

# Neurologiczne zespoły paranowotworowe

*Adrien Didelot, Jérôme Honnorat*

Current Opinion in Oncology 2009; 21: 566-572.

## **Dr Didelot,**

Centre de Référence,  
de Diagnostic et de Traitement  
des Syndromes Neurologiques  
Paranéoplastiques,  
Hospices Civils de Lyon,  
Lyon, Francja.

## **Dr Honnorat,**

Centre de Référence,  
de Diagnostic et de Traitement  
des Syndromes Neurologiques  
Paranéoplastiques,  
Hospices Civils de Lyon i INSERM,  
U842, Lyon;  
Université de Lyon, Lyon 1,  
UMR-S842, Lyon, Francja.

## **Adres do korespondencji:**

Jérôme Honnorat, MD, PhD,  
Neurologie B,  
Hôpital Neurologique, 59 Bd Pinel,  
69677 BRON Cedex, France;  
e-mail: jerome.honnorat@chu-lyon.fr

## CEL PRACY

Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie specyfiki leczenia i postępów w leczeniu neurologicznych zespołów paranowotworowych (paraneoplastic neurological syndromes; PNS).

## OSTATNIE ODKRYCIA

Mianem PNS określa się zespoły neurologiczne o niejasnej przyczynie, często poprzedzające rozpoznanie nowotworu. Dokładnie opisano kliniczne objawy PNS, ustalono też, które PNS można uznać za klasyczne. Odkrycie nowych autoprzeciwciał pozwoliło zrozumieć patofizjologię zapalenia układu limbicznego mózgu. Głównym elementem zwalczania PNS jest rozpoznanie i skuteczne leczenie nowotworu. Swoiste leczenie objawów neurologicznych zależy jednak przede wszystkim od zachodzących zjawisk immunologicznych.

## PODSUMOWANIE

Coraz więcej wiadomo na temat PNS i kilku przeciwciał będących biologicznym markerem tych zaburzeń. Wyniki podstawowych badań immunologicznych potwierdzają rolę niektórych spośród tych przeciwciał w patogenezie PNS. Inne przeciwciała są jedynie markerami choroby.

## SŁOWA KLUCZOWE

przeciwciała przeciwneuronalne, zapalenie układu limbicznego mózgu, neurologiczny zespół paranowotworowy, drobnokomórkowy rak płuca

## WPROWADZENIE

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (PNS) są grupą rzadkich zaburzeń neurologicznych występujących u mniej niż 1% chorych na nowotwór. Przyczynami pojawienia się objawów neurologicznych u chorych na nowotwór złośliwy są najczęściej przerzuty lub bezpośrednie zajęcie struktur układu nerwowego. Ponadto często obserwowane u chorych na nowotwory powikłania neurologiczne są wywołane toksycznym działaniem na układ nerwowy chemioterapii i radioterapii, zaburzeniami naczyniowymi i metabolicznymi lub zakażeniami.<sup>1</sup> Niemniej jednak lekarze powinni znać nawet rzadko występujące PNS, niejednokrotnie bowiem ich pojawienie się poprzedza rozpoznanie nowotworu, stwarza szansę na wykrycie guza w chwili, gdy jest on niewielki, a tym samym również na wyleczenie chorego. Mechanizm powstawania PNS pozostaje wprawdzie nieznan, wiele z nich rozwija się jednak w wyniku zmian zapalnych układu nerwowego, w których

TABELA

Znane paranowotworowe zespoły neurologiczne i przeciwciała występujące w ich przebiegu			
Paranowotworowy zespół neurologiczny	Częstość występowania zespołu w przebiegu nowotworu	Główne typy nowotworów	Najczęstsze przeciwciała w przebiegu zespołu paranowotworowego
LEMS	60%	SCLC	VGCC-Ab <sup>a</sup> Sox1-Ab <sup>b</sup>
Podostra ataksja mózdkowa	50%	Rak jajnika, rak piersi SCLC Ziarnica złośliwa Inne	Yo-Ab (PCA1-Ab <sup>c</sup> ) Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> ) Tr-Ab Ma-Ab (Ta-Ab <sup>c</sup> )
Zespół opsoklonii i mioklonii	20%	Nerwiak płodowy Rak piersi, rak płuca	Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) Ri-Ab (ANNA2-Ab <sup>c</sup> )
Neuropatia czuciowa	20%	SCLC	Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> )
Zapalenie układu limbicznego mózgu	20%	SCLC	Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> ) Przeciwciała przeciw amfifyzynie Ma2-Ab (Ta-Ab <sup>c</sup> )
Zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	10%	Nowotwory jądra Potworniak Grasiczak/SCLC Rak płuca SCLC	NMDA-R-Ab VGKC-Ab AMPA-R-Ab GAD-Ab Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> ) Przeciwciała przeciw amfifyzynie Ma2-Ab (Ta-Ab <sup>c</sup> )
Retinopatia	NA	Inne SCLC Czerniak	Przeciwciała przeciw rekowerynie CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> ) Przeciwciała przeciw czopkom i komórkom dwubiegunowym
Przewlekła niedrożność rzekoma przewodu pokarmowego	NA	SCLC	Hu-Ab (ANNA1-Ab <sup>c</sup> ) CV2-Ab (CRMP5-Ab <sup>c</sup> )

<sup>a</sup> Przeciwciała przeciw VGCC nie są typowymi przeciwciałami przeciwnowotworowymi, uczestniczą bowiem w powstawaniu LEMS, zależą jednak od występowania nowotworu.

<sup>b</sup> Sox1 jest markerem SCLC.

<sup>c</sup> Alternatywne mianownictwo odnalezione przez autorów w piśmiennictwie.

pośredniczą zjawiska immunologiczne. Większości PNS towarzyszy występowanie swoistych przeciwciał rozpoznających antygeny pojawiające się zarówno w komórkach nowotworu, jak i w komórkach układu nerwowego.

#### OBRAZ KLINICZNY

W przebiegu PNS może dojść do uszkodzenia układu nerwowego na każdym poziomie (tj. układu ośrodkowego lub obwodowego, w tym synapsy nerwowo-mięśniowej i mięśni). Nawet jeśli żaden z zespołów neurologicznych występujących w przebiegu nowotworu nie jest swoisty dla PNS,<sup>2</sup> dokładnie opisano siedem zespołów uznawanych za dobrze charakteryzujące PNS.<sup>3</sup> Są to: paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (paraneoplastic encephalomyelitis; PEM), zapalenie układu limbicznego mózgu, podostra zwyrodnienie mózdku, zespół opsoklonii i mioklonii, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS), autonomiczna neuropatia z niedrożnością rzeko-

mą jelit i podostra neuropatia czuciowa (subacute sensory neuropathy; SSN). Na PNS wyraźnie wskazują podostry przebieg objawów i znaczne upośledzenie sprawności. Powolna progresja, nawroty lub łagodny przebieg, choć rzadkie, nie wykluczają jednak rozpoznania.

W płynie mózgowo-rdzeniowym (cerebrospinal fluid; CSF) występują zwykle niewielkie zmiany zapalne oraz prążki oligoklonalne.<sup>4\*</sup> Opisano wiele przeciwciał towarzyszących PNS i ułatwiających określenie podtypu zespołu. Poniżej opisano pokrótce główne zespoły neurologiczne występujące w przebiegu nowotworów, a także przypuszczalną rolę rozmaitych przeciwciał w patogenezie każdego z nich. W tabeli przedstawiono główne przeciwciała współistniejące z poszczególnymi typami PNS.

#### Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (PEM)

Mianem paranowotworowego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego określa się rozszany zanik neuronów współistniejący ze zmianami zapalnymi w układzie

nerwowym. PEM może wystąpić w różnych okolicach układu nerwowego, takich jak hipokamp, dolna część pnia mózgu, rdzeń kręgowy lub zwoje korzeni grzbietowych.<sup>3</sup> U chorych z zapaleniem pnia mózgu dominują objawy uszkodzenia rdzenia, ale u około połowy badanych chorych zstępowanie objawów poprzedzały zaburzenia czynności mostu.<sup>5</sup> Najczęstszymi objawami neurologicznymi obserwowanymi w przebiegu PEM są SSN, zapalenie układu limbicznego mózgu i ataksja mózdkowa. U 30% chorych stwierdza się cechy upośledzenia układu autonomicznego (ortostatyczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zatrzymanie moczu, zaburzenia ruchomości źrenic, niemoc płciową oraz suchość w jamie ustnej).<sup>6</sup> U większości chorych występują przeciwciała Hu-Ab, CV2-Ab oraz przeciwciała przeciw amfifyzynie. Co ciekawe, w przeprowadzonym niedawno badaniu stwierdzono, że występowaniu poszczególnych typów przeciwciał towarzyszą swoiste objawy.<sup>7</sup> Na przykład u chorych z Hu-Ab objawy neuropatii są odmienne od obserwowanych u chorych z CV2-Ab, zaś ataksja mózdkowa jest częstsza u chorych z CV2-Ab niż u chorych z Hu-Ab.<sup>7</sup> U 75% chorych PEM występuje w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca (small-cell lung carcinoma; SCLC).

#### Zapalenie układu limbicznego mózgu

Objawami zapalenia układu limbicznego mózgu są ostre lub podostre zaburzenia pamięci krótkotrwałej, napady padaczkowe oraz zaburzenia psychiczne. Częstość występowania poszczególnych objawów zależy od podtypu schorzenia. Każdy z podtypów zapalenia układu limbicznego mózgu cechuje się występowaniem charakterystycznych przeciwciał i objawów klinicznych oraz rodzajów nowotworu. Na przykład neuropatia czuciowa lub zapalenie mózgu i rdzenia często współistnieją z zapaleniem układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw Hu. Objawami zapalenia z przeciwciałami przeciw Ma2 są zwykle zapalenie międzymózgowia lub uszkodzenie górnej części pnia mózgu oraz nowotwór jądra.<sup>8</sup> Zapalenie układu limbicznego mózgu związane z przeciwciałami przeciw CV2/CRMP5 jest odrębnym zespołem klinicznym, występującym najczęściej u chorych na SCLC.<sup>7</sup>

W latach 90. ubiegłego stulecia zapalenie układu limbicznego mózgu było uważane za zespół paranowotworowy, któremu towarzyszy złe rokowanie. Uzyskane niedawno wyniki badań immunologicznych znacząco zmieniły jednak sposób postrzegania tego zespołu. W 2004 r. w grupie 10 chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu, w przebiegu którego występowały VGKC-Ab, u żadnego z nich nie rozpoznano nowotworu, co przemawia za tym, że zapalenie to nie zawsze jest zespołem paranowotworowym.<sup>9</sup> Ponadto w przeciwieństwie do chorych na paranowotworowe zapalenie układu limbicznego mózgu, chorzy na zapalenie przebiegające z VGKC-Ab skutecznie poddają się leczeniu immunomo-

dulatorami, takimi jak glukokortykoidy, podawane dożylnie immunoglobuliny lub wymienniki osocza. W 2005 r. opisano zapalenie układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw granulocytom obojętnochłonnym,<sup>10</sup> w tym zapalenie przebiegające z NMDAr-Ab,<sup>11</sup> występujące w 90% u młodych kobiet.<sup>12</sup> Klinicznie objawia się ono typowo podrażnieniem opon mózgowo-rdzeniowych z łagodną hipertermią, a po kilku dniach zaburzeniami psychicznymi. U 76% chorych występują napady padaczkowe, a u 66% hipowentylacja z przyczyn ośrodkowych. U 60% chorych zapalenie układu limbicznego mózgu pojawia się w przebiegu potworniaka jajnika. Wydaje się, że 40% chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu zależne od przeciwciał przeciw NMDAr to dzieci, u których nie rozpoznaje się nowotworu.<sup>13</sup> Niedawno opisano odpowiedź kilku chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw AMPAr na leczenie immunomodulatorami.<sup>14</sup> U 70% takich chorych zespół współistnieje z nowotworem. Wykazano związek różnych przeciwciał z zapaleniem układu limbicznego mózgu u tego samego chorego.<sup>15</sup> Zaskakujące, że rokowanie chorego na zapalenie układu limbicznego mózgu i jego wrażliwość na leczenie wydają się korelować z występowaniem przeciwciał ukierunkowanych bezpośrednio przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym.

Osiągnięcia te przyczyniły się do opracowania nowego systemu klasyfikacji. Zapalenie układu limbicznego mózgu klasyfikuje się obecnie w zależności od rodzaju przeciwciał ukierunkowanych przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym lub błonowym, a nie na podstawie występowania w związku z nowotworem.<sup>16</sup> Zapalenia z przeciwciałami ukierunkowanymi przeciw antygenom powierzchniowym komórki są podatniejsze na leczenie immunomodulatorami.

#### Podostra ataksja mózdkowa

Pojawienie się ostrych lub podostrych objawów upośledzenia czynności mózdku u chorego z prawidłowym obrazem MR nasuwa poważne podejrzenie paranowotworowej ataksji mózdkowej (paraneoplastic cerebellar ataxia; PCA). Podczas badań pośmiertnych stwierdzono zanik mózdku u zmarłych w późnym okresie choroby spowodowany wybiórczą utratą komórek Purkiniego.<sup>17,18</sup> Obserwowano też zmiany w jądrze zębatym.<sup>19</sup>

Najczęstszym przeciwciałem opisywanym u chorych na PCA jest Yo-Ab,<sup>20,21</sup> ale powszechnie występuje również CV2/CRMP5-Ab.<sup>7</sup> U około 50% chorych na PCA nie wykryto przeciwciał, a niektóre związki z przeciwciałami są nietypowe, ale mogą pogłębić zrozumienie mechanizmów PCA. Niedawno u chorego na PCA niezależną od SCLC opisano występowanie reakcji immunologicznej przeciw kinazie białkowej Cγ, kluczowemu białku komórek Purkiniego,<sup>22</sup> a w przeprowadzonym ostatnio badaniu opisano współistnienie PCA z przeciwciałem przeciw GAD i z neuroendokrynnym rakiem gruczołu.<sup>14</sup> Przeciwciała przeciw GAD występują zwykle

w przebiegu niezwiązanej z nowotworem ataksji mózdkowej,<sup>23</sup> a w badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono, że podany do mózdzku wlew IgG uzyskanych od chorych z GAB-Ab zaburza czynność ich mózdzku.<sup>24</sup> Przemawia to za bezpośrednim udziałem przeciwciał w ataksji mózdkowej z GAD-Ab, którego nie obserwowano u chorych na PCA z Yo-Ab, CV2-Ab ani Hu-Ab.

#### Zespół miasteniczny Lamberta i Eatona (LEMS)

Zespół miasteniczny Lamberta i Eatona (LEMS) jest autoimmunologiczną chorobą synapsy nerwowo-mięśniowej cechującą się osłabieniem siły mięśniowej i zaburzeniami układu autonomicznego.<sup>25,26</sup> U blisko 60% chorych LEMS jest zespołem paranowotworowym, towarzyszącym najczęściej SCLC, który wykrywa się na ogół w ciągu 2 lat po rozpoznaniu LEMS.<sup>25,26</sup> Niemal u wszystkich chorych z LEMS występują przeciwciała przeciw kanałom wapniowym (voltage gated Ca channel; VGCC-Ab), na podstawie których nie można odróżnić paranowotworowej formy zespołu od formy niezwiązanej z nowotworem. Niedawno wyodrębniono nowy marker paranowotworowej formy LEMS, zwany Sox1-Ab.<sup>27</sup> W rzeczywistości przeciwciała te występują u 64% chorych z objawami LEMS w przebiegu SCLC,<sup>28</sup> a obecność Sox1-Ab w idiopatycznym LEMS opisano dotąd tylko u jednego chorego.<sup>29</sup> Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, wydaje się jednak, że istnieje silna zależność między Sox1-Ab a paranowotworowym LEMS.<sup>30</sup> U chorych na paranowotworowy LEMS rzadko dochodzi do zaniku mózdzku.<sup>31,32</sup> Natomiast u niektórych chorych z zanikiem mózdzku w przebiegu nowotworu mogą występować VGCC-Ab, bez klinicznych objawów miastenicznego osłabienia siły mięśniowej.<sup>33</sup>

#### Podostra neuropatia czuciowa

Podostra neuropatia czuciowa (SSN) cechuje się pierwotnym uszkodzeniem ciał neuronów czuciowych w zwojach korzeni grzbietowych. Nowotwór jest tylko jedną z przyczyn występowania SSN.<sup>34</sup> Obraz kliniczny jest wprawdzie zmienny, ale w przeprowadzonym niedawno badaniu zwrócono uwagę na kliniczne i elektrofizjologiczne nieprawidłowości typowe dla SSN.<sup>35</sup> Jedną z nich jest ostry lub podostry początek choroby z zajęciem wszystkich czterech kończyn i dolegliwościami bólowymi. Podczas badania neurologicznego stwierdza się brak odruchów głębokich i zaburzenia wszystkich rodzajów czucia, zwłaszcza czucia położenia. W porównaniu z SSN występującą niezależnie od nowotworu, w CSF częściej spotyka się zwiększenie stężenia białka oraz białko oligoklonalne.<sup>35</sup>

Najczęstszym nowotworem, w przebiegu którego rozpoznaje się SSN, jest SCLC.<sup>36</sup> Badania elektrofizjologiczne ujawniły wyraźne, choć nie wyłączne, zajęcie włókien czuciowych.<sup>37</sup> SSN występuje u ponad 86%

chorych z Hu-Ab.<sup>7</sup> U innych chorych często obserwuje się przeciwciała przeciw CV2/CRMP5<sup>38</sup> lub amfifyzynie, natomiast przeciwciała przeciw Yo i Ma2 opisano zaledwie u kilku chorych.<sup>39,40</sup>

#### Zespół opsoklonii i mioklonii

W zespole opsoklonii i mioklonii (zespole Kinsbourne'a – przyp. tłum.) synchroniczne i chaotyczne mimowolne ruchy gałek ocznych (opsoklonie) o dużej amplitudzie współlistnieją ze spontanicznymi skurczami mięśni (miokloniami) i ataksją. Paranowotworowy zespół opsoklonii i mioklonii występuje rzadko,<sup>41</sup> zwykle u dzieci z nerwiakiem płodowym<sup>42</sup> lub dorosłych kobiet z Ri-Ab chorych na raka piersi.<sup>43,44</sup> Tylko u kilku dorosłych chorych rozpoznawano paranowotworowy zespół opsoklonii i mioklonii, któremu nie towarzyszyło występowanie przeciwciał.<sup>45</sup> Niemal zawsze byli to chorzy na SCLC. Odległe obserwacje dzieci z zespołem opsoklonii i mioklonii wskazują, że zaburzenia poznawcze i zachowania przeważają nad ataksją.<sup>46</sup>

#### Przewlekła niedrożność rzekoma przewodu pokarmowego

Przewlekła niedrożność rzekoma przewodu pokarmowego może się rozpocząć ciężkim zaparciem. Następnie pojawiają się zaburzenia połykania i wymioty spowodowane porażeniem perystaltyki żołądka. Dochodzi do utraty masy ciała i wzdęcia brzucha. Utrata masy ciała, utrzymujące się zaparcie i wzdęcie brzucha są spowodowane uszkodzeniem neuronów spłotów ściennych przewodu pokarmowego.<sup>47,48</sup> U niektórych chorych upośledzenie ruchomości przełyku lub porażenie żołądka są przyczyną zaburzeń połykania, nudności i wymiotów. W badaniach radiologicznych jest widoczne rozdęcie jelita cienkiego, okrężnicy lub żołądka, a manometria przełyku może ujawnić skurcze albo achalazję przełyku. Najczęstszym nowotworem, któremu towarzyszą takie zaburzenia, jest SCLC, a główne przeciwciała współlistniejące z nimi to Hu-Ab i CV2-Ab.

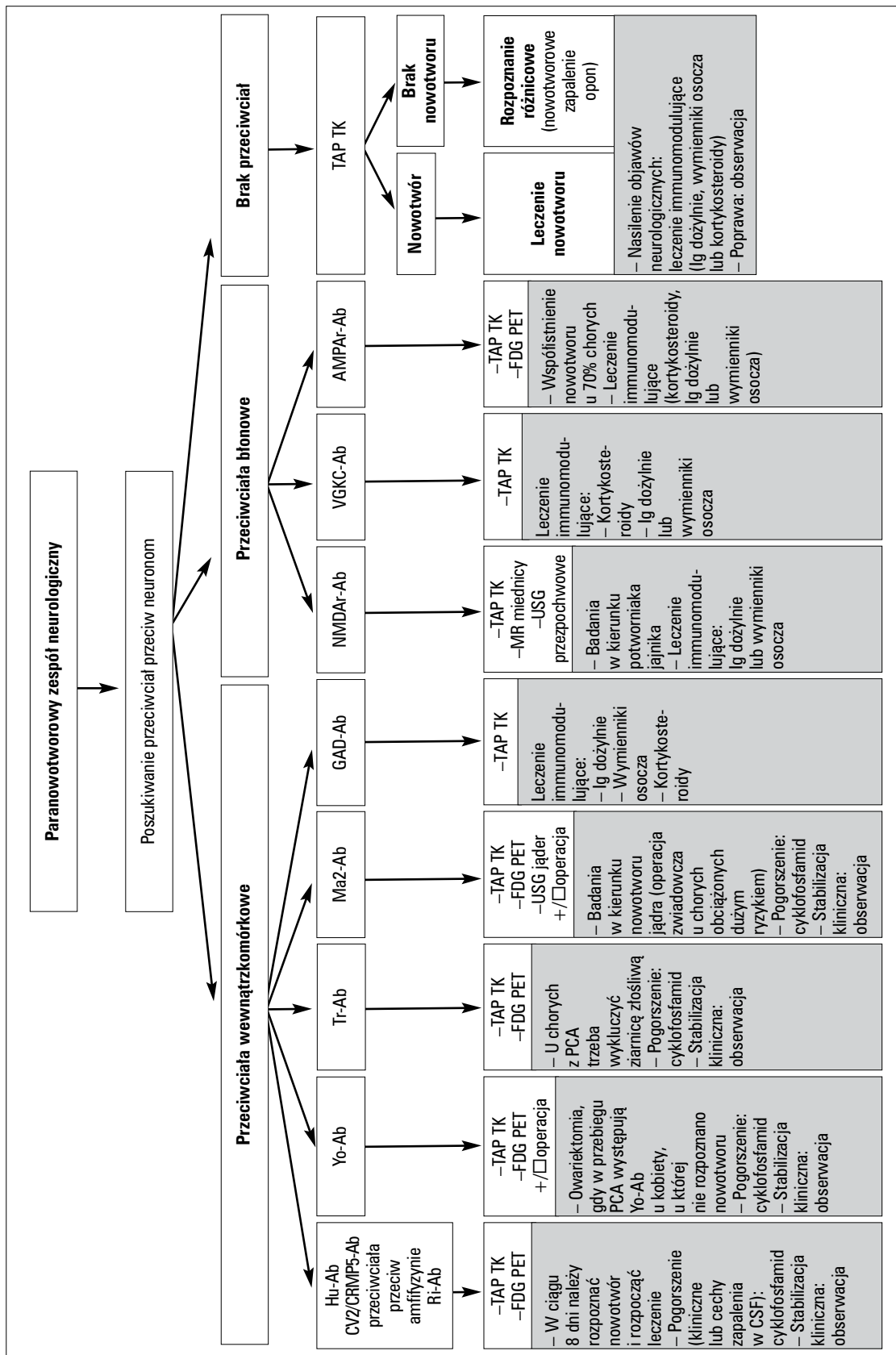
#### POSTĘPOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Głównym celem postępowania z chorymi z PNS jest rozpoznanie i leczenie nowotworu, w przebiegu którego występuje zespół. O zastosowaniu swoistego leczenia immunologicznego w zwalczaniu objawów PNS decyduje rodzaj współlistniejących z nim przeciwciał.

#### Rozpoznawanie nowotworu

Podczas leczenia chorych z objawami PNS zasadniczą rolę odgrywa rozpoznanie nowotworu. W rzeczywistości objawy te na ogół poprzedzają ustalenie rozpoznania nowotworu, który często jest zaawansowany tylko miejscowo<sup>49</sup> i uleczalny. Badania przesiewo-

RYCINA



**Postępowanie w praktyce klinicznej z chorymi na paranowotworowe zespoły neurologiczne.**

Ab – przeciwciało; CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy; FDG PET – pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodezoksyglukozy; Ig – immunoglobuliny; PCA – paranowotworowa ataksja mózdkowa; TAP TK – tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; USG – badanie ultrasonograficzne.

we w kierunku nowotworu zależą obecnie od rodzaju przeciwciał wyizolowanych od chorego. Zawsze jest wskazane wykonanie badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy umożliwiające uwidocznienie nowotworu. Niezależnie od tego przeprowadza się swoiste badania, w zależności od rodzaju wykrytych przeciwciał. Ponieważ występowaniu Hu-Ab i CV2-Ab towarzyszy na ogół SCLC, należy ocenić drobne węzły chłonne śródpiersia.<sup>7••</sup> Wykrycie Yo-Ab u chorych z PCA silnie przemawia za nowotworem narządu rodowego, a jeśli wyniki mammografii lub badania miednicy są prawidłowe, należy rozważyć wykonanie operacji zwiadowczej miednicy.<sup>20,21</sup> Rozpoznanie Ma2-Ab u mężczyzny obciążonych ryzykiem wystąpienia nowotworu jądra stwarza niekiedy konieczność usunięcia jądra, jeśli wynik badania ultrasonograficznego nie jest jednoznaczny.<sup>50</sup> U kobiet z przeciwciałami przeciw NMDAr powinno się wykonać przezpochwowe badanie ultrasonograficzne i badanie MR miednicy w celu rozpoznania potwornika jajnika.<sup>12••</sup> Jeśli u chorych z przeciwciałami paranowotworowymi konwencjonalne badania obrazowe nie ujawniają nowotworu lub położenie guza uniemożliwia wykonanie jego biopsji, należy przeprowadzić badanie całego ciała za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodezoksyglukozy (positron emission tomography with fluorodeoxyglucose; FDG-PET).<sup>51,52</sup>

#### Leczenie

Najskuteczniejszą metodą zwalczania lub złagodzenia objawów PNS jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe.<sup>53</sup>

Postępowanie ukierunkowane przeciw objawom PNS opiera się głównie na immunoterapii, ale z uwagi na rzadkość występowania tych zespołów nie przeprowadzono dotąd randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą. Grupa robocza European Federation of Neurological Societies opublikowała jednak zalecenia dotyczące leczenia chorych z PNS.<sup>54</sup> Ich autorzy uznali, że odpowiedź na leczenie zależy głównie od podtypu przeciwciał występujących w przebiegu PNS. Na przykład chorzy na zapalenie układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom błonowym dobrze odpowiadają na leczenie immunomodulacyjne, które nie jest skuteczne u chorych z PNS z przeciwciałami, dla których punktem uchwytu są antygeny wewnątrzkomórkowe.<sup>16•</sup> Ponadto u niektórych chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu z NMDAr-Ab obserwuje się opóźnioną odpowiedź na leczenie. Uzyskanie poprawy wymaga kilkukrotnie go wstrzyknięcia im immunoglobulin.

W innym doniesieniu grupy roboczej EFNS przeanalizowano wskazania do dożylnego podawania immunoglobulin w neurologii.<sup>55••</sup> Takie postępowanie jest skuteczne u chorych na paranowotworowy LEMS oraz zespół opsoklonii i mioklonii, zwłaszcza u dzieci chorych na nerwiaka płodowego.

Natomiast chorzy z PNS i przeciwciałami przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym nie zawsze odpowiadają na leki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid. Wśród chorych na nowotwór jądra, u których wykryto Tr-Ab i Ma2-Ab, prawdopodobieństwo uzyskania poprawy jest jednak większe niż u chorych z innymi przeciwciałami wewnątrzkomórkowymi.<sup>8,56</sup>

Zgodnie z przedstawionymi rozważaniami postępowanie z chorymi na zapalenie układu limbicznego mózgu zależy od występujących w jego przebiegu przeciwciał (rycina). Opisano jednak występowanie w tej chorobie kilku podtypów przeciwciał.<sup>15</sup> Rokowanie i odpowiedź na leczenie wydają się zależeć od występowania lub braku przeciwciał wewnątrzkomórkowych. Występowaniu takich przeciwciał towarzyszy gorszy wynik leczenia.

#### PATOFIZJOLOGIA

W zależności od podtypu przeciwciał występujących w przebiegu PNS patofizjologia tych zespołów bardzo się różni. Wydaje się, że autoimmunogenność w PNS z przeciwciałami przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym odbywa się za pośrednictwem limfocytów T, w przeciwieństwie do PNS z przeciwciałami przeciw antygenom błony komórkowej, w których stwierdzono bezpośrednie działanie uszkadzające przeciwciał. Dlatego każdy rodzaj przeciwciał należy traktować odrębnie.

Nie wyjaśniono roli przeciwciał ukierunkowanych przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym, podczas badań udowodniono jednak odpowiedź immunologiczną odbywającą się za pośrednictwem limfocytów T.<sup>57,58,59•</sup> W kilku przeprowadzonych ostatnio badaniach uzyskano nieco dowodów świadczących o bezpośrednim działaniu tych przeciwciał. Była to m.in. dodatnia korelacja między stężeniem CV2-Ab a klinicznymi objawami zapalenia układu limbicznego mózgu.<sup>60</sup> Sugeruje to, że CV2/CRMP5-Ab mogą niekiedy uczestniczyć w rozwoju takich objawów klinicznych. Wykazano też wytwarzanie w kanale kręgowym Hu-Ab,<sup>61</sup> Yo-Ab,<sup>62</sup> a ostatnio również Ri-Ab.<sup>63</sup> Nie określono jednak roli tych przeciwciał w patogenezie zespołu, a bezpośredni wpływ przeciwciał ukierunkowanych przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym scharakteryzowano zaledwie u kilku chorych. Ostatnie odkrycia wskazują na patofizjologiczny związek między przeciwciałami powstałymi przeciw antygenom nowotworu siatkówki a retinopatią powstałą w przebiegu czerniaka.<sup>64</sup> Udowodniono też, że w rozwoju opsomioklonii towarzyszących nerwiakowi płodowemu pośredniczy odpowiedź immunologiczna ukierunkowana zarówno przeciw komórkom nowotworu, jak i przeciw neuronom ośrodkowego układu nerwowego.<sup>65</sup>

W przeciwieństwie do tego przeciwciała przeciw receptorom należą do grupy przeciwciał przeciw antygenom błony komórkowej. W wielu badaniach poświęconych temu zagadnieniu opowiadano się za bezpośrednią rolą przeciwciał w powstawaniu objawów

klinicznych. Udowodniono bezpośredni wpływ VGCC-Ab na rozwój klinicznych objawów LEMS.<sup>66</sup> U chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw receptorom (VGKC-Ab, NMDAr-Ab i AMPA-Ab) stwierdzono związek między mianem przeciwciał a nasileniem objawów ze strony układu nerwowego.<sup>9,12••,14•</sup> Ponadto w hodowlach neuronów zmniejszanie liczby receptorów NMDA udawało się powstrzymać dzięki usunięciu NMDAr-Ab.<sup>12••</sup> Udowodniono, że podtypy przeciwciał wpływają na obraz kliniczny PNS uzależnionych od występowania VGKC-Ab. Przeciwciała przeciw VGKC występujące w przebiegu zapalenia układu limbicznego mózgu wiążą się preferencyjnie z kanałami Kv1.1, a u chorych na neuromiętonię lub zespół Morvansa głównie z kanałami Kv1.2 lub Kv1.6.<sup>67</sup> Taka zależność kliniczno-immunologiczna dowodzi kluczowej roli VGKC-Ab w patofizjologii zespołu.

Ostatnie odkrycia, wykazujące zwiększenie stężenia czynnika aktywującego limfocyty B (B-cell-activating factor; BAFF) w CSF dzieci z zespołem opsoklonii i mioklonii, potwierdzają udział mechanizmu autoimmunologicznego w powstawaniu PNS.<sup>68•</sup> Do takiego zwiększenia dochodzi jedynie w CSF.<sup>69</sup> BAFF należy do rodziny TNF- $\alpha$ , odgrywającego zasadniczą rolę w rozplemie i różnicowaniu limfocytów B, a także nasilającego wytwarzanie immunoglobulin.<sup>70••</sup> Czynnikiem uczestniczącym również w aktywacji limfocytów T, co potwierdza słusność podejrzenia pośrednictwa limfocytów T w rozwoju PNS, w przebiegu których występują przeciwciała wewnątrzkomórkowe.<sup>59•</sup>

W przeciwieństwie do tego, wydzielanie przeciwciał może niekiedy towarzyszyć progresji nowotworu.

Na przykład w PNS z przeciwciałami przeciw Ri zwiększenie stężenia tych przeciwciał w surowicy poprzedza nawrót nowotworu.<sup>71</sup>

#### PODSUMOWANIE

Mimo niepomyślnego rokowania neurologicznego chorych, u których w przebiegu PNS występują przeciwciała wewnątrzkomórkowe, ujawnianie się tych zespołów stwarza szansę na wcześniejsze rozpoznanie nowotworu i rozpoczęcie jego leczenia. Dzięki wykryciu przeciwciał przeciw VGKC, NMDAr i AMPAr w ostatnich latach wyodrębniono bardzo dużo różnych podtypów PNS, zwłaszcza zapalenia układu limbicznego mózgu. Co ciekawe, punktem uchwytu działania wszystkich tych nowych przeciwciał są antygeny błony komórkowej, a ich występowaniu towarzyszą kliniczne formy zespołów odpowiadające na leczenie. Wykrycie tych przeciwciał wymaga przeprowadzenia swoistych testów biologicznych, nie są one bowiem rozpoznawalne za pomocą rutynowych technik, takich jak badania immunohistochemiczne lub Western blot. Na podstawie obecnego stanu wiedzy można się spodziewać wykrywania dalszych przeciwciał w kolejnych miesiącach.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Oncology, November 2009; 21 (6): 566-572, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Posner J. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis; 1995.
- 2 Posner JB, Furneaux HM. Paraneoplastic syndromes. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1990;68:187-219.
- 3 Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
- 4 Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. CSF study in paraneoplastic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 (in press).
- W badaniu przeprowadzonym z udziałem 295 chorych przedstawiono znaczenie zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym w rozpoznawaniu PNS.
- 5 Saiz A, Bruna J, Stourac P, et al. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:404-407.
- Dokładny opis objawów klinicznych zapalenia pnia mózgu u 22 chorych, u których występowały przeciwciała przeciw Hu.

- 6 Wabbers BK, 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.
- 7 Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:412-416.
- Porównano objawy kliniczne występujące u 324 chorych z Hu-Ab z obserwowanymi w grupie 47 chorych z CV2-Ab.
- 8 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain J Neurol 2004;127:1831-1844.
- 9 Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain J Neurol 2004;127:701-712.
- 10 Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. Brain J Neurol 2005;128:1764-1777.

- 11 Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007;61:25-36.
- 12 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008;7:1091-1098.
- Szczegółowa ocena pierwszych stu chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu z przeciwciałami przeciw NMDAr. Dokładny opis obrazu klinicznego i wyników leczenia.
- 13 Florance N, Davis R, Lam C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009 (in press).
- Szczegółowy opis obrazu klinicznego zapalenia układu limbicznego mózgu u dzieci z NMDAr-Ab.
- 14 Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol 2009;65:424-434.
- Zwrócenie uwagi na występowanie przeciwciał przeciw receptorom AMPA u 10 chorych na zapalenie układu limbicznego mózgu.

- 15 Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:381–385.
- 16 Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008;71:930–936.
- Wykazano częste występowanie nowych przeciwciał przeciw antygenom powierzchniowym neuronów i ich współistnienie z przeciwciałami przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym. U takich chorych zapalenie układu limbicznego mózgu okazało się odporne na immunoterapię.
- 17 Storstein A, Krossnes B, Vedeler CA. Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:69–70.
- 18 Ohara S, Iijima N, Hayashida K, et al. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord* 2007;22:1320–1324.
- 19 Aye MM, Kasai T, Tashiro Y, et al. CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2009;208:136–140.
- 20 Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931–1937.
- 21 Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713–715.
- 22 Sabater L, Bataller L, Carpentier AF, et al. Protein kinase C gamma autoimmunity in paraneoplastic cerebellar degeneration and non-small-cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1359–1362.
- 23 Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with antiglutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225–230.
- 24 Manto MU, Laute MA, Aguera M, et al. Effects of antiglutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 2007;61:544–551.
- 25 O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111 (Pt 3):577–596.
- 26 Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:177–180.
- 27 Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome. *Neurologia* 2005;20:24–30.
- 28 Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008;70:924–928.
- Udowodniono, że przeciwciała przeciw Sox1 swóście współistnieją z SCLC u chorych z objawami LEMS.
- 29 Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor *versus* nontumor forms. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:129–134.
- Porównanie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych uzyskanych w grupie 104 chorych na LEMS związany z nowotworem lub występujący niezależnie od nowotworu.
- 30 Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N, et al. SOX-1 autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev* 2009;8:549–551.
- 31 Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:21–28.
- 32 Romics L Jr, McNamara B, Cronin PA, et al. Unusual paraneoplastic syndromes of breast carcinoma: a combination of cerebellar degeneration and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Ir J Med Sci* 2008 (in press).
- 33 Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002;59:764–766.
- 34 Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998;44:976–980.
- 35 Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain* 2009;132 (Pt 7):1723–1733.
- Porównano objawy kliniczne, wyniki badań neurofizjologicznych i rezultaty analizy CSF chorych, u których ustalono rozpoznanie SSN ( $n=44$ ) z uzyskanymi u chorych, u których podejrzewano SSN ( $n=34$ ). Obie te podgrupy porównano też z grupą kontrolną chorych z neuropatią czuciową i dokładnie opisano zespół SSN.
- 36 Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:59–72.
- 37 Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166–175.
- 38 Antoine JC, Absi L, Honnorat J, et al. Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol* 1999;56:172–177.
- 39 Tracy J, Lennon VA, Pittock SJ. Purkinje cell antibody type 1 (PCA-1, Anti-Yo): peripheral nerve manifestations. *Neurology* 2006;66:A188.
- 40 Waragai M, Chiba A, Uchibori A, et al. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:111–113.
- 41 Ki Pang K, de Sousa C, Lang B, et al. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 (in press).
- Opis objawów klinicznych zespołu opsoklonii-mioklonii u 15 dzieci.
- 42 Rothenberg AB, Berdon WE, D'Angio GJ, et al. The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review. *Pediatr Radiol* 2009;39:723–726.
- 43 Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29:241–251.
- 44 Weizman DA, Leong WL. Anti-Ri antibody opsoclonus-myoclonus syndrome and breast cancer: a case report and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2004;87:143–145.
- 45 Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:347–353.
- 46 Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long-term outcome of ten children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Eur J Paediatr* 2007;166:359–363.
- 47 De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004;53:1549–1552.
- 48 Lorusso L, Hart IK, Ferrari D, et al. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev* 2007;6:162–168.
- 49 Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P, et al. Association of small cell lung cancer and the anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1513–1517.
- 50 Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchidectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68:900–905.
- 51 Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331–2338.
- 52 Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol* 2008;10:131–137.
- 53 Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. 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;68:479–482.
- 54 Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682–690.
- 55 Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908.
- Przegląd wskazań i przeprowadzonych badań opisujących zastosowanie immunoglobulin w schorzeniach neurologicznych.
- 56 Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230–234.
- 57 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.
- 58 Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol* 2004;16:616–622.
- 59 Tani T, Tanaka K, Idezuka J, Nishizawa M. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2008;196:166–169.
- Badano ekspresję genów kodujących powstawanie białek regulujących czynność limfocytów T u chorych z PNS i przeciwciałami ukierunkowanymi przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym. Wyniki świadczą o zaburzeniu czynności tych limfocytów w przebiegu PNS.
- 60 Monstad SE, Nostbakken JK, Vedeler CA. CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:241–242.
- 61 Rauer S, Kaiser R. Demonstration of anti-HuD specific oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid from patients with paraneoplastic neurological syndromes. Qualitative evidence of anti-HuD specific IgG-synthesis in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2000;111:241–244.
- 62 Stich O, Graus F, Rasiach C, Rauer S. Qualitative evidence of anti-Yo-specific intrathecal antibody synthesis in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2003;141:165–169.
- 63 Jarius S, Arnold S, Linke R, et al. Long term survival in anti-Hu associated adult neuroblastoma. *J Neurol Sci* 2009 (in press).



- 64 Bazhin AV, Dalke C, Willner N, et al. Cancer-retina antigens as potential paraneoplastic antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 2009;124:140–149.
- 65 Raffaghello L, Conte M, De Grandis E, Pistoia V. Immunological mechanisms in opsoclonus-myoclonus associated neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:219–223.
- 66 Kim YI. Passively transferred Lambert-Eaton syndrome in mice receiving purified IgG. *Muscle Nerve* 1986;9:523–530.
- 67 Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K $\beta$  channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain J Neurol* 2006;129:1570–1584.
- 68 Fuhlhuber V, Bick S, Kirsten A, et al. Elevated B-cell activating factor BAFF, but not APRIL, correlates with CSF cerebellar autoantibodies in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Neuroimmunol* 2009;210:87–91.
- Udowodniono udział czynnika aktywującego limfocyty B w patogenezie zespołu opsoklonii i mioklonii, sugerując rolę autoimmunogenności powstającej za pośrednictwem limfocytów B w patogenezie tego PNS.
- 69 Pranzatelli MR, Tate ED, Hoefgen ER, et al. Therapeutic down-regulation of central and peripheral B-cell-activating factor (BAFF) production in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Cytokine* 2008;44:26–32.
- 70 Dalakas MC. Invited article: inhibition of B cell functions: implications for neurology. *Neurology* 2008;70:2252–2260.
- Wszelchstronne badanie czynności limfocytów B oraz rokowania u osób z chorobami neurologicznymi lub PNS.
- 71 Jarius S, Hoffmann LA, Stich O, et al. Relative frequency of VGKC and 'classical' paraneoplastic antibodies in patients with limbic encephalitis. *J Neurol* 2008;255:1100–1101.