

О. И. Лобойко, канд. мед. наук

Консультативная поликлиника ООО «Медицина» (г. Харьков)

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ЛАМБЕРТА — ИТОНА

Приводится клинический пример больного с паранеопластическим синдромом Ламберта — Итона. В статье уделено внимание проблеме ранней диагностики онкологических заболеваний путем выявления и правильной интерпретации паранеопластических проявлений, протекающих с поражениями нервной системы. Синдром Ламберта — Итона иногда трудно распознать, особенно у больных без первичных проявлений опухоли. Своевременная оценка неврологических паранеопластических синдромов, иногда опережающих развитие самой опухоли, знание их патогенеза, вопросов дифференциальной диагностики позволяют выявить онкологические заболевания на ранних этапах, что делает их особенно ценными, предотвращая запущенность и смертность больных.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования; неврологические паранеопластические синдромы; синдром Ламберта — Итона; плазмаферез.

Рост распространенности злокачественных новообразований, особенно среди лиц трудоспособного возраста, и связанная с ними смертность подчеркивают актуальность своевременного их выявления, в том числе и путем правильной интерпретации паранеопластических проявлений, протекающих с поражениями нервной системы. Злокачественные новообразования внутренних органов могут проявляться различными нервно-психическими нарушениями. Они могут быть и единственными клиническими симптомами на всем протяжении болезни [1, 2]. Неврологические паранеопластические синдромы встречаются, по данным разных авторов, у 2—18 % онкологических больных [2].

Паранеопластические синдромы (*греч.* para около + neos новый + plasma нечто образованное; синоним — неспецифические синдромы злокачественного роста) — разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Могут опережать проявления основного заболевания, маскировать их, затрудняя диагностику. Это приводит к тому, что паранеопластические синдромы часто не распознаются при жизни больных. В результате больной не получает адекватной терапии, что в свою очередь, нередко ухудшает и без того серьезный прогноз [4, 5].

Синдром Ламберта — Итона — миастенический синдром — редкое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи, проявляется слабостью и патологической утомляемостью, наиболее выраженной в проксимальных мышцах ног. Может развиваться птоз, часто встречаются вегетативные расстройства: уменьшение слезоотделения, слюноотделения, потоотделения, импотенция, ортостатическая гипотония. Чаще страдают мужчины. Синдром Ламберта — Итона возникает при злокачественных новообразованиях, в большинстве случаев при мелкоклеточном раке легкого или при

аутоиммунных заболеваниях. Синдром Ламберта — Итона может протекать одновременно с другими паранеопластическими синдромами — например, паранеопластической дегенерацией коры мозжечка или сенсорной нейропатией [5, 13].

Полагают, что синдром Ламберта — Итона — это аутоиммунное расстройство, связанное с уменьшением количества высвобождаемого из пресинаптических окончаний ацетилхолина. Этот синдром часто возникает при аутоиммунных заболеваниях и связан с HLA (HLA-B8 и HLA-DRw3) [6, 7, 11]. При паранеопластическом синдроме Ламберта — Итона образуются антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, которые имеются и в опухолевых клетках, и в дистальных окончаниях двигательных нервов [12, 13]. Обнаружены антитела к бета-субъединице этих каналов и к другим белкам пресинаптических окончаний, таким как синаптотаксин. Специфических лабораторных изменений нет. На ЭМГ амплитуда потенциалов действия двигательных единиц в покое ниже нормы, но, в отличие от миастении, при ритмической электростимуляции двигательного нерва или произвольных сокращениях она возрастает (феномен вработывания). При электронной микроскопии в области нервно-мышечного синапса обнаруживается снижение числа активных зон в пресинаптических окончаниях (эти зоны предположительно соответствуют области концентрации потенциалзависимых кальциевых каналов). Именно эти зоны, как полагают, представляют собой мишень аутоиммунной атаки [7, 12, 13].

Лечение синдрома Ламберта — Итона может быть направлено и на борьбу с основным заболеванием, и на увеличение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний. В последнем случае назначают препараты, которые удлиняют деполяризацию этих окончаний и тем самым увеличивают вход в них ионов кальция. К таким препаратам относятся гуанидин и 3,4-диаминопиридин, эффективные и при паранеопластическом, и при аутоиммунном синдроме Ламберта — Итона. Проводят также плазмаферез и иммуносупрессивную терапию [1, 3, 8].

Синдром Ламберта — Итона наблюдается достаточно редко, поэтому вопросы дифференциальной диагностики сложны и требуют определенных знаний.

Приводим собственный клинический пример наблюдения больного с синдромом Ламберта — Итона.

Больной П., 29 лет, обратился на прием в консультативную поликлинику с жалобами на выраженную слабость в конечностях, преимущественно в ногах, усиливающуюся при длительной ходьбе, подъеме по лестнице, а также периодическое затруднение при глотании, выраженную общую слабость, быструю утомляемость, онемение стоп, импотенцию, снижение либидо.

*Анамнез болезни.* Считает себя больным в течение последних 3 лет, когда впервые исподволь появилась и прогрессировала слабость в нижних конечностях, преимущественно

в их проксимальних отделах, к которой присоединилась выраженная общая слабость, а в последние несколько месяцев и затруднение при глотании, особенно твердой пищи. Консультирован невропатологом по месту жительства, обследован в направлении поиска онкологической патологии (проведены МРТ органов грудной клетки и средостения, клинические исследования крови и мочи, иммунограмма, УЗИ внутренних органов), но до настоящего времени последняя не выявлена.

*Анамнез жизни.* Рос и развивался обычно. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены.

*Объективно* при осмотре: Состояние относительно удовлетворительное. Астенического телосложения. Кожа и видимые слизистые бледные, повышена сальность кожных покровов. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Границы легких в пределах нормы. Над легкими перкуторно ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Границы сердца в норме, тоны чистые, ритмичные, несколько приглушены. ЧСС — 72 в 1 мин. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. С-м Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены. Периферических отеков нет.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Всесторонне ориентирован. Память, внимание и мышление не нарушены. Менингеальных знаков нет. Обоняние сохранено. Острота зрения не нарушена. Ориентировочно поля зрения не ограничены. Глазные щели симметричны, недостаточность конвергенции с двух сторон. Зрачки нормальной величины,  $D = S$ , с живой реакцией на свет, конвергенцию и аккомодацию. Тригеминальные точки интактны, чувствительность на лице сохранена. Мимическая асимметрия лица. Вкус на передних 2/3 языка сохранен. Шепотную речь различает с 6 метров с двух сторон, нистагма нет. Незначительное снижение небного и глоточного рефлексов с двух сторон, легкие проявления дисфагии. Снижен объем активных движений, преимущественно в проксимальных отделах нижних конечностей до уровня умеренно выраженного тетрапареза с акцентом в нижних конечностях. Мышечный тонус снижен преимущественно в проксимальных отделах нижних конечностей. Сила мышц в верхних конечностях составляет 4 балла. В проксимальных отделах нижних конечностей сила мышц снижена до 2,5 баллов, в дистальных — до 3 баллов. Поднимается со стула с опорой на одну руку. Сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей торпидные,  $D = S$ . Патологических стопных и кистевых знаков нет. Брюшные рефлексы живые,  $D = S$ . Чувствительных нарушений не выявлено. Координационные пробы выполняет с дисметрией, легкой интенцией. В позе Ромберга устойчив. Походка паретичная. Холодный дистальный гипергидроз, лабильность вазомоторов верхней половины туловища.

*Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.* Клинические анализы крови и мочи, исследованные в динамике, не выявили отклонений от нормы. УЗИ внутренних органов изменений не выявило. Проведенная МРТ головного мозга, спинного мозга (всех отделов), органов грудной полости, в том числе и средостения, забрюшинного пространства также не дали результатов в плане выявления опухоли. Получены результаты ЭМГ-исследования, подтверждающие изменения, характерные для синдрома Ламберта — Итона.

Специфичность изменений ЭМГ при синдроме Ламберта — Итона обусловлена особой формой нарушения

нервно-мышечной передачи. Мышечная слабость наблюдается в исходном состоянии и проявляется при попытке совершения первого движения. После серии движений наблюдается некоторое увеличение силы («вработывание»), но при продолжении движений снова развивается слабость по миастеническому типу.

При синдроме Ламберта — Итона отмечается интерференционная кривая произвольного мышечного сокращения. Вначале при попытке максимального мышечного сокращения амплитуда активности низкая, через несколько секунд она нарастает, чаще, однако, не достигая нормальных пределов, а затем падает по миастеническому типу. Потенциалы двигательной единицы в фазе мышечной слабости укорочены по длительности и снижены по амплитуде, увеличено число полифазных потенциалов. Эти изменения носят, очевидно, функциональный характер, поскольку выраженность их уменьшается при пробе с прозеринном. Амплитуда двигательного ответа мышцы на одиночный электрический стимул снижена. При стимуляции с низкой частотой (3—5/с) амплитуда последующих потенциалов падает. При частоте от 40/с и выше наблюдается нарастание амплитуды ответов, достигающее 500 % и более. После тетанизации амплитуда ответов на редкие стимулы нарастает в течение 1-й минуты с последующим истощением и снижением амплитуды мышечных ответов [10].

Лечение больных синдромом Ламберта — Итона, причиной которого является злокачественное новообразование, направлено на устранение опухоли. Успешное лечение опухоли может привести к уменьшению выраженности симптомов заболевания. В случаях, связанных с аутоиммунным процессом или при невыявленном очаге первичной опухоли, возможно проведение симптоматического лечения. Назначение ингибиторов антихолинэстеразы преследует улучшение нервно-мышечной передачи и уменьшение симптомов [6].

Одним из методов лечения синдрома Ламберта — Итона является плазмаферез, позволяющий провести элиминацию циркулирующих в крови аутоантител путем полного удаления какой-то части плазмы крови вместе со всеми находящимися в ней патологическими продуктами. В ряде случаев удаленная плазма полностью замещается донорской. В отличие от других эфферентных методов, плазмаферез носит универсальный характер, когда удаляются все патологические продукты, независимо от наличия и величины электростатического заряда их молекул [3]. Обоснованием для проведения плазмафереза при синдроме Ламберта — Итона послужили данные об аутоиммунном воздействии прямо против электропроводения импульса в кальциевых каналах на уровне пресинаптической терминали двигательного нерва. Плазмаферез приводит к улучшению состояния большинства больных, но требуются повторные сеансы на фоне иммуносупрессивной терапии [3: 8].

*Проведенное лечение,* включающее антихолинэстеразные препараты (калимин, нейромидин), дексаметазон и дискретный плазмаферез, позволило несколько улучшить состояние больного. Отмечается снижение общей слабости, быстрой утомляемости, несколько меньше выражена мышечная слабость в конечностях,

преимущественно в верхних. Длительная ходьба и подъем по лестнице менее затруднены.

Обсуждение клинического примера синдрома Ламберта — Итона проходило в рамках дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями, в первую очередь *myasthenia gravis*, полимиозитом, болезнью моторного нейрона, подострой моторной нейронопатией [1, 4, 9, 14].

Синдром Ламберта — Итона чаще развивается при раке легкого, реже — при аутоиммунных заболеваниях. Хотя на данном этапе роль онкологического фактора не нашла своего подтверждения (объективными визуализационными методами опухоль не обнаружена).

Синдром Ламберта — Итона в 5 раз чаще развивается у мужчин, нежели у женщин [1, 9]. В нашем случае заболевший также мужчина.

В отличие от *myasthenia gravis* при синдроме Ламберта — Итона мышечная утомляемость и слабость проявляются в мышцах нижних конечностей, туловища, плечевого и тазового поясов; кроме того, часто отмечается феномен «вработывания» [1, 13]. Больше всего больных с миастенией беспокоят локальные симптомы поражения каких-либо мышечных групп. Они жалуются на двоение, птоз, нарушение речи (артикуляции), трудности удержания рук над головой, нарушение походки. И, наоборот, больные почти не жалуются на общую слабость, утомляемость, сонливость или боли в мышцах [8].

Как отмечают многие авторы [1, 4, 5, 9], для синдрома Ламберта — Итона менее характерны птоз, двоение, дизартрия и дисфагия. В рассматриваемом случае отмечаются легкие признаки дисфагии. В субъективных жалобах больного П. есть указание на импотенцию и снижение либидо, что также характерно для синдрома Ламберта — Итона. Частой жалобой больных с синдромом Ламберта — Итона являются парестезии, что также отмечено и у больного П. с локализацией парестезий в стопах.

В отличие от синдрома Ламберта — Итона, полимиозит проявляется постепенным развитием симметричной проксимальной мышечной слабости, миалгическим синдромом, ранним расстройством глотания. Кроме мышечной слабости может иметь место утомляемость при физической нагрузке, повышение СОЭ. Обычно наблюдается подъем креатининфосфокиназы в сыворотке крови, чего не наблюдалось в описываемом случае. Изменения на ЭМГ характеризуются потенциалами фибрилляций, позитивными волнами, уменьшением длительности потенциалов двигательных единиц [1, 9].

Наиболее важным клиническим маркером начальных стадий болезни моторного нейрона является асимметричная прогрессирующая мышечная атрофия, гиперрефлексия, крампи. В случае с больным П. атрофии как таковые отсутствуют, поражения мышц симметричны с угнетением сухожильных и периостальных рефлексов. На стадии развернутых клинических проявлений развивается двусторонняя атрофия с гиперрефлексией, другими клиническими знаками поражения мотонейронов спинного мозга (парезы, фасцикуляции) и/или ствола головного мозга и кортикоспинальных и кортикобульбарных трактов. Характерна ЭМГ, в которой выявляют переднероговую заинтересованность даже в клинически сохраненных мышцах; диффузные

признаки денервации при сохраненных или почти сохраненных скоростях проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам (дистальные моторные латенции могут быть увеличенными, отсутствует блок проведения) [1, 6, 9].

Подострая моторная нейронопатия обычно развивается при болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) или злокачественной лимфоме и часто дебютирует после лучевой терапии. Проявляется подострая прогрессирующая безболезненная слабость, более выраженная в ногах, чем в руках, обусловленная поражением нижних моторных нейронов; бульбарная мускулатура остается сохранной. Сенсорные нарушения отсутствуют или слабо выражены [4, 9]. Скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам не изменяется или незначительно снижается. Игольчатая ЭМГ выявляет признаки денервации. Течение моторной нейронопатии не зависит от течения злокачественного новообразования. Спустя месяцы или годы слабость спонтанно стабилизируется или регрессирует [4, 9].

Методом объективной дифференциальной диагностики, позволяющей с достоверностью говорить о преобладании клинических проявлений синдрома Ламберта — Итона, является электромиография (ЭМГ). ЭМГ-исследование обычно выявляет снижение амплитуды потенциала мышечной активности (М-ответа) и дальнейшее ее снижение в ответ на низкочастотную повторяющуюся стимуляцию. При стимуляции с частотой 2 Гц наблюдается легкое увеличение амплитуды потенциалов, как это бывает и при миастении. При увеличении частоты стимуляции (более 10 Гц) амплитуда мышечных потенциалов резко нарастает (феномен вработывания). Увеличение амплитуды мышечных потенциалов также наблюдается после физических упражнений [1, 8, 14].

Синдром Ламберта — Итона остается достаточно редким паранеопластическим проявлением, протекающим с поражением нервной системы, поэтому знание особенностей его этиологии, патогенеза, вопросов дифференциальной диагностики и лечения поможет клиницистам, как неврологам и онкологам, так и врачам-интернистам, своевременно выявлять злокачественные новообразования и оказывать онкологическим больным качественную медицинскую помощь.

#### Список литературы

1. Голубев, В. Л. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 734 с.
2. Вермель, А. Е. Паранеопластические синдромы / А. Е. Вермель // БМЭ, т. 18. — С. 316. — М., 1982.
3. Воинов, В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазматический ферез / В. А. Воинов. — СПб.: Эскулап, 2002. — 272 с.
4. Дедкова, Е. М. Паранеопластические заболевания / Е. М. Дедкова, А. С. Рабэн // М.: Медицина, 1977. — 242 с.
5. Миастенический синдром Ламберта — Итона / [Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Карганов М. Ю., Щербакова Н. И.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 10—14.
6. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта — Итона / [Сиднев Д. В., Карганов М. Ю., Щербакова Н. И. и др.] // Там же. — 2006. — Т. 106, № 1. — С. 53—55.

7. Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q в сыворотке крови больных с миастеническим синдромом Ламберта — Итона / [Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Щербакова Н. И., Карганов М. Ю.] // Патогенез. — 2006. — Т. 4. — № 1. — С. 65.

8. Хосе Биллер. Практическая неврология. Т. 2. Лечение / Хосе Биллер. — М.: Медицинская литература, 2005. — 397 с.

9. Цементис, С. А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / С. А. Цементис; под ред. акад. РАМН Е. И. Гусева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 378 с.

10. Eaton, L. M. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors / L. M. Eaton, E. H. Lambert // J. A. M. A. — 1957. — Vol. 163 — P. 1117—1124.

11. Lang, B. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome / B. Lang, J. Newsom-Davis // Springer Seminars in Immunopathology — 1995. — V. 17. — P. 3—15.

12. Calcium channel antibodies in the Lambert — Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes / [Lennon V. A., Kryzer Th. J., Griesmann G. E. et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — V. 332. — P. 1467—1474.

13. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome / [Motomura M., Johnston I., Lang B. et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry — 1995. — V. 58. — P. 85—87.

14. Oh, S. J. Overlap myasthenic syndrome: Combined myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome / S. J. Oh, D. S. Dwyer, R. I. Bradley // Neurol. — 1988. — V. 33. — P. 1411—1414.

*Надійшла до редакції 29.01.10 р.*

**О. І. Лобойко**

*Консультативна поліклініка ТОВ «Медицина» (м. Харків)*

**Особливості діагностики паранеопластичних уражень нервової системи на прикладі синдрому Ламберта — Итона**

Наводиться клінічний приклад хворого з паранеопластичним синдромом Ламберта — Итона. У статті приділена увага проблемі ранньої діагностики онкологічних захворювань шляхом виявлення та правильної інтерпретації паранеопластичних проявів, які перебігають з ураженнями нервової системи. Синдром Ламберта — Итона важко розпізнати, особливо у хворих без первинних проявів пухлини. Своєчасна оцінка неврологічних паранеопластичних синдромів, які іноді випереджають розвиток пухлини, знання їх патогенезу, питань диференційної діагностики дозволяють виявити онкологічні захворювання на ранніх етапах, що робить їх особливо цінними, попереджуючи занедбаність та смертність хворих.

*Ключові слова:* злоякісні пухлини; неврологічні паранеопластичні синдроми; синдром Ламберта — Итона; плазмаферез.

**O. I. Loboiko**

*Consulting clinic «Meditsina» Ltd. (Kharkiv)*

**Peculiarities of the diagnosis of the nerve system paraneoplastic by Lambert — Eaton syndrome example**

In the article there is a classical example of a patient with Lambert — Eaton paraneoplastic syndrome. The problem of the early diagnostics of cancer diseases by revealing and correct interpretation of paraneoplastic manifestations which affect nervous system is considered. Lambert — Eaton syndrome could be sometimes difficult to recognize, especially with patients without primary tumours manifestations. Timely estimation of neuropathological syndromes, which sometimes forestall the tumour growth, the knowledge of their pathogenesis and differential diagnostics problems allow to reveal cancer diseases at the early stages, which makes it especially valuable in prevention neglected illness and death-rate.

*Keywords:* malignant neoplasms; neuropathological paraneoplastic syndromes; Lambert — Eaton syndrome; plasmapheresis.