

Jari Honkaniemi, Hannu Haapasalo, Hanna Raunio, Marjaana Tiainen, Anne Räisänen-Sokolowski ja Aki Hietaharju

Paraneoplastinen neurologinen sairaus syövän ensi-ilmentymänä

Syövän aiheuttama paraneoplastinen neurologinen sairaus saattaa johtaa potilaan kuolemaan jopa ennen syöpäsairauden toteamista. Kuvaamme tässä kaksi potilasta, joilla todettiin vasta-ainepositiivinen limbinen enkefaliitti. Molemmat menehtyivät tautiin. Ensimmäisen potilaan kasvain löytyi vasta ruumiinavauksessa, ja toisen potilaan merkittävä neurologinen oireisto johti kuolemaan, vaikka syöpäsairaus aluksi vaikuttikin parantuneelta.

Kun potilaalla ei ole tiedossa olevaa syöpää, mahdollinen paraneoplastinen oireyhtymä on sekä diagnostinen että hoidollinen haaste. Hyvinkin pienet ja vaikeasti löydettävissä olevat kasvaimet voivat aiheuttaa poikkeavan voimakkaan immuunivasteen myötä hermokudoksen laaja-alaisen vaurion ja paraneoplastisen oireyhtymän, joka voi olla invalidisoivampi kuin sen aiheuttanut syöpäsairaus. Jos paraneoplastisen oireyhtymän aiheuttanutta syöpää ei löydetä, oireisto yleensä etenee ja saattaa johtaa kuolemaan. Paraneoplastisen sairauden hoito on pääasiassa sen aiheuttaneen syöpäsairauden hoitoa, koska immunosuppressiiviset hoidot tehoavat näihin tauteihin yleensä huonosti (Honkaniemi ym. tässä numerossa).

Kuvaamme kaksi potilasta, jotka sairastuivat paraneoplastiseen limbiseen enkefaliittiin. Potilailla todettiin paraneoplastisiin sairauksiin liittyviä suuren riskin vasta-aineita ja niihin liittyvä suuren riskin fenotyyppi. Uusien diagnostisten kriteerien mukainen PNS-riskin pisteytys oli siten kymmenen, eli diagnoosi oli pisteytyksen mukaan varma. Toisen potilaan keuhkosityöpä etsittiin lukuisilla tutkimuksilla ilman tulosta, ja hän menehtyi aivorunkovaurion aiheuttamiin hengitysvaikeuksiin kaksi kuukautta oireiden alusta. Oireiston aiheuttanut pienisoluinen keuhkosityöpä löytyi vasta ruumiinavauksessa.

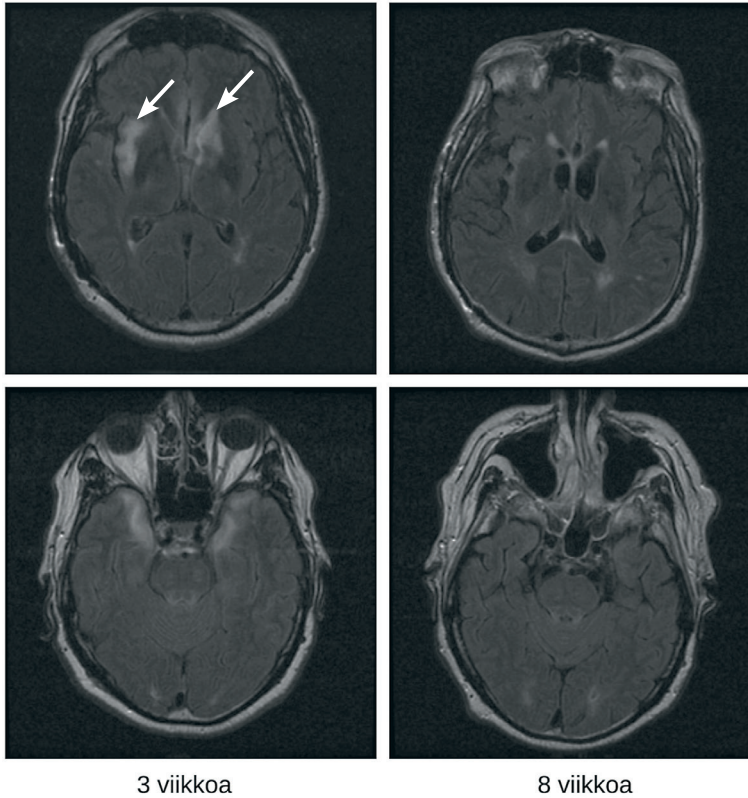
Toisen potilaan kivessyöpä leikattiin, mutta sairaus oli ehtinyt metastasoitua, ja potilas kuoli enkefaliitin aiheuttamaan sentraaliseen hengitysvajaukseen.

Tämä tapausselostus liittyy tässä numerossa julkaistuun, samojen kirjoittajien laatimaan paraneoplastisia neurologisia sairauksia koskevaan katsausartikkeliin.

Omat potilaat

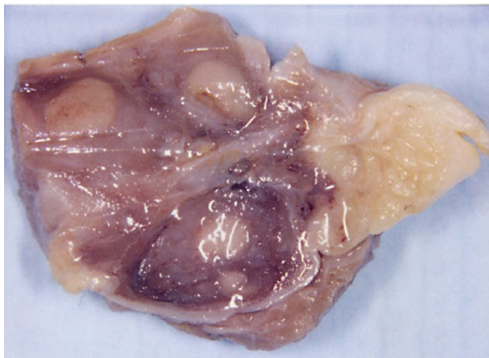
POTILAS 1. Viisissäkymmenissä oleva mies hakeutui neurologian ensiapuun päänsäryn, huimauksen ja muistivaikeuksien vuoksi. Hänellä oli kohonnut verenpaine ja metabolinen oireyhtymä. Useampaan kertaan toistetuissa aivo-selkäydinnesteanalyyseissa todettiin suurentunut valkosolujen määrä ($16\text{--}138 \times 10^6$ solua/l, normaalin yläraja 5×10^6 solua/l), jotka olivat kaikki tai lähes kaikki lymfosyyttejä. Myös proteiinipitoisuudet olivat suurentuneet ($0,82\text{--}1,16$ g/l, yläraja $0,65$ g/l), mutta laktaattipitoisuuksissa ei havaittu poikkeavaa. IgG-indeksi oli selvästi suurentunut ($1,21\text{--}1,38$, yläraja $0,6$) ja aivo-selkäydinnesteen proteiinien isoelektrisessä fokuksinnissa todettiin $17\text{--}23$ oligoklonaalista IgG-jaoketta, mikä sopi selvään patologiseen intratekaaliseen vastaainetuotantoon. Jatkoanalyyseissa ei todettu merkkejä vaskuliitista, sidekudossairauksista tai infektioista.

Sairauden alkuvaiheessa tehdyssä aivojen tietokonetomografiassa (TT) todettiin hypodensinen alue vasemmalla häntätumakkeen alueella ja oikealla subinsulaarisessa valkeassa aineessa. Aivojen magneettikuvaus



KUVA 1. Potilaan 1 aivojen magneettikuvauslöydökset kolmen ja kahdeksan viikon kuluttua sairastumisesta. Kolmen viikon kohdalla FLAIR-sarjassa nähdään hyperintensinen leesio oikealla subinsulaarisesti ja capsula externassa ja vasemmalla häntätumakkeessa (nucleus caudatus) capsula internan etuosassa ja linssitumakkeen pallossa (globus pallidus). Muutoksia nähtiin myös ohimolohkoissa. Kahdeksan viikkoa sairastumisesta muutokset olivat vähentyneet, mutta sivuaivokammioiden frontaalisarvet olivat laajentuneet.

tehtiin kolme kertaa. Tutkimuksissa todettiin laajalle levinneet, epäsymmetriset, T2-painotteisissa kuvissa hyperintensiset alueet tyvitumakkeiden alueella ja valkeassa aineessa ohimolohkon alueella. Muutokset eivät tehostuneet gadolinium-varjoaineella (**KUVA 1**). Viime-



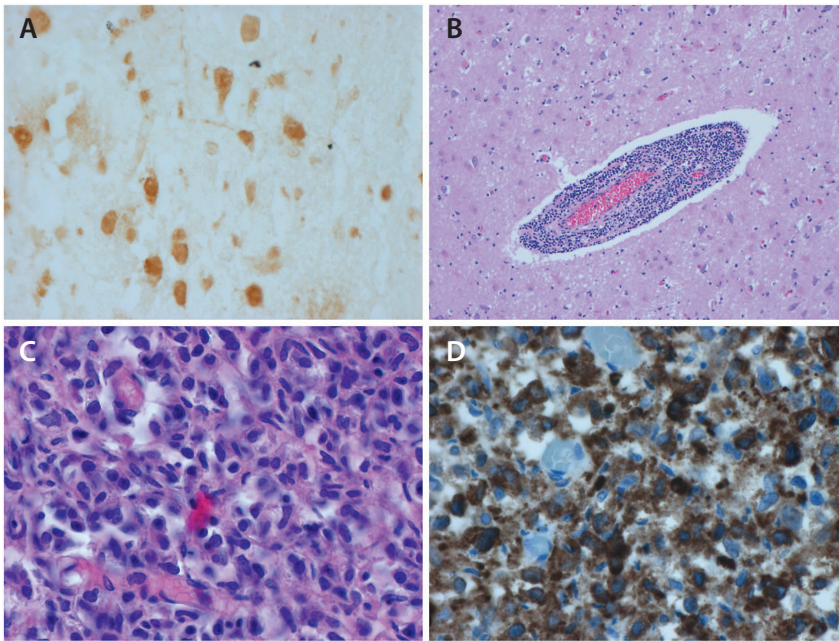
KUVA 2. Potilaan 1 keuhkojen oikeasta hiluksesta löytynyt, kolmeen lohkoon jakautunut puolen senttimetrin läpimittainen kasvain.

sessä magneettikuvassa kaksi kuukautta oireiston alkamisesta muutokset olivat huomattavasti pienentyneet.

Alkuvaiheessa heränneen viruksenkefaliittiepäilyn vuoksi potilas sai laskimonsisäisen asikloviirihoidon ilman vastetta. Hän alkoi kärsiä sekavuudesta ja myöhemmin tajunnan heikkenemisestä sekä hengitysvaikeuksista. Kahdessa viikossa hengitysvaikeudet etenivät ja potilas tarvitsi koneellista hengitystukea.

Immunohistokemiallisessa ja western blot -analyysissä potilaalla todettiin paraneoplastisia syöpään liittyviä anti-Hu-vasta-aineita (Honkaniemi ym. tässä numerossa). Tämän vuoksi potilas sai aluksi plasmafereesihoitoa ja sen jälkeen laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (2 g/kg) ilman vastetta. Tämän jälkeen hän sai metyyliiprednisolonihoitoa suurella 500 mg:n vuorokausiannoksella viiden päivän ajan ja tämän jälkeen prednisolonia annoksella 40 mg vuorokaudessa ilman vastetta.

Potilas ei ollut tupakoinut 30 vuoteen. Vasta-ainelöydös viittasi kuitenkin vahvasti pienisoluiseseen keuhkosyöpään, jota etsittiin lukuisin tavoin. Vartalon TT:ssä

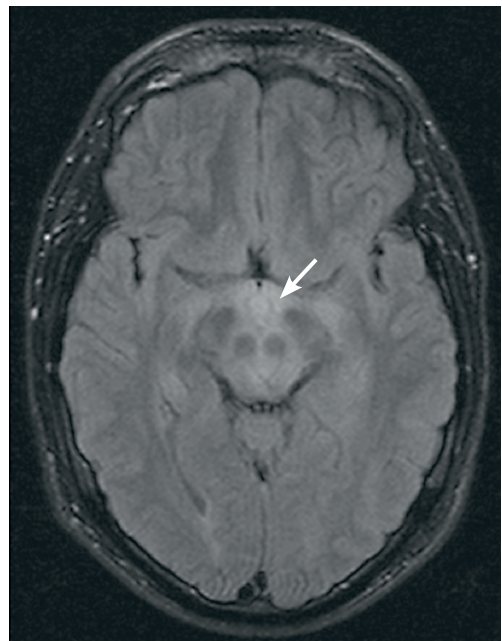


KUVA 3. A. Immunohistokemiallinen värjäys potilaan 1 seerumilla (laimennos 1:5000) isoaivojen kuorikerroksesta. Anti-Hu-immunoreaktiivisuus paikantuu hermosolujen tumiin ja sytoplasmaan. B. Paraneoplastiseen enkefaliittiin sopivaa perivaskulaarista lymfocytti-infiltraatiota ja gliosia valkeassa aineessa. C. Histologisessa analyysissä potilaan keuhkoista löytyneen kasvainkudoksen solut olivat pieniä, pyöreitä tai ovaalin muotoisia ja niissä oli hyperkromaattinen tuma, niukasti sytoplasmaa ja rakenteeton kasvutapa hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä. D. Solut värjäytyivät anti-kromograniniivärjäyksessä voimakkaasti (x400).

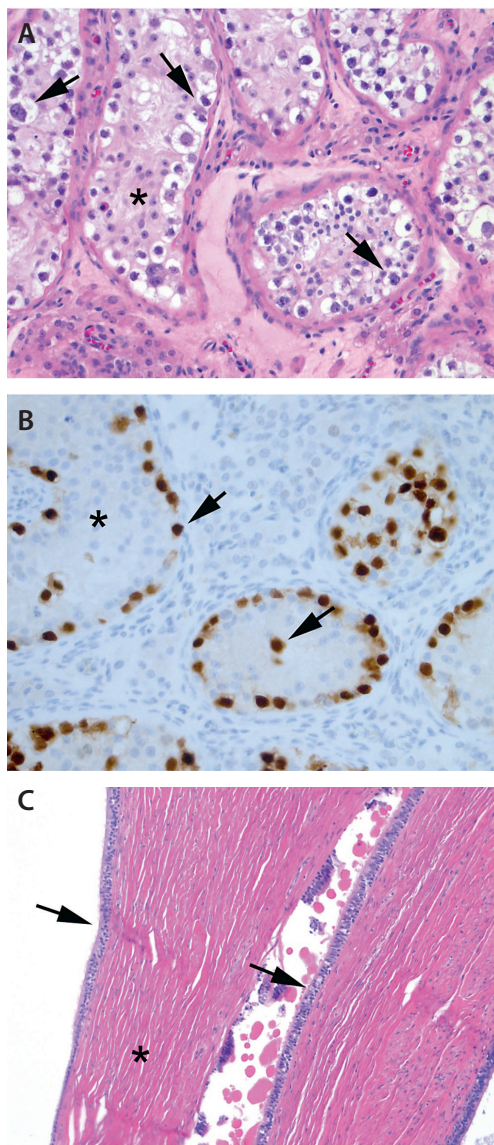
todettiin vain pieni keuhkoinfarkti vasemman keuhkon kärjessä. Bronkoskopiassa otetuissa näytteissä ei myöskään todettu mitään syöpäsairauteen viittaavaa. FDG-PET-TT ei ollut saatavilla potilaan hoitolaitoksessa.

Potilaan tila heikkeni hoidoista huolimatta, ja hän menehtyi hengitysvajaukseen kaksi kuukautta oireiston alkamisesta. Lääketieteellisessä ruumiinavauksessa aivoista otetuissa histologisissa näytteissä todettiin perivaskulaarisia lymfocytti-infiltraatteja erityisesti manteliumakkeen ja striatum alueella. Lisäksi todettiin laajaa gliosia. Löydökset sopivat paraneoplastiseen limbiseen enkefaliittiin. Keuhkojen dissekoinnissa todettiin oikeassa hiluksessa noin 0,5 cm:n läpimittainen kasvain (**KUVA 2**). Histologisessa analyysissä kasvainkudoksen solut olivat pieniä, pyöreitä tai ovaalin muotoisia ja niissä oli hyperkromaattinen tuma, niukasti sytoplasmaa ja rakenteeton kasvutapa. Anti-sytokeratiini- ja anti-kromograniniivärjäykset olivat positiivisia, mikä sopi pienisoluisen keuhkosyöpään (**KUVA 3**).

POTILAS 2. Aiemmin terve 29-vuotias mies tuli neurologian päivystykseen silmälääkärin ohjaamana kolme päivää aiemmin alkaneiden kaksoiskuvien vuoksi. Potilaalla todettiin kliiniseltä kuvaltaan vaihteleva silmänliikehäiriö, joka alkuvaiheessa vastasi telahermon halvausta. Kattava neurologinen status oli muutoin normaali. Aivojen magneettikuvassa todettiin hypota-



KUVA 4. Potilaan 2 aivojen magneettikuvaus. FLAIR-sarjassa aivoissa nähdään väliaivoihin paikallistuva hyperintensinen muutos (nuoli), joka jatkuu hypotalamukseen.



KUVA 5. A. Potilaan 2 kasvainta ympäröivässä atrofisessa testiskudoksessa on laajalti tuma-atypiaa ja kromatiinin karkeistumista (nuolet), mikä sopii in situ -itusolukasvaimen (germ cell neoplasia in situ, GCNIS). Tubulusten sisällä nähdään normaaleja Sertolin soluja (tähti). B. Neoplastiset solut ovat OCT3/4-positiivisia (nuolet), kun taas hyvänlaatuiset Sertolin solut ovat negatiivisia (tähti). C. Kypsä teratooma muodostuu kauttaaltaan hyvänlaatuisesta sidekudoksesta (tähti) sekä epiteliallisista rakenteista (nuolet).

lamuksen alueella symmetrinen signaalilisa, jonka arvioitiin sopivan lähinnä tulehdukselliseksi (KUVA 4). Aivo-selkäydinnesteessä todettiin lievä pleosytoosi (7×10^6 solua/l), hieman suurentunut IgG-indeksi (0,64) ja runsaasti oligoklonaalisia IgG-jaokkeita. Potilas sai alkuvaiheessa asikloviiri- ja doksisykliinihoidot ja sen jälkeen

glukokortikoidipulssihoidon. Tämä jouduttiin keskeyttämään agitaation ja näköharhojen vuoksi. Silmänliikehäiriö paheni internukleaarisen oftalmoplegian tasoiseksi. Kahden viikon kuluttua pään magneettikuvauksessa todettiin signaaliisan ulottuvan keskiaivojen takaosiin saakka. Poikkeavaa tehostumaa ei todettu. Aivo-selkäydinnesteen leukosyyttimäärä oli edelleen suurentunut (27×10^6 solua/l). Rintakehän TT:ssä ei ollut poikkeavaa. Potilaalle aloitettiin glukokortikoidilääkitys suun kautta ja suojaksi psykoosilääkitys. Työdiagnoosina oli aivojen demyelinoiva sairaus. Tarkastuskäynnillä 1,5 kuukauden kuluttua aivo-selkäydinnesteessä ei enää ollut pleosytoosia ja magneettikuvauksessa poikkeavan signaalin todettiin vähentyneen. Potilaan silmänliikehäiriö oli hieman lievittynyt, mutta neurologisessa statuksessa todettiin uutena muutoksena oikean käden kömpelyyttä.

Kuukautta myöhemmin potilaalla todettiin lisääntyvää oikeavoittoista vapinaa ja ataksiaa. Silmänliikehäiriö oli edennyt, ja potilaalle oli kehittynyt vertikaalinen katsepareesi. Aivojen magneettikuvauksessa ei havaittu uusia muutoksia, ja selkäytimen magneettikuva oli normaali. Aivo-selkäydinnesteessä oli pleosytoosi (7×10^6 solua/l), suurentunut IgG-indeksi (1,12) ja 20 oligoklonaalista IgG-jaoketta. Vartalon TT:ssä ei ollut poikkeavaa. Kivesten kaikkuvauksessa todettiin vasemmalla kystinen ekspansio. Paraneoplastisen oireyhtymän epäilyn vuoksi potilaalle aloitettiin laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito. Myöhemmin seerumista määritetyt anti-Ma2-vasta-aineet osoittautuivat positiivisiksi. Potilaalle tehtiin vasemman kiveksen poisto. Ennen leikkausta otetut embryonaalisten kasvainten merkkiainepitoisuudet olivat normaalit. Histologisessa tutkimuksessa todettiin kypsä kystinen teratooma, jonka ympärillä atrofisessa testiskudoksessa oli lähes koko alueella in situ -itusolukasvainta, jonka levinneisyysaste oli 1 (KUVA 5). Immunosuppressiivisina hoitoina jatkettiin pieniannoksista glukokortikoidihoitoa, ja potilas sai immunoglobuliinihoitoja kahden kuukauden välein. Psykkisten haittojen vuoksi glukokortikoidi vaihdettiin atsatiopriiniin. Neurologinen oireisto lievittyi, mutta potilaalle kehittyi lisääntyvää ahdistuneisuutta ja psykoottistasoista oireilua. Hän oli psykiatrisessa hoidossa reaktiivisen psykoosin vuoksi. Syöpätautien yksikössä potilaan hoitolinjaksi valittiin tiheä seuranta kuvantamisineen, eikä kahden kuukauden välein tehdyissä kuvantamisissa tai laboratoriotutkimuksissa todettu kasvaimen uusiutumiseen viittaavaa. Neurologiset seurannat toteutettiin immunoglobuliinihoitojen yhteydessä.

Vajaa vuosi oireilun alusta potilas löydettiin aamulla vuoteestaan tajuttomana, ja hänet toimitettiin sairaalaan intuboituna. Hänellä todettiin aivorunkovaurion aiheuttama hiilidioksidiretentiotaipumus ja sentraalinen hypoventilaatio. Potilaalle tehtiin plasmanvaihdot, ja tämän jälkeen annettiin laskimonsisäiset immunoglobuliinihoidot. Potilaan vieroitus hengityskoneesta onnistui vasta yli kuukauden hengityskonehoidon jäl-

keen kaksoispainemaskiventilaattorihoidon avulla. Hengitysvajauksen aikana hänen psyykinen tilansa heikkeni ja hänellä esiintyi aistiharjoja. Onkologisessa seurannassa todettiin TT:ssä para-aortaali alueella kolmessa imusolmukkeessa kivessyövän metastasointiin sopivat löydökset. Kivessyövän merkkiaineet olivat edelleen negatiiviset, mutta anti-Ma2-vasta-aineet pysyivät positiivisena. Potilaalle aloitettiin etoposidi-sisplatiinihoito. Samalla jatkettiin kuukausittaisia immunoglobuliinihoitoja. Para-aortaaliset imusolmukkeet kutistuivat. Silmien liikehäiriössä ei tapahtunut kohentumista, ja potilaalle kehittyi oikeaan raajapariin dystoniaa. Psyykinen tilanne vaihteli mutta heikensi merkittävästi potilaan toimintakykyä. Laskimonsisäiset immunoglobuliinihoidot lopetettiin kahden vuoden kuluttua, koska neurologinen tilanne oli pysynyt pitkään ennallaan. Onkologisessa seurannassa ei esiintynyt viitteitä perussairauden uusimisesta, eikä pään magneettikuvassa todettu poikkeavuutta. Anti-Ma2-vasta-aineita ei enää voitu todeta. Potilas menehtyi nukkuessaan neljän vuoden kuluttua ensioireista todennäköisesti hengitysvajaukseen.

JARI HONKANIEMI, apulaisprofessori, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue
Turun yliopisto

Vaasan keskussairaala, neurologian vastuuyksikkö

HANNU HAAPASALO, LT, dosentti, patologian ja neuropatologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Fimlab laboratoriot Oy, patologia, Tampere

HANNA RAUNIO, LL, syöpätautien erikoislääkäri
Tays, syövänhoidon vastuualue

MARJAANA TIAINEN, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri
HUS, Aivokeskus, neurologia

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS, Diagnostiikkakeskus, patologian vastuualue,
HUS ja Helsingin yliopisto

AKI HIETAHARJU, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

Lopuksi

Tavanomaisilla kuvantamismenetelmillä voi olla vaikea löytää pieniä syöpäkasvaimia, jotka pienestä massastaan huolimatta voivat aiheuttaa kuolemaan johtavan paraneoplastisen neurologisen oireyhtymän. Jos potilaalla ei ole tiedossa olevaa syöpäsairautta, positiivisen vasta-ainelöydöksen tulisi johtaa nopeisiin jatkotutkimuksiin oireiston aiheuttaneen syöpäsairauden löytämiseksi. Jos sairaus johtaa kuolemaan, klinikon kohdennettu kysymyksenasettelu, tutkimuksen suuntaaminen havaitun vasta-aineen perusteella ja patologin tekemä mahdollisen kohde-elimien huolellinen dissektointi lisäävät syövän löytymisen todennäköisyyttä. ■

SIDONNAISUUDET

Jari Honkaniemi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck), muut sidonnaisuudet (Finva, A-vakuutus, Fennia, FINE vakuutuslautakunta, If, Kaleva, Liikennevakuutuskeskus, LähiTapiola, Länsi- ja Sisä-Suomen aluehallintovirasto, OP-Pohjola, Pohjantähti, Potilasvakuutuskeskus, Tapaturma-asioiden muutoslautakunta, Valtiokonttori, Valvira, Ålands Ömsesidiga Försäkringsbolag)

Hannu Haapasalo: Ei sidonnaisuuksia

Hanna Raunio: Ei sidonnaisuuksia

Marjaana Tiainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme), luottamustoimet (HUS Eettinen toimikunta IV)

Anne Räisänen-Sokolowski: Luottamustoimet (Suomen sukellus- ja ylipainelääketieteellinen yhdistys, Suomen International Academy of Pathology)

Aki Hietaharju: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme, Alnylam, Teva, Pfizer, Novartis Finland, Alexion Pharmaceuticals, Merck, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme, Teva, Fresenius Medical Care, Merck, Novartis), luottamustoimet (NeuPSIG, Suomen Neurologisen yhdistyksen neuroimmunologian alajaos), hankkeet (STM:n Kansallinen Long Covid asiantuntijaryhmä)

Lue myös tämän numeron katsaus: J. Honkaniemi ym. Paraneoplastiset neurologiset sairaudet.

Duodecim 2022;138:979-985.

Kirjallisuusluettelo on tämän katsauksen yhteydessä sivulla 985.