



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Национальный
медицинский
исследовательский
центр нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко,
Москва

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта

А.В. Петроковская^{1,2}, О.В. Гильванова¹, Д.А. Дегтерев, к.м.н.¹,
Е.С. Макашова^{1,3}

Адрес для переписки: Анастасия Владимировна Петроковская, a.v.petrokovskaia@gmail.com

Для цитирования: Петроковская А.В., Гильванова О.В., Дегтерев Д.А., Макашова Е.С. Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 104–107.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-104-107

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развивается как результат перекрестных иммунных реакций на антигены опухоли и компоненты нервной ткани и проявляется поражением вегетативной нервной системы. Клиническая картина характеризуется повторяющимися эпизодами боли в животе, метеоризмом, констипацией и рвотой без признаков механической непроходимости. Чаще всего паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ ассоциирована с мелкоклеточным раком легкого и антинейрональными anti-Hu-антителами. Зачастую паранеопластические неврологические синдромы предшествуют симптомам, связанным с первичной опухолью. Следовательно, раннее распознавание синдрома имеет первостепенное значение для своевременного обследования и лечения.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, псевдообструкция ЖКТ, анти-Hu-антитела

Введение

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характеризуется такими симптомами и признаками, как рецидивирующие эпизоды боли в животе, метеоризм, констипация и рвота без признаков механической непроходимости [1]. Псевдообструкция ЖКТ возникает из-за дисфункции нейронов ауэрбахова сплетения и может возникать в сочетании с другими признаками поражения вегетативной нервной системы, а также сенсорной нейронопатией или энцефаломиелитом. Паранеопластический синдром развивается как результат перекрестных иммунных реакций на антигены опухоли и компоненты нервной ткани и проявляется поражением вегетативной нерв-

ной системы. Идентификация антинейрональных антител подтверждает паранеопластическое происхождение [2–4]. Чаще всего паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ ассоциирована с мелкоклеточным раком легкого и антинейрональными anti-Hu-антителами [5–9].

Материал и методы

Проведен поиск исследований, касающихся паранеопластической псевдообструкции ЖКТ, связанной с anti-Hu-, anti-Ri-, anti-VGKC-, anti-VGCC- и anti-gAChR-антителами. В настоящем обзоре представлены данные, касающиеся клинических проявлений синдрома, методов диагностики, а также вариантов терапии паранеопластической псевдообструкции ЖКТ.

Аутоиммунные механизмы паранеопластической псевдообструкции ЖКТ

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) развиваются в результате иммуноопосредованных механизмов, в основе которых лежит перекрестная иммунная реакция на антигены, экспрессируемые опухолью, и компоненты нервной системы [2, 5, 10]. Клинические исследования показывают, что отдельные фенотипы ПНС связаны с определенными типами злокачественных новообразований и могут быть связаны с конкретными антителами [5].

Псевдообструкция ЖКТ может быть ассоциирована с антителами к ядру нейрона первого типа (anti-Hu, ранее ANNA-1), к ядру нейрона второго типа (anti-Ri, ранее ANNA-2), потенциал-зависимым калиевым каналам (anti-VGKC), потенциал-зависимым кальциевым каналам (anti-VGCC) и антителам к ацетилхолиновым рецепторам (anti-gAChR) [3–5].

По современной классификации ПНС выделяют антинейрональные антитела высокого риска (> 70% случаев с онкологическим образованием), из ассоциированных с псевдообструкцией ЖКТ к ним относят anti-Hu- и anti-Ri-антитела. К антителам среднего риска (30–70% ассоциированы с онкологическим образованием) относят anti-VGCC [5]. В непаранеопластических случаях чаще обнаруживаются антитела к ацетилхолиновому рецептору [11].

Антинейрональные антитела являются важными биомаркерами ПНС. Золотым стандартом диагностики считают методы иммуногистохимии и иммунофлюоресценции на тканевых препаратах лабораторных животных с последующим подтверждением с помощью Вестерн-иммуноблота с рекомбинантными белками (для антител к внутриклеточным антигенам) [12, 13]. Чувствительность и специфичность анализа сыворотки крови и цереброспинальной жидкости зависят от типа антител, в связи с чем рекомендуется проводить тестирование как в сыворотке, так и в ликворе [5, 13].

Псевдообструкция ЖКТ, ассоциированная с anti-Hu-антителами

Согласно данным литературы, большинство случаев псевдообструкции ЖКТ связаны с anti-Hu-антителами, нацеленными на РНК-связывающий белок (HuD), экспрессируемый в нейронах центральной, периферической соматической и вегетативной нервной системы [5, 13, 14]. Экспрессия антигена HuD во всей нервной системе объясняет многообразие клинических проявлений, обусловленное поражением спинного мозга, мозжечка, ствола мозга, спинальных ганглиев и сплетения Ауэрбаха. У данной группы пациентов помимо дисфункции вегетативной нервной системы могут быть проявления других ПНС [5, 13].

Псевдообструкция ЖКТ возникает из-за поражения нейронов вегетативной нервной системы, мышечно-кишечного сплетения и интерстициальных клеток Кахала [15, 16]. Это подтверждают гистологические исследования стенки кишки, демонстрируя увеличение доли аргирофильных нейронов, внутриядерные включения и фиброз, а также инфильтрацию мышечно-кишечного сплетения лимфоцитарными или плазматическими клетками [15].

Клиническая картина

Псевдообструкция ЖКТ относится к паранеопластическим неврологическим синдромам и, согласно данным последней классификации, включена в «фенотип высокого риска», ранее «классический ПНС» [5]. В этих фенотипах злокачественное новообразование является основным триггером развития синдрома, в связи с чем при диагностике псевдообструкции ЖКТ рекомендуется проведение онкопоиска и анализа на антинейрональные антитела [5].

Основные клинические проявления включают снижение массы тела, тошноту, рвоту, раннее насыщение, боль в животе, дисфагию, метеоризм, констипацию без признаков механической непроходимости [3, 17]. Как правило, симптомы возникают остро и быстро прогрессируют в течение нескольких недель [1, 3].

Паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ может проявляться в сочетании с другими неврологическими синдромами, такими как энцефаломиелит, быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта – Итона или признаками поражения вегетативной нервной системы (аритмия или дыхательная недостаточность у пациентов с anti-Ri-антителами) [3, 5, 18, 19].

Для изучения моторики в исследованиях использовали манометрию [20]. У пациентов с паранеопластической псевдообструкцией ЖКТ выявляют признаки нейропатии, характеризующейся нормальной амплитудой и сниженной частотой или некоординированной активностью сокращений кишки. Проведение пищевой манометрии также позволило выявить отклонения от нормы у 80% пациентов [1].

Лечение

В настоящее время выделяют следующие основные подходы в лечении ПНС: симптоматическая терапия, лечение онкологического образования и иммуносупрессивная терапия. Симптоматическое лечение назначается с целью улучшения качества жизни пациента [21]. Ключевым моментом терапии ПНС являются ранняя диагностика онкологического образования и соответствующее незамедлительное лечение. Эффективная своевременная противоопухолевая терапия может привести к снижению симпто-

мов ПНС за счет уменьшения презентации антигенов опухолью и продукции антител [10, 22]. На сегодняшний день отсутствуют крупные рандомизированные клинические испытания, подтверждающие эффективность иммуносупрессивной терапии. Основные подходы основаны на предполагаемом патогенезе ПНС и клиническом опыте.

В качестве препаратов первой линии назначают пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки в течение 3–7 дней, введение повторяют ежемесячно [23]. Также используют внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в дозе 2 г/кг на курс (2–5 дней) [24, 25].

ВВИГ противопоказаны пациентам с дефицитом IgA, тяжелой почечной недостаточностью и должны назначаться с осторожностью пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, повышенным риском тромбообразования [26]. Другим вариантом терапии является плазмаферез (3–5 сеансов на курс) [27]. Основными ограничениями являются повышенный риск кровотечения и необходимость установки центрального катетера с сопутствующими рисками [27].

При неэффективности терапии назначают цитостатические препараты, такие как азатиоприн (в суточной дозе 2–3 мг/кг), микофенолата мофетил (2000 мг/сут) [28] и циклофосфамид (600–1000 мг/м² внутривенно, ежемесячно) [27]. Ритуксимаб менее токсичен, чем циклофосфамид, однако эффективность его значительно ниже, особенно в случае выявления внутриклеточных антител. Назначается в дозе 375 мг/м²

еженедельно в течение месяца или 1000 мг с интервалом в две недели [27]. В серии клинических случаев продемонстрирована положительная динамика у резистентных пациентов в ответ на терапию ингибиторами протеасом (бортезомиб, тоцилизумаб) [28, 29].

Заключение

Паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ – редкое заболевание ЖКТ, характеризующееся нарушением моторики, сходное с механической непроходимостью, при отсутствии органической обструкции. Наличие других неврологических симптомов также может свидетельствовать в пользу паранеопластического генеза. Наиболее частым злокачественным новообразованием при данном синдроме является мелкоклеточный рак легкого [19, 30]. Также с псевдообструкцией ЖКТ могут быть ассоциированы лимфома Ходжкина, тимома, рак яичников и рак молочной железы [3, 5], в связи с чем требуется проведение широкого спектра радиологических и лабораторных исследований для выявления злокачественного новообразования и своевременной инициации лечения [3,5]. Рекомендовано проводить исследование на антинейрональные антитела как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости для подтверждения аутоиммунного характера поражения ЖКТ и обоснования назначения иммуномодулирующей терапии. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lee H.-R., Lennon V.A., Camilleri M., Prather C.M. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 373–379.
2. Vogrig A., Gigli G.L., Segatti S., et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J. Neurol.* 2020; 267: 26–35.
3. Lorusso L., Hart I.K., Ferrari D., et al. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6: 162–168.
4. Rossi S., Merli E., Rinaldi R., et al. Paraneoplastic vs. non-paraneoplastic anti-Hu associated dysmotility: a case series and literature review. *J. Neurol.* 2022; 269: 1182–94.
5. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *neuro. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021; 8: e1014.
6. Condom E., Vidal A., Rota R., et al. Paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction associated with high titres of Hu autoantibodies. *Virchows. Arch. a Pathol. Anat. Histopathol.* 1993; 423: 507–511.
7. Lennon V.A., Sas D.F., Busk M.F., et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology.* 1991; 100: 137–42.
8. Chu G., Wilson P.C., Carter C.D., et al. Intestinal pseudo-obstruction, type 1 anti-neuronal nuclear antibodies and small-cell carcinoma of the lung. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1993; 8: 604–606.
9. Chinn J.S., Schuffler M.D. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1279–1286.
10. Grativol R.S., Cavalcante W.C.P., Castro L.H.M., et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr. Oncol. Rep.* 2018; 20 (11): 92.
11. Li Y., Jammoul A., Mente K., et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 386–391.

12. Vogrig A., Bernardini A., Gigli G.L., et al. Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. *Cerebellum*. 2019; 18: 976–982.
13. Binks S., Uy C., Honnorat J., Irani S.R. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract. Neurol*. 2022; 22: 19–31.
14. Perrone-Bizzozero N., Bolognani F. Role of HuD and other RNA-binding proteins in neural development and plasticity. *J. Neurosci. Res*. 2002; 68: 121–126.
15. Panganamamula K.V., Parkman H.P. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2005; 8: 3–11.
16. De Giorgio R., Sarnelli G., Corinaldesi R., Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 2004; 53: 1549–1552.
17. Nakane S., Mukaino A., Ihara E., Ogawa Y. Autoimmune gastrointestinal dysmotility: the interface between clinical immunology and neurogastroenterology. *Immunol. Med*. 2021; 44 (2): 74–85.
18. Simard C., Vogrig A., Joubert B., et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2020; 7 (3): e699.
19. Graus F., Keime-Guibert F., Reñe R., et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001; 124: 1138–1148.
20. Menys A., Butt S., Emmanuel A., et al. Comparative quantitative assessment of global small bowel motility using magnetic resonance imaging in chronic intestinal pseudo-obstruction and healthy controls. *Neurogastroenterol. Motil*. 2016; 28: 376–383.
21. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13: 682–690.
22. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin. Neurol*. 2010; 30: 320–331.
23. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 391–404.
24. Shibata T., Oishi T., Fukuoka Y., et al. Potential effect of intravenous immunoglobulin against paraneoplastic cerebellar degeneration in progressive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol. Rep*. 2020; 34: 100649.
25. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 157–165.
26. Guo Y., Tian X., Wang X., Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front. Immunol*. 2018; 9:1299.
27. Abboud H., Probasco J., Irani S.R., et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021; 92: 897–907.
28. Hadjivassiliou M., Grunewald R.A., Shanmugarajah P.D., et al. Treatment of primary autoimmune cerebellar ataxia with mycophenolate. *Cerebellum*. 2020; 19: 680–684.
29. Scheibe F., Prüss H., Mengel A.M., et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017; 88: 366–370.
30. Schuffler M.D., Baird H.W., Fleming C.R., et al. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. A paraneoplastic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Ann. Intern. Med*. 1983; 98: 129–134.

Paraneoplastic Gastrointestinal Pseudo-obstruction

A.V. Petrokovskaya^{1,2}, O.V. Gilvanova¹, D.A. Degterev, PhD¹, E.S. Makashova^{1,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery

Contact person: Anastasia V. Petrokovskaya, a.v.petrokovskaia@gmail.com

Paraneoplastic gastrointestinal pseudo-obstruction are remote effects of cancer with an immune-mediated pathogenesis of cross-reactions to tumor antigens and components of the nervous tissue and manifests itself as a lesion of the autonomic nervous system. The clinical picture is characterized by recurrent episodes of abdominal pain, distension, constipation, and vomiting, without evidence of mechanical obstruction.

Paraneoplastic gastrointestinal pseudo-obstruction is most commonly associated with small cell lung cancer and antineuronal anti-Hu antibodies. It is worth noting that often paraneoplastic neurological syndromes precede symptoms associated with the primary tumor. Therefore, early recognition of the syndrome is of paramount importance for timely evaluation and treatment.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, pseudo-obstruction of the gastrointestinal tract, anti-Hu antibodies