

Onemocnění s dominujícím postižením mozkového kmene a mozečku

prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Paraneoplastické, autoimunitní a idiopatického syndromy mozkového kmene a mozečku jsou nejčastěji paraneoplastického původu a rozvoj v jejich diagnostice a léčbě souvisí s objevením onkoneurálních protilátek a protilátek proti povrchovým antigenům struktur nervového systému a s využitím zobrazovacích metod. Znalost klinických obrazů umožňuje včasnou diagnostiku a v některých případech i úspěšnou léčbu.

Klíčová slova: paraneoplastické, autoimunitní a idiopatické syndromy, mozeček, mozkový kmen.

Neurological disorders predominantly involving brainstem and cerebellum

Paraneoplastic, autoimmune and idiopathic syndromes of brainstem and cerebellum are usually of paraneoplastic origin. The diagnostics are based on the detection of onconeural antibodies, neural cell surface antibodies and imaging methods. The early diagnostics is based on the index of clinical suspicion and enables effective treatment in some cases.

Key words: idiopathic, autoimmune and paraneoplastic syndromes, cerebellum, brainstem.

Úvod

Paraneoplastické, autoimunitní a idiopatické syndromy mozkového kmene a mozečku se objevují buď izolovaně, nebo jako součást širšího postižení nervového systému. V případě paraneoplastických syndromů nacházíme asociaci s řadou onkoneurálních protilátek a protilátek proti povrchovým antigenům struktur nervového systému a s různými tumory. V současnosti jsou používána nová diagnostická kritéria pro paraneoplastické neurologické syndromy rozdělující paraneoplastické syndromy na neurologické fenotypy, tzv. high-risk phenotypes, intermediate-risk phenotypes a na přítomnost protilátek v kategoriích high risk antibody (> 70 % asociováno s nádorem), intermediate risk antibody (30–70% asociace s nádorem) a low risk antibody (< 30 % asociace s nádorem) (Graus, 2021). Relativně lokalizovaným syndromem

s postižením mozkového kmene je syndrom opsoklonus-myoklonus v dětství a v dospělosti. V případě mozečkového postižení je nejčastějším a typickým onemocněním syndrom paraneoplastické mozečkové degenerace a mozečková ataxie s anti-GAD protilátkami. Znalost klinické symptomatologie uvedených syndromů umožňuje včasnou diagnostiku a v některých případech překvapivě dobré terapeutické výsledky

Autoimunitní a paraneoplastické kmenové encefalitidy

Autoimunitní kmenové encefalitidy paraneoplastického původu jsou obvykle součástí encefalomyelitidy. Kmenová encefalitida se často prezentuje okohybnými poruchami a bulbárními symptomy (dysartrií a dysfagií), někdy je doprovázena mozečkovými příznaky

a abnormálními pohyby. Pokud se kmenová encefalitida vyskytuje společně s limbickou encefalitidou a anti-Ma2 protilátkami, bývá obvykle spojena s přítomností testikulárního nebo plicního nádoru, obvykle nemalobuněčného nádoru plic (NSCLC – non-small cell lung cancer). Kmenová encefalitida doprovázená postižením diencefalických struktur a přítomností anti-Ma2 protilátek se klinicky projevuje nadměrnou denní spavostí, narkolepsií, bulimií, hypertermií a endokrinními poruchami. (Dalmau, 2004). Kmenová encefalitida bývá také asociována s protilátkami anti-Hu, anti-Ri u malobuněčného karcinomu plic (SCLC – small cell lung cancer). V literatuře byl popsán soubor 22 pacientů s izolovanou kmenovou encefalitidou s přítomností anti-Hu protilátek. V tomto souboru 11 pacientů vykazovalo dysfunkci medulla oblongata s příznaky dysfagie, dysartrie a centrální hypoventilace. Šest



prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno
stourac.pavel@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):187-192

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2023

pacientů mělo pontinní příznaky – diplopii, nystagmus a ataxii při chůzi. U 5 pacientů byl nalezen pontomezencefalický syndrom s diplopií. Iničiální vyšetření nukleární magnetickou rezonancí bylo v normě, u 2 pacientů byla přítomna lehká pleocytóza v likvoru (Saiz, 2009). Kmenová encefalitida s hluchotou je spojena s protilátkami proti KLHL11 (Kelch-like Protein 11) a testikulárním karcinomem nebo teratomem (Mandel-Brehm, 2019).

Neparaneoplastické autoimunitní kmenové encefalitidy se mohou objevit v rámci roztroušené sklerózy, neuromyelitis optica, MOG-asociované encefalitidy, GFAP (glial fibrillary acidic protein) relabující meningoencefalitidy, akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM), Bickerstaffovy kmenové encefalitidy, syndromu CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids), neurologických komplikací systémových onemocnění pojiva a vaskulitidy (Zoghaib, 2021).

Roztroušená skleróza je chronické demyelinizační onemocnění CNS s častým postižením mozku jako iničiálním příznakem, až ve 20 % případů. Ovšem vzhledem k rozsáhlému postižení jiných subsystémů CNS je nutné pomýšlet na RS spíše v rámci diferenciální diagnostiky postižení mozku. Mezi uvedené příznaky zahrnujeme diplopii, poruchy motoriky v oblasti obličeje, dále internukleární oftalmoplegii a oboustrannou trigeminální neuralgii se senzitivním deficitem. Může být přítomna i dysartrie jako projev léze medulla oblongata. I když uvedené příznaky se mohou objevit jako iničiální, často jsou projevem ataky v rámci již diagnostikovaného onemocnění na základě mezinárodních diagnostických kritérií a nálezů na MRI mozku a zánětlivých změn v mozkomíšním moku.

Neuromyelitis optica a anti-MOG asociované onemocnění

NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder) je zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS asociované s protilátkami proti aquaporinu-4 (AQP4). Léze jsou predominantně lokalizované ve zrakových nervech, míše, diencefalu, periventrikulárních strukturách a částech mozku. U 73–90 % pacientů s NMOSD jsou v séru přítomné AQP4 protilátky (AQP4+Ab NMOSD), zatímco 42 %

séronegativních pacientů (AQP4-Ab NMOSD) má přítomné anti-MOG protilátky. Anti-MOG demyelinizační onemocnění postihuje zejména myelinové obaly a oligodendrocyty. Klinické příznaky zahrnují encefalomyelitidu, recidivující optickou neuritidu, myelitidu a kmenové syndromy.

Autoimunitní (GFAP – gliální fibrilární acidický protein) astrocytopatie

Jedná se o nedávno popsanou autoimunitní astrocytopatii postihující CNS pod obrazem relabující meningoencefalomyelitidy s přítomností anti-GFAP-IgG v séru nebo likvoru. Klinické příznaky zahrnují encefalopatii, křeče, meningismus a psychiatrické symptomy. GFAP astrocytopatie může být paraneoplastického původu a je nutné pátrání po tumoru. Kmenový syndrom není dominantní, ačkoliv kmenové léze na MRI jsou popisovány. Byly však popsány ojedinelé asociace s anti-MOG-IgG, anti-AQP4 a anti-GFAP-IgG protilátkami v séru a likvoru a kmenovým syndromem.

Akutní diseminovaná encefalomyelitida/akutní hemoragická encefalitida

Akutní diseminovaná encefalitida (ADEM) je monofázické demyelinizační onemocnění CNS, často spouštěné infekcí nebo vakcinací. ADEM je často spojena s infratentoriálním postižením zejména u dětí s příznaky ataxie, okohybné poruchy a dysartrie. Anti-MOG protilátky bývají přítomné u dětí ve 40 % případů. MRI léze jsou charakteristicky lokalizované v mozku s klinickým korelátem, i když izolovaná kmenová léze je výjimečná. Málo častou variantou ADEM je akutní hemoragická leukoencefalitida, častější u dospělých, která se může prezentovat jako izolovaný kmenový syndrom se závažnou prognózou.

Bickerstaffova kmenová encefalitida

Bickerstaffova kmenová encefalitida je onemocnění charakterizované ataxií, poruchou vědomí/hypersomnolencí a symetrickou oftalmoplegií spojenou s tvorbou anti-GQ1b protilátek. Případně další symptomy zahrnu-

jí zornicové abnormality, obličejové dysesezie a bulbární parézy až u 50 % pacientů. Onemocnění má monofázický průběh se subakutním začátkem. Onemocnění někdy předchází infekce a v MRI obraze se objevují T2 abnormality v mozku. V léčbě se používají intravenózní imunoglobuliny event. v kombinaci s kortikoidy. Prognóza onemocnění je obvykle příznivá.

CLIPPERS

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) je málo časté chronické zánětlivé onemocnění CNS charakterizované kmenovým postižením s dobrou klinickou a radiologickou odpovědí na léčbu steroidy. Klinicky se manifestuje subakutním začátkem s mozečkovými a kmenovými příznaky, jako jsou ataxie, dysartrie, diplopie a postižení lícního a trojklanného nervu. Další nespecifické kmenové příznaky zahrnují poruchy chuti, okohybné abnormality, nystagmus, léze hlavových nervů, singultus a nauzeu. Při nepřítomnosti sérových a likvorových biomarkerů je diagnostika CLIPPERS založena na radiologickém nálezů a vyloučení dalších onemocnění. MRI prokazuje charakterický enhancující nálezu v kmeni, mozečku a míše. V likvoru nalézáme ojedinelé lehkou pleocytózu, hyperproteinorachii a oligoklonální pásy. Charakteristickým rysem je dobrá odpovídavost na kortikoterapii s rychlým ústupem radiologické a klinické symptomatologie.

Onemocnění pojivové tkáně a vaskulitidy

Kmenový syndrom může být přítomný u mnoha systémových autoimunitních onemocnění. Behçetova choroba je charakterizována diagnostickou triádou: orálními ulceracemi, genitálními ulceracemi a uveitidou. Postižení CNS je charakteristicky lokalizované do oblasti mesencefalicko-diencefalické junkce. Klinické příznaky zahrnují motorické a senzitivní příznaky a ataxii. V likvoru nacházíme lehkou pleocytózu a hyperproteinorachii. Další systémové vaskulitidy mohou postihovat CNS, např. eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Strauss syndrom), polyarteritis nodosa a granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomató-

za). Na rozdíl od Behçetovy choroby však tato onemocnění jen zřídka postihují mozkový kmen.

Některá systémová onemocnění pojiva mohou být také spojena s příznaky postižení mozkového kmene, např. Sjögrenův syndrom a systémový lupus erythematosus (SLE) (Zoghaib, 2021).

Izolovaný idiopatický a paraneoplastický syndrom opsoklonus – myoklonus

Opsoklonus je příznak charakterizovaný mimovolními, arytmiickými vícesměrnými a vysokoamplitudovými, sakadovými pohyby očních bulbů. Často jsou tyto pohyby doprovázeny mrkáním a přetrvávají i ve spánku, což lze pozorovat i při zavřených očích (Wong, 2007). Opsoklonus je často doprovázen myoklonem, což jsou krátké mimovolní svalové záškuby, které mohou postihovat trup, končetiny, bránici, larynx, farynx a měkké patro a nejsou spojeny se změnami vědomí (Shibasaki, 2005). Mozečková ataxie často doprovází tyto oční pohyby a myoklony. Syndrom opsoklonus-myoklonus se vyskytuje u dětí i dospělých a je označován jako idiopatický nebo paraneoplastický.

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dětí

Pro toto onemocnění je používáno několik termínů nejčastěji však syndrom opsoklonus-myoklonus, někdy opsoklonus-myoklonus-ataxie (OMAS), event. syndrom „tančících očí“ – dancing eye syndrome. Incidence je cca 0,27/1 milion dětí (Hasegawa, 2015). Průměrný věk vzniku OMAS je 18 měsíců s tím, že tento průměrný věk výskytu se neliší u paraneoplastického a idiopatického syndromu. Převážná většina případů se objevila před pátým rokem věku (Pranzatelli, 2018). OMAS zahrnuje syndromy někdy i pouze s ataxií. Paraneoplastická varianta je asociována s neuroblastomem ve 26–44 % případů (Tate, 2005). OMAS se iniciálně může klinicky projevit jako akutní mozečková ataxie asociovaná s infekcemi, jako jsou varicella zoster nebo *Mycoplasma pneumoniae* a s následným rozvojem opsoklonu/myoklonu. Behaviorální změny zahrnují poruchy spánku, iritabilitu a pláč. Aktuálně je pro diagnózu OMAS vyžadováno

splnění alespoň 3 ze 4 následujících kritérií: 1) opsoklonus, 2) ataxie nebo myoklonus, 3) behaviorální změny nebo poruchy spánku, 4) neuroblastom (Matthay, 2004). Neuroblastom je přítomný v 73 % a je nejčastějším typem nádoru následovaný ganglioneuroblastomem (22 %) a ganglioneuromem (4 %) (Pranzatelli, 2017). V současné době nemáme spolehlivé biomarkery pro diagnostiku, avšak nacházíme zánětlivý nález v mozkomíšním moku s lehkou pleocytózou a oligoklonální IgG pásy v likvoru u 58 % pacientů s OMAS. Neurologické příznaky předcházejí v 50 % případů diagnostiku tumoru (Tate, 2005). Diagnostika je provedena vyšetřením nukleární magnetickou rezonancí (MRI), kde můžeme detekovat hyperintenzity v oblasti mozkového kmene a mozečku a zánětlivý nález v likvoru (Hayward, 2001). V diagnostice neuroblastomu je nejcitlivější metodou celotělová magnetická rezonance zaměřená na hrudník a břišní dutinu, v případě negativního prvního nálezu je doporučeno vyšetření opakovat po 6 měsících. Léčba neuroblastomu spočívá v operačním řešení a v některých případech je podávána chemoterapie. Výjimečná spontánní remise u OMAS, chronický relabující průběh, riziko trvalého neurologického deficitu a průkaz podporující autoimunitní příčinu se staly důvodem pro využití imunoterapie. Imunoterapie zahrnuje ACTH (adrenokortikotropní hormon), kortikosteroidy, plazmaferézu, intravenózní imunoglobuliny, rituximab a cyklofosfamid. Z prognostického hlediska OMAS diagnostikovaný v dětství se upravuje relativně dobře ohledně motorických funkcí, ale často přetrvává významný kognitivní a behaviorální deficit. Přítomnost nebo nepřítomnost neuroblastomu neovlivňuje výsledný neurologický stav (De Grandis, 2009).

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dospělých

Paraneoplastický opsoklonus-myoklonus syndrom (OMS) se vyskytuje i u dospělých pacientů a nejčastěji je spojen s výskytem malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic a dále ve spojitosti s karcinomem prsu, močového měchýře, štítné žlázy a Hodgkinova lymfomu. Někteří z těchto pacientů mohou mít přítomny onkoneurální protilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri a opsoklonus je zde součástí širšího postižení v rámci paraneoplastického

neurologického syndromu. U mladých žen se může syndrom opsoklonus-myoklonus vyskytnout s přítomností teratomu bez identifikovatelných autoprotilátek v tomto případě s dobrou úzdravou po imunoterapii a odstranění nádoru (Dalmau J, 2020). Klinické a laboratorní nálezy vedou k názoru, že idiopatické a paraneoplastické OMS u dospělých jsou imunitně zprostředkované (tzv. immune-mediated disease) často s akutním nebo subakutním začátkem, s přítomností pleocytózy v mozkomíšním moku a odpovědí na imunoterapii. Sekční nálezy prokazují perivaskulární lymfatické infiltráty, méně však neuronální degeneraci a lymfocytární infiltráty, což naznačuje významnější patogenetickou roli protilátek spíše než mechanismy cytotoxických T lymfocytů. V posledních letech byl proveden výzkum ohledně možného výskytu protilátek proti neuronálním povrchovým antigenům. Onkoneurální protilátky, nejčastěji anti-Ri v asociaci s karcinomem prsu se vyskytly u 11 % pacientů s OMS. Protilátky proti povrchovým neuronálním antigenům se vyskytly rovněž u 11 % pacientů s OMS, nejčastěji se jednalo o anti-glycinové protilátky ve spojitosti s karcinomem plic. V ojedinělých případech se jednalo o protilátky rovněž proti povrchovému epitopu nazvanému human natural killer 1 (HNK-1) v asociaci s plicním karcinomem. Pacienti s idiopatickým OMS odpovídají lépe na léčbu a mají méně relapsů než pacienti s paraneoplastickým OMS (Armangue, 2016). Léčba a prognóza se zásadně neliší od léčby v pediatrii, někteří pacienti mohou dosáhnout spontánní remise nebo relabujícího průběhu, avšak mnozí pacienti nereagují na léčbu vůbec a příznaky přetrvávají až do smrti.

Autoimunitní mozečkové syndromy

Rychle progredující mozečkový syndrom (paraneoplastická mozečková degenerace)

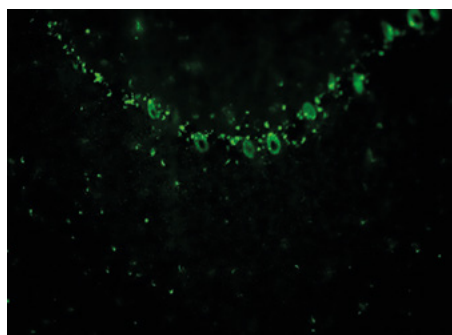
Paraneoplastická mozečková degenerace (PCD – paraneoplastic cerebellar degeneration) je jedním z nejčastějších paraneoplastických neurologických syndromů. Je způsobena onkoneurálními protilátkami, které vedou k destrukci Purkyňových buněk mozečku. PCD postihuje méně než 1 % pacientů s nádory (Fanous, 2015). Onkoneurální protilátky reagují s anti-

Tab. 1. Asociace paraneoplastických protilátek a tumorů u PCD (Ragia A. NCBI Bookshelf, 2022)

Onkoneurální protilátky	Asociované tumory
Anti-Yo	Karcinom prsu a ovaríí
Anti-Hu	SCLC, karcinom prostaty, seminom
Anti-Ri	SCLC, karcinom prsu a ovaríí
Anti-Tr	Hodgkinův lymfom
Anti-VGCC	SCLC, lymfom
Anti-Ma2	Testikulární karcinom, SCLC
Anti-CRMP5/CV2	SCLC, tymom
Anti-mGluR1	Hodgkinův lymfom

Zkratky: anti-VGCC – anti-voltage gated calcium channel antibodies, protilátky proti kalciovým napěťovým kanálům, CRMP5 – collapsin response mediator protein 5, anti-mGluR1 – metabotropic glutamate receptor 1, anti-mGluR1 – metabotropní glutamátový receptor 1, SCLC – small cell lung cancer, malobuněčný karcinom plic

Obr. 1. Anti-Yo protilátky lokalizované intracelulárně v cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku u syndromu paraneoplastické cerebelární degenerace (archiv autora)



genem exprimovaným v buňkách tumoru a v Purkyňových buňkách mozečku, a tyto protilátky zahrnují anti-Yo (PCA-1), anti-Hu, anti-Ri, anti-Tr, anti-VGCC, anti-Ma, anti-CRMP5/CV2, anti-mGluR (metabotropní glutamátový receptor) (Afzal, 2015). Mozečkový syndrom vzniká subakutně a může začínat prodromálními symptomy jako u virového onemocnění a často i nauzeou, zvracením a závratěmi. Tyto příznaky jsou zpravidla následovány těžkou ataxií, diplopií, dysartrií a dysfagií rozvíjející se v řádu dnů až týdnů s následným těžkým reziduálním cerebelárním syndromem. Asociace s některými dalšími mimomozečkovými příznaky, jako jsou pocit rozmazaného vidění, oscilopsie a tranzitorní myoklonus, jsou obvyklé a nevylučují uvedenou diagnózu. Počátek mozečkových příznaků často předchází diagnózu nádorové-

ho onemocnění měsíce až roky. Pacienti s podezřením na PCD jsou vyšetřeni zobrazovacími metodami (CT /MRI) k vyloučení tumoru, ischemie a hemoragie mozkové a s progresí PCD se postupně objevuje mozečková atrofie, i když v počátku onemocnění je MRI obraz mozečku v normě. Pozitronová emisní tomografie slouží k detekci případné skryté malignity. V mozkomíšním moku bývá přítomna lehká pleocytóza a lehká proteinorhachie s oligoklonálními IgG pásy, nález však může být i negativní. V případě onkoneurálních protilátek je obvykle dostatečně průkazná detekce v séru, u protilátek proti povrchovým antigenům je obvykle nutný i průkaz v likvoru. Pokud se nepodaří prokázat tumor, je nutné vyšetření opakovat v průběhu prvních dvou let onemocnění.

Léčba PCD je zaměřena zejména na časnou diagnostiku a léčbu nádoru (Shamsili, 2003) s tím, že malignita se objeví nejpozději do dvou resp. pěti let. Imunoterapie zahrnuje kortikoidy, intravenózní imunoglobuliny, plazmaferézu, cyklofosfamid, takrolimus a rituximab (Keime-Guibert, 2000). V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit demyelinizační onemocnění včetně sclerosis multiplex, autoimunitní onemocnění včetně GAD asociované mozečkové degenerace, sarkoidózu, systémový lupus erythematosus, Behčetovu chorobu, atypické CNS infekce, Jakob-Creutzfeldtovu chorobu a PML – progresivní multifokální leukoencefa-

lopatii. Z metabolických onemocnění deficit vitamínu B₁₂, Wernikeovu encefalopatii a celiakii (Aly, 2022).

Autoimunitní syndrom – mozečková ataxie s přítomností protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (glutamate acid decarboxylase – GAD)

GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové) sestává z izomerů GAD-65 a GAD-67, které jsou kódovány dvěma odlišnými geny. Asociované neurologické syndromy zahrnují Stiff-person syndrome (SPS) a jeho varianty, mozečkovou ataxii, epilepsii a limbickou encefalitidu (Graus 2020). U všech těchto syndromů byla prokázána dysfunkce GABAergního transmitterového systému. Přítomnost anti GAD protilátek by měla být prokázána vždy v séru a v mozkomíšním moku. Progresivní mozečková ataxie s GAD se někdy překrývá se symptomy Stiff-person syndromu (Hayward, 2001). Paraneoplastický původ je výjimečný, někdy však spojený s výskytem karcinomu plic, tymomem a karcinomem prsu. Autoimunitní tyreoiditida, perniciozní anémie a vitiligo jsou uváděny jako časté komorbidity uvedené progresivní mozečkové ataxie. V diferenciální diagnostice je nutné odlišit málo častou glutenovou ataxii.

Závěr

Autoimunitní, paraneoplastické a idiopatické syndromy mozkového kmene a mozečku jsou heterogenní skupinou onemocnění obvykle vyžadující i rozsáhlou diferenciální diagnostiku. Vzhledem k dobré odpovědi některých z nich na léčbu kortikoidy, imunosupresivy a imunomodulačními léky je však včasná a správná diagnostika v klinické praxi nezbytná.

Tato práce byla podpořena MZČR, RVO (FNBr, 65269705) a projektem MUNI / A / 1325/2019.

LITERATURA

- Afzal S, Recio M, Shamim S. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc.* 2015;28(2):217-220. (PMC free article PMC 4365125).
- Aly R, Emmady DP. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Stats Pearl Publishing* 2022 ID NBK560638, PMID : 32809473
- Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus – Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):417-424.
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2 associated encephalitis. *Brain.* 2004;127:1831-1844.
- Dalmau J, Rosenfeld RM. Paraneoplastic Neurological Syndromes in *Abeloff's Clinical Oncology* (Sixth Edition), 2020.
- De Grandis E, Parodi S, Conte M, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma associated opsoclonus-myoclonus – ataxia syndrome. *Neuropediatrics.* 2009;40(3):103-111.
- Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2015;5:29.
- Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014.
- Graus A, Saiz J, Dalmau GAD. Antibodies in neurological disorders – insights and challenges. *Nature Reviews.* 2020; 16:353-36.
- Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto, M.A. nation wide survey of opsoclonus – myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev.* 2015;37(7):656-660.

INZERCE

11. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, et al. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus – ataxia syndrome: relationship to MRI findings and antineuronal antibodies. *J Pediatr*. 2001;139:552-559.
12. 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(4):479-82.
13. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma associated paraneoplastic encephalitis. *N Eng J Med*. 2019;381:47-54.
14. Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2005;275-282.
15. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical and immunological features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross sectional study. *Fron Neurol*. 2017;8:153-158.
16. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonus – myoclonus syndrome etiology („Tumor” vs. „No Tumor”) in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27097.
17. Saiz A, Bruna J, Stourac P, et al. Anti-Hu associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:404-407.
18. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle and Nerve*. 2005;31:157-174.
19. Shamsili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126:1409-18.
20. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiological trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22(1):8-19.
21. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr opin Neurol*. 2007;20:25-31.
22. Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, et al. Autoimmune brainstem encephalitis: An illustrative case and a Review of the Literature. *J. Clin. Med*. 2021;10:2970. <https://doi.org/10.3390/jcm10132970>.