

# HỘI CHỨNG CẬN UNG THƯ

**Lê Văn Thành**

Khi nói đến Hội chứng này người ta hay đề cập đến HC nội tiết cận ung thư và HC thần kinh cận ung thư.

Trong bài này chúng tôi chỉ đề cập đến HC thần kinh cận ung thư. Đó là sự tồn tại các thương tổn của hệ thần kinh (não tủy và dây thần kinh, khớp thần kinh) trong một thời gian dài trước khi tìm thấy các ung thư nguyên phát; Đặc biệt các ung thư nguyên phát này không trực tiếp gây nên các thương tổn đó một cách thông thường như di căn, xâm lấn và chèn ép. Vài thập kỷ gần đây nhờ sự tiến bộ về sinh hóa, miễn dịch học nên đã tìm ra được cơ chế và thủ phạm gây nên hội chứng này. Không phải tất cả các trường hợp ung thư đều đưa đến hội chứng TK cận ung thư, thường là hiếm. Theo Croft và Wilkinson nghiên cứu trên 1465 cas ung thư chỉ gặp 1,5% trường hợp có bệnh lý thần kinh ngoại biên. Henson và Ulrich tỷ lệ là 0,4%.

Những ung thư gây nên hội chứng này là : Ung thư phổi 52%; Ung thư vú 11%; dạ dày 10,5%; buồng trứng 7%; đại tràng 4%; trực tràng 1,2%; các loại khác 13,5%.

Trong ung thư phổi - đặc biệt là loại Carcinome tế bào nhỏ - gặp nhiều nhất là hội chứng thần kinh cận ung thư, điển hình là bệnh lý thần kinh bán cấp cảm giác mang tên HC Denny Brown và Lambert - Eaton.

Tuy hội chứng này hiếm nhưng rất cần nhận biết sớm vì những lý do:

- Dưới 50% trường hợp ung thư, hội chứng này xuất hiện trước ung thư nguyên phát. Chẩn đoán được sẽ giúp ta phát hiện ra ung thư, nhờ đó điều trị sớm hơn.
- Sự mất sức lực do hội chứng này gây nên còn nặng nề hơn chính khối ung thư.
- Điều trị ung thư có thể HC này giảm đi, nhưng không chắc chắn.

## TÓM TẮT CÁC HỘI CHỨNG THẦN KINH CẬN UNG THƯ

### *Tại não và các dây thần kinh sọ*

- . Thoái hóa tiểu não bán cấp
- . Opsoclonus-myoclonus (dancing eyes and feet)

- . Viêm não hệ viền.
- . Viêm não sau (rhombencéphalite)
- . Viêm dây thần kinh thị giác.
- . Thoái hóa võng mạc (CAR syndrome)

### ***Tại tủy sống***

- . Viêm tủy
- . Bệnh lý tủy hoại tử
- . Bệnh lý tế bào TK vận động bán cấp.

### ***Tại rễ sau, hạch rễ sau, đám rối và dây thần kinh ngoại biên***

- . Bệnh lý tế bào cảm giác bán cấp (Denny Brown)
- . Bệnh lý thần kinh cảm giác = vận động bán cấp hoặc mãn tính (Wyburn-Mason).
- . Viêm đa rễ dây thần kinh cấp.
- . Bệnh lý TK thực vật.
- . Thương tổn đám rối.
- . Viêm vi mạch những dây thần kinh ngoại biên.
- . Bệnh lý thần kinh do rối loại globuline.

### ***Tại khớp thần kinh-cơ, cơ***

- . HC Lambert-Eaton
- . Viêm đa-cơ
- . Viêm cơ cấp hoại tử
- . Bệnh cơ carcinoide
- . Myotonic
- . Bệnh lý cơ suy mòn
- . HC Isaacs

## **THOÁI HÓA TIỂU NÃO CẬN UNG THƯ**

Trước đây ít người quan tâm tới bệnh này, từ 1970 đến 1980 mới có khoảng 42 trường hợp được công bố, tại bệnh viện Cleveland Metropolitan General mở tử thi 1750 trường hợp ung thư chỉ gặp được 5 trường hợp thoái hóa tiểu não có liên quan. Sau này nhiều bệnh viện khác đã công bố những số liệu mới. Khoảng 1/3 các trường hợp có liên quan đến các carcinome phổi loại tế bào nhỏ, phần ít còn lại là

ung thư buồng trứng, các lymphom bào và đặc biệt trong bệnh Hodgkin, ung thư vú, tử cung v.v...

Các triệu chứng tiểu não rất kín đáo sau đó rõ dần theo thời gian, thường chỉ phát hiện ra ung thư sau nhiều tháng.

Kháng thể kháng tế bào Purkinje (có tên kháng thể Yo) có thể thấy trong huyết tương, đặc biệt gặp trong trường hợp carcinome phổi loại tế bào nhỏ, trong ung thư vú, bệnh Hodgkin v.v...

## **BỆNH LÝ NÃO-TỦY PHỐI HỢP VỚI CARCINOME**

Các tác giả như Corseillis, Henson, Urich và Posner đã mô tả những triệu chứng biến đổi của não và tủy phối hợp với các trường hợp carcinome phế quản, nhất là loại tế bào nhỏ. Triệu chứng rất phong phú tùy theo thương tổn đưa đến các triệu chứng khác nhau.

Khởi đầu có thể ở trạng thái lo âu, ức chế, lú lẫn, có ảo giác, kích động, loại này gặp trong viêm não thể limbic.

- **BỆNH LÝ NÃO** có các triệu chứng chóng mặt nôn ói, loạn choạng, nystagmus, liệt một số dây thần kinh sọ như liệt vận nhãn hoặc kèm theo các triệu chứng tiểu não và tủy sống. Như vậy có thể có viêm thân não, tiểu não và tủy sống.

- **BỆNH LÝ TỦY SỐNG** có thể xuất hiện riêng biệt dưới những biểu hiện lâm sàng như:

. **Viêm tủy** : Tế bào sừng trước bị hủy hoại gây nên các triệu chứng yếu và teo cơ không đối xứng ở cổ, chi trên, dưới hoặc cả tứ chi.

. **Hoại tử tủy** : biểu hiện như một viêm tủy cắt ngang bán cấp hoặc một hội chứng cắt bán phần tủy (HC Brown-Séquier).

## **OPSOCLONUS-MYOCLONUS :**

Tạm dịch là "**chân nháy mắt láo liên**", hoặc theo tác giả nước ngoài "**chân nháy mắt nháy**".

Triệu chứng này thường gặp ở trẻ em hoặc ở người trưởng thành, mắt không yên liên tục đưa về mọi hướng kèm theo những rối loạn phối hợp vận động của tiểu não.

Người ta tìm được kháng thể kháng neuron type 2 hay còn kháng thể Ri.

Bệnh gặp ở những bệnh nhân carcinome phổi loại tế bào nhỏ và một số ung thư cơ quan khác.

## **BỆNH LÝ THẦN KINH CẢM GIÁC BÁN CẤP (HC DENNY BROWN)**

Bệnh do tác giả Denny Brown mô tả rõ từ 1948, nhưng gần đây nhờ phát hiện ra vai trò của tự kháng thể kháng neuron trong huyết thanh từ đó vấn đề này được chú ý nhiều hơn.

Ung thư phổi, nhất là loại carcinome tế bào nhỏ, tới 80% đi cùng bệnh lý thần kinh cảm giác bán cấp.

. **Sinh bệnh lý** : Giả thiết về cơ chế tự miễn đã lôi cuốn người ta nghiên cứu về vai trò tự kháng thể trong bệnh này, mang tên kháng thể kháng Hu (tên của bệnh nhân đầu tiên), hiện diện trong dịch não tủy (DNT) và trong huyết tương, nó điều khiển chống lại các neuron cảm giác. Kháng thể kháng Hu được nhận biết bằng miễn dịch đánh dấu là một nucleoprotéine của 37-40kd mới được dòng hóa, nó có mặt trong neuron và trong các tế bào nhỏ gợi ý cho một phản ứng chéo. Kháng thể kháng Hu trong tế bào nhỏ của nhiều loại ung thư của các cơ quan khác.

### **. Lâm sàng:**

75% trường hợp, bệnh có trước khi phát hiện ra ung thư thời gian từ 1-45 tháng, trung bình là một năm. Tuổi mắc bệnh thường từ 50-60, tỷ lệ nam/nữ là 1/9.

Triệu chứng biểu hiện như dị cảm, đau, loạn cảm như rát bỏng, tê cứng ở ngón chi, khởi đầu có thể không cân đối. Rối loạn cảm giác khách quan như giảm cảm giác bản thể mất cảm giác vị trí ngón chi, bước đi không vững, giảm cảm giác đau nóng lạnh. Do mất hoặc giảm cảm giác sâu bệnh nhân đi loạn choạng. Phản xạ gân cơ giảm, cơ teo sinh lý do kém hoạt động. Trên là lâm sàng chính của hội chứng này nhưng nếu thấy xuất hiện các hội chứng khác kèm theo như rối loạn các chức năng thần kinh thực vật hoặc hội chứng tháp chứng tỏ thương tổn lan rộng đã được đề cập ở các phần trên.

Các **xét nghiệm cơ bản** về máu bình thường, một số lớn trường hợp có biến đổi dịch não tủy như tăng protein và tế bào chủ yếu là lympho.

### **Điện sinh lý :**

Giai đoạn đầu tuy đã có các triệu chứng cảm giác nhưng chưa có biến đổi về điện thế cảm giác cho đến khi có các thương tổn kiểu Wallerian ở ngón chi và giai đoạn muộn mới thấy giảm hoặc vắng các hoạt động điện thế cảm giác. Điện vận động và tốc độ dẫn truyền giảm rất kín đáo, hoặc bình thường.

Trước bệnh cảnh lâm sàng và điện cơ như trên người ta cần tiến hành tìm **kháng thể kháng Hu** trong máu và dịch não tủy.

### **Chẩn đoán :**

Khi đã thấy một ung thư rõ ràng ở một bộ phận nào đó, cùng lúc có bệnh cảnh lâm sàng của bệnh lý thần kinh cảm giác vẫn cần làm **chẩn đoán phân biệt**:

- Di căn gây nên những triệu chứng khu trú do chèn ép rễ, thân dây thần kinh.

- Ngay trong trường hợp có hội chứng thần kinh cảm giác bán cấp và DNT có tăng protein và tế bào vẫn cần tìm các tế bào ác tính trong dịch não tủy nhiều lần để loại một viêm màng não ung thư di căn, cần chụp cộng hưởng từ có Gadolinium mới thấy được các nốt di căn.

Một số trường hợp dùng hóa trị liệu và dùng đặt kim platin phóng xạ cũng có thể gây nên hội chứng này ở liều 350mg/m<sup>2</sup>. Cần tìm các bệnh lý khác như tiểu đường, hoặc các thuốc khác có thể đưa đến bệnh lý thần kinh cảm giác.

Trong trường hợp không tìm thấy một ung thư nguyên phát và đã loại được các nguyên nhân phân biệt trên ta cần tìm kháng thể kháng Hu để có chẩn đoán dương tính.

#### ***Diễn biến :***

Bệnh ngày càng nặng dần về cảm giác, sau nhiều tháng sẽ xuất hiện thêm các triệu chứng thần kinh chứng tỏ có sự thương tổn của sợi trục, nếu ung thư không được tìm thấy thời gian bệnh có thể từ 11-14 tháng.

**Tiên lượng** của bệnh phụ thuộc nhiều vào các triệu chứng thần kinh hơn là vào khối u.

#### ***Điều trị :***

Nhiều kết quả rất khác nhau, chỉ rất ít cho rằng Corticoide thay huyết tương có chút ít cải thiện. Ngay cả khi loại bỏ khối u bệnh vẫn không lui. Có người đề nghị làm giảm lượng kháng thể kháng Hu trong serum như một cách điều trị.

### **BỆNH LÝ THẦN KINH VẬN ĐỘNG BÁN CẤP**

Bệnh thường thấy ở bệnh Hodgkin và những u lympho khác xuất hiện thường ở bất kỳ giai đoạn nào nhưng hay gặp hơn ở giai đoạn sau khi đã được chẩn đoán và khởi đầu điều trị các khối u (như điều trị xạ tại vùng hạch lưng, động mạch chủ). Sự thiếu sót vận động kiểu ngoại biên ở hai chi trên hoặc tứ chi, yếu gốc hoặc ngọn chi không cân đối, phản xạ gân cơ giảm, không có rối loạn cảm giác các loại, không có dấu hiệu bệnh lý hành tủy.

Dịch não tủy tăng nhẹ protéine tế bào bình thường.

Điện cơ đồ chứng tỏ có dấu hiệu mất phân bố thần kinh với sự giảm tốc độ dẫn truyền thần kinh, trong khi đó điện thế cảm giác bình thường. Chụp tủy sống cản quang bình thường.

Sự tiến triển của bệnh phụ thuộc vào tình trạng khối u, tùy thuộc vào điều trị khối u, có trường hợp bệnh ổn định hoặc dừng lại, chưa có một biện pháp điều trị hữu hiệu nào.

Nhiều nghiên cứu về mô học thấy có thương tổn chủ yếu tại tế bào - vận động sừng trước dưới dạng viêm.

## **BỆNH LÝ THẦN KINH CẢM GIÁC - VẬN ĐỘNG CẬN UNG THƯ**

Bệnh lý thần kinh cảm giác-vận động là loại hay gặp nhất trong quá trình của ung thư nói chung nhất là ung thư phổi. Có 4 thể lâm sàng kết hợp với ung thư chắc chắn.

. *Viêm đa dây thần kinh*

. *Viêm đa rễ dây thần kinh cấp kiểu HC Guillain Barré.*

Quá trình tiến triển ung thư có xuất hiện HC Guillain Barré thường là Hodgkin và trong một số ít hơn cùng u lympho hệ thống.

Viêm đa rễ dây thần kinh cấp kết hợp với ung thư không có điểm gì khác biệt với HC Guillain Barré về lâm sàng, dịch não tủy và điện sinh lý.

. *Bệnh lý thần kinh cảm giác - vận động bán cấp và mãn.*

Xuất hiện rất lâu trước khi phát hiện được khối u. Ở giai đoạn toàn phát, lâm sàng là một bệnh lý thần kinh sợi trục tiêm tiến và hướng lên, bắt đầu bằng các triệu chứng yếu từ ngón chi lan dần lên tới rễ. Xét nghiệm điện sinh lý có giảm tốc độ dẫn truyền. Có tăng protéine trong dịch não tủy. Điều trị bằng corticoide là có ích. Điều trị ung thư tích cực có thể làm bệnh cải thiện.

## **BỆNH LÝ THẦN KINH THỰC VẬT**

Là hội chứng cận ung thư hiếm gặp, mới biết gần đây. Gặp trong carcinome phổi loại tế bào nhỏ hoặc ung thư tụy, có trước khi phát hiện ung thư nhiều tháng. Các triệu chứng như liệt dạ dày - ruột, hạ huyết áp tư thế, loạn chức năng bàng quang thần kinh, đồng tử không bình thường, liệt dương, giảm tiết mồ hôi.

## **BỆNH LÝ VIÊM NHIỀU DÂY THẦN KINH VÀ VIÊM VI MẠCH**

Rất hiếm gặp loại viêm nhiều dây thần kinh cận ung thư đích thực. Viêm kèm theo các viêm vi mạch.

## NHỮNG HỘI CHỨNG CẬN UNG THƯ KHÁC

. **Thoái hóa võng mạc** thường gặp trong carcinome tế bào nhỏ. Các triệu chứng về thị giác xuất hiện trước ung thư khoảng một năm, khởi đầu thường một bên, phản xạ ánh sáng không bình thường, quáng gà, loạn nhận biết màu sắc. Sau một số lần mù thoáng qua rồi nhanh chóng tiến đến giảm thị lực vĩnh viễn.

Đường kính các mao quản võng mạc hẹp lại. Có những hình ảnh đại thực bào tại nhân của lớp hạt ngoài gây nên thoái hóa cơ quan cảm thụ ánh sáng. Người ta cho rằng có sự phản ứng miễn dịch chéo trong bệnh tự miễn với các loại carcinome tế bào nhỏ. Điều trị ung thư sẽ lui bệnh.

### . **Viêm thị thần kinh**

. Những thương tổn của một số dây thần kinh khác như dây **vận nhãn III, IV, và VI**.

. **Hội chứng "người cứng"** (stiff-man syndrome) bệnh nhân luôn luôn bị đau ở những vùng cơ co thường trực, hậu quả sự mất ức chế của / giữa các neuron tủy sống. Người ta tìm thấy kháng thể tự kháng glutamic acid decarboxylase, enzyme này tổng hợp ra gamma-aminobutyric acid là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh.

## HỘI CHỨNG EATON-LAMBERT

Hay hội chứng giả Myasthénie, gặp nhiều trong các loại ung thư nhất là loại carcinome tế bào nhỏ, có trước khi phát hiện được ung thư nguyên thủy 2 năm. Cơ chế bệnh là sự sai sót sự dẫn truyền thần kinh cơ (synapse) chủ yếu tại kênh calci màng tiền synapse do tự miễn bởi các kháng thể chống màng này.

- **Lâm sàng** tuổi trung bình 50 trở lên.

Những dấu hiệu chức năng chính :

- . Yếu tứ chi
- . Yếu tăng khi gắng sức.
- . Khô miệng
- . Nhìn đôi.

- Triệu chứng **lâm sàng chính** :

- . Giảm hoặc mất phản xạ gân cơ
- . Yếu gốc chi
- . Sụp mí
- . Test Tensilon dương tính 50%.

***Xét nghiệm :***

. Tự kháng thể

Có mặt kháng thể không đặc hiệu của các cơ quan (yếu tố thấp khớp 86%, kháng thể kháng nhân 36%).

. Không thấy kháng thể kháng thụ thể acétyl-choline

. Điện sinh lý nghẽn dẫn truyền tiền synapse.

***Tiền lượng*** bệnh phụ thuộc vào điều trị ung thư bằng 3,4 di-amino-pyridine phối hợp với các thuốc kháng cholines-térase.

## **THƯ MỤC**

- 1) Raymond D. Adams, Paraneoplastic ,Principles of Neurology, International Edition 1997, 686-9.
- 2) Bruce E. Johnson, Paraneoplastic Syndrome, Harrisons Principles of Internal Medicine, International Edition 1997, 618-27.
- 3) Michael R. Fetell; David S. Younger, Neurologic paraneoplastic Syndrome, Merritte's texbook of Neurology, Williams and Wilkins 1995, 935-45.
- 4) FJ Authier; JY Delattre, Neuropathies Paranéoplasiques, Neuropathies Péripheriques, Doin Éditeurs 1992, 649-73.

