

# Paraneoplastische cerebellaire degeneratie en achalasia als eerste symptomen van de ziekte van Hodgkin

**Auteurs** S.C.M. Loves, R.H. Boerman en V. Mattijssen

**Trefwoorden** achalasia, cerebellaire degeneratie, paraneoplastische syndromen, ziekte van Hodgkin

## Samenvatting

Een 38-jarige man presenteert zich met onverklaarde progressieve loopstoornissen, cerebellaire degeneratie en fors gewichtsverlies bij achalasia van de slokdarm. Na maanden wordt de diagnose ziekte van Hodgkin gesteld. De cerebellaire degeneratie kan worden geduid als een paraneoplastisch syndroom. Het duiden van de achalasia is moeilijker. Bij de beschreven patiënt wordt een paraneoplastisch syndroom met betrekking tot

het autonome zenuwstelsel verondersteld. Met doxorubicine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine (ABVD)-chemotherapie komt de ziekte van Hodgkin in remissie, het neurologisch beeld en de achalasia herstellen echter niet.

Dit artikel bespreekt de veronderstelde mechanismen, diagnostiek en prognose van paraneoplastische neurologische syndromen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:192-5)

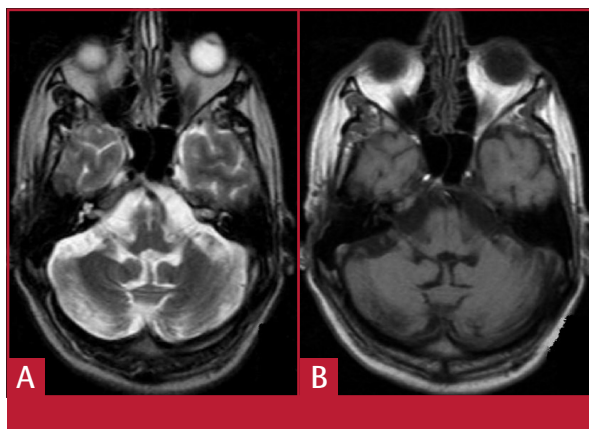
## Inleiding

Cerebellaire degeneratie is een weinig voorkomend, maar voor hematologen niet onbekend paraneoplastisch syndroom waarmee de ziekte van Hodgkin zich kan presenteren. Achalasia, een motiliteitsstoornis van de slokdarm, is zeer zelden beschreven in relatie tot de ziekte van Hodgkin. In deze casus wordt een patiënt met een combinatie van deze beelden beschreven. Vervolgens worden de veronderstelde mechanismen, diagnostiek en prognose van paraneoplastische neurologische syndromen besproken.

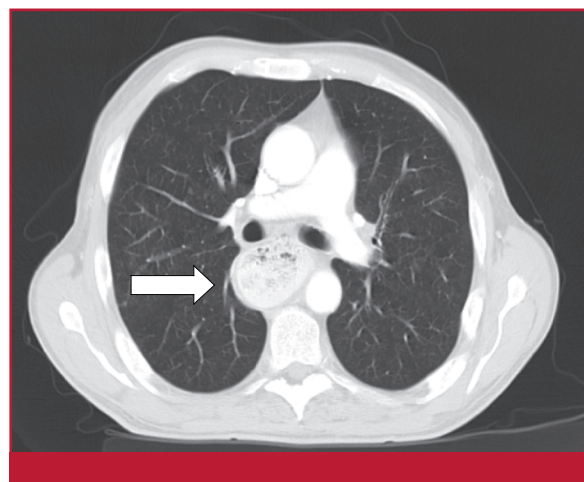
## Casus

Een 38-jarige man werd opgenomen ter evaluatie van progressieve en invaliderende neurologische verschijnselen. De klachten waren een jaar tevoren begonnen met loopstoornissen, waarvoor eerder neurologisch onderzoek inclusief MRI van de hersenen, geen verklaring had opgeleverd, evenmin als internistisch en psychiatrisch onderzoek. De neuroloog constateerde nu een ernstige ataxie en gestoorde hogere cerebrale functies, zoals rekenen, geheugen en apraxie. Daarnaast bleek de patiënt 28 kg

(33%) te zijn afgevallen in 8 maanden door slecht te eten, doch zonder braken. Liquoronderzoek toonde een lymfocyttaire pleiocytose van 25 cellen/ $\mu$ l (normaalwaarde 0-4 cellen/ $\mu$ l) en een licht verhoogd eiwitgehalte van 0,62 g/l (normaalwaarde 0,24-0,49 g/l). Een nieuwe MRI van de hersenen toonde nu duidelijke atrofie van het cerebellum (zie *Figuur 1* op pagina 193). Cerebellaire degeneratie werd vastgesteld, zonder onderliggende verklaring, ondanks een uitgebreid neurologisch onderzoek. Een paraneoplastisch syndroom werd vermoed. Een CT-scan van de thorax en het abdomen toonde matig vergrote supraclaviculaire en abdominale lymfklieren, en een extreem verwijde slokdarm met voedselretentie, zonder afwijkingen rondom de onderste oesofagusfincter (zie *Figuur 2* op pagina 193). Endoscopie bevestigde het bestaan van een achalasia, zonder tekenen van tumorgroei in de oesofagus of de maag. Onderzoek naar antineuronale antistoffen in serum en liquor was negatief (zie *Tabel 1*). Pathologisch onderzoek van 3 lymfklierbiopten was niet conclusief. Pas op het vierde biopt werd de diagnose ziekte van Hodgkin gesteld. Het klinisch stadium was III-B. De patiënt werd behandeld met 6 kuren



**Figuur 1.** A. T2-gewogen en B. T1-gewogen MRI-opname van het cerebellum van de beschreven patiënt toont cerebellaire atrofie (het wit op T2-gewogen opname is liquor).



**Figuur 2.** CT-scan van de thorax van de beschreven patiënt toont de fors verwijde oesofagus, met voedselresten.

doxorubicine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine (ABVD)-chemotherapie. Voor de veronderstelde paraneoplastische neurologische syndromen (cerebellaire degeneratie en de achalasia) werden intraveneus immunoglobulinen toegediend. Voor de voeding kreeg hij een PEG-katheter.

Eén jaar na de laatste chemotherapie is er sprake van een blijvende complete remissie van de ziekte van Hodgkin, echter met persisteren van het ernstige cerebellaire beeld en de achalasia. De patiënt is opgenomen in een verpleeghuis, vrijwel volledig hulpafhankelijk en voor voeding grotendeels aangewezen op de PEG-katheter.

### Discussie

Paraneoplastische neurologische syndromen omvatten een spectrum aan neurologische beelden die zich veelal presenteren met ernstige en invaliderende symptomen, maanden voorafgaand aan de onderliggende maligniteit. Met name bij het kleincellig longcarcinoom, een neuro-endocriene tumor, zijn deze verschijnselen bekend. Zij worden verondersteld immuungemedieerd te zijn, en wel met name door autoantistoffen gericht tegen antigenen die voorkomen op zowel het zenuwstelsel als (ectopisch) op de tumor. Deze immunreactie zou de tumorgroei kunnen controleren, maar beschadigt tegelijkertijd het zenuwstelsel, vaak irreversibel. Een aantal van deze antineuronale antistoffen is geïdentificeerd en kan bij detectie in serum of liquor verwijzen naar een specifieke vorm van maligniteit.<sup>1,2</sup> Paraneoplastische cerebellaire degeneratie komt vooral voor bij het ovariumcarcinoom en het kleincellig longcarcinoom. De aandoening is

zeldzaam bij de ziekte van Hodgkin. De pathogenese van paraneoplastische cerebellaire degeneratie lijkt te berusten op een specifieke antilichaamreactie tegen de purkinjecellen van de cerebellaire cortex. Meestal gaat het om anti-Yo bij het ovariumcarcinoom en anti-Hu bij het kleincellig longcarcinoom. Bij paraneoplastische cerebellaire degeneratie die geassocieerd is met de ziekte van Hodgkin, worden meestal geen specifieke antilichamen gevonden. Bij een minderheid van deze patiënten vindt men anti-Tr- of anti-mGluR1-antistoffen.<sup>3</sup> Over een eventuele oorzakelijke rol van de cellulaire immuniteit bij deze syndromen is nog veel minder bekend.

Ook de achalasia bij deze patiënt suggereert een paraneoplastisch neurologisch verschijnsel. In de literatuur is echter slechts 1 enkele casus beschreven in relatie met de ziekte van Hodgkin.<sup>4</sup> Achalasia omvat een afwezige peristaltiek van de oesofagus en een gestoorde relaxatie van de onderste sfincter door een stoornis van de betreffende myenterische ganglioncellen van onbekende oorzaak. Een secundaire of pseudoachalasia is een zeldzaam beeld dat radiologisch en endoscopisch moeilijk is te onderscheiden van een primaire achalasia en doorgaans wordt veroorzaakt door een maligniteit, en wel met name door tumorinfiltratie in de plexus myentericus van de oesofagus.<sup>5,6</sup>

Motiliteitsstoornissen van de tractus digestivus waaronder achalasia, zijn beschreven als paraneoplastisch verschijnsel bij 12 patiënten, verzameld in de Mayo Clinic in 12 jaar tijd. De studie betrof met name patiënten met kleincellig longcarcinoom in relatie tot anti-Hu antineuronale antistoffen en 1 patiënt met een B-cel folliculair non-hodgkinlymfoom.<sup>7</sup> Dezelfde onderzoeksgroep identificeerde een autoantistof

Tabel 1. De antineuronale antistoffen die zijn bepaald bij de beschreven patiënt.			
Antistof	Neuronale reactiviteit	Paraneoplastisch syndroom	Geassocieerde tumor
anti-Hu (ANNA-1)	neuronen (nucleus)	encefalomyelitis, cerebellaire degeneratie, autonome dysfunctie	kleincellig longkanker, neuroblastoom, prostaatkanker
anti-Ri (ANNA-2)	neuronen (nucleus)	ataxie met opsoclonus-myoclonus	borst-, long-, blaas- en gynaecologische kanker
anti-Yo (PCA-1)	purkinjecellen (cytoplasma)	cerebellaire degeneratie	ovarium-, borst- en longkanker
anti-CV2 (anti-CRMP5)	neuronen, oligodendrocyten	encefalomyelitis, cerebellaire degeneratie, neuropathie	kleincellig longkanker, thymoom
anti-MA2	neuronen	limbische of hersenstamencefalitis, cerebellaire degeneratie	testistumor, longkanker
anti-amfifysine	presynaptische zenuwuiteinden	encefalomyelitis, 'stiff person'-syndroom	kleincellig longkanker, borstkanker
anti-Tr (PCA-Tr)	purkinjecellen (cytoplasma)	cerebellaire degeneratie	ziekte van Hodgkin
anti-mGluR1	purkinjecellen, olfactorische neuronen, hippocampus	cerebellaire degeneratie	ziekte van Hodgkin
antistoffen ganglionaire acetylcholinereceptor	acetylcholinereceptor in de autonome ganglia	autonome neuropathie, waaronder gastro-intestinale dysmotiliteit	kleincellig longkanker, thymoom, blaaskanker, rectumcarcinoom

gericht tegen de ganglionaire acetylcholinereceptor, die aantoonbaar was bij zowel idiopathische (14 van 28 patiënten) als bij paraneoplastische autonome neuropathie (5 van 18 patiënten).<sup>8</sup> Deze bepaling is tevens verricht bij de patiënt in deze casus. De antistof was echter niet aantoonbaar.

Ondanks de verondersteld immunologische oorzaak van paraneoplastische neurologische syndromen zijn de resultaten van immunotherapie in de vorm van plasmaferese, immunoglobulinen, steroïden of cyclofosfamide meestal teleurstellend. De behandeling bestaat dan ook voornamelijk uit het behandelen van de onderliggende maligniteit.<sup>9</sup> Enkele paraneoplastische syndromen reageren wel goed op een behandeling met immuunsuppressiva en de behandeling van de onderliggende maligniteit, zoals het myasthen syndroom van Lambert-Eaton. Bij aantasting van het centrale zenuwstelsel, zoals bij cerebellaire degeneratie, wordt echter over het algemeen geen of weinig respons op een behandeling gezien. Vaak is door de verlate diagnostiek en behandeling reeds een onherstelbaar verlies van neuron opgetreden. Wel kan een stabilisatie van de neurologische aandoening optreden, zoals ook het geval lijkt te zijn bij de patiënt in deze casus.

De ervaring met anti-CD20 monoklonale antistof (rituximab) bij de behandeling van paraneoplas-

tische neurologische syndromen is in de literatuur nog zeer summier. Negen patiënten met anti-Hu- of anti-Yo-geassocieerde paraneoplastische neurologische syndromen werden in een ongecontroleerde studie behandeld met rituximab, bij 4 van hen verbeterde het neurologisch beeld.<sup>10</sup>

### Conclusie

Bij onbegrepen (sub)acute en ernstige neurologische beelden dient te worden gedacht aan een paraneoplastisch syndroom. Een snelle diagnose en vervolgens behandeling van de onderliggende maligniteit is het enige dat verdere neurologische schade kan beperken. Antineuronale antistoffen in serum en liquor kunnen richting geven aan de zoektocht naar de tumor. Zij zijn bij de helft van de patiënten aantoonbaar. Voor de meeste paraneoplastische neurologische syndromen zijn antitumorbehandeling en immuunsuppressieve therapie niet effectief. Cerebellaire degeneratie bij de ziekte van Hodgkin verbetert slechts bij 15% van de patiënten.

### Dankwoord

Met dank aan prof. dr. P.A.E. Sillevius Smitt, afdeling Neurologie, Erasmus MC Rotterdam, voor het

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij onverklaarde cerebellaire degeneratie dient gedacht te worden aan een onderliggende maligniteit, met name aan het kleincellig longcarcinoom, maar ook aan de ziekte van Hodgkin.
2. Paraneoplastische antineuronale antistoffen kunnen wijzen op een bepaalde maligniteit, maar zijn slechts bij een minderheid van de patiënten aantoonbaar. Bij de ziekte van Hodgkin gaat het om anti-Tr en anti-mGluR1.
3. Achalasie zou een paraneoplastisch neurologisch verschijnsel van de ziekte van Hodgkin kunnen zijn.
4. De prognose van paraneoplastische cerebellaire degeneratie is slecht. Doorgaans is er geen verbetering door antitumor- en/of immuunsuppressieve therapie.

laten bepalen van de antineuronale antistoffen, deels in Rotterdam en deels door de Oxford University, Verenigd Koninkrijk.

## Referenties

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
2. Sillevius Smitt PA, Polman SK, De Beukelaar JW, Enting RH, Van den Bent MJ, Bromberg JE, et al. Drie patiënten met een paraneoplastisch neurologisch syndroom; de betekenis van paraneoplastische antistoffen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:874-80.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
4. Benjamin SB, Castell DO. Achalasia and Hodgkin's disease: a chance association? *J Clin Gastroenterol* 1981;3:175-8.
5. Liu W, Fackler W, Rice TW, Richter JE, Achkar E, Goldblum JR. The pathogenesis of pseudoachalasia. A clinicopathologic study of 13 cases of a rare entity. *Am J Surg Pathol* 2002;26:784-8.
6. Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, Junginger T. Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:378-85.
7. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001;96:373-9.
8. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-55.
9. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W,

Hart IK, et al. Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwerk. Management of paraneoplastic Neurological Syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.

10. Shams'ili S, De Beukelaar J, Gratama J, Hooijkaas H, Van den Bent M, Van 't Veer M, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic syndromes. *J Neurol* 2006;253:16-20.

Ontvangen 25 april 2007, geaccepteerd 3 juli 2007.

## Correspondentieadres

Mw. drs. S.C.M. Loves, assistent-geneeskundige  
Mw. dr. V. Mattijssen, internist

Ziekenhuis Rijnstate  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Postbus 9555  
6800 TA Arnhem  
Tel.: 026 378 67 35  
E-mailadres: sloves@alysis.nl

Dr. R.H. Boerman, neuroloog

Afdeling Neurologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.