

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ ІЗ ТИМОМОЮ

В оглядовій статті розглянуто найпоширеніші паранеопластичні синдроми, що зустрічаються у хворих із тимомою.

Ключові слова: паранеопластичний синдром, тимома, міастенія гравіс, нейроміотонія, червоний плоский лишай.

Обзорная статья рассматривает наиболее распространенные паранеопластические синдромы, которые встречаются у больных с тимомой.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, тимома, миастения гравис, нейримиотония, красный плоский лишай.

The most spread paraneoplastic syndromes occurring in patients with thymoma are the focus of this review article.

Key words: paraneoplastic syndrome, thymoma, myasthenia gravis, neuromyotonia, lichen planus.

Тимус (вилочкова залоза) – центральний орган імуногенезу, в якому відбувається розмноження та дозрівання (антиген-залежна диференціація) Т-лімфоцитів. Розташований зазвичай у передній частині верхнього середостіння, позаду ручки грудини і верхньої частини її тіла, у проміжку між правою і лівою медіастинальними частинами парієтальної плеври. Структурною і функціональною одиницею вилочкової залози є часточка. Основу часточки складає каркас із епітеліоретикулоцитів – епітеліальних клітин зірчастої форми, які контактують своїми відростками, утворюючи сітку. Розрізняють кіркову та мозкову речовини часточки тимуса. Саме у кірковій речовині за допомогою епітеліоретикулоцитів, макрофагів і дендритних клітин та під впливом тимозину, тимуліну, тимопоетину тощо відбувається проліферація і дозрівання Т-лімфоцитів, у той час як у мозковій речовині розміщуються диференційовані Т-лімфоцити, що потрапляють по венулах та виносних лімфатичних судинах у кровоплин. Максимальних розмірів тимус досягає у ранньому дитячому віці, а далі впродовж життя відбувається так звана вікова інволюція, що полягає у поступовому заміщенні паренхіматозних елементів залози жировою та пухкою сполучною тканиною, зменшенні її маси [1].

Вперше пухлини тимуса описали Lantensau та Kay у 1867 році. В 1900 році Grandhomme і Scminke вперше запропонували називати усі пухлини вилочкової залози терміном «тимома», яка мала відповідати наступним критеріям: а) гістогенез пухлини пов'язаний з епітеліальним компонентом тимуса; б) пухлинні епітеліальні клітини без ознак атипії або з мінімальною атипією (при виявленні помірної або вираженої атипії діагностують рак тимуса); в) у пухлині присутній лімфоїдний компонент (без пухлинної трансформації) та Т-лімфоцити на різних стадіях диференціювання. Даний підхід виявився неефективним, оскільки не враховувалася значна гетерогенність тимом, клінічні особливості та прогноз. Тому в основу сучасної гістогенетичної класифікації лежить твердження про наявність двох основних субпопуляцій клітин тимуса – кортикальної та медулярної. Розрізняють наступні типи тимом: тип А, АВ-змішаний, В (підтипи В1, В2, В3, залежно від співвідношення епітеліальних і лімфоцитарних елементів), С (первинна тимусна карцинома). [2].

Тимоми є найпоширенішими новоутворами середостіння і складають 0,2-1,5% усіх пухлин. Згідно даних програми SEER Національного інституту раку тимоми зустрічаються з частотою 0,15 на 100000 осіб за рік. Найчастіше діагностується у пацієнтів середнього віку, однаково часто як серед чоловіків, так і серед жінок [3]. У 65–70% спостережень дані пухлини

вилочкової залози інкапсульовані, натомість у 30–35% хворих визначається інвазивний ріст з проростанням у плевру чи перикард. Віддалені метастази зустрічаються у менше 5% пацієнтів [4]. Приблизно в одній третини випадків пухлини вилочкової залози виявляють під час рутинних досліджень, при цьому будь-які клінічні симптоми відсутні [5]. У третини пацієнтів наявні локальні симптоми пухлинного росту, зокрема кашель, біль у грудній клітці, дисфагія та синдром стиснення верхньої порожнистої вени, який часто маніфестує у вигляді синкопе, болю голови, запаморочення тощо. У 30% хворих тимома проявляється міастенією гравіс та іншими паранеопластичними синдромами (ПНС). Загалом ПНС при тимомах умовно розділяють на три групи: 1) Неврологічні ПНС (міастенія гравіс, лімбічна енцефалопатія, полі/дерматоміозит, сенсомоторна нейропатія/радикулопатія, нейроміотонія, синдром кишкової псевдообструкції, мозочкова атаксія, карцинома-асоційована ретинопатія); 2) ПНС, що можуть супроводжуватися неврологічними симптомами (пангіпопітуїтаризм, перніціозна анемія, системний червоний вовчак, синдром Шегрена тощо); 3) ПНС, що не супроводжуються неврологічними симптомами (агранулоцитоз, гемолітична анемія, вогнищева алопеція, гіпогамаглобулінемія, нефротичний синдром, склеродермія, пемфігус тощо).

Міастенія гравіс (МГ) – аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється слабкістю та патологічною м'язовою стомлюваністю. Згідно різних даних у близько 15-20% хворих із МГ виявляють тимому, тоді як у 24,5-40% випадках тимом діагностують МГ [6]. Маніфестує у вигляді широкого спектру симптомів. Типовим є ураження проксимальної групи м'язів плечового поясу та шиї, можливе порушення ковтання та слабкість жувальних м'язів з частим поперхуванням (бульбарні симптоми), невиразність мови, афонія при залученні до патологічного процесу ларингеальних м'язів. При тривалому перебігу захворювання можливий розвиток атрофії уражених м'язів. У частини хворих спостерігається феномен Уокера – наростання птозу при повторному стисканні та розтисканні кисті. Очна форма МГ супроводжується одно- чи двостороннім птозом, диплопією, яка погано коригується антихолінестеразними препаратами. Проводиться клінічний тест Simpson'a – хворий дивиться декілька хвилин вгору, при цьому у разі наявності міастенії з'являється чи посилюється птоз та диплопія. В основі вищеперелічених симптомів лежить аутоімунне ушкодження структур, що забезпечують фізіологічне функціонування нервово-м'язового синапсу. Утворені антитіла уражають поліпептидні структури, розташовані на постсинаптичній мембрані та в міоциті, зокрема ацетилхоліновий рецептор (АХР), м'язово-специфічну тирозинкіназу (MuSK), ріанодиновий рецептор (RyR), титин-протеїн. Властиво виявлення таких антитіл є основою серологічної діагностики міастенії гравіс. У пацієнтів з тимомою та МГ в 85% випадків виявляють антитіла до АХР, а у 5% пацієнтів – антитіла до MuSK [7]. Антитіла до титину впливають на розташування саркомер і їх еластичність, виявляються у 80–90% хворих на міастенію з тимомою та можуть використовуватися як предиктор тимусної епітеліальної пухлини (чутливість 69–80%, специфічність 90–100%) [8].

Завдяки електроміографії можна виявити дефекти постсинаптичної нервово-м'язової передачі, зокрема виражене зниження потенціалу СМАР при низькочастотній повторній стимуляції нерва RNS. Важливе діагностичне значення при пухлинах тимуса мають радіологічні методи діагностики (рентгенографія ОГК, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія грудної клітки). Використовують також фармакологічні проби з введенням антихолінестеразних препаратів: тест з едрофонію хлоридом (Tensilon тест) або піридостигміну бромідом (каліміном).

Комплекс лікувальних заходів при міастенії гравіс охоплює симптоматичну (антихолінестеразні препарати), імуномодулюючу (глюкокортикостероїди, цитостатики, плазмаферез) терапію та хірургічне лікування (тимектомія). На початковому етапі і при

помірних клінічних проявах застосовуються симптоматичну терапію - антихолінестеразні препарати, препарати калію та калійзберігаючі діуретики. При недостатньому ефекті або при виражених клінічних проявах з розвитком міастенічних кризів використовують імуномодулюючу терапію. Хірургічне лікування полягає у видаленні пухлини тимуса (тимектомія). Проте нерідко виникають рецидиви захворювання. Згідно з результатами одного дослідження, яке охоплювало 154 хворих із симптомами МГ та тимоною, у 92 пацієнтів вдалося досягти повної ремісії після тимектомії, проте у 20 (21,7%) випадках виник рецидив пухлини [9].

Нейроміотонія (синдром Ісаакса) характеризується гіперзбудливістю периферичних нервів, що зумовлює постійну м'язову активність. Саме тому синдром Ісаакса ще називають синдромом постійної активності м'язових волокон - a syndrome of continuous muscle-fibre activity. Клінічно маніфестує міокимією (м'язовим посмикуванням), фасцикуляціями (короткочасними мимовільними скороченнями декількох м'язових волокон у вигляді підшкірного тремтіння) та крампами (раптові болючі судомні скорочення). Часто спостерігається гіпергідроз, при тривалому перебігу захворювання – м'язова гіпертрофія [10]. Діагноз встановлюють на основі даних електроміографії, під час проведення якої фіксують спонтанну активність моторних одиниць. У 40% хворих з нейроміотонією виявляють антитіла до VGKC-рецепторів [11]. Медикаментозна терапія нейроміотонії проводиться блокаторами натрієвих каналів: карбамазепіном, фенітоїном чи ламотриджином. Плазмаферез, ГКС та цитостатики (азатиоприн) демонструють хороший результат у пацієнтів з вираженими симптомами. Хірургічне лікування тимоми у більшості випадків сприяє зникненню неврологічної симптоматики. Важливо пам'ятати, що у пацієнтів з пухлиною вилючкової залоз нейроміотонія може асоціюватися з іншими паранеопластичними синдромами. Зокрема Paul BS і його колеги спостерігали одночасне поєднання синдрому Ісаакса та міастенії гравіс у 65-річного чоловіка із гістологічно підтвердженим діагнозом тимоми [12].

Тимома-асоційований паранеопластичний енцефаліт (ТАПЕ) вперше описаний у 1988 році. Сьогодні у закордонній літературі можна знайти близько тридцяти клінічних випадків ТАПЕ. У 82% хворих спостерігався підгострий перебіг з порушенням пам'яті, свідомості та судомним синдромом [13]. Деякі пацієнти із галюцинаціями та розладами поведінки первинно потрапляють до психіатрів. На МРТ головного мозку візуалізуються запальні зміни. У цереброспінальній рідині виявляється підвищений рівень білка та лімфоцитарний плеоцитоз. У сироватці крові виявляють антитіла до VGKC-комплексу. VGKC містить два протеїни - LGI1 та Caspr2. Наявність антитіл до LGI1 є більш характерною для аутоімунних паранеопластичних енцефалітів, у той час як антитіла до протеїну Caspr2 притаманні хворим із тимоною. У пацієнтів із ТАПЕ виявляють також інші аутоантитіла проти нейрональних антигенів, наприклад AMPAR та CV2/CMRP5 [14]. На жаль лише у невеликій кількості хворих (близько 21%), яким провели радикальне хірургічне лікування тимоми, повністю зникає неврологічна симптоматика [13].

Нерідко із тимоною асоціюються і паранеопластичні дерматологічні синдроми, зокрема червоний плоский лишай, пемфігус, вогнищева алопеція тощо. **Червоний плоский лишай (ЧПЛ)** – хронічне запальне захворювання, яке характеризується мономорфним висипом на шкірі та видимих слизових оболонках, частіше ротової порожнини, червоної облямівки губ, що супроводжується свербіжем різного ступеня вираженості. Вперше описаний Уілсоном у 1869 році. Gibson та Muller повідомляли про 2 із 172 хворих із тимоною, у яких спостерігалися клінічні ознаки червоного плоского лишая. Hayashi та співавтори описали аналогічний клінічний випадок у 64-річного чоловіка [15,16]. Усього відомо близько двадцяти випадків

поєднання ЧПЛ з тимомою. Інтересним є той факт, що вищезгадані пухлини тимуса відповідали типу А чи АВ.

ЧПЛ зустрічається у пацієнтів усіх вікових груп і обох статей, проте ураження слизових оболонок частіше спостерігається у жінок віком від 40 до 60 років. Характеризується появою монормфного висипу, що складається із плоских полігональних папул рожево-фіолетового або малиново-червоного кольору, з блискучою поверхнею, 2-3 мм у діаметрі. Папули, зливаючись, утворюють невеликого розміру бляшки, на поверхні яких з'являються лусочки. Висип може супроводжуватися інтенсивним свербіжем, який порушує сон хворого. Спостерігається позитивний симптом Уікхема – поява дрібних білуватих цяток і павутиноподібних смуг при змазуванні поверхні папул чи бляшок олією. Локалізація елементів висипу – згинальна поверхня передпліччя, ділянка променево-зап'ястних суглобів, внутрішня поверхня стегна, пахова, пахвинна ділянки, слизова оболонка ротової порожнини. Хоча існують суперечливі дані щодо ефективності хірургічного лікування у хворих з червоним плоским лишаєм, більшість авторів стверджують, що тимектомія сприяє ліквідації симптомів цього паранеопластичного дерматозу [16].

Надзвичайно важливо для практикуючого лікаря пам'ятати про **синдром Гуда**, який поєднується із тимомою. Дана патологія - це рідкісна форма первинного імунodefіциту. Уражає обидві статі з однаковим співвідношенням (чоловіки/жінки – 24 до 27); середній вік хворих складає 56 років (від 29 до 75 років). Характеризується частими бактеріальними інфекціями, особливо респіраторного тракту. У хворих з синдромом Гуда діагностуються опортуністичні інфекції: цитомегаловірусний коліт, шкірно-слизовий кандидоз, ретиніт, діарея, яка характерна для 50% хворих; аутоімунні захворювання: міастенія, цукровий діабет, тромбоцитопенія, нейтропенія, істинна еритроцитарна аплазія. Причинами вказаних інфекцій стають герпесвіруси, *Pneumocystis carinii*. Згідно даних Тагг РЕ та його колег, у 29 із 51 пацієнта причиною смерті були рецидивуючі інфекційні захворювання. При імунологічному дослідженні виявляють гіпогамаглобулінемію, дефіцит В-лімфоцитів, порушення співвідношення CD4+/CD8+, зниження кількості Т-лімфоцитів. На жаль, клінічні ознаки синдрому Гуда, асоційованого із тимомою, у більшості випадків не зникають після хірургічного лікування пухлини. Хороші результати демонструє замісна терапія імуноглобулінами [17,18].

У закордонній літературі можна знайти описи клінічних випадків, коли тимома поєднується з декількома паранеопластичними синдромами. Qiao та співавтори повідомили про пацієнта з тимомою, у якого виявили міастенію гравіс, вітіліго, вогнищеву алопецію та оральну форму червоного плоского лишаю. Нещодавно Gong L та його колеги описали унікальний випадок із своєї практики, коли у 50-річного чоловіка із пухлиною вилючкової залози діагностували аж сім ПНС: міастенію гравіс, мультиформну еритему, рецидивуючу виразку слизової оболонки ротової порожнини, вітіліго, феномен Рейно, борозенчастий язик та плазмоклітинний хейліт [19, 20].

Отже, у хворих із тимомами виникають різноманітні паранеопластичні синдроми. Діагностика багатьох із них залишається доволі складною і вимагає співпраці лікарів різних спеціальностей. Актуальним залишається вивчення патофізіології тимома-асоційованих ПНС і пошук ефективних схем лікування, які б поєднували хірургічні методи та імуно- чи хіміотерапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Луцик О.Д., Іванова А.Й., Кабак К.С., Чайковський Ю.Б. Гістологія людини. Київ:Книга плюс, 2010. – 584 с.

2. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х. 1998. – 232 с.
3. Engels EA, Pfeiffer RM: Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546–51.
4. Зайратьянц О.В., Галил-Оглы Г.А., Ветшев П.С. и др. Опухоли вилочковой железы. *Архив патологии* 2002; 5: 51–59.
5. Thomas CR. Thymoma: state of the art . *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280–2289.
6. Gadalla SM, Rajan A, Pfeiffer R, et al. A population-based assessment of mortality and morbidity patterns among patients with thymoma. *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2688–2694.
7. Meriglioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5): 427–438.
8. Оржешковський В.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії гравіс. *Ліки України* 2011; 9: 80-83.
9. Hsu HS , Huang CS , Huang BS , et al . Thymoma is associated with relapse of symptoms after transsternal thymectomy for myasthenia gravis . *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 42-46.
10. Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia. *J Neurol* 2004; 251(2): 138–142.
11. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van der Berg RJ, et al. Acquired Neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38 :714-22.
12. Paul BS, Singh G, Bansal RK, Singla M. Isaac's syndrome associated with myasthenia gravis and thymoma. *Indian J Med Sci* 2010; 64(7): 320-4.
13. Erkmen CP, Fadul CE, Dalmau J, Erkmen K. Thymoma-associated paraneoplastic encephalitis (TAPE): diagnosis and treatment of a potentially fatal condition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(2): 17-20.
14. Miyazaki Y, Hirayama M, Watanabe H, et al. Paraneoplastic encephalitis associated with myasthenia gravis and malignant thymoma. *J Clin Neurosci* 2012; 19(2): 336–338.
15. Gibson LE, Muller SA. Dermatologic disorders in patients with thymoma. *Acta Derm Venereol* 1987; 67:351–356.
16. Hayashi A, Shiono H, Okumura M. Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(2):347-8.
17. Kitamura A, Takiguchi Y, Tochigi N, Watanabe S, Sakao S, Kurosu K, Tanabe N, Tatsumi K. Durable hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome). *Intern Med* 2009; 48(19): 1749-52.
18. Tarr PE, Sneller MC, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of literature. *Medicine* 2001;80: 123-133.
19. Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci* 2011; 308 (1-2): 177-9.
20. Gong L, Zhang P, Liu XY, Fang M. A rare thymoma case with seven paraneoplastic syndromes. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(10): 19517-23.