

Periferní neuropatie u malignit

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Periferní neuropatie v souvislosti se systémovou malignitou mohou mít různou příčinu a mohou se manifestovat v různé fázi rozvoje maligního procesu. Může jít o přímý účinek primární malignity, paraneoplastický syndrom nebo komplikaci terapie. Maligní tumory mohou infiltrovat nebo komprimovat periferní nervy nebo kořeny a vyvolat různé senzitivní a motorické příznaky. Paraneoplastické syndromy jsou vzácné, ale mohou předcházet manifestaci vlastní malignity. Nejčastější je subakutní senzitivní neuronopatie, méně časté jsou senzitivně-motorické neuropatie. Neuropatie může být také nepřímým důsledkem dysimunitního mechanismu, například u pacientů s lymfomy nebo u vaskulitid. Periferní neurotoxicita je nežádoucím účinkem mnoha cytostatik a může poškodit nervová vlákna nebo těla neuronů. Tento nežádoucí účinek často představuje jeden z limitujících faktorů v chemoterapii malignit. Mezi komplikace radioterapie patří brachiální a lumbosakrální plexopatie.

Klíčová slova: periferní neuropatie, neurolymfomatóza, paraneoplastické neuropatie, chemoterapie, neurotoxicita, radioterapie.

Peripheral neuropathies in malignancies

Peripheral neuropathies in a context of systemic malignancy may have a different cause and can manifest in various stages of development of malignancy. They can be a direct effect of the primary malignancy, a paraneoplastic syndrome, or a treatment complication. Malignant neoplasms may infiltrate or compress peripheral nerves or roots, causing various sensory and motor symptoms. Paraneoplastic syndromes are rare, but they can precede a manifestation of the cancer itself. The most common is subacute sensory neuronopathy, sensorimotor neuropathies are less common. Neuropathies may also be an indirect consequence of a dysimmune mechanism, for instance in patients with lymphomas or vasculitis. Peripheral neurotoxicity is a side effect of many chemotherapeutic agents and can affect the nerve fibers or the neuronal bodies. This side effect frequently represents one of their dose-limiting factors in cancer treatment. Both brachial and lumbosacral plexopathies may develop as a complication of radiotherapy.

Key words: peripheral neuropathy, neurolymphomatosis, paraneoplastic neuropathy, chemotherapy, neurotoxicity, radiotherapy.

Neurol. praxi 2013; 14(5): 247–251

Seznam zkratk

CBDCA – karboplatina

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie

CT – počítačová tomografie

MAG – glykoprotein asociovaný s myelinem

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného původu

MR – magnetická rezonance

PNS – paraneoplastické syndromy

SNAP – senzitivní nervové akční potenciály

Periferní neuropatie v souvislosti se systémovou malignitou mohou mít různou příčinu a mohou se manifestovat v různé fázi rozvoje maligního procesu (Antoine et Camdessanché, 2007; Behin et al., 2008).

Mezi **hlavní příčiny** patří:

- přímá infiltrace tumorem,
- paraneoplastické neuropatie (včetně nepřímého důsledku dysimunitního mechanismu nebo vaskulitid),
- toxické neuropatie,
- postradiační léze.

1. Přímá infiltrace

Periferní nervy, kořeny nebo plexy mohou být přímo infiltrovány maligními buňkami. Porucha se manifestuje jako mononeuropatie nebo plexopatie, ale pokud je infiltrace vícečet-

ná, může imitovat multifokální polyneuropatii. Jde hlavně o lymfom nebo leukemické infiltrace, méně často solidní karcinom. Neuropatie se vyskytují asi u 5–8 % nemocných s lymfomy, ale přímá infiltrace periferních nervů tvoří jen asi 0,1–2 %. Neurologická symptomatika však často předchází manifestaci vlastního lymfomu (Falah et al., 2005; Behin et al., 2008). V diagnóze je stěžejní přesná lokalizace a cílené zobrazovací vyšetření (především magnetická rezonance – MR). Rozvoj je většinou subakutní a progredující.

Pro maligní infiltrace periferního neuronu u lymfomů a někdy i leukemie se používá termín lymfomatózní neuropatie nebo neurolymfomatóza (Kelly et Karcher, 2005; Viala et al., 2008).

Nervy mohou být infiltrovány ze sousedních lymfatických uzlin a ještě výrazněji v oblasti míšních kořenů, kde není dostatečná hematoneurální bariéra. Histologické nálezy prokázaly lymfomové buňky kolem cév v epineuriu, které by mohly nasvědčovat i hematogennímu šíření. Lymfomy rovněž často infiltrují endoneurium, což je neobvyklé u karcinomů. Současně se může vyskytovat i leptomeningeální postižení. Diagnostika lymfomů představuje často pro neurology problém, protože definitivní průkaz vyžaduje většinou biopsii.

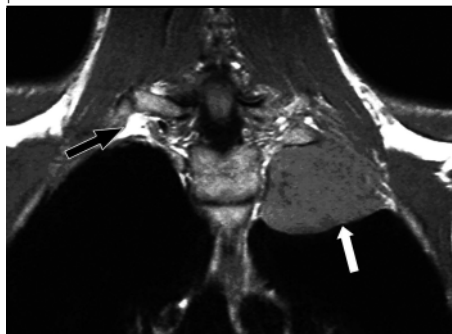
Z kranálních nervů je častější postižení zejména nn. III., V. (i n. mentalis), VI. a VII.

Neuropatie nervus mentalis, označovaná také jako syndrom mrtvé brady, je vzácná senzitivní neuropatie, která se projevuje paresteziemi a hypestezií v oblasti brady, dolního rtu a gingivální sliznice. Kromě lokálních odontogenních příčin může být manifestací systémové malignity, zejména karcinomu prsu, prostaty a hematologických malignit. Může jít o lokální metastázu, nejčastěji v mandibule, perineurální infiltrace, ale i intrakraniální lézi při postižení báze lebni, leptomeningeální infiltrace a připouští se i možnost paraneoplastické neuropatie (Galán-Gil et al., 2008; Faltas et al., 2011; Jenkins et al., 2012).

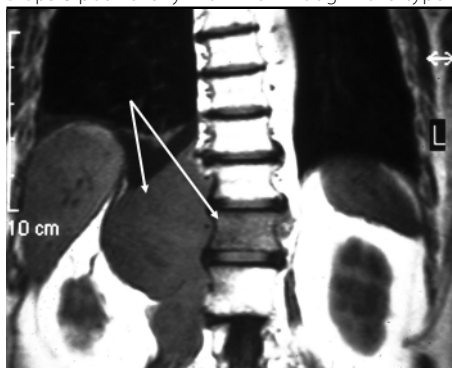
K postižení **brachiálního plexu** dochází buď přímou propagací tumoru, zejména u karcinomu plicního vrcholu (Pancoastův syndrom – obrázek 1) nebo častěji metastatickým postižením lymfatických uzlin z axily, typicky u karcinomu prsu. Paréza je většinou dolního typu se slabostí drobných ručních svalů, bývají bolesti v oblasti ramene s propagací do lokte a někdy 4. a 5. prstu. Ve více jak 50 % bývá Hornerův syndrom. Diagnosticky je nejdůležitější MR nebo CT.

K tumorózní infiltrace **lumbosakrálního plexu** může dojít propagací karcinomu ze sousedství (prostata, děloha, střevo, ledvina, močový měchýř) nebo u metastáz do skeletu nebo retroperitoneálních uzlin. Jako relativně samostatná jednotka se vyčleňuje „**maligní psoas syndrom**“ v důsledku nádorové infiltrace m. psoas (Agar et al., 2004;

Obrázek 1. Koronální MR T1 – velký tumor plicního vrcholu vlevo (bílá šipka). Současně je patrna i obliterace interskalenového tuku, který je dobře patrný vpravo (černá šipka). Obliterace tohoto tuku nasvědčuje invazi do brachiálního plexu, který probíhá mezi m. scalenus anterior a medius



Obrázek 2. MR T1 – hypointenzita Th 12, paravertebrálně vpravo infiltrát zasahující až do m. psoas. Biopsie potvrdila lymfom non-Hodgkinova typu



Stevens et al., 2010) (obrázek 2). Dominují bolesti na přední straně stehna s fixovanou a bolestivou flexí v kyčli (extenze provokuje a zhoršuje bolesti).

2. Paraneoplastické syndromy (PNS)

PNS jsou definovány jako vzdálený efekt malignity, nejsou způsobeny přímou invazí tumoru, metastázou ani nežádoucím účinkem léčby a nejde ani o příčinu zánětlivou, vaskulární nebo metabolickou (Honnorat et Antoine, 2007; Dalmau et Rosenfeld, 2010).

Mezi klasické paraneoplastické syndromy, které postihují periferní nervový systém, se řadí pouze **subakutní senzitivní neuronopatie**, která má pravděpodobně autoimunitní příčinu. Vzniká zkříženou imunitní reakcí mezi tumorózní a normální tkání. Patologický proces je lokalizován v gangliích zadních kořenů míšních, a proto se někdy také označuje jako gangliopatie. Dochází k ložiskové zánětlivé infiltraci a destrukci senzitivních neuronů cytotoxickými T-lymfocyty (Rudnicki et Dalmau, 2005; Koike et al., 2011). Prvními symptomy bývají subakutně vzniklé ložiskové a asymetrické poruchy cití nebo parestezie v oblasti obličeje, trupu i končetin (více a častěji horních) a mohou se postupně rozšířit na všechny končetiny. Mohou být i intenzivní dysestezie nebo bolesti. Porucha cití je globální, ale

více bývají postižena silná vlákna (propriocepce a vibrace), což vede k senzitivní ataxii, která může být dominantním klinickým projevem. Při této deafferentaci s relativně zachovanou svalovou silou se vyskytují i mimovolní pseudoatetoidní pohyby, především na rukou, ale někdy i nohou a pacienti si stěžují na menší obratnost rukou. Až ve 25 % mohou být i mírné motorické projevy, někdy jen subklinické. Někdy bývají i lehké abnormality hlavových nervů jako diplopie, nystagmus, anizokorie, ale i poruchy paměti.

Typické je chybění senzitivních nervových akčních potenciálů (SNAP) při neurografii. V likvoru mohou být mírné zánětlivé projevy. Senzitivní neuronopatie se vyskytuje hlavně u malobuněčného karcinomu plic (asi 70 %), někdy karcinomu prsu, ovaria, prostaty, pankreatu, Hodgkinova lymfomu nebo sarkomů. U většiny pacientů jsou přítomny onkoneurální protilátky anti-Hu, někdy i anti-CV2/CRMP 5, anti-amphiphysin, ANNA-3 (Gozzard et Maddison, 2010), ale také nedávno popsaná nová antigliální protilátka anti-SOX1 (Tschernatsch et al., 2010). Neuronopatie předchází manifestaci tumoru asi u 2/3 nemocných a až u 50 % není tumor při začátku symptomatiky detekovatelný. U 40–70 % nemocných může být neuronopatie asociována s encefalomyelitidou nebo mozečkovou degenerací.

Progrese je variabilní, během několika dnů až 6 měsíců dojde ke stabilizaci a zůstává permanentní deficit. Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu hlavně Sjögrenův syndrom nebo toxicita cisplatin. Základní je vždy onkologická léčba a prognóza závisí na maligním onemocnění.

Méně častá je senzitivní neuronopatie bez souvislosti s maligním procesem (udává se asi jen 12–25 %), může být zánětlivá event. autoimunitní (Sheikh et Amato, 2010).

Subakutní nebo chronická **distální senzitivně-motorická polyneuropatie** se vyskytuje u pacientů s karcinomy a hematologickými malignitami v 10–40 %. Je převážně axonální, ale může být přítomna i demyelinizační komponenta. Paraneoplastické etiologii nasvědčuje u některých pacientů přítomnost onkoneurálních protilátek (anti-Hu nebo anti-CV2) nebo časná manifestace malignity, u pozdní manifestace jde spíše o náhodnou koincidenci. U řady nemocných s maligními procesy je ale etiologie často multifaktoriální – sekundárně po chemoterapii, progresi onemocnění nebo kachektizaci. Polyneuropatie jsou nejčastěji asociovány s karcinomy plic, prsu a hematologickými malignitami. Podle velkého souboru 238 senzitivních neuronopatií (Giometto et al., 2010) mělo 117 pacientů (49 %) i projevy distálního motorického postižení. Z toho lze usuzovat,

že senzitivně-motorická polyneuropatie může být v rámci paraneoplastických syndromů častější, nežli se uvádí ve stávajících kritériích. Paraneoplastické neuropatie se mohou vyskytnout v kterékoli fázi onemocnění včetně chemo- nebo radioterapie.

Vzácná je **paraneoplastická motorická neuropatie**. Projevu se slabostí, větší postižení bývá na HK nežli DK a mohou být přítomny bolestivé svalové křeče. Manifestuje se až po diagnóze malignity, nejčastěji u lymfomů non-Hodgkinova typu, ale i jiných myeloproliferativních poruch.

Paraproteinemické neuropatie mohou být rovněž paraneoplastické. U pacientů s polyneuropatií a monoklonální gamapatií se až ve 25 % vyvine hematologická malignita, nejčastěji lymfom nebo mnohočetný myelom. Celkové riziko vzniku malignity u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS) je asi 1 % za rok. Polyneuropatie se může rozvinout i jako nepřímý důsledek **dysimunitního mechanismu**, kdy dochází k produkci glykoproteinu asociovaného s myelinem (MAG – myelin associated glycoprotein), nejčastěji u lymfomu (Ramchandren et Lewis, 2009).

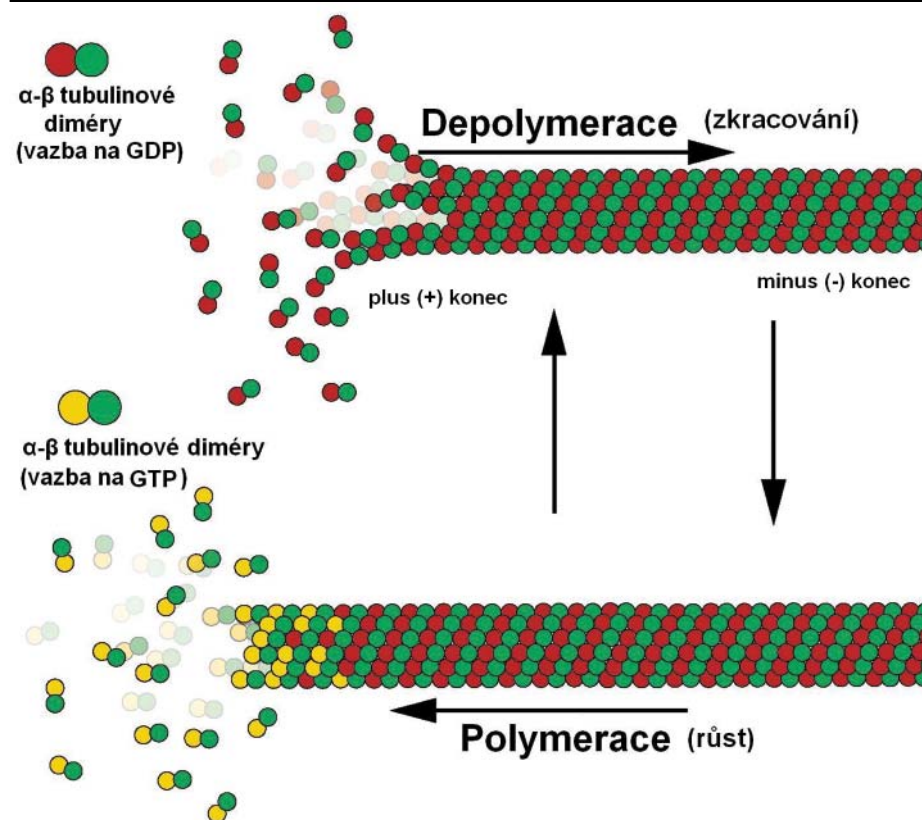
Bolestivá senzitivně-motorická nebo multifokální neuropatie se může rozvinout u **vaskulitidy**, která může být paraneoplastická. Jde hlavně o Wegenerovu granulomatózu nebo mikroskopickou polyangiitidu. Asociace vaskulitidy s malignitou se udává asi v 15 %, většinou u starších nemocných a u vaskulitid s přítomnou malignitou se udává výskyt neuropatií asi ve 30 %. Častěji jde o hematologické malignity (63 %) nežli solidní tumory (37 %) (Fain et al., 2007; Zivkovic et al., 2007).

Paraneoplastické akutní neuropatie, které mají klinický obraz syndromu Guillainova-Barrého, jsou vzácné a nejčastější je asociace s Hodgkinovým lymfomem (Koike et al., 2011). Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie (CIDP) bývá rovněž jen vzácně paraneoplastická kromě současné přítomnosti gamapatií IgM.

Paraneoplastická neuropatie se může manifestovat dominantně jen jako **autonomní dysfunkce** (Lorusso et al., 2007). Mohou být posturální závratě (ortostatická hypotenze), abdominální bolesti, průjemy, jindy poruchy střevní motility jako gastroparéza, střevní pseudoobstrukce nebo ezofageální achalázie (porucha hybnosti jícnu, která se manifestuje dysfagií).

Hyperexcitabilita periferních nervů (neuro-myotonie, Isaacsův syndrom, syndrom kontinuální aktivity svalového vlákna) může být dědičná i získaná. Klinické projevy zahrnují svalové zášklby, křeče (crampi), ztuhlost, prodloužení svalové relaxace, přechodné parestezie a někdy i výrazné pocení. Při EMG vyšetření je patrna kontinuál-

Obrázek 3. Dynamika mikrotubulů. Polymerace (prodlužování, růst) a depolymerace (zkracování). GTP – guanosintrifosfát, GDP – guanosindifosfát



ní spontánní aktivita potenciálů motorických jednotek, dublety nebo multiplety ve vysoké frekvenci, myokymie, neuromyotonické výboje, fascikulace i fibrilace a repetitivní sumační svalový akční potenciál po stimulaci (after-discharge). Asi 40% pacientů se získanou neuromyotonií má protilátky proti napěťově řízeným K^+ kanálům (VGKC). Získaná neuromyotonie může být autoimunitní, toxická i paraneoplastická, často u nádorů hrudníku (tymom, ca plic (v tomto případě budou protilátky anti-Hu), Hodgkinův lymfom), vzácně plasmocytom, karcinom ledvin, močového měchýře a ovaria (Rana et al., 2012).

3. Toxické neuropatie

Iatrogenní toxické neuropatie po cytostatikách představují závažný problém, protože řada nemocných s maligními procesy je léčena stoupajícími dávkami různých cytostatik a neurotoxicita může být hlavním limitujícím faktorem dávkování. Rovněž často používané kombinace léků mohou mít synergický vliv na neurotoxicitu (Zapletalová, 2003; Manji, 2011; Argryiou et al., 2012; Grisold et al., 2012; Jaggi et Singh, 2012). Vznikají přímým toxickým vlivem na axon a axoplazmatický transport a jsou proto většinou axonálního typu. Jsou symetrické, postihují převážně DK, ale po některých cytostatikách může být i větší postižení na HK.

Vinca alkaloidy se řadí k inhibitorům mikrotubulů, které mají dominantní roli v axoplaz-

matickém transportu. Mikrotubuly jsou vysoce dynamické struktury, jejich růst a prodlužování se nazývá polymerace, naopak jejich zkracování depolymerace (obrázek 3). Vinca alkaloidy tvoří stabilní komplex s doménou β -tubulinu, inhibuje hydrolyzu, což zabraňuje polymeraci ze solubilních dimérů na mikrotubuly. Afinita k tubulinu je rozdílná u různých sloučenin, což vysvětluje i rozdílný neurotoxický efekt – vinkristin > vinblastin > vinorelbin > vinflunin. Neurotoxický efekt závisí na dávce a nejčastější manifestací je **senzitivně-motoricko-autonomní** polyneuropatie. Většina pacientů s dávkami 2–6 mg/m^2 má distální parestezie (v prstech nohou i rukou) a při dávce 8 mg/m^2 se rozvíjejí motorické příznaky. Nejčastěji bývají postiženy extenzory a evertory nohy a při progresi i extenzory prstů a zápěstí na rukou. Vinkristin je nejčastěji aplikován 1 x nebo 2x týdně jako součást různých kombinací, ve kterých je označován písmenem O podle chemického složení = 22-oxovincalcoblastin. Aby se předešlo toxicitě vinkristinu, je v současné době doporučováno aplikovat v jednotlivé dávce pouze 1,4 mg/m^2 a maximálně 2 mg vinkristinu bez ohledu na povrch těla.

Kraniální nervy obvykle nebývají poškozeny, ačkoli ojediněle byla popsána i slabost v distribuci n. facialis, zejména u dětí. Ostatní vzácné poruchy hlavových nervů zahrnují oboustrannou ptózu, dysfonii a dysgagii.

Nejčastější autonomní dysfunkcí po vinkristinu bývá zácpa, která se vyskytuje téměř u 1/3 pacientů. Z dalších méně častých projevů může jít o močovou retenci, impotenci, ortostatickou hypotenzi, ale i mírnou abdominální bolest.

Vinkristinová neuropatie je většinou reverzibilní za tři měsíce po vysazení léčby, ale v prvním měsíci je popisován coasting efekt až u 30% nemocných. Mírné senzitivní symptomy někdy přetrvávají i 40 měsíců.

Taxany (taxol, paklitaxel, docetaxel) patří do rodiny mikrotubuly stabilizujících látek. Blokuji depolymeraci a z mikrotubulů se stávají rigidní a nefunkční struktury. Působí jak na tělo senzitivních neuronů, tak axoplazmatický transport. Jsou neurotoxické při dávkování vyšším nežli 200 mg/m^2 , neuropatie je závislá na dávce a u 50% pacientů se rozvíjí po kumulativní dávce paklitaxelu 700–1 400 mg/m^2 a docetaxelu 400 mg/m^2 . Manifestace je opět senzitivní, parestezie, někdy pálivé bolesti a senzitivní deficit postihuje vibrační, taktilní i algické čítí. U těžších forem bývá i svalová slabost. V některých případech při aplikaci vyšší iniciální dávky (např. 300–350 mg/m^2) může být rozvoj neuropatie i relativně akutní v průběhu prvního týdne léčby.

Po vysazení léčby se zlepšení dostavuje během 3–6 měsíců, mírné neuropatické symptomy jsou reverzibilní, u těžších neuropatií zůstávají obvykle rezidua.

Epothilony jsou novou skupinou cytotoxických molekul, stabilizují mikrotubuly a kompetitivně inhibují vazbu paklitaxelu na polymery tubulinu, což svědčí o tom, že jejich vazebné místo je stejné. Název epothilon vznikl složením názvů nejvýznamnějších stavebních prvků jejich molekuly: epoxid, thiazol, keton.

U **cisplatin** jsou cílovým místem toxicity neurony v gangliu zadního míšního kořene a hladiny platiny v gangliu korelují s tíží postižení. Neuropatie je závislá na dávce a dostavuje se většinou po několika cyklech při dávce 250–350 mg/m^2 , při kumulativní dávce 500–600 mg/m^2 se rozvíjí prakticky u všech nemocných. Typická je senzitivní neuropatie, která postihuje především silná vlákna, takže se může manifestovat senzitivní ataxií. Prvním příznakem bývají parestezie, které se mohou šířit i do proximálních oblastí končetin a nejvíce bývá postižena vibrace. Neuropatie po cisplatině může progredovat několik týdnů až měsíců i po vysazení léku, takže právě pro cisplatinu je typický tzv. „coasting efekt“. Neuropatie po cisplatině se může manifestovat někdy až po ukončení léčby, např. za 8 měsíců. Po lokální aplikaci byla pozorována

i regionální neurotoxicita, např. po intraarteriální aplikaci (do arteria iliaca) může vzniknout lumbosakrální plexopatie nebo mononeuropatie n. femoralis nebo peroneus. Úprava po regionální neurotoxicitě je obvykle velmi špatná. Zlepšení cisplatinové neuropatie probíhá většinou velice pomalu v průběhu řady měsíců a často let. Typickým neurofyziologickým nálezem je chybění nebo nízká amplituda SNAP. Cisplatinová působí toxicky také na kochleární vláskové buňky.

Oxaliplatin může vyvolat akutní toxické projevy – periorální a akrální parestezie, výraznější v chladu, které vniknou již během infuze nebo po několika hodinách. Jsou většinou reverzibilní během hodin až dnů. Riziko i tíže chronické polyneuropatie stoupá s kumulativní dávkou, při 510–765 mg/m² se rozvíjí asi u 10 % pacientů, při dávce vyšší nežli 1 000 mg/m² u 50 %. Polyneuropatie je reverzibilní asi u 80 % pacientů, ale může progredovat 2–6 měsíců i po vysazení (coasting efekt). Ke kompletní úpravě dochází jen asi u 40 % pacientů za 6–8 měsíců po ukončení chemoterapie.

Karboplatina (CBDCA) je méně neurotoxická, senzitivní neuropatie ale vznikají po vysokých dávkách karboplatiny po předchozí aplikaci cisplatin, riziková je i kombinace s taxany.

Thalidomid se řadí mezi imunomodulační a antiangiogenetické látky a užívá se v současné době při léčbě mnohočetného myelomu. Polyneuropatie je pouze nebo převážně senzitivní, závislá na kumulativní dávce, vyskytuje se asi u 70 % nemocných při celkové dávce 20 g, u většiny nemocných při dávce 50 g. Časný výskyt (během 1–2 měsíců) bývá při vyšších dávkách, pozdější (za 8–12 měsíců) při dávkách nižších. Polyneuropatie je špatně reverzibilní (~ 50 %) a uvažuje se i o přímém poškození ganglií zadních kořenů (neuronopatie). Může být přítomen „coasting efekt“.

Lenalidomid je analog thalidomidu a jeho neurotoxicita je podstatně nižší.

Bortezomib je proteazomový inhibitor a patří k novějším lékům užívaným u mnohočetného myelomu. Po jeho podávání se vyskytují polyneuropatie průměrně ve 37 %, jsou rovněž pouze nebo převážně senzitivní, ale většinou lehčí a reverzibilní.

Mezi další cytostatika s již menším rizikem vzniku neuropatie patří etoposid (VP-16), fluorouracil, cytarabin, ifosfamid, gemcitabin a vzácně adriablastin. Z ostatních léků může být neurotoxický také interferon α a brentuximab vedotin.

Přestože byly studovány různé látky, dosud neexistuje spolehlivá profylaxe toxických neu-

ropatií po cytostatikách ani specifická léčba. Základní proto zůstává časná diagnostika, dle možnosti snížení dávek a symptomatická terapie.

4. Postradiační neuropatie

Po radioterapii (nejčastěji pro karcinom prsu) může vzniknout postradiační léze brachiálního plexu. Rozvíjí se většinou bez bolestí, častěji jsou jen parestezie a rovněž lymfedém. Většinou jde o postižení horního typu, ale může být postižen i celý plexus. Typické bývají fascikulace a myokymie v postižených svazech (Gosk et al., 2007; Vasić, 2007). Postradiační plexopatie vzniká buď přímým poškozením nervů (enzymatické změny, abnormita mikrotubulů, alterace vaskulární permeability) nebo nepřímo kompresí fibrózou supraklavikulární a axilární pojivové tkáně. Medián rozvoje je 1–4 roky po ozaření, ale někdy vznikne i za mnoho let (6–22) nebo naopak ojediněle za 1–2 měsíce. Závisí hlavně na kumulativní dávce, ale i jednotlivých frakcích. Minimální toleranční dávka ([TD5/5] = ve skupině ozařovaných způsobí u 5 % komplikaci v průběhu následujících 5 let) se udává 60 Gy, ale plexopatie byly popsány i po frakcionované dávce 40 Gy. Větší riziko je pro horní truncus, hlavně C5–C6 myotomy a dermatomy. Na MR může být patrné ztlustění nervových struktur a hyperintenzity. Zobrazovací vyšetření je důležité i v diferenciální diagnostice oproti infiltračnímu plexu tumorem.

Postradiační lumbosakrální plexopatie je mnohem vzácnější, obvykle se dostavuje po jednom roce (ale popsány jsou v rozmezí 3 měsíců – 22 let), minimální toleranční dávka se udává obdobně jako u brachiálního plexu 60 Gy. Popsána je i poradiační neuropatie n. ischiadicus (Gikas et al., 2008).

Po radioterapii hlavy a krku mohou vzniknout i léze kaudálních hlavových nervů (nn. IX.–XII) (Shin et al., 2013). Vzácně může dojít i k postižení šňůrových extenzorů a přepadávání hlavy do flexe (radiation-induced dropped head syndrome) (Behin et al., 2008).

Závěrem lze konstatovat, že periferní neuropatie asociované s maligním procesem jsou multifaktoriální a mohou být příčinou významné morbidita a zhoršení kvality života. Dominantní zůstává včasná a správná diagnóza a léčba je vždy limitována konkrétní příčinou.

Literatura

1. Agar M, Broadbent A, Chye R. The management of malignant psoas syndrome: case reports and literature review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 282–293.
2. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75–86.

3. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51–77.
4. Behin A, Psimaras D, Hoang-Xuan K, Leger J-M. Neuropathies in the context of malignancies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 534–539.
5. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Commun Oncol* 2010; 7: 219–224.
6. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parès J, Stirnemann J, Morin A-S, Gatifosse M, Hanslik T, Belmatoug N, Bléry O, Cevallos R, Delevaux I, Fisher E, Hayem G, Kaplan G, Le Hello C, Mouthon L, Larroche C, Lemaire V, Piette A-M, Piette J-C, Ponge T, Puechal X, Rossert J, Sarrot-Reynaud F, Sicard D, Ziza J-M, Kahn M-F, Guillemin L. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 1473–1480.
7. Falah M, Schiff D, Burns TM. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *J Support Oncol* 2005; 3: 271–282.
8. Faltas B, Phatak P, Sham R. Mental nerve neuropathy: frequently overlooked clinical sign of hematologic malignancies. *Am J Med* 2011; 124: e1–2.
9. Galán-Gil S, Peñarocha-Diogo M, Peñarocha-Diogo M. Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13: E616–621.
10. Gikas PD, Hanna SA, Aston A, Kalson NA, Tirabosco R, Saifuddin A, Cannon SR. Post-radiation sciatic neuropathy: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 2008; 6: 130 doi: 10.1186/1477-7819-6-130.
11. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. PNS Euronetwork Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–335.
12. Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczynski J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy – aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol* 2007; 45: 26–30.
13. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010; 10: 260–270.
14. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012; 14: iv45–54.
15. Grisold W, Oberndorfer S, Windebank AJ. Chemotherapy and polyneuropathies. *Eur Assoc Neurooncol Mag* 2012; 2: 25–36.
16. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
17. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1–9.
18. Jenkins RW, McDonald K, Greenberg CS. Numb chin syndrome in acute myeloid leukemia. *Am J Med Sci* 2012; 344: 237–240.
19. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005; 31: 301–313.
20. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 504–510.
21. Lorusso L, Hart IK, Ferreri D, Ngonga GK, Gasparetto C, Ricevuti G. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 162–168.
22. Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 484–4903.
23. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 480–485.
24. Rana SS, Ramanathan RS, Small G, Adamovich B. Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012; 13: 228–233.
25. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 598–603.

26. Sheikh SI, Amato AA. The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies. *Pract Neurol* 2010; 10: 326–334.
27. Shin HY, Park HJ, Choi YC, Kim SM. Clinical and electromyographic features of radiation-induced lower cranial neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 598–602.
28. Stevens MJ, Atkinson CC, Broadbent AM. The malignant psoas syndrome revisited: case report, mechanisms, and current therapeutic options. *J Palliat Med* 2010; 13: 211–216.
29. Tschernatsch M, Singh P, Gross O, Gerriets T, Kneifel N, Probst C, Malas S, Kaps M, Blaes F. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 177–180.
30. Vasić L. Radiation-induced peripheral neuropathies: etiology, pathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Arch Oncol* 2007; 15: 81–84.
31. Viala K, Béhin A, Maisonnobe T, Léger J-M, Stojkovic T, Davi F, Leblond V, Bouche P. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 778–782.
32. Zapletalová O. Neurologické komplikace protinádorové léčby. *Neurol. praxi* 2003; 5: 249–252.
33. Živkovic SA, Ascherman D, Lacomis D. Vasculitic neuropathy – electrodiagnostic findings and association with malignancies. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115: 432–436.

Článek doručen redakci: 21. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2013

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni
Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň
ambler@fnplzen.cz

