

III./11.9. Daganatos betegségek következményei (metastasisok, meningealis carcinomatosis, paraneoplasziás szindrómák)

Extraneurális malignus tumorok károsíthatják az idegrendszer működését közvetlen jelenlétükkel (metastasisok, meningealis carcinomatosis) és indirekt módon is (paraneoplasziás szindrómák).

III./11.9.1. *Metastasisok*

EFNS ajánlás:

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2006_diagnosis_and_treatment_of_brain_metastases.pdf

Felnőttekben a KIR metastasisok gyakoribbak, mint a primer idegrendszeri tumorok. A malignus daganatokban szenvedők 20-40%-ában alakul ki agyi metastasis, ezek 60-75 %-a válik tünetképzővé.

Leggyakrabban KIR áttétet adó tumorok felnőttekben: tüdőtumороk (összes metastasis min. 50%-a), emlő (15-25%), melanoma (5-20%), colorectalis tumorok, vese tumorok

A betegek több mint 15%-ában a primer tumor ismeretlen az áttét diagnosztizálásakor.

A legtöbb áttéti tumor az agyállományban helyezkedik el, előfordulásuk a myelonban nagyon ritka. A gerincvelőt gyakrabban a csigolyákban előforduló csontmetastasisok szekunder módon károsítják eredő.

Az idegrendszeri metastasiok előfordulása növekvő tendenciát mutat, mert a rendelkezésre álló, egyre hatékonyabb onkológiai kezelések miatt a tumoros betegek túlélése egyre hosszabb. A KIR metastasisok megjelenése gyakran jelentősen rontja a tumoros betegek életminőségét és a mortalitást is nagymértékben növeli.

Tünetek:

Agyi nyomásfokozódásból eredő tünetek- fejfájás, hányinger, hányás, tudatzavar

Focalis neurológiai tünetek

Epilepsziás rohamok

Stroke-ra jellemző hirtelen kezdettel többnyire a meglévő, fel nem ismert metastasisok bevérzése esetén találkozunk.

Diagnózis:

A kontrasztos koponya CT-nél sokkal érzékenyebb a kontrasztos MR. A CT alapján soliternek tűnő elváltozások MR-rel már többszörösnek igazolódhatnak.

Differenciáldiagnosztikai szempontból, illetve szövettani diagnózis biztosítására biopszia is szóbajön. Liquorvizsgálat meningitis carcinomatosa gyanúja esetén szükséges.

Amennyiben nem ismert, primer tumor kutatás részeként kiegészítő

A betegek több, mint 15%-ában a primer tumor ismeretlen az áttét diagnosztizálásakor.

Stroke-ra jellemző hirtelen kezdettel többnyire a meglévő, fel nem ismert metastasisok bevérzése esetén találkozunk.

Kontrasztos MR

vizsgálatok is szükségesek (rtg, UH, CT, izotóp scintigraphia, PET-CT).

Kezelés:

Idegsebészeti műtét (soliter metastasis esetén, illetve több áttét jelenléte esetén, amennyiben elérhető helyen lévő tumor súlyos tünetet vagy beékelődés veszélyét okozza)

Sugársebészeti beavatkozás

Radioterápia (WBRT: whole brain radiotherapy)

Kemoterápia

Szupportív terápia:

oedemcsökkentő céllal dexamethason alkalmazása;

antiepileptikum beállítása, amennyiben epilepsiás rosszullét jelentkezett, profilaktikusan beállítása nem indokolt

thrombosis profilaxis

fájdalomcsillapítás

III./11.9.2. Meningealis carcinomatosis

A metastaticus tumorsejtek nemcsak szolid massa formájában jelenhetnek meg a központi idegrendszerben, hanem lapszerűen infiltrálhatják a lágyagyhártyát illetve a kamrákat.

Emlő, tüdő, gastrointestinalis tractus carcinomái, melanoma malignum, lymphomák, gyermekkori leukaemiák esetében fordulnak elő leggyakrabban, a felsorolt tumoros folyamatok kb 5%-ában. Ritkán a tumoros betegség első manifestációja lehet, de többnyire ismert a primer tumor.

Tünetek

Fejfájás, hányinger, tudatzavar, hátfájás, polyradiculopathia és többszörös agyidegbénulások az agyidegek és a spinalis gyökök sejtjes beszűródése és kompressziója miatt. Előfordulhatnak fokális neurológiai tünetek és epilepsiás rohamok is. A betegek kicsit kevesebb, mint felében hydrocephalus alakul ki.

A tünetek kifejlődése általában subacut folyamat, több hetet vesz igénybe, majd a folyamat előrehaladásával gyors progresszió jelentkezhet.

Diagnózis

Liquorvizsgálaton alapul, liquorcitológiai vizsgálat során a tumorsejtek kimutathatók! A liquorból tumormarkerek is meghatározhatók.

Jellemző ezen kívül a fokozott nyomással ürülő liquor, emelkedett fehérjeshint, alacsony glükóz-szint, lymphocytás pleiocytosis (általában 100 alatti sejtszám)

Képkötők kevésbé érzékenyek a leptomenigealis carcinomatosis ábrázolására, kontrasztos MR során diffúz halmozás lehet a kamrák falán és a lágyagyhártyák mentén.

Kezelés

A prognózis általában rossz, kezelés nélkül 1-3 hónapos túlélésre számíthatunk, melyet sikeres kezelés hetekkel hosszabbít meg. A terápia

Liquorcitológiai vizsgálat során a tumorsejtek kimutathatók!

kismértékben sikeresebb emlőtumor, kissejtes tüdőrák és lymphomák esetében.

Radioterápia: WBRT illetve adott régió besugárzása

Intrathecalis methothrexat alkalmazása (Ommaya reservoir vagy lumbal punctio segítségével)

Bizonyos szövettani típusú tumorok esetén a meningealis infiltratio gyakoriságáról bővebben:

<http://www.medlink.com/cip.asp?UID=mlt0000q&src=Search&ref=30882150>

Diagnosticus és terápiás javaslatok leptomeningealis carcinomatosisban:

http://annonc.oxfordjournals.org/content/15/suppl_4/iv285.long

III./11.9.3. Paraneoplasziás idegrendszeri szindrómák

Definíció, előfordulás

A paraneoplasziás szindróma olyan, tumorhoz társuló tünetegyüttes, mely sem a daganat lokális vagy távoli terjedésével, sem a tumorosan elfajult szövet alapaktivitásával nem magyarázható.

A paraneoplasia autoimmun kórkép, amely molekuláris mimikri mechanizmusra épül. A tumorantigének ellen irányuló immunválasz az idegrendszer szerkezetileg azonos vagy hasonló antigénjei ellen is támadóan lép fel. Így a szervezet tumorral szembeni kívánatos védekező reakciója az idegrendszerben (illetve más szervrendszerben) betegséget okoz. A folyamatban a cellularis (T sejt mediált) és a humoralis (ellenanyag mediált) immunválasznak egyaránt szerepe van.

Incidencia a daganatos betegek körében 0,1-1 % körüli.

Előfordulás: kissejtes tüdőcarcinoma, emlőcarcinoma, ovariumtumorok, heretumorok, thymoma, Hodgkin-kór, paraproteinaemiák, neuroblastoma

Tünetegyüttesek

Központi idegrendszer	Perifériás idegrendszer
Encephalomyelitis	Sensoros neuropathia
Cerebellaris degeneratio	Motoros neuropathia
Limbicus encephalitis	Sensomotoros polyneuropathia
Opsoclonus-myoclonus	Autonom neuropathia
Extrapyramidalis szindróma	Neuromyotonia
Agytörzsi encephalitis	Vasculitis (perifériás ideg)
Myelopathia	Lambert-Eaton szindróma
Motoneuron betegség	Myasthenia gravis
Stiff-person szindróma	Polymyositis/dermatomyositis
Opticus neuritis	Necrotizáló myopathia

Molekuláris mimikri

Retinal degeneration

Forrás: <http://www.medlink.com/cip.asp?UID=mlt0003b&src=Search&ref=30875149>

Diagnózis

Klinikai tünetek: az egyes szindrómákra jellemző neurológiai tünetek többnyire gyorsan, napok, hetek alatt fejlődnek ki, ezután súlyos formában stabilizálódnak, ritkán spontán javulnak 60-80%-ban megelőzik a tumor diagnosztizálását, akár hónapokkal, évekkel is.

Labordiagnosztika:

Liquorvizsgálat: központi idegrendszeri formákban enyhén emelkedett sejtszám, mérsékelten emelkedett összfehérje tartalom, emelkedett, lokálisan szintetizált IgG, lehet oligoclonalis csík; ugyanakkor a liquor lehet negatív is

Ellenanyagok kimutatása a serumban és a liquorban a legfontosabb. Bizonyos ellenanyagok jellemzőek lehetnek adott paraneoplasziás tünetegyüttesre, de egy paraneoplasziás syndroma kapcsolódhat többféle ellenanyagválasszal is. A kimutatott ellenanyagok utalhatnak bizonyos szövettani típusú malignoma jelenlétére, de többféle tumor asszociálódhat ugyanazon ellenanyaggal. (pl: Anti-VGCC ellenanyag, Lambert-Eaton myasthenia syndroma, kissejtes tüdőrák Anti-Yo ellenanyag, Cerebellaris degeneratio, nőgyógyászati tumor és emlőtumor)

Tumormarkerek: tumorkutatás részeként végzett vizsgálatok

Képalkotó vizsgálatok: differenciáldiagnosztikai szerep, tumorkutatás

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Differenciáldiagnózis

Tumoros infiltráció, metastasis, terápia mellékhatása, nutritív ok, metabolikus ok, infekció, vascularis ok

Kezelés

A tumor felfedezése esetén annak eltávolítása vagy megkisebbitése (a degeneratív kórképekben ez sem segít).

Metilprednisolon, IVIG, plazmaferezis, immunszuppresszáns szerek (azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, tacrolimus)

A tumor miatt már kemoterápiában részesülőknél a kortikosteroid, IVIG, plazmaferezis jön szóba

Súlyos állapotú betegeknél csak szupportív terápia, kivéve a limbicus encephalitis és az opsoclonus/myoclonus szindrómák, mert ezek nagyon jól reagálnak immunszuppresszióra

Az ellenanyag-mediált kórképek, különösen az ingerületátvitel zavaraival járók jól reagálnak a kezelésre, a degeneratív folyamatok nem fordíthatók vissza, legfeljebb stabilizálhatók.

Degeneratív
folyamatok nem
fordíthatók vissza.

http://neurology.pote.hu/neuro/modules/szakorv/data/szakorv_002m.pdf

<http://www.athenadiagnostics.com/content/diagnostic-ed/neurology/paraneoplastic>

EFNS 2006-os ajánlása a leggyakoribb paraneoplasziás szindrómákkal kapcsolatban:

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2006_management_of_paraneoplastic_neurological_syndromes.pdf

Tumorkeresés a paraneoplasziás szindrómákban- EFNS ajánlás 2011:

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/CME_articles/CME_article_2011_January.pdf

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868710/?tool=pubmed> (Paraneoplastic neurological syndromes)

Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 22. Published online 2007 May 4. doi)

<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/11/3/292>
(Managing paraneoplastic neurological disorders)

The Oncologist, Vol. 11, No. 3, 292-305, March 2006;
doi:10.1634/theoncologist.11-3-292 © 2006)

Ajánlott irodalom

Szirmai Imre (szerk) *Neurológia*. Medicina Könyvkiadó, 2006.

Csépány Tünde, Illés Zsolt (szerk.) *Klinikai Neuroimmunológia*. Matyus-BENTEN Könyvkiadó, 2005.

Kopper László, Schaff Zsuzsa (szerk.) *Patológia*. Medicina Könyvkiadó, 2004.

Komoly Sámuel, Palkovits Miklós (szerk.) *Gyakorlati neurológia és neuroanatómia*. Medicina Könyvkiadó, 2010.

Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. In: Ropper AH, Brown RH (szerk) *Adams and Victor's Principles of Neurology*.- 8th ed. McGraw.Hill e-Book, 2005:546-592.

Brain tumour. In: Wilkinson, Lennox (szerk) *Essential Neurology*.- 4th ed. Blackwell Publishing, 2005:40-54

