

**Artykuł na zaproszenie Redakcji • Invited article****Paraneoplastyczny zespół neurologiczny: patomechanizm, kryteria rozpoznania, postępowanie**Grażyna Gromadzka<sup>1,2</sup>, Zofia Łysiak<sup>1</sup>, Anna Członkowska<sup>1,2</sup>

*Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne (PZN) to zróżnicowana grupa zaburzeń neurologicznych, które występują jako powikłania choroby nowotworowej, lecz nie są spowodowane miejscowym działaniem nowotworu, przerzutami do układu nerwowego (UN), toksycznym oddziaływaniem leków, zaburzeniami naczyniowymi ani infekcjami.*

*Obecnie uważa się, że PZN mają podłoże autoimmunologiczne. Wystąpienie objawów neurologicznych jest następstwem uszkodzenia struktur UN wskutek odpowiedzi immunologicznej wywołanej ekspresją w tkance nowotworowej tzw. antygenów onkoneuronalnych, tj. antygenów, które w stanie prawidłowym występują wyłącznie w strukturach UN.*

*Najczęściej występowanie PZN opisywano u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem piersi, nowotworami dróg rodnych oraz z chłoniakami.*

*PZN mogą dotyczyć niemal wszystkich struktur ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a także połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni. Wśród zespołów neurologicznych, które mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej, wyróżniono zespoły „klasyczne” (k.) i „nieklasyczne” (nk.). Do grupy k. PZN zaliczono zespoły, które najczęściej występują w powiązaniu z chorobą nowotworową. Za nk. PZN uznano zespoły, które często mają nieparanowotworową etiologię.*

*Standardowe badania diagnostyczne, pomocne w rozpoznawaniu PZN, obejmują badanie mózgu metodami obrazowania, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania neurofizjologiczne. Istotną rolę w diagnostyce PZN odgrywa badanie w kierunku obecności przeciwciał onkoneuronalnych (pon) w surowicy. Pewny wyznacznik diagnozy PZN stanowią tylko „dobrze scharakteryzowane” pon, do których zaliczono: anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma2, anty-CV2 i przeciwciała przeciw amfifizynie.*

*W 2002 r. zaproponowano kryteria diagnostyczne PZN, uwzględniające zespół neurologiczny (k./nk.), wynik badania pon [(-)/(+)], typ pon oraz wcześniejszą diagnozę/brak diagnozy nowotworu. Rozpoznanie PZN u chorych bez wcześniejszego rozpoznania choroby nowotworowej uważa się za wskazanie do poszukiwania nowotworu. Wystąpienie PZN u chorych, u których uzyskano remisję choroby nowotworowej, jest wskazówką do poszukiwania przerzutu czy nawrotu choroby. Określenie typu pon może być pomocne w zlokalizowaniu nowotworu odpowiedzialnego za wystąpienie PZN.*

*W leczeniu PZN stosuje się dwie strategie, mające na celu usunięcie źródła antygenów przez leczenie nowotworu i/lub supresję odpowiedzi immunologicznej. Z dotychczas opublikowanych obserwacji wynika, że najbardziej skuteczną metodą terapii PZN jest leczenie nowotworu. Wydaje się, że skuteczność leczenia immunosupresyjnego zależy od mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za uszkodzenie UN, od tego, jakie struktury ulegają uszkodzeniu, a także od nasilenia objawów neurologicznych w chwili podjęcia próby leczenia.*

**Paraneoplastic neurological syndromes: patomechanisms, diagnostic criteria and management**

*Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) form a heterogenous group of neurologic disorders. Although they are, in fact, complications of cancer they can't, nevertheless, be ascribed to the local influence of cancer, metastases, infections, vascular disorders, nutritional and metabolic deficits and side effects of cancer treatment.*

*At present PNS are considered autoimmunological disorders. Neurological symptoms in PNS result from nervous system disturbances aided by immune response triggered, in turn, by aberrant tumour expression of the so-called onconeural antigens.*

*PNS were most frequently diagnosed in patients with small-cell lung cancer (SCLC), breast cancer, gynaecological cancer and lymphoma.*

*PNS may affect any part of the peripheral or central nervous system as well as the neuromuscular junction and muscles.*

<sup>1</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>2</sup> Akademia Medyczna w Warszawie

PNS have been divided into groups defined as „classical” (c.) and „non-classical” (nc.) neurological syndromes. The c. PNS are well-defined, typically associated with cancer. Non-classic PNS are more rarely suspected to have a paraneoplastic etiology.

Standard investigations include brain imaging, CSF analysis and neurophysiological studies. Identifying onconeural antibodies (ona) presence in the serum is of significant importance in the course of diagnosis. Among the “ona” „well characterized” and „partially characterized” antibodies have been identified. It has been established, that in the absence of a detected tumour, only well characterized “ona” may classify the neurological disorder as a definite PNS.

In 2002 diagnostic criteria of PNS have been proposed. These base on the presence or absence of cancer, on the definitions of c. or nc neurological syndromes and on the absence/presence type of “ona”. These criteria allow to define a neurological syndrome as paraneoplastic either “definitely” or “possibly”. The diagnosis of a definite PNS is considered to be an indication for the search for a malignancy. PNS development in patients in cancer remission suggests re-examination for tumour recurrence or metastasis. The presence of individual types of “ona” could help to limit the search for the malignancy to specific organs.

Two treatment approaches are used in the treatment of PNS. One is to remove the source of the antigen by treating the underlying tumour, the other is to suppress the immune response to the malignancy. The most effective therapy in PNS is antineoplastic treatment. It seems possible that the efficacy of immunosuppression may depend on the immune mechanisms responsible for the impairment of the nervous system, on the affected structures of the nervous system and on the severity of neurological symptoms at the beginning of treatment.

**Słowa kluczowe:** zespół neurologiczny, nowotwór, przeciwciała onkoneuronalne

**Key words:** neurological syndrome, cancer, onconeural antibodies

### Indeks najczęściej używanych skrótów

**CUN** – centralny układ nerwowy; **FDG-PET** – *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z użyciem F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG); **FLAIR-MR** – *fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance*, badanie metodą rezonansu magnetycznego w sekwencji inwersji i powrotu; **GAD** – *glutamic acid decarboxylase*, dekarboksylaza kwasu glutaminowego; **IVIg** – *intravenous immunoglobulin*, dożylnie podawanie immunoglobuliny; **LEMS** – *Lambert-Eaton myastenic syndrome*, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona; **MR** – rezonans magnetyczny; **NCR** – neuronopatia czuciowo-ruchowa; **OUN** – obwodowy układ nerwowy; **PET** – *positron emission tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna; **PMM** – podostra martwicza mielopatia; **PMR** – plyn mózgowo-rdzeniowy; **PNC** – paranowotworowa neuronopatia czuciowa; **pon** – przeciwciała przeciweuronalne; **PZM** – podostre zwyrodnienie mózdzku; **PZN** – paraneoplastyczny zespół neurologiczny; **SCLC** – *small-cell lung cancer*, drobnokomórkowy rak płuc; **TK** – tomografia komputerowa; **VGCC** – *voltage-gated calcium channels*, napięciowo-zależne kanały wapniowe; **VGKC** – *voltage-gated potassium channels*, zależne od potencjału kanały potasowe; **ZPM** – zapalenie pnia mózgu; **ZGB** – zespół Guillain-Barre; **ZMR** – zapalenie mózgu i rdzenia; **ZOM** – zespół opsoklonii/mioklonii; **ZSU** – zespół sztywności uogólnionej; **ZUL** – zapalenie układu limbicznego

Uwaga: w pracy dla określenia centralnego układu nerwowego przyjęto skrót CUN, a dla obwodowego OUN.

Niniejsza praca przeglądowa została przygotowana w oparciu o prace oryginalne, doświadczenia własne (do-

tychczas niepublikowane) oraz prace przeglądowe [1-12, E1-E3] wymienione w piśmiennictwie.

### 1. Definicja paraneoplastycznych zespołów neurologicznych

Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne to zróżnicowana grupa zaburzeń neurologicznych, które występują jako powikłania choroby nowotworowej, lecz nie są spowodowane miejscowym działaniem nowotworu, przerzutami do układu nerwowego, toksycznym oddziaływaniem leków, zaburzeniami naczyniowymi ani infekcjami.

### 2. Nowotwory, w których przebiegu obserwowano występowanie PZN

Uważa się, że PZN może wystąpić jako powikłanie niemal każdego nowotworu złośliwego z wyjątkiem guzów mózgu. Najczęściej występowanie PZN opisywano u chorych z SCLC, rakiem piersi, nowotworami dróg rodnych (najczęściej rak jajników) oraz z chłoniakami (głównie z chłoniakiem Hodgkina). Zespoły te występowały również jako powikłanie raka jąder, raka gruczołu krokowego, nerwiaka zarodkowego (*neuroblastoma*), szpiczaka mnogiego, raka owsianokomórkowego, raka nerki, raka pęcherza moczowego, gammopatii monoklonalnych, raka przelyku, raka trzustki, raka żołądka, raka okrężnicy, raka odbytnicy, czerniaka złośliwego, raków gruczołowych.

Ponieważ nowotworem, który jest najczęściej związany z występowaniem PZN, jest SCLC – sugeruje się, że rozpoznanie PZN należy uważać za szczególnie prawdopodobne u osób palących papierosy, u których występują zaburzenia neurologiczne o niejasnej etiologii.

U chorych z tym samym rodzajem nowotworu opisywano występowanie różnych PZN, zaś u chorych z tym samym PZN diagnozowano różne rodzaje nowotworów.

Tab. I. „Klasyczne” i „nieklasyczne” paraneoplastyczne zespoły neurologiczne według kryteriów międzynarodowego zespołu neurologów zainteresowanych tematyką PZN [13]

Table I. „Classical” and „non-classical” paraneoplastic neurological syndromes according to the criteria of an international panel of neurologists showing interest in PNS [13]

Struktury UN	Zespoły „klasyczne”	Zespoły „nieklasyczne”
Centralny układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zapalenie mózgu i rdzenia + paraneoplastyczna neuronopatia czuciowa</li> <li>– Zapalenie układu limbicznego</li> <li>– Podostre zwyrodnienie mózdzku</li> <li>– Zespół opsoklonii-mioklonii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zapalenie pnia mózgu</li> <li>– Zapalenie nerwu wzrokowego</li> <li>– Zespół sztywności uogólnionej</li> <li>– Mielopatia martwicza</li> <li>– Choroba neuronu ruchowego</li> </ul>
Obwodowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Podostra neuronopatia czuciowa</li> <li>– Przewlekła niedrożność żołądkowo-jelitowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostra neuropatia czuciowo-ruchowa</li> <li>– zespół Guillain-Barre</li> <li>– zapalenie splotu barkowego</li> <li>– Podostre neuropatie czuciowo-ruchowe</li> <li>– Neuropatia i paraproteinemia</li> <li>– Neuropatia w przebiegu zapalenia naczyń</li> <li>– Neuropatie autonomiczne</li> <li>– Ostra uogólniona dysautonomia</li> </ul>
Zespoły połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona</li> <li>– Zapalenie skórno-mięśniowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Miastenia</li> <li>– Neuromiotonia</li> <li>– Ostra miopatia martwicza</li> </ul>

### 3. „Klasyczne” i „nieklasyczne” PZN

Uszkodzenie, odpowiedzialne za wystąpienie PZN, może dotyczyć wszystkich struktur centralnego i obwodowego układu nerwowego (CUN i OUN), a także połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni.

Wśród zespołów neurologicznych, które mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej, wyróżniono zespoły „klasyczne” i „nieklasyczne” (Tab. I) [13]. Do grupy „klasycznych” PZN zaliczono te zespoły, których występowanie najczęściej związane jest z chorobą nowotworową. Za „nieklasyczne” PZN uznano zespoły, które często mają nieparanowotworową etiologię; w przypadku tych zespołów, postawienie rozpoznania wymaga przeprowadzenia znacznie bardziej złożonej diagnostyki różnicowej.

Poniżej przedstawiona zostanie krótka charakterystyka „klasycznych” i „nieklasycznych” PZN, dotyczących struktur CUN i OUN.

#### 3.1. „Klasyczne” PZN

##### 3.1.1. „Klasyczne” PZN związane z uszkodzeniem struktur CUN

Zapalenie mózgu i rdzenia (ZMR) [14-22]

Zespół ten charakteryzuje się wielogniskowym procesem zapalnym, obejmującym różne obszary UN: układ limbiczny, mózdzek, pień mózgu, rdzeń. W zespole tym często dochodzi też do zajęcia zwojów korzeni grzbietowych oraz nerwów i zwojów obwodowych układu sympatycznego i parasympatycznego.

Objawy wynikające z zapalenia układu limbicznego, pnia mózgu czy mózdzku, przypominają objawy tych ze-

spółów występujących w postaci izolowanej (opisano poniżej). Objawy pochodzące z uszkodzenia rdzenia najczęściej są spowodowane zapalną degeneracją dolnego neuronu ruchowego. Do zajęcia układu autonomicznego dochodzi u 30% chorych; najczęstszymi objawami są: hipotonia ortostatyczna, zatrzymanie moczu, impotencja i suchość w jamie ustnej. U nielicznych pacjentów występuje przewlekła niedrożność jelitowa, spowodowana uszkodzeniem zwojów nerwowych mięśniówki ściany jelita.

Dawniej dla określenia tego zespołu stosowano termin *encephalomyelitis*. Nazwa ta została wprowadzona przez Hensona w opisie chorych z nowotworem, u których wystąpiły zaburzenia kliniczne dotyczące różnych struktur CUN. Dalsze badania wykazały, że chorzy ci mogą wykazywać objawy ze strony nerwów zwojów korzeni grzbietowych lub splotu nerwów błony mięśniowej jelita, co oznacza, że termin *encephalomyelitis* nie obejmuje całego spektrum patologicznych cech zespołu. Proponowano używanie terminów: *encephalomyeloneuritis* lub *encephalomyeloneuropathy*, jednak pojęcia te nie weszły do powszechnego użytku.

Obecnie istnieją zalecenia, aby termin „zapalenie mózgu i rdzenia” nie był stosowany dla opisu chorych z wyraźną dysfunkcją na poziomie jednej struktury UN. U tych chorych zespół neurologiczny powinien być opisywany na podstawie objawu ogniskowego (np. zapalenie pnia mózgu, zapalenie układu limbicznego).

Nowotworem, który jest najczęściej powiązany z ZMR jest SCLC (ok. 75% chorych).

Objawy ZMR były różne u chorych, u których obserwowano różne pon w surowicy (Tab. II).

Tab. II. Charakterystyka chorych z ZMR i różnymi pon

Table II. Characteristics of patients with Encephalomyelitis associated with different onconeural antibodies

Pon	Nowotwór	Przebieg kliniczny
Anty-Hu	SCLC	Często towarzysząca PNC, wtórna do zapalenia zwojów korzeni grzbietowych
Anty-Ta/Ma2	SCLC, <i>testicular germ-cell neoplasms</i>	Głównie objawy wynikające z uszkodzenia układu limbicznego, podwzgórza, pnia mózgu i mózdzku
Anty-amfifizyna	SCLC	
Anty-CV2	SCLC	Często towarzysząca płasawica

Tab. III. Charakterystyka chorych z ZUL i różnymi pon [3]

Table III. Characteristics of patients with paraneoplastic limbic encephalitis associated with different onconeural antibodies [3]

Pon	Nowotwór	Przebieg kliniczny
Anty-Hu	SCLC	Dodatkowo objawy ZMR/PNC
Anty-Ta/Ma2	Nasieniak	Przebieg podostry, objawy z pnia mózgu
ANNA-3	SCLC	Dodatkowo objawy ZMR/PNC
Anty-CV2	SCLC, grasiczak	Przebieg podostry, ciężki, objawy ZMR/PNC
Nietypowe lub brak	Różne	Różne

### Zapalenie układu limbicznego (ZUL) [23-28]

Zespół opisywano jako powikłanie różnych nowotworów, w tym: SCLC (75% przypadków), chłoniaka Hodgkina, grasiczaka, raka jąder, raka piersi, raka prostaty i neuroblastomy. Występuje zwykle u chorych ok. 60 roku życia. W ZUL dochodzi do uszkodzenia struktur przyśrodkowej części płata skroniowego, jądra migdałowatego i podwzgórza.

Zespół neurologiczny charakteryzuje się podostrym, postępującym przebiegiem. Objawy rozwijają się najczęściej w ciągu kilku dni do 12 tygodni. Wśród symptomów klinicznych opisywano: napady padaczkowe, zaburzenia pamięci (postępujące aż do demencji), pobudzenie, niepokój, dezorientację. U chorych z ZUL obserwowano także objawy psychiczne: zaburzenia zachowania, omamy, zmiany osobowości, depresję.

Wśród chorych z ZUL wyróżnia się kilka podgrup różniących się rodzajem towarzyszących nowotworów, rodzajem przeciwciał przeciwoneuralnych w surowicy i przebiegiem klinicznym (Tab. III).

### Podostre zwyrodnienie mózdzku (PZM) [29-34]

W pierwszej fazie choroby zwykle dominuje izolowany chód ataktyczny, w dalszym przebiegu choroby rozwija się pełnoobjawowy zespół mózdzkowy z ataksją tułowia, symetryczną ataksją kończyn, zawrotami głowy; występują także: dyzartryczne zaburzenia mowy, dysfagia, drżenie. U chorych stwierdzano zaburzenia gałkoruchowe z oczopląsem, podwójne widzenie, oscylopsję. Objawy są zwykle symetryczne. Rzadko obserwowano objawy zajęcia struktur poza mózdzkiem.

Zespół charakteryzuje się zwykle szybkim rozwojem objawów. Najczęściej w ciągu 12 tygodni dochodzi do wystąpienia ciężkiego deficytu funkcjonalnego, ocenianego na powyżej 3 punkty w skali Rankin.

W początkowym okresie choroby badanie MR zwykle nie wykazuje zaniku mózdzku.

U około 40% chorych z tym zespołem obserwowano współistnienie zespołu miastenicznego Lamberta-Eaton'a i/lub charakterystycznych dla tego zespołu przeciwciał skierowanych przeciwko VGCC.

Zespół ten najczęściej opisywano u chorych z rakiem piersi, rakiem jajników, rakiem płuc, SCLC, grasiczakiem i chłoniakiem Hodgkina.

Wśród chorych z PZM wyróżnia się kilka podgrup różniących się rodzajem przeciwciał przeciwoneuralnych w surowicy, rodzajem towarzyszących nowotworów, przebiegiem klinicznym i rokowaniem co do przeżycia (Tab. IV). Na przykład u chorych z przeciwciałami anty-Hu mediana przeżycia (od rozpoznania) wynosiła 10 miesięcy, u chorych z przeciwciałami anty-Yo – 100 miesięcy (kobiety z rakiem piersi) lub 22 miesiące (kobiety z nowotworami dróg rodných).

### Zespół opsoklonii/mioklonii (ZOM) [35-39]

Przyczyną wystąpienia objawów klinicznych ZOM jest upośledzenie funkcji jądra wierzchu mózdzku lub uszkodzenie neuronów przerywających mostu. Klinicznie zespół objawia się w postaci chaotycznych, mimowolnych, nierytmicznych ruchów gałek ocznych, niekiedy nasilanych przez fiksację spojrzenia. Zespół ten jest czasem nazywany „zespołem tańczących oczu”. ZOM może występować w postaci izolowanej lub z towarzyszeniem mioklonii całego ciała (obejmujących także przeponę i pod-

Tab. IV. Charakterystyka grup chorych z PZM i różnymi pon [3]

Table IV. Characteristics of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration associated with different onconeural antibodies [3]

Pon	Nowotwór	Przebieg kliniczny
Anty-Yo	Rak sutka, jajników	Przebieg podostry, ciężki
Anty-Hu	SCLC	Dodatkowo objawy ZMR/PNC
PCD i LEMS (brak pon)	SCLC	Zniesienie odruchów
Anty-CV2	SCLC, grasiczak	Przebieg podostry, ciężki; dodatkowo objawy ZMR/PNC
Anty-Tr	Ziarnica złośliwa	Mniej ciężkie, częściowo zwalnające
Anty-Ri	Rak sutka	Opsoklonie/niezborność
PCA-2	Rak płuc	Dodatkowo objawy ZMR/PNC
ANNA-3	SCLC	Dodatkowo objawy ZMR/PNC
Anty-Ma	Różne	Przebieg podostry, objawy z pnia mózgu
Nietypowe lub brak PON	Różne	Różne

niebienie). U części chorych obserwowano także ataksję mózdkową.

Zespół ten najczęściej obserwowano u dzieci ze zwojakiem współczulnym zarodkowym (*neuroblastoma*) (częściej u dziewczynek). U osób dorosłych zespół ten towarzyszy najczęściej SCLC, rakowi piersi lub nowotworom narządów rodnych, i zazwyczaj jest skojarzony z encefalopatią, drgawkami i zespołem nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Trzeba wspomnieć, że u dorosłych możliwą przyczyną ZOM mogą być także infekcje czy przedawkowanie leków i warto o tym pamiętać w diagnostyce różnicowej.

### 3.1.2. „Klasyczne” PZN związane z uszkodzeniem struktur OUN

Paranowotworowa neuronopatia czuciowa (PNC) [17, 40-42]

Jest najczęściej występującą neuronopatią paranowotworową (dotyczy 70% wszystkich przypadków). Termin PNC wprowadzono dla opisu zespołu neurologicznego charakteryzującego się pierwotnym uszkodzeniem ciała neuronów. Zwykle zespół objawia się podostrą, postępującą asymetryczną bolesną neuropatią czuciową z asymetrią objawów dotyczących głównie kończyn górnych. W badaniach klinicznych obserwowano pseudoatetotyczne ruchy rąk, ataksję czuciową, objawy bólu i drętwienia, ubytki czucia, czasem zaniki mięśni i ich osłabienie. PNC nie zawsze jest izolowanym zespołem. Może mu towarzyszyć zajęcie nerwów ruchowych, obwodowego układu autonomicznego lub różnych obszarów CUN (*encephalomyelitis*).

Przebieg choroby może być powolny, jak też szybko postępujący.

W przypadkach, w których badania kliniczne lub elektrofizjologiczne sugerują zajęcie zwojów korzeniowych, rekomendowane jest stosowanie terminu neuronopatii czuciowej z zajęciem ruchowym zamiast pojęcia neuronopatii czuciowo-ruchowej, które mogłoby sugerować, że pierwotne uszkodzenie było ograniczone do nerwów obwodowych.

Występowanie PNC towarzyszy najczęściej następującym rodzajom nowotworów: SCLC, rak nerki, rak prostaty, rak piersi, rak pęcherza moczowego, chłoniak Hodgkina, gammapatie monoklonalne.

### 3.1.3. „Klasyczne” paraneoplastyczne zespoły połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (Lambert-Eaton Myastenic Syndrome, LEMS) [16, 30, 43-45]

Zespół ten może nie mieć związku z chorobą nowotworową, występując w przebiegu chorób autoimmunologicznych (choroba Addisona-Biermera, bielactwo, choroby tarczycy, cukrzyca insulinozależna). Jednak u niemal połowy chorych LEMS jest zespołem paranowotworowym, związanym głównie z SCLC (stwierdzanym u około 60% chorych). Ocenia się, że LEMS występuje u około 3% chorych z SCLC. Pozostałe nowotwory, w przebiegu których opisano występowanie LEMS to rak piersi i rak nerki. Paranowotworową postać LEMS stwierdza się najczęściej u osób w przedziale wiekowym 50-70 lat, palących papierosy, 2-krotnie częściej u mężczyzn. Paranowotworową postać choroby rzadko obserwowano przed 40 rokiem życia.

Za wystąpienie objawów choroby odpowiedzialne jest zaburzenie w przekazywaniu synaptycznym nerwowo-mięśniowym. Zespół jest wynikiem defektu presynaptycznego, który polega na zmniejszonym wydzielaniu acetylocholiny do szczeliny synaptycznej. Jest to następstwem upośledzenia funkcji błonowych VGCC wskutek oddziaływania swoistych przeciwciał.

Większość chorych z LEMS wykazuje osłabienie siły mięśni kończyn dolnych (głównie mięśni proksymalnych), rzadziej górnych, często związane ze sztywnością i męczliwością. Objawy oczne i opuszkowe są zwykle łagodne. Obserwowano niewydolność oddechową (choć nie tak ciężką, jak w miastonii). U chorych opisywano natychmiastowy wzrost siły mięśniowej po wysiłku i spadek w przypadku podtrzymywania wysiłku. W większości przypadków odruchy ścięgnowe są osłabione lub zniesione,

ale mogą być wywołane po krótkim maksymalnym skurczu badanych mięśni. Częste są objawy autonomiczne (obserwowane u 80% chorych); najczęściej stwierdzaną dolegliwością jest suchość w ustach, a także impotencja, zaparcia, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia potliwości, zamazane widzenie.

Przebieg choroby może być wolno postępujący, chociaż opisywano też nagłe wystąpienie objawów. Objawy LEMS w postaci paranowotworowej są zwykle cięższe niż te, obserwowane w nieparaneoplastycznej postaci choroby.

Obecnie nie jest znany marker serologiczny, który pozwalałby na identyfikację paranowotworowej etiopatogenezy LEMS (obecność w surowicy przeciwciał anty-VGCC potwierdza diagnozę zespołu, jednakże nie różnicuje etiologii choroby).

### Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe [46-49]

Zapalenie skórno-mięśniowe ma charakter paranowotworowy w 32% przypadków. Zespół ten występuje głównie u kobiet powyżej 50 roku życia i towarzyszy najczęściej następującym nowotworom: rak jajnika, piersi, płuc, trzustki, żołądka, okrężnicy, odbytnicy, chłoniaki złośliwe niezłośliwe.

Zapalenie wielomięśniowe ma etiologię paranowotworową u około 15% chorych i towarzyszy zwykle chłoniakom złośliwym, rakom płuca, pęcherza moczowego, a także rakom odbytu, jajnika, przełyku i grasiczkom. W obrazie klinicznym stwierdza się symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych, tkliwość, bolesność i obrzęk mięśni, zaniki mięśni. Występują także zmiany skórne pod postacią osutki pęcherzykowej, obrzęku i zaczerwienienia okolicy oczodołów, symetryczny rumień w okolicy stawów, tułowia i kończyn górnych oraz nadwrażliwość na promienie UV z następowymi zmianami poikilodermicznymi i rumieniem. Przebieg choroby jest zwykle szybko postępujący, często ze spontanicznymi remisjami i nawrotami.

## 3.2. „Nieklasyczne” PZN

### 3.2.1. „Nieklasyczne” PZN dotyczące struktur CUN

#### Zapalenie pnia mózgu (ZPM) [50, 51]

Kliniczne objawy zespołu są bardzo różnorodne. U chorych obserwowano porażenie spojrzenia, oczopląs, podwójne widzenie, zawroty głowy, dysfagię, oftalmoplegię, osłabienie słuchu, ataksję mózdkową oraz bezdech śród-senny pochodzenia ośrodkowego, który może doprowadzić do nawracających epizodów ostrej niewydolności oddechowej. Rzadziej opisywano zaburzenia ruchu: parkinsonizm, płasawicę, dystonię mięśni żuchwy i mioklonie.

Nowotwory, w przebiegu których opisano wystąpienie ZPM to: rak płuca, jąder, gruczołu krokowego.

Zespół ten może występować w postaci izolowanej, często jednak występuje w powiązaniu z ZMR (*encephalomyelitis*).

#### Zespół sztywności uogólnionej (ZSU) [52-55]

Choroba ma zróżnicowany przebieg: szybko postępujący, z okresami zaostrzeń, lub wolno postępujący. Chorzy skarżą się na sztywność tułowia i proksymalnych mięśni kończyn, prowadzące do spowolnienia ruchowego. Często występują bolesne skurcze mięśni prowokowane przez ćwiczenia, emocje lub bodźce czuciowe. ZSU często towarzyszy cukrzycy (60%), a także chorobom tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, anemii złośliwej i bielactwu. Charakterystyczne dla tego zespołu jest występowanie w surowicy przeciwciał skierowanych anty-GAD, wykrywanych u 60% chorych (przeciwciała te nie różnicują paraneoplastycznej i nieparaneoplastycznej etiologii choroby).

W postaci paranowotworowej ZSU występował jako powikłanie SCLC, raka piersi, guza śródpiersia i raka owsianokomórkowego. U tych chorych stwierdzano w surowicy obecność przeciwciał skierowanych przeciwko amfifizynie (rak piersi) lub gefirynie (guz śródpiersia).

#### Podostra martwiczka mielopatia (PMM) [56-60]

Opisano wystąpienie zespołu u chorych z rakiem stercza, płuc oraz ze szpiczakiem mnogim. Początek choroby jest nagły, a objawy szybko narastają. U chorych stwierdza się wiotką paraplegię, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia czucia głębokiego, niewydolność oddechową. PMM może być częścią bardziej złożonego zespołu, towarzysząc objawom ZMR.

#### Choroba neuronu ruchowego [61, 62]

Nowotworami, w których przebiegu obserwowano chorobę neuronu ruchowego są: SCLC, rak stercza, rak piersi, rak jajnika, choroba Hodgkina.

Objawy kliniczne choroby są manifestacją uszkodzenia górnego lub dolnego neuronu. Forsyth i wsp. wyróżnili trzy grupy chorych z paranowotworową postacią choroby neuronu ruchowego. Do pierwszej grupy zakwalifikowali chorych z różnymi nowotworami, u których stwierdzano obecność przeciwciał anty-Hu, i którzy demonstrowali postępujący charakter choroby prowadzący do zajęcia innych struktur układu nerwowego. Do drugiej grupy włączono kobiety z rakiem piersi i z uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego, przypominającym postać piramidową stwardnienia zanikowego bocznego. Trzecia grupa objęła chorych z nowotworem złośliwym (często chłoniakiem) i zespołem przypominającym stwardnienie boczne zanikowe.

### 3.2.2. „Nieklasyczne” PZN dotyczące struktur OUN

Neuropatia czuciowo-ruchowa (NCR) [63-65]

Stanowi 10-25% przypadków neuropatii paranowotworowych. Manifestuje się w postaci objawów czuciowych i osłabienia siły mięśniowej. Przebieg choroby jest zwykle szybko postępujący, niekiedy okresowo zwalniający.

U około 10% chorych z paranowotworową NCR stwierdzano gammapatię monoklonalną, co sugerowało występowanie złośliwego procesu hematologicznego, np. szpiczaka. U innych chorych z NCR diagnozowano chłoniaki (często chłoniak Hodgkina), SCLC, gammapatie monoklonalne.

Zespół Guillain-Barre (ZGB) [62, 66, 67]

Najczęściej występująca zapalna ostra polineuropatia. Wystąpienie ZGB może być indukowane przez ciężę, operację chirurgiczną, infekcję. Opisywano również paranowotworową postać zespołu u chorych z chłoniakiem.

Choroba ma zazwyczaj ostry początek z parestezjami dystalnych części kończyn. Następnie obserwuje się szybko postępujące symetryczne osłabienie wstępujące, obejmujące mięśnie proksymalne i dystalne. Często dolegliwością są parestezje i bóle mięśniowe. Zwykle występuje bardzo niewielki deficyt czuciowy. Wcześniej dochodzi do zniesienia głębokich odruchów ścięgniastych. Może wystąpić porażenie nerwów czaszkowych. U 30% chorych obserwowano porażenie mięśni oddechowych. Obserwowane są także zaburzenia autonomiczne: zmiany ciśnienia krwi, arytmia, zaburzenia ze strony pęcherza.

Podostra neuropatia ruchowa [42, 62, 63, 68]

Stanowi ok. 5% wszystkich przypadków neuropatii paranowotworowych. Najczęściej towarzyszy chłoniakom. Klinicznym objawem choroby jest postępujące osłabienie siły mięśniowej (częściej kończyn dolnych).

Neuropatia autonomiczna, ostra uogólniona dysautonomia [69, 70]

Opisywano różne objawy dysfunkcji układu autonomicznego towarzyszącej chorobie nowotworowej (najczęściej SCLC): porażenia jelit, zaparcia rzekome, achalazję przełyku. U niektórych pacjentów obserwowano dysautonomię występującą w postaci zawrotów głowy, bólu brzucha, biegunki. Zaburzenia mogą mieć postać izolowaną lub towarzyszyć innym PZN.

### 3.2.3. „Nieklasyczne” zespoły połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni

Miastenia rzekomoporaźna [71-73, E. 1]

Jest to rzadka choroba (2-4 przypadki/100 000). U osób powyżej 40 roku życia często stwierdza się współwystępowanie guza grasicy (50% chorych), przerostu grasicy, a także współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi. U chorych występuje nadmierna męczliwość mięśni prowadząca do ich osłabienia. Charakterystyczne jest osłabienie grup mięśniowych spowodowane powtarzalnością ruchów (np. podczas czesania włosów). W cięższych przypadkach obserwuje się stałe osłabienie mięśni, czasem stwierdzano współwystępowanie miopatii. Objawy miastenii mogą przypominać wiele innych zaburzeń neurologicznych. Obserwuje się tylko lekkie opadanie powiek. W cięższych przypadkach chorobą objętych jest wiele mięśni, co jest związane z ciężkim zniedołężnieniem. Obserwuje się niewydolność oddechową, podwójne widzenie, zaburzenia mowy i polykania, zwłaszcza pod koniec dnia. Choroba przebiega z rzutami i remisjami.

Szacuje się, że paranowotworowa postać miastenii (związana z grasiczakiem) występuje u ok. 10% chorych. Za dobry wskaźnik paranowotworowej etiologii miastenii uważana jest obecność przeciwciał przeciwko tytynie w surowicy, zwłaszcza u pacjentów powyżej 60 roku życia. Również obecność przeciwciał przeciwko interferonowi-gamma i interleukinie 12 w surowicy jest pomocne w identyfikowaniu chorych z grasiczakiem.

Neuromiotonia [74-76]

Występowanie tego zespołu opisywano w przebiegu SCLC, grasiczaka i ziarnicy złośliwej. Zespół cechuje się nadpobudliwością włókien ruchowych powodującą ciągłą aktywność włókien mięśniowych, która przyczynia się do sztywności i skurczów mięśni oraz nadmiernej potliwości. Markerem choroby jest obecność przeciwciał przeciwko kanałom potasowym w surowicy; przeciwciała te nie różnicują jednak paranowotworowej i idiopatycznej postaci zespołu.

Inne zespoły/objawy neurologiczne [77, 78]

Ostatnio opublikowano obserwacje, że objawami paranowotworowego zespołu neurologicznego mogą być również: stan padaczkowy napadów częściowych (paranowotworowe zapalenie mózgu), drgawki (limbiczne zapalenie mózgu), zespoły pozapiramidowe – płasawica, dystonia, zespół parkinsonowski (zapalenie mózgu). Bardzo rzadko objawem PZN może być izolowane zapalenie rdzenia kręgowego z objawami porażenia spastycznego i wiotkiego. U tych chorych objawy nasilają się, a uszkodzenie obejmuje mózgowie i nerwy obwodowe. Czasem pierwszym objawem PZN może być mononeuropatia z objawami dotyczącymi pojedynczych nerwów

czaszkowych (zwłaszcza VIII) lub innych nerwów (np. łokciowego).

#### 4. Epidemiologia

Częstość występowania PZN, które przyczyniają się do istotnego deficytu neurologicznego, ocenia się na poniżej 3% chorych z nowotworami [1].

Wyniki dotychczasowych badań pozwalają przypuszczać, że częstość występowania PZN może być różna w różnych rodzajach nowotworów. U chorych z SCLC częstość występowania LEMS wynosi 3%. W grupie chorych ze szpiczakiem mnogim, 30% wykazywało elektrofizjologiczne cechy obwodowej neuropatii; objawy kliniczne występowały u 5-10% chorych [63]. Wśród chorych z osteosklerotyczną postacią szpiczaka (zespół POEMS: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammopatia monoklonalna, zmiany skórne) 50% wykazywało cechy obwodowej neuropatii przypominającej chroniczną poliradikulopatię demielinizacyjną [79]. Obwodowa neuropatia występowała u 5-10% chorych z makroglobulinemią Waldenstrom'a [80]. Niektórzy podkreślają, że mała dostępność badań diagnostycznych oraz rzadkie uwzględnianie PZN w diagnostyce różnicowej mogą przyczyniać się do zaniżenia szacunkowej oceny częstości występowania tych zespołów.

PZN najczęściej rozpoznawane są w późnym wieku. W różnych badaniach (również w badaniach własnych) mediana wieku chorych w chwili wystąpienia objawów PZN wynosiła około 60-70 lat [5]. Jeśli PZN diagnozowany jest u ludzi młodych, zwykle towarzyszy chorobie Hodgkina, rakowi jąder, rakowi piersi i zwojakowi współczulnemu (dzieci).

W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii oraz w Holandii zanotowano przewagę kobiet wśród chorych na PZN (proporcja kobiet do mężczyzn wynosiła ok. 2:1) [5, 81]. Z kolei w badaniach Grausa zaobserwowano przewagę mężczyzn (3:1) [13]. Sprzeczność tych wyników próbowano tłumaczyć niższą częstością występowania SCLC wśród kobiet w Europie w porównaniu z USA. W badaniach własnych, spośród 38 chorych z PZN, 66% stanowiły kobiety (dane niepublikowane).

#### 5. Diagnostyka

Jak wynika z powyższej prezentacji poszczególnych PZN, objawy i przebieg tych zespołów mogą być bardzo różne. Można jednak wyodrębnić pewne cechy wspólne, charakterystyczne dla większości PZN.

Zespół neurologiczny zwykle rozwija się w okresie kilku dni – kilku miesięcy, po czym stan pacjenta się stabilizuje. W niektórych przypadkach początek objawów jest tak nagły, a ich nasilenie tak duże, że stawiane jest wstępne rozpoznanie udaru mózgu [5]. Jednak opisywano również chorych, u których zespół neurologiczny rozwijał się powoli i był błędnie diagnozowany jako przewlekła choroba neurodegeneracyjna [82]. U niektórych chorych PZN przebiegał ze spontanicznymi rzutami i remisjami, przypominając stwardnienie rozsiane [83].

Uszkodzenie poszczególnych struktur układu nerwowego prowadzi najczęściej do znacznego deficytu neurologicznego i funkcjonalnego. W niektórych przypadkach to zespół neurologiczny, a nie nowotwór, jest przyczyną zgonu [13].

Cechą charakterystyczną dla wielu PZN jest wielogniskowość objawów [5] (inne zaburzenia, które dają podobne wielogniskowe objawy, i które trzeba uwzględnić w diagnostyce różnicowej, to: zapalenia naczyń, choroby zapalne i ziarniniakowe układu nerwowego i naciek nowotworowy opon). Opisywano również neurologiczne zespoły nakładania, np. zwyrodnienie mózdzku i LEMS.

Czasem PZN zwiastują objawy nietypowe, jak: depresja, zaburzenia pamięci, gorączka nieznanego pochodzenia (sugerujące limbiczne zapalenie mózgu), zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i rzekoma niedrożność jelit (polineuropatia autonomiczna), osłabienie i suchość w jamie ustnej (LEMS) [3].

Standardowe badania diagnostyczne, pomocne w rozpoznaniu PZN, obejmują badanie mózgu metodami obrazowania, badanie PMR oraz badania neurofizjologiczne. Wyniki tych badań, choć nie zawsze pozwalają na postawienie diagnozy PZN, często umożliwiają wykluczenie innych (nie związanych z nowotworem) przyczyn obserwowanych zaburzeń neurologicznych.

Dawniej uważano, że badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) nie ma większej użyteczności diagnostycznej, zwłaszcza we wczesnych stadiach PZN. Jednakże ostatnie doniesienia sugerują, że nowe techniki MR mogą mieć istotną wartość w diagnozowaniu niektórych zespołów [25, 84]. Na przykład u znacznej części (ok. 70%) chorych z ZUL w badaniu MR obserwowano hiperintensywne zmiany w przyśrodkowej okolicy płata skroniowego w sekwencji T2 [27]. U chorych z tym samym zespołem w badaniu FLAIR MR stwierdzano zmiany obejmujące jedną lub obie półkule [26]. Istnieje coraz więcej doniesień wskazujących na przydatność badania mózgu metodą FDG-PET w diagnostyce PZN [85]. Badanie to już we wczesnych stadiach rozwoju PZN może wykazać hipermetabolizm w zajętych obszarach mózgu, również u chorych z prawidłowym wynikiem badania metodą MR [84].

Badania neurofizjologiczne mogą być pomocne w diagnostyce PNC. U chorych z tym zespołem stwierdzano znaczne zmniejszenie potencjałów czuciowych, umiarkowane zmniejszenie szybkości przewodzenia lub brak odpowiedzi z włókien czuciowych; u większości chorych z klinicznie czystą PNC w badaniu elektrofizjologicznym obserwowano również uszkodzenie włókien ruchowych i cechy uszkodzenia aksonalnego i demielinizacji [42]. U chorych z LEMS obserwowano obniżenie amplitudy potencjałów mięśniowych, która wzrasta pod wpływem szybkiej stymulacji lub skurczu izometrycznego [44].

U chorych z neuromiotonią stwierdzano wyładowania pod postacią ciągów jednostek ruchowych w elektrogramie [86].

U chorych z zapaleniem wielomięśniowym i skórno-mięśniowym stwierdzano zmiany w badaniu EMG. Zmiany te miały postać wielofazowych potencjałów jednostki



ruchowej, którym towarzyszyły zwiększony potencjał wkłucia i fibrylacje [11].

W badaniach PMR chorych z PZN obserwowano:

- nieznaczną pleocytozę (10-100 białych krwinek w mm<sup>3</sup>) (obserwowana jedynie we wczesnej fazie choroby; zanika w ciągu tygodni – miesięcy)
- nieznacznie podwyższony poziom białka (50-170 mg/dL)
- podwyższony poziom IgG
- obecność wewnątrzprzynowej syntezy IgG (widocznej w badaniu elektroforetycznym w postaci prążków oligoklonalnych) [87].

Jednak u niektórych chorych wyniki badań PMR mogą być prawidłowe lub wykazywać tylko nieznaczne odchylenia od przyjętych norm. Z drugiej strony, podobne zmiany w PMR występują także w innych chorobach CUN o etiologii immunologiczno-zapalnej.

Bardzo istotne, z punktu widzenia diagnostyki PZN, jest badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciwneuronalnych (pon) w surowicy.

Obecność pon w surowicy chorych na PZN została po raz pierwszy opisana w 1948 r. przez Wilkinsona i Zeromskiego [88]. Od tamtej pory zidentyfikowano około 20 pon. Uważa się, że przyczyną powstawania pon jest ekspresja w tkance nowotworowej antygenów, które w warunkach prawidłowych ulegają ekspresji wyłącznie w strukturach układu nerwowego. W związku z tym białka te nazwano antygenami onkoneuronowymi (AO). Ich ekspresja, nieprawidłowa pod względem lokalizacji, powoduje rozwój odpowiedzi immunologicznej, która z jednej strony może opóźnić wzrost nowotworu, z drugiej, może wtórnie doprowadzić do uszkodzenia struktur układu nerwowego wykazujących ekspresję AO.

Większość obecnie znanych pon może być wykryta przy pomocy technik immunohistochemii (IHC), immunofluorescencji (IF) pośredniej oraz Western-Blot; przeciwciała anti-VGCC udaje się wykryć jedynie metodą immunoprecypitacji.

Stwierdzenie obecności pon w surowicy jest ważne nie tylko dla rozpoznania PZN. Określenie typu tych przeciwciał (możliwe tylko przy pomocy techniki Western Blot) może być pomocne w zlokalizowaniu nowotworu odpowiedzialnego za wystąpienie PZN. Okazało się bowiem, że niektóre pon są ściśle związane z określonymi PZN oraz z określonymi rodzajami nowotworów, tak jak to zostało przedstawione w Tabeli V. Na przykład obecność przeciwciał anti-Yo w surowicy kobiet z objawami mózdkowymi jest wskazówką, że kobieta cierpi na PZM prawdopodobnie w przebiegu raka narządów rodnych. Stwierdzenie obecności pon anti-Hu u chorego z PNC lub ZUL zwykle świadczy o paranowotworowej etiologii zespołu. Wykrycie tych samych przeciwciał u chorego z porażeniem nerwów czaszkowych sugeruje inną etiologię zespołu neurologicznego [1]. Jednak niektóre pon są mniej specyficzne i mogą występować w różnych PZN, u chorych z różnymi nowotworami [2].

Istnieje wiele ograniczeń, o których trzeba pamiętać, uwzględniając obecność pon w diagnozowaniu PZN. U niektórych chorych (najczęściej z SCLC) obserwowano

jednoczesne występowanie różnych pon w surowicy (np. anti-Hu, anti-Zic4, anti-CV2) [89]. U wielu chorych na PZN nie udaje się wykryć pon w surowicy. Obecnie czułość badania pon w określeniu paranowotworowej etiologii zespołu neurologicznego ocenia się na ok. 50-60% [3]. Sugeruje to, że niewykrycie pon w surowicy nie wyklucza obecności nowotworu. Czasem pon wykrywa się u chorych z nowotworem, a bez zespołu neurologicznego [90, 91]. Z kolei, chociaż większość pon wydaje się być specyficzne dla PZN, u części chorych z pon nigdy nie udaje się zdiagnozować nowotworu, nawet w wieloletnim okresie obserwacyjnym [13]. Niektóre przeciwciała są charakterystyczne dla poszczególnych zespołów neurologicznych, lecz nie różnicują etiologii paraneoplastycznej od nieparaneoplastycznej zespołu [28, 92, 93] (Tab. V).

W 2002 r. międzynarodowy zespół neurologów zainteresowanych tematyką PZN postanowił określić wartość poszczególnych pon w diagnostyce PZN. Zdecydowano się na podział pon na „dobrze scharakteryzowane” i „słabo scharakteryzowane” [13]. Uznano, że tylko „dobrze scharakteryzowane” pon mogą stanowić pewny wyznacznik diagnozy PZN.

Ustalono, że „dobrze scharakteryzowane” pon powinny spełniać następujące warunki:

- 1) możliwość wykrycia w rutynowych testach immunohistochemicznych
- 2) możliwość stwierdzenia obecności w testach Western Blot
- 3) istniejący opis wielu chorych, u których występowanie pon było związane z nowotworem
- 3) istniejący opis dobrze scharakteryzowanych zespołów neurologicznych związanych z obecnością pon
- 4) niedwuznaczna identyfikacja przeciwciał w różnych badaniach
- 5) niska częstość występowania pon u chorych bez choroby nowotworowej.

Uznano, że obecność „słabo scharakteryzowanych” pon nie powinna być traktowana jako istotna dla rozpoznania PZN, dopóki nie zostanie zgromadzona wystarczająca ilość danych potwierdzających ich wartość diagnostyczną.

Do grupy „dobrze scharakteryzowanych” pon zaliczono przeciwciała anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-CV2 i przeciwko amfifizynie. Specyficzność badania „dobrze scharakteryzowanych” pon szacuje się na 95-100%, co wskazuje, że stwierdzenie obecności tych przeciwciał pozwala na pewne postawienie diagnozy PZN. Warto jednak dodać, że wykrycie pon w surowicy nie wyklucza innych powikłań choroby nowotworowej, zwłaszcza u chorych z „nieklasycznym” zespołem neurologicznym. Do grupy „słabo scharakteryzowanych” pon zakwalifikowano przeciwciała anti-Tr, anti-PCA2, anti-Zic4 i anti-mGluR1.

W Tabeli VI przedstawiono akceptowane obecnie kryteria diagnostyczne PZN, uwzględniające rodzaj występujących pon, obserwowany zespół neurologiczny, obecność lub brak diagnozy nowotworu.

Bataller i Dalmau uważają, że w procesie diagnostyki w kierunku PZN, pomocne może być uwzględnienie

**Tab. V. Związek najczęściej występujących pon z PZN oraz z różnymi rodzajami nowotworów**  
**Table V. The most frequent onconeural antibodies and associated paraneoplastic neurological syndromes and tumours**

pon*	Najczęściej stwierdzany nowotwór	Najczęściej opisywane zespoły neurologiczne
„Dobrze scharakteryzowane” pon		
Anty-Hu (ANNA-1)	SCLC (75-80%), neuroblastoma Rak prostaty	PNC, ZUL, ZMR, PZM, NCR, przewlekła rzekoma niedrożność żołądkowo-jelitowa
Anty-Yo (APCA-1)	Rak jajników, piersi, chłoniaki, raki gruczołowe	PZM, neuropatia obwodowa, choroba neuronu ruchowego
Anty-Ri (ANNA-2)	Rak piersi (50%), SCLC, rak pęcherza moczowego, inne ginekologiczne	Ataksja, ZOM (50%), ZPM
Anty-Ma-2 (anty-Ta)	Rak jąder, rak płuc niedrobnokomórkowy, inne	ZPM, ZUL
Anty-CV2 (anty-CRMP)	SCLC, grasiczak	ZMR, PZM, ZUL, PNC, miastenia, uogólniona dysautonomia, płaszawica, opsoklonie
Przeciw amfizynie	Rak piersi, SCLC	ZSU, ZMR, PNC, inne
„Częściowo scharakteryzowane” pon		
Anty-PCA-2	SCLC	ZMR, PZM, PNC, płaszawica, inne
ANNA-3	SCLC, Rak płuc	PNC, ZMR, inne
Anty-Ma1	Rak płuc, inne nowotwory	PZM, ZPM
Przeciwciała, które występują w zespołach paranowotworowych i nieparanowotworowych		
Anty-VGCC	SCLC	LEMS, PZM
Anty-AChR	Grasiczak	Miastenia
Anty-VGKC	Neuromiotonia	Grasiczak, inne

AChR – receptor acetylocholinowy; ANNA – przeciwciała przeciwko antygenowi jądrowemu neuronów (*anti-neuronal nuclear antibody*); APCA – przeciwciała przeciwko antygenowi cytoplazmatycznemu komórek Purkiniego (*anti-Purkinje cell cytoplasmic antibodies*); CRMP – białko pośredniczące w odpowiedzi na kolapsynę (*collapsin response-mediator protein*); VGCC – zależne od potencjału kanały wapniowe (*voltage-gated calcium channels*); VGKC – zależne od potencjału kanały potasowe (*voltage-gated potassium channels*)

\* Nie stworzono dotychczas jednolitej nomenklatury dla wielu pon. Początkowo w nazewnictwie pon stosowano nomenklaturę opisową, opartą na reaktywności przeciwciał obserwowanej w badaniu immunofluorescencji pośredniej. Na przykład nazwą APCA określano przeciwciała reagujące z antygenem cytoplazmatycznym komórek Purkiniego (*anti-Purkinje cell cytoplasmic antibodies*). Identyfikacja antygenów, przeciwko którym są skierowane pon, spowodowała rozwój nomenklatury przeciwciał, opartej o nazwy tych antygenów. Niektóre przeciwciała są nazywane dwiema pierwszymi literami nazwiska pierwszego chorego, u którego zostały zidentyfikowane [137-139].

**Tab. VI. Kryteria diagnostyczne PZN według wskazań międzynarodowego zespołu neurologów zainteresowanych tematyką PZN [13]**

**Table VI. Diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes according to the criteria of an international panel of neurologists showing interest in PNS [13]**

Pewny PZN			
1	2	3	4
ZN „klasyczny”	ZN „nieklasyczny”	ZN „nieklasyczny”	ZN „klasyczny”/ „nieklasyczny”
Nowotwór zdiagnozowany w ciągu 5 lat od wystąpienia ZN	Zdiagnozowany nowotwór; Istotna poprawa po terapii przeciwnowotworowej bez jednoczesnej immunoterapii	Obecność pon (dobrze lub słabo scharakteryzowanych); Nowotwór zdiagnozowany w ciągu 5 lat od wystąpienia ZN	Obecność dobrze scharakteryzowanych pon (anty-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, anty-amfizyna); Brak diagnozy nowotworu
Możliwy PZN			
1	2	3	
ZN „klasyczny”	ZN „klasyczny”/„nieklasyczny”	ZN „nieklasyczny”	
Brak pon	„Częściowo scharakteryzowane” pon	Brak pon	
Brak nowotworu	Brak nowotworu	Diagnoza nowotworu w ciągu 2 lat od wystąpienia ZN	
Wysokie ryzyko nowotworu*			

ZN – zespół neurologiczny

\* czynnikami sugerującymi wysokie ryzyko nowotworu są:

- u chorych z zapaleniem układu limbicznego: brak przeciwciał anty-VGKC, brak poprawy po immunoterapii
- chorych z podostrym zwyrodnieniem mózdzku: obecność przeciwciał anty-VGCC lub związek z LEMS
- u chorych z zespołem opsoklonii-mioklonii: wiek <5 lat lub >40 lat, brak poprawy po immunoterapii
- u chorych z neuropatią czuciową oraz z LEMS: wiek 40 lat i palenie tytoniu
- u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym: wiek >40 lat

wieku chorego. Zespoły, które często mają etiologię paraneoplastyczną u dzieci (np. ZOM), rzadko są PZN u dorosłych. I odwrotnie: zespoły neurologiczne, które często mają etiologię paranowotworową u dorosłych, u dzieci najczęściej mają inne podłoże (np. PZM) [1].

## 6. Patogeneza – hipotezy

Pierwszą hipotezą, która miała na celu wyjaśnienie patogeny PZN, była hipoteza metaboliczna. Koncepcja ta powstała w 1948 r., w oparciu o obserwacje dwóch chorych z objawami ataksji czuciowej, u których w badaniu pośmiertnym stwierdzono raka oskrzeli, lecz nie zaobserwowano przerzutów do OUN. U obydwu chorych zaobserwowano istotny ubytek neuronów w obrębie zwojów korzeni grzbietowych (zmianom tym towarzyszyły silne okołonaczyniowe nacieki limfocytarne). Podobne zmiany stwierdzano wcześniej u świń z deficytem kwasu pantotenowego. Na tej podstawie uznano, że przyczyną utraty neuronów u chorych mogły być metabolity komórek nowotworowych (np. kwas tiopanowy lub pantotnian fenylu), powodujące zaburzenia w metabolizmie kwasu pantotenowego [12].

W 1964 r. Wilkinson zaobserwował, że w surowicy pięciu chorych z neuropatią czuciową były obecne przeciwciała, reagujące z komórkami CUN i zwojów korzeniowych [88]. To odkrycie, w połączeniu z obserwacją silnych okołonaczyniowych i śródmiąższowych nacieków limfocytarnych w mózgu i w obrębie zwojów korzeniowych chorych z neuropatią czuciową, doprowadziło do sformułowania autoimmunologicznego modelu patogeny PZN. Według tej koncepcji u chorych z neuropatią czuciową nowotwór może zawierać determinanty antygenowe obecne w niektórych strukturach CUN. Reakcja immunologiczna skierowana przeciwko takim wspólnym (nowotworowo-neuronalnym) determinantom antygenowym może się przyczynić do uszkodzenia CUN [12].

Rola humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej w patogenie ZPN nie została wyjaśniona.

Obecność przeciwciał przeciweuronalnych w surowicy chorych z PZN sugeruje udział humoralnej odpowiedzi immunologicznej w patogenie tych zespołów. Zaobserwowano, że przeciwciała u chorych z PZN wykazują reaktywność z antygenami ulegającymi ekspresji w strukturach UN, których uszkodzenie jest odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych. Na przykład u chorych z PZM występują pon skierowane przeciwko antygenom komórek Purkiniego. U chorych z PZN dotyczącymi struktur CUN obserwowano podwyższone miana przeciwciał w PMR, co sugeruje, że przeciwciała były syntetyzowane lokalnie (przypuszczalnie przez limfocyty B pochodzące z krążenia obwodowego) [94].

Dotychczas jednak potwierdzono bezpośrednią rolę patogenetyczną przeciwciał anti-VGCC odpowiedzialnych za wystąpienie LEMS, przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinergicznemu związanych z miastenią, przeciwciał przeciwko VGKC występujących u chorych z neuromiotonią oraz przeciwciał przeciwko zwojowemu receptorowi dla acetylocholinie obserwowanych u niektó-

rych chorych z neuropatią autonomiczną. Usunięcie przeciwciał przez zastosowanie plazmaferezy, czy modulacja reakcji immunologicznej związana z zastosowaniem IVIg, zwykle powoduje istotną poprawę stanu neurologicznego w tych zespołach. Patogenną rolę wymienionych przeciwciał potwierdzono w badaniach eksperymentalnych (bierne przeniesienie przeciwciał powodowało wystąpienie objawów neurologicznych u zwierząt doświadczalnych) [95]. Obecność tych przeciwciał nie jest jednak charakterystyczna dla paranowotworowej postaci zespołów neurologicznych, za których wystąpienie są one odpowiedzialne. Występują one także u chorych z nieparanowotworową etiologią tych zespołów.

Nie udało się dotychczas jednoznacznie potwierdzić bezpośredniego udziału pon w patogenie PZN, w którym uszkodzeniu ulegają struktury CUN.

U chorych z PZN obserwowano wewnątrzneuronalne depozyty przeciwciał anti-Hu [96]. Udowodniono też, że przeciwciała anti-Hu i anti-Yo są w stanie penetrować do komórek, w których ekspresji ulegają odpowiednie antygeny [97, 98]. W warunkach *in vitro* przeciwciała anti-Hu w obecności dopełniacza powodowały lizę komórek granulanych mózdzku [97]. Jednakże w innym badaniu w obrębie CUN chorych z ZMR/PNC zaobserwowano jedynie nieznaną ilość dopełniacza [99]. W innych badaniach wykazano, że surowice zawierające przeciwciała anti-Hu wywierały wpływ cytotoksyczny, nawet jeśli komórki nie wykazywały ekspresji antygeny Hu; usunięcie z surowicy IgG nie wiązało się z utratą ich właściwości cytotoksycznych [100]. Frakcja IgG przeciwko antygenowi Hu nie wywierała toksycznego oddziaływania na linie komórkowe wykazujące ekspresję antygeny Hu (niezależnie od obecności dopełniacza) [73]. Patogenicznej roli pon anti-Hu i anti-Yo nie potwierdzono również na modelach zwierzęcych. Zaszczepienie przeciwciałami anti-Hu nie powodowało wystąpienia zespołu neurologicznego u zwierząt doświadczalnych [101]. Dożylnie podawanie IgG pochodzącej od chorych z wysokim mianem przeciwciał anti-Yo powodowało, że komórki Purkiniego wychwytywały te przeciwciała, ale również nie prowadziło to do wystąpienia objawów neurologicznych, nawet u zwierząt z uszkodzoną barierą krew-mózg (BKM) [96, 102, 103]. Również domózgowe podawanie komórek śledziony pochodzących od myszy immunizowanych antygenem Yo nie powodowało zaburzeń neurologicznych [12]. Immunizacja zwierząt doświadczalnych rekombinowanymi antygenami HuD lub Yo stymulowała produkcję przeciwciał przeciwko tym dwóm antygenom, jednak nie prowadziła do wystąpienia zespołu neurologicznego [104-106]. Obserwacje te implikowały rolę innych mechanizmów immunologicznych np. z udziałem limfocytów T cytotoksycznych czy komórek NK, w patogenie PZN. W badaniu pośmiertnym chorych na PZN w obrębie UN obserwowano intensywne nacieki limfocytarne (zwłaszcza u osób z przeciwciałami anti-Hu, anti-Ri i anti-Ma; mniej intensywne nacieki obserwowano u chorych z przeciwciałami anti-Yo). Limfocyty zawarte w naciekach wykazywały fenotyp CD8+ i CD4+ (naciekom zwykle towarzyszyła aktywacja komórek mikrogleju) [98, 107, 108]. Podobne

nacieki występowały także u myszy z wszczepionym *neuroblastoma* z linii wykazującej ekspresję antygenu Hu, immunizowanych antygenem HuD (immunizacja powodowała istotne spowolnienie wzrostu nowotworu) [109].

Obecność aktywowanych komórek T zanotowano także w PMR chorych z PZM [110, 111]. Komórki CD4 wykazywały profil Th1 związany z uwalnianiem cytokin prozapalnych (interferon-gamma, TNF (czynn timer martwicy nowotworu), interleukina-2), co stanowi poparcie dla hipotezy, że w obrębie UN aktywne są procesy immunologiczne związane z odpowiedzią komórkową.

Również we krwi chorych z PZM stwierdzono podwyższoną liczbę limfocytów T populacji CD8+ specyficznych dla antygenu onkoneuronalnego cdr2 [112]. Jest to pierwsze doniesienie świadczące o obecności w krwi obwodowej chorych z PZM limfocytów T cytotoksycznych, specyficznych dla antygenu onkoneuronalnego. Co więcej, komórki te zdolne są do rozpoznawania wewnątrzkomórkowych antygenów onkoneuronalnych prezentowanych przez cząsteczki MHC I. W warunkach *in vitro* komórki te były zdolne do indukowania lizy komórek prezentujących antygen cdr2.

Wyniki dotychczasowych badań, a także znajomość przebiegu procesów immunologicznych, pozwalają na stworzenie przybliżonego modelu patogenezy PZN, który został schematycznie przedstawiony i opisany na Rycinie 1.

### 6.1. Odpowiedź immunologiczna a przebieg choroby nowotworowej u chorych z PZN

Zaobserwowano, że występowanie pon w surowicy było często związane z obecnością intensywnych nacieków zapalnych w tkance nowotworowej [10, 31, 36]. Obserwacje te traktowano jako poparcie dla hipotezy o autoimmunologicznym podłożu PZN. Jednocześnie na ich podstawie powstała sugestia, że u chorych z PZN procesy immunologiczne skutecznie hamują procesy rozrostowe. Hipoteza ta znalazła poparcie w wynikach przeprowadzonych analiz dotyczących chorych z PZN. W jednym z badań u 55% chorych z SCLC, u których wykryto obecność pon anty-Hu, nowotwór w chwili diagnozy ograniczony był do jednego węzła chłonnego, gdy tymczasem większość SCLC (ponad 60%) w momencie diagnozy ma postać bardzo zaawansowaną [15]. Opisywano chorych z PZN, u których dochodziło do spontanicznej regresji nowotworu (choć wyniki tych badań, ze względu na zastosowaną metodologię, nie są uważane za jednoznaczne) [113-115]. Publikowano także doniesienia o dłuższym czasie przeżycia chorych z nowotworem i pon w porównaniu z chorymi z identycznym histologicznie nowotworem lecz bez tych przeciwciał. W badaniu Maddisona obejmującym 30 chorych z SCLC, wystąpienie objawów LEMS było związane z dłuższym czasem przeżycia [116]. Również średni czas przeżycia chorych z neuroblastoma w czwartym stadium choroby był dłuższy, gdy nowotworowi towarzyszyło występowanie przeciwciał anty-Hu (86 miesięcy), niż gdy tych przeciwciał nie stwierdzano (28,5 miesiąca) [117].

Zaobserwowano także zależność między występowaniem pon w surowicy a odpowiedzią na leczenie przeciwnowotworowe. U chorych z SCLC obecność pon anty-Hu (przy braku zespołu neurologicznego) była markerem prognostycznym dobrej odpowiedzi na chemioterapię (i dłuższego czasu przeżycia) [118].

Jednakże istnieją również obserwacje, które nie potwierdzają hipotezy o skutecznym przeciwnowotworowym oddziaływaniu reakcji immunologicznej obserwowanej u chorych z PZN. Na przykład u 72% chorych, u których objawy PZM poprzedzały lub towarzyszyły diagnozie nowotworu, stwierdzano obecność raka jajników w III stadium [119]. W innym badaniu spośród 34 chorych z PZM i pon anty-Yo, u 7 chorych stwierdzano nowotwór z licznymi odległymi przerzutami (pomimo wczesnego rozpoczęcia diagnostyki), zaś u 26 obserwowano przerzuty lokalne (podobne obserwacje dotyczyły chorych bez PZM) [31]. W kolejnym badaniu niemal wszyscy chorzy z PZM i pon anty-Yo wykazywali przerzuty do węzłów chłonnych w chwili rozpoznania nowotworu [120].

Gdyby odpowiedź immunologiczna u chorych z PZN rzeczywiście skutecznie kontrolowała rozwój nowotworu, stosowanie immunoterapii powodowałoby nasilenie procesu nowotworowego, czego nie potwierdzono w dotychczas przeprowadzonych badaniach [121, 122].

## 7. Postępowanie

### 7.1. Chorzy, u których wystąpienie PZN było poprzedzone diagnozą choroby nowotworowej

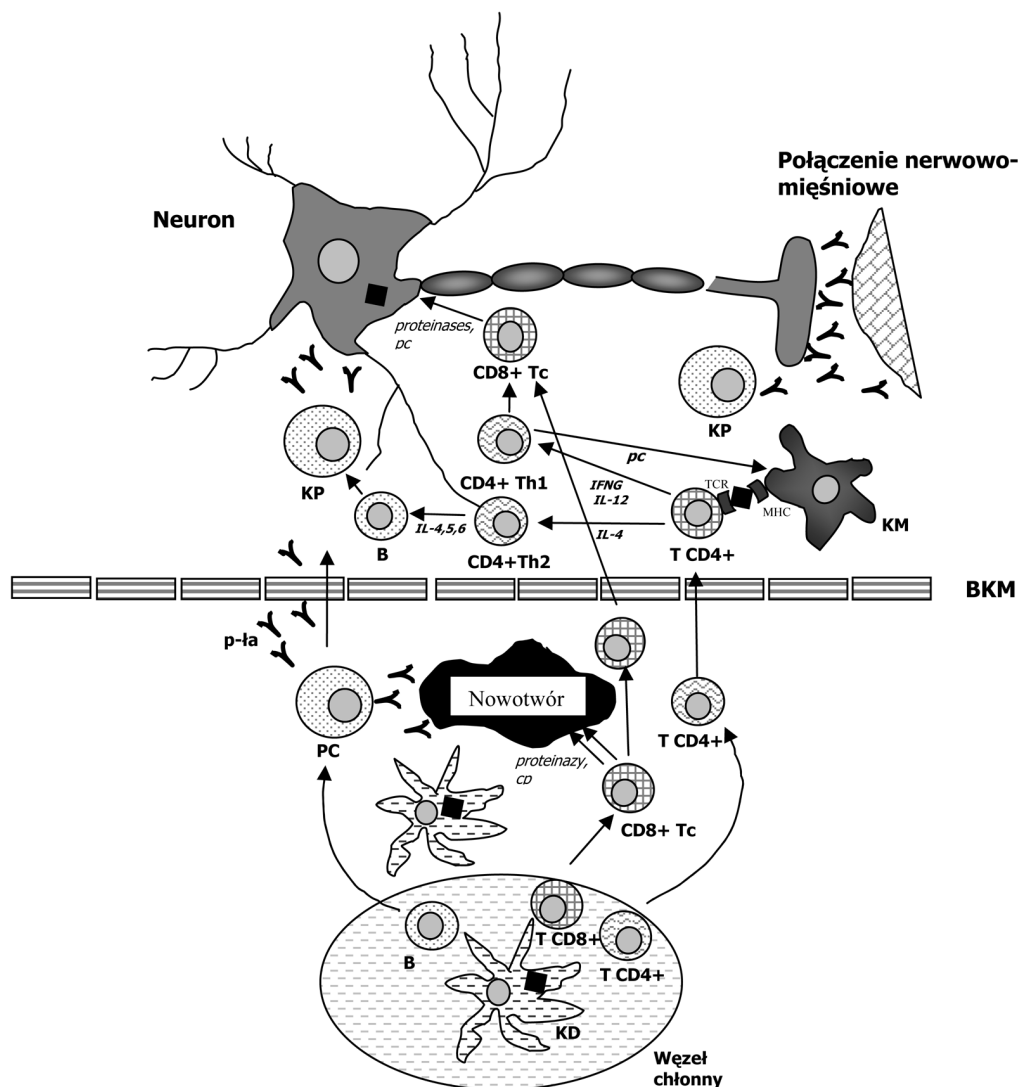
Wystąpienie PZN u chorych, u których uzyskano remisję choroby nowotworowej, jest wskazówką do poszukiwania przerzutu czy nawrotu choroby.

W przypadku chorych ze zdiagnozowanym nowotworem, u których wystąpiły objawy neurologiczne, a nie stwierdzono obecności pon, sugerowane jest przeprowadzenie badań mających na celu wykluczenie obecności przerzutów do UN, a także innych powikłań wynikających z choroby nowotworowej (infekcje, zaburzenia metaboliczne, wyniszczenie itd.).

### 7.2. Chorzy z PZN bez wcześniejszej diagnozy nowotworu

Rozpoznanie pewnego PZN (wg kryteriów z 2002 r.) uważa się za wskazanie do poszukiwania nowotworu.

Rodzaj diagnostyki, mającej na celu lokalizację nowotworu, jest uzależniony od wieku i płci chorego, od obserwowanego zespołu neurologicznego i/lub stwierdzonych pon. Większość chorych wymaga przeprowadzenia badań przy pomocy metod obrazowania (podkreśla się użyteczność badania całego ciała metodą PET). Sugerowane jest także oznaczanie serologicznych markerów nowotworowych (specyficzny antygen prostaty PSA, antygen karcinoembrionalny CAE, różne antygeny rakowe) [86]. W przypadku chorych, u których nie udało się wykryć nowotworu w żadnym z dostępnych badań (włącznie z PET), zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych



Ryc. 1. Schemat immunopatogenezy PZN

Figure 1. Schematic outline of the immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes

B – limfocyty B; BKM – bariera krew-mózg; CD – kompleks antygenów różnicowania (*cluster of differentiation antigens*); cp – cytokiny prozapalne; IFNG – interferon-gamma; IL – interleukin; KD – komórki dendryczne; KM – komórki mikrogleju; MHC – *major histocompatibility complex*; KP – komórki plazmatyczne; p-Ia – przeciwciała; T – limfocyty T; Tc – limfocyty T cytotoksyczne; TCR – receptor limfocytów T (*T-cell receptor*); Th – limfocyty T pomocnicze (*lymphocyte T helper*)

Komórki nowotworu ulegają apoptozie i są fagocytowane przez komórki dendryczne, które migrują do węzłów limfatycznych, gdzie prezentują antygeny onkoneuralne limfocytom T CD8+. W aktywacji prawdopodobnie uczestniczy drugi sygnał pochodzący od antygenowo-specyficznego limfocytów CD4+ (z udziałem cząsteczki kostymulującej CD40). Antygen jest też prezentowany limfocytom B. Limfocyty B dojrzewają, przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała przeciwko komórkom nowotworowym. Przeciwciała i limfocyty T CD8+ prawdopodobnie spowalniają wzrost nowotworu. Kiedy limfocyty B i limfocyty T cytotoksyczne przekroczą BKM, mogą powodować uszkodzenie neuronów wykazujących ekspresję antygeny onkoneuralnego. Żeby mogło dojść do autoimmunologicznego uszkodzenia komórek nerwowych, antygen onkoneuralny musi zostać zaprezentowany limfocytom T w kontekście antygenów zgodności tkankowej MHC I. Przypuszcza się, że dominującą rolę w prezentacji antygenów onkoneuralnych odgrywają lokalne komórki prezentujące antygen – komórki mikrogleju. Przypuszcza się, że komórki te prezentują antygen po sfagocytowaniu neuronów, które uległy apoptozie. Co, według tego modelu patogenezy PZN, jest przyczyną apoptozy neuronów? Wskazuje się na rolę przeciwciał w tym procesie. Spośród antygenów onkoneuralnych 6 ulega ekspresji w synapsie – teoretycznie zwiększa to szansę ich związania przez przeciwciała. Wiele spośród antygenów onkoneuralnych to elementy białek, odgrywających zasadniczo ważną rolę w komórce. Upośledzenie funkcji tych białek może prowadzić do apoptotycznej śmierci komórek.

Prezentacja antygenów onkoneuralnych limfocytom T, które dostały się do UN, powodować może amplifikację komórkowej odpowiedzi autoimmunologicznej. Proces może być nasilany przez cytokiny prozapalne, powodujące wzmożony napływ limfocytów T do UN, a także zwiększające ekspresję cząsteczek MHC I na neuronach i komórkach mikrogleju. Ważna wydaje się odpowiedź na pytanie, jak komórki T przekraczają BKM i przedostają się z krwi obwodowej do mózgu oraz dlaczego są tam zatrzymywane. Wykazano, że warunkiem pozostawania limfocytów T w obrębie UN jest rozpoznanie antygeny prezentowanego w kontekście MHC I. Na podstawie obserwacji przebiegu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia w modelu EAE, przypuszcza się, że istotną rolę stymulującą napływ limfocytów T do mózgu odgrywają chemokiny: IP-10, MCP-1, MIP1a i MIP1b. Chemokiny mogą bowiem umożliwiać przechodzenie limfocytów T przez BKM, a także zwiększać ekspresję cząsteczek MHC I na neuronach.

W zespołach, w których uszkodzenie dotyczy połączeń nerwowo-mięśniowych, uszkodzenie jest przede wszystkim efektem oddziaływania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom zlokalizowanym na powierzchni neuronów/komórek mięśniowych. Na przykład w LEMS autoprzeciwciała reagują z VGCC, prowadząc do upośledzenia ich funkcji i degradacji. W efekcie przejściowa depolaryzacja błony presynaptycznej nie powoduje zwiększonego napływu jonów wapnia do zakończenia nerwu, co jest warunkiem uwalniania acetylocholin z pęcherzyków synaptycznych. Powoduje to zmniejszenie uwalniania acetylocholin z pęcherzyków synaptycznych, zaburzenie przekazywania impulsu do płytki końcowej nerwowo-mięśniowej i zespół miasteniczny.

(metodą tomografii komputerowej lub PET) co 6 miesięcy [62].

Nowotwór zwykle manifestuje się w okresie do 4 lat od wystąpienia objawów neurologicznych, opisywano jednak przypadki zdiagnozowania choroby nowotworowej po 10 latach [123].

Jak wspomniano powyżej, obecność poszczególnych typów pon może sugerować prawdopodobną lokalizację nowotworu. Trzeba jednak pamiętać, że istnieje możliwość występowania nowotworów o różnych lokalizacjach u tego samego pacjenta. Na przykład w badaniu Lucchinetti spośród 132 chorych z SCLC, 17 miało współistniejący inny nowotwór złośliwy (rak nerki, prostaty, piersi) [124]. Dlatego, jeśli zostanie zdiagnozowany nowotwór, który nie jest jednym z najczęściej związanych z obserwowanym zespołem neurologicznym oraz ze stwierdzonym typem pon, zaleca się poszukiwanie innego nowotworu (jeśli się to nie uda, warto podjąć próbę stwierdzenia, czy w zdiagnozowanym nowotworze dochodzi do ekspresji antygeny, przeciwko któremu są skierowane pon).

### 7.3. Leczenie

Ponieważ uważa się, że PZN są zespołami o podłożu immunologicznym, w leczeniu tych zespołów stosuje się dwie strategie, mające na celu z jednej strony usunięcie źródła antygenów przez leczenie nowotworu, a z drugiej supresję odpowiedzi immunologicznej.

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy stanu neurologicznego u chorych z PZN jest tym większe, im wcześniej zostanie wdrożone leczenie przeciwnowotworowe/immunomodulujące [121].

#### Leczenie przeciwnowotworowe

Z dotychczas opublikowanych obserwacji wynika, że najbardziej skuteczną metodą terapii PZN jest leczenie nowotworu. W badaniu, do którego włączono 51 pacjentów z ZMR/PNC, u których diagnoza PZN została potwierdzona obecnością przeciwciał anti-Hu, wykazano, że leczenie przeciwnowotworowe powodowało stabilizację objawów neurologicznych u 70% chorych [122]. Leczenie nowotworu spowodowało też poprawę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u 10 spośród 11 chorych z LEMS [125]. Bataller i wsp. zanotowali całkowite lub częściowe ustąpienie objawów neurologicznych u wszystkich chorych z ZOM, poddanych leczeniu onkologicznemu [35].

W przypadku innych PZN wpływ leczenia onkologicznego na nasilenie objawów neurologicznych nie był tak wyraźny. Leczenie przeciwnowotworowe spowodowało zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych tylko u 37% chorych z ZMR związanym z obecnością pon anti-Hu [14]. W grupie chorych z paraneoplastycznym zwyrodnieniem mózdzku (PZM) leczenie przeciwnowotworowe nie wpływało na nasilenie zespołu neurologicznego [120]. Całkowite lub częściowe zniesienie objawów neurologicznych udało się uzyskać u 40% chorych

z zapaleniem mózgu, któremu towarzyszyło występowanie pon anti-Ma2 [21].

#### Leczenie immunomodulujące

Wiele dotychczasowych obserwacji sugeruje, że leczenie immunomodulujące w większości PZN jest nieefektywne. Wydaje się jednak, że skuteczność leczenia immunosupresyjnego zależy od mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za uszkodzenie struktur UN, od tego, jakie struktury ulegają uszkodzeniu, a także od nasilenia objawów w chwili podjęcia próby leczenia.

Najlepsze efekty leczenia immunomodulującego uzyskiwano u chorych z LEMS, z miastenią oraz z neuromiotonią. W tych zespołach przeciwciała blokują funkcje kanałów jonowych lub receptorów błonowych. Udowodniono skuteczność stosowania dożylnych wlewów immunoglobulin (IVIg) oraz plazmaferezy (czasem w połączeniu z podawaniem steroidów) [74, 126, 127].

W przypadku pozostałych PZN (szczególnie dotyczących CUN) nie udowodniono jednoznacznie skuteczności stosowania leczenia immunomodulującego. Fakt, że PZN to zespoły rzadkie, uniemożliwia przeprowadzenie dużych, kontrolowanych badań klinicznych. Dlatego nie ustalono dotychczas protokołów immunomodulującego leczenia większości PZN. Najczęściej stosowane metody immunoterapii obejmowały: absorpcję białka A [128], IVIg [129, 130], plazmaferezę [131], cyklofosfamid [132].

Stosowanie IVIg powodowało zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych u chorych z zespołem sztywności uogólnionej [133]. Dobrą odpowiedź na leczenie immunomodulujące w postaci kortykosteroidów uzyskiwano głównie u chorych z zespołem opsoklonii-mioklonii i z zapaleniem układu limbicznego [28, 125]. U chorych z ZMR/PNC oraz z PZM skuteczne było tylko agresywne leczenie przy pomocy kombinacji IVIg, cyklofosfamidu i metyloprednizolonu. Taka terapia pozwalała uzyskać przejściową stabilizację objawów wyłącznie u chorych, u których deficyt funkcjonalny w chwili rozpoczęcia terapii wynosił  $\leq 3$  punkty w skali Rankin [134]. U chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym skuteczne było skojarzone leczenie immunosupresyjne w postaci steroidów, azatiopryny i IVIg [135].

W literaturze pojawiały się przypuszczenia, że leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do przyspieszenia wzrostu nowotworu. Jednakże dotychczasowe obserwacje nie potwierdziły tych sugestii. W jednej pracy opisano gwałtowny wzrost nowotworu po tygodniu od zakończenia plazmaferezy u pacjenta z SCLC [136]. Autorzy sugerują, że przyczyną gwałtownego rozwoju nowotworu było usunięcie czynników hamujących wzrost nowotworu, jak TNF-alfa, interferon-gamma, interleukina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 i IL-12 i zalecają ostrożność w stosowaniu plazmaferezy u chorych z PZN.

Tab. VII. PZN – odpowiedź na leczenie [1]

Table VII. Paraneoplastic neurological syndromes: response to treatment [1]

Zespół	Leczenie
Zespoły, które często odpowiadają na leczenie	
LEMS	3,4-diaminopirydyna, IVIg, plazmafereza, immunosupresja*
Miastenia	IVIg, plazmafereza, immunosupresja*, inhibitory acetylocholinesterazy
Zapalenie skórno-mięśniowe	IVIg, immunosupresja*
Zespół opsoklonii/mioklonii (u dzieci)	steroidy, IVIg, ACTH
Neuropatia (w zespole POEMS)	radioterapia, chemioterapia
Zespoły, które mogą odpowiedzieć na leczenie	
Zespół sztywności uogólnionej	IVIg, steroidy, diazepam, baklofen
Neuromiotonia	plazmafereza, IVIg, difenylhydantoina, karbamazepina
Zespół Guillain-Barre (związany z chłoniakiem Hodgkina)	plazmafereza, IVIg
Zapalenie naczyń nerwów i mięśni	steroidy, <i>protein A column</i> , cyklofosfamid
Zapalenie układu limbicznego	IVIg, steroidy
Zespół opsoklonii/mioklonii (u dorosłych)	steroidy, <i>protein A column</i> , cyklofosfamid
Zespoły, które zwykle nie reagują na leczenie	
Zapalenie mózgu i rdzenia	
Neuronopatia czuciowa	
Dysfunkcja autonomiczna	
Zwyrodnienie mózdzku	

\* steroidy, azatiopryna

Leczenie przeciwnowotworowe / immunoterapia – strategia terapii zaproponowana przez Batallera i Dalmaua [1, 2]

Ponieważ jednoczesne stosowanie chemioterapii i leków immunosupresyjnych mogłoby być toksyczne, zaproponowano dwie strategie interwencji w PZN [2]. U chorych z postępującym PZN, poddanych chemioterapii, można rozważyć zastosowanie immunosupresji czy immunomodulacji w postaci kortykosteroidów (p.o. lub i.v.), IVIg lub plazmaferezy. Zaś u chorych z postępującym PZN, którzy nie otrzymują chemioterapii, można zastosować bardziej agresywne leczenie immunosupresyjne w postaci cyklofosfamidu (p.o. lub i.v.), takrolimu, cyklosporyny czy rituksimabu.

Bataller i Dalmau podsumowali doświadczenia własne oraz doniesienia innych autorów i podzielili PZN na 3 grupy: 1) zespoły, które często dobrze poddają się leczeniu, 2) zespoły, które mogą zareagować na leczenie, 3) zespoły, które rzadko udaje się skutecznie leczyć [1] (Tab. VII).

Efektywność stosowania terapii przeciwnowotworowej/immunomodulującej w PZN jest często trudna do oszacowania. Ocenę utrudnia brak skutecznego leczenia niektórych nowotworów, a także szybki rozwój zespołu neurologicznego, powodujący, że potencjalnie skuteczne leczenie może jedynie zatrzymać postęp objawów, ale nie spowodować ich ustąpienia. Interpretację skuteczności leczenia przeciwnowotworowego/immunomodulującego

dotąd dodatkowo utrudniają obserwacje spontanicznej remisji niektórych PZN. Często leczenie nowotworu jest stosowane jednocześnie z immunoterapią – w przypadku uzyskania dobrego efektu nie wiadomo, który rodzaj terapii był bardziej skuteczny. Poza tym chemioterapia może również wykazywać działanie immunosupresyjne. Dlatego podkreśla się potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych obejmujących homogenne grupy chorych (ten sam zespół neurologiczny, ten sam rodzaj pon) w celu opracowania skutecznej terapii PZN.

#### Dr Grażyna Gromadzka

Instytut Psychiatrii i Neurologii  
Pracownia Neuroimmunologii II Kliniki Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
e-mail: gromadz@ipin.edu.pl

#### Piśmiennictwo

- Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Seminars in Neurology* 2003; 23: 215-24.
- Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Disorders of the Central Nervous System: Update on Diagnostic Criteria and Treatment. *Seminars in Neurology* 2004; 24: 461-71.
- Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294-305.
- Voltz R, Graus F. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological disorders. *Oncologie* 2004; 27: 253-8.
- Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 2: 43-50.

6. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
7. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4529-36.
8. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 723-9.
9. Newsom-Davis J. Paraneoplastic neurological disorders. *J R Coll Physicians Lond* 1999; 33: 225-7.
10. Rosenblum MK. Paraneoplasia and autoimmunologic injury of the nervous system: the anti-Hu syndrome. *Brain Pathol* 1993; 3: 199-212.
11. Michalak S. Diagnostyka neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Neurologia i Psychiatria* 2004; 4: 198-205.
12. Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Science* 2002; 102: 475-86.
13. Graus F, Delattre JY, Antonie JC i wsp. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
14. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R i wsp. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
15. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK i wsp. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* (Baltimore) 1992; 71: 59-72.
16. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG i wsp. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 764-7.
17. Molinuevo JL, Graus F, Re?é R, Guerrero A, Illa I. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976-80.
18. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 270-8.
19. Dropcho EJ. Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996; 39: 659-67.
20. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR i wsp. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1788-95.
21. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF i wsp. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; 50: 339-48.
22. Henson RA, Hoffman HL, Urich H. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain* 1965; 88: 449-64.
23. Burton GV, Bullard DE, Walther PJ i wsp. Burger PC. Paraneoplastic limbic encephalopathy with testicular carcinoma. A reversible neurologic syndrome. *Cancer* 1988; 62: 2248-2251.
24. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R i wsp. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
25. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. „Limbic encephalitis” and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
26. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ i wsp. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363-8.
27. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M i wsp. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-8.
28. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A i wsp. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530-3.
29. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B i wsp. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409-18.
30. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J i wsp. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-300.
31. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H i wsp. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42: 1931-7.
32. Brain L, Wilkinson M. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms. *Brain* 1965; 88: 465-78.
33. Bataller L, Wade DF, Graus F i wsp. The MAZ protein is an autoantigen of Hodgkin's disease and paraneoplastic cerebellar dysfunction. *Ann Neurol* 2003; 53: 123-7.
34. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P i wsp. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59: 764-6.
35. Bataller L, Graus F, Saiz A i wsp. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-43.
36. Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK i wsp. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features—a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 623-9.
37. Vigliani MC, Palmucci L, Polo P i wsp. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with renal cell carcinoma and responsive to tumour ablation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 814-5.
38. Gambini C, Conte M, Bernini G i wsp. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch* 2003; 442: 555-62.
39. Wirtz PW, Sillevs Smitt PA i wsp. Anti-Ri antibody positive opsoclonus-myoclonus in a male patient with breast carcinoma. *J Neurol* 2002; 249: 1710-2.
40. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M i wsp. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-61.
41. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 73-87.
42. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J i wsp. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: 166-75.
43. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE i wsp. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1467-74.
44. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-96.
45. Newsom-Davis J. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 127-31.
46. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85: 41-5.
47. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B i wsp. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
48. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 825-31.
49. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O i wsp. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-7.
50. Barnett M, Prosser J, Sutton I i wsp. Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 222-5.
51. Baloh RW, DeRossett SE, Cloughesy TF i wsp. Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. *Neurology* 1993; 43: 2591-6.
52. Brown P, Marsden CD. The stiff man and stiff man plus syndromes. *J Neurol* 1999; 246: 648-52.
53. Bateman DE, Weller RO, Kennedy P. Stiffman syndrome: a rare paraneoplastic disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 695-6.
54. De Camilli P, Thomas A, Cofield R i wsp. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993; 178: 2219-23.
55. Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N i wsp. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron* 2000; 26: 307-12.
56. Babikian VL, Stefansson K, Dieperink ME i wsp. Paraneoplastic myelopathy: antibodies against protein in normal spinal cord and underlying neoplasm. *Lancet* 1985; 2: 49-50.
57. Veron JP, Escourrolle R, Buge A i wsp. Acute necrotic myelopathy. *Eur Neurol* 1974; 11: 83-96.
58. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18.
59. Ojeda VJ. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. A clinicopathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984; 53: 1115-23.
60. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT i wsp. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998; 50: 764-7.
61. Younger DS. Motor neuron disease and malignancy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 658-60.
62. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F i wsp. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997; 41: 722-30.
63. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L i wsp. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 7-14.
64. Walsh JC. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol* 1971; 25: 404-14.
65. Peterson K, Forsyth PA, Posner JB. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with breast cancer. *J Neurooncol* 1994; 21: 159-70.



66. Vigliani MC, Magistrello M, Polo P i wsp. Register for Guillain-Barre Syndrome. Risk of cancer in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). A population-based study. *J Neurol* 2004; 251: 321-6.
67. Phan TG, Hersch M, Zagami AS. Guillain-Barre syndrome and adenocarcinoma of the gall bladder: a paraneoplastic phenomenon? *Muscle Nerve* 1999; 22: 141-2.
68. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J Neurol* 2002; 249: 651-61.
69. Winkler AS, Dean A, Hu M i wsp. Phenotypic and neuropathologic heterogeneity of anti-Hu antibody-related paraneoplastic syndrome presenting with progressive dysautonomia: report of two cases. *Clin Auton Res* 2001; 11: 115-8.
70. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M i wsp. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 373-9.
71. Voltz RD, Albrich WC, Nagele A i wsp. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997; 49: 1454-7.
72. Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N i wsp. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurology* 2001; 57: 1579-82.
73. Namba T, Brunner NG, Grob D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 411-33.
74. Lahrmann H, Albrecht G, Drlicek M i wsp. Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 2001; 24: 834-8.
75. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW i wsp. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000; 181: 38-43.
76. Caress JB, Abend WK, Preston DC i wsp. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology* 1997; 49: 258-9.
77. Golbe LI, Miller DC, Duvoisin RC. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism. *Mov Disord* 1989; 4: 147-52.
78. Porta-Etessam J, Ruiz-Morales J, Millan JM i wsp. Epilepsia partialis continua and frontal features as a debut of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis with focal frontal encephalitis. *Eur J Neurol* 2001; 8: 359-60.
79. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM i wsp. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 202-10.
80. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA i wsp. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 214-26.
81. Verschuuren JJ, Perquin M, ten Velde G i wsp. Anti-Hu antibody titre and brain metastases before and after treatment for small cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 353-7.
82. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M i wsp. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-61.
83. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR i wsp. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1788-95.
84. Dadparvar S, Anderson GS, Bhargava P i wsp. Paraneoplastic encephalitis associated with cystic teratoma is detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography with negative magnetic resonance image findings. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 893-6.
85. Crotty E, Patz EF Jr. FDG-PET imaging in patients with paraneoplastic syndromes and suspected small cell lung cancer. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 89-93.
86. Bednarik J, Kadanka Z. Volitional and stimulation induced neuromyotonic discharges: unusual electrophysiological pattern in acquired neuromyotonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 406-7.
87. Rosenfeld MR, Dalmau J. Current Therapies for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 69-77.
88. Wilkinson PC. Serological findings in carcinomatous neuromyopathy. *Lancet* 1964; 41: 1301-1303.
89. Bataller L, Wade DF, Graus F i wsp. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62: 778-82.
90. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ i wsp. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer – a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* 1990; 27: 544-52.
91. Drlicek M, Bianchi G, Bogliun G, Casati B, Grisold W, Kolig C, Liszka-Setinek U, Marzorati L, Wondrusch E, Cavaletti G. Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndromes: a long-term survey of ovarian cancer patients. *J Neurol* 1997; 244: 85-9.
92. Vernino S, Low PA, Fealey RD i wsp. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000; 343: 847-55.
93. Motomura M, Johnston I, Lang B i wsp. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 85-7.
94. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990; 40: 1085-91.
95. Vincent A. Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathol* 1999; 9: 285-91.
96. Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK i wsp. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology* 1991; 41: 1757-64.
97. Greenlee JE, Parks TN, Jaekle KA. Type IIa ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology* 1993; 43: 2049-54.
98. Greenlee JE, Burns JB, Rose JW i wsp. Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 89: 341-5.
99. Jean WC, Dalmau J, Ho A i wsp. Analysis of the IgG subclass distribution and inflammatory infiltrates in patients with anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1994; 44: 140-7.
100. Verschuuren JJ, Dalmau J, Hoard R i wsp. Paraneoplastic anti-Hu serum: studies on human tumor cell lines. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 202-10.
101. Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T i wsp. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 1999; 163: 159-62.
102. Graus F, Illa I, Agusti M i wsp. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* 1991; 106: 82-7.
103. Tanaka K, Tanaka M, Onodera O i wsp. Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 1994; 127: 153-8.
104. Sillevius Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995; 45: 1873-8.
105. Tanaka M, Tanaka K, Onodera O i wsp. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 1. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 95-100.
106. Sakai K, Gofuku M, Kitagawa Y i wsp. Induction of anti-Purkinje cell antibodies in vivo by immunizing with a recombinant 52-kDa paraneoplastic cerebellar degeneration-associated protein. *J Neuroimmunol* 1995; 60: 135-41.
107. Graus F, Ribalta T, Campo E i wsp. Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the nervous system in paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1990; 40: 219-22.
108. Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P i wsp. Sub-acute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23: 468-74.
109. Carpentier AF, Rosenfeld MR, Delattre JY i wsp. DNA vaccination with HuD inhibits growth of a neuroblastoma in mice. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2819-24.
110. Vincent A, Honnorat J, Antoine JC i wsp. Autoimmunity in paraneoplastic neurological disorders. *J Neuroimmunol* 1998; 84: 105-9.
111. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000; 47: 9-17.
112. Albert ML, Darnell JC, Bender A i wsp. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* 1998; 4: 1321-4.
113. Byrne T, Mason WP, Posner JB i wsp. Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 276-8.
114. Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341: 21-2.
115. Zaheer W, Friedland ML, Cooper EB i wsp. Spontaneous regression of small cell carcinoma of lung associated with severe neuropathy. *Cancer Invest* 1993; 11: 306-9.
116. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR i wsp. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 117-118.

117. Dalmau J, Graus F, Cheung NK i wsp. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 99-109.
  118. Graus F, Dalmau J, Rene R i wsp. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866-72.
  119. Hetzel DJ, Stanhope CR, O'Neill BP i wsp. Gynecologic cancer in patients with subacute cerebellar degeneration predicted by anti-Purkinje cell antibodies and limited in metastatic volume. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1558-63.
  120. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F i wsp. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55: 713-5.
  121. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS i wsp. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-oncol* 2004; 6: 55-62.
  122. Keime-Guibert F, Graus F, Broet P i wsp. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology* 1999; 53: 1719-23.
  123. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Rene R i wsp. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 216-23.
  124. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652-7.
  125. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J i wsp. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; 40: 1552-6.
  126. Wiles CM, Brown P, Chapel H i wsp. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialistic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 440-8.
  127. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23: 191-8.
  128. Cher LM, Hochberg FH, Teruya J i wsp. Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoadsorption. *Cancer* 1995; 75: 1678-83.
  129. Uchuya M, Graus F, Vega F i wsp. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 388-92.
  130. Blaes F, Strittmatter M, Merkelbach S i wsp. Intravenous immunoglobulins in the therapy of paraneoplastic neurological disorders. *J Neurol* 1999; 246: 299-303.
  131. Graus F, Vega F, Delattre JY i wsp. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992; 42: 536-40.
  132. Stark E, Wurster U, Patzold U i wsp. Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1995; 52: 814-18.
  133. Dalakas MC, Fujii M, Li M i wsp. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-6.
  134. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A i wsp. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479-82.
  135. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 7-13.
  136. Miyamoto K, Kato T, Watanabe H i wsp. A case of paraneoplastic syndrome accompanied by two types of cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 408-9.
  137. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994; 44: 2241-6.
  138. Lennon VA. The case for a descriptive generic nomenclature: clarification of immunostaining criteria for PCA-1, ANNA-1, and ANNA-2 autoantibodies. *Neurology* 1994; 44: 2412-5.
  139. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994; 44: 2236-40.
- E1. <http://neuromuscular.org/topics.pl?mode=frameset&area=cancer>  
 E2. <http://www.pnseuronet.org/professionals/>  
 E3. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/another/paraneo.htm>

Otrzymano: 10 października 2005 r.

Przyjęto do druku: 29 listopada 2005 r.