

Objawy oczne w zespołach paranowotworowych

Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Uszkodzenie układu wzrokowego, będące odległym następstwem choroby nowotworowej, zwykle objawia się nieprawidłowymi ruchami gałek ocznych lub osłabieniem ostrości wzroku i ubytkami w polu widzenia. Zaburzenia oczne mogą tworzyć izolowany zespół okulistyyczny lub być elementem szerszego, neurologicznego zespołu paranowotworowego.

Na podstawie bogatego piśmiennictwa autorka niniejszej pracy przedstawiła aktualne dane dotyczące zespołów paranowotworowych, w których wiodącym lub drugoplanowym elementem są objawy oczne.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (3): 139–147

Słowa kluczowe: retinopatia w przebiegu nowotworów, retinopatia związana z czerniakiem, obuoczną rozsianą proliferacją melanocytów błony naczyniowej, neuropatia nerwu wzrokowego, neurologiczne zespoły paranowotworowe

Wprowadzenie

Uszkodzenie układu wzrokowego, będące odległym następstwem choroby nowotworowej, nie jest częste. Zwykle objawia się nieprawidłowymi ruchami gałek ocznych lub osłabieniem ostrości wzroku i ubytkami w polu widzenia w następstwie zwyrodnienia siatkówki lub zapalenia nerwu wzrokowego [1]. Zaburzenia oczne mogą tworzyć izolowany zespół paranowotworowy lub być elemen-

tem szerszego zespołu, występując obok innych, najczęściej neurologicznych, objawów chorobowych. Często stanowią istotny problem diagnostyczny, szczególnie w przypadkach ich klinicznej manifestacji przed wykryciem procesu nowotworowego.

Patogeneza zespołów paranowotworowych nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Prowadzone badania dostarczają jednak niepodważalnych dowodów, uzupełnianych wciąż nowymi doniesieniami, które wskazują na zasadniczy udział w procesie chorobowym zarówno humoralnych, jak i komórkowych reakcji immunologicznych [2, 3]. Niekontrolowane namnażanie się komórek nowotworowych często pociąga za sobą ekspresję antygenów siatkówki oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tak zwanych antygenów onkoneuronalnych [2, 4, 5]. Fizjologicznie są one niedostępne dla układu odpornościowego. Zaprezentowane ekotopowo, na powierzchni komórek guza, mogą zapoczątkować wiele reakcji immunologicznych. Wytworzona odpowiedź jest wówczas skierowana przeciwko komórkom nowotworowym i równocześnie, krzyżowo, przeciwko antygenom komórek układu nerwowego i siatkówki [6–8]. Wykazano również, że ekspresja antygenów onkoneuronalnych może wystąpić także u chorych bez objawów zespołu paranowotworowego, co nie zawsze prowadzi do uszkodzenia układu nerwowego [9, 10].

Retinopatia w przebiegu nowotworów

Retinopatia w przebiegu nowotworów (CAR, *cancer-associated retinopathy*) jest heterogennym zespołem zwyrodnienia fotoreceptorów siatkówki, który rozwija się u osób ze schorzeniami onkolo-

Adres do korespondencji: dr n. med. Maria Ejma
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 0 71 734 31 50, faks: 0 71 734 31 09
e-mail: mejma@interia.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 6, 3, 139–147
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

gicznymi. Po raz pierwszy została opisana w 1976 roku przez Sawyera i wsp. [11]. Najczęściej wiąże się z drobnokomórkowym rakiem płuca, rzadziej z rakami narządu rodowego, piersi lub z chłoniakiem [1, 10, 12–22]. W pojedynczych przypadkach opisywano również CAR u chorych z rakiem jelita grubego i prostaty, grasiczakiem oraz makroglobulinemią Waldenströma [23–25]. U około 50% pacjentów objawy oczne wyprzedzają rozpoznanie choroby nowotworowej [26].

Odpowiedź immunologiczna u chorych z CAR najczęściej jest skierowana przeciwko rekowerynie [27–30]. Rekoweryna to rozpuszczalne, wiążące wapń białko o ciężarze cząsteczkowym 23 kDa, znajdowane w pręcikach, czopkach, niektórych komórkach dwubiegunowych i szyszynce [31]. W siatkówce tworzy kompleksy z kinazą rodopsynową, regulując aktywność rodopsyny [32]. U chorych na CAR wykazano obecność immunokompetentnych limfocytów T oraz swoistych przeciwciał skierowanych przeciw rekowerynie, które mogą uruchomić łańcuch procesów prowadzących do apoptotycznej śmierci komórek fotoreceptorowych [8, 33–35]. Obserwacje te potwierdzono na modelu zwierzęcym. Immunizacja szczurów białkiem rekoweryny generowała produkcję specyficznych przeciwciał, a powstałe zmiany chorobowe, w postaci zwyrodnienia fotoreceptorów, były typowe dla paranowotworowej retinopatii [34].

Obecność tych przeciwciał w surowicy osób ze schorzeniami onkologicznymi nie jest jednak równoznaczna z rozpoznaniem paranowotworowego zwyrodnienia siatkówki. Istnieją doniesienia opisujące CAR bez przeciwciał przeciw rekowerynie, jak również ich produkcję u chorych bez klinicznych objawów uszkodzenia siatkówki [36–38]. U chorych na raka wykazano również obecność przeciwciał przeciwko innym antygenom, które mogą brać udział w zapoczątkowaniu odpowiedzi immunologicznej. Należą do nich: białka o masie cząsteczkowej 62 kDa, 50 kDa, 48 kDa, 40 kDa, 35 kDa, α -enolaza (46 kDa), białko wstrząsu termicznego HSC-70 (65 kDa), TULP-1 (*tubby-like protein 1*), anhidraza węglanowa II, jądrowy receptor specyficzny dla komórek fotoreceptorowych (*photoreceptor cell-specific nuclear receptor*), białko podobne do białka wiążącego szlaku polipirymidynowego (*polypyrimidine tract binding protein-like protein*) [16, 17, 23, 25, 36, 39–43].

Objawy CAR są następstwem uszkodzenia komórek fotoreceptorowych. Obraz kliniczny obejmuje obustronne (często asymetryczne), podostro postępujące w ciągu tygodni lub miesięcy, niebo-

lesne osłabienie ostrości wzroku. Uszkodzenie czopków powoduje nadwrażliwość na światło, przedłużone uczucie oślepienia po ekspozycji na światło, zaburzenie percepcji kolorów oraz mroczek centralny. Uszkodzenie pręcików objawia się jako niedowidzenie zmierzchowe, przedłużona adaptacja na światło oraz obwodowe, obrączkowe ubytki w polu widzenia [10, 16]. W CAR patrzenie w dal jest mniej zaburzone niż czytanie. Często pierwszym objawem choroby jest niedowidzenie zmierzchowe [1]. Chorzy skarżą się również na wrażenie drgania i migotania światła oraz epizody zaciemnienia lub zniekształcenia obrazów. Dno oka może być prawidłowe, szczególnie w początkowym stadium choroby, jednak często stwierdza się niewielkie lub umiarkowane zwężenie tętnic siatkówki [18]. Jacobson i wsp. [44] podkreślali charakterystyczną dla CAR triadę objawów: nadwrażliwość na światło, obrączkowe mroczki w polu widzenia oraz zwężenie tętniczek siatkówki. W części przypadków obserwuje się również przegrupowanie barwnika na poziomie nabłonka barwnikowego siatkówki, obecność komórek w ciele szklistym, niekiedy zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego [1, 18, 45]. Suzuki i wsp. [46] opisali CAR poprzedzone zapaleniem naczyń siatkówki. U niektórych pacjentów wzrasta stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [18]. W badaniu histologicznym stwierdza się ubytek liczby czopków i pręcików oraz zmiany zwyrodnieniowe w zewnętrznej, jądrazastej warstwie siatkówki.

Badaniem szczególnie przydatnym w diagnostyce retinopatii jest elektretinogram (ERG), czyli graficzny zapis czynnego potencjału siatkówki, wywołanego poprzez stymulację bodźcem świetlnym [47]. Uzyskana odpowiedź przyjmuje postać krzywej, w obrębie której ważnymi do oceny stanu siatkówki są: ujemna fala a odzwierciedlająca hiperpolaryzację fotoreceptorów; dodatnia, wyższa fala b odzwierciedlająca pobudzenie komórek dwubiegunowych i poziomych; dodatnia fala c odzwierciedlająca hiperpolaryzację nabłonka barwnikowego siatkówki [48]. U osób z CAR stwierdza się obniżenie amplitudy fal a i b, aż do tak zwanego zapisu negatywnego włącznie [41, 48].

Niektórzy autorzy stwierdzali nieco odmienne objawy kliniczne CAR u chorych z przeciwciałami przeciwko różnym antygenom [38, 49]. Zjawisko to wiązano z odmiennie skierowaną reakcją immunologiczną, prowadzącą do uszkodzenia różnych struktur siatkówki. Wykazano na przykład, że przeciwciała przeciw rekowerynie reagują z czopkami, pręcikami i niektórymi komórkami

dwubiegunowymi, natomiast przeciwciała przeciw enolazie z większą ilością struktur oka — z komórkami zwojowymi siatkówki, komórkami Müllera, czopkami i pręcikami. Weleber i wsp. [38] opisali kliniczne i elektrofizjologiczne różnice między retinopatią z przeciwciałami przeciw rekowerynie a retinopatią z przeciwciałami przeciw enolazie. W pierwszej z nich zaburzenia widzenia zazwyczaj poprzedzają wykrycie raka. Początek choroby bywa ostry lub podostry, pogorszenie ostrości wzroku ma znaczne nasilenie, badanie ERG wskazuje na uszkodzenie zarówno czopków, jak i pręcików, a immunoterapia najczęściej przynosi korzystne efekty. Retinopatia w przebiegu nowotworów z przeciwciałami przeciw enolazie rozwija się zwykle u chorych z wcześniej rozpoznany proces nowotworowy. Uszkodzenie wzroku może być początkowo jednostronne lub asymetryczne; rzadko osiąga znaczne nasilenie, postępuje bardzo powoli lub latami nie ulega zmianie. Z upływem czasu może nastąpić zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. Zgłaszane przez pacjentów dolegliwości oraz badanie ERG wskazują na dominujące uszkodzenie czopków [17, 36, 38]. Zastosowanie immunoterapii zazwyczaj nie powoduje poprawy.

Paranowotworowe retinopatie z izolowanym uszkodzeniem czopków obserwowano wyjątkowo rzadko [14, 49, 50]. W przypadkach tych znajdowano przeciwciała przeciwko rekowerynie, neuronalnej enolazie oraz białkom o masach cząsteczkowych 40 kDa i 50 kDa. W badaniu ERG nie rejestrowano odpowiedzi czopków.

Rokowanie dotyczące choroby nowotworowej u osób z CAR jest lepsze niż u pacjentów bez uszkodzenia siatkówki [51]. Leczenie nowotworu zazwyczaj nie poprawia widzenia [10, 16]. W pojedynczych przypadkach donoszono jednak o korzystnych efektach leczenia onkologicznego — ustępowaniu zmian w ERG, przy równoczesnym zniknięciu przeciwciał przeciw komórkom dwubiegunowym siatkówki [43]. Doustne lub dożylnie podawanie kortykosteroidów w różnym stopniu poprawia widzenie. U niektórych chorych poprawa jest wyraźna i trwała, u innych — przemijająca [10, 52]. W przypadkach zaawansowanego zwyrodnienia siatkówki leczenie jest nieefektywne [19]. Zahamowanie zaburzeń widzenia lub ich ograniczenie jest możliwe we wczesnym stadium choroby po dożylnym podaniu dużych dawek immunoglobulin [41]. Niejednoznaczne efekty uzyskiwano za pomocą leczenia plazmaferezami, z opcją jednoczesnego podawania steroidów [10, 16].

Retinopatia związana z czerniakiem

Retinopatię związaną z czerniakiem (MAR, *melanoma-associated retinopathy*) rozpoznaje się u niektórych chorych z czerniakiem skóry lub błony naczyniowej oka [1, 10, 16, 41, 45, 53]. W momencie wystąpienia objawów MAR nowotwór ma już zwykle rozsiany charakter, zatem objawy oczne mogą być wczesną oznaką progresji choroby podstawowej. Podobnie jak w niektórych neurologicznych zespołach paranowotworowych, donoszono o dłuższej przeżywalności chorych z czerniakiem i współistniejącym MAR w porównaniu z chorymi bez retinopatii. W zespole tym wykazano obecność przeciwciał przeciwko antygenom komórek dwubiegunowych siatkówki [54]. Opisywano przeciwciała przeciwko białkom: bestrofinie, titinie, mitofilinie, transduktynie B oraz przeciwko międzyreceptorowemu białku wiążącemu retinoid (IRBP, *interphotoreceptor retinoid binding protein*) [55–58]. Przeciwciała przeciwko różnym elementom siatkówki obserwowano również u osób bez objawów retinopatii [59]. Występowały one znacznie częściej w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Prawdopodobnie jednak odpowiedź komórkowa, a nie humoralna, jest głównym mechanizmem inicjującym uszkodzenie siatkówki w MAR. Świadczy o tym fakt, że wszystkie dotychczas poznane w tym schorzeniu autoantygeny są elementami wnętrza, a nie powierzchni komórki [60].

Typowe objawy MAR obejmują ślepotę zmierzchną, wrażenia błysków świetlnych (fotopsja) oraz centralne i paracentralne ubytki w polu widzenia [41]. Obraz dna oka jest zazwyczaj prawidłowy, choć niekiedy stwierdza się dyskretną plamistość nabłonka barwnikowego siatkówki, zwężenie naczyń, zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego lub obecność komórek w ciele szklistym [54]. W kilku doniesieniach opisywano mnogie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, któremu zazwyczaj towarzyszyła obecność przeciwciał przeciw dwubiegunowym komórkom siatkówki [54, 55, 58]. Zespół ten określano jako „żółtkową retinopatię paranowotworową” (*vitelliform paraneoplastic retinopathy*).

W badaniu histopatologicznym stwierdzano obustronny, znaczny ubytek komórek dwubiegunowych wewnętrznej, jądrzastej warstwy siatkówki oraz międzysynaptyczny zanik komórek zwojowych, bez uszkodzenia fotoreceptorów [61]. W retinogramach zazwyczaj widać obniżenie amplitudy fali b [57]. Opisano jednak przypadek chorego

z rozsianą postacią czerniaka skóry i stopniowo postępującym, w ciągu 3 miesięcy, osłabieniem ostrości wzroku, u którego obraz ERG był prawidłowy [55]. W tym przypadku wykryto przeciwciała anty-IRBP oraz stwierdzono liczne odwarstwienia siatkówki.

Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia zespołu MAR [16, 41]. Plazmaferezy i dożylnie podawanie immunoglobulin okazało się nieefektywne, natomiast zgłaszana po kortykosteroidach poprawa — przemijająca [16]. Kim i wsp. [62] opisali jednak przypadek samoistnej poprawy widzenia, ustępowania fotspsji oraz wycofywania się zmian w ERG u chorego na MAR.

Paranowotworowa neuropatia nerwu wzrokowego

Paranowotworowa neuropatia nerwu wzrokowego (*paraneoplastic optic neuropathy*) objawia się podostro postępującym, bezbolesnym osłabieniem wzroku z ubytkami w polu widzenia [1, 10, 16, 40]. Może obejmować jeden lub częściej oba nerwy wzrokowe, w ich przednim (z obrzękiem tarczy) lub tylnym odcinku (prawidłowy obraz tarczy). Cechą charakterystyczną tej neuropatii jest współistnienie objawów deficytu neurologicznego, na przykład niezdolności, otępienia czy neuropatii czuciowej [40]. Malik i wsp. [63] opisali przypadek 63-letniego pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca, u którego, obok zespołu mózdkowego i pionowego oczopląsu z fazą szybką ku dołowi, występował obustronny zanik nerwu wzrokowego oraz odczyn komórkowy w ciałach szklitych. W tym przypadku wynik badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) głowy był prawidłowy, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym, mimo braku komórek nowotworowych, stwierdzono podwyższone stężenia białka i immunoglobulin. Na powierzchni komórek guza płuca wykazano ekspresję neurospecyficznej enolazy. Cross i wsp. [64], obok uszkodzenia nerwu, obserwowali współistniejące zmiany w siatkówce.

Neuropatia nerwu wzrokowego, podobnie jak większość zespołów paranowotworowych, może być pierwszym objawem guza. Najczęściej występuje w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca [1]. Była również obserwowana w szpiczaku, raku nerki, nosogardzieli i tarczycy, guzie trzustki (*glukagenoma*), zwojaku zarodkowym, grasiczaku oraz rozrostach układu limforetikularnego [64–67]. Współistnieje z przeciwciałami anty-Hu, anty-Tr anty-Yo oraz anty-CV2/CRMP5 [40, 68]. W badaniu histopatologicznym charakteryzuje się głów-

nie zmianami demielinizacyjnymi, choć jest również obecny ubytek aksonów oraz niewielki, okołonaczyniowy naciek komórek jednojądrzastych [1, 10].

Poprawa lub stabilizacja widzenia w paranowotworowej neuropatii nerwu wzrokowego może nastąpić samoistnie, jak również po zastosowaniu steroidów lub po efektywnym leczeniu choroby nowotworowej [10].

Obuoczną rozsianą proliferacją melanocytów błony naczyniowej

Obuoczną rozsianą proliferacją melanocytów błony naczyniowej (BDUMP, *bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation*) jest wyjątkowo rzadkim zespołem paranowotworowym, powodującym szybkie obustronne osłabienie ostrości wzroku u chorych z nowotworem [69]. Obuoczną rozsianą proliferację melanocytów błony naczyniowej rozpoznawano u chorych na raka przewodu pokarmowego, jajnika, płuca oraz chłoniaka [1, 16, 70, 71]. Schorzenie to charakteryzuje się mnogimi podsiatkówkowymi ogniskami wysięku, proliferacją zmian przypominających znamię w obrębie naczyńki, wysiękowymi odwarstwieniami siatkówki oraz szybko rozwijającą się zaćmą. Wśród rzadziej spotykanych objawów wymieniało poszerzenie naczyń nadtwardówkowych, jaskrę, przebarwienia pozagałkowe. W surowicy badanych stwierdzano przeciwciała przeciw rekowerynie oraz HSC-70 [69]. W zespole tym rokowanie dotyczące poprawy widzenia nie jest pomyślne [72]. Zazwyczaj objawy BDUMP nie zmniejszają się po leczeniu steroidami, jednak w pojedynczych przypadkach donoszono o korzystnym działaniu podawanego doustnie prednizolonu (począwszy od dawki 30 mg, ze stopniowym zmniejszaniem przez 4 miesiące) [69].

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdku

W paranowotworowym zwyrodnieniu mózdku (PCD, *paraneoplastic cerebellar degeneration*) opisywano wiele zaburzeń ruchów gałek ocznych: oczopląs, oscylopsje, dysmetrię gałek ocznych, spazmodyczne i nieregularne ruchy śledzenia, spowolnienie oraz oscylacje ruchów sakkadowych z wtrąceniami fal kwadratowych [40, 73]. Peterson i wsp. [74] stwierdzili u 55 chorych z rakiem jajnika lub piersi, z PCD i przeciwciałami anty-Yo oczopląs poziomy, z kręzną lub pionową składową w połowie przypadków. Około 1/3 z nich skarżyła się na dwojenie obrazów, chociaż u większości nie stwierdzono widocznych objawów uszkodzenia

nerwów gałkoruchowych. W tej grupie u kilku pacjentów obserwowano opsoklonie, a u 2 — narastające osłabienie widzenia, które wiązano z neuropatią nerwu wzrokowego lub zwyrodnieniem siatkówki. Opisywano również porażenie spojlerania w górę, obustronne uszkodzenie nerwów odwodzących, retrakcję powiek, skośne ustawienie gałek ocznych (*skew deviation*) oraz epizody nawracającego, reagującego na steroidy, zapalenia błony naczyniowej oka [40]. U chorych z ziarnicą, PCD i przeciwciałami anti-Tr oraz u osób z przeciwciałami anti-ZIC częstymi objawami były: oczopląs pionowy z fazą szybką skierowaną ku dołowi, dwojenie, oscylopsje, zaburzenia wodzenia, a w pojedynczych przypadkach — zapalenie nerwu wzrokowego [75, 76]. W grupie chorych z drobno-komórkowym rakiem płuca i PCD, niezależnie od obecności przeciwciał anti-Hu lub ich braku, występowały oczopląs i dwojenie, rzadko — porażenie mięśni gałkoruchowych, a u jednego pacjenta stwierdzono obustronne zapalenie nerwu wzrokowego [77].

Paranowotworowe zapalenie mózgu

Zaburzenia gałkoruchowe, obserwowane w paranowotworowym zapaleniu mózgu (*paraneoplastic encephalomyelitis*), najczęściej występowały w zespołach zajmujących pień mózgu [40, 78–81]. Stwierdzano wówczas uszkodzenie nerwów gałkoruchowych, opsoklonie, nieprawidłowe ruchy sakkadowe i śledzenia. Objęcie procesem chorobowym zlokalizowanych w pniu jąder przedsińkowych objawiało się zawrotami głowy i oczopląsem. W przypadku uszkodzenia mostu i śródmózgowia charakterystycznym objawem było jądro lub nadjądro porażenie spojlerania. U chorego z zapaleniem pnia mózgu w przebiegu raka prostaty, obok objawów opuszkowych i zaburzeń chodu, obserwowano izolowany brak dowolnych ruchów sakkadowych w płaszczyźnie poziomej [82]. W pojedynczych przypadkach paranowotworowego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego opisywano również zapalenie błony naczyniowej oka, zwyrodnienie siatkówki oraz oczopląs [83].

W niektórych przypadkach paranowotworowych zespołów pniowych, w których występowały objawy oczne, stwierdzano obecność przeciwciał anti-Hu, anti-Yo, anti-Tr, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma, anti-Zic oraz przeciw amfifizynie [40, 75, 84, 85]. U chorych z przeciwciałami przeciwko białkom Ma (u mężczyzn z rakiem jądra, u kobiet z niedrobno-komórkowym rakiem płuc) występo-

wały: oczopląs, diplopia, zaburzenia pionowych ruchów gałek ocznych, rzadko opsoklonie.

U niektórych osób z paranowotworowym zapaleniem mózgu mogą się pojawić objawy zespołu uogólnionej sztywności (*stiff man syndrome*) [86, 87]. Zespół ten może wystąpić także w sposób izolowany, w części przypadków bez podłoża nowotworowego. Stwierdza się w nim przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego lub przeciw amfifizynie. Głównym objawem schorzenia są bolesne, mimowolne kurcze mięśni, głównie posturalnych i dosiebnych. Obserwowano również przemijające podwójne widzenie, uszkodzenie nerwów odwodzących, opsoklonie, nieprawidłowe poziome i pionowe ruchy sakkadowe [86, 88]. Zespół ten opisywano u chorych na raka piersi, drobno-komórkowego raka płuca oraz grasiczaka.

Szczególnie rzadkim zjawiskiem są paranowotworowe zespoły parkinsonowskie. Tan i wsp. [89] opisali przypadek chorego z postępującym porażeniem nadjądrowym, objawami pozapiramidowymi i gałkoruchowymi w przebiegu chłoniaka. W tym przypadku stwierdzano także niemożność spojlerania ku górze oraz opóźnioną inicjację ruchów sakkadowych przy zachowanej ich prędkości.

Zespół opsoklonii–mioklonii

Charakterystycznym objawem zespołu opsoklonii–mioklonii (*opsoclonus–myoclonus syndrome*) są szybkie, nieregularne ruchy gałek ocznych, tułowia i kończyn oraz niezborność — tak zwany zespół tańczących oczu i stóp. Opsoklonie to stałe, mimowolne, chaotyczne, sakkadowe ruchy gałek ocznych widoczne przy spoglądaniu w każdym kierunku [90]. Charakteryzują się nieregularną amplitudą (zwykle wysoką) i częstotliwością oraz brakiem przerwy międzysakkadowej [91]. Ruchy te utrzymują się w czasie snu, a nasilają po zamknięciu oczu.

Opsoklonie mogą być objawem różnych chorób OUN, w tym encefalopatii metabolicznych lub toksycznych oraz infekcji wirusowych. W przypadkach o nieznannej etiologii są określane jako „opsoklonie idiopatyczne”. Zespół opsoklonii–mioklonii może mieć postać idiopatyczną, która u osób dorosłych występuje w ponad 50% przypadków. Forma ta ulega poprawie po kilku tygodniach lub miesiącach od zachorowania. Postać objawowa najczęściej ma podłożo paranowotworowe, rzadziej jest następstwem udaru mózgu (w obszarze wzgórza lub mostu), stwardnienia rozsianego, zatrucia (amitryptyliną, haloperidolem, talem, litem) lub sarkoidozy [91].

U dzieci zespół opsoklonii–mioklonii ma podłoże zapalne lub wiąże się z guzami cewy nerwowej, najczęściej niedojrzałym nerwiakiem (*neuroblastoma*) zlokalizowanym w śródpiersiu lub jamie brzusznej [92, 93].

Paranowotworowy zespół opsoklonii–mioklonii w 2/3 przypadków poprzedza o kilka miesięcy, a nawet lat moment rozpoznania choroby nowotworowej. Rozwijają się zwykle u chorych powyżej 50. roku życia w przebiegu raka piersi lub drobnokomórkowego raka płuca, choć opisywano go również w innych typach nowotworu — w raku niedrobnokomórkowym płuca, żołądka, nerki, tarczycy, trzustki, narządu rodowego, grasicy, pęcherzyka żółciowego, w ziarnicy, czerniaku, chrzestniakomięśnaku oraz nerwiakówłókniamięśnaku [90, 91, 94–106]. Mimo podejrzanego podłoża immunologicznego schorzenia u większości pacjentów nie stwierdza się obecności autoprzeciwciał; jedynie u niektórych, zwykle w przypadku występowania raka piersi, wykazano obecność przeciwciał anti-Ri, a w pojedynczych przypadkach innych typów nowotworu — przeciwciała anti-Hu lub przeciw amfifizynie [90, 107, 108]. U 11 spośród 22 chorych z procesem nowotworowym (głównie rakiem piersi) i przeciwciałami anti-Ri obserwowano opsoklonie, u 8 — oczopląs, u 5 — zaburzenia skojarzonego spożerania, u 4 — uszkodzenie nerwu odwodzącego i bloczkowego, a u kolejnych 5 — inne zaburzenia gałkoruchowe [81].

Początek choroby jest zwykle podostry lub ostry [103]. Opsoklonie zawsze wiążą się z miokloniami, głównie mięśni osiowych, rzadko przepony, podniebienia lub krtani. Niekiedy współwystępują zaburzenia świadomości (pobudzenie, majaczenie, stupor) oraz objawy mózdkowe [97]. Przebieg schorzenia może być zmienny. Objawy mogą słabnąć lub się nasilać niezależnie od leczenia choroby nowotworowej. Może wystąpić poprawa spontaniczna lub związana z efektywnym leczeniem choroby nowotworowej [86, 91, 109]. Immunoterapia, głównie podawane dożylnie immunoglobuliny lub kortykosteroidy, wydają się przyspieszać poprawę [90].

Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Miastenia (MG, *myasthenia gravis*) oraz zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) są autoimmunologicznymi chorobami złącza nerwowo-mięśniowego. Główna reakcja układu odpornościowego w MG jest skierowana przeciwko postsynaptycznym receptorom dla acetylocholino (AChR, *acetylcholine*

receptor). Przeciwciała anti-AChR stwierdza się w 80–90% przypadków uogólnionej postaci MG (chorzy seropozytywni) [110]. U części tak zwanych seronegatywnych chorych (bez przeciwciał anti-AChR) są obecne przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśnia (*MuSK, muscle-specific kinase*). W wielu przypadkach wykazano również obecność przeciwciał przeciwko innym antygenom komórek mięśniowych.

Produkowane w LEMS przeciwciała oddziałują na presynaptyczne, napięciowo zależne kanały wapniowe (VGCC, *voltage-gated calcium channel*), powodując blok napływu jonów wapnia do komórki, upośledzenie uwalniania acetylocholino w zakończeniach motoneuronów oraz odpowiednich komórek autonomicznych. W ponad 85% przypadków są skierowane przeciw VGCC typu P/Q, w około 30–50% — typu N, jeszcze rzadziej — typu L. Dysautonomia, należąca do obrazu LEMS, jest prawdopodobnie związana z N-typem przeciwciał anti-VGCC [111]. Dodatkowo u części pacjentów wykazano obecność przeciwciał przeciw białku pęcherzyka synaptycznego — synaptotagminie.

W około 10–15% przypadków MG wiąże się z grasiczakiem, zwykle z jego wysoko zróżnicowaną postacią o małej złośliwości. Wyjątkowo rzadko rozwija się u chorych na raka płuca, nerki, trzustki lub ziarnicę [112–115]. Paranowotworowe podłoże LEMS stwierdza się w około 60–70% przypadków, najczęściej w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc, rzadziej — raka gruczołu krokowego, żołądka, jelita grubego lub piersi, ponadto w nowotworach układu limforetikularnego (białaczką, chłoniak) lub w nerwiaku zwojowym [116]. Choroba zwykle wyprzedza objawy procesu nowotworowego.

Miastenia i zespół miasteniczny charakteryzują się nużliwością i osłabieniem mięśni. Często pierwszymi objawami MG są podwójne widzenie, objawy gałkoruchowe i opadanie powiek (jedno- lub obustronnie) [110, 117]. W przypadku współistnienia osłabienia mięśni mimicznych twarzy, upośledzone jest zamykanie i zaciskanie oczu (osłabienie mięśnia okrężnego oka). Ograniczenie objawów wyłącznie do mięśni gałkoruchowych określa się mianem „miasteniei ocznej”. W tej izolowanej postaci choroby nie znajdowano przeciwciał anti-MuSK. Niekiedy miastenia oczna może być wstępną fazą choroby, która po 2–3 latach ulega uogólnieniu, zajmując kolejne mięśnie poprzeczne prążkowane [117].

Objawy gałkoruchowe w LEMS występują w ponad 50% przypadków. W zespole tym dodatkowo są również obecne objawy uszkodzenia układu

autonomicznego — między innymi upośledzenie wydzielania łez oraz zaburzenia reakcji źrenic na światło [40].

Paranowotworowe neuropatie obwodowe

Objawy oczne mogą się rozwinąć w przebiegu paranowotworowych neuropatii, zarówno aksonalnych, jak i demielinizacyjnych, ruchowych, mieszanych, a nawet czuciowych [118–120]. Neuropatie te mogą stanowić zespół izolowany, niekiedy przybierając postać podostrego zapalenia wielokorzeniowo-nerwowego, przypominającego zespół Guillaina-Barrégo. Mogą również współistnieć z objawami ośrodkowego deficytu neurologicznego. Najczęściej objawiają się upośledzeniem ruchomości gałek ocznych i dwojeniem. W neuropatiach autonomicznych — obok przewlekłej, rzekomej niedrożności jelit, niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń czynności zwieraczy i regulacji pracy serca — obserwowano jedno- lub obustronne zaburzenia reakcji źrenic na światło w postaci zespołu Adiego (*Adie's syndrome*) [121, 122]. Zmniejszenie wydzielania gruczołów łzowych było powodem tak zwanego zespołu suchego oka [123]. Objawy oczne w przebiegu neuropatii paranowotworowych towarzyszyły nowotworom układu limforetikularnego, płuc, jądra lub czerniakowi. W niektórych z tych przypadków stwierdzano przeciwciała anty-GQ1b, anty-Hu, anty-CV2/CRMP5.

Podsumowanie

Objawy oczne w przebiegu choroby nowotworowej, toczonej się poza układem nerwowym i gałką oczną, nie są patognomiczne i mogą naśladować różne schorzenia pierwotnie okulistyckie lub neurologiczne. Znajomość obrazu klinicznego tych rzadkich zespołów paranowotworowych umożliwia ustalenie prawidłowego rozpoznania, podjęcie ukierunkowanej diagnostyki i leczenia onkologicznego oraz wczesne wdrożenie terapii immunomodulującej, która daje szansę na poprawę lub zahamowanie postępu zaburzeń okulistyckich i/lub neurologicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Hildebrand J., Van Nechel C., Zanen A. Neuro-ophthalmological paraneoplastic syndromes: a review. *Neuro-Ophthalmol.* 2001; 26: 67–78.
- Michalak S., Kozubski W. Neurologiczne zespoły paranowotworowe. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 26–31.
- Neumann H., Medana I.M., Bauer J., Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 313–319.
- Kobayashi M., Ikezoe T., Uemura Y i wsp. Establishment of a novel small cell lung carcinoma cell line with specific recoverin expression from a patient with cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer* 2007; 56: 319–326.
- Thirkill C.E. Immune-mediated paraneoplasia. *Br. J. Biomed. Sci.* 2006; 63: 185–195.
- Thirkill C.E., Fitzgerald P., Sergott R.C., Roth A.M., Tyler N.K., Keltner J.L. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1589–1594.
- Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8: 410–414.
- Polans A.S., Witkowska D., Haley T.L., Amundson D., Baizer L., Adamus G. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92: 9176–9180.
- Matthew L.A., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 36–44.
- Ling C.P.W., Pavesio C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2003; 14: 426–432.
- Sawyer R.A., Selhorst J.B., Zimmerman L.E., Hoyt W.F. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am. J. Ophthalmol.* 1976; 81: 606–613.
- Bidegain C., Rigalt J., Ribot E., Dorca J., Vayreda J. Small cell lung cancer and cancer-associated retinopathy. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41: 99–101.
- Brzecka A., Ejma M., Misiuk-Hojto M. Ocular manifestations of lung cancer. *Nowotwory* 2003; 53: 48–51.
- Campo E., Brunier M.N., Merino M.J. Small cell carcinoma of the endometrium with associated ocular paraneoplastic syndrome. *Cancer* 1992; 69: 2283–2288.
- Crofts J.W., Bachynski B.N., Odel J.G. Visual paraneoplastic syndrome associated with undifferentiated endometrial carcinoma. *Can. J. Ophthalmol.* 1988; 23: 128–132.
- Chan J.W. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48: 12–38.
- Ejma M., Misiuk-Hojto M., Gorczyca W.A. i wsp. Antibodies to 46-kDa retinal antigen in a patient with breast carcinoma and cancer-associated retinopathy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 110: 269–271.
- Ju W., Park I.A., Kim S.H., Lee S.E., Kim S.C. Small cell carcinoma of the uterine corpus manifesting with visual dysfunction. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 504–506.
- Matus G., Dicato M., Focan C. Cancer associated retinopathy (CAR). Two clinical cases and review of the literature. *Rev. Med. Liege* 2007; 62: 166–169.
- Misiuk-Hojto M., Ejma M., Gorczyca W.A. i wsp. Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007; 55: 261–265.
- Misiuk-Hojto M., Jurowska-Liput J., Gorczyca W. Cancer associated retinopathy. *Nowotwory* 2004; 54: 584–587.
- To K.W., Thirkill C.E., Jakobiec F.A., Lessell S., Berson E.L. Lymphoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 2149–2153.
- Peek R., Dijkstra B.G., Meek B., Kuijpers R.W. Autoantibodies to photoreceptor membrane proteins and outer plexiform layer in patients with cancer-associated retinopathy. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 128: 498–503.
- Sen H.N., Chan C.C., Caruso R.C., Fariss R.N., Nussenblatt R.B., Buggage R.R. Waldenström's macroglobulinemia-associated retinopathy. *Ophthalmology* 2004; 111: 535–539.
- Yamada G., Ohguro H., Aketa K. i wsp. Invasive thymoma with paraneoplastic retinopathy. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 717–719.
- Arnold A.C., Lee A.G. Systemic diseases and neuro-ophthalmology: annual update 2000 (part 1). *J. Neuroophthalmol.* 2001; 21: 46–61.
- Battaller L., Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic retinopathy and anti-recoverin antibodies. *Neurologia* 2002; 17: 156.
- Ohguro H., Maruyama I., Nakazawa M., Oohira A. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of patient with cancer-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134: 605–607.
- Subramanian L., Polans A.S. Cancer-related diseases of the eye: the role of calcium and calcium-binding proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 4: 1153–1165.
- Whitcup S.M., Vistica B.P., Milam A.H., Nussenblatt R.B., Gery I. Recoverin-associated retinopathy: a clinically and immunologically distinctive disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126: 230–237.
- Misiuk-Hojto M., Gorczyca W.A., Szymaniec S., Agopowicz K. Białka sygnałowe komórek receptorowych siatkówki w schorzeniach neurodegeneracyjnych. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13: 131–136.
- Witkowska D., Gorczyca W. Białka siatkówki wiążące wapń — ich funkcja i patologia. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1997; 51: 1–22.
- Adamus G. Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun. Rev.* 2003; 2: 63–68.
- Maeda A., Maeda T., Ohguro H., Palczewski K., Sato N. Vaccination with recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, induces autoimmune retinal dysfunction and tumor cell regression in mice. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 2300–2307.

35. Shiraga S., Adamus G. Mechanism of CAR syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway. *J. Neuroimmunol.* 2002; 132: 72–82.
36. Adamus G., Aptsiauri N., Guy J., Heckenlively J., Flannery J., Hargrave P.A. The occurrence serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 78: 120–129.
37. Savchenko M.S., Bazhin A.V., Shifrina O.N. i wsp. Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer* 2003; 41: 363–367.
38. Weleber R.G., Watzke R.C., Shults W.T. i wsp. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 780–794.
39. Adamus G., Karren L. Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. *J. Autoimmun.* 2009; 32: 133–139.
40. Bataller L., Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 3–8.
41. Ludwisiak-Orzeszko K., Sędrowicz E., Świtka-Bachnik E., Kęćik D. Retinopatie paraneoplastyczne — CAR i MAR. *Okulistyka* 2006; 4: 23–25.
42. Ohguro H., Yokoi Y., Ohguro I. i wsp. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137: 1117–1119.
43. Jacobson D.M., Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131: 806–808.
44. Jacobson D.M., Thirkill C.E., Tipping S.J. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 162–167.
45. Smużyńska M., Mrukwa-Kominek E., Wykrota H. Oczne objawy w neurologicznym zespole paraneoplastycznym. *Okulistyka* 2008; 2: 57–59.
46. Suzuki T., Obara Y., Sato Y., Saito G., Ichihara T., Uchiyama T. Cancer-associated retinopathy with presumed vasculitis. *J. Am. Ophthalmol.* 1996; 122: 125–127.
47. Khan N., Huang J.J., Foster C.S. Cancer associated retinopathy (CAR): an autoimmune-mediated paraneoplastic syndrome. *Semin. Ophthalmol.* 2006; 21: 135–141.
48. Mulak M., Pieniżek M., Misiuk-Hojło M. Elektrofizjologiczna diagnostyka zaburzeń widzenia w zespołach paranowotworowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 199–202.
49. Parc C.E., Azan E., Bonnel S., Sahel J.A., Kaplan J., Thirkill C.E. Cone dysfunction as a paraneoplastic syndrome associated with retinal antigens approximating 40 kDa. *Ophthalmic Genet.* 2006; 27: 57–61.
50. Jacobson D.M., Thirkill C.E. Paraneoplastic cone dysfunction: an unusual visual remote effect of cancer. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1580–1582.
51. Kobayashi M., Ikezoe T., Uemura Y., Ueno H., Taguchi H. *Lung Cancer* 2007; 57: 399–403.
52. Dot C., Guigay J., Adamus G. Anti- α -enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 746–747.
53. Pieniżek M. Okulistyczne manifestacje zespołów paranowotworowych. *Przegląd Okulistyczny* 2009; 1: 1–2.
54. Borkowski L.M., Grover S., Fishman G.A., Jampol L.M. Retinal findings in melanoma-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132: 273–275.
55. Bianciotto C.G., Shields C.L., Thirkill C.E., Materin M.A., Shields J.A. Paraneoplastic retinopathy with multiple detachments of the neurosensory retina and autoantibodies against interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) in cutaneous melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; doi:10.1136/bjo.2008.151480.
56. Potter M.J., Adamus G., Szabo S.M., Lee R., Mohaseb K., Behn D. Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134: 128–130.
57. Thirkill C.E. Cancer-induced, immune-mediated ocular degenerations. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2005; 13: 119–131.
58. Eksandh L., Adamus G., Mosgrove L., Andréasson S. Autoantibodies against bestrophin in a patient with vitelliform paraneoplastic retinopathy and a metastatic choroidal malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126: 432–435.
59. Ladewig G., Reinhold U., Thirkill C., Kerber A., Tilgen W., Pföhler C. Incidence of antiretinal antibodies in melanoma: screening of 77 serum samples from 51 patients with American Joint Committee on Cancer stage I to IV. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 931–938.
60. Pföhler C., Preuss K.D., Tilgen W. i wsp. Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int. J. Cancer* 2006; 120: 788–795.
61. Gittinger J.W. Jr, Smith T.W. Cutaneous melanoma-associated paraneoplastic retinopathy: histopathologic observations. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 612–614.
62. Kim L.S., Alexander K.R., Fishman G.A. Spontaneous improvement of rod system function in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Retin. Cases Brief Rep.* 2008; 2: 166–171.
63. Malik S., Furlan A.J., Sweeney P.J., Kosmorsky G.S., Wong M. Optic neuropathy: a rare paraneoplastic syndrome. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1992; 12: 137–141.
64. Cross S.A., Salomao D.R., Parisi J.E. i wsp. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 38–50.
65. Hoh S.T., Teh M., Chew S.J. Paraneoplastic optic neuropathy in nasopharyngeal carcinoma—report of a case. *Singapore Med. J.* 1991; 32: 170–173.
66. Thirkill C.E. Lung cancer-induced blindness. *Lung Cancer* 1996; 14: 253–264.
67. Kennedy M.J., Eustace P., O’Brian D.S., Daly P.A. Paraneoplastic papilloedema in neuroblastoma. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63: 873–876.
68. Yu Z., Kryzer T.J., Griesmann G.E., Kim K., Benarroch E.E., Lennon V.A. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 146–154.
69. Saito W., Kase S., Yoshida K. i wsp. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140: 942–945.
70. Sędrowicz E., Paćkowska M.A., Dróbecka-Brydak E., Skórska I. Obuczna rozsziana proliferacja melanocytów błony naczyniowej — opis przypadku. *Okulistyka* 2006; 4: 48–51.
71. Mooy C.M., de Jong P.T., Strous C. Proliferative activity in bilateral paraneoplastic melanocytic proliferation and bilateral uveal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78: 483–484.
72. O’Neal K.D., Butnor K.J., Perkinson K.R., Proia A.D. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma: a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome. *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48: 613–625.
73. Cohen A.B., Zupa-Fernandez A., Dalmau J., Galetta S.L. Unusual neuro-ophthalmologic findings in a patient with anti-Yo-associated cerebellar degeneration. *J. Neurol. Sci.* 2004; 225: 153–155.
74. Peterson K., Rosenblum M.K., Kotanides H., Posner J.B. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42: 1931–1937.
75. Bataller L., Wade D.F., Fuller G.N., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Cerebellar degeneration and autoimmunity to zinc-finger proteins of the cerebellum. *Neurology* 2002; 59: 1985–1987.
76. Bernal F., Shams’ili S., Rojas I. i wsp. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin’s disease. *Neurology* 2003; 60: 230–234.
77. Mason W.P., Graus F., Lang B. i wsp. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279–1300.
78. Berger J.R., Bensalem M., Dalmau J. A brainstem paraneoplastic syndrome associated with prostate cancer. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 934–935.
79. Saiz A., Bruna J., Stourac P. i wsp. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 404–407.
80. Vigliani M.C., Novero D., Cerrato P. i wsp. Double step paraneoplastic brainstem encephalitis: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 693–695.
81. Sutton I.J., Barnett M.H., Watson J.D., Ell J.J., Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J. Neurol.* 2002; 249: 1597–1598.
82. Baloh R.W., DeRossett S.E., Cloughesy T.F. i wsp. Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. *Neurology* 1993; 43: 2591–2596.
83. Honnorat J., Antoine J.C., Derrington E., Aguera M., Belin M.F. 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: 270–278.
84. Honnorat J., Cartalat-Carel S., Ricard D. i wsp. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 412–416.
85. Monstad S.E., Nøstbakken J.K., Vedeler C.A. CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 241–242.
86. Dropcho E.J. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 659–667.
87. Wessig C., Klein R., Schneider M.F., Toyka K.V., Naumann M., Sommer C. Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003; 61: 195–198.
88. Thomas S., Critchley P., Lawden M. i wsp. Stiff person syndrome with eye movement abnormality, myasthenia gravis, and thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 141–142.
89. Tan J., Goh B., Tambyah P., Wilder-Smith E. Paraneoplastic progressive supranuclear palsy syndrome in a patient with B-cell lymphoma. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 187–191.
90. Bataller L., Graus F., Saiz A., Vilchez J.J. Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437–443.

91. Borg M. Symptomatic myoclonus. *Neurophysiol. Clin.* 2006; 36: 309–318.
92. Mitchell W.G., Davalos-Gonzalez Y., Brumm V.L. i wsp. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86–98.
93. Stefanowicz J., Iżycka-Swieszewska E., Drożyńska E. i wsp. Neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome — clinical and pathological characteristics. *Folia Neuropathol.* 2008; 46: 176–185.
94. Aggarwal A., Williams D. Opsoclonus as a paraneoplastic manifestation of pancreatic carcinoma. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 687–688.
95. Bellur S.N. Opsoclonus: its clinical value. *Neurology* 1975; 25: 502–507.
96. Berger J.R., Mehari E. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus secondary to malignant melanoma. *J. Neurooncol.* 1999; 41: 43–45.
97. Caviness J.N., Forsyth P.A., Layton D.D., McPhee T.J. The movement disorder of adult opsoclonus. *Mov. Disord.* 1995; 10: 22–27.
98. Corcia P., De Toffol B., Hommet C., Saudeau D., Autret A. Paraneoplastic opsoclonus associated with cancer of the gall bladder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 293.
99. Dropcho E., Payne R. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus. Association with medullary thyroid carcinoma and review of the literature. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 410–415.
100. Hauspy J., Nevin A., Harley I. i wsp. Paraneoplastic syndrome in vaginal melanoma: a case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1159–1163.
101. Kay C.L., Davies-Jones G.A., Singal R., Winfield D.A. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus in Hodgkin's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 831–832.
102. Kearsley J.H., Johnson P., Halmagyi G.M. Paraneoplastic cerebellar disease. Remission with excision of the primary tumor. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 1208–1210.
103. Kumar A., Lajara-Nanson W.A., Neilson R.W. Jr. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus syndrome: initial presentation of non-Hodgkins lymphoma. *J. Neurooncol.* 2005; 73: 43–45.
104. Mitoma H., Orimo S., Sodeyama N., Tamaki M. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus syndrome and neurofibrosarcoma. *Eur. Neurol.* 1996; 36: 322.
105. Scholz J., Vieregge P., Ruff C. Paraneoplastic opsoclonus–myoclonus syndrome in metastatic ovarian carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 763–764.
106. Schwartz M., Sharf B., Zidan J. Opsoclonus as a presenting symptom in thymic carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 534.
107. Hersh B., Dalmau J., Dangond F., Gultekin S., Geller E., Wen P.Y. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994; 44: 1754–1755.
108. Luque F.A., Furneaux H.M., Ferziger R. i wsp. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 241–251.
109. Averbuch-Heller L., Remler B. Opsoclonus. *Semin. Neurol.* 1996; 16: 21–26.
110. Emeryk-Szajewska B. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: Lose J., Selmaj K. (red.). *Neuroimmunologia kliniczna*. Czelej, Lublin 2007: 135–161.
111. Waterman S.A., Lang B., Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 147–156.
112. Leavitt J.A. Myasthenia gravis with a paraneoplastic marker. *J. Neuroophthalmol.* 2000; 20: 102–105.
113. Patti R., Natalè E., Maringhini A. Pancreatic cancer in a patient with myasthenia gravis. *Dig. Dis. Sci.* 2004; 49: 990–991.
114. Torgerson E.L., Khalili R., Dobkin B.H., Reiter R.E. Myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome associated with renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1999; 162: 154.
115. Chawla J., Ramirez Zamora A., Morales-Vidal S. Paraneoplastic myasthenia gravis and multifocal motor neuropathy with lung cancer. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120: e118–e119.
116. de Buys Roessingh A.S., Lorient M.H., Wiesenauer C., Lallier M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome revealing an abdominal neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44: E5–E7.
117. Luchanok U., Kaminski H.J. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 8–15.
118. Kloos L., Sillevs Smitt P., Ang C.W., Kruit W., Stoter G. Paraneoplastic ophthalmoplegia and subacute motor axonal neuropathy associated with anti-GQ1b antibodies in a patient with malignant melanoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 507–509.
119. Müller N.G., Prass K., Zschenderlein R. Anti-Hu antibodies, sensory neuropathy, and Holmes-Adie syndrome in a patient with seminoma. *Neurology* 2005; 64: 164–165.
120. Fujimoto S., Kumamoto T., Ito T., Sannomiya K., Inuzuka T., Tsuda T. A clinicopathological study of a patient with anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuronopathy with multiple cranial nerve palsies. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 104: 98–102.
121. Campellone J.V., Hageboutros A. Adie's pupils in paraneoplastic ganglionopathy with ANNA-1. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 712–714.
122. Wabbels B.K., Elflein H., Lorenz B., Kolling G. Bilateral tonic pupils with evidence of anti-hu antibodies as a paraneoplastic manifestation of small cell lung cancer. *Ophthalmologica* 2004; 218: 141–143.
123. Lorusso L., Hart I.K., Ferrari D., Ngonga G.K., Gasparetto C., Ricevuti G. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6: 162–168.