

Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych

Sławomir Michalak

Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego,
Polska Akademia Nauk

STRESZCZENIE

Wprowadzenie kryteriów diagnostycznych neurologicznych zespołów paranowotworowych (NZP) pozwoliło na stworzenie standardów postępowania oraz ujednoczenie pojęć związanych z tą grupą zaburzeń układu nerwowego, które są związane z pośrednim wpływem rozwijającego się nowotworu. W klasyfikacji NZP istotne było zdefiniowanie klasycznych (typowych) postaci klinicznych, a dla ich rozpoznawania — dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono najważniejsze elementy laboratoryjnej diagnostyki NZP oraz znaczenie badań neuroobrazowych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 163–167

Słowa kluczowe: neurologiczne zespoły paranowotworowe, kryteria rozpoznania, przeciwciała onkoneuronalne, tomografia komputerowa, tomografia rezonansu magnetycznego

Wstęp

Rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych (NZP), od czasu opublikowania kryteriów diagnostycznych [1], stało się wystandaryzowaną procedurą. Do NZP zalicza się niezwiązane z przerzutami, naciekiem lub uciskiem obja-

wy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), obwodowego układu nerwowego, złącza nerwowo-mięśniowego lub mięśni szkieletowych [2]. Częstość NZP ocenia się na 1% wszystkich chorych z nowotworami [3]. Jednak wiele z badań, w których oceniano epidemiologię NZP, przeprowadzono przed opublikowaniem kryteriów diagnostycznych i związanych z nimi definicji klasycznych (typowych) zespołów paranowotworowych oraz dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych. Z tego powodu można przypuszczać, że dane te są zaniżone.

Klasyfikacja neurologicznych zespołów paranowotworowych

Grupa ekspertów pod przewodnictwem Grausa [1] do klasycznych NZP zaliczyła:

- zapalenie układu limbicznego;
- paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku;
- zapalenie pnia mózgu;
- opsoklonie/mioklonie;
- podostrą neuropatię czuciową;
- zespół Lamberta-Eatona;
- zapalenie skórno-mięśniowe.

Do pozostałych NZP należą: retinopatia paranowotworowa, podostra martwica mielopatia, choroba neuronu ruchowego, neuropatie demielinizacyjne, neuropatie z utratą aksonów, neuromiotonia i zapalenie wielomięśniowe.

Dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne to [1]:

- anty-Hu;
- anty-Yo;
- anty-Ri;
- anty-CV2;

Adres do korespondencji: dr med. Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: 0 61 867 98 87, 0 61 867 16 14
faks: 0 61 869 16 97
e-mail: slamic@yahoo.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 163–167
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne neurologicznych zespołów paranowotworowych [1]

| Rozpoznanie pewne | Rozpoznanie możliwe |
|---|--|
| <p>Typowy dla zespołów paranowotworowych (klasyczny) zespół neurologiczny i nowotwór rozpoznany w ciągu 5 lat</p> <p>Nietypowy zespół neurologiczny, który się wycofuje lub następuje poprawa po leczeniu nowotworu bez jednoczesnego zastosowania immunoterapii, z wykluczeniem podejrzenia samoistnej remisji guza</p> <p>Nietypowy zespół neurologiczny z określeniem (lub bez) obecności przeciwciał onkoneuronalnych i rozpoznaniem nowotworu w ciągu 5 lat</p> <p>Zespół neurologiczny (typowy lub nietypowy) z dokładnie określonymi przeciwciałami onkoneuronalnymi (anty-Hu, -Yo, -CV2, -Ri, -Ma i -amfifizyna), ale bez obecności nowotworu</p> | <p>Typowy zespół neurologiczny bez wykrytego nowotworu i przeciwciał onkoneuronalnych, ale zagrożony wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu</p> <p>Zespół neurologiczny (typowy lub nietypowy) z jedynie częściowo scharakteryzowanymi przeciwciałami onkoneuronalnymi i bez nowotworu</p> <p>Nietypowy zespół neurologiczny bez obecności przeciwciał i nowotwór rozpoznany w ciągu 2 lat</p> |

- anty-Ma;
- antyamfifizyna.

Neurologiczne zespoły paranowotworowe mają znaczenie nie tylko w praktyce lekarza neurologa, ale również lekarzy innych specjalności, ponieważ objawy u 80% chorych wyprzedzają kliniczne rozpoznanie pierwotnego nowotworu. W większości przypadków pierwotny nowotwór jest wykrywany po 4–6 miesiącach od wystąpienia objawów NZP. Po 2 latach ryzyko wykrycia nowotworu zmniejsza się, a po 4 latach jest już bardzo małe.

Jak dotąd, NZP obserwowano jedynie u chorych z nowotworami rozwijającymi się poza układem nerwowym, jednak w ostatnich miesiącach opisano przypadek zapalenia skórno-mięśniowego w przebiegu skąpodrzewiaka. Chorego poddano immunoterapii polegającej na zastosowaniu komórek dendrytycznych aktywowanych lizatami, peptydami, RNA i DNA guza. Objawy zapalenia skórno-mięśniowego rozwinęły się po 2 tygodniach od zakończenia terapii [4]. Z tego powodu można rozważać, czy obserwowane zapalenie skórno-mięśniowe ma bezpośredni związek ze skąpodrzewiakiem, czy też jest następstwem zastosowanej immunoterapii lub niemego klinicznie nowotworu rozwijającego się poza układem nerwowym.

Krzyżowa reakcja immunologiczna — wyzwolona początkowo przez antygeny pierwotnego nowotworu, a następnie skierowana przeciw antygenom w ośrodkowym oraz obwodowym układzie nerwowym, złączy nerwowo-mięśniowym lub mięśniach szkieletowych — stanowi podstawowe założenie hipotezy opisującej patofizjologię NZP. Jest ona użyteczna diagnostycznie, ponieważ podsta-

wa rozpoznania NZP, poza objawami klinicznymi, to oznaczanie w surowicy chorych obecności przeciwciał onkoneuronalnych (tab. 1).

Jednak u części pacjentów, mimo rozpoznania NZP, nie wykrywa się przeciwciał onkoneuronalnych, co wskazuje na istnienie innych patomechanizmów. Wyniki badań doświadczalnych oraz klinicznych sugerują możliwość udziału mechanizmów metabolicznych w rozwoju NZP oraz wpływ czynników toksycznych lub wirusów [5–7].

Rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych

Diagnostyka laboratoryjna

Kluczowym dla rozpoznania NZP jest oznaczenie w surowicy chorych obecności przeciwciał onkoneuronalnych. Jako badanie przesiewowe stosuje się immunofluorescencję pośrednią lub badanie immunohistochemiczne, a jako test potwierdzenia — technikę *Western blotting*, test immunoenzymosorbcyjny (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay test*) lub badanie radioimmunologiczne (RIA, *radioimmunoassay*). Największe znaczenie ma analiza dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych. Jako takie określa się przeciwciała skierowane przeciw antygenom, które zidentyfikowano i można syntezować ich rekombinanty.

Przeciwciała onkoneuronalne cechują się wysoką specyficznością (> 90%). U około 1/3 chorych z NZP nie stwierdza się obecności przeciwciał onkoneuronalnych, a u 5–10% chorych występują atypowe, niescharakteryzowane przeciwciała onkoneuronalne [8].

Dokładnie określone przeciwciała onkoneuralne

Przeciwciała anti-Hu

Przeciwciała anti-Hu (ANNA-1, *anti-neuronal nuclear antibody 1*) reagują z jądrami neuronów, a skierowane są przeciw białku o masie 35–40 kDa, które wiąże RNA i występuje w OUN i w obwodowym układzie nerwowym. U ludzi zidentyfikowano kilka białek z tej grupy (HuD, HuC, Hel-N1). Wiążą one RNA i są homologiczne z występującymi u muszki owocowej białkami z grupy Elav, które pełnią istotną rolę w rozwoju układu nerwowego [9, 10].

U 8–90% chorych, u których stwierdzono przeciwciała anti-Hu, wykrywa się nowotwór — rak drobnokomórkowy płuca, nerwiak zarodkowy, rzadziej rak niedrobnokomórkowy płuca, gruczolak krokowego lub nasieniak. Przeciwciała anti-Hu występują u 2% osób z podejrzeniem NZP, u których w ciągu 5 lat obserwacji nie wykryto nowotworu. Natomiast u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca bez NZP przeciwciała anti-Hu stwierdza się w 1% przypadków, a ich niskie miana — w 16% [11].

Przeciwciała anti-Yo

Przeciwciała anti-Yo (PCA-1, *anti-Purkinje cell antibody 1*) w immunofluorescencji pośredniej są odpowiedzialne za gruboziarnistą reakcję z cytoplazmą komórek Purkiniego (siateczka śródplazmatyczna, układ Golgiego, błona komórkowa), z aksonami oraz z dendrytami. Reagują z białkami o masie 34 kDa i 62 kDa wyizolowanymi z komórek Purkiniego (białko CDR, *cerebellar degeneration related protein*) w teście potwierdzenia techniką *Western blotting* [12]. Objawy mózdkowe u ponad 50% chorych z przeciwciałami anti-Yo wyprzedzają rozpoznanie raka jajnika i raka piersi. Spośród osób z przeciwciałami anti-Yo 30% umiera z powodu narastającego NZP, a 50% — z powodu pierwotnego nowotworu. Średni czas przeżycia u pacjentek z przeciwciałami anti-Yo i rakiem jajnika wynosi 22 miesiące, a z rakiem piersi — 100 miesięcy [13].

Przeciwciała anti-Ri

Przeciwciała anti-Ri (ANNA-2, *anti-neuronal nuclear antibody 2*) odpowiadają za ziarnistą reakcję z jądrami wszystkich neuronów mózdku. W badaniu metodą *Western blotting* stwierdza się reakcję przeciwciał anti-Ri z białkami o masie 55 kDa i 80 kDa (białka NOVA1 i NOVA2 zawierające sekwencję wiążącą RNA). Przeciwciała anti-Ri występują u chorych z zespołem opsoklonie/mioklonie i paranowotworowym zwyrodnieniem mózdku. U pacjentów z przeciwciałami anti-Ri wykrywa się najczęściej raka piersi i raka drobnokomórkowego płuca [12].

Przeciwciała anti-CV2

Przeciwciała anti-CV2 (anty-CRMP5, *collapsin response-mediated protein 5*) są związane ze świeceniem cytoplazmy oligodendrocytów w mózdku w immunofluorescencji pośredniej. W teście potwierdzenia, przeprowadzanym techniką *Western blotting*, reagują z białkiem o masie 66 kDa (CV2/CRMP5) związanym z rozwojem układu nerwowego i zidentyfikowanym w mózgu noworodków szczurzych.

Przeciwciała anti-CV2 dotychczas wykrywano u chorych z rakiem drobnokomórkowym płuc, grasiczakiem i mięsakiem macicy [14, 15].

Przeciwciała anti-Ma/anti-Ta

Przeciwciała anti-Ma/anti-Ta są odpowiedzialne za, obserwowaną w immunofluorescencji pośredniej, reakcję z jąderkami neuronów w mózgu i mózdku. Reagują one w badaniach przeprowadzanych techniką *Western blotting* z białkiem Ma2 o masie 41,5 kDa (PNMA2) występującym w jądrze komórkowym (nazywa się je również przeciwciałami anti-Ta) lub z białkiem Ma1 — o masie 37 kDa (PNMA1), również występującym w jądrze komórkowym. Występują u chorych z rakiem jąder [16].

Przeciwciała przeciw amfifizynie

Przeciwciała przeciw amfifizynie w immunofluorescencji pośredniej powodują świecenie zakończeń presynaptycznych, które jest bardziej nasilone w warstwie drobinowej niż w warstwie ziarnistej mózdku. Test potwierdzenia ich obecności polega na wykazaniu reakcji z białkiem o masie 128 kDa zlokalizowanym w pęcherzykach synaptycznych. Przeciwciała przeciw amfifizynie wykrywano u chorych z rakiem drobnokomórkowym płuc i rakiem jajnika [17, 18].

Przeciwciała anti-Tr

Przeciwciała anti-Tr odpowiadają za reakcję z cytoplazmą komórek Purkiniego oraz częściowo dendrytów i aksonów. Obecność przeciwciał anti-Tr **nie jest** potwierdzana w badaniach przeprowadzonych metodą *Western blotting*. U 84% chorych z przeciwciałami anti-Tr stwierdza się obecność anti-MAZ (*myc-associated zinc-finger protein*), w grupie kontrolnej — u 12% [19].

Inne przeciwciała wykrywane u chorych z NZP

Przeciwciała przeciw kanałom wapniowym bramkowanym napięciem

Nie jest dostępny test przesiewowy do wykrywania przeciwciał przeciw kanałom wapniowym bramkowanym napięciem (**anti-VGCC**, *voltage-gated calcium channels*) typu P/Q, ponieważ nie wykazano reakcji z mrożonymi skrawkami mózgu/mózdku.

Przeciwciała te wykrywane są techniką RIA z zastosowaniem ekstraktów mózdzku. Najczęściej towarzyszą rakowi drobnokomórkowemu płuc [20].

Przeciwciała przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem

Przeciwciała przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem (**anty-VGKC**, *voltage-gated kalium channels*) powodują charakterystyczną reakcję w warstwie drobinowej mózdzku i/lub hipokampie. Testem potwierdzenia jest immunoprecypitacja z VGKC znakowanymi ¹²⁵I-dendrotoksyną. Przeciwciała te są wykrywane u chorych z grasiczakiem lub rakiem drobnokomórkowym płuc [21].

Przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego

Przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego — **anty-GAD** (*glutamic acid decarboxylase*) w immunofluorescencji pośredniej powodują świecenie warstwy ziarnistej mózdzku. Reagują z dekarboksylazą kwasu glutaminowego. Testy potwierdzenia przeprowadza się z zastosowaniem technik ELISA lub RIA. Przeciwciała anty-GAD stwierdza się u chorych z rakiem piersi [22].

Przeciwciała anty-NMDA

Przeciwciała anty-NMDA reagują z podjednostkami NR1, NR2A lub NR2B receptorów N-metylo-D-asparaginianu (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), powodując dodatnią reakcję immunohistochemiczną. Test potwierdzenia opiera się na technice RIA. Obecność tych przeciwciał stwierdzano u pacjentek z potwornikiem jajnika [23].

Przeciwciała anty-nNSA

W badaniach immunohistochemicznych **nNSA** (*novel Neuronal Surface Antigen*) reagują z neuropilem w hipokampie, mózdzku i korze mózgu. Nie jest dostępny test potwierdzenia. Przeciwciała anty-nNSA są wykrywane w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc, raka pęcherza moczowego, raka trzustki i grasiczaka [24].

Przeciwciała anty-AGNA

Przeciwciała **anty-AGNA** (*anti-glia nuclear antibodies*)/**anty-SOX1** powodują reakcję z giejem Bergmanna w mózdzku. Brak potwierdzenia ich występowania w badaniach prowadzonych techniką *Western blotting*. Ich obecność stwierdza się u chorych z rakiem drobnokomórkowym płuc [25].

Przeciwciała przeciw akwaporynie 4

Przeciwciała przeciw akwaporynie 4 (AQ4), skierowane przeciw kanałom wodnym w kompleksie dystroglikanu występującego w wypustkach astro-

cytów tworzących barierę krew–mózg, w immunofluorescencji powodują świecenie drobnych naczyń mózgowia, opony miękkiej oraz przestrzeni Virchowa-Robina. Nie ma testu potwierdzenia. Przeciwciała przeciw AQ4 pojawiają się w przebiegu raka piersi, raka drobnokomórkowego płuc, grasiczaka i raka szyjki macicy [26].

Przeciwciała anty-Zic4

Przeciwciała anty-Zic4 w immunohistochemii powodują reakcję z jądrami neuronów warstwy ziarnistej mózdzku. Test potwierdzenia przeprowadza się techniką *Western blotting* z rekombinantem Zic-4. W większości przypadków u chorych z przeciwciałami anty-Zic4 rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuc [27].

Znaczenie rokownicze przeciwciał onkoneuronalnych

W badaniach retrospektywnych wykazano, że wykrycie przeciwciał onkoneuronalnych ma znaczenie nie tylko w diagnostyce NZP, ale może być też pomocne w ocenie rokowania. Czas przeżycia pacjentów z przeciwciałami anty-Hu jest krótszy niż czas przeżycia osób z CV-2 [28]. Z kolei w badaniach prospektywnych zaobserwowano, że wzrost miana przeciwciał anty-Ri wyprzedzał nawrót choroby nowotworowej, który był następnie potwierdzany w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z użyciem fluorodeoksyglukozy jako znacznika [29].

Badania neuroobrazowe

Tomografia komputerowa

Badanie głowy metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) może mieć znaczenie jedynie w diagnostyce różnicowej, pozwalając na wykluczenie przerzutów lub nacieku i ucisku na struktury układu nerwowego. Jednak u chorych z NZP nie wykazuje ono odchylenia od stanu prawidłowego.

Tomografia rezonansu magnetycznego

Zmiany w tomografii rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) występują u chorych z zapaleniem układu limbicznego, zapaleniem pnia mózgu i paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku. W przebiegu zapalenia układu limbicznego w tomografii rezonansu magnetycznego stwierdza się [30] zwykle prawidłowy obraz w sekwencji T1 oraz jedno- lub obustronne hiperintensywne ogniska w przyśrodkowej okolicy płata skroniowego w sekwencji T2, które u części chorych ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. Z kolei u pacjentów z zapaleniem pnia mózgu badanie MRI w sekwencjach T2 wykazuje zmiany hiperin-

tensywne ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego. Natomiast paranowotworowemu zwyrodnieniu mózdzku towarzyszą wykładniki zaniku mózdzku obserwowane w badaniu MRI.

Znaczenie PET w diagnostyce zespołów paranowotworowych

Badanie PET stosuje się w diagnostyce neurologicznych zespołów paranowotworowych oraz w procesie diagnostycznym mającym na celu identyfikację pierwotnego nowotworu.

W przebiegu zapalenia układu limbicznego w PET stwierdza się wzrost aktywności w przyśrodkowej części płata skroniowego [31]. Natomiast paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku charakteryzuje się obniżeniem metabolizmu glukozy w badaniu PET z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy [32].

Czułość badania PET w rozpoznawaniu neurologicznych zespołów paranowotworowych określa się jako 75%, a jego specyficzność — jako 87%. Po wykluczeniu przypadków nieprawidłowego wyniku PET, spowodowanego stanem zapalnym, specyficzność wzrasta do 92% [33].

Podsumowanie

Podsumowując, w rozpoznawaniu NZP należy uwzględniać jednocześnie obowiązujące kryteria diagnostyczne oraz wykorzystywać badania laboratoryjne, których podstawą jest oznaczanie obecności przeciwciał onkoneuronalnych. Zakres badań wykorzystywanych w diagnostyce NZP rozszerza się, dlatego konieczne jest przede wszystkim systematyczne uzupełnianie spektrum analiz o oznaczanie nowych przeciwciał onkoneuronalnych oraz o nowe techniki obrazowania, szczególnie PET.

PIŚMIENICTWO

- 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.
- 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.
- 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.
- Derrett E.C., Isenberg D.A. Autoimmunity manifesting as dermatomyositis associated with oligoastrocytoma and dendritic cell immunotherapy. *Rheumatology* 2008; 47: 1101–1102.
- Michalak S., Adamczewska-Gonczewicz 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 (a).
- 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 (b).
- Sharshar T., Auriant I., Dorandeu A. Association of herpes simplex virus encephalitis: a clinico-pathological study. *Am. Pathol.* 2000; 20: 249–252.
- Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 113 (supl. 183): 64–68.
- Graus F., Keime-Guibert F., Reñé R. i wsp. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–1148.
- Musunuru K., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 239–262.
- Dalmau J., Furneaux H.M., Gralla R.J. i wsp. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer: a quantitative western blot analysis. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 544–552.
- Moll J.W.B., Antoine J.C., Brashear H.R., Delattre J., Drlicek M., Dropcho E.J., Giometto B., Graus F., Greenlee J., Honnorat J., Jaeckle K.A., Tanaka K., Vecht C.J. 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, held October 22–23, 1994, in Rotterdam, the Netherlands. *Neurology* 1995; 45: 1937–1941.
- Rojas I., Graus F., Keime-Guibert F., Rene R., Delattre J.Y., Ramon J.M. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55: 713–715.
- Honnorat J., Antoine J.C., Derrington E. i wsp. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1996; 61: 270–278.
- 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.
- Voltz R., Gultekin S.H., Rosenfeld M.R. i wsp. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1788–1795.
- Dropcho E.J. Antiampiphysin antibodies with small cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 659–667.
- Antoine J.C., Absi L., Honnorat J. i wsp. Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 172–177.
- Battaler L., Wade D.F., Graus F., Rosenfeld M.R., Dalmau J. The MAZ protein is an autoantigen of Hodgkin's disease and paraneoplastic cerebellar dysfunction. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 123–127.
- Fukuda T., Motomura M., Nakao Y. i wsp. 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.
- Fuji N., Furuta A., Yamaguchi H. Limbic encephalitis associated with recurrent thymoma: a postmortem study. *Neurology* 2001; 57: 344–347.
- Silverman I.E. Paraneoplastic stiff limb syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1999; 67: 126–127.
- Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. i wsp. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091–1098.
- Graus F., Saiz A., Lai M. i wsp. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008; 71: 930–936.
- Sabater L., Titulaer M., Saiz A., Verschuuren J., Gure A.O., Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924–928.
- Pittock S.J., Lennon V.A. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 629–632.
- Battaler L., Wade D.F., Graus F., Stacey H.D., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62: 778–782.
- Honnorat J., Cartalat-Carel S., Ricard D. i wsp. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* doi:10.1136/jnnp.2007.138016.
- Stich O., Rasiah C., Rauer S. Paraneoplastic antibody during follow-up of a patient with anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome. *Acta Neurol. Scand.* doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01102.x.
- Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J.B., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–1494.
- Provenzale J.M., Barboriak D.P., Coleman R.E. Limbic encephalitis: comparison of FDG-PET and MRI findings. *Am. J. Radiol.* 1998; 18: 1659–1660.
- Anderson N.E., Posner J.B., Sidtis J.J. i wsp. The metabolic anatomy of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann. Neurol.* 1988; 23: 533–540.
- Hadjivassiliou M., Alder S.J., Van Beek E.J.R. i wsp. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-year prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol. Scand.* doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01089.x.