

Asociácia Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu a paraneoplastickej degenerácie cerebela – náhoda či súvislosť?

Gabriel Hajaš¹, Michaela Kopecká¹, Zuzana Dean²

¹Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra

²Neurologické oddelenie, Nemocnica AGEL Levice, s. r. o.

Paraneoplastické neurologické syndrómy definujeme ako poruchy nervového systému spôsobené vzdialeným efektom rakovinového ochorenia. Môžu postihovať rôzne časti nervového systému, od mozgu, miechy, cez periférny nerv až po nervosvalovú platničku. V súčasnosti sa predpokladá autoimunitná patogenéza paraneoplastických neurologických syndrómov, k tomuto poznaniu významne prispel aj objav onkoneuronálnych protilátok. Diagnostika syndrómu spravidla predchádza detekciu samotnej malignity. V článku prezentujeme pacienta, u ktorého sme diagnostikovali súčasne dva paraneoplastické syndrómy – Lambertov-Eatonov myastenický syndróm a paraneoplastickú degeneráciu cerebela. Koincidencia týchto dvoch syndrómov je veľmi raritná. Včasná diagnostika paraneoplastického syndrómu zásadne ovplyvňuje skorú diagnostiku primárneho nádoru, a tým aj terapeutické možnosti.

Kľúčové slová: paraneoplastický syndróm, Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, paraneoplastická degenerácia cerebela, elektromyografia, onkoneuronálne protilátky.

Association of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration - coincidence or relationship?

Paraneoplastic neurological syndromes can be defined as remote effects of cancer. They can affect any part of the nervous system, from the brain, spinal cord, through the peripheral nerve to the neuromuscular junction. Autoimmune pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes is currently presumed, and the discovery of onconeural antibodies has significantly contributed to this knowledge. The diagnosis of the syndrome usually precedes the detection of the malignancy itself. In this article, we present a case of a patient in whom we diagnosed two paraneoplastic syndromes simultaneously, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration. The coincidence of these two syndromes is very rare. Early diagnosis of paraneoplastic syndrome significantly affects the early diagnosis of the primary tumor and thus the therapeutic options.

Keywords: paraneoplastic syndrome, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic cerebellar degeneration, electromyography, onconeural antibodies.

Neurológia 2020; 15 (3): 164-170

Úvod

Paraneoplastické neurologické syndrómy definujeme ako poruchy nervového systému spôsobené vzdialeným efektom nádorového ochorenia. Vyskytujú sa asi u 1 % pacientov s malignitami, vyšší výskyt je pri malobunkovom karcinóme pľúc (viac ako 5 %), pri lymfómoch a myelómoch (10 %). Môžu postihovať rôzne časti nervového systému, od mozgu, miechy, cez periférny nerv až po nervosvalovú platničku. Rozdeľujeme ich na tzv. klasické, ktoré ak sú diagnostikované, vyžadujú intenzívne pátranie po nádore a ďalej na tzv. neklasické, ktoré bývajú asociované s nádorom len v niektorých prípadoch (**tabuľka 1**)⁽¹⁾.

Objav protilátok proti neuronálnym antigénom exprimovaným v nádore, t. j. onkoneuronálnych protilátok, viedol k potvrdeniu hypotézy o autoimunitnej patogenéze paraneoplastických

ochorení⁽²⁾. Nádorové bunky exprimujú antigény (Hu, Ri, Yo, amfifyzín, CV2/CRMP5, PNMA2, SOX1, rekovertín, titín a ďalšie), ktoré sa prirodzene nachádzajú v nervovom systéme, a tým indukujú tvorbu špecifických autoprotilátok. Tieto protilátky sú namierené hlavne proti povrchovým štruktúram neurónu (iónové kanály, synaptické membrány, receptory hormónov), vieme ich detekovať v sére aj v likvore. Rozlišujeme dobre definované a čiastočne definované onkoneuronálne protilátky (**tabuľka 2**)⁽³⁾.

Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je presynapticky lokalizovaná porucha nervosvalového prenosu podmienená autoimunitným procesom. Patofyziologicky ide o poruchu uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických nervových motorických zakončení, ktorej príčinou je blokáda napäťovo-riadených

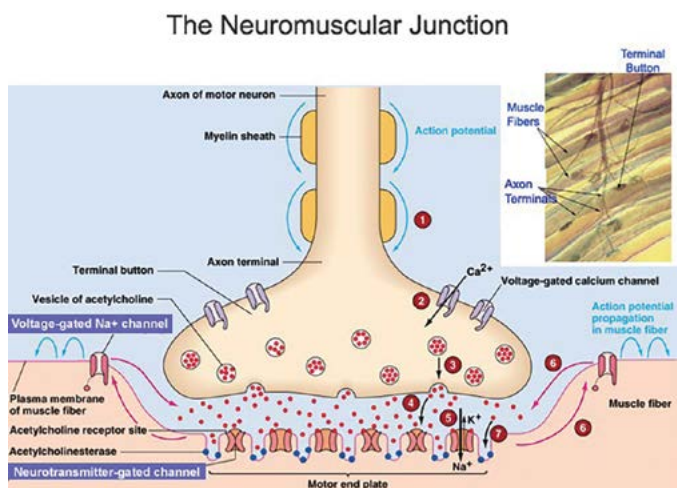
Tabuľka 1. Paraneoplastické syndrómy – klasifikácia (upravené podľa Leyboldt et al., 2014)⁽¹⁾

Klasické syndrómy	Neklasické syndrómy
Centrálny nervový systém	
Encefalomyelitída	Kmeňová encefalitída
Limbická encefalitída	Optická neuritída
Subakútna cerebelárna degenerácia	Myelitída / nekrotizujúca myelopatia
Opsoklonus-myoklonus syndróm	Stiff-person syndróm a varianty
Encefalomyelitída	Motor neuron disease
Periférny nervový systém	
Subakútna senzorická neuronopatia	
Chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia	Subakútna/chronická senzomotorická neuropatia
	Guillainov-Barrého syndróm
	Brachiálna neuritída
	Neuropatia pri paraproteínemii
	Autonómne neuropatie / pandysautómia
Neuromuskulárne spojenie, sval	
Lambertov-Eatonov myastenický syndróm	Myasténia gravis
Dermatomyozitída	Získaná neuromyotónia
	Akútna nekrotizujúca myopatia

kalciových kanálov (VGCCs) typu P/Q, vzácné typu N, ktorú zapríčiňujú cirkulujúce autoprotilátky⁽⁴⁾. Anti-VGCCs protilátky typu P/Q sa vyskytujú u 85–95% pacientov s LEMS^(5,6). Schému neuromuskulárneho spojenia vidíme na **obrázku 1** a schému napäťovo-riadeného kalciového kanála na **obrázku 2**. Rozoznávame dve formy ochorenia, LEMS ako samostatné autoimunitné ochorenie a LEMS ako paraneoplastický syndróm. Paraneoplastická forma predstavuje asi 60 % prípadov a je častejšia u mužov, pričom najčastejšie je asociovaná s malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC)⁽⁷⁾.

U pacientov s LEMS sa rozvíja jedinečná kombinácia klinických príznakov, ktorá zahŕňa proximálnu svalovú slabosť, zníženie šlachových reflexov s posttetanickou potenciáciou a autonómne prejavy⁽⁶⁾. Je zaujímavé, že asi u 10 % pacientov s LEMS sa rozvíja cerebelárna ataxia, čo je definované ako LEMS s paraneoplastickou cerebelárnou degeneráciou^(9,10).

Obrázok 1. Schéma neuromuskulárnej junkcie (prevzaté z: <https://www.pinterest.com/pin>)



Tabuľka 2. Klasifikácia antineuronálnych protilátok (upravené podľa Rasputnig et al., 2011)⁽³⁾

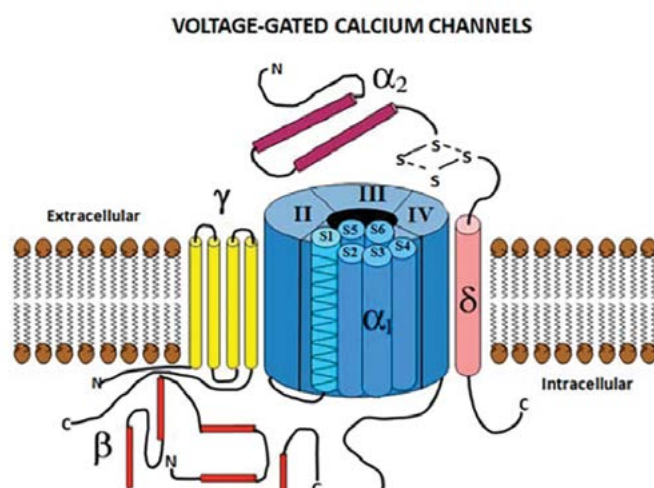
Dobre definované onkoneurálne protilátky	Čiastočne definované onkoneurálne protilátky
anti-Hu (ANNA1; antineuronal nuclear antibody type 1)	anti-VGCC (anti P/Q type voltage-gated calcium channel antibody)
anti-Yo (PCA1; Purkinje cells cytoplasmic antibody 1)	anti-VGKC (anti-voltage-gated calcium channel antibody)
anti-CV2 (CRMP5; collapsing response mediator protein 5)	anti-Tr
anti-Ri (ANNA2; antineuronal nuclear antibody type 2)	ANNA3
anti-Ma2	PCA2
anti-amphiphysin	AGNA (anti-glial nuclear antibody)
	anti-mGluR1 (metabotropic glutamate R receptor 1)
	anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor)
	anti-Zic4

Paraneoplastická cerebelárna degenerácia (PCD) je ochorenie vyplývajúce z nádorom indukovanej autoimunity proti antigénnym štruktúram mozoka⁽¹¹⁾. Klinicky je charakterizovaná subakútno prebiehajúcou mozokovou poruchou, v úvode s nauzeou, vertigom, neskôr progredujúcou ataxiou, dyzartriou, dysfágiou, diplopiou, s reziduálnym ťažkým cerebelárnym syndrómom. Niekedy môžeme u pacientov pozorovať aj extracerebelárne príznaky, ako sú pocity rozmazaného videnia, oscilopisie či tranzitórny myoklonus, tieto príznaky nevyklučujú uvedenú diagnózu⁽¹²⁾. Sérum aj likvor pacientov s PCD často obsahuje protilátky namierené proti Purkyňovým bunkám mozoka⁽¹³⁾.

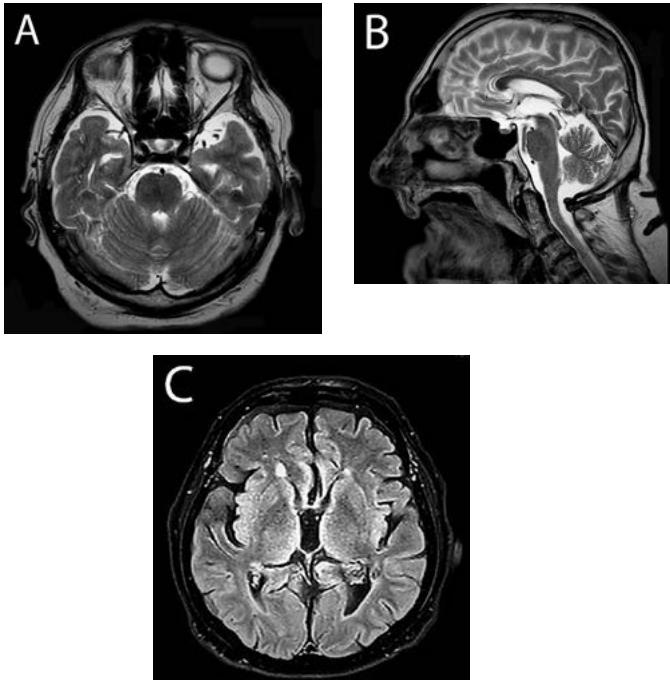
Kazuistika

Prezentujeme prípad 67-ročného pacienta, bez závažnejšieho predchordia, dlhoročného fajčiara (20 cigariet/deň), u ktorého sa ťažkosti objavili na jar r. 2019. Pacient udával závraty a nestabilitu pri chôdzi. Od júna 2019 sa vyvíja postupná slabosť horných, ale najmä dolných končatín a celková únava. V auguste 2019 už pacient pozoroval neobratnosť horných končatín, zhoršenú artikuláciu a zabiehanie stravy pri jedení. Vtedy bol

Obrázok 2. Schéma napäťovo-riadeného kalciového kanála (prevzaté z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)



Obrázok 3a, b, c. MR mozgu (august 2019). A – axiálny rez, T2 váženie (atrofia mozočka), B – sagitálny rez, T2 váženie (atrofia mozočka), C – axiálny rez, FLAIR (kortikálna atrofia, vaskulárne zmeny bielej hmoty)



vyšetrený ambulantným neurológom a následne prijatý na spádové neurologické oddelenie.

Neurologický status bol hodnotený ako bulbárny syndróm, suspektný myastenický syndróm a polyneuropatický syndróm. Základný laboratórny skrining bol v medziach normy. Magnetická rezonancia (MR) mozgu preukázala ľahký stupeň kortikálnej atrofie vrátane cerebelárnej atrofie, boli prítomné drobné vaskulárne ložiská v bielej hmote hemisfér (obrázok 3a, 3 b, 3c). MR cervikálnej miechy verifikovalo degeneratívne zmeny v segmentoch C3-C7, bez zrejmej kompresie nervových štruktúr. EMG vyšetrenie odhalilo hraničný dekrement pri nízkofrekvenčnej stimulácii nervov. V likvore bol zistený normálny biochemický nález. Na základe RTG nálezu bolo doplnené CT vyšetrenie hrudníka, ktoré potvrdilo abnormálny nález v pravom pľúcnom hýle, hodnotené v dif. dg. ektopický tymóm, resp. germinálny tumor. Na tomto pracovisku bolo vyslovené podozrenie na myasténiu gravis, do liečby bol nasadený pyridostigmín per os, avšak bez výraznejšieho efektu.

Obrázok 7. Atrofia stehenného svalstva u nášho pacienta

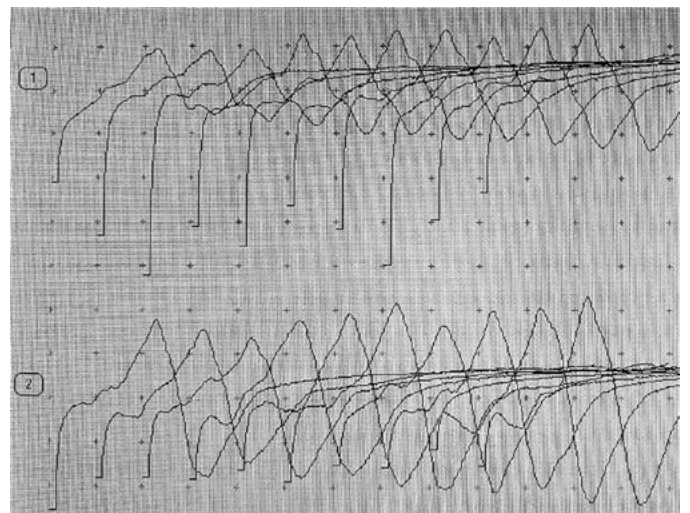


Pacient bol následne konzultovaný a preložený na neurologickú kliniku v Nitre. U pacienta pri prijatí dominovala porucha chôdze (nedokáže sa sám postaviť a prejsť) a proximálna svalová slabosť horných aj dolných končatín, pacient udával problémy s artikuláciou a prehĺtaním, suchosť v ústach, celkovú slabosť a únavnosť. Udával úbytok hmotnosti 5 kg za posledné 3 mesiace. Objektívne je pri plnom a jasnom vedomí, orientovaný, s mierne spomaleným psychomotorickým tempom, prítomná je chabá proximálna kvadruparéza s predilekciou na dolných končatinách, prejavy paleocerebelárneho syndrómu (dizartria, bradykália, ataxia, titubácie, negatívny Romberg) a neocerebelárneho syndrómu bilaterálne (malá asynergia, dysmetria pri cieleňí prst-nos, dysdiadochokinéza, porucha jemnej motoriky). Ďalej pozorujeme prejavy myastenického syndrómu (porucha deglutinácie, proximálna končatinová svalová slabosť, únavový syndróm) a príznaky motorickej polyneuropatie (areflexia RŠA a RŠP, oslabenie svalovej sily). U pacienta je nápadná svalová atrofia v oblasti stehien (obrázok 7). Cerebelárne

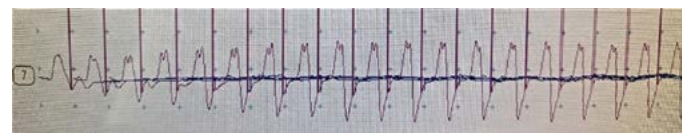
Obrázok 4a. Horná časť: Nízka amplitúda CMAP n. axillaris l.dx. na začiatku stimulácie. Dolná časť: výrazné zvýšenie amplitúdy CMAP pri opakovanej stimulácii (posttetanická facilitácia).



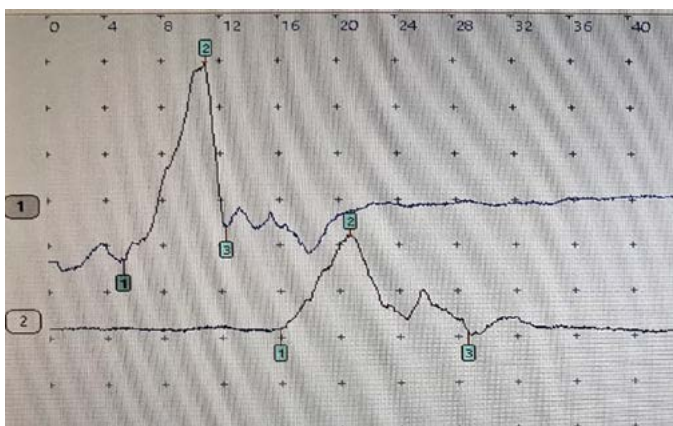
Obrázok 4b. Nízkofrekvenčná repetitívna nervová stimulácia (3 Hz) n. axillaris vpravo



Obrázok 4c. Vysokofrekvenčná repetitívna nervová stimulácia (20 Hz) n. ulnaris vpravo



Obrázok 4d. Vodivostná štúdia n. fibularis vpravo



a myastenické príznaky sa značne prekrývajú. Taktiež pozorujeme sklon k hypotenzii, Schellongov ortostatický pokus je hranične pozitívny. Nepozorovali sme poruchu symbolických funkcií a ani stranovú asymetriu na končatinách. Takisto nebola prítomná okohybná porucha, ptóza, ani fascikulácie vo svaloch. Pacient bol bez sfinkterových ťažkostí. Syndromologicky sme stav hodnotili ako myastenický syndróm, bulbárny syndróm, paleo- a neocerebelárny syndróm.

Biochemické vyšetrenie krvi preukázalo mierne zvýšenie transamináz (ALT 1,44 mmol/l, GMT 0,64 mmol/l), ostatné výsledky vrátane kreatinkinázy, CRP, mineralogramu a hormónov štítnej žľazy boli v norme. Elektroforéza bielkovín séra preukázala ľahkú hypogamaglobulinémiu (5,95 g/l). Krvný obraz bol v norme. Realizovali sme EMG vyšetrenie (obrázok 4a, 4b, 4c, 4d, 4e). V rámci motorických kondukčných štúdií sme pozorovali výrazne redukovanú amplitúdu CMAP u viacerých periférnych nervov horných a dolných končatín vo fáze svalového kľudu. Amplitúda niekoľkonásobne vzrástla pri opakovaní stimulácie. Pri nízkofrekvenčnej repetitívnej stimulácii (3-4 Hz) bol prítomný mierny dekrement (do 10–12 %), pri vysokofrekvenčnej stimulácii (20 Hz) sme pozorovali inkrement do 80 %. Elektrofyziologický nález preukazoval presynaptickú poruchu nervovo-svalovej junkcie. Rýchlosti vedenia motorických nervov horných a dolných končatín boli na dolnej hranici normy, senzitivný neurogram n. medianus aj n. suralis bol vo fyziologickom rozmedzí. Pri vyšetrení MEP (motorické evokované potenciály)

Obrázok 5a, b, c. CT hrudníka s kontrastnou látkou. Oválne tumorózne ložisko v pravom pľúcnom hľe.

A - Koronárny rez

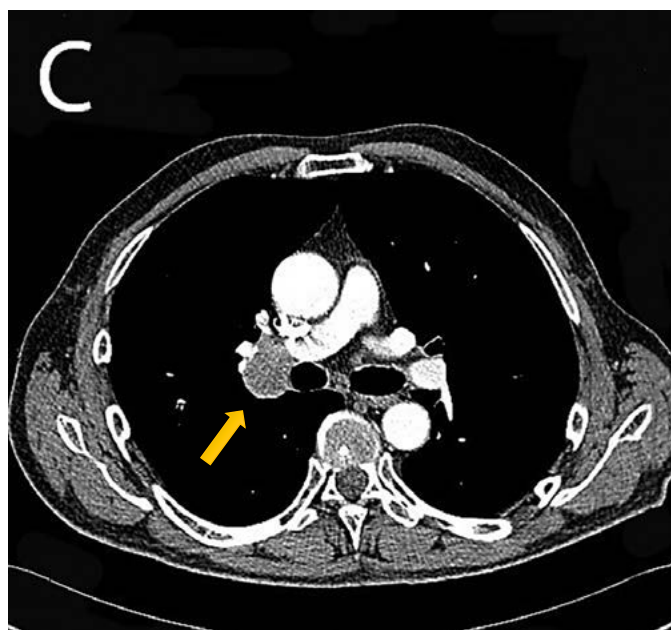
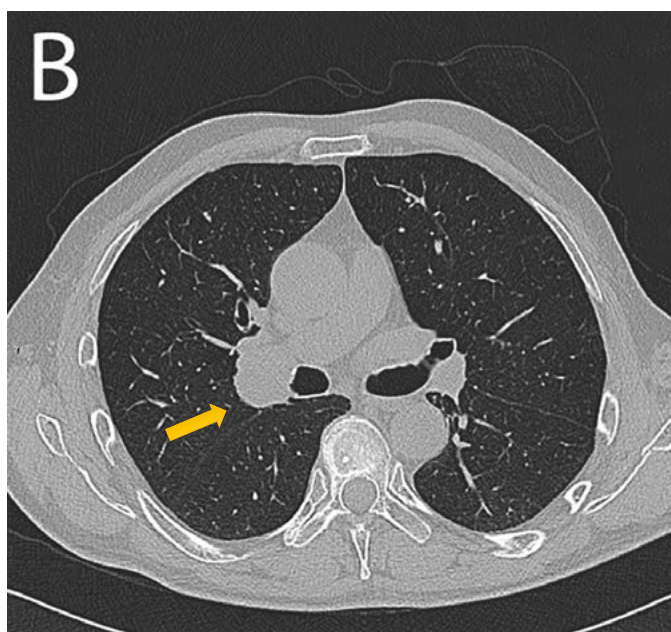


zistujeme celkovo nižšie amplitúdy odpovedí, s hranične predĺženým centrálnym motorickým kondukčným časom (CMCT) do oboch dolných končatín. Vyšetrenie VEP, BAEP, ako aj EEG preukázali fyziologický záznam.

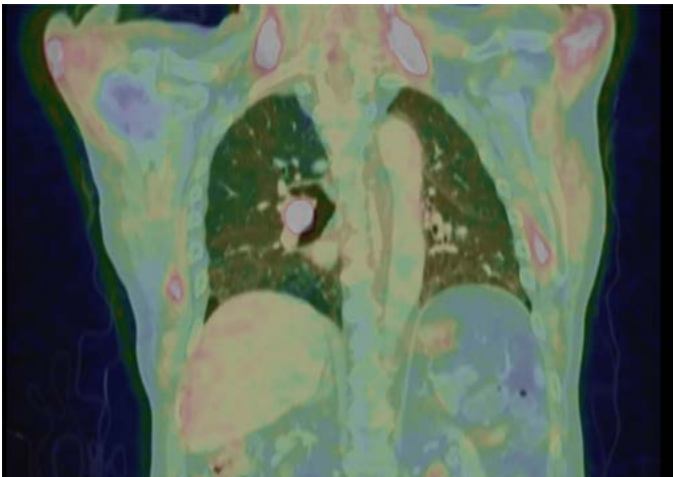
Vzhľadom na klinický nález a výsledky paraklinických vyšetrení sme zaslali vzorku krvi do zahraničia (Karlsruhe, Nemecko) na vyšetrenie protilátok proti kalciovým kanálom. Výsledky boli pozitívne; anti-VGCC-PQ typ - 189,3 pmol/l (norma < 40,0); anti-VGCC-N typ - 15,2 (norma 10,0 - 15,0). Anti-AChR, anti-MuSK protilátky boli negatívne, rovnako aj sérové antineuronálne, anti-gangliozidové a antigliadinové protilátky boli negatívne. Špirálové CT hrudníka a brucha verifikovalo solídnu, hladko kontúrovanú ložiskovú léziu v pravom pľúcnom hľe (obrázok 5a, 5b, 5c). Spirometria odhalila ľahkú reštrikčnú ventilačnú poruchu,

Obrázok 5a, b, c. CT hrudníka s kontrastnou látkou. Oválne tumorózne ložisko v pravom pľúcnom hľe.

A - koronárny rez, B,C - axiálne rezy - arteriálna fáza.



Obrázok 6a, b. PET-CT hrudníka s použitím FDG (fluorodeoxyglukózy). Prítomné ložisko zvýšeného metabolizmu v pravom pľúcnom hýle.



bronchoskopia bola negatívna. Echokardiografia preukázala fyziologický nález.

V liečbe sme podali účinnú dávku i.v. imunoglobulínu (2 g/kg) počas 5 dní, nasadili sme perorálne kortikoidy v dávke 1 mg/kg, pokračovali sme v podávaní pyridostigmínu (Mestinon 3x60 mg tbl.). Po 4–5 dňoch dochádza k evidentnému zlepšeniu klinického stavu, zlepšili sa prejavy bulbárneho syndrómu, celková motorika a chôdza pacienta, pacient začal chodiť v G-aparáte, neskôr s oporou 1 francúzskej barly.

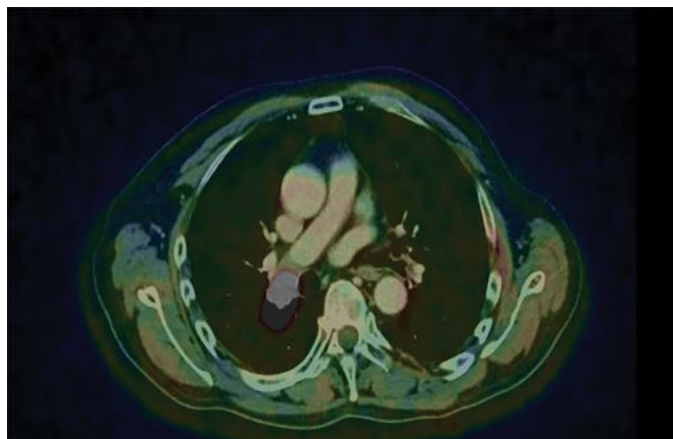
Následne prepustený domov a objednaný na hospitalizáciu na Klinikum hrudníkovej chirurgie do Univerzitetnej nemocnice v Martine (UNM). Pred hospitalizáciou pacient absolvoval celotelové PET-CT vyšetrenie, ktoré verifikovalo hypermetabolickú solídnu tumoróznou formáciu v pravom hýle malígneho charakteru (obrázok 6a, 6b). Absolvoval interné predoperačné vyšetrenie, bol kardiopulmonálne aj tlakovo kompenzovaný, verifikovaná ischemická choroba srdca, nonalgická forma (NYHA II.), konštatovaná stredne ťažká reštrikčná ventilačná porucha, odporúčaná prevencia tromboembolickej choroby lege artis. Anestéziológ hodnotí celkový zdravotný stav a perioperačné riziko ako ASA 3.

Pacient bol potom prijatý na Klinikum hrudnej chirurgie UNM. Realizovaná operácia - torakotómia vpravo, peroperačná histologizácia - nízкодiferencovaný karcinóm, pneumonektómia, lymfadenektómia, drenáž. Na tretí deň po operácii dochádza u pacienta k náhlemu vzniku dyspnoe, hypotenzii, na CTAG vyšetrení pľúc sa potvrdili známky embolizácie do a.pulmonalis, pacient preložený na KAIM. Napriek intenzívnej liečbe v nasledujúcich dňoch pacient exitoval.

Histologický záver: centrálny nejednoznačne klasifikovaný high-grade neuroendokrinný karcinóm (priradený ku kombinovaným formám SCLC – s prechodom do LCNEC) dolného a horného laloka pravých pľúc veľkosti 4 cm, s vaskulárnym šírením a metastatickým postihnutím intrapulmonálnych a hýlových LU.

Diskusia

Paraneoplastické syndrómy sú zriedkavé poruchy a sú najčastejšie asociované s nádormi pľúc, najmä malobunkovým karcinómom (SCLC), karcinómom pankreasu, obličiek, ovárií, prsníka a hematologickými malignitami⁽¹⁴⁾. U jedného pacienta s rakovinou môžeme diagnostikovať aj niekoľko paraneoplastických syndrómov. Napr. u karcinómu prsníka sa často vyskytuje



PCD v kombinácii s paraneoplastickou senzitivnou polyneuropatiou. U nášho pacienta ide o kombináciu dvoch paraneoplastických neurologických syndrómov, LEMS a PCD. Vo väčšine popísaných prípadov sa neurologická porucha vyvinie skôr, ako sa diagnostikuje onkologické ochorenie. V našom prípade neurologické prejavy predchádzali diagnostiku tumoru o 6 mesiacov.

V súčasnosti sa predpokladá, že takmer všetky paraneoplastické neurologické poruchy sú imunitne sprostredkované, čoho nepriamym dôkazom je aj terapeutický efekt imunoterapie. Aj náš pacient pozitívne zareagoval na podanie účinnej dávky i.v. imunoglobulínu (IVIg), podporenej vysokými dávkami kortikoidov per os. Okrem protilátkami sprostredkovanej imunitnej reakcie hrajú v patogenéze paraneoplastických porúch významnú úlohu cytotoxické T-bunky⁽¹²⁾. Identifikácia autoprotilátok a ich cieľových neuronálnych antigénov podstatne vylepšili našu schopnosť včasnej diagnostiky.

Lambertov-Eatonov myastenický syndróm býva asociovaný najčastejšie s anti-VGCCs protilátkami, zriedkavo s anti-Hu protilátkami. Existuje hneď niekoľko onkoneuronálnych protilátok, ktoré sa spájajú s paraneoplastickou cerebelárnou degeneráciou (PCD). Najčastejšie to bývajú anti-Yo protilátky, ktoré sa vyskytujú najmä v spojitosti s rakovinou prsníka a vaječníkov, ďalej anti-Hu protilátky, ktoré bývajú asociované s malobunkovým karcinómom pľúc, anti-Ri protilátky sú združené s karcinómom prsníka a anti-Tr protilátky bývajú u Hodgkinovej choroby⁽¹⁵⁾.

Je známe, že spojenie medzi malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC) a prítomnosťou protilátok proti P/Q typu kalciových kanálov (VGCC) môže viesť nielen k myastenickému syndrómu typu Lambert-Eaton, ale tiež k vývoju cerebelárnej ataxie. Pred 40 rokmi Satoyoshi a kol.⁽¹⁶⁾ opísali pacienta s LEMS a SCLC, s patologickým dôkazom cerebelárnej degenerácie, ktorá sa vyznačovala takmer úplnou stratou vrstvy Purkyňových buniek a degeneráciou subkortikálnych oblastí mozočka. Fukuda a kol.⁽¹⁷⁾ na základe autoptických nálezov pacientov s PCD vo svojej práci uvádzajú, že protilátky namierené proti P/Q typu kalciových kanálov znižovali ich počet v *stratum moleculare* mozočkovej kôry. Hoci anti-VGCCs sú zvyčajne spojené s LEMS, boli potvrdené aj u 21–41% pacientov s paraneoplastickou degeneráciou cerebela asociovanou s karcinómom pľúc^(9,18). V štúdií Burka a kol.⁽¹⁹⁾ boli verifikované anti-VGCCs protilátky u 11% pacientov s cerebelárnou degeneráciou bez prítomnej malignity. Presný antigénny determinant v oblasti cerebela však dodnes nie je známy.

Klinické príznaky LEMS ako aj PCD sú dobre známe. V prípade koexistencie oboch syndrómov u jedného pacienta môže vzniknúť otázka, ktorý klinický syndróm sa objaví u pacienta

skôr. V práci Zalewského a kol.(20) sú opísané klinické prejavy a výsledky liečby u 17 pacientov s LEMS a PCD. Príznaky LEMS sa ako iniciálne objavili u takmer polovice pacientov (8/17, 47 %), ataktické príznaky sa objavili ako iniciálne u 4 pacientov a súčasne sa obe skupiny príznakov (LEMS + ataxia) objavili tiež u 4 pacientov. U jedného pacienta sa vyvinula najprv optická neuropatia, následne ataxia a potom LEMS. SCLC bol verifikovaný u väčšiny pacientov (9/15). Všetci pacienti mali pozitívne anti-VGCCs protilátky.

Zobrazovacie vyšetrenia mozgu bývajú v iniciálnom štádiu PCD normálne. V neskoršom štádiu ochorenia sa objavuje difúzna atrofia mozočka. Pozitronová emisná tomografia (PET) s použitím fluorodeoxyglukózy (FDG) preukazuje známky hypometabolizmu v oblasti cerebela. Zobrazovacie vyšetrenia nervového systému u LEMS nepredstavujú významnejší prínos. U nášho pacienta bola CT aj MR vyšetrením mozgu preukázaná cerebelárna atrofia.

Diagnostika LEMS je založená na typických klinických príznakoch, elektrofyziologickom dôkaze presynaptickej poruchy neuromuskulárnej junkcie a detekcii anti-VGCCs protilátok. V diferenciálnej diagnostike LEMS treba v prvom rade vylúčiť myasténiu gravis. Náš pacient nemal typický diurnálny rytmus ťažkostí, ktorý býva u myastenikov. Efekt podávaných inhibítorov acetylcholinesterázy bol neurčitý. Mierna fyzická záťaž nášmu pacientovi skôr pomáhala. Navyše, boli prítomné známky autonómnej dysfunkcie (suchosť v ústach, sklon k hypotenzii), ktoré sú typické pre LEMS. Diferenciálna diagnostika cerebelárnej ataxie je oveľa širšia, treba zvažovať toxickú a aj degeneratívnu etiológiu.

Približne pol roka po objavení sa prvých príznakov LEMS bol u pacienta diagnostikovaný pľúcny tumor. Išlo o neuroendokrinný pľúcny tumor s imunohistochemickými znakmi malobunkového nádoru pľúc (SCLC) s prechodom do veľkobunkového nádoru pľúc (LCNEC). Neuroendokrinné nádory pľúc (NENp) charakterizuje rôznorodé a nekonzistentné biologické správanie v rámci jednej skupiny. Tvoria približne 25 % všetkých pľúcnych nádorov⁽²¹⁾. V novej WHO klasifikácii nádorov pľúc⁽²²⁾ tvoria pľúcne neuroendokrinné nádory samostatnú kategóriu a zaraďujeme tu malobunkový karcinóm (SCLC), veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm pľúc (LCNEC), pľúcne karcinoidy (PC) a zmiešané (prechodné) formy. V porovnaní s karcinoidom

majú SCLC a LCNEC významne horšiu prognózu, odlišné epidemiologické a genetické znaky a v histologickom obraze majú vyšší mitotický index a väčšie zastúpenie nekroz. Náš pacient mal zmiešanú formu NENp (SCLC s prechodom do LCNEC).

Základom liečby oboch paraneoplastických syndrómov je imunoterapia (kombinovaná imunosupresívna liečba) a protinádorová terapia. Symptomatically efekt na klinické prejavy LEMS (svalová sila, chôdza, celkový funkčný stav) má 3,4-diaminopyridín, o jeho pozitívnom efekte u pacientov s LEMS referovali aj slovenskí autori⁽²³⁾. Inhibítory acetylcholinesterázy majú u LEMS len limitovaný alebo žiadny efekt. Z prognostického aj diagnostického hľadiska je dôležité aktívne vyhľadávanie malígneho nádoru, ktoré by sa malo začať okamžite po diagnostikovaní LEMS, resp. cerebelárnej ataxie neznámeho pôvodu. Skrining nádoru by sa mal vykonať pomocou CT vyšetrenia, v prípade jeho nedostatočnej diagnostickej výpovede treba doplniť pozitronovú emisnú tomografiu s použitím 18 F-fluórdeoxyglukózy (FDG-PET). Súčasťou pátrania sú aj endoskopické vyšetrenia gastrointestinálneho traktu, ako aj vyšetrenie onkomarkerov.

Záver

Touto prácou sme chceli upozorniť na zriedkavú možnosť kombinácie viacerých paraneoplastických syndrómov u jedného pacienta. Asociácia Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu a paraneoplastickej degenerácie cerebela nie je náhodou, ale má jasné súvislosti. Spoločným menovateľom oboch neurologických ochorení je prítomnosť neuroendokrinného pľúcneho tumoru a anti-VGCCs protilátok. Naša kazuistika preukazuje význam dôkladného neurologického a elektrofyziologického vyšetrenia pacientov. Ukazuje sa, že u každého pacienta prezentujúceho sa LEMS alebo subakútnou cerebelárnou ataxiou, treba aktívne pátrať po malignite a verifikovať prítomnosť anti-VGCCs protilátok. Podľa našich vedomostí ide o prvý popísaný prípad koincidencie LEMS a PCD na Slovensku.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Gabriel Hajaš, Ph.D.
Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra
Špitálska 588/6, 949 01 Nitra
e-mail: hajas.gabo@gmail.com

Literatúra

- Leyboldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 336–348.
- Maverakis E, Goodrazi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42: 135–144.
- Rasputnik M, Vedeler CA, Storstein A. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand* 2011; 124 (Suppl. 191): 83–88.
- Špalek P. Lambert-Eatonov myastenický syndróm – patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2009; 4 (3): 161–165.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1467–1474.
- Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; 147: 35–42.
- Ambler Z. Paraneoplastické syndromy periférnych nervu, nervosvalového spojenia a svalu. *Neurol. prax* 2013; 14(1): 17–20.
- Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011:973808.
- Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279–300.
- Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988–2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201–202: 153–8.
- Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-homer-3, anti-sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation* 2015; 12:166.
- Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogeneze a diagnostika. *Neurol. praxi* 2013; 14(1): 8–11.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327–340.
- Šandorová M. Paraneoplastické syndromy. *Onkológia (Bratisl.)*, 2010; 5(6): 348–351.
- Finsterer J, Voigtlander T, Grisold W. Deterioration of anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci.* 2011;308 (1-2):139–41.
- Satoyoshi, E, Kowa, H, Fukunaga, N. Subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome with bronchogenic carcinoma: A case report. *Neurology* 1973; 23:764–768.
- Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003; 53: 21–28.

18. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59: 764–766.
19. Burk K, Wick M, Roth G, Decker P, Voltz R. Antineuronal antibodies in sporadic late-onset cerebellar ataxia. *J Neurol* 2010; 257: 59–62.
20. Zaleski N, Lennon VA, Pittock SJ, McKeon A. Calcium channel autoimmunity: Cerebellar ataxia and Lambert-Eaton syndrome coexisting. *Muscle Nerve* 2018; 58: 29–35.
21. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl 7):120–123.
22. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10: 1243–1260.
23. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambertovho- Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky 4-ročnej liečby u 2 pacientok. *Neurológia* 2019; 14 (1): 5-11.

MAGNOSOLV®

**JEDNO
VRECKO
DENNE**

STRES

TEHOTENSTVO

KRČE

DENNÁ ODPORÚČANÁ DÁVKA HORČÍKA V JEDNOM VRECKU

- Obsah horčička v jednom vrecku – 365 mg¹
- Prijemná citrónová chuť
- Napomáha k dodržiavaniu pitného režimu
- Neobsahuje cukor¹
- Vhodný pre diabetikov¹

Literatúra: 1. SPC Magnosolv 10/2018
WHO - Svetová zdravotnícka organizácia.
MGS/001, február 2020

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Magnosolv. **Zloženie:** Jedno vrecko (6,1 g) obsahuje 670 mg ľahkého zásaditého uhličitanu horčičného (čo zodpovedá 169 mg horčička) a 342 mg liečiva ľahkého oxidu horčičného (čo zodpovedá 196 mg horčička), celkový obsah horčička v jednom vrecku je 365 mg. Vo vodnom roztoku vzniká citrónovo horčičnatý. Jedno vrecko tiež obsahuje 238,93 mg (10,39 mmol) sodíka a 194,8 mg (5 mmol) draslíka. **Terapeutické indikácie:** Slaby spôsobené nedostatkom horčička nevyžadujúce injekčné podanie. **Dávkovanie a spôsob podania:** dávkovanie je závislé od stupňa nedostatku horčička. Pri zníženej hladine horčička v krvi (chronický nedostatok horčička) sa odporúča denné podávanie minimálne počas 4 týždňov. Priemerná odporúčaná dávka je 4,5 mg horčička (0,185 mmol) na kilogram telesnej hmotnosti. Pri chronických a ťažkých akútnych stavoch nedostatku horčička možno, pokiaľ neexistujú kontraindikácie, zvýšiť dennú dávku až do odstránenia nedostatku na 9 mg (0,375 mmol) horčička na kilogram telesnej hmotnosti. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Zvláštnu opatnosť je potrebné venovať pacientom s ťažkými poruchami funkcie obličiek a dehydratáciou. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pri ťažkých poruchách renálnych funkcií, keď je pokles na úrovni 10-5 % normálnej renálnej funkcie (čo zodpovedá glomerulárnej filtrácii 5-10 ml/min), je potrebné okrem obsahu horčička v lieku zohľadniť aj obsah draslíka v lieku. U týchto pacientov sú potrebné pravidelné laboratorné vyšetrovania. Hladina sérového horčička zvyčajne nepresahuje 1,3 mmol/l. Príznaky silnej únavy po užití vysokých dávok lieku Magnosolv môžu poukazovať na zvýšené hladiny horčička v krvi. V takýchto prípadoch je nevyhnutné, okrem kontroly sérových koncentrácií, znížiť denné dávky lieku, prípadne liečbu prerušiť. Znížiť dennú dávku alebo ukončiť liečbu je tiež potrebné, ak sa vyskytnú hnačky. Tento liek obsahuje 238,93 mg sodíka v jednom vrecku čo zodpovedá 12% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 24 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu. Magnosolv je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Musí sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom soli. Tento liek obsahuje 194,8 mg draslíka v jednom vrecku. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka. **Liekové a iné interakcie:** Horčičk obsiahnutý v lieku môže tvorbou soli alebo komplexných zlúčenín znížiť absorpciu železa, tetracyklínu a fluoridu sodného. Preto sa má Magnosolv užívať 3-4 hodiny pred alebo po užití týchto liečiv. Pri súbežnom užívaní draslík šetriacich diuretik je potrebné zohľadniť draslík obsiahnutý v lieku. V takýchto prípadoch je indikované diétno so zníženým obsahom draslíka. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Používanie lieku Magnosolv nie je kontraindikované v gravidite ani v období laktácie. Klinické štúdie gravidity znižili po perorálnom podávaní magnézia počas gravidity znižili výskyt komplikácií (napr. predčasná pôrodná bolesť, krvácanie, krče v nohách, atď.), čo má pozitívny vplyv na hmotnosť plodu. **Nesúbežné účinky:** Môže sa objaviť riedka stolica, predovšetkým ako následok užívania vysokých dávok. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Írsko. **Registračné číslo:** 39/0895/92-CS. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis. **Dátum revízie textu:** 10/2018. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (SUKL) <https://www.sukl.sk>. Skrátená informácia o lieku bola pripravená vo februári 2020. **Preď predpisávaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.**

Mylan
Better Health
for a Better World