

Paraneoplastické syndromy – úvod

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc. – editor hlavního tématu

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Neurol. praxi 2013; 14(1): 6–7

Paraneoplastické syndromy jsou vzácnou a heterogenní skupinou poruch. Jsou definovány jako vzdálený účinek malignity a mohou postihovat různé orgány a systémy. V širším slova smyslu jsou syndromy důsledkem substance, kterou produkuje tumor a vyskytují se na vzdálenějším místě, nežli je tumor. Syndromy mohou být endokrinní, neuromuskulární, kardiovaskulární, kožní, hematologické, gastrointestinální nebo renální. Neurologické příznaky mohou být přítomny i u některých paraneoplastických endokrinních syndromů.

Česká republika patří z hlediska epidemiologie zhoubných nádorů mezi nejzatíženější státy Evropy. Incidence je vysoká a má i stoupající tendenci, ale nejvýznamnějším faktorem pro její nárůst je zvyšující se průměrný věk obyvatelstva. Ke zvýšení počtu nádorových onemocnění dochází hlavně ve věkové kategorii nad 70 let, ale stoupá i onkologická zátěž ve věkové kategorii 50–59 let. Standardizovaná incidence, která eliminuje vliv věkové struktury, vykazuje v posledních letech již relativní stabilizaci a standardizovaná úmrtnost má dokonce lehce sestupnou tendenci (obrázek 1) (UZIS, 2011).

Jednou z možných komplikací maligního procesu jsou paraneoplastické syndromy (PS). Jsou definovány jako vzdálený efekt malignity, nejsou způsobeny přímou invazí tumoru, metastázou ani nežádoucím účinkem léčby a nejde ani o příčinu zánětlivou, vaskulární nebo metabolickou.

Paraneoplastické projevy se typicky nevyskytují v místě primárního nádoru nebo jeho metastáz, ale spíše na vzdálených místech. Vyvolání těchto projevů je **výsledkem produkce signálních substancí nádorem**, např.:

- ektopické produkce hormonů nádorem neendokrinního původu nebo syntézou hormonů endokrinní žlázou, která však tento hormon normálně neprodukuje,
- produkce biologicky aktivních peptidů, např. růstových faktorů, enzymů nebo peptidů se strukturou podobnou fyziologickým látkám,
- produkce biologicky inaktivních peptidů, které soutěží s fyziologickými hormony a růstovými faktory o společný receptor,
- nadprodukce cytokinů nádorem,
- produkce autoprotítek, která je indukována nádorovými antigeny.

První popis PS je z roku 1890, kdy francouzský lékař M. Auchè popsal periferní neuropatie u pacientů s karcinomy. PS mohou postihovat různé orgány a kromě neurologické, může být symptomatika endokrinní, kardiovaskulární, kožní, hematologická, gastrointestinální nebo renální.

PS patří mezi poměrně vzácné syndromy, udávaná frekvence všech PS kolísá kolem 8–10% všech malignit (Pelosof et Gerber, 2010). Výskyt paraneoplastických neurologických syndromů (PNS) se odhaduje asi na 1% pacientů s karcinomy. Pouze Lambertův-Eatonův myastenický syndrom je častější, vyskytuje se asi u 1–3% pacientů s malobuněčným karcinomem plic (Honnorat et Antoine, 2007; Yeung et al., 2011), kolem 10% nemocných s hematologickými malignitami a monoklonální gamapatií může mít projevy paraneoplastické neuropatie a myasthenia gravis bývá v 10–15% asociovaná s tymomem.

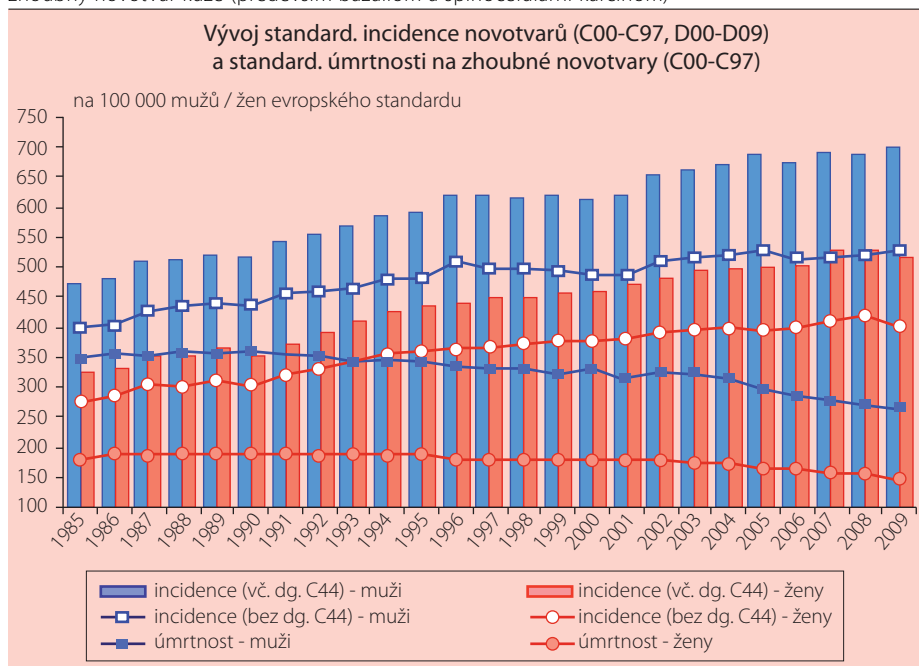
Poruchy vznikají zkříženou imunitní reakcí mezi tumorózní a normální tkání nebo sekrecí některých hormonů, hormonálních prekurzorů, různých enzymů nebo cytokinů (Maverakis et al., 2012).

Některé **endokrinní PS** mohou mít i neurologickou symptomatiku, která ale většinou oproti PNS nepředchází manifestací vlastního tumoru.

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) se může vyskytovat u malobuněčného karcinomu plic a méně často i u jiných malignit (Yeung et al., 2011). Je charakterizován hyponatrémií, plazmatickou hypoosmolalitou, hyperosmolalitou moči se zvýšenou koncentrací natria a nepřítomností hypotyreózy, adrenální insuficience nebo volumové deplece. V klinické symptomatice mohou být bolesti hlavy, poruchy chůze, pády, svalové křeče, ale i zmatenost, útlum, epileptické záchvaty až komatózní stav.

Syndrom humorální hyperkalcémie vznikne, když tumor secernuje některé faktory, které indukují kostní resorpci (např. protein podobný parathormonu [parathyroid hormone-related protein – PTH-rP], interleukiny 1 a 2, prostaglandin E aj.) např. u mnohočetného myelomu, karcinomu prsu nebo malobuněčného karcinomu

Obrázek 1. Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na maligní nádory v ČR. Dg C44 – jiný zhoubný novotvar kůže (především bazaliom a spinocelulární karcinom)



plic. Syndrom se může projevovat alterací psychického stavu, útlumem nebo slabostí.

Při **ektopické sekreci adrenokortikotropního hormonu** (ACTH) se rozvíjí Cushingův syndrom s hypertenzí, hypokaliemií a svalovou slabostí (Pelosof et Gerber, 2010).

PNS mohou postihovat centrální i periferní nervový systém, nervosvalové spojení i svaly. Jde sice o vzácná, ale závažná a diagnosticky obtížná onemocnění, protože stejné syndromy se mohou vyskytovat i bez asociace s malignitami (Rees, 2004). V následujících sděleních je popsána obecná charakteristi-

ka a klasifikace PNS a samostatně syndromy, které postihují centrální a periferní nervový systém.

Literatura

1. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22
2. Maverakis E, Goodarzi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 135–144.
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 838–854.
4. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl II): 43–50.

5. Yeung S-CJ, Habra MA, Thosani SN. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 260–268.

6. Zdravotnictví České republiky 2011 ve statistických údajích. ÚZIS ČR, Praha 2012.

prof. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnplzen.cz

