid jalgadel puudusid, kätel olid väga madalad. Kliinilises leius ilmnes selge asümmeetria – vasak kehapool oli märksa tugevamini kahjustatud.

Esmased uuringud: SR 26 mm/t; leukotsüüte  $6,2 \times 10^9/l$ , hemoglobiin 13,3 g/l, hematokrit 0,409, MCV 83,8, trombotsüüte  $259 \times 10^9/l$ , verepilt iseärasusteta. CRV 8 mg/l. Elektrolüüdid, maksafunktsiooni näitajad, uurea ja kreatiniin, TSH, FT4, B<sub>12</sub>-vitamiin ja foolhape seerumis olid normi piirides. *Borrelia Burgdorferii* IgM ja IgG olid veres ja liikvoris negatiivsed. Kopsude röntgenipilt oli iseärasusteta.

Liikvor I (28.09): valk 0,86 g/l (normis kuni 0,65); glükoos 3,61 mmol/l; laktaat 1,16 mmol/l; rakke 5,6 /l. Liikvor II: valk 1,12 g/l; tsütoos 16; sellest lümfotsüüte 92%.

ENMG 29.09: esines asümmeetrilise haaratusega eelkõige sensoorsete närvide kahjustus, enam vasemal; F-lained ei vallandu. Motoorsed närvid olid normaalse juhtekiirusega.

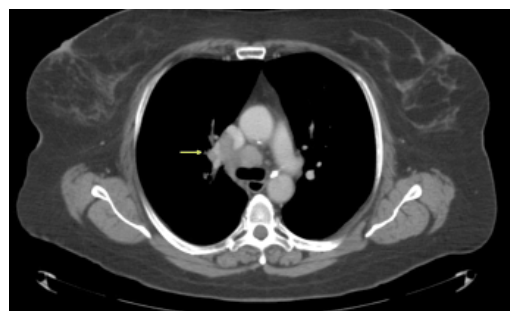
Patsiendil diagnoositi Guillaini-Barré sündroomi (GBS) ja alustati ravi intravenoosse immuunglobuliini

niga klassikalise raviskeemi (Octagam 0,4 g/kg 24 t) kohaselt viiel järjestikusel päeval. Sellele vaatamata näitas haigus ilmset süvenemistendentsi: valud püsisid dramaatilise ägedusega, käed muutusid äärmiselt kohmakaks, mistõttu patsient hakkas asju maha pillama ja jäi täiesti abituks voodihaigeks.

Mitte ainult ravi ebaefektiivsus, vaid ka muud asjaolud sundisid esialgses diagnoosis kahtlema. GBS on kiiresti tekkiva, lõtvade, küllaltki sümmeetriliste halvatusetega sündroom, äge demüeliniseeriv neuropaatia, mis tavaliselt stabiliseerub mingil kindlal tasemel 2–3 nädala jooksul. Ka korduv ENMG ei kinnitanud sellel haigel närvikahjustuse demüeliniseerivat iseloomu motoorsete närvide juhtekiiruste vähenemisega. Lisaks osutusid positiivseiks **anti-Hu antikehad nii seerumis kui ka liikvoris**. Anamneesi täpsustamisel pere- liikmetega selgus, et patsient oli kaevanud üldist ebamäärase väsimust alates varasuvest. Ta oli ka mõõdukas suitsetaja, kelle isa ja vanem õde olid surnud kopsuvähki.

Haige allutati väga põhjalikule uurimisele eesmärgiga leida varjatud maligniteeti. Vähimarkerite Ca-125, Ca 19-9 ja Ca 15-3 tiitrid olid normi piirides. Arvestades anti-Hu positiivsust, alustati kopsu uuringutega.

KT-uuring rindkere elundeist: kilpnääre on mõnevõrra suurenenud. Kopsus tuumorit esile ei tule, kuid mediastiinumis ja paremal kopsuväratis on lümfadenopaatia – paratrahheaalsel esineb suurenenud lümfisõlmi diameetriga 1,5–2 cm. Lümfoproliferatiivne haigus oli vähetõenäoline,



Joonis 3. 64aastane naine alaägeda sensoorse neuropaatiaga. KT-uuring kopsudest: paremas kopsuväratis on lümfadenopaatia.

kuid metastaatiline lümfisõlmede suurenemine tuli arvesse (vt jn 3).

Bronhoskoopial diagnoositi kroonilist endo-bronhiiti. Tsütopatoloogilisel uuringul sedastati basaalrakkude hüperplaasiat nõrga atüüpiaga. Kuna KT-uuringul oli leitud ka kilpnäärme hüperplaasia, tehti korduvad hormooniuuringud ja biopsia, saamata selget viidet maligniteedile. Järgnevalt keskenduti kõhukoopa uuringutele (ultraheli- ja KT-uuring, gastroskoopia ja retrograadne kolangiopankreatograafia). Lümfisõlmede suurenemise tõttu konsulteeriti hematoloogiga, kelle arvamuse kohaselt polnud lümfoproliferatiivne haigus eriti tõenäoline perifeerse vere muutuste puudumise ja mediastiinumis suurenenud lümfisõlmede veenva asümmeeria tõttu. Seejärel pöördui taas esialgse versiooni juurde, kuna anti-Hu antikeha kuulub nn klassikaliste antikehade juurde ja viitab suure tõenäosusega kopsukasvajale. Pilte konsulteeris torakaalkirurg. Patsient otsustati üle võtta PERHi Hiiu korpuse torakaalkirurgia osakonda, kus talle tehti 30.10 videomediastinoskoopia koos keskeinandi lümfisõlmede biopsiaga. Paratrahheaalsel sedastati kuni 2 cm läbimõõduga hallikaid pehme konsistentsiga lümfisõlmi. Paremal peabronhi peal oli tihedama konsistentsiga infiltraat.

Tsütoloogiline uuring: väikerakuline (neuroendokriinse diferentseerumise tuunustega) vähi metastaas lümfisõlmes. Histoloogiline uuring lümfisõlmest – CK/SY/CgA/TTF-1/CD56/CEA ja BCL-2 positiivne väga maligne infiltraat, milles on rohkesti mitoosi ja apoptoetilisi rakke. Lõplik onkoloogiline diagnoos: *Bronchocarcinoma metastaticum mediastini st. IIIb Tx N3 MO C 34.9* (histoloogiliselt *carcinoma parvocellulare*).

**Arutelu.** Selle patsiendi sündroom, subakuutne sensoorne neuropaatia (SSN), on enamasti seotud anti-Hu ja anti-CV2 antikehadega, kuid nende puudumine ei välista seda diagnoosi (2, 6, 7). Kliiniline kulg vastas SSNi kriteeriumidele: alaäge kulg progresseerumisega kuni 12 nädalat, sümptomite asümmeeria koos käte haaratusega, süvatundlikkuse häire sensoorse ataksiaga. ENMG leid kinnitas aksonaalset tüüpi, prevaleerivalt sensoorsete kiudude kahjustust

(2, 6). Ehkki on kirjeldatud väga erinevaid kasvajaid seoses SSNiga (eesnäärme, rinna, pankrease, neuroendokriinsed ja ovaariumi tuumorid), tuleb kõige sagedamini, kuni 70–80%-l juhtudest ette kopsukasvajad, eriti väikerakulist kopsuvähki (6, 7). Isegi kasvaja leidmisel ja ravi rakendamisel on ravigetulemused neuroloogilises mõttes tagasihoidlikud või saavutatakse vaid protsessi stabiliseerumine. Elulemus halveneb oluliselt muu PNSi lisandumisel (SSN esineb harva isoleeritult), samuti vanuses üle 60 eluaasta (7). Kirjeldatud patsiendil on aktsepteeritud kriteeriumide järgi tegemist kindla PNSiga: kliiniliselt tüüpiline sündroom, sobiv positiivne antineuraalne antikeha ja identifitseeritud kasvaja. Patsient on praegu stabiilses, kuid endisel kõrvalabi vajavas seisundis, onkoloogiline protsess on röntgenoloogiliselt taandunud.

#### **Tuumorivastase immuunreaktsiooni mehhanism PNSi korral**

Esimene antineuraalne autoantikeha anti-Yo, mis on seotud peamiselt günekoloogilise sfääri kasvajatega, avastati 1983. aastal. Järgneva 20 aasta jooksul on sellesse nimistusse lisandunud hulk uusi antikehasid, kirjeldatakse ja diagnoositakse üha enam uusi sündroome. Paraneoplastilised neuroloogilised sündroomid esinevad suhteliselt harva, nt isegi kopsu väikerakulise vähi korral, mis on kõige sagedamini seotud PNSidega, on see protsent alla ühe (8). PNSi korral on tegemist nn onkoneuraalsete antigeenide vastase immuunvastusega. Nendeks antigeenideks on närvisüsteemi enda antigeenid, mida tuumor toodab ektoopilisel väljaspool närvisüsteemi. PNSi patogeneesi aluseks on teatud kasvajakudede ja närviraku ühiste antigeensete epitoopide olemasolu (pärimine ühisest embrüonaalkoest). Selline molekulaarne mimikri arvatakse olevat mitmete seisundite (k.a paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon ja limbiline entsefaliit) põhjuseks (1). Antikehad on suunatud intratsellulaarsete antigeenide vastu, mistõttu arvatakse, et nad ei ole patogeenilised, kuid neil on oluline diagnostiline tähtsus, viidates sageli kasvaja lokaliseerimisele (9).

Kuigi neid seisundeid on defineeritud ja iseloomustatud kui humoraalset antigeen-antikeha vastust, on viimased uuringud näidanud, et tuumorispetsiifilistel tsütotoksilistel CD3+8+ T-lümfotsüütidel on oluline osa paraneoplastiliste neuroloogiliste sündroomide patogeneesis (9, 10).

Tuumorivastane immuunreaktsioon algab kasvaja-antigeenide esitlemisega dendriitrakkudele, mis omakorda esitlevad neid T-lümfotsüütidele. T-rakuline tuumorivastane reaktsioon viib närvikoe kahjustuseni, kui T-lümfotsüüdid läbivad hematoentsefaalbarjääri. Samas takistab tuumorivastane reaktsioon kasvaja suurenemist kasvajakrude apoptoosi tõttu. Paralleelselt stimuleeritakse kasvajaspetsiifiliste onkoneuraalsete antikehade teket (1). Antineuronaalseid antikehi tsirkuleerib kasvajaga patsientidel kindlasti rohkem, kui neid saab määrata, sest kõiki sihtantigene ei ole identifitseeritud, eraldatud ja uurimismeetodite jaoks usaldusväärsete testitud. Uuringutega on kindlaks tehtud, et kasvajahaigetel esineb antineuronaalseid antikehi märksa sagedamini kui neuroloogilist paraneoplastilist sündroomi (1, 5, 10). Sellest võib järeldada, et kasvajavastane immuunreaktsioon on patsientidel erinev, kuid antikeha-positiivne leid, ka ainult veres, viitab enamasti varjatud maligniteedi olemasolule.

Praegu on Põhja-Eesti Regionaalhaigla immunoloogia laboris Westerni bloti meetodil (*Euroimmun*

*Medizinische Labordiagnostika AG*) võimalik kompleksina määrata järgmisi antineuronaalseid IgG-tüüpi antikehi: anti-Ri (ANNA-2), anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1), anti-amphiphysin, anti-CV2/ CRMP5, anti-PNMA2 (Ma2/Ta).

### Kokkuvõte

Ehkki paraneoplastilist sündroomi võib põhjustada mis tahes liiki maligniteet, on teatud kasvajakud siiski esikohal: kopsu väikerakuline kasvaja (SCLC), naistel munasarja-, rinna- ja emakavähk, märksa harvem tulevad arvesse lümfoom, tümoom, seedetrakti- ja eesnäärme kasvajakud. Karakterseid antineuronaalseid antikehad on suure tõenäosusega seotud maligniteediga. Enamasti on tegemist varjatud, väga tillukese kasvajaga, mille varajane avastamine ja ravi võimaldab saavutada neuroloogilise sündroomi taandarengut/stabiliseerumist ja parandada põhihaiguse prognoosi. On huvitav lisada, et PNSiga haiged kalduvad elama pigem kauem kui ilma närvisüsteemi kahjustuseta haiged, mis on seletatav võimsa kasvajavastase immuunreaktsiooniga, kuid mõned PNSid (LE, PEM) võivad viia kiiresti letaalse lõppeni (1). Karakterseid antikehad (eriti anti-Hu) kombinatsioonis klassikalise PNSiga viitavad okultse kasvaja olemasolule, mistõttu tuleks sellisele patsiendile teha kopsude KT-uuring vaatamata röntgenipildi normileiule (12).

### Kirjandus

1. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat Rev Cancer* 2004;4(1):38–44.
2. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–40.
3. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;8:1831–44.
4. Battaler L, Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the nervous system. *Neuro-oncology* 2005; 11(5):69–92.
5. Battaler L, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol* 2004;24(4):461–71.
6. Vedeler C, Antoine JC, Girometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(7):682–90.
7. Rudnick SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):598–603.
8. Antoine J-C, Camdessanche J-P. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007;6:75–86.
9. Sutton IJ, Winer B. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 2002;102:475–86.
10. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, et al. *Medical immunology*. 10th ed. Appleton&Lange; 2001. p.522–3.
11. Voltz R, Graus F. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological disorders. *Onkologie* 2004;27:253–8.
12. Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P, et al. Association of small-cell lung cancer and the anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings. *AJR* 1998;170(6):1513–7.

## Summary

### Paraneoplastic syndrom: case reports

Paraneoplastic syndromes (PNS) involve remote effects of cancer on the nervous system. Most PNS are believed to result from an immune attack mounted against an antigen that is expressed by both cancer and the nervous system.

The present study describes 3 definite cases of PNS. A 60-year-old man presented with 2 occasional epileptic seizures after he had developed subacute progressive dementia. Positive anti-Hu antibodies were detected in the cerebrospinal fluid and in the serum. The diagnosis of limbic encephalitis was supported by specific radiological findings on MRI: asymmetric hyperintensity in T2 and FLAIR sequences in the medial temporal lobes. Limbic encephalitis associated with anti-Hu antibodies indicates mainly an intrathoracic tumor. Subsequently, small cell lung carcinoma (SCLC) was diagnosed using lymph node biopsy. His MMSE score improved markedly up to 30 points after radiotherapy.

A 64-year-old woman who had been operated for carcinoma papilla Vateri, presented 2 months later with double vision and nausea followed by paraparesis inferior, eye movement disorders and subacute demen-

tia. She died 3 weeks after admission. On the basis of clinical findings, presence of known cancer and absence of metastasis, the diagnosis of paraneoplastic encephalomyelitis (PEM) was established.

In a 63-year-old woman sensory neuronopathy was diagnosed, which was evidenced by loss of sensation with relative preservation of motor power. Hilar adenopathy was revealed by a chest CT. Anti-Hu syndrome with SCLC was diagnosed. As in other paraneoplastic neurological syndromes associated with neuronal damage, sensory neuronopathy rarely improves with treatment.

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are immunomediated neurological syndromes triggered by an underlying neoplasm which have may been formerly diagnosed or still unknown. Neurological disorders may antedate onset of tumour symptoms by years. The main goal in the management of these disorders is early cancer treatment to achieve stabilization of PNS. Chest CT should be recommended for patients with anti-Hu syndrome, even when chest radiographic findings are interpreted as normal.