附腫瘤性(Paraneoplastic)神經症候群的神經表現與治療

文/ 馮清世　　佛教慈濟大林綜合醫院 神經內科

前言

在排除腫瘤轉移、腫瘤有關的感染、凝血、代謝或營養疾病及癌症治療的副作用等因素後，神經系統外的腫瘤會對肌肉、周邊神經、脊髓、腦幹、小腦及大腦半球產生多種神經疾病，稱爲附腫瘤性神經症候群(paraneoplastic neurological syndrome)[1]。本文介紹附腫瘤性神經症候群的神經表現與治療。

致病原理

附腫瘤性神經症候群的致病原理並不完全清楚。有毒物質、代謝變化和病毒是過去被討論的可能致病原因。自從在中樞神經系統的附腫瘤神經症候群的病患血清與腦脊髓液裡發現自體抗體(autoantibody)後，自體免疫的機轉是最可能的致病原理。當今的概念是病患免疫系統將腫瘤的一些抗原當作外來抗原，並且產生抗體反應，這些抗體攻擊神經系統的抗原，最後引起附腫瘤性神經症候群。此自體免疫的證據在肌無力症候群尤其顯著，例如將Lambert-Eaton肌無力症候群病患的免疫球蛋白打入實驗動物裏，這些免疫球蛋白抗體會與神經肌肉交接處的突觸前鈣離子通道結合，並破壞鈣離子通道的構造，造成鈣離子與乙醯膽鹼釋放的障礙。而中樞神經系統的附腫瘤性神經症候群病患血清，雖然發現有自體抗體，但將這些自體抗體打入實驗的動物，不會導致動物有神經病理的變化與臨床的症狀，而且將腫瘤抗原對老鼠作免疫注射，也無產生任何臨床或者病理變化，故自體抗體與中樞神經系統的因果關係尚待進一步研究[2-4]。

附腫瘤性神經症候群可發生在神經系統的任何部位，根據他們的發生部位，有不同的神經表現。

中樞神經系統的附腫瘤性神經症候群

附腫瘤性腦脊髓炎與局部腦炎(paraneoplastic encephalomyelitis and focal encephalitis)：每1000個癌症病患中約有3個病患會有此症候群，病患大多是中年人，其臨床特徵有抽搐、個性改變、焦慮、憂鬱、混亂、躁動、幻覺、失憶如邊緣性腦炎(limbic encephalitis)、暈眩、眼震、噁心、嘔吐、步伐失調、眼球運動障礙如腦幹腦炎(brainstem encephalitis)和自主神經功能異常等症狀。附腫瘤性腦脊髓炎若侵犯脊髓而引起壞死性脊髓病變(necrotizing myelopathy)會有漸進性肢體肌肉萎縮和感覺缺失。附腫瘤性腦脊髓炎常合併其他附腫瘤性神經症候群，如感覺神經元病變(sensory neuronopathy)和附腫瘤性視神經炎(paraneoplastic optic neuritis)。大腦的核磁共振除了顳葉萎縮外，通常是正常的。附腫瘤性腦脊髓炎的血清與腦脊髓液裏有很高的ANNA-1/anti-Hu抗體濃度，若anti-Hu的血清抗體濃度大於1/500，對於附腫瘤性腦脊髓炎的診斷有非常高的參考價值。80%的附腫瘤性腦脊髓炎的原發腫瘤爲肺癌，尤其是小細胞肺癌，而其他的癌症有乳癌、婦癌、胃腸癌和何杰金氏病(Hodgkin's disease)。附腫瘤性腦幹腦炎、視神經炎與壞死性脊髓病變尚未發現有自體抗體。壞死性脊髓病變經常合併的腫瘤爲淋巴瘤、白血病和肺癌。附腫瘤性腦脊髓炎的病理變化爲神經元死亡、微膠質細胞增生、血管周圍及腦膜上聚集淋巴球。這些病理變化好犯於大腦顳葉、腦島(insula)、腦幹、小腦和脊髓[5-8]。

附腫瘤性小腦變性(paraneoplastic cerebellar degeneration)：每1000個癌症病患中約有2個病患會有此症候群。臨床特徵是軀幹和肢體共濟失調、構音困難與眼震，這些特徵會愈來愈嚴重，偶見的症狀爲肌肉抽躍顫抖，而複視、暈眩、耳聾與眼球運動障礙則不常見。腦脊髓液呈現輕微細胞過多與蛋白質上升。疾病早期腦部電腦斷層及核磁共振正常，數個月後可發現腦幹與小腦萎縮[9]。有1/3附腫瘤性小腦變性的原發腫瘤來自肺部，尤其小細胞肺癌最常見，另外卵巢癌、淋巴瘤各占26%和16%，其餘的原發腫瘤來自乳房、腸道與子宮。病理變化爲小腦皮質及小腦深層神經核廣泛性變性，尤其蒲氏細胞(Purkinje's cell)受侵犯最嚴重，另外在血管周圍及腦膜上有發炎細胞聚集。有一半的病人的血清會發現有APCA/anti-Yo抗體，有此抗體的病人均爲女性，且併有乳癌或卵巢癌，病人4至18個月內死亡。無此抗體的病人有一半是男性，且常會併有肺癌，病人約7至120個月內死亡。

視網膜病變(retinopathy)：近年來學者注意到小細胞肺癌可引起視網膜病變。有一半病人的視網膜症狀比腫瘤症狀早出現數個月。病人血中可測得抗視網膜抗體(antiretinal antibody)。病人表現的症狀爲對光敏感、環狀暗點及視網膜小動脈變細。病理變化爲感光體(photoreceptor)和神經節細胞有發炎性反應。

眼陣攣-肌陣攣-運動失調症候群(opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome)：肌陣攣與軀幹運動失調

常會伴隨附腫瘤眼陣攣一起出現，此症候群經常是會急性發作。有一半病人的神經症狀比腫瘤症狀早出現。在成人的血清與腦脊髓液可測得ANNA-2/anti-Ri抗體，合併的腫瘤爲乳癌、小細胞肺癌與婦癌。而發生此症候群的小孩無此抗體，且通常會有神經母細胞瘤(neuroblastoma)。病理變化發現在腦幹、小腦蒲氏細胞、下橄欖核有輕微發炎及細胞死亡。預後比其他的附腫瘤性神經症候群好[10]。

僵硬人症候群(stiff-man syndrome)：此症候群特徵爲中軸的肌肉會有反覆性的僵硬與痙攣，僵硬的肌肉主要是侵犯下軀幹與腿，可蔓延至上肢、肩膀與頸部。此症候群易受情緒激動、聲音與體覺刺激而產生，肌肉的僵硬在睡眠時會消失。致病原理與脊髓的中間神經元的自體免疫有關。70-80%此症候群的病患與腫瘤無關，這些病患有glutamic acid decarboxylase抗體。20%此症候群的病患與腫瘤有關，而會合併的腫瘤爲乳癌與中膈腔腫瘤，乳癌病患會有amphiphysin抗體，中膈腔腫瘤病患則發現有gephyrin抗體，gephyrin爲抑制性突觸的後突觸蛋白質[11]。

周邊神經系統的附腫瘤性神經症候群

附腫瘤性感覺神經元病變(paraneoplastic sensory neuronopathy)：此病變又稱爲背神經根神經節病變(dorsal root ganglionopathy)，大約每1000名癌症病患中有7名發生此種附腫瘤症候群。雖然此病變或許是最常見的附腫瘤神經症候群，但是它經常被忽視。此病變常合併其他附腫瘤性神經症候群，如邊緣性腦炎與腦幹腦炎。附腫瘤性感覺神經元病變起初症狀會有數星期的雙腳麻木、感覺異常或疼痛，數月後症狀擴散至四肢及軀幹，更嚴重時臉、頭皮、口腔及生殖器感覺也缺失，肌肉力量正常，但深層肌腱反射喪失，自主神經功能有障礙如便秘、腸蠕動降低、姿態性低血壓、瞳孔反射遲鈍等，大多數的病患這些症狀出現在癌症被發現之前。腦脊髓液呈現淋巴球增加、蛋白質上升。常見的抗體是anti-Hu抗體。潛伏的腫瘤通常是小細胞肺癌。病理變化是淋巴細胞和巨噬細胞侵潤背神經根神經節，終致感覺神經元死亡，續發背神經根、周邊感覺神經與脊髓後柱軸突變性，而脊髓前柱與側柱不受侵犯。預後不好，任何治療對感覺神經元病變均無效，病人發病數個月內死亡[12]。

附腫瘤性感覺運動神經病變(paraneoplastic sensory motor polyneuropathy)：若排除腫瘤侵潤、藥物毒性與營養代謝異常，找不到致病原因的感覺運動神經病變的病患，要考慮肺癌、淋巴瘤、單株性丙型病變(monoclonal gammopathy)與多發性骨髓瘤的可能性。症狀先有數星期的對稱遠端肢體麻木、感覺異常、無力開始，數月後肌肉萎縮、肢體共濟失調，終至臥床，經常這些症狀會出現在癌症被發現之前數個月。腦脊髓液呈現淋巴球增加與蛋白質上升。病理變化是遠端的周邊神經有軸突變性與片段性的去髓化，淋巴細胞侵潤血管，而周邊神經與神經節並無發現有腫瘤細胞存在[13]。

神經肌肉接合處與肌肉系統的附腫瘤性神經症候群

Lambert-Eaton肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)：每1000個癌症病患中約有2個病患會有此症候群。臨床特徵爲下肢近端肢體無力，眼球運動與吞嚥功能很少受影響，經常伴有自主神經功能異常，深層肌腱反射降低，但運動後可增加肢體肌肉的力量與加強深層肌腱的反射。60%的LEMS病例有潛在性的惡性腫瘤，而無潛在性腫瘤的LEMS病例大多發生在中年的婦女。潛在性的惡性腫瘤以小細胞肺癌最常見，其次爲前列腺癌與子宮頸癌。大多數病患的血中可測得鈣離子通道抗體。肌肉切片在光學顯微鏡下無特殊的異常，而在電子顯微鏡下可發現後突觸膜肥大、終端軸突萎縮和神經分支的增加[14]。

重症肌無力：大約50%胸腺瘤的病患會有重症肌無力的症狀，而15%重症肌無力的病患會發現有胸腺瘤。胸腺瘤除了靠放射影像診斷外，還可以anti-titin抗體當作它的腫瘤指標[15]。

肌炎：多發性肌炎、皮肌炎與癌症有密切的關係。15%多發性肌炎病患有潛在性的癌症，而皮肌炎病患中則有高達32%的人會有潛在性的癌症。多發性肌炎常見的癌症有淋巴瘤、肺癌和膀胱癌。皮肌炎常見的癌症則是鼻咽癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、胰臟癌、大腸癌、直腸癌與淋巴瘤[16]。

治療

癌症的治療：癌症治療(手術，放射療法，化學療法)是附腫瘤性神經症候群的首要治療方法。癌症若經治療後的效果愈好時，則附腫瘤性神經症候群的預後

也就會愈好，尤其中樞神經系統的附腫瘤性神經症候群若癌症能獲得成功的治療，則大多數病人的附腫瘤性神經症候群症狀就能得到控制，不再繼續惡化。甚至有些LEMS病患與眼陣攣-肌陣攣-運動失調症候群小孩，經由治療他們的併隨腫瘤後而改善了神經臨床症狀。

免疫療法：此種治療方法的理論基礎在於自體免疫的機轉是附腫瘤性神經症候群可能的致病原理。有許多的研究顯示早期以靜脈注射免疫球蛋白、血漿置換術(plasmaphoresis)或投與免疫抑制劑可延緩或甚至改善附腫瘤性神經症候群的病程。例如靜脈注射免疫球蛋白與血漿置換術可改善LEMS病患的神經症狀。免疫抑制劑如ACTH（adrenocorticotrophic hormone）或者類固醇可改善有併隨神經母細胞瘤的眼陣攣小孩的神經症狀。而免疫療法對附腫瘤性腦脊髓炎、附腫瘤性小腦變性與附腫瘤性感覺神經元病變無效。

症狀療法：投與口服的3，4－diaminopyridine改善LEMS的臨床症狀，而Clonazepam對附腫瘤性眼陣攣的症狀有幫助[17]。

結 語

雖然只有少於1%的癌症病患會有附腫瘤性神經症候群，但是有一半的附腫瘤性神經症候群會出現在癌症被偵測診斷出來之前，故附腫瘤性神經症候群是一值得注意與了解的症候群。附腫瘤性神經症候群會以許多種不同的神經臨床症狀來表現，任何神經疾病的鑑別診斷，都必須將附腫瘤性神經症候群的可能性考慮在內。

參考文獻

1. Dalmau J, Posner JB: Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin Oncol 1997;24:318-328.
2. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB: Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. Brain Pathol 1999;9:275-284.
3. Lang B, Newsom-Davis J, Wray D: Autoimmune etiology for Eaton-Lambert myasthenic syndrome. Lancet 1981;i:224-226.
4. Sillevis Smitt PA, Manley GT, Posner JB: Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. Neurology 1995;5:1873-1878.
5. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al.: Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. Medicine 1992;71:59-71.
6. Lacomis D, Khosbin S, Schich RM: Magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. J Comput Assist Tomogr 1990;14:115-117.
7. Furneaux HM, Reich L, Posner JB: Autoantibody synthesis in the CNS of patients with paraneoplastic syndromes. Neurology 1990;40:1085-1091.
8. Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK: Detection of anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumour from patients with paraneoplastic encephalomyelitis and sensory neuropathy. Neurology 1991;41:1757-1764.
9. Greenberg HS: Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical and CT study. J Neurooncology 1984;2:377-382.
10. Luque FA, Furneaux HM, Posner JB, et al.: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. Ann Neurol 1991;29:241-251.
11. Folli F, Solimena M, Cofiell R, et al.: Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. N Engl J Med 1993; 328: 546–551.
12. Molinuevo JL, Graus F, Rene R, et al.: Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. Ann Neurol 1998;44:976-980.
13. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, et al.: Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 7-14.
14. Fukuhara N, Takamori M, Gutmann L, et al.: Eaton Lambert syndrome. Ultrastructural study of motor end plates. Arch Neurol 1972;27:67-78.
15. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, et al.: Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. Arch Neurol 2001; 58: 885-890.
16. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357: 96-100.
17. Rosenfeld MR, Dalmau J: Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. Curr Treat Options Neurol 2003; 5:69-77.