

Paraneoplastické neurologické syndromy centrálního nervového systému

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.¹, MUDr. Jana Bednářová, Ph.D.²

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Paraneoplastické syndromy centrálního nervového systému představují skupinu onemocnění, kde včasná diagnostika umožňuje terapeutické ovlivnění zpravidla subakutně se rozvíjejícího těžkého neurologického deficitu. Znalost klinického obrazu, asociovaných onkoneurálních protilátek a nádorů může pomoci rychlé diagnostice. Uvádíme profil nejčastějších paraneoplastických syndromů centrálního nervového systému u této neustále se rozrůstající skupiny onemocnění.

Klíčová slova: paraneoplastické syndromy centrálního nervového systému, onkoneurální protilátky, klinický obraz, diagnostika a léčba.

Paraneoplastic neurological syndromes of central nervous system

Paraneoplastic syndromes of the central nervous system usually starting with subacute disease course require prompt diagnosis, which significantly influences therapeutical outcome. Knowledge of clinical pattern, associated onconeural antibodies and tumours may help with the early diagnosis. We present the profile of the most common paraneoplastic syndromes of the central nervous system within this continuously expanding disease group.

Key words: paraneoplastic syndromes of the central nervous system, onconeural antibodies, clinical pattern, diagnostics and treatment.

Neurol. praxi 2013; 14(1): 12–15

Seznam zkratk

AMPA(R) – alfa-amino-3hydroxy-5metyl-4isoxazoliprionová kyselina (receptor)
 CASPR2 – contactin associated protein-2
 CNS – centrální nervový systém
 CPNS – centrální paraneoplastické syndromy
 CT – počítačová tomografie
 FDG – fluorodeoxyglukóza
 FDG-PET – pozitronová emisní tomografie
 FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery
 GAD – dekarboxyláza kyseliny glutanové
 LE – limbická encefalitida
 LG I1 – leucine rich glioma inactivated-1
 NS – nervový systém
 NMDA(R) – N-metyl-D-aspartát (receptor)
 MHC – hlavní histokompatibilní systém
 MR – magnetická rezonance
 PNS – paraneoplastické neurologické syndromy

Úvod

Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) jsou způsobeny nádorovým onemocněním a jeho nepřímým vlivem na nervový systém. Objev řady protilátek vůči neurálním antigenům exprimovaným v tumoru (tzv. onkoneurální protilátky) vedl k potvrzení původní hypotézy o autoimunitní patogenezi některých paraneoplastických jednotek. Antigeny (proteiny) jsou jednak konstitutivní složkou nervového systému a pokud jsou exprimovány ektopicky ve tkáni tumoru, může v důsledku imunitní reakce vzniknout paraneoplastický syndrom. Předpokládá se zde spoluúčast hlavního histokompatibilního systému (MHC) při zahájení autoimunitní reakce. Buněčné infiltráty v patologicko-anatomických nálezech poukazují rovněž na významnou roli T lymfocytů v patogenezi onemocnění. Mezi

dobře definované onkoneurální protilátky patří anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Ta, anti-amphiphysin, anti-CV2 (CRMP-5), anti-Tr. Laboratorní průkaz onkoneurální protilátky potvrzuje paraneoplastickou etiologii.

Mezi klasické centrální paraneoplastické syndromy (CPNS) řadíme encefalomyelitidu, limbickou encefalitidu, subakutní mozečkovou degeneraci, syndrom opsoklonus-myoklonus. Včasná klinická diagnostika je předpokladem případného terapeutického úspěchu. CPNS mohou mít charakteristický klinický obraz, ale mohou probíhat i atypicky, eventuálně s psychiatrickými příznaky a kolísavým průběhem. Ve 2/3 případů předchází manifestace neurologického syndromu diagnóza onkologickou. Laboratorní diagnostika zahrnuje nález obecně zánětlivých změn v likvoru a detekci onkoneurálních proti-

Tabulka 1. Diferenciální diagnóza paraneoplastických syndromů CNS (Dalmau, 2008)

Klinická jednotka	Diferenciální diagnóza	Jiná onemocnění
Paraneoplastická mozečková degenerace	Abúzus alkoholu Nedostatek vitamínu E, tiaminu Léková toxicita (antiepileptika a jiné) Infekční a postinfekční cerebelitida, Miller-Fisherův syndrom, mozečková ataxie spojená s protilátkami proti gliadinu a GAD, Creutzfeldt-Jacobova choroba	Mozečkové metastázy Toxicita Chemoterapie (fluorouracil, cytarabin)
Opsoklonus-myoklonus	Infekční a postinfekční encefalitida, hyperosmolární koma, vedlejší účinky léků (amitryptilin, litium, fenytoin a diazepam) Intrakraniální hemoragie, systémová onemocnění (AIDS, sarkoidóza, virová hepatitida, celiakie)	Intrakraniální tumor nebo metastázy, hydrocefalus
Limbická encefalitida a její varianty	Herpes simplex virová encefalitida, Sjögrenův syndrom, Hashimotova encefalopatie, systémový lupus erythematosus, toxicko-metabolická encefalopatie, Korsakoff syndrom, syfilis, primární angiopatie CNS	Mozkové metastázy Herpes virus 6 – limbická encefalitida, gliom nízkého stupně malignity, gliomatóza mozku

látek imunohistochemicky, imunofluorescenčně a imunoblotem. K onkologické diagnostice využíváme CT a MR vyšetření, případně celotělový FDG-PET, zejména k odкрыtí okultního nádoru.

Léčba PNS zahrnuje především léčbu nádoru a úspěšná onkologická léčba má zpravidla pozitivní vliv na regresi paraneoplastického neurologického syndromu. Symptomatická léčba může ovlivnit řadu příznaků: spasticitu, křeče, kognitivní deficit. Imunomodulační terapie je používána vzhledem k prokázané imunopatogenezi u některých CPNS. Tématika paraneoplastických neurologických syndromů je dostupná i z internetových zdrojů, např. v systému Orphanet.

Encefalomyelitida

Termín paraneoplastická encefalomyelitida označuje postižení resp. syndromy, postihující kteroukoliv část mozku, tj. mozkové hemisféry, mozkový kmen, mozeček a míchu. Z hlediska histopatologického postihují šedou i bílou hmotu a dále vaskulární systém. Některé studie prokázaly, že u těchto pacientů nastaly i změny v oblasti periferních nervů nebo plexus myentericus, poukazující tak na skutečnost, že vlastní termín nevystihuje plně rozsah klinicko-patologického postižení. Dalším nedostatkem termínu encefalomyelitis je skutečnost, že neposkytuje informaci o tom, která část nervového systému (NS) je predominantně postižena a jaký klinický obraz je tudíž dominantní.

Termín encefalomyelitida je doporučeno ponechat pouze v případech, kde je zřejmé víceúrovňové postižení NS včetně senzitivních ganglií zadních kořenů míšních a plexus myentericus. Avšak i v těchto případech je vhodné zdůraznit hlavní neurologickou symptomatologii. Termín encefalomyelitida by neměl být použit v případě jednoznačné dysfunkce určitého systému (úrovně NS). V těchto případech by měla být dysfunkce popsána v terminologii klasických centrálních paraneoplastických syndromů, jako jsou: paraneoplastická mozečková degenerace, syndrom opsoklonus-myoklonus, limbická encefalitida a její varianty.

Limbická encefalitida

Limbická encefalitida (LE) je zánětlivé postižení struktur limbického systému. V klinickém obraze převládá psychiatrická symptomatologie s poruchami emocí a spánku, halucinace, epileptické záchvaty a postižení krátkodobé paměti, které může progredovat až do obrazu demence (GulTekin et al., 2000). Vyšetřením magnetickou rezonancí v T2 vážených obrazech a v modu FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) nacházíme u 70–80 % pacientů hyperintenzní

ložiska v mediální části jednoho nebo obou temporálních laloků. V elektroencefalografickém záznamu se obvykle nachází fokální epileptická aktivita nebo zpomalení aktivity jedno či oboustranně. FDG (fluorodeoxyglukóza) – pozitronová emisní tomografie vykazuje známky hypermetabolismu v temporálních lalocích (Lawn et al., 2003). Paraneoplastická limbická encefalitida je diagnostikována v kontextu nálezů nádoru, onkoneurálních protilátek nebo obojího. Nádory, které jsou nejčastěji spojeny s paraneoplastickou limbickou encefalitidou, jsou malobuněčný karcinom plic, testikulární nádor zárodečných buněk, tymom, Hodgkinův lymfom nebo teratom (GulTekin et al., 2000). Limbická encefalitida paraneoplastického i neparaneoplastického autoimunitního původu má společné klinické rysy. Dělení je založeno i na typu antigenu, kdy paraneoplastické syndromy jsou obvykle spojeny s dobře definovanými onkoneurálními protilátkami lokalizovanými intracelulárně, zatímco neparaneoplastické LE jsou asociovány s protilátkami proti antigenům lokalizovaným na neuronální membráně a při histochemickém barvení vykazují reaktivitu s neuropilem hippocampu a mozečku (Ance et al., 2005).

Paraneoplastická limbická encefalitida asociovaná s intracelulárními onkoneurálními protilátkami anti-Hu (ANNA-1)

Pacienti s tímto typem onkoneurálních protilátek mají často klinické známky paraneoplastické encefalomyelity, v níž může dominovat iniciálně fokální syndrom, např. limbická encefalitida nebo mozečková degenerace. Většina pacientů jsou kuřáci a asociovaný nádor je prakticky vždy malobuněčný karcinom plic. Pouze 50 % pacientů s tímto nádorem a LE má pozitivní průkaz anti-Hu (ANNA-1) protilátek. Tito pacienti mají horší prognózu než pacienti bez onkoneurálních protilátek (Alamowitch et al., 1997). Fokální epileptické paroxysmy a refrakterní parciální epileptický status se objevují v důsledku postižení kortexu nebo limbického systému (Jacobs et al., 2003).

anti-CV2 (anti-CRMP-5, collapsin response mediator protein)

Pacienti s těmito protilátkami mají obvykle klinické příznaky encefalomyelity, senzomotorickou neuropatii, mozečkové příznaky, choreu a optickou neuritidu. Postižení limbického systému s klinickými a neuroradiologickými příznaky je méně časté (Antoine, 1996). Tymom a malobuněčný karcinom plic jsou nejčastěji asociované

nádory s těmito protilátkami a LE. V některých případech bylo protilátkové spektrum rozšířeno o další protilátky anti-Hu a Zic, kdy pacienti měli příznaky multifokálního postižení (Bataller, 2004).

anti-Ma2

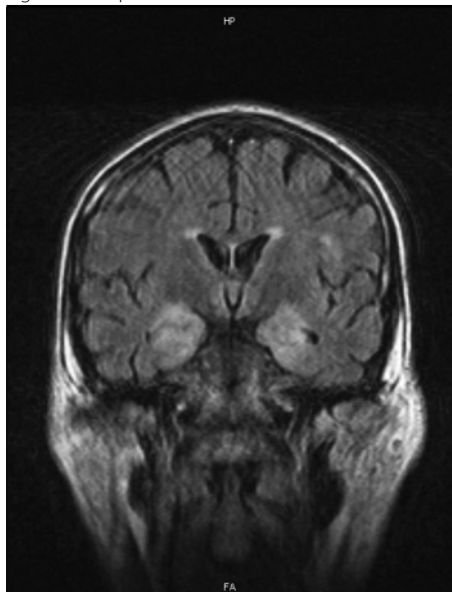
Tyto protilátky často provázejí encefalitidu postihující limbický systém, hypotalamus a mozkový kmen (Dalmau et Rosenfeld, 2008). Příznaky z postižení hypotalamu zahrnují hypersomnii, narkolepsii, kataplexii a hypotalamo-pituitární hormonální deficit (Compta et al., 2007). Kmenová symptomatologie zahrnuje supranukleární okohybné poruchy, postižení jader hlavových nervů, event. orofaciální dystonie. Výskyt anti-Ma2 protilátek je téměř vždy spojen s přítomností nádoru z germinálních buněk varlat. Z hlediska terapeutického je účinná případná orchiektomie a imunoterapie zahrnující kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny (Hoffmann et al., 2008).

Autoimunitní a paraneoplastická limbická encefalitida asociovaná s protilátkami proti membránovým neuronálním antigenům

Limbická encefalitida je syndromem často spojeným s vysokou koncentrací protilátek proti komplexu napěťových draslíkových kanálů (anti-VGKC antibodies). Nedávný výzkum však prokázal, že tyto protilátky se ve skutečnosti váží k jiným proteinům identifikovaným v komplexech spojených s proteiny napěťových kanálů. Jedná se o proteiny LGI1 (leucine rich glioma inactivated-1), CASPR2 (contactin associated protein 2) a méně často contactin 2 (Irani et al., 2010). Charakteristicky pacienti s LE a protilátkami proti komplexu napěťových draslíkových kanálů vykazují akutní nebo subakutní průběh onemocnění s poruchami paměti, dezorientací, epileptickými projevy, neklidem a dalšími neuropsychiatrickými symptomy. Jen malá část (cca 20 % pacientů) s těmito protilátkami má detekovaný tumor a jedná se o paraneoplastickou variantu onemocnění, nejčastěji asociovanou s malobuněčným karcinomem plic a tymomem. Další LE spojená s protilátkami proti AMPA receptoru byla popsána u žen s různými typy nádorů a s dobrou terapeutickou odpovědí na léčbu tumoru a imunomodulací. Psychotické příznaky byly udávány jako dominantní klinická symptomatologie (Graus et al., 2010). LE asociovaná s protilátkami vůči GABAB receptoru se klinicky projevuje epileptickými záchvaty a je spojena s přítomností malobuněčného karcinomu plic. Je přítomna dobrá terapeutická odpověď na imunoterapii (Lancaster et al., 2010). Dále je známa paraneoplastická encefalitida asociovaná s protilát-

Obrázek 1, 2. MR – limbická encefalitida

Obrázek 1. Pacient s paraneoplastickou limbickou encefalitidou, FLAIR – zobrazení: hyperintenzní signál v temporálních lalocích



Obrázek 2. Axiální T2 vážené obrazy prokazují hyperintenzní signál v obou mediálních oblastech temporálních laloků (amygdalo-hipokampální struktura) u pacienta s paraneoplastickou limbickou encefalitidou



kami proti NMDAR (N-metyl-D-aspartát- receptor) a ovariálním teratomem. Většina pacientů s tímto postižením jsou mladé ženy, u kterých se prodromálně objevuje cefalea, teplota a následně se rozvine psychiatrická symptomatologie s poruchami paměti a neurologickou symptomatologií vyjádřenou křečemi a kvantitativními poruchami vědomí. Dále se objeví vegetativní symptomatologie s kolísáním krevního tlaku, poruchami srdečního rytmu, hypertermií a sialorheou. Asi 65% pacientů má detekovaný tumor, nejčastěji cystický ovariální teratom. Imunoterapie zahrnující kortikoidy, plazmaferézu, IVIG apod. společně s odstraněním nádoru vede obvykle k výraznému zlepšení až úpl-

né úzdavě (Florance et al., 2009). Existují některé další protilátky proti povrchovým antigenům neuronální membrány, u nichž chybí větší soubory a jsou předmětem dalšího výzkumu, např. protilátky proti glycinovému receptoru (Gly-R protilátky) a proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD – glutamic acid decarboxylase).

Paraneoplastický syndrom opsoklonus-myoklonus

Tzv. syndrom „tančících očí a tančících nohou“ je projevem dysfunkce fastigiálního jádra mozečku. Opsoklonus se klinicky projevuje mimovolními nepravidelnými záškuby očních bulbů v různých rovinách (horizontální, vertikální) a je zpravidla doprovázen myoklonickými projevy na končetinách i trupu. Nezřídka se objevuje i mozečková ataxie a tremor. Tento syndrom byl původně popsán u dětí s neuroblastomem a kromě paraneoplastické etiologie může mít příčinu infekční, toxickou a metabolickou (Wong, 2007). Nejčastěji asociovaným tumorem u dospělých byl malobuněčný karcinom plic, mamární a ovariální karcinom s protilátkami anti-Hu a anti-Ri. Rovněž byly popsány výjimečné asociace s protilátkami anti-amphiphysin, anti-Ma2 a dalšími (Bataller et al., 2003). Pokud se tento syndrom vyskytne u dětí a je paraneoplastického původu (50%), pak je onkologická prognóza příznivější a imunoterapie zahrnuje kortikoidy, IVIG, plazmaferézu, cyklofosfamid a rituximab. Přes relativní úspěšnost terapie je reziduální neurologický deficit v podobě motorických, řečových deficitů a poruch spánku častý (Pranzatelli et al., 2006). U dospělých pacientů je léčba paraneoplastického opsoklonu-myoklonu méně úspěšná, nejlepší terapeutickou odpověď lze očekávat po odstranění nádoru (Erlich, 2004).

Paraneoplastická subakutní mozečková degenerace

Subakutně vznikající mozečkový syndrom u žen nad 50 let je ve 2/3 případů paraneoplastického původu. Mozečkový syndrom vzniká subakutně zpravidla do 12 týdnů a může začínat prodromálními symptomy, jako jsou nauzea, zvracení, závrať. Tyto příznaky jsou zpravidla následovány těžkou ataxií, diplopií, dysartrií a dysfágií s reziduálním těžkým cerebelárním syndromem. Asociace s některými dalšími mimomozečkovými příznaky, jako jsou pocit rozmazaného vidění, oscilopsie a tranzitorní myoklonus, jsou obvyklé a nevylučují uvedenou diagnózu. Syndrom může být asociován s následujícími onkoneurálními protilátkami (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Tr). Pacienti s anti-Hu vykazují průměrnou dobu přežití 9–12 měsíců

a asociaci s malobuněčným karcinomem plic. V tomto případě by mělo být ještě provedeno vyšetření na případně asociovaný Lambert-Eatonův syndrom (vyšetření protilátek proti napětovým kalciovým kanálům) a elektrofyziologické vyšetření. U pacientů s anti-Yo protilátkami a gynekologickým tumorem je průměrná doba přežití (medián) 13 měsíců, u pacientů s anti-Hu (7 měsíců), anti-Ri (>69 měsíců). Na základě klinické zkušenosti vede léčba tumoru ke stabilizaci klinického obrazu, avšak imunomodulační léčba (kortikoidy, plazmaferéza, IVIG, cyklofosfamid apod.) nevede obvykle ke zlepšení klinického stavu (Shamsili et al., 2003). Vyšetření mozku magnetickou rezonancí je v iničiálních fázích obvykle normální, v pozdějším období bývá přítomna difuzní mozečková atrofie. Obdobně PET prokazuje v chronické fázi známky hypometabolismu.

Optická neuritida

Akutní optická neuritida bývá nejčastěji demyelinizačního nebo vaskulárního původu. Pokud je paraneoplastického původu, potom nejčastěji jako součást paraneoplastické encefalomyelitidy. Pouze výjimečně byla popsána izolovaná paraneoplastická optická neuritida. Začátek bývá akutní se ztrátou zraku, často oboustrannou s eventuální přítomností edému papily zrakového nervu. Detekce anti-Hu protilátek je možná v rámci uvedené encefalomyelitidy a obvykle asociovaných nádorů.

Retinopatie

Ačkoliv asi 1 z 10 pacientů s nádorovým onemocněním má zrakové potíže, paraneoplastické syndromy postihující zrak (retinu) jsou výjimečné. V zásadě rozlišujeme 2 typy paraneoplastické retinopatie (Alabduljalil et al., 2007):

- retinopatie asociovaná s karcinomem
- retinopatie asociovaná s melanomem

U formy asociované s karcinomem si pacient typicky stěžuje na fotosenzitivitu, poruchy zrakové ostrosti a eventuálně periferní skotomy. Příznaky zpravidla progredují v průběhu několika měsíců a ve většině případů bývá diagnostikován malobuněčný karcinom plic, ojediněle pak gynekologický, mamární nebo endokrinní karcinom. Protilátky se nacházejí proti fotoreceptorovému proteinu – recoverinu, navíc bylo popsáno více jak 15 dalších antigenů.

V případě retinopatie asociované s melanomem je obvykle stanovena diagnóza kožního melanomu. Zrakové obtíže vznikají i po několika letech. Byly popsány protilátky proti bipolární vrstvě bez identifikace antigenu.

Stiff-person syndrom

Tento syndrom je klinicky charakterizován chronickou rigiditou a spazmy při autoimunitní reakci vůči glutamát dekarboxyláze (GAD). U paraneoplastické formy onemocnění mají pacienti protilátky vůči amphiphysinu (buď současně s přítomností nebo bez protilátek – GAD). Nejčastěji asociovaným tumorem je karcinom prsu (Folli et al., 1993). Další protilátky byly nalezeny u pacienta s mediastinálním tumorem vůči gephyrinu, cytosolovému postsynaptickému proteinu nacházejícímu na inhibičních synapsích se současným výskytem stiff-person syndromu.

Nekrotizující myelopatie

U pacientů s nádorem může vzniknout akutní nekrotizující myelopatie s neuropatologickým korelátem těžké nekrózy šedé a bílé hmoty míšni se sporadickými zánětlivými infiltráty perivaskulárně. Vzhledem k výjimečnosti tohoto onemocnění a skutečnosti, že takovýto nález se může objevit i bez přítomnosti nádoru a vzhledem k tomu, že chybí asociace se specifickým typem tumoru, je paraneoplastická etiologie onemocnění možná pouze při vyloučení jiných příčin. Nález v mozkomíšním moku vykazuje zpravidla proteinorachii, normální počet buněk a nálezy na MRI jsou nespecifické. Klinicky se onemocnění manifestuje akutním nebo subakutním rozvojem chabých paréz, sfinkterovými poruchami a postižením citlivosti (Hughes et al., 1992). V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit především infekční a vaskulární onemocnění míchy.

Literatura

1. Alabduljalil T, Behbehani R. Paraneoplastic syndromes in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18:463–469.

2. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Dellatre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923–928.
3. Ance BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galletta SL, Dichter M, Aluvi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies. MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764–77.
4. Antoine JC, Honnorat J, Anterior CT, Aguerre M, Absi L, Fournet P, Michel D. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 706–710.
5. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, Vilchez JJ, Cheung NK, Dalmau J. Autoantigen diversity in the opsoclonus – myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003; 53: 347–53.
6. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stachy HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic-4 in paraneoplastic neurological disorders and small cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62: 778–782.
7. Compta Y, Iranzo A, Santamaria J, Casamitjana R, Graus F. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2 associated encephalitis. *Sleep* 2007; 30: 767–769.
8. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327–40.
9. Erlich R, Morrison C, Kim B, Gilbert MR, Alrajab S. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features – correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer Invest*. 2004; 22: 257–261.
10. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–18.
11. Folli F, Dolomena M, Cofelli R. Autoantibodies to a 128-kD synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 546–551.
12. Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svigelj V, Garcia A, Palomino A, Sabater L, Alberch J, Saiz A. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010; 74: 857–859.
13. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Poster JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–1494.
14. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Kleniv F, Johannis W, Fougere la C, Newman T, Vincent A, Voltz R. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic syndromes: 22 newly diagnose patients and review of previous cases. 2008; 79: 767–773.
15. Hughes M, Ahern V, Kefford R, Boyages J. Paraneoplastic myelopathy at diagnosis in a patient with pathologic stage 1A Hodgkin disease. *Cancer* 1992; 70: 1598–1600.
16. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–2748.
17. Jacobs DA, Fung KM, Cook NM, Schalepfer WW, Goldberg HI, Stecker MM. Complex partial status epilepticus associated with anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 213: 77–82.
18. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Lizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67–76.
19. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging and encephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363–1368.
20. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Barbosa J, Bergamini RA, Civitello L, Franz DN, Greffe BS, Hanson RD, Hurwitz CA, Kalinyak KA, Kelfer H, Khakoo Y, Mantovani JF, Nicholson SH, Sanders JM, Wegner S. Rituximab (anti-CD 20) adjunctive therapy for opsoclonusmyoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 585–593.
21. Shamsili S, Grefkens J, De Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht CH, Smitt PS. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409–1418.
22. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 25–31.

Článek doručen redakci: 9. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2013

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pstourac@fnbrno.cz

