

Neurologiczne zespoły paranowotworowe

Sławomir Michalak¹, Wojciech Kozubski²

¹Zakład Neurochemii Klinicznej Katedry Neurologii

²Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Neurologiczne zespoły paranowotworowe definiuje się jako zaburzenia układu nerwowego niespowodowane przerzutami lub miejscowym bezpośrednim działaniem guza, pojawiające się u chorych na nowotwór. Do klasycznych objawów neurologicznych zespołów paranowotworowych zalicza się: zapalenie układu limbicznego, podostre zwyrodnienie mózdzku, opsoklonie/mioklonie, podostrą neuropatię czuciową, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona oraz zapalenie skórno-mięśniowe. Kryteria diagnostyczne, prowadzące do pewnego rozpoznania neurologicznych zespołów paranowotworowych, poza stwierdzeniem klinicznych objawów klasycznego zespołu, obejmują wykrycie dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych. Do grupy tych przeciwciał zalicza się: anty-Hu, anty-Yo, anty-CV2, anty-Ri, anty-Ma2 oraz anty-amfizynę. Neurologiczne zespoły paranowotworowe wymagają diagnostyki różnicowej z zespołami mózdkowymi, neuropatią i zespołem miastenicznym o innym podłożu. Istotne jest, że objawy tego typu zespołów wyprzedzają rozpoznanie pierwotnego nowotworu o kilka miesięcy, a nawet lat.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (1), 26–31

Słowa kluczowe: neurologiczne zespoły paranowotworowe, przeciwciała onkoneuronalne, kryteria diagnostyczne

Wprowadzenie

Zaburzenia czynności ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego oraz złącza nerwowo-mięśniowego niebędące następstwem przerzutów ani efektem bezpośredniego wpływu (naciek, ucisk) rozwijającego się nowotworu na jego struktury [1] definiuje się jako neurologiczne zespoły paranowotworowe. Znaczenie kliniczne tych zespołów wiąże się z koniecznością ich uwzględniania w diagnostyce różnicowej zespołów mózdkowych, neuropatii, zespołu miastenicznego i chorób mięśni szkieletowych. Ponadto, stwierdzenie objawów neurologicznego zespołu paranowotworowego, wyprzedzających rozpoznanie pierwotnego nowotworu o miesiące, a nawet lata, ma istotne znaczenie kliniczne.

Wyniki badań nad częstością neurologicznych zespołów paranowotworowych są rozbieżne i zależą od rodzaju badanej populacji. Dotyczą one 1% wszystkich chorych na nowotwór [2], choć w niektórych przypadkach mogą wynosić 10% [3], a nawet 15% [4]. Poszczególne postaci kliniczne neurologicznych zespołów paranowotworowych różnią się w zakresie częstości. Neuromiopatię nowotworową zdiagnozowano u 7,5% chorych z *London Hospital* [5], zespół miasteniczny Lamberta-Eatona — u 3% chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca [6], miastenię — u 15% osób z grasiczakiem [7], a demielinizacyjną obwodową polineuropatię — u aż 50% chorych z osteosklerotyczną postacią szpiczaka [8].

Neurologiczne zespoły paranowotworowe rozwijają się zwykle u osób w wieku średnim. W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii [9]

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: wkozubski@am.poznan.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 1, 26–31
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica

i Polsce [10] wykazano ich częstsze występowanie u kobiet, natomiast w badaniu francusko-hiszpańskim [11] przeważali mężczyźni.

Współcześnie akceptowana hipoteza rozwoju neurologicznych zespołów paranowotworowych jest oparta na mechanizmach immunologicznych, obserwowanych w badaniach neuropatologicznych wykazujących okołonaczyniowe nacieki limfocytarne [12]. Identyfikacja przeciwciał onkoneuronalnych stworzyła podstawy diagnostyki laboratoryjnej neurologicznych zespołów paranowotworowych. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badań doświadczalnych oraz klinicznych sugerują możliwość udziału zaburzeń metabolicznych [13, 14], czynników toksycznych lub wirusów w rozwoju tych zespołów [15].

Wspomniana hipoteza zakłada pobudzenie układu immunologicznego przez antygeny onkoneuronalne występujące w komórkach nowotworowych. W warunkach fizjologicznych ulegają one ekspresji jedynie w obrębie układu nerwowego i nie są dostępne dla układu immunologicznego. Dopiero ich ektopowe występowanie uaktywnia reakcję immunologiczną. Zwiększenie przepuszczalności bariery krew–mózg pod wpływem wydzielanych cytokin umożliwia penetrację układu nerwowego przez kompetentne komórki immunologiczne. Antygeny onkoneuronalne występujące w pęcherzykach synaptycznych są cytoplazmatycznymi białkami zaangażowanymi w transdukcję sygnałów, specyficznymi dla neuronów białkami wiążącymi RNA i elementami złącza nerwowo-mięśniowego [16]. W patologii neurologicznych zespołów paranowotworowych istotną rolę pełnią cytotoksyczne limfocyty T, których obecność stwierdzano w naciekach komórkowych w układzie nerwowym pacjentów [17]. Ich udział w rozwoju paranowotworowej neurodegeneracji jest większy niż przeciwciał onkoneuronalnych, których występowanie stanowi raczej zjawisko towarzyszące, związane z rozwijającym się nowotworem, a nie przyczynę neurologicznych zespołów paranowotworowych.

Neurologiczne zespoły paranowotworowe — cechy kliniczne, postępowanie

Kryteria diagnostyczne neurologicznych zespołów paranowotworowych opublikowano w 2004 roku w wyniku prac europejskiej grupy ekspertów [18]. Powyższe zalecenia diagnostyczne wiązały się z wprowadzeniem nowych pojęć:

- klasycznego neurologicznego zespołu paranowotworowego (*classical paraneoplastic neurological syndrome*);

- dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych (*well characterised onconeural antibodies*).

Klasyczne neurologiczne zespoły paranowotworowe obejmują zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie układu limbicznego, podostre zwyrodnienie mózdzku, opsoklonie/mioklonie, podostrą neuropatię czuciową, przewlekłą żołądkowo-jelitową niedrożność rzekomą, zespół Lamberta-Eatona oraz zapalenie skórno-mięśniowe. Natomiast do grupy dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych zaliczono: anty-Hu, anty-Yo, anty-CV2, anty-Ri, anty-Ma2 oraz anty-amfifizynę.

Grupa ekspertów określiła ponadto kryteria pewnego i możliwego rozpoznania neurologicznych zespołów paranowotworowych [18].

Rozpoznanie pewne jest możliwe, gdy:

- typowy dla zespołów paranowotworowych (klasyczny) zespół neurologiczny i nowotwór rozpoznano w ciągu 5 lat;
- nietypowy zespół neurologiczny wycofuje się lub stan pacjenta poprawia się w wyniku leczenia nowotworu bez jednoczesnego zastosowania immunoterapii, z wykluczeniem podejrzenia samoistnej remisji guza;
- określono (lub nie) obecność przeciwciał onkoneuronalnych w nietypowym zespole neurologicznym i rozpoznano nowotwór w ciągu 5 lat;
- dokładnie określono przeciwciała onkoneuronalne (anty-Hu, anty-Yo, anty-CV2, anty-Ri, anty-Ma i anty-amfifizyna) dla zespołu neurologicznego (typowy lub nietypowy), z obecnością nowotworu, ale bez niej.

Rozpoznanie jest możliwe w przypadkach, gdy:

- występuje typowy zespół neurologiczny bez rozpoznanej obecności nowotworu i przeciwciał onkoneuronalnych, ale obciążony wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu;
- stwierdzi się zespół neurologiczny (typowy lub nietypowy) z częściowo scharakteryzowanymi przeciwciałami onkoneuronalnymi i bez nowotworu;
- nietypowy zespół neurologiczny bez obecności przeciwciał i nowotwór rozpoznano w ciągu 2 lat [18].

Podstawą diagnostyki laboratoryjnej neurologicznych zespołów paranowotworowych jest oznaczenie obecności przeciwciał onkoneuronalnych. Zalecanym standardem postępowania w tym zakresie [19] jest zastosowanie metody pośredniej immunofluorescencji jako metody przesiewowej oraz techniki *Western blotting* jako metody potwierdzającej w przypadkach stwierdzenia reakcji dodatniej.

Dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne scharakteryzowano pod względem ich związku z neurologicznymi zespołami paranowotworowymi oraz podstawową chorobą nowotworową.

Przeciwciała anti-Hu

W immunofluorescencji pośredniej przeciwciała anti-Hu (ANNA-1, *anti-neuronal nuclear antibody 1*) reagują z jądrami neuronów, natomiast w badaniu *Western blotting* wiążą białka o masie 35–40 kDa. Zwykle ich obecność stwierdza się u chorych z czuciową neuropatią, zapaleniem układu limbicznego lub paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku. Najczęściej towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuca, nerwiakowi zarodkowemu, rzadziej — niedrobnokomórkowemu rakowi płuca, rakowi gruczołu krokowego lub nasieniakowi [19].

Przeciwciała anti-Yo

Przeciwciała anti-Yo (PCA-1, *anti-Purkinje cell antibody 1*) są odpowiedzialne za gruboziarnistą reakcję z cytoplazmą komórek Purkiniego [19] i reagują z aksonami oraz dendrytami w immunofluorescencji pośredniej, a w przypadku użycia techniki *Western blotting* — z białkami o masie 34 kDa i 62 kDa wyizolowanymi z komórek Purkiniego. Ich obecność stwierdza się u chorych z paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku oraz w przebiegu raka jajnika i raka sutka [18].

Przeciwciała anti-CV2

Przeciwciała anti-CV2 (anty-CRMP5, *collapsin response-mediated protein 5*) reagują z białkiem o masie 66 kDa związanym z rozwojem układu nerwowego i występującym w mózgach szczurzych noworodków. Przeciwciała anti-CV2 są wykrywane u chorych z paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku, zapaleniem układu limbicznego, zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego oraz z zespołem Lamberta-Eatona. Zwykle towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuca, grasiczakowi i mięsakowi macicy [20].

Przeciwciała anti-Ri

W badaniu immunofluorescencji pośredniej przeciwciała anti-Ri (ANNA-2, *anti-neuronal nuclear antibody 2*) są odpowiedzialne za reakcję z jądrami neuronów ośrodkowego układu nerwowego, natomiast w przypadku użycia techniki *Western blotting* reagują z białkami o masie 55 kDa i 80 kDa [19]. Ich obecność stwierdza się w zespole opso-klonie/mioklonie i paranowotworowym zwyrodnie-

niu mózdzku [19]. Towarzyszą rakowi piersi i drobnokomórkowemu rakowi płuca [19].

Przeciwciała anti-Ma/anti-Ta

Reagują z białkami jądra komórkowego neuronów (Ma2/Ta o masie 41,5 kDa lub Ma1 — 40 kDa). Występują u chorych z zapaleniem mózgu i pnia mózgu w przebiegu raka jąder.

Przeciwciała anti-amfizyna

W przypadku zastosowania metody immunofluorescencji pośredniej i techniki *Western blotting* przeciwciała anti-amfizyna reagują z białkiem o masie 128 kDa zlokalizowanym w pęcherzykach synaptycznych. Są wykrywane u chorych z zespołem sztywnego człowieka. Przeciwciała te towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuca i rakowi jajnika.

Stwierdzenie objawów klasycznego neurologicznego zespołu paranowotworowego stanowi podstawę pewnego rozpoznania. Kliniczne cechy najważniejszych klasycznych zespołów przedstawiono poniżej.

Zapalenie układu limbicznego

Objawy zapalenia układu limbicznego, zwykle o 3–5 miesięcy poprzedzające rozpoznanie pierwotnego nowotworu, obejmują:

- zaburzenia pamięci krótkoterminowej lub amnezję;
- dezorientację;
- psychozę (omamy wzrokowe i słuchowe);
- obniżenie nastroju lub depresję;
- uogólnione lub częściowe napady padaczkowe (ok. 50% chorych).

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczny pleocytozę z przewagą limfocytów. Wynik badania metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jest zazwyczaj prawidłowy, natomiast w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu w przyśrodkowych partiach płata skroniowego stwierdza się obszary hiperintensywne w sekwencji T2. Do najczęściej wykrywanych przeciwciał onkoneuronalnych należą:

- anti-Hu;
- anti-Ma2;
- anti-CV2.

W diagnostyce różnicowej zapalenia układu limbicznego trzeba również uwzględnić jego nieparanowotworową etiologię. W tej grupie chorych stwierdza się obecność przeciwciała przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem (anty-VGKC, *anti-voltage-gated potassium channel*).

U 45% chorych z zapaleniem układu limbicznego stwierdza się czynność napadową w elektroencefalografii.

U ponad połowy pacjentów z zapaleniem układu limbicznego rozpoznaje się pierwotny nowotwór. W grupie tej stwierdza się:

- drobnokomórkowego raka płuca (40%);
- nowotwory jąder (20%);
- raka sutka (8%);
- ziarnicę złośliwą;
- grasiczaka;
- potworniaka.

Postępowanie z chorymi z zapaleniem układu limbicznego obejmuje przede wszystkim terapia pierwotnego nowotworu. Jak dotąd, brakuje jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia immunomodulującego, jednak opisywano stosowanie dożylnie immunoglobulin, plazmaferezy i steroidów. Natomiast w leczeniu objawowym podawano leki przeciwpadaczkowe i neuroleptyczne.

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku

Objawy kliniczne paranowotworowego zwyrodnienia mózdzku rozwijają się zwykle podostro, choć ich początek może być również nagły. Obejmują: ataksję tułowia, chodu i symetryczną ataksję kończyn, oczopląs, nudności, zawroty głowy i dyzartrię, a czasem także podwójne widzenie.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje pleocytozę, podwyższone stężenie białka, a u 60% chorych — obecność prążków oligoklonalnych. Tomografia MR w początkowym stadium choroby nie uwidacznia nieprawidłowości, ponieważ cechy zaniku mózdzku pojawiają się w późniejszych stadiach schorzenia. Zatem, neuroobrazowanie ma znaczenie przede wszystkim w diagnostyce różnicowej zespołu mózdzkowego.

U chorych z paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku zidentyfikowano następujące przeciwciała onkoneuronalne:

- anty-Yo — towarzyszące rakowi jajnika i sutka;
- anty-Hu — u chorych z nowotworem płuc;
- anty-CV2/CRMP5 — u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca [20];
- anty-Tr — u chorych z ziarnicą złośliwą;
- anty-Ri — u pacjentów z rakiem sutka, nowotworami dróg rodných, płuc i pęcherza moczowego;
- anty-mGluR1 — u chorych z ziarnicą złośliwą.

Rozpoznanie zespołu mózdzkowego u osoby powyżej 45. roku życia, po wcześniejszym wykluczeniu ataksji rdzeniowo-mózdzkowej, powinno nasuwać podejrzenie paranowotworowego zwyrod-

nienia mózdzku. Identyfikacja i leczenie pierwotnego ogniska nowotworowego ma podstawowe znaczenie w postępowaniu z chorym. Należy jednak mieć świadomość utrzymywania się objawów zespołu mózdzkowego mimo stosowanego leczenia. Przyczyny braku klinicznej skuteczności postępowania wynikają z rozlanego zaniku komórek Purkinjego, który obserwuje się w badaniu neuropatologicznym chorych z paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku.

Leczenie immunomodulacyjne z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin, steroidów lub plazmaferezy zwykle nie jest skuteczne, chociaż opisywano przypadki poprawy klinicznej u części pacjentów. Natomiast leczenie objawowe ataksji mózdzkowej w przebiegu paranowotworowego zwyrodnienia mózdzku obejmuje rehabilitację z udziałem logopedów w przypadkach z dyzartrią i zaburzeniami połykania oraz stosowanie propranololu i klonazepamu.

Podostra neuropatia czuciowa

Rozwój objawów podostrej neuropatii czuciowej ma zwykle przebieg podostry i o ponad 4 miesiące wyprzedza rozpoznanie pierwotnego nowotworu.

U chorych stwierdza się:

- wieloogniskowe lub asymetryczne zaburzenia czucia;
- zmiany w obrębie kończyn górnych, czasem także twarzy i tułowia;
- zaburzenia chodu, pseudoatetozę;
- względne zachowanie siły mięśniowej, u części chorych — obniżenie napięcia mięśniowego i zanik mięśni;
- zaburzenia autonomiczne — często niedrożność rzekomą jelit.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczną pleocytozę, wzrost miana IgG i obecność prążków oligoklonalnych. Najczęściej wykrywane przeciwciała onkoneuronalne u chorych cierpiących na podostrą neuropatię czuciową to anty-Hu i anty-amfifizyna.

W elektromiografii (EMG, *elektromyography*) zazwyczaj stwierdza się obniżenie lub brak potencjałów czynnościowych we włóknach czuciowych, a w zaawansowanych stadiach choroby — również zajęcie włókien ruchowych.

Nowotwory, w których przebiegu występuje podostra neuropatia czuciowa, obejmują:

- drobnokomórkowego raka płuca (70–90% przypadków);
- raka piersi;
- raka jajników;
- chłoniaka.

Postępowanie w przypadku podostrej neuropatii czuciowej polega na wykryciu i leczeniu pierwotnego nowotworu. Leczenie immunosupresyjne bywa skuteczne w pojedynczych przypadkach, głównie u chorych z przeciwciałami anti-Hu, co wskazuje również na rokownicze znaczenie przeciwciał onkoneuronalnych. Natomiast leczenie immunomodulujące (dożylne immunoglobuliny, plazmafereza, steroidy stosowane w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem) nie wykazało skuteczności klinicznej. Postępowanie objawowe obejmuje przede wszystkim leczenie bólu neuropatycznego i zaburzeń autonomicznych, na przykład podciśnienia ortostatycznego.

Zespół opsoklonie/mioklonie

Paranowotworowy zespół opsoklonie/mioklonie występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Jego objawy obejmują:

- zaburzenia gałkoruchowe polegające na arytmicznych, skojarzonych drganiach gałek ocznych we wszystkich kierunkach, nieustępujących w ciemności ani po zamknięciu oczu;
- uogólnione lub ogniskowe mioklonie;
- ataksję chodu.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się podwyższone stężenie białka i pleocytozę. Neuroobrazowanie zwykle nie uwidacznia odchyleń, jednak u części chorych w badaniu MRI występują zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 zlokalizowane w pniu mózgu.

U chorych ze stwierdzonym zespołem opsoklonie/mioklonie zaobserwowano obecność następujących przeciwciał onkoneuronalnych:

- anti-Hu (10% dzieci z rdzeniakiem zarodkowym);
- anti-amfifizyny;
- anti-Ri (rak piersi, drobnokomórkowy rak płuca, rak pęcherza moczowego);
- anti-Ma2.

Nowotwory rozpoznawane w tej grupie chorych obejmują:

- u dzieci — rdzeniaka zarodkowego (50%);
- u dorosłych jedynie w 20% przypadków zostaje zidentyfikowany pierwotny nowotwór i zwykle jest to:
 - drobnokomórkowy rak płuca;
 - rak sutka;
 - rak jajnika;
 - nowotwory żołądka, nerek, tarczycy i pęcherza moczowego (rzadziej).

U dorosłych zespół opsoklonie/mioklonie współwystępuje z drgawkami i zespołem nieadekwatnego

wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

Postępowanie z chorymi z zespołem opsoklonie/mioklonie polega przede wszystkim na wykryciu i leczeniu nowotworu pierwotnego. U dzieci stosuje się hormon adenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), steroidy i dożylne immunoglobuliny, natomiast u dorosłych: steroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, dożylne immunoglobuliny oraz plazmaferezę, której skuteczność opisywano w pojedynczych przypadkach. W leczeniu objawowym podaje się walproinian, baklofen i propranolol.

Neuromiotonia paranowotworowa

Objawy neuromiotonii paranowotworowej mogą wyprzedzać rozpoznanie pierwotnego nowotworu nawet o 4 lata; obejmują:

- bolesne skurcze mięśni;
- objawy czuciowe (33%);
- nadmierne wydzielanie potu (50%);
- sztywność;
- osłabienie siły mięśniowej.

W badaniu EMG stwierdza się stałą aktywność samoistną w stanie rozluźnienia mięśnia i powtarzające się wyładowania krótkotrwałych potencjałów czynnościowych.

Wśród przeciwciał onkoneuronalnych u chorych z neuromiotonią paranowotworową wykrywa się:

- anti-VGKC (35%, a u chorych z grasiczakiem — 80%);
- anti-Hu (drobnokomórkowy rak płuca).

W postępowaniu, poza leczeniem pierwotnego nowotworu, zastosowanie znajduje plazmafereza; poprawę kliniczną wykazano po 6 miesiącach jej stosowania. Natomiast w leczeniu objawowym podaje się fenytoinę i karbamazepinę.

Podsumowanie

Przedstawiona wyżej charakterystyka kliniczna neurologicznych zespołów paranowotworowych obejmuje jedynie wybrane zagadnienia związane z ich najczęstszymi postaciami klasycznymi. Obserwacje kliniczne i opisy przypadków neurologicznych zespołów paranowotworowych wciąż dostarczają nowych danych, jednak usystematyzowane badania kliniczne są rzadko podejmowane z powodu niezbyt częstego rozpoznawania tych zespołów. Uporządkowanie najważniejszych danych klinicznych i procedur diagnostycznych, wraz z obowiązującymi kryteriami rozpoznania, może się stać przydatne w praktyce neurologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Henson R.A., Ulrich H. Remote effects of malignant disease: certain intracranial disorders. W: Vinken P.J., Bruyn G.W. (red.). Handbook of clinical neurology. North-Holland Publishers, Amsterdam 1979; 625–668.
2. Rees J.J. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004; 75 (supl. II): 43–50.
3. Posner J.B. Paraneoplastic syndromes. W: Posner J.B. Neurologic complications of cancer. Contemporary Neurological Series, F.A. Davies 1995; 353–385.
4. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Treat. Options Neurol.* 2003; 5: 69–77.
5. Croft P.B., Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965; 88: 427–434.
6. Sculier J.-P., Feld R., Evans W.K. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 2275–2283.
7. Levy Y., Afek A., Sherer Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998; 28: 73–79.
8. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann. Neurol.* 1995; 37 (supl 1.): S32–S42.
9. Candler P.M., Hart P.E., Barnett M. i wsp. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004; 75: 1411–1415.
10. Michalak S., Osztynowicz K., Kozubski W. The prevalence of onconeural antibodies in patients with suspicion of neurological paraneoplastic syndrome in Poland. *Neurology* 2006; 66: 5 (supl. 2): A340.
11. Graus F., Keime-Guilbert F., Rene R. i wsp. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–1148.
12. Greenfield J.G. Subacute spinocerebellar degeneration occurring in elderly patients. *Brain* 1934; 57: 161–176.
13. Michalak S., Adamczewska-Goncerzewicz Z., Szczech J. ATPases and lipid peroxidation in the rat sciatic nerve in the course of experimental neoplastic disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2006; 81: 92–99.
14. Michalak S., Wender M., Michalowska-Wender G. Cachexia-induced cerebellar degeneration: involvement of serum TNF and MCP-1 in the course of experimental neoplastic disease. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)* 2006; 66: 113–122.
15. Sharshar T., Auriant I., Dorandeu A. i wsp. Association of herpes simplex virus encephalitis: a clinico-pathological study. *Am. Pathol.* 2000; 20: 249–252.
16. Inuzuka T. Autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319: 217–226.
17. Sutton I.J., Fursdon Davis C.J., Esiri M.M. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 253–257.
18. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. i wsp. for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004; 75: 1135–1140.
19. Moll J.W.B., Antoine J.C., Brashear H.R. i wsp. Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies: report from the workshop to the Fourth Meeting of the International Society of Neuro-Immunology on paraneoplastic neurological disease. *Neurology* 1995; 45: 1937–1941.
20. Yu Z., Kryzer T.J., Griesmann G.E. i wsp. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 146–154.