

УДК 616.831.71-091.93-039:616.65-006.66

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-218-223

Для цитирования: Королёва Е.С., Алифирова В.М., Рязанцева А.А., Кощавцева Ю.И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация у пациента с антителами anti-Yo и аденокарциномой простаты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 218–223

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация у пациента с антителами anti-Yo и аденокарциномой простаты

Королёва Е.С., Алифирова В.М., Рязанцева А.А., Кощавцева Ю.И.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тр., 2*

РЕЗЮМЕ

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация представляет собой поражение клеток Пуркинье мозжечка антителами anti-Yo, синтезируемыми иммунной системой в ответ на выработку нейрональных белков злокачественными клетками аденокарциномы простаты в 25% случаев. Неврологические симптомы поражения мозжечка опережают манифестацию рака в среднем на два года у 70% пациентов. Уже на ранних стадиях заболевания, когда опухоль еще не визуализируется и клинически себя не проявляет, отмечается высокий титр антител anti-Yo в спинномозговой жидкости больных.

У 90–98% больных с мозжечковой атаксией и наличием антител anti-Yo обнаруживают рак простаты с клинически скрытым течением. Онконевральные аутоантитела класса IgG хорошо детектируются в сыворотке крови методами иммуноблоттинга и непрямой иммунофлуоресценции. Гибель клеток Пуркинье зернистого и молекулярного слоев коры мозжечка, умеренная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, дальнейшая пролиферация микроглии приводят к атрофии. Воспалительные инфильтраты могут также быть в стволе и коре головного мозга, хотя их значительно меньше, чем в мозжечке. Этим объясняется наличие дополнительных неврологических симптомов. Результаты томографии головного мозга на начальных стадиях паранеопластической мозжечковой дегенерации мало информативны и только через несколько месяцев по мере нарастания неврологического дефицита обнаруживаются дегенеративные изменения мозжечка. Удаление злокачественной опухоли приводит к регрессу неврологической симптоматики в 80% случаев. Это свидетельствует о целесообразности проведения направленного онкологического поиска у пациентов с симптомами паранеопластической мозжечковой дегенерации и обнаруженными в крови онконевральными антителами. Иммуномодулирующая терапия, включающая применение внутривенных иммуноглобулинов, плазмафереза, гормонотерапии, также эффективна в лечении неврологических нарушений.

В статье описан клинический случай паранеопластической мозжечковой дегенерации у мужчины 65 лет с возникновением неврологических симптомов за 5 мес до диагностики аденокарциномы простаты. Обсуждены трудности дифференциальной диагностики неврологического расстройства и течение неврологического заболевания на фоне удаления опухоли и проводимой иммунотерапии.

Ключевые слова: паранеопластическая мозжечковая дегенерация, аденокарцинома простаты, онко-невральные антитела anti-Yo.

ВВЕДЕНИЕ

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД), также известная как подострая мозжечковая атаксия, является наиболее распространенным паранеопластическим заболеванием головного мозга. Она характеризуется тяжелой мозжечковой дисфункцией, начинающейся, как правило, с атаксии, прогрессирующей в течение нескольких недель или месяцев, до потери способности свободно передвигаться. Часто сопровождается дизартрией, саккадическим взглядом и нистагмом. В структуре паранеопластического неврологического синдрома частота встречаемости ПМД составляет около 30%, при аденокарциноме простаты и раке молочной железы – 25%, при раке яичников и мелкоклеточной карциноме легкого – 50% [1].

Впервые подострую дегенерацию мозжечка при раке яичников описал В. Brouwer в 1919 г. Патогенез ПМД обусловлен потерей клеток Пуркинью и наличием в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов высоко специфичных онконейвальных антител. Экспрессированные на поверхности раковых клеток перекрестные антигены, идентичные белкам клеток Пуркинью, запускают аутоиммунный ответ с выработкой антител против клеток мозжечка. Согласно литературным данным, при ПМД обнаруживаются следующие онконейвальные антитела, появляющиеся в сыворотке крови пациентов в среднем за два года до диагностики рака и вызывающие дебют неврологических симптомов: anti-CV2/CRMP5, anti-Hu, anti-Yo, anti-amphiphysin, anti-mGluR, anti-VGCC, atypical anti-neuronal, anti-NA [2, 3].

У 90–98% пациентов с мозжечковой атаксией и наличием антител anti-Yo обнаруживают рак простаты. Антитела anti-Yo – это цитоплазматические антитела к тканеспецифичному белку с молекулярной массой 52 кДа, содержащему домен helix-leucine zipper фактора с-тус транскрипции в N-конце, который является нормальным ДНК-связывающим белком цитоплазмы клеток Пуркинью мозжечка. Назван К. Peterson в 1992 г. Yo-антигеном. В своих исследованиях Е. Dropcho (1987), Н. Fathallah-Shaykh (1991), К. Sakai (1990) идентифицировали три типа антигенов ПМД: cdr 34, cdr 62-1 и cdr 62-2. Анализ РНК, проведенный J. Corradi в 1997 г., показал, что только cerebellar degeneration related protein 2 (cdr 62-2) был транскрибирован у человека с ПМД. Иммунопреципитация *in vitro* подтвердила, что cdr 62-2 и с-тус взаимодействуют друг

с другом и локализуются в цитоплазме клеток Пуркинью. Функционально cdr 62-2 действует как блокатор транскрипционной активности регуляторного генома с-тус. Антитела anti-Yo направлены на разрушение в клетках Пуркинью соединения cdr 62-2/с-тус, что приводит к избыточной активности с-тус, которая может вызывать апоптоз в делящихся клетках. Недавние исследования позволяют предположить, что дисрегуляция гомеостаза кальция антителами anti-Yo и увеличение его внутриклеточного уровня может быть первоначальным механизмом гибели клеток Пуркинью [4].

Клинические симптомы ПМД развиваются подостро. Головокружение, сопровождающееся тошнотой и рвотой, неустойчивость при ходьбе в течение в среднем 6 мес перерастают в мозжечковую атаксию. Характерными неврологическими симптомами являются также диплопия, нистагм, дискоординация взгляда, дизартрия, орофарингеальная дисфагия. Течение болезни хроническое прогрессирующее. Таким образом, гибель клеток Пуркинью зернистого и молекулярного слоев коры мозжечка, умеренная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, дальнейшая пролиферация микроглии приводят к атрофии, нарастанию неврологического дефицита и глубокой инвалидизации пациентов. Воспалительные инфильтраты могут также быть в стволе и коре головного мозга, хотя их значительно меньше, чем в мозжечке [5].

На начальных стадиях заболевания неврологические расстройства могут носить односторонний, преходящий характер и регрессировать в течение нескольких часов, что вызывает трудности дифференциальной диагностики ПМД с транзиторной ишемической атакой. Кроме того, головокружение часто интерпретируется как периферический вестибулярный синдром. Результаты томографии головного мозга на начальных стадиях паранеопластической мозжечковой дегенерации диагностически неинформативны, и только через несколько месяцев по мере нарастания неврологического дефицита обнаруживаются дегенеративные изменения мозжечка. У 20% пациентов отмечается мозжечковый когнитивно-аффективный синдром, обусловленный поражением корково-мосто-мозжечкового и оливо-мосто-мозжечкового трактов, представляющих более 50% всех нейронов мозга, а также мозжечково-таламо-корковых путей, мозжечково-ретикулярной, мозжечково-гипоталамической и мозжечково-лимбической систем [6].

Удаление злокачественной опухоли приводит к регрессу неврологической симптоматики в 80%

случаев. Это свидетельствует о целесообразности проведения направленного онкологического поиска у пациентов с симптомами паранеопластической мозжечковой дегенерацией и обнаруженными в крови онконейвральными антителами. Иммуномодулирующая терапия, включающая применение внутривенных иммуноглобулинов, плазмафереза, гормонотерапии, также эффективна в лечении неврологических нарушений [2]. Учитывая все вышесказанное, представляется интересным описание клинического случая антителоопозитивной ПМД у пациента с аденокарциномой простаты.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М., 65 лет, впервые обратился к неврологу в декабре 2014 г. с жалобами на выраженную общую мышечную слабость, быструю утомляемость, шаткость при ходьбе. Был поставлен диагноз: миастения. Генерализованная форма. Назначено лечение: калимин и преднизолон.

В марте 2015 г. было обнаружено злокачественное новообразование простаты. Поставлен диагноз: рак предстательной железы III степени (Т3N0M0). Гистологический анализ образца предстательной железы выявил аденокарциному. Лечился амбулаторно в НИИ онкологии (г. Томск), получал курсы химиотерапии препаратами касодекс, золадекс.

Рентгенография органов грудной клетки от 26.06.2015 г.: без патологии.

Утром 30.06.2015 г. на фоне высокого артериального давления (АД) (180/120 мм рт. ст.) у пациента остро возникли головная боль распирающего характера в затылочной области; головокружение системного характера; тошнота и рвота на пике головной боли; шаткость при ходьбе; двоение. В порядке скорой помощи обратился в Областную клиническую больницу (г. Томск) с подозрением на инсульт. Компьютерная томография (КТ) головного мозга от 30.06.2015 г.: умеренная заместительная гидроцефалия, данных за острое нарушение мозгового кровообращения нет.

В неврологическом статусе отклонения от нормы: походка атактическая; диплопия при взгляде вправо и вверх; нистагм горизонтальный при взгляде вправо, вертикальный при взгляде вверх; интенция с двух сторон при выполнении пальце-носовой пробы, атаксия в ногах с двух сторон при выполнении пяточно-коленной пробы; адиадохокinesis в обеих руках, асинергия Бабинского. Через 8 ч состояние пациента улучшилось. Неврологические симптомы регрессировали почти полностью. Пациент был госпитализирован в дежурный неврологический стационар с диагнозом:

транзиторная ишемическая атака в вертебро-базиллярном бассейне. Фон: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия I степени, риск 4. Дислипидемия. Ожирение I степени.

В апреле 2016 г. проведены радикальная простатэктомия с адьювантной лучевой и гормонотерапией. После операции у пациента неврологическая симптоматика быстро прогрессировала. В порядке самообращения поступил в неврологическую клинику СибГМУ с диагнозом «генерализованная миастения, периферический умеренно выраженный тетрапарез с нарушением функции ходьбы, кризовое течение». Находился на лечении в период 19–29.09.2016 г. *Жалобы пациента при поступлении в стационар*: двоение, поперхивание при приеме твердой пищи, осиплость голоса, нарушение речи (трудно выговаривать слова), шаткость при ходьбе, изменение почерка (стал более крупным и размашистым); общая слабость; быстрая утомляемость. Сидеть прямо или ходить без посторонней помощи не мог.

Анамнез жизни. Родился в Красноярском крае, первым ребенком из четырех. Рос и развивался соответственно возрасту. Детские инфекции: не помнит. В школу пошел в семь лет, закончил 10 классов, затем Красноярский политехнический институт по специальности «инженер по эксплуатации и ремонту автотранспорта». В 1973–1975 гг. служил в армии. Работал по специальности 20 лет. В настоящее время работает в строительной компании заместителем директора. Ранее на диспансерном учете у невролога и онколога не состоял. Анамнез со стороны онкологических и нервно-психических заболеваний неотягощен. Вредные привычки отрицает.

Соматический статус. Нормостенического телосложения. Кожные покровы чистые, язык влажный, обложен белым налетом, видимые слизистые чистые. АД 130/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипы при аускультации не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Сердечный ритм правильный, ритмичный. Частота сердечных сокращений 70 в минуту. Пульс 70 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Стул и диурез в норме.

Неврологический статус при поступлении. Походка атактическая. Объем движений глазных яблок полный. Глазные щели D = S. Зрачки округлой формы, D = S. Фотореакции живые. Конвергенция ослаблена. Носогубные складки равные, диплопии нет. Нистагм: горизонтальный – при взгляде вправо, вертикальный – при взгляде вверх. Мягкое небо фонировано хорошо. Глоточный рефлекс живой. Легкая дизартрия.

Рефлексы орального автоматизма: хоботковый. Объем движений в руках и ногах полный. Сила мышц верхних и нижних конечностей 5 баллов по всем мышечным группам. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы верхних конечностей живые, равные. Коленные и ахилловы рефлексы низкие с двух сторон. Патологические кистевые и стопные знаки не обнаружены. Брюшные рефлексы отсутствуют. Чувствительных нарушений не выявлено. При выполнении пальце-носовой пробы – интенция с двух сторон, пяточно-коленной – атаксия с двух сторон. Адиадохокинез. Асинергия Бабинского. Менингеальных знаков нет. Симптомов натяжения нет. Нарушение функции тазовых органов нет.

Данные дополнительных обследований. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи – без патологии. Электрокардиограмма – без выраженных изменений.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 21.09.2016 г.: гипоплазия гемисфер мозжечка. Рентгенография органов грудной клетки от 29.09.2015 г.: воспалительной инфильтрации, очаговых теней нет.

С целью дифференциальной диагностики миастенического синдрома Ламберта –Итона пациенту была проведена электронейромиография от 22.09.2016 г.: декремент амплитуды М-ответа в норме, посттетанического истощения не выявлено. Для дифференциальной диагностики паранеопластического неврологического синдрома проведено исследование сыворотки крови на наличие онконевральных антител. Качественным методом иммуноблоттинга с помощью тест-полосок *in vitro* обнаружены антитела anti-Yo (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение наглядно показывает трудности диагностики паранеопластического неврологического синдрома на доклинической стадии опухолевого процесса. Дебют неврологического расстройства опережал диагностику рака на 5 мес. Это свидетельствует о важности грамотной тактики диагностического поиска. Выявленные у пациента клинические симптомы (мозжечковая атаксия, дизартрия и орофарингеальная дисфагия) коррелируют с дегенеративными изменениями коры мозжечка на МРТ. Согласно литературным данным, антитела anti-Yo ассоциированы с раком простаты и чаще других поражают клетки Пуркинью мозжечка. Поэтому обнаруженные в сыворотке крови данного больного позволяют верифицировать неврологический диагноз как паранеопластическую мозжечковую дегенерацию.

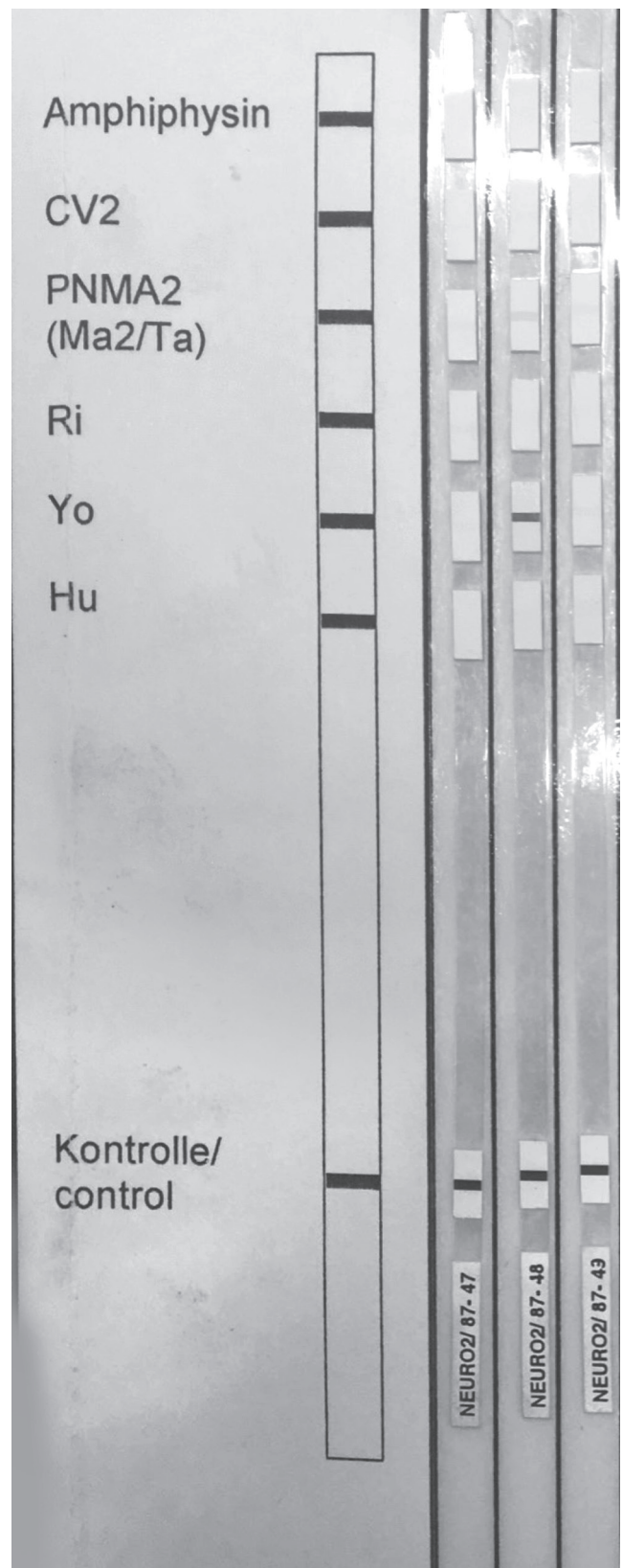


Рисунок. Диагностические тест-полоски с детектированными антителами anti-Yo у пациента с аденокарциномой простаты

Fig. Diagnostic test of the band with detected anti-Yo antibodies in a patient with prostate adenocarcinoma

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hong M.K., Kong J., Namdarian B., Longano A., Grummet J., Hovens C.M., Costello A.J., Corcoran N.M. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer // *Nature Reviews Urology*. 2010; 7 (12): 681–692. DOI: 10.1038/nrurol.2010.186.
2. Leyboldt F., Wandinger K.-P. Paraneoplastic neurological syndromes // *Clinical & experimental immunology*. 2014; 175 (3): 336–348. DOI: 10.1111/cei.12185.
3. Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифирова В.М., Симолина Е.И. Роль онконейвральнх антител паранеопластической полиневропатии в ранней диагностике рака // *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 1: 28–31.
4. Greenlee J.E., Clawson S.A., Hill K.E., Dechet C.B., Carlson N.G. Antineuronal autoantibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration associated with adenocarcinoma of the prostate // *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 291 (1–2): 74–78. DOI: 10.1016/j.jns.2009.12.019
5. Anand Venkatraman, Puneet Opal. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016; 3 (8): 655–663. DOI: 10.1002/acn3.328.
6. Masangkay Neil, Basu Sandip, Moghbel Mateen, Kwee Thomas, Alavi Abass. Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings // *Nuclear Medicine Communications*. 2014; 35 (10): 1038–1046. DOI: 10.1097/MNM.000000000000163.

Поступила в редакцию 03.02.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.
Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Рязанцева Анастасия Александровна, канд. мед. наук, врач-невролог неврологической клиники, СибГМУ, г. Томск.
Кошавцева Юлия Игоревна, студент 4-го курса, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru

УДК 616.831.71-091.93-039:616.65-006.66

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-218–223

For citation: Koroleva E.S., Alifirova V.M., Ryazantseva A.A., Koshavtseva Yu.I. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with anti-Yo antibodies and prostate adenocarcinoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 218–223

Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with anti-Yo antibodies and prostate adenocarcinoma

Koroleva E.S., Alifirova V.M., Ryazantseva A.A., Koshavtseva Yu.I.

Siberian State Medical University
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Paraneoplastic cerebellar degeneration is the damage to cerebellar Purkinje cells by anti-Yo antibodies synthesized by the immune system in response to the generation of neuronal proteins by malignant prostate adenocarcinoma cells in 25% of cases. Neurological symptoms of cerebellar lesions appear on average 2 years before cancer manifestation in 70% of patients. During the early stages of the disease, when the tumor cannot be visualized nor clinically manifested, a high titer of anti-Yo antibodies in the cerebrospinal fluid of patients. The presence of anti-Yo antibodies prostate cancer with a clinically latent course was present in 90–98% of patients with cerebellar ataxia. Onconeural autoantibodies (IgG) are well detected in serum by immunoblotting and indirect immunofluorescence.

The death of Purkinje cells of the granular and molecular layers of the cerebellar cortex, moderate perivascular lymphocytic infiltration, and further proliferation of microglia lead to atrophy. Inflammatory infiltrates may also be present in the brainstem and cortex, although in significantly less number in compar the cerebellum. This difference accounts for the presence of additional neurological symptoms. The results of the brain MR imaging at the initial stages of paraneoplastic cerebellar degeneration are of little informative value, and degenerative changes in the cerebellum are revealed only a few months later with a subsequent increase in neurological deficit. Removal of malignant tumors leads to the regression of neurological symptoms in 80% of cases. This finding confirms the advisability of a targeted oncological search in patients with symptoms of paraneoplastic cerebellar degeneration and positive onconeural antibodies in the serum. Immunomodulatory therapy, including the use of intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, and hormone therapy, is also effective in the treatment of neurological disorders. This paper describes a clinical case of paraneoplastic cerebellar degeneration in a 65-year-old male, with the appearance of neurological symptoms 5 months before the diagnosis of prostate adenocarcinoma. The difficulties of differential diagnosis of this neurological disorder and the course of neurological diseases in the background of tumor removal and conducted immunotherapy are discussed.

Key words: paraneoplastic cerebellar degeneration, prostate adenocarcinoma, onconeural anti-Yo antibodies.

REFERENCES

1. Hong M.K., Kong J., Namdarian B., Longano A., Grummet J., Hovens C.M., Costello A.J., Corcoran N.M. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer // *Nature Reviews Urology*. 2010; 7 (12): 681–692. DOI: 10.1038/nrurol.2010.186.
2. Leypoldt F., Wandinger K.-P. Paraneoplastic neurological syndromes // *Clinical & experimental immunology*. 2014; 175 (3): 336–348. DOI: 10.1111/cei.12185.
3. Koroleva E.S., Goldberg V.E., Alifirova V.M., Simolina E.I. Rol' onkoneural'nykh antitel paraneoplasticheskoy polinevropatii v ranney diagnostike raka [Role of onconeural antibodies of paraneoplastic polyneuropathy in early cancer detection] // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*. 2013; 1: 28–31 (in Russian).
4. Greenlee J.E., Clawson S.A., Hill K.E., Dechet C.B., Carlson N.G. Antineuronal autoantibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration associated with adenocarcinoma of the prostate // *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 291 (1–2): 74–78. DOI: 10.1016/j.jns.2009.12.019
5. Anand Venkatraman, Puneet Opal. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies – a review // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016; 3 (8): 655–663. DOI: 10.1002/acn3.328.
6. Masangkay Neil, Basu Sandip, Moghbel Mateen, Kwee Thomas, Alavi Abass. Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings // *Nuclear Medicine Communications*. 2014; 35 (10): 1038–1046. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000163.

Received February 03.2017

Accepted June 30.2017

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ryazantseva Anastasia A., PhD, Doctor Neurologist of the Neurological Clinic, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Koshavtseva Yulia I., Student of the 4 courses, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Koroleva Ekaterina S.**, e-mail: kattarina@list.ru.