

سندروم پارائتوپلاستیک و بیماریهای عصبی پارائتوپلاستیک

سندروم پارائتوپلاستیک دستگاه عصبی (PNS) یک گروه هتروژن و کمیاب از اختلالاتی است که در افراد مبتلا به سرطان ایجاد می شود یا به عبارت دیگر اختلالاتی است که توسط تومورهایی ایجاد می شود که خود در سیستم عصبی مرکزی وجود ندارند. مکانیسم این سندرم ها ناشی از وجود فیزیکی تومور، متاستاز، یا عوارض متعاقب تومور مثل نقایص متابولیک، تغذیه‌ای، عفونت، اختلالات انعقادی و عوارض جانبی درمان نیست، بلکه این سندرم امکان دارد ناشی از آزاد شدن یک یا چند ماده از تومور و یا واکنش سیستم ایمنی بدن مبتلا به تومور باشد.

علائم سندروم های پارائتوپلاستیک عصبی ممکن است قبل از ظهور بیماری اولیه تظاهر کند. شروع علائم نورولوژیک اغلب حاد یا تحت حاد است و در عرض چند هفته تثبیت می شود. سندرم پارائتوپلاستیک سیستم عصبی یکی از شایع ترین سندرم های پارائتوپلاستیک می باشد، اما این سندرم می تواند بر سایر اندام های بدن از جمله هورمون ها، غدد داخلی، پوست، خون و مفاصل تاثیر بگذارد.

بروز پارائتوپلاستیک تا حدی علائم و نشانه های سرطان از جمله خستگی، بی اشتها، از دست دادن وزن را بیان می کند و می تواند نشانه مهمی از یک سرطان باشد. بنابراین در روند پیش آگهی می تواند راهی برای شناسایی و درمان سرطان محسوب شود، بطوریکه پروتئین های ترشح شده را می توان به عنوان تومور مارکر برای ردیابی و بررسی روند بهبودی درمان مورد استفاده قرار داد.

در اکثر سرطانها، سندروم پارائتوپلاستیک زمانی بوجود می آید که عوامل مبارزه کننده دستگاه ایمنی بدن (آنتی بادی ها و سلولهای لنفوسیتی T) با سرطان همزمان به مغز، نخاع، اعصاب محیطی و یا عضلات نیز حمله کنند و قبل از تشخیص سرطان، علائم سندروم پارائتوپلاستیک دستگاه عصبی تظاهر کند. بسته به آنکه چه بخشی از دستگاه عصبی تحت تاثیر قرار گرفته، سندرم پارائتوپلاستیک می تواند سبب مشکلات در حرکت عضلات یا هماهنگی آنها، درک حسی، مهارت های حافظه‌ای و فکری و یا حتی مشکل خواب گردد. معالجه و درمان سرطان و دستگاه ایمنی در زمان تشخیص اغلب سندرم های پارائتوپلاستیک عصبی صدمه پاتولوژیک غیرقابل برگشت وجود دارد، گرچه نارسایی های پارائتوپلاستیک آسیب شدید و سریع به دستگاه عصبی می رساند، مع الوصف درمان سرطان برای تمام سندرم های پارائتوپلاستیک عصبی موثرترین اقدام در کنترل یا حداقل تثبیت آن است و می تواند جلوی آسیب بیشتر را بگیرد و سبب بهبودی علائم بیمار شود و کیفیت بهتری از زندگی را به بیمار ببخشد.

علائم و نشانه های سندروم پارانتوپلاستیک اغلب به سرعت رشد می کند، بین چند روز تا یک هفته . بسته به اینکه چه بخشی از بدن آسیب دیده باشد، علائم متفاوت است و شامل علائم زیر می باشد:

- ۱- اختلال و مشکل در راه رفتن
- ۲- اختلال و مشکل در تعادل بدن
- ۳- از دست دادن هماهنگی عضلات
- ۴- ضعف و سستی عضلات
- ۵- اختلال در اعصاب حرکتی بطوریکه بلند کردن اشیاء برای بیمار غیر ممکن می شود.
- ۶- اختلال و مشکل در عمل بلع
- ۷- اختلال در تکلم و تکلم نامفهوم
- ۸- از دست دادن حافظه (کپولت فکری و ذهنی)
- ۹- اشکال و اختلال در بینایی
- ۱۰- اختلال و اشکال در خواب (بی خوابی)
- ۱۱- صرع
- ۱۲- اختلالات اعصاب حسی
- ۱۳- حرکات غیرارادی غیرمعمول

آغاز و پیدایش علائم اغلب به شکل تحت حاد می باشد و قبل از تشخیص سرطان در بیمار بروز می کند.

انواع سندروم های پارانتوپلاستیک:

سندروم های شایع پارانتوپلاستیک دستگاه عصبی شامل:

۱- تحلیل رفتن مخچه **Cerebellar degeneration**:

بخشی از مغز (مخچه) که وظیفه کنترل تعادل عمل عضله را بعهده دارد آسیب می بیند و سلول های عصبی این ناحیه از دست می رود. علائم و نشانه ها شامل اختلال در راه رفتن، کمبود هماهنگی عضلات بخصوص در نواحی دست و پا، عدم توانایی حفظ و حالت بالاتنه ، حالت تهوع و گیجی، حرکات غیر ارادی چشم، دوبینی، اشکال در صحبت کردن و اشکال در بلع را در بیمار می توان مشاهده کرد.

۲- انسفالیت لیمبیک **Limbic encephalitis** :

این یک التهاب منطقه‌ای از مغز به نام **Limbic system** است، این منطقه مسئول کنترل احساسات، رفتارها و وظایف حافظه‌ای مشخص است. افراد مبتلا به نارسایی و اختلال این منطقه تغییرات شخصیتی یا پریشانی ذهنی را تجربه می‌کنند، حافظه خود را بتدریج از دست می‌دهند و دچار توهم و خیال پردازی، آشفتگی‌های خواب و صرع می‌گردند.

۳- التهاب مغز و نخاع **Encephalomyelitis** :

این یک سندروم التهاب مغز و نخاع است که طیف وسیعی از علائم و نشانه‌های بالینی بسته به ناحیه ابتلاء بوجود می‌آورد.

۴- سندرم حرکات نامنظم چشمی و تکان‌های عضلانی نامنظم و غیر ارادی بنام-**Opsoclonus syndrome myoclonus** : این سندروم در اثر اختلال عملکرد مخچه و یا اتصالات مخچه بوجود می‌آید، می‌تواند به سرعت بوقوع بپیوندد. حرکات نامنظم و غیرارادی چشم (**opsoclonus**)، پرش و تکان‌های نامنظم و غیرارادی (**myoclonus**) در نواحی تنه، دست، پا و بدن دیده می‌شود.

۵- سندروم استیف **Stiff man syndrome** یا **Stiff person syndrome** :

این سندروم همراه است با سفت شدن و گرفتگی عضلات که به شکل پیشرونده و شدید می‌باشد، بطور مشخص عضلات ستون فقرات و پاها را دربرمیگیرد که ممکن است منجر به گرفتگی شدید عضلات این نواحی و درد شدید گردد.

۶- میلوپاتی **Myelopathy**

این سندروم محدود به آسیب نخاع می‌شود، بعضی اوقات التهاب میلین متقاطع یا **Transverse myelitis** نیز نامیده می‌شود. بسته به سطح و میزان آسیب دیدگی نخاع بیمار دچار تغییر عملکرد روده‌ها و مثانه می‌شود، ضعف شدید و تا حد مشخصی بی‌حسی در بدن احساس می‌کند. چنانچه آسیب ناحیه گردن را دربرگیرد، بیمار از معلولیت شدید در دستها و پاها رنج می‌برد.

۷- سندروم میاستنیک ایتن لامبرت **Lambert-Eaton myasthenic syndrome** :

این سندرم در اثر از هم گسیختگی و اختلال ارتباط بین اعصاب و عضلات ایجاد می شود که علت ایجاد تولید آنتی بادی‌ها برضد ولتاژ کانال وابسته به کلسیم قبل سیناپسی است (Anti-VGCC). علائم معمولاً قبل از تشخیص تومور شروع می شود و بتدریج ظرف هفته ها تا ماه ها پیشرفت می کند. گاهی اوقات علائم بطور حاد شروع میشود. تظاهرات شایع شامل ضعف عضلانی، خستگی، میالژی، پارسیزی، مشکل در بلع، اشکال و سختی در تکلم، حرکات نامنظم چشم و دوبینی می شود. بیش از نیمی از بیماران دیس اوتونومی کولینرژیک از خشکی دهان، تاری دید، عقیمی و نقصان در عمل تعریق بدن رنج می برند. گرفتاری موقتی اعصاب کرانیال مثل دیپلوی، پتوز با دیسفاژی وجود دارد.

در معاینه نورولوژیک ضعف پروگزیمال، که در اندام های تحتانی بیش از فوقانی است و همچنین کاهش یا فقدان رفلکس های تاندونی را نشان می دهد. قدرت عضلات ممکن است بعد از یک فعالیت کوتاه بهبود یابد اما فعالیت مداوم ضعف را افزایش می دهد. تشخیص بر اساس مطالعات الکتروفیزیولوژیک است در NCV با تحریکات مکرر 2-5HZ پاسخ کاهش یابنده مشاهده می شود. این سندرم همراه با سرطان ریه یا ندرتاً تومورهایی مثل لنفوما است ولی می تواند بدون وجود بدخیمی نیز بروز کند.

۸- میاستنی گراویس (MG) :

این سندرم در اثر اختلال و از هم گسیختگی در محل اتصال عصب-عضله بعدسیناپس عصبی می باشد. تظاهرات اصلی و مشخصه آن ضعف و خستگی شدید عضلات اسکلتی است که تحت کنترل ارادی است از جمله عضلات صورت، چشم ها، دست ها و پاها است. عضلات مرتبط با جویدن، بلع، تکلم و تنفس را نیز دربر می گیرد. این علائم با استراحت بهبود و با فعالیت شدید تشدید می شود. پتوز و دیپلوی در اکثر بیماران وجود دارد، در ۱۵٪ موارد علائم محدود به چشم باقی می ماند و در ۸۵٪ موارد ضعف منتشر شده و می تواند تنفس را مختل نماید که نیاز به تنفس مکانیکی باشد. حس و رفلکس های تاندونی نرمال باقی می ماند.

تومور اپی تلیال غده تیموس (تیموما یا تیمیک کارسینوما) در ۱۰٪ بیماران با میاستنی گراویس (MG) دیده می شود و یک سوم بیماران با تیموما بعداً دچار میاستنی گراویس (MG) می شوند. بطوریکه میاستنی گراویس شایع ترین سندرم تیمیک همراه با تیموما می باشد. در چند مورد میاستنی گراویس (MG) همراه با دیگر تومورها مثل تومورهای تیروئید، سرطان ریه، سرطان پستان و لنفوما دیده شده است.

9- نورومایوتونیا (Neuromyotonia):

نورومایوتونیا یا همان سندرم ایساک (Isaccs syndrome)، افزایش تحریک پذیری عصب محیطی است که با حرکات غیر طبیعی سلولهای عصبی (اعصاب محیطی) سلولهای خارج مغز و نخاع که کنترل حرکت عضله را بر عهده دارند توأم است. این حرکات غیر طبیعی می تواند باعث حرکات مستمر و گرفتگی عضله شود،

(Twitching and muscle rippling) که شکلی شبیه به کیسه کرم ها (bagof worms) را به خود می گیرد. سفتی پیشرونده، انقباضات عضله، حرکت سطحی و سایر اختلالات عضله مشهود است.

10- نوروپاتی محیطی Peripheral neuropathy:

در این نوع نوروپاتیها آسیب به اعصاب که انتقال پیام از مغز و ستون نخاع به سایر قسمت های بدن را دارد، می رسد. زمانیکه آسیب اعصاب حسی سیستم اعصاب محیطی را در بر می گیرد، تماس با هر نقطه از بدن بیمار همراه با احساس درد و ناراحتی شدید است .

چند بدخیمی از پلاسماسل و لنفوسیت ها مثل مولتیپل میلوما، استئو اسکلروتیک میلوما، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، و B-Cell لنفوما همراه با نوروپاتی است. نوروپاتی حسی حرکتی ممکن است در بیماران مولتیپل میلوما مشابه به نوروپاتیها در سرطان های پیشرفته باشد. نوروپاتی حسی حرکتی قرینه که وجه غالب آن حرکتی است سیر پیشرونده دارد.

11- دیس اتونومیا: Dysautonomia:

دیس اتونومیا دلالت به یک طیف علائم و نشانه ها که در نتیجه آسیب به اعصابی که اعمال غیر ارادی بدن را تنظیم می کنند (سیستم اعصاب خودکار) دارد. این اعمال شامل ضربان قلب، فشار خون، تعریق بدن و اعمال روده ها و مثانه می شود. زمانیکه سیستم عصبی این قسمت تحت تاثیر قرار می گیرد، علائم و نشانه های شایع شامل فشار خون پایین، سرگیجه، جمع شدن گاز و دردهای شکمی و کاهش وزن در بیمار دیده می شود.

علت سندروم پارائتوپلاستیک:

سندروم پارائتوپلاستیک مستقیماً توسط سلول های سرطانی، متاستاز و یا از هم گسیختگی و اختلال عملکرد اعصاب و یا سایر گرفتاریها مانند عفونت ها و یا عوارض جانبی درمان بوجود نمی آیند. محققین بر این اعتقاد هستند که سندرم پارائتوپلاستیک در اثر قدرت مقابله سیستم ایمنی بدن با سرطان بخصوص آنتی بادیها و سلول

های انفوسیتی T که به جای حمله به سلول های سرطانی، به سلول های طبیعی سیستم عصبی نیز حمله می کنند و سبب نارسایی های نورولوژیک می گردد ایجاد می شود.

هر نوع سرطانی ممکن است همراه با سندروم پارانتوپلاستیک باشد، گرچه اغلب بیماری در افراد مبتلا به سرطان های ریه، تخمدان، پستان ها، بیضه ها و سیستم لنفاتیک رخ می دهد. افراد با یک سابقه بیماری خود ایمنی خانوادگی بیشتر اثرات پارانتوپلاستیک یک سرطان را نسبت به سایر گروه ها تجربه می کنند.

این سندرم ها در تومورهای تهاجمی و در مراحل انتهایی بیماری ظاهر شده و نشانه ای از فرجام بد هستند، شناخت این سندرم ها از نقطه نظر بالینی از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد، زیرا ممکن است به تشخیص سرطان زمینه ای منجر شده و تحت درمان مناسب قرار گیرد.

آزمون های سرولوژیک آزمایشگاهی:

از آزمون های آنتی بادی های Anti-amphiphysin I، Anti-Ta، Anti-Tr، Anti-Ri، Anti-Yo، Anti-Hu برای بررسی سندرم های پارانتوپلاستیک و سرطان های همراه مورد استفاده قرار می گیرند.

جدول زیر:

Antibodies Paraneoplastic Syndromes and associated Forms of Cancer

Antibody	Syndrome	Associated Cancers
Anti-Hu (ANNA-1)	Encephalomyelitis, Sensory Neuropathy, Cerebellar Degeneration	SCLC
Anti-Yo (Purkinje cell antibodies, PCA-1)	Cerebellar degeneration	Gynecologic cancers, breast cancer
Anti-Ri (ANNA-2, Nova 1)	Opsoclonus, ataxia	Gynecologic cancers, breast cancer, SCLC
Anti-Tr	Cerebellar degeneration	SCLC, Thymoma, Lymphoma
Anti-CV2	Encephalomyelitis, Cerebellar Degeneration	Testicular cancer, Lung cancer.
Anti-Ta (Ma2)	Limbic, hypothalamic and brainstem encephalitis	Testicular cancer
Anti-amphiphysin	Stiff Person Syndrome	SCLC, breast Cancer
Purkinje cells, PCA-2	Encephalomyelitis, Cerebellar Degeneration	Various cancers
Antibodies that occur both with and without association to malignant disease		
Anti-VGCC	Lambert – Eaton myasthenic Syndrome, cerebellar dysfunction	SCLC
Anti-acetylcholine receptor	Myastenia gravis	Thymoma
Anti-VGKC	Neuromyotonia, Limbic encephalitis	Thymoma