

n

KAPITOLY MODERNEJ NEUROLOGIE

MUDr. Pavol ŠIŠKA

PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ SYNDRÓMY

RECENZENT Prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Pavol ŠIŠKA

PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ SYNDRÓMY

recenzent: Prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



PREDSLOV

Paraneoplastické neurologické syndrómy vznikajúce v dôsledku poškodenia centrálného alebo periférneho nervového systému pri neoplastických procesoch nesúvisiacich s nervovým systémom reprezentujú relatívne zriedkavú, no klinicky závažnú skupinu ochorení. Sú stresujúce, zneschopňujúce, často i fatálne. Navyše, spravidla predchádzajú klinickej manifestácii nádorového ochorenia, a tak ich správna identifikácia môže urýchliť diagnostiku podmieňujúceho nádorového ochorenia a významne zlepšiť prognózu pacienta.

V uplynulých dvoch desaťročiach sa nazhromaždilo množstvo nových informácií o etiopatogenéze PNS, ktoré zásadným spôsobom ovplyvnili najmä ich diagnostiku a liečbu. Orientácia v danej problematike je zložitá a časovo náročná, a preto vysoko oceňujem vydanie tejto monografie. Autorovi sa totiž podarilo usporiadať aktuálne poznatky o paraneoplastických neurologických syndrómoch do komplexného a vyváženého prehľadu. Čitateľ tak má možnosť získať na jednom mieste relevantné informácie o epidemiológii, etiopatogenéze, klinickej manifestácii, klasifikácii, diagnostike a liečbe najčastejšie sa vyskytujúcich paraneoplastických neurologických syndrómov. Verím, že táto publikácia bude užitočnou pomôckou našich neurológov a prispeje k zlepšeniu diagnostiky a liečby PNS.

Prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.

OBSAH

PREDSLOV	3
OBSAH	4
ZOZNAM SKRATIEK	6
ÚVOD	9
1. ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV	10
1.1. EPIDEMIOLOGICKÉ ASPEKTY	10
1.2. ETIOPATOGENÉZA	10
1.3. ONKONEURÁLNE PROTILÁTKY A ANTIGÉNY	12
1.3.1. Hu antigény	12
1.3.2. Yo proteíny	12
1.3.3. Ostatné paraneoplastické antigény	13
1.4. KLASIFIKÁCIA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV	16
2. DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV	17
3. PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	20
3.1. SUBAKÚTNÁ CEREBELÁRNA DEGENERÁCIA	21
3.2. LIMBICKÁ ENCEFALITÍDA A JEJ VARIANTY	23
3.2.1. Limbická encefalitída s protilátkami proti intracelulárnym antigénom	25
3.2.2. Limbická encefalitída s protilátkami proti povrchovým neuronálnym antigénom	26
3.3. ENCEFALOMYELITÍDA, MYELITÍDA	31
3.4. OPSOKLONUS-MYOKLONUS SYNDRÓM	31
3.5. STIFF-PERSON SYNDRÓM	32
3.6. OPTICKÁ NEURITÍDA	32
3.7. RETINOPATIA	33
3.8. NEKROTIZUJÚCA MYELOPATIA	33
3.9. SYNDRÓM ALS/MND	33
3.10. OSTATNÉ PaNS CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	34
4. PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY PERIFÉRNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	35
4.1. SUBAKÚTNÁ SENZORICKÁ NEURONOPATIA	36
4.2. SENZITÍVNE-MOTORICKÉ NEUROPATIE	37
4.3. GUILLAN-BARRÉ SYNDRÓM	37
4.4. BRACHIÁLNA PLEXOPATIA	37
4.5. NEUROPATIA S VASKULITÍDOU	37
4.6. PARAPROTEINEMICKÉ NEUROPATIE	38
4.7. AUTONÓMNA NEUROPATIA A CHRONICKÁ GASTROINTESTINÁLNA PSEUDOOBŠTRUKCIA	38

5. PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY NERVOVOSVALOVEJ PLATNIČKY A SVALOV . .	39
5.1. LAMBERT-EATONOV MYASTENICKÝ SYNDRÓM.	40
5.2. MYASTÉNIA GRAVIS	41
5.3. NEUROMYOTÓNIA	41
5.4. ZÁPALOVÉ MYOPATIE	42
5.5. AKÚTNÁ NEKROTIZUJÚCA MYOPATIA	42
6. TERAPIA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV	43
6.1. LIEČBA NÁDORU	43
6.2. LIEČBA PARANEOPLASTICKÝCH SYNDRÓMOV	43
6.2.1. Farmakologická liečba	44
6.2.2. Intervenčné procedúry	45
6.2.3. Symptomatická a podporná terapia	45
6.2.4. Pediatrická problematika	46
ZÁVER	47
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	49

ZOZNAM SKRATIEK

ALS	amyotrofická laterálna skleróza
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5metyl-4-isoxazol-propionát
ANNA	antineuronálne nukleárne protilátky
CASPR2	contactín – asociovaný proteín 2
CGIPD	chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia
CJD	Creutzfeldt-Jacobova choroba
CIDP	chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia
CNS	centrálny nervový systém
CRMP5	collapsín-response mediátor proteín 5
CSF	cerebrospinálny likvor
DAP	3,4-diaminopyridín
DM	dermatomyozitída
FDG	Fluorodeoxyglukóza
GABA	γ -amino-butyrát
GAD	dekarboxyláza kyseliny glutámovej
GBS	Guillan-Barrého syndróm
Glyr	α 1-glycín-receptor
ICH	intrakraniálna hypertenzia
LES	Lambert-Eatonov syndróm
LGI1	leucine-rich glióm-inaktivovaný
IVIG	intravenózne imunoglobulíny
mGluR	metabotropný glutamátový receptor
MND	ochorenie motorického neurónu
nAChR	neuronálny acetylcholínový receptor
NMDA	N-metyl-D-aspartát
OMS	opsoklonus-myoklonus syndróm
PaNS	paraneoplastický neurologický syndróm
PET	pozitrónová emisná tomografia
PCA-2	protilátky proti cytoplazme Purkyneho buniek
PCD	paraneoplastická cerebelárna degenerácia
PLE	paraneoplastická limbická encefalitída
PLS	primárna laterálna skleróza
PM	polymyozitída
PMA	progresívna svalová atrofia
PNS	periférny nervový systém
P/Q typ VGCC	P/Q typu napäťovo-závislých kalciových kanálov

SCLC	malobunkový karcinóm pľúc
SCD	subakútna cerebelárna degenerácia
SPS	stiff-person syndróm
SSN	subakútna senzorická neuronopatia
VGCC	napäťovo-závislý kalciový kanál
VGKC, VGPC	napäťovo-závislý draslíkový kanál

ÚVOD

Paraneoplastické neurologické syndrómy sú syndrómy spôsobené nádorovým ochorením a jeho nepriamym vplyvom na nervový systém. Do týchto paraneoplastických syndrómov nezaraďujeme neurologické syndrómy, ktoré vznikli priamym pôsobením nádoru, metastázami, komplikáciami rádioterapie alebo chemoterapie a ďalej vaskulárnymi, metabolickými a infekčnými komplikáciami nádorového ochorenia. Prvýkrát bol termín paraneoplastický použitý v roku 1949 Guichardom a Vignonom u pacientky s početnými kraniálnymi a radikulárnymi neuropatiami, ktoré boli spôsobené metastázami nádoru maternice. Za posledných 20 rokov, objav, že väčšina z paraneoplastických neurologických syndrómov je asociovaných s antineuronálnymi protilátkami viedol k potvrdeniu pôvodnej hypotézy, že aspoň niektoré paraneoplastické neurologické syndrómy sú ochorenia autoimunitné. Je však dokázané, že PaNS sa môžu vyskytnúť aj bez prítomnosti onkoneurálnych protilátok a naopak protilátky môžu byť prítomné i bez odpovedajúceho neurologického syndrómu, čo znamená, že ich prítomnosť nie je jednoznačnou podmienkou k definovaniu neurologického syndrómu ako syndrómu paraneoplastického. Antigény sú jednak konštitučnou zložkou nervového systému a pokiaľ sú exprimované ektopicky v tkanive tumoru, môže v dôsledku imunitnej reakcie vzniknúť paraneoplastický syndróm. Predpokladá sa spoluúčasť hlavného histokompatibilného komplexu pri zahájení autoimunitnej reakcie. Bunkové infiltráty v patologicko-anatomických nálezoch poukazujú rovnako na významnú úlohu T-lymfocytov v patogenéze ochorenia. Medzi dobre definované onkoneurálne protilátky patria anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Ta, anti-amphiphysin, anti-CV2 (CRMP-5), anti-Tr. Laboratórny dôkaz onkoneurálnej protilátky potvrdzuje paraneoplastickú etiológiu. Medzi klasické centrálné paraneoplastické syndrómy patrí encefalomyelitída, limbická encefalitída, subakútna mozočková degenerácia, syndróm opsoklonus-myoklonus. Až u 80 % pacientov s PaNS, reprezentuje neurologický syndróm prvý príznak doteraz nediagnostikovaného nádorového ochorenia (Ghadiri, 2013). Preto včasná diagnostika paraneoplastického syndrómu ovplyvňuje následne aj skorú diagnostiku primárneho nádoru a terapeutické možnosti. Liečba PaNS zahŕňa v prvom rade liečbu nádoru, ktorá má spravidla pozitívny vplyv aj na regresiu PaNS. Symptomatická liečba môže ovplyvniť veľa príznakov: kŕče, spasticitu, kognitívny deficit. Imunomodulačná liečba sa používa u niektorých PaNS CNS vzhľadom k dokázanej imunopatogenéze.

1. ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV

1.1. EPIDEMIOLOGICKÉ ASPEKTY

Niektorí autori tvrdia, že len u jedného z 10 000 pacientov s nádorovým ochorením sa rozvinie PaNS. Naopak podľa iných autorov vo vyšetrovanej vzorke pacientov s nádorovým ochorením sa serologicky dokázala prítomnosť onkoneurálnych protilátok až u 25 % pacientov (*Dalmau, 2008*). Niekde medzi týmito číslami bude reálny výskyt PaNS. Tumory, ktoré predisponujú k rozvoju PaNS, exprimujú neuroendokrinné proteíny (ako malobunkový karcinóm pľúc, neuroblastóm), postihujú orgány s imunoregulačnými vlastnosťami (tymóm), alebo obsahujú zrelé alebo nezrelé neuronálne tkanivo (teratómy). Tumory, ktoré derivujú z buniek, ktoré produkujú imunoglobulíny (dyskrázie plazmových buniek, B-lymfómy), častejšie spôsobujú paraneoplastické syndrómy periférneho nervového systému. Výskyt PaNS u malobunkového karcinómu pľúc sa pohybuje okolo 5 % (*Ghadiri, 2013*). Pri B-lymfómoch alebo nádoroch vychádzajúcich z plazmatických buniek je výskyt okolo 3 – 10 %, pri tymómoch až 15 – 20 % (*Dalmau, 2008*).

1.2. ETIOPATOGENÉZA

Väčšina PaNS je imunologicky mediovaná, najlepší dôkaz o tom poskytuje prítomnosť onkoneurálnych protilátok v sére a v likvore. Tieto protilátky najčastejšie reagujú s neuronálnymi proteínmi intracelulárnymi ako sú proteíny Hu, CV2, CRMP5, Yo. V posledných rokoch sa identifikovalo niekoľko nových subtypov paraneoplastických encefalitíd, limbických encefalitíd a periférnych neuropatií. Sú definované prítomnosťou protilátok namierených proti kanálom, povrchovým bunkovým antigénom, receptorom alebo proteínom lokalizovaným na synaptickej alebo extrasynaptickej bunkovej membráne. Najlepšie preskúmaným zástupcom tejto skupiny protilátok sú protilátky proti NMDA-receptorom, ktoré spôsobujú ťažkú formu encefalitídy, ktorá sa najčastejšie prejavuje psychickými poruchami a menej často deficitom krátkodobej pamäte. Tieto protilátky reagujú s povrchovými epitopmi, ktoré sú prítomné v NR1/NR2 heteroméroch NMDA receptorov a môžu byť patognomické (*Leypoldt, 2013*). Protilátky proti povrchovým antigénom sa môžu vyskytnúť aj pri neprítomnom nádorovom ochorení. Relatívne riziko paraneoplastickej etiológie závisí na type syndrómu, napríklad pravdepodobnosť výskytu nádoru je vyššia u Lambert-Eatonovho syndrómu (50 %, najčastejšie malobunkový karcinóm pľúc), pri myastenii gravis (len 10 %, najčastejšie tymóm). Niektorí pacienti s paraneoplastickou cerebelárnou degeneráciou majú protilátky proti P/Q typu napäťovo závislých kalciových kanálov. Podobne, protilátky proti napäťovo-závislým draslíkovým kanálom sú asociované nielen s periférnou nervovou hyperexcitabilitou ale aj s limbickou encefalitídou a Morvanovým syndrómom (*Dalmau, 2008*). Protilátky proti mGluR1 boli identifikované u dvoch pacientov s Hodgkinovým lymfómom, u ktorých sa následne rozvinuli príznaky cerebelárnej ataxie po dvoch a deviatich rokoch remisie. Pasívny prechod

týchto protilátok do cerebelárneho subarachnoidálneho priestoru u myší spôsobil závažnú, reverzibilnú ataxiu (*Dalmau, 2008*). K ďalším ochoreniam, u ktorých je protilátkovo-imunitná patogéneza potvrdená, patria cerebelárne syndrómy asociované s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej a stiff-person syndróm, ktorý je asociovaný s protilátkami proti amphiphysínu.

Oproti predchádzajúcim ochoreniam, kde je autoimunitná odpoveď mediovaná humorálne sú aj PaNS centrálného nervového systému, ktoré sú sprostredkované T-bunkovou imunitnou odpoveďou. Zatiaľ najznámejší, aj keď nepriamy dôkaz o T-bunkovo-mediovej patogenéze sa zistil u pacientov s anti-Yo (alebo známy ako cdr-2) alebo anti-Hu protilátkami, u ktorých cdr-2 alebo Hu-špecifické protilátky boli identifikované v krvi a v likvore. Výsledky s možnou DNA imunizáciou, pasívnym transferom protilátok a proteínov na myších modeloch s rozvojom T-bunkovo-mediovej odpovede sú však kontroverzné. Adoptívny transfer T-špecifických buniek pre autológy Ma1 u potkanov mal za následok perivaskulárne a meningeálne lymfocytárne infiltráty, ktoré boli nerozoznatelné od tých indukovaných CD4+ lymfocytmi proti myelínovým proteínom. Avšak u potkanov sa nerozvinuli symptómy a charakteristické črty pre PaNS, ako sú predominantne parenchýmové zápalové infiltráty v hipokampe, mozgovom kmeni alebo medzimozgu, neuronofagické noduly T-buniek, neuronálna degenerácia a glióza. Z nasledujúcich zistení, ktoré podporujú T-bunkovo-mediovanú patogenézu sú dôležité: problematická a väčšinou neúčinná liečba PaNS, väčšinou zameraná na ovplyvnenie a potlačenie protilátkovej imunitnej odpovede, prítomnosť rozsiahlych T-bunkových infiltrátov v CNS u týchto pacientov, prítomnosť oligoklonálnych cytotoxických T-bunkových infiltrátov v mozgoch a nádoroch u pacientov s anti-Hu asociovanou encefalomyelitídou, potvrdzujúcou klonálnu expanziu antigén špecifických T-lymfocytov (*Dalmau, 2008*).

1.3. ONKONEURÁLNE PROTILÁTKY A ANTIGÉNY

1.3.1. Hu antigény

Hu antigény patria do rodiny nukleárných proteínov normálne exprimovaných vo všetkých neurónoch centrálneho a periférneho nervového systému, ale nie vo všetkých bunkových typoch (s možnou výnimkou testes). Antigén bol prvýkrát identifikovaný Wilkinsonom a Zeromskim v roku 1965, kedy boli publikovaní 4 pacienti s rozvojom subakútnej senzorickej neuronopatie asociovej s nádorom pľúc, ktorí mali s sére nízke titre protilátok, ktoré reagovali s cytoplazmou neuronov prasačieho kortexu. Neboli dostupné žiadne ďalšie informácie až do roku 1985, kedy Graus a kolegovia popísali 2 a neskôr 4 pacientov so subakútnou senzorickou neuronopatiou v asociácii s malobunkovým karcinómom pľúc, ktorí mali v sére vysoké titre komplement-fixujúcich protilátok, ktoré reagovali predominantne s jadrami centrálneho a periférneho nervového systému. Následne sa potvrdilo, že anti-Hu protilátka nie je špecifický marker len pre senzorickú neuronopatiu ale aj pre ďalšie PaNS. Postupom času bolo identifikovaných niekoľko proteínov patriacich k Hu proteínom. Hoci štúdium rozvíjajúceho sa myšieho nervového systému demonštroval hierarchiu expresie Hu proteínov, u dospelaj myši, všetky Hu proteíny sa exprimujú vo väčšine mozgových regiónov. Rovnaká štúdia potvrdila, že dorzálné nervové korene, ktoré sú u anti-Hu pacientov v 70 % iniciálnym cieľom ochorenia, majú výraznú expresiu 4 myších Hu homológov. Hu proteíny sú skorým markerom neuronálneho vývoja. HuD je exprimovaný vo viacerých tumoroch, zahŕňajúc všetky malobunkové karcinómy pľúc, väčšinou všetky neuroblastómy, rovnako ako ostatné tumory (rôzne typy sarkómov a karcinóm prostaty). Doteraz nie je celkom jasné, či a ako je spojená prítomnosť anti-Hu protilátok v sére pacientov s paraneoplastickým postihnutím s deštrukciou častí nervového systému a s relatívnou kontrolou rastu primárneho nádoru (Dalmau, 1999).

1.3.2. Yo proteíny

Yo proteíny patria do skupiny proteínov vysoko exprimovaných v cytoplazme cerebelárnych Purkyňových bunkách a v tumorózných bunkách (zvyčajne gynekologické tumory a karcinóm prsníka) pacientov s anti-Yo pozitívnou paraneoplastickou cerebelárnou degeneráciou. Anti-Yo protilátka bola prvýkrát identifikovaná u pacientok s ovariálnym karcinómom a subakútnou cerebelárnou degeneráciou. V myšom mozgu nízko zriadené anti-Yo sérum reagovalo s Purkyňovými a Schwannovými bunkami, vo vyššom zriadení len s Purkyňovými bunkami. Prekvapujúco, mRNA pre Yo proteíny je široko distribuovaná nielen v nervovom systéme ale po celom tele. Selektívna expresia Yo proteínov Purkyňovými bunkami sa javí byť posttranskripčne regulovaná. Sú 3 typy Yo proteínov – CDR34, CDR62-1 a CDR62-2. Úloha protilátky anti-Yo v patogenéze SCD nie je úplne jasná, ale vysoký titer protilátok predominantne reagujúcich s Purkyňovými bunkami s následnou stratou všetkých Purkyňových buniek s ušetrením ostatných nervových buniek, potvrdzuje túto úlohu. T-bunky, ktoré špecificky rozpoznávajú Yo antigény sa našli v krvi pacientov s SCD a javia sa byť cytotoxické pre tumorové bunky. Cytotoxický mechanizmus spôsobujúci stratu Purkyňových buniek musí byť ešte ďalším výskumom potvrdený.

1.3.3. Ostatné paraneoplastické antigény

Počas posledných rokov bolo zistených niekoľko ďalších antigénov zo séra pacientov s paraneoplastickým postihnutím. Anti-amphiphysin protilátky sú prítomné u pacientov so Stiff-person syndrómom a rakovinou prsníka, ovariálnym karcinómom, menej častejšie u pacientov s encefalomyelitídou asociovanou s malobunkovým karcinómom pľúc. Amphiphysin je proteín terminálneho zakončenia nervov s predpokladanou úlohou v endocytóze. Anti-Ma/Ta sú protilátky vysoko špecifické pre paraneoplastickú etiológiu. Sú asociované s paraneoplastickou limbickou encefalitídou spojenou s výskytom germinálneho tumoru semeníkov (Ma2 antigén, tiež Ta). Protilátky voči antigénom Ma1 a Ma3 nachádzame u paraneoplastickej rhombencefalitídy a mozočkovej degenerácie v asociácii s rôznymi typmi tumorov. Anti-Ri (ANNA-2) sa charakteristicky nachádzajú u pacientov s paraneoplastickým opsoklonus-myoklonus syndrómom a vyskytujú sa v súvislosti s karcinómom prsníka. Anti-CV2 (CRMP5) je onkoneurálna protilátka spojená so širokým spektrom klinických syndrómov, napr. cerebelárnou ataxiou, kraniálnou neuropatiou, demenciou, choreou a optickou neuropatiou. Z nádorov sa najčastejšie objavujú karcinóm pľúc a tymóm. Anti-Tr protilátky nachádzame u pacientov s cerebelárnou degeneráciou v spojení s Hodgkinovým lymfómom. Tr antigén nebol doposiaľ identifikovaný (Štourač, 2010). U pacientov s Lambert-Eatonovým syndrómom sú prítomné protilátky namierené proti epitopom na P/Q napäťovo závislých kalciových kanáloch presynaptickej cholinergnej synapsy. U pacientov s LEMS boli identifikované aj protilátky proti beta-podjednotke neuronálneho kalciového kanálu a proti synaptotagmínu. Súčasné štúdie ukazujú, že 36 % pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a prítomnou SCD malo súčasne prítomné protilátky aj proti P/Q typu VGCC v sére. U polovice z týchto pacientov sa rozvinuli príznaky LEMS. Či tieto protilátky zohrávajú úlohu aj v cerebelárnej degenerácii nie je známe, ale nadbytok P/Q typu VGCC v cerebele potvrdzuje možnú patogenetickú úlohu (Dalmau, 1999). V tabuľkách 1.1 a 1.2 je prítomný prehľad doposiaľ zistených onkoneurálnych protilátok s asociovanými antigénmi, paraneoplastickými syndrómami a najčastejšími nádorovými ochoreniami, s ktorými sú asociované.

Tabuľka 1.1 Prehľad doposiaľ zistených onkoneurálnych protilátok s asociovaným PaNS
(upravené podľa Leypoldt, 2013; Dalmau, 2008)

protilátka	antigén	asociovaný paraneoplastický syndróm	najčastejšie nádorové ochorenie
Anti-Hu (ANNA-1)	HuD	encefalomyelitída, limbická encefalitída, cerebelárna degenerácia, rhombencefalitída, multi-segmentálna myelitída, senzorická neuronopatia, senzomotorická, autonómna neuropatia	SCLC, neuroblastóm, karcinóm prostaty
Anti-Yo (PCA-1)	CDR2, CDR62-1, CDR62-2	paraneoplastická cerebelárna degenerácia,	karcinóm prsníka, ovariálny karcinóm
Anti CV2/CRMP5	CRMP5, POP 66	encefalomyelitída, polyneuropatia, optická neuritída, uveitída, limbická encefalitída, choreatické syndrómy, cerebelárna degenerácia	SCLC, tymóm
Anti-Ta/Ma2	Ma-proteíny	limbická encefalitída, rhombencefalitída, Stiff-person syndróm, myelopatia	germinálny testikulárny tumor, nemalobunkový tumor pľúc, ostatné solídne tumory
Anti-Ri (ANNA-2)	NOVA-1, NOVA-2	opsoklonus-myoklonus syndróm, rhombencefalitída, cerebelárna degenerácia, myelitída, laryngospazmus, dystónie	ovariálny karcinóm, karcinóm prsníka, SCLC
Anti-amphiphysin	Amphiphysin	Stiff-person syndróm, limbická encefalitída, rhombencefalitída, cerebelárna degenerácia, polyneuropatia	karcinóm prsníka, SCLC
Anti-CAR	Recoverin	retinálna degenerácia	SCLC
Anti-SOX-1 (AGNA)	SOX-1	nešpecifický syndróm	senzitivita 67 %, špecificita 95 % pre malobunkový ca pľúc pri LEMS
Anti-VGCC	α -subjednotka VGCC	Lambert-Eatonov syndróm, cerebelárna degenerácia	SCLC
Anti-MysB	β -subjednotka VGCC	Lambert-Eatonov syndróm	SCLC

Tabuľka 1.2 Parciálne charakterizované onkoneurálne protilátky
(upravené podľa Leypoldt, 2013; Dalmau, 2008)

Anti-Tr (PCA-Tr)	nezistený	cerebelárna degenerácia	Hodgkinov lymfóm
Anti-Zic4	ZIC1-4	cerebelárna degenerácia	SCLC
PCA-2	nezistený	encefalitída, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, polyneuropatia	SCLC
ANNA-3	nezistený	neuropatia, cerebelárna degenerácia, limbická encefalitída	SCLC
Anti-mGluR1	mGluR1	cerebelárna degenerácia	Hodgkinov lymfóm
Anti-NR1/ NR2 NMDA receptorov	NR1, NR2 heteroméry NMDA receptorov	charakteristická encefalitída- psychiatrické symptómy, strata pamäte, znížená úroveň vedomia s hypoventiláciami, autonómna instabilita, dyskinézy	teratómy (zvyčajne ovariálny)
Anti-VGKC	VGKC	limbická encefalitída, neuromyotónia	tymóm, SCLC
Anti-AchR	AchR	myasténia gravis	tymóm
Anti-nAChR	nAChR	subakútna pandysautonómia	SCLC
Anti-GAD	GAD	Stiff-person syndróm, cerebelárna ataxia, limbická encefalitída,	tymóm

ANNA-3 – antineuronálnej nukleárne protilátky
 CRMP5 – collapsin-response mediátor proteín 5
 GAD – dekarboxyláza kyseliny glutámovej
 mGluR1 – metabotropný glutamátový receptor 1
 nAChR – neuronálny acetylcholinový receptor

PCA-2 – protilátky proti cytoplaze Purkyneho buniek
 SCLC – malobunkový karcinóm pľúc
 VGCC – napäťovo závislý kalciový kanál
 VGKC – napäťovo-závislý káliový kanál

1.4 KLASIFIKÁCIA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV

Klinické syndrómy vyskytujúce sa v paraneoplastickom kontexte môžu byť rozdelené na tie, ktoré sú s vysokou pravdepodobnosťou paraneoplastickej etiológie a tie, ktoré sú zriedkavejšie asociované s primárnym nádorom. Pomenované boli ako klasické a neklasické paraneoplastické syndrómy (viď tabuľka 1.3). Ku klasickým paraneoplastickým syndrómom centrálneho nervového systému patria napr. limbická encefalitída, subakútna cerebelárna degenerácia, opsoklonus-myoklonus, pre postihnutie periférneho nervového systému sú typické subakútna senzorická neuronopatia, LEMS. Typickým zástupcom neklasických paraneoplastických syndrómov je myasténia gravis, u ktorej sú prítomné protilátky proti acetylcholínovým receptorom, avšak len u 10 – 15 % prípadov sú paraneoplastické. Avšak, kvôli silnej asociácii s tymómom by sa tento v rámci skríningu mal vždy vylúčiť. Naopak, Guillan-Barrého syndróm môže byť paraneoplastickou manifestáciou Hodgkinovho lymfómu a menej často systémového nádorového ochorenia. Chýbanie špecifity pre určitý typ nádoru a relatívne málo frekventný výskyt GBS ako paraneoplastického ochorenia argumentuje proti rutinnému skríningu nádorového ochorenia, pokiaľ nie je prítomný klinický alebo laboratórny dôkaz primárneho nádoru. V niektorých prípadoch súčasný výskyt nádorového ochorenia a neurologického syndrómu môže byť náhodný (Rosenfeld, 2013).

Tabuľka 1.3 Klasické a neklasické paraneoplastické syndrómy (upravené podľa Leypoldt, 2013)

klasické syndrómy	neklasické syndrómy
centrálny nervový systém	
encefalomyelitída	kmeňová encefalitída
limbická encefalitída	optická neuritída
subakútna cerebelárna degenerácia	myelitída / nekrotizujúca myelopatia
opsoklonus-myoklonus syndróm	stiff-person syndróm a varianty
periférny nervový systém	
subakútna senzorická neuronopatia	distálna symetrická senzitivnemotorická neuropatia
chronická gastrointestinálna pseudo-obštrukcia	polyradikuloneuropatia (akútna/chronická)
	mononeuropatia multiplex
	čisté autonómne neuropatie
neuromuskulárne spojenie, svalstvo	
Lambert-Eatonov myastenický syndróm	myasténia gravis
dermatomyozitída	neuromyotónia

2. DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV

Väčšina paraneoplastických syndrómov centrálneho nervového systému spĺňa dve klinické kritériá, a to rýchly rozvoj neurologickej symptomatológie a známky zápalového postihnutia CNS (lymfocytárna pleocytóza, elevované bielkoviny v CSF, vysoký IgG index a špecifické oligoklonálne pásy). MRI vyšetrenie mozgu a miechy patrí k základným diagnostickým algoritmom pri neurologických syndrómoch, spolu s vyšetrením likvoru je výrazne nápomocné pri vylúčení iných príčin spôsobujúcich neurologický deficit, ako je kompresia metastatickými léziami alebo detekovanie leptomeningeálnej karcinomatózy. Avšak u limbickej encefalitídy môžu byť pozorované uni alebo bilaterálne mesiotemporálne hyperintenzity v T2 a FLAIR sekvenciách, ktoré demonštrujú prebiehajúci zápalový proces v nervovom systéme. Signifikantné vysycovanie týchto lézií po podaní gadolína nie je pre limbickú encefalitídu typické a spochybňuje túto diagnózu. Mozgová FDG-PET v skorých štádiách niektorých centrálnych PaNS môže poukazovať na hypermetabolizmus v niektorých regiónoch (MR s normálnym nálezom) a indikuje iniciálne štádiá zápalového procesu. Cerebelárna atrofia je prítomná v konečných štádiách cerebelárnej degenerácie. Normálne MRI vyšetrenie však nevylučuje paraneoplastický syndróm CNS. U niektorých encefalitíd, hlavne s prítomnými protilátkami proti povrchovým bunkovým antigénom, ako je napríklad anti-NMDA-r encefalitída je bežný normálny MR nález. Taktiež u cerebelárnych degenerácií v iniciálnych štádiách MR nevykazuje patologické zmeny. MRI CNS pri suspektných paraneoplastických syndrómoch periférneho nervového systému, ako je senzorická neuronopatia, tiež niekedy vykazujú zmeny aké sú prítomné pri limbickej encefalitíde. EEG vyšetrenie pri encefalitídach poukazuje zväčša na difúzne poškodenie s dominujúcou pomalou aktivitou, pri anti-NMDAR encefalitíde býva prítomný typický EEG nález extrémneho „delta brushu“. Pri epileptických paroxyzmoch spojených s encefalitídami a inými paraneoplastickými ochoreniami centrálneho nervového systému sú zase prítomné špecifické grafoelementy alebo fokálna iritačná aktivita.

U všetkých pacientov, u ktorých je podozrenie na možné paraneoplastické ochorenie, sa odporúča analýza cerebrospinálneho likvoru. U paraneoplastických syndrómov postihujúcich CNS, nervové korene alebo spinálne gangliá, sú vo väčšine prípadov prítomné zápalové zmeny v likvore: lymfocytárna pleocytóza, oligoklonálne pásy a elevované proteíny. V 90 % prípadov je aspoň jeden z troch parametrov abnormálny. Tak ako u autoimunitných ochorení, výskyt lymfocytárnej pleiocytózy klesá s postupom času (50 % počas prvých troch mesiacov, 30 % neskôr), kým výskyt proteinorachie stúpa (*Leypoldt, 2013*). U 60 % PaNS sú prítomné oligoklonálne pásy. Len u 7 % pacientov s potvrdeným paraneoplastickým ochorením a prítomnými onkoneurálnymi protilátkami, bol likvor normálny.

EMG nález býva pri niektorých periférnych aj centrálnych paraneoplastických syndrómoch typický, ako pri neuromyotónii či Stiff-person syndróme. Ako pomocné vyšetrenie je rovnako nápomocné pri paraneoplastických zápalových ochoreniach svalov, subakútnej senzorickej

neuronopatii, myoklonických syndrómov či ochoreniach motorického neurónu.

Detekovanie autoprotilátok v sére a likvore proti špecifickým intracelulárnym antigénom (ako Hu, CV2, Yo, Ri, amphiphysin) má súčasne s neurologickým syndrómom vysokú špecifickosť. Autoprotilátky sa detekujú imonofluorescenčne, či imunohistologicky a ako konfirmačná metóda sa používa imunoblot. Naopak, protilátky proti povrchovým antigénom, ako napr. protilátky proti NMDA-receptorom sú síce syndróm-špecifické, ale vyskytujú sa aj v idiopatických prípadoch. Podľa veľkej „*European network study*“ u potvrdených prípadov paraneoplastického ochorenia, len v 80 % boli prítomné onkoneurálne protilátky. Toto číslo má tendenciu k rastu vzhľadom k objavom ďalších onkoneurálnych protilátok. Testovanie relevantných protilátok sa líši podľa klinického syndrómu (viď tabuľka 1.1 a 1.2). Veľa syndrómov môže byť asociovaných s viacerými autoprotilátkami a rôzne syndrómy sa môžu vyskytnúť pri rovnakej autoprotilátke.

Ako už bolo spomínané, podľa niektorých autorov až u 90 % pacientov s PaNS sú neurologické symptómy prvou manifestáciou tumoru. Z týchto pacientov u 70 – 80 % sa pri iníciaálnom onkoskríningu potvrdí primárny tumor (*Dalmau, 2008*). Väčšina tumorov sú identifikované CT zobrazením hrudníka, brucha a panvy, PET vyšetrením s použitím fluorodeoxyglukózy. Niektoré tumory gonád vyžadujú špeciálny prístup. Napríklad, ovariálny teratóm nevychytáva FDG a lepšia sa zobrazí MR vyšetrením alebo transvaginálnym sonografickým vyšetrením. Mikroskopické intratubulárne germinálne testikulárne neoplazmy rovnako nie sú viditeľné PET vyšetrením. Avšak, asociovaný PaNS, vek pacienta (väčšinou pod 50 rokov) a rozvoj testikulárnych mikrokalcifikácií vedú k úvahe a potrebe opakovaných USG vyšetrení, biopsie alebo unilaterálnej orchiektómie, ktoré odhalia primárny tumor.

Diferenciálna diagnostika závisí od prítomného syndrómu a anamnézy. Pre paraneoplastický pôvod klasických syndrómov svedčí prítomnosť subakútneho, progresívneho syndrómu, nasledujúce alebo simultánne postihnutie rôznych častí centrálneho a/alebo periférneho nervového systému, prítomné vysoké individuálne riziko nádorového ochorenia (fajčenie, úbytok váhy ...). Oproti klasickému syndrómu limbickej encefalitídy je NMDA-receptorová encefalitída vysoko prediktívna v určitých vekových skupinách pre primárny nádor (až do 50 %). Prvým krokom v diagnostickom procese pri suspektnom paraneoplastickom ochorení by malo byť dokázanie imunitne-mediovaného pôvodu a v diferenciálnej diagnostike vylúčiť iné príčiny ako metabolickú, toxickú príčinu, metastázy, meningeálny syndróm (*Leypoldt, 2013*). Ďalej na potvrdenie diagnózy by malo nasledovať vyšetrenie onkoneurálnych protilátok. Ich prítomnosť alebo absencia v sére alebo cerebrospinálnom likvore pomôže predikovať aj možné miesto primárneho nádoru. Posledným krokom by malo byť potvrdenie primárneho nádorového ochorenia. Takmer u 90 % pacientov s PaNS asociovaným so solidným tumorom sa zistí primárny tumor do jedného roku od zistenia PaNS. U pacientov, u ktorých aj napriek vysoko suspektnému paraneoplastickému ochoreniu nebol zistený primárny tumor, by podľa „*Guidelines for syndromes associated with onconeural antibodies*“ mali počas 5 rokov podstupovať pravidelný onkologický skríning každých 3 – 6 mesiacov (*Leypoldt, 2013*). Pacienti v remisii nádorového ochorenia, u ktorých sa vyvinú typické príznaky PaNS, by mali byť prešetrení pre možnú recidívu tumoru.

Tabuľka 2.1 Diferenciálna diagnostika paraneoplastických neurologických syndrómov
(upravené podľa Leypoldt, 2013)

syndróm	diferenciálna diagnostika
subakútna cerebelárna degenerácia	• metastáza, alkoholizmus • toxické poškodenie (lítium, antikonvulzíva, 5-fluorouracil, cytozín arabinozid) • vitamínové karence (B1, B12, E, kyselina listová) • neparaneoplastické autoimunitné ochorenia (Miller-Fisherov syndróm, glutén-senzitívna enteropatia) • infekčné ochorenia (VZV, EBV, Lues, Whippleova choroba, CJD) • ostatné: meningeálna sideróza, multisystémová atrofia, neurodegeneratívne ochorenia
limbická encefalitída	• infekčné ochorenia (HSV-1, VZV, vírus západonílskej horúčky, HIV/ progresívna multifokálna leukoencefalopatia, Lues, CJD, HHV6) • autoimunitné ochorenia (Sjögrenov syndróm, systémový lupus erytematosus, steroid rezpozívna encefalopatia s protilátkami proti štítnej žľaze, primárna angiitída CNS) • gliómy
opsoklonus-mykoklonus syndróm	• infekčné ochorenia (HIV, hepatitída C, vírus západonílskej horúčky, borelióza, CJD) • postinfekčné poškodenie (mykoplazma, salmonelóza, streptokokus) • toxické poškodenie (lítium, tricyklické antidepresíva) • vrodené ochorenia • epilepsia, metabolická, hypoxická encefalopatia • nerodegeneratívne ochorenia
retinopatia	• vaskulárna etiológia • optická neuritída, Leberova hereditárna optická neuropatia • toxické poškodenie, nikotinizmus, alkoholizmus • amblyopia
subakútna senzorická neuronopatia	• autoimunitné ochorenia (Sjögrenov syndróm, celiakia, kryoglobulinémia, autoimunitné autonómne ganglionopatie) • toxické poškodenie (cisplatina) • hypervitaminóza B6, deficit vitamínu B12 • infekčné ochorenia (HIV)
autonómna neuropatia	• metabolické ochorenia – diabetes mellitus • autoimunitné ochorenia – GBS, CIDP, Sjögrenov syndróm • hereditárne ochorenia – Porfýrie, mitochondriálne ochorenia • neurodegeneratívne ochorenia – multisystémová atrofia
Lambert-Eatonov syndróm	• myasténia gravis, hereditárna epizodická ataxia typ 2 • toxické poškodenie – botulizmus
polydermatomyozitída	• myopatie, steroidy • autoimunitné ochorenia (inclusion body myozitída, nekrotizujúca myopatia)

3 PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

V tabuľke 3.1 je prehľad najčastejších paraneoplastických syndrómov centrálneho nervového systému s asociovanými diagnostickými protilátkami, onkoneurálnymi protilátkami, popríklad s protilátkami proti povrchovým bunkovým antigénom a asociovaným tumorom, pri ktorom sa jednotlivé PaNS vyskytujú.

Tabuľka 3.1 Najčastejšie PaNS CNS s asociovanými protilátkami a tumorom
(upravené podľa *Leypoldt, 2013; Štourač, 2010*)

syndróm	diagnostické protilátky	PaNS protilátky	asociovaný tumor
subakútna cerebelárna degenerácia (50 % PaN etiológia)	Anti-PCA	Anti-Hu, PCA-2, ANNA-3 Anti-CV2/CRMP5 Anti-Yo Anti-Ta/Ma2 Anti-Ma Anti-Ri Anti-Tr Anti-VGCC amphiphysin	SCLC SCLC, tymóm karcinóm ovária, karcinóm prsníka testikulárny karcinóm rôzne karcinóm prsníka Hodgkinov lymfóm SCLC
Opsoklonus-myoklonus (deti)		Anti-Hu	neuroblastóm
Opsoklonus-myoklonus (dospelí), (20 % PaN etiológia)		Anti-Ri Anti-Hu Anti-Ma Anti-Ta/Ma2 NMDA-r	karcinóm prsníka SCLC Rôzne testikulárny karcinóm
limbická encefalitída (20 % PaN etiológia)		Anti-Hu, ANNA-3 Anti-Ta/Ma2 Anti-CV2/CRMP-5	SCLC testikulárny karcinóm SCLC, tymóm
extrapyramídové syndrómy		Anti-Hu Anti-Ta/Ma2 Anti-Ma Anti-CV2/CRMP5	SCLC testikulárny karcinóm rôzne SCLC, tymóm
retinopatia		Anti-recoverín Anti-Hu, Anti CV2/CRMP5	karcinóm pľúc
Stiff-person syndróm (5 – 20 % PaN etiológia)	Anti-GAD	Anti-amphiphysin Anti-GAD, Anti-GlyR	karcinóm prsníka
paraneoplastická encefalitída (hipokampálna)		Anti-NMDAr, Anti-GAD Anti-AMPAr, Anti-GABA _r , Anti-GlyR, Anti-mGluR5, Anti-LGI1, Anti-CASPR2	ovariálny teratóm

Najčastejší zo všetkých PaNS CNS podľa Leypoldta (2013) je subakútna cerebelárna degenerácia (25 %), potom limbická encefalitída (10 %), encefalomyelitída (6 %), Opsoklonus-myoklonus syndróm (2 %), Stiff-person syndróm a retinopatia (1 %).

Je dôležité vzhľadom k možným terapeutickým a prognostickým cieľom odlíšiť paraneoplastické syndrómy CNS asociované s onkoneurálnymi protilátkami a tie s protilátkami proti bunkovému povrchovému antigénom. Tieto syndrómy sú rezpozívnejšie na imunoterapiu a vyskytujú sa častejšie aj bez nádorového ochorenia. Protilátky sú namierené priamo proti funkčne relevantným antigénom na neuronálnych bunkových povrchoch alebo synapsách a sú nazývané podľa ich cieľového antigénu: N-metyl-D-aspartát (NMDA-r), α -amino-3-hydroxy-5metyl-4-isoxazol-propionát receptor (AMPA-r), γ -amino-butyrát (GABA-r), α 1-glycín(Glyc), metabotropný glutamátový receptor 5 (mGluR5), leucine-rich glióm-inaktivovaný receptor (LGI1) a contactín-asociovaný proteín 2 (CASPR2).

Syndrómy asociované s protilátkami proti povrchovému antigénom sa vyskytujú častejšie ako klasické paraneoplastické syndrómy asociované s onkoneurálnymi protilátkami. U 1 % mladých pacientov prijatých v Nemecku na jednotky intenzívnej starostlivosti a u 4 % pacientov s encefalitídou v Anglicku bola diagnostikovaná NMDA-r encefalitída. Bola to vyššia prevalencia ako akejkolvek formy vírusovej encefalitídy. Avšak, len 30 – 50 % pacientov s anti-NMDAr encefalitídou malo súčasne aj nádorové ochorenie. Dáta ohľadom ďalších syndrómov asociovaných s povrchovými antigénmi zatiaľ chýbajú, za druhý najčastejší antigén sa považuje LGI1.

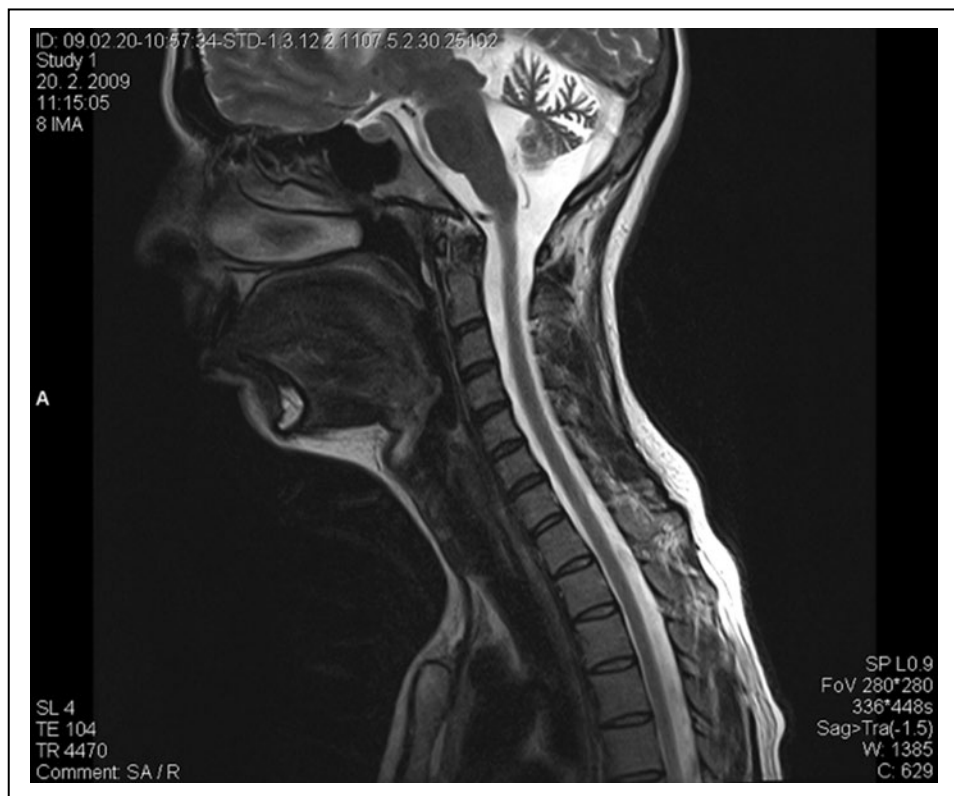
3.1. SUBAKÚTNÁ CEREBELÁRNA DEGENERÁCIA

Cerebelárna dysfunkcia je jeden z najčastejších paraneoplastických prejavov nádorového ochorenia. Najčastejšie tumory s prejavom paraneoplastickej SCD sú malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm prsníka, gynekologické tumory a Non-Hodgkinov lymfóm. Subakútne vzniknutý cerebelárny syndróm u žien nad 50 rokov je v 2/3 prípadov paraneoplastického pôvodu. Mozočkový syndróm vzniká subakútne spravidla do 12 týždňov a môže začínať prodromálnymi príznakmi, ako sú „flu-like“ syndróm, nauzea, zvracanie, závraty, ktoré môžu byť pripisované periférnej vestibulárnej lézii. Tieto príznaky sú spravidla nasledované ťažkou ataxiou, diplopiou, dyzartriou a dysfágiou s reziduálnym ťažkým cerebelárnym syndrómom. Asociácia s ďalšími, mimomozočkovými syndrómami, ako sú pocit rozmazaného videnia, oscilopsie a tranzientný opsoklonus a myoklonus, sú obvyklé a nevylučujú diagnózu. Syndróm je asociovaný hlavne s protilátkami anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-Tr. Niektoré sú špecifické pre cerebelárnu symptomatológiu, iné nemajú syndrómovú špecifickosť a reflektujú aktuálnu tumorom-indukovanú imunitnú odpoveď. Anti-Yo zvyčajne asociovaný s gynekologickým tumorom a karcinómom prsníka a anti-Tr asociovaný s Hodgkinovým lymfómom majú vysokú špecifickosť pre cerebelárnu degeneráciu. Z novšie zistených protilátok asociovaných so SCD a idiopatickou cerebelitídou sa zistili anti-proteín kináza Cy u SCD a adenokarcinómu, anti-RhoGTPáza-aktivujúca proteín 26 (ARHGAP26) u SCD s ovariálnym karcinómom, GAD, mgluR1 a Homer-3 u idiopatickej cerebelitídy (Leypoldt, 2013).

Naopak u pacientov so SCLC sa môže vyvinúť jedna alebo viacero imunitných odpovedí. Až u 41 % pacientov sú prítomné protilátky proti VGCC, u 23 % protilátky anti-Hu, z menej častých sú to protilátky proti CRMP-5, amphiphysínu, PCA-2, ANNA-3. Pacienti s anti Hu vykazujú priemernú dobu prežitia 9 – 12 mesiacov a asociáciu s malobunkovým karcinómom pľúc. V tomto prípade by ešte malo byť urobené vyšetrenie na vylúčenie asociovaného Lambert-Eatonovho syndrómu (vyšetrenie protilátok proti VGCC) a elektrofyziológické vyšetrenie (Štourač, 2013). U pacientov s anti-Yo protilátkami a gynekologickým tumorom je priemerná doba prežitia 13 mesiacov, u pacientov s anti-Ri viac ako 69 mesiacov, anti-Tr až viac ako 113 mesiacov (Štourač, 2013). MR vyšetrenie mozgu je obvykle v iniciálnych štádiách normálne, v niektorých prípadoch je prítomný difúzny cerebelárny alebo kortikálny menigeálny postkontrastný enhacement, PET-FDG môže poukazovať na hypermetabolizmus. V neskorších štádiách býva prítomná difúzna cerebelárna atrofia. Podobne PET vykazuje v chronickej fáze známky hypometabolizmu (Dalmau, 2008). V diferenciálnej diagnostike musíme vylúčiť vírusovú cerebelitídu (najčastejší agens VZV), toxické poškodenie, vitamínové karence, Creutzfeldt-Jakobovu chorobu, cerebelárnu degeneráciu asociovanú s dekarboxylázou kyseliny glutámovej atď (viď tabuľka 2.1). Na začiatku ochorenia CJD môže pripomínať cerebelárnu degeneráciu, navyše 12,5 % pacientov s paraneoplastickým ochorením CNS má v likvore prítomný proteín 14-3-3, takže tieto dve ochorenia možno ťažko odlíšiť. V porovnaní s paraneoplastickou SCD, syndróm asociovaný s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej má pomalší priebeh aj progresiu, väčšinou je prítomná len mierna a asymetrická končatinová ataxia, je asociovaný s polyendokrinnou dysfunkciou (inzulín-dependentný diabetes mellitus s neskorým vznikom, perniciózna anémia, tyreoiditída) a môže sa prezentovať tranzientnými svalovými spazmami bez rozvinutia do Stiff-person syndrómu.

Markerom paraneoplastickej cerebelárnej degenerácie je extenzívna strata Purkyňových buniek, často asociovaná so zápalovými infiltrátmi v cerebelárnom cortexe, hlbokých cerebelárnych jadrách a inferiornom olivovom jadre (obrázok 3.1). Pacienti s predominantnou cerebelárnou ataxiou zriedkavo zomrú z neurologickej príčiny, preto zriedkavo post-mortem vidíme typický patologicko-anatomický obraz, keďže zápalové zmeny sú prítomné len v iniciálnych štádiách ochorenia.

Obrázok 3.1 MR obraz cerebelárnej degenerácie u pacientky so subakútnou cerebelárnou degeneráciou (*Lekárska Fakulta Univerzity Komenského*)



Na základe klinickej skúsenosti vedie liečba tumoru k stabilizácii klinického obrazu, avšak imunomodulačná liečba (kortikoidy, plazmaferéza, IVIG, imunosupresíva) obvykle nevedie k zlepšeniu klinického stavu. Degenerácia asociovaná s ťažším neurologickým deficitom (protilátky proti Hu, Yo, CRMP 5) je tiež refraktérnejšia na liečbu. Najväčšiu skupinu pacientov s paraneoplastickou cerebelárnou degeneráciou bez identifikovanej autoprotilátky tvoria pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc.

3.2. LIMBICKÁ ENCEFALITÍDA A JEJ VARIANTY

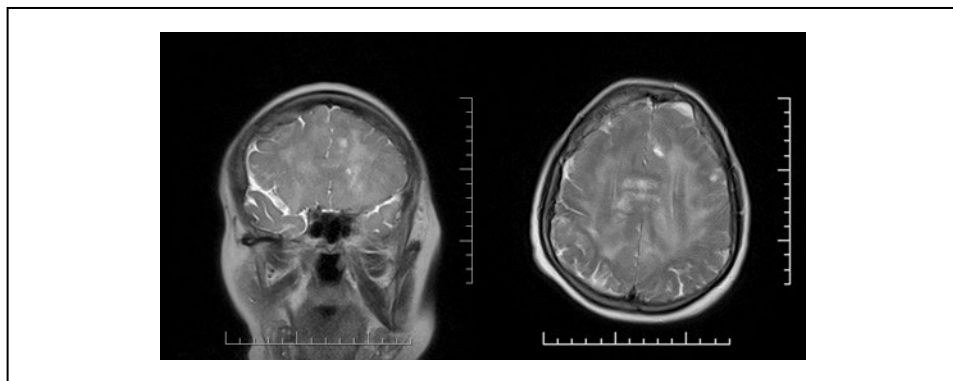
Limbická encefalitída je vzácné zápalové ochorenie limbických štruktúr. Existuje v dvoch formách. Vo viac než v polovici prípadov ide o typickú paraneoplastickú limbickú encefalitídu (PLE) asociovanú s nádorovým ochorením. U neparaneoplastickej formy etiologicky dominujú vírusové infekcie vyvolané hlavne HSV1 vírusom, ale i inými neurotropnými vírusmi. Limbická encefalitída paraneoplastického i neparaneoplastického pôvodu majú spoločné klinické rysy. Delenie je založené i na type antigénu, kedy typická PLE je spojené s dobre definovanými

onkoneurálnymi protilátkami lokalizovanými intracelulárne, LE môže byť ale asociovaná aj s protilátkami proti povrchovým antigénom lokalizovaným na neuronálnej membráne, z nich najznámejší zástupca je NMDA-receptorová encefalitída. Tieto sú však v menšej miere asociované s nádorovým ochorením (zhruba v 30 – 50 %). Pri histochemickom farbení vykazujú reaktivitu s neuropilom hipokampu a mozočku. Použitím kultúr živých neurónov, antigény vystavené na povrchu bunky (ako VGKC a NMDA-r) produkujú viditeľnú reaktivitu s protilátkami pacientov, kým tie, ktoré sú umiestnené na cytoplazmatickej strane bunečnej membrány (ako amphiphysin) alebo v cytoplazme alebo v jadre (GAD, Hu) nereagujú, pokiaľ bunky nie sú permeabilizované.

V klinickom obraze PLE prevláda psychiatrická symptomatológia s poruchami emócií a spánku, prítomné sú halucinácie, epileptické paroxyzmy a postihnutie krátkodobej pamäte, ktorá môže progredovať až do obrazu demencie. Vyšetrením magnetickou rezonanciou v T2 a FLAIR sekvenciách nachádzame u 70 – 80 % pacientov hyperintenzitné ložiská v mediálnej časti jedného alebo oboch temporálnych lalokov, v oblasti inzuly, gyrus cinguli, hipokampu a subfrontálneho kortexu, viď obrázok 3.3. Po podaní kontrastnej látky je opacifikácia ložísk sporadická. Lokálna hyperintenzita v T2W sekvencii a edém postihnutej oblasti môžu pretrvávať mesiace až roky. Vo väčšine prípadov dochádza postupne k rozvoju lokálnej atrofie v oblasti hipokampov (*Jandura, 2011*).

V elektroencefalografickom zázname sa obvykle nachádza fokálna epileptická aktivita alebo spomalenie aktivity jedno, či obojstranne. FDG-PET vykazuje známky hypermetabolizmu v temporálnych lalokoch. PLE je diagnostikovaná v kontexte nálezu nádoru, onkoneurálnych protilátok, potvrdená MR nálezom, prítomnosť zápalových zmien v cerebrospinálnom likvore. Nádory, ktoré sú najčastejšie spojené s PLE, sú malobunkový karcinóm pľúc, testikulárny germinálny nádor, tymóm, Hodgkinov lymfóm alebo teratóm.

Obrázok 3.2 Typický obraz limbickej encefalitídy v MRI obraze v T2 sekvenciách
(*Lekárska Fakulta Univerzity Komenského*)



3.2.1. Limbická encefalitída s protilátkami proti intracelulárnym antigénom

Hlavné intracelulárne antigény spojené s limbickou encefalitídou sú Hu, Ma2 a menej často CRMP5 a amphiphysin. Pri týchto autoimunitných procesoch sú hlavným patogenetickým agens cytotoxické T-lymfocyty.

Anti-Hu

U viacerých pacientov s týmito protilátkami sa nakoniec vyvinula extenzívna alebo multifokálna encefalomyelitída, ktorá môže byť konečným stavom pôvodného fokálneho syndrómu limbickej encefalitídy alebo cerebelárnej degenerácie. Väčšina pacientov sú fajčiari a takmer vždy asociovaným tumorom je malobunkový karcinóm pľúc. Len 50 % pacientov s týmto tumorom a limbickou encefalitídou mali však pozitívne anti-Hu protilátky, v týchto prípadoch je však prognóza horšia ako u pacientov, ktorí nemali prítomné anti-Hu protilátky. Pretrvávajúca parciálna epilepsia s postihnutím končatín a jazyka, orgazmická epilepsia a refraktórny parciálny status epilepticus môžu byť prezentujúce symptómy anti-Hu encefalitídy postihujúcej cerebrálny kortex, limbický systém, alebo oboje. Promptné rozpoznanie choroby a následná liečba primárneho nádoru môžu stabilizovať ochorenie.

Anti-CRMP5

Tieto protilátky sú asociované s encefalomyelitídou, senzomotorickou neuropatiou a charakteristicky s cerebelárnou ataxiou, choreou, uveitídou a optickou neuritídou. Rozvoj myelitídy a optickej neuritídy môže pripomínať Devicovu chorobu (Neuromyelitis optica). U niektorých pacientov, dysfunkcia sústavy frontostriálnej a bazálnych ganglií rezultuje niekedy v obsedantno-kompulzívne správanie a kognitívny deficit (*Dalmau, 2008*). Najčastejším typom nádorov sú malobunkový karcinóm pľúc a tymóm. U pacientov so SCLC, CRMP5 protilátky môžu koexistovať s protilátkami anti-Hu alebo Zic, potom sa zvyčajne vyvinie encefalomyelitída.

Anti-Ma2

Tieto protilátky sú asociované s encefalitídou, ktorá charakteristicky postihuje limbický systém, hypotalamus a mozgový kmeň. Dominujúce symptómy závisia od postihnutej oblasti a môžu progredovať zahrnutím ďalšej oblasti. Preto, spolu s limbickou dysfunkciou býva u niektorých pacientov prítomná nadmerná denná spavosť, narkolepsia, kataplexia, abnormality REM spánku, hyperfágia, pokles hypokretínu-1 v likvore a hypotalamicko-pituitárne deficity. Iní pacienti trpia hypokinézou a supranukleárnou obrnou pohľadu, predominantne s postihnutím vertikálneho pohľadu, následne aj s možnou horizontálnou obrnou a postihnutím jadier hlavových nervov. Možno je aj prítomná orofaciálna dystónia s narušením reči a príjmu potravy. V danej situácii v diferenciálnej diagnostike treba uvažovať aj o možnej Whippleho chorobe centrálneho nervového systému. Cerebelárna dysfunkcia je zriedkavá, ale pacienti s prítomnými oboma protilátkami anti-Ma1 a anti-Ma2 môžu mať predominantné cerebelárne a kmeňové postihnutie. Zriedkavá je periférna neuropatia. U mužov mladších ako 50 rokov, anti-Ma2 encefalitída je takmer vždy asociovaná so zárodočným testikulárnym tumorom, ktorý môže byť mikroskopický a ťažko diagnostikovateľný. Vzhľadom k tejto skutočnosti, niekedy

trvá niekoľko rokov pokiaľ sa diagnostikuje zárodočný tumor, táto asociácia je užitočná aj vo včasnej diagnostike primárneho nádoru. U starších mužov a žien, najbežnejšími asociovanými nádormi sú nemalobunkové nádory pľúc a karcinóm prsníka. Veľa pacientov s testikulárnym zárodočným nádorom s asociovanou anti-Ma2 encefalitídou profituje z orchiektómie a imunoterapie, ktorá zahŕňa kortikosteroidy a intravenózne imunoglobulíny. Celkovo, 35 % z pacientov s touto encefalitídou zaznamenalo zlepšenie neurologického nálezu po liečbe. Bol dokumentovaný jeden prípad spontánneho neurologického zlepšenia stavu (*Dalmau, 2008*).

3.2.2. Limbická encefalitída s protilátkami proti povrchovým neuronálnym antigénom

Protilátky proti VGKC

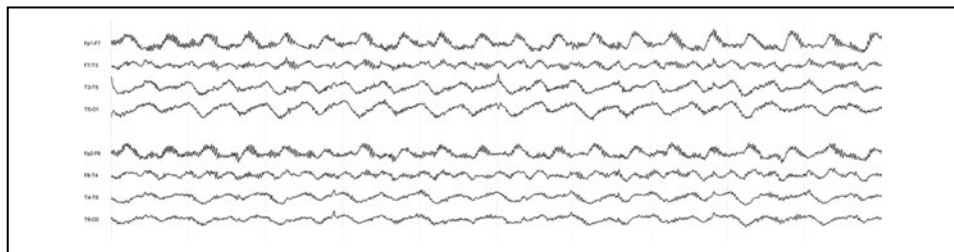
S týmito protilátkami sú asociované dva hlavné neurologické syndrómy a to klasická limbická encefalitída a menej fokálna encefalitída, ktorá je spojená s psychiatrickými symptómami, poruchami pamäte, epiparoxyzmami, halucináciami, periférnou nervovou hyperexcitabilitou, hyperhidrózou a ostatnými symptómami autonómnej dysfunkcie (Morvanov syndróm). U oboch sú bežné hyponatrémia, abnormality REM spánku a u niektorých pacientov sa vyvinie hypotermia, hypersalivácia, bolesti a poruchy apetítu. Symptómy limbickej encefalitídy sú preferenčne viazané na protilátky proti podjednotke Kv1.1 VGKC, kým symptómy neuromyotómie a Morvanovho syndrómu môžu byť užšie viazané k podjednotke Kv1.2. Štandardné klinické testy s imunoprecipitáciou nerozlišujú medzi týmito subjednotkami. Okolo 30 % pacientov s prítomnými protilátkami proti VGKC majú tumor, najčastejšie malobunkový karcinóm pľúc a tymóm. Neurologická prognóza vyzerá byť horšia u pacientov s karcinómom pľúc a LE asociovanou s týmito protilátkami než u pacientov bez karcinómu pľúc. V porovnaní s inými PLE, likvorologický nález u pacientov s protilátkami proti VGKC je bez výraznejšej proteinoráchie, len s miernou pleocytózou a s menšou intratekálnou syntézou IgG (*Dalmau, 2008*). Liečba zahŕňa kortikosteroidy, plazmaferézu, intravenózne imunoglobulíny. Okolo 80 % pacientov dobre reaguje na túto liečbu.

Protilátky proti NMDA receptorom

Toto ochorenie by nemalo byť priradované k limbickej encefalitíde, pretože reflektuje skôr difúznú encefalitídu. Ochorenie dominuje u žien (81 %) a mladých pacientov (37 % pod 18 rokov, 95 % menej ako 45 rokov), avšak vo veku pod 12 rokov a nad 45 rokov takmer 50 % pacientov sú muži. Okolo 50 % pacientov má prodromálne príznaky ako horúčka, bolesti hlavy, nauzea, vracanie, príznaky horného dyspeptického syndrómu. U dospelých je v odstupe pár dní alebo týždňov tento stav nasledovaný rozvojom psychiatrických symptómov a porúch správania, porúch pamäte. Afektívne, psychotické a obsedantno-kompulzívne syndrómy často sprevádzajú typickú NMDAr-encefalitídu. Epileptické záchvaty a status epilepticus sú bežné (70 %), sú často iniciálnym symptómom u detí (viac ako 30 %), niekedy je problém ich odlíšiť od neepileptických abnormálnych pohybov. V neskorších štádiách sa typicky rozvinú oro-facio-linguálne dyskinézy, pseudorytmické pohyby končatín, choreoatetóza, okulogyrne krízy, opistotonus, generalizovaná dystónia a generalizovaná rigidita, často mylne posudzova-

ná ako katatónia. Býva výrazne limitovaný očný kontakt a očné sledovanie. Tieto symptómy sú zvyčajne sprevádzané progresívnou stratou vedomia (60–70 %) a autonómnou instabilitou-fluktuácie krvného tlaku, brady, tachykardia, hypertermia, sialorrhea (50 %). Dospelí sú náchylnejší než deti k rozvoju centrálnej hypoventilácie. MRI obraz mozgu je zvyčajne normálny (na začiatku 67 %) alebo poukazuje na nešpecifické abnormality. Naopak, likvor je abnormálny u väčšiny pacientov s nálezom miernej až výraznej lymfocytárnej pleocytózy (96 %), oligoklonálnych pásov (65 %). EEG týchto pacientov je zvyčajne difúzne abnormálne (90 %), fokálne spomalenie rytmu býva prítomné v 30 %, epileptická aktivita (24–60 %). Vysoko charakteristickým vzorcom pre toto ochorenie je extrémny delta „brush“ (obrázok 3.4). Pozostáva z difúznej generalizovanej pomalej aktivity 1–3 Hz so superponovanou rýchlo beta-aktivitou (20–30 Hz) na vrchole pomalých delta vln. Prítomnosť tohto vzorca je asociovaná s prolongovanejšou chorobou. V jednej štúdii bol výskyt tohto vzorca u 30 % pacientov s NMDAr-encefalitídou (*Schmitt, 2012*).

Obrázok 3.3 Typický EEG nález pri NMDAr-encefalitíde – „Extrémny delta brush“



Paraneoplastická etiológia je vekovo-dependentná. Uni alebo bilaterálne cystické ovariálne teratómy nachádzame u 50 % pacientov starších než 12 rokov, ale len u 6 % u mladších pacientov. Z mužov len 6 % má primárny tumor, zvyčajne bol dokumentovaný lymfóm. Klinické syndrómy sa nelíšia medzi paraneoplastickými a idiopatickými variantami, avšak relapsy sú častejšie u idiopatickej než u paraneoplastickej varianty (55 vs 45 %). U adekvátne liečených pacientov (imunoterapia, rituximab, cyklofosfamid) je vyliečenie výrazne priaznivé (78–97 %), avšak reziduálne symptómy zostávajú u 22 % pacientov a 4–7 % prípadov sú fatálne v dôsledku komplikácií intenzívnej starostlivosti (*Leyboldt, 2013*).

Niektorí pacienti s ochorením pôvodne záverovaným ako akútna difúzna lymfocytárna meningoencefalitída, juvenilná akútna nonherpetická encefalitída mali potvrdenú anti-NMDAr encefalitídu. Súčasne prítomné orofaciálne dyskínézy môžu imitovať besnotu.

Ostatné protilátky proti povrchovým antigénom

Limbická encefalitída spojená s protilátkami proti AMPA-receptoru bola popísaná u žien s rôznymi typmi nádorov a dobrou terapeutickou odpoveďou na liečbu tumoru a imunomoduláciu. Psychotické príznaky boli udávané ako dominujúca klinická symptomatológia. LE asociovaná s protilátkami voči GABAB receptoru sa klinicky prejavuje epileptickými záchvatmi až epileptickým statusom a je spojená s prítomnosťou malobunkového karcinómu pľúc. Je prítomná dobrá terapeutická odpoveď na imunoterapiu. Ďalej je známa PLE asociovaná s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej asociovaná so svalovou rigiditou a kŕčmi. Asociácia býva s tymómom, malobunkovým karcinómom pľúc a Hodgkinovým lymfómom: podobné protilátky sa môžu vyskytnúť pri neparaneoplastickej limbickej encefalitíde. Protilátky proti podjednotke $\epsilon 2$ (alebo GluR $\epsilon 2$, tiež známa ako NR2B) NMDA receptoru (nezamieňať s heteromérm NR1/NR2) boli dokumentované u viacerých neparaneoplastických syndrómov vrátane Rasmussenovej encefalitídy, chronickej epilepsie, LE, NCMP. Tieto protilátky sú detekovateľné imunoblottingom na rozdiel od NR1/NR2, majú nízku syndrómovú špecificitu. Niektoré asociované symptómy indikujú určitý typ povrchového antigénu, napríklad prítomná hyponatrémia a myoklonus u LGI1 encefalitídy, neuromyotónia u CASPR-2 – encefalitídy (Morvanov syndróm). Protilátky proti glycinovým receptorom sa nachádzajú u Stiff-person syndrómu spolu s LE a hyperekplexiou. V pár prípadoch protilátky proti mGluR5 (metabotropný glutamátový receptor 5) sa našli u pacientov s encefalitídou a Hodgkinovým lymfómom („Opheliin“ syndróm). Objav, že proteín SOX asociovaný s malobunkovým karcinómom pľúc je cieľom protilátok u 65 % pacientov s LEMS, poskytol potenciálne možný test pre oddiferencovanie paraneoplastickej a neparaneoplastickej formy LEMS (Dalmau, 2008). Outcome PLE asociovaných s protilátkami proti povrchovým antigénom je vo všeobecnosti lepší ako u klasických PLE s onkoneurálnymi protilátkami. Nasledujúce tabuľky 3.2 a 3.3 poskytujú prehľad najčastejších PLE s protilátkami proti povrchovým antigénom spolu s ich charakterickými vlastnosťami.

Tabuľka 3.2 PLE asociované s protilátkami proti povrchovým antigénom
(upravené podľa Leypoldt, 2013, Lancaster, 2011)

antigén	NMDA-r	AMPA-r	GABA _B -r
vek	1 – 75 (21)	38 – 87 (60)	24 – 75 (62)
pohlavie Ž/M	4:1	9:1	1:1
syndróm	psychiatrické symptómy, amnézia, epileptické záchvaty, porucha reči, porucha vedomia, abnormálne pohyby, katatónia autonómna instabilita, poruchy dýchania – centrálna hypoventilácia	klasická limbická encefalitída, izolované psychiatrické symptómy	klasická limbická encefalitída, skoré a dominujúce epiparoxysmy, status epilepticus
MRI T2/FLAIR	50 % abnormálne, kortikálne a subkortikálne hyperintenzity, kortiko-meningeálny enhancement, známky ICH	cca 90 % abnormálne, prítomné hyperintenzity vo FLAIR v medio-temporálnej oblasti	70 % abnormálne, prítomné hyperintenzity vo FLAIR v medio-temporálnej oblasti
likvor	94 % abnormálny, konštantná intratekálna syntéza IgG	90 % abnormálny, intratekálna syntéza IgG	90 % abnormálny, intratekálna syntéza IgG
tumor	závislý od veku, pohlavia, rasy, (9 – 55 %), zväčša ovariálny teratóm	70 %, tymóm, karcinóm pľúc, prsníka	60 %, malobunkový karcinóm pľúc
poznámky, tendencia k relapsom	90 % abnormálne EEG, 30 % delta brush, 20 – 25 % relapsy, väčšinou u pacientov bez nádoru	časté relapsy, až okolo 50 %	málo frekventné relapsy
ostatné protilátky	~10 % (ANA, TPO)	~60 % (ANA, GAD65, cardilopin, VGCC, SOX1, CRMP5, TPO)	~50 % (N-tyt VGCC, GAD65, TPO, SOX1)
frekvencia	55 %	4 %	5 %

Tabuľka 3.3 PLE asociované s protilátkami proti povrchovým antigénom
(upravené podľa Leypoldt, 2013, Lancaster, 2011)

antigén	LGI1-r	CASPR2-r	GlyR	mGluR5
vek	30 – 80 (60)	46 – 77 (60)	46 – 77 (60)	(15)
pohlavie Ž/M	1:2	1:2	6:5	1:1
syndróm	LE, hyponatrémia, krátke tonicko-myoklonické záchvaty (40 %)	encefalitída, periférna nervová hyperexcitabilita (Morvanov syndróm)	encefalomyelitída, myoklonus, rigidita, hyperekplexia, SPS, retinopatia	limbická encefalitída, myoklonus
MRI T2/FLAIR	84 % mediotemporal. hyperintenzity	40 % mediotemporálne hyperintenzity	10 % hyperintenzity v mediotemporálnej oblasti	cca 50 % mediotemporálne hyperintenzity
likvor-pleocytóza, proteinorachia	41 % abnormálny, malá intratekálna tvorba IgG	25 % abnormálny, limitované informácie o intratekálnej tvorbe Ig	prítomné ojedinelé oligoklonálne pásy	2/2 abnormálny
tumor	< 20 % karcinóm pľúc, tymóm	limitované skúsenosti, < 20 %, pravd. tymóm	zriedkavý, menej ako 10 %	2/2 Hodgkinov lymfóm
poznámky, relapsy	hyponatrémia (60 %), infrekventné relapsy	limitované skúsenosti, pravdepodobne vysoká frekvencia relapsov	známych len pár prípadov,	známe len 2 prípady
ostatné protilátky	~10 % (ANA, TPO, GAD65)	~20 % (MuSK, AChR, GAD65)		
frekvencia	30 %	4 %	2 %	< 1 %

3.3. ENCEFALOMYELITÍDA, MYELITÍDA

Termín paraneoplastická encefalomyelitída označuje postihnutie resp. syndrómy, postihujúce ktorúkoľvek časť mozgu, t.j. mozgové hemisféry, mozgový kmeň, mozoček a miechu. Z hľadiska histopatologického postihujú šedú i bielu hmotu a tiež vaskulárny systém. Niektoré štúdie ukazujú, že u týchto pacientov nastali zmeny i v oblasti periférnych nervov alebo plexus myentericus, poukazujúce tak na skutočnosť, že vlastný termín nevystihuje úplne rozsah klinicko-patologického postihnutia. Termín encefalomyelitída je doporučené ponechať len v prípadoch, kedy je prítomné viacúrovňové postihnutie nervového systému vrátane senzitivných ganglií zadných koreňov miešnych a plexus myentericus. U pacientov s multisegmentálnou myelitídou preferenčne s postihnutím šedej hmoty boli dokumentované protilátky proti amphiphysínu alebo CV2/CRMP5 a popísaný malobunkový ca pľúc a ca prsníka. Boli popísané aj niektoré prípady anti-Aquaporín 4 pozitívnej paraneoplastickej neuromyelititis optica.

3.4. OPSOKLONUS-MYOKLONUS SYNDRÓM

Tzv. syndróm „tancujúcich očí a tancujúcich nôh“ je prejavom dysfunkcie fastigiálneho jadra mozočku. Opsoklonus sa klinicky prejavuje mimovoľnými, nepravidelnými záškľbmí očných bulbov v rôznych rovinách (horizontálna, vertikálna, torzná) a je spravidla sprevádzaný myoklonickými prejavmi na končatinách i trupe. Nezriedka sa objavuje i mozočková ataxia a tremor. Tento syndróm bol pôvodne popísaný u detí s neuroblastómom a okrem paraneoplastickej etiológie môže mať príčinu infekčnú, toxickú a metabolickú. Najčastejšie asociovaným tumorom u dospelých bol malobunkový karcinóm pľúc, ovariálny karcinóm a karcinóm prsníka s protilátkami Anti-Hu, Anti-Ri. Väčšina pacientov je však protilátkovo negatívna. Rovnako boli popísané výnimočné asociácie s protilátkami anti-amphiphysin, anti-Ma2 aj NMDA-r a ďalšie. Zaujímavým imunologickým zistením bolo, že séra detí s OMS obsahovali protilátky, ktoré dobre reagovali s povrchom cerebelárnych granulórných neurónov neuroblastómovými bunkami. Inkubácia protilátok s líniami neuroblastómovým buniek inhibovala bunkovú proliferáciu a indukovalo apoptózu (*Dalmau, 2008*). Tieto zistenia potvrdzujú, že protilátkové imunitné mechanizmy majú dôležitú úlohu v OMS a že sú prítomné početné protilátky. Pokiaľ sa tento syndróm vyskytne u detí a je paraneoplastického pôvodu (50 %), potom je onkologická prognóza priaznivejšia a imunoterapia zahŕňa kortikoidy, adrenokortikotropný hormón, plazmaferézu, cyklofosfamid a rituximab. Aj napriek relatívne úspešnej terapii je reziduálny neurologický deficit v podobe motorických, rečových deficitov a porúch spánku častý. Trazodón zlepšuje spánok aj poruchy správania u niektorých pacientov. Relapsy symptómov sa môžu vyskytnúť počas interkurentných ochorení (najčastejšie viróz). U dospelých pacientov je liečba paraneoplastického opsoklonus-myoklonus menej úspešná, najlepšiu terapeutickú odpoveď možno očakávať po odstránení nádoru a lepšiu odpoveď možno očakávať pri idiopatickom OMS.

3.5. STIFF-PERSON SYNDRÓM

Stiff-person syndróm je zriedkavé neurologické ochorenie, prvýkrát popísané Moerschom a Woltmannom v roku 1956. Vyskytuje sa v paraneoplastickom a idiopatickom kontexte, ženy sú postihnuté častejšie ako muži (7:3). Existuje vo viacerých variantoch, ako „Stiff-limb“ syndróm, „jerking stiff-person“ syndróm a progresívna encefalomyelitída s rigiditou a myklo-nusom (PERM), ktorá zvyčajne do troch rokov končí smrťou. Je charakteristický stuhnutosťou svalov, najmä axiálnych, so súčasnou kontrakciou agonistov aj antagonistov a bolestivými spazmami, ktoré sa zvyrazňujú po senzitivnom stimule. Ochorenie progreduje s postihnutím aj distálnych častí končatín a u pacientov býva často prítomná symetrická deformita chrbtice, typicky lordóza. EMG vyšetrenie odhalí existenciu pretrvávajúcej aktivity motorickej jednotky v postihnutých svaloch aj v pokoji, súčasné zapojenie agonistov aj antagonistov (obrázok 3.5).

Obrázok 3.5 Typický EMG obraz Stiff-person syndrómu (*Khade, 2012*)

Za hlavný patofyziologický jav tohto syndrómu je považovaná nerovnováha medzi katecholaminergným excitačným a GABA-ergným inhibičným účinkom v mieche a CNS. Detekcia autoprotilátok voči dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GAD) v sére u 60 – 70 % pacientov a novšie zistené aj autoprotilátky proti glycínovému receptoru (GlyR) zistené u idiopatickej formy potvrdzujú autoimunitný mechanizmus poškodenia. V spojení s anti-GAD bývajú často prítomné aj protilátky proti pankreatickým ostrovčekovitým bunkám, proti gastrickým parietálnym bunkám, proti tyreoglobulínu. Anti-GAD sú tiež prítomné pri inzulín-dependentnom diabete a autoimunitnom polyendokrinnom syndróme, ale hladiny protilátok v porovnaní so SPS sú zvyčajne nižšie. Podporuje to tiež detekcia oligoklonálnych pásov a intratekálnej syntézy IgG. U paraneoplastickej formy (len 5 % SPS) môžu byť asociované protilátky proti amphiphysínu. Paraneoplastická varianta bola popísaná v asociácii s rakovinou prsníka u žien s anti-amphiphysin protilátkami. U týchto pacientov začiatok stuhnutosti na horných končatinách poukazuje na paraneoplastický pôvod ochorenia. Autoimunita voči gefyrínu (cytosolový proteín post-synaptických inhibičných synapsíí) bola popísaná v asociácii s nediferencovaným mediastinálnym tumorom. Bola dokumentovaná tiež spojitosť SPS s nádormi pľúc, kolorekta, Hodgkinovým lymfómom a tymómom. Efektívnou liečbou u pacientov so SPS sú benzodiazepíny, pretože modulujú hladiny a aktivitu GABA. Podobný účinok má aj baklofen, ktorý môže byť podávaný per os alebo intratekálne v podobe pumpy. Zistil sa dobrý efekt aj valproátu a vigabatrínu, mechanizmus sa predpokladá v GABA-ergnej synaptickej transmisii. Efektívne sú tiež imunosupresíva (kortikosteroidy, azatioprin, plazmaeréza a IVIG) (www.pnseuronet.org).

3.6. OPTICKÁ NEURITÍDA

Akútna optická neuritída býva najčastejšie demyelinizačného charakteru alebo vaskulárneho pôvodu. Pokiaľ je paraneoplastického pôvodu, potom najčastejšie ako súčasť encefalomyelitídy. Len výnimočne bola popísaná izolovaná paraneoplastická optická neuritída. Začiatok býva akútny so stratou zraku, často obojstrannou s eventuálnou prítomnosťou edému papily zrkovitého nervu. Detekcia anti-Hu protilátok je možná v rámci uvedenej encefalomyelitídy a obvykle asociovaných nádorov.

3.7. RETINOPATIA

Aj keď 1 z 10 pacientov s nádorovým ochorením má zrakové problémy, paraneoplastické syndrómy postihujúce zrak (retinu) sú výnimočné. V zásade sa rozlišujú dva typy paraneoplastickej retinopatie: retinopatia asociovaná s karcinómom a retinopatia asociovaná s melanómom. U formy asociovej s karcinómom si pacient typicky sťažuje na fotosenzitivitu, poruchy zrakovej ostrosti, horšiu adaptáciu na tmu, poruchy farbecitu, prítomná je nyktalopia a eventuálne periférne a kruhové skotómy. Príznaky spravidla progredujú v priebehu niekoľkých mesiacov a vo väčšine prípadov býva diagnostikovaný malobunkový karcinóm pľúc, ojedinele gynekologický, endokrinný karcinóm alebo karcinóm prsníka. Protilátky sa nachádzajú proti fotoreceptorovému proteínu-recoverínu, navyš bolo popísaných viacero ďalších antigénov – protilátky proti enoláze, anti-TULIP-1 (tubby like proteín 1) a protilátky proti bunkovo-špecifickým fotoreceptorom.

V prípade retinopatie asociovej s melanómom je obvykle stanovená kožná forma melanómu. Zrakové ťažkosti vznikajú i po niekoľkých rokoch. Typické sú záblesky, fotopsie, nočná slepota a mierna strata periférneho videnia. Boli popísané protilátky proti tyčinkám bipolárnych buniek. Liečba spočíva hlavne v odstránení primárneho nádoru, imunoterapia nie je veľmi efektívna.

3.8. NEKROTIZUJÚCA MYELOPATIA

U pacientov s nádorom môže vzniknúť akútna nekrotizujúca myelopatia s neuropatologickým korelátom ťažkej nekrózy šedej a bielej hmoty miešnej so sporadickými zápalovými infiltrátmi perivaskulárne. Vzhľadom k výnimočnosti tohto ochorenia a skutočnosti, že takýto nález sa môže objaviť i bez prítomnosti nádoru a vzhľadom k tomu, že chýba asociácia so špecifickým typom tumoru, je paraneoplastická etiológia ochorenia možná len pri vylúčení inej príčiny. Nález v likvore vykazuje spravidla proteínoráchiu, väčšinou normálny počet elementov, MR nález je nešpecifický. Klinicky sa ochorenie manifestuje akútnym alebo subakútnym rozvojom paréz, sfinkterovými poruchami a postihnutím citlivosti. V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť hlavne infekčné a vaskulárne ochorenia miechy (Štourač, 2013).

3.9. SYNDRÓM ALS/MND

V rámci paraneoplastických syndrómov možno rozlíšiť tri skupiny pacientov s ALS/MND: prvá skupina má prítomné autoprotilátky anti-Hu a teda dokázanú paraneoplastickú etiológiu. Klinický obraz má progresívny charakter a odráža viacúrovňové postihnutie nervového systému, podľa viacerých autorov býva často asociovaná s paraneoplastickou encefalomyelitídou. Druhú skupinu tvoria ženy s postihnutím prvého motoneurónu, pripomínajúc primárnu laterálnu sklerózu a je známa asociácia s karcinómom prsníka. Priebeh je chronický a progresívny a môže sa zmeniť do plne vyjadreného syndrómu ALS. Tretiu skupinu tvoria pacienti s ALS/MND syndrómom, popísaným ako subakútna motorická neuronopatia alebo progresívna svalová atrofia (PMA) a bola popísaná asociácia s Hodgkinovým a Non-Hodgkinovým lymfómom. Klinicky je charakterizovaná progresívnou, bolestivou, asymetrickou slabosťou dolného motoneurónu, príležitostne spojená s miernymi senzitívnymi symptómami. U pacientov

postihnutých lymfoproliferatívnymi ochoreniami (Waldenströмова makroglobulinémia, mnohopočetný myelóm, chronická lymfocytárna leukémia, folikulárny bunkový lymfóm) sa môže rovnako vyvinúť MND (ALS, PLS a PMA). Onkologická terapia u všetkých typov nevedie k zlepšeniu stavu (Štourač, 2013).

3.10. OSTATNÉ PaNS CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Extrapiramídové syndrómy sú len zriedka asociované s paraneoplastickým syndrómom s onkoneurálnymi protilátkami, častejšie sú spojené s protilátkami proti povrchovým a synaptickým antigénom (hlavne anti-NMDAr encefalitída). Avšak, generalizovaná chorea, fokálne a segmentálne dystónie a hemibalizmus môžu byť primárnou manifestáciou paraneoplastickej encefalitídy s onkoneurálnymi protilátkami (Hu, CV2/CRMP5). V prípadoch s anti-CV2/CRMP5 protilátkami sa až v 70 % môže ako iniciálny symptóm vyvinúť asymetrická alebo unilaterálna chorea.

Boli zdokumentované 3 prípady, kedy ako iniciálne paraneoplastické syndrómy boli prítomné poruchy spánku, v jednom prípade sa objavila narkolepsia s kataplexiou, v druhom prípade zase hypersomnia. Vo všetkých troch prípadoch bol zistený neuroblastóm v paraspínálnej oblasti v hrudnej a drienkovej chrbtici (Sinsioco, 2013).

4. PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY PERIFÉRNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Metabolické, metastatické a hlavne s chemoterapiou-asociované toxické poškodenie periférnych nervov je zodpovedné za väčšinu neuropatií manifestujúcich sa u pacientov s nádorovým ochorením. Demyelinizačná proximálna alebo distálne symetrická polyneuropatia sa môže vyskytnúť pri monoklonálnej gamapatii. Jej prítomnosť by mala spustiť skrining na zistenie lymfómu, dyskrázie plazmatických buniek alebo amyloidózy. Väčšinou symptomatológia paraneoplastických syndrómov predchádza stanoveniu primárneho tumoru. K najčastejším klasickým syndrómom PNS patria subakútna senzitivná neuronopatia, senzo-motorická neuropatia, autonómna neuropatia (chronická intestinálna pseudoobštrukcia) (tabuľka 4.1). Vo všeobecnosti, u paraneoplastických syndrómov periférneho nervového systému môže byť postihnutie na akejkoľvek úrovni a imitovať väčšinu iných ochorení, ako Guillan-Barré syndróm, chronickú zápalovú demyelinizačnú polyneuropatiu, brachiálnu plexopatiu alebo polyneuropatiu tenkých vlákien. Rýchly vznik bolestivej polyneuropatie môže byť podozrivý z vaskulitídy, ktorá môže byť rovnako asociovaná s prebiehajúcim nádorovým ochorením. Varovným signálom pre možný paraneoplastický pôvod syndrómov je rýchlosť progresie, vysoké individuálne riziko nádoru a izolované alebo kombinované autonómne postihnutie (prítomná chronická intestinálna pseudoobštrukcia, ortostatická dysregulácia, kardiálne arytmie, „suché oči, suché ústa“, erektilná dysfunkcia a dyshidróza).

Tabuľka 4.1 Najčastejšie PaNS periférneho nervového systému s asociovanými protilátkami a tumorom (upravené podľa Štourač, 2010)

syndróm	diagnostické protilátky	PaNS protilátky	asociovaný tumor
subakútna senzitivná neuronopatia (20 % paraneoplastická etiológia)		Anti-Hu Anti-Amphiphysin ANNA-3 Anti-CV2/CRMP5	SCLC SCLC SCLC SCLC, tymóm
senzitívne-motorická neuropatia		Anti-Hu Anti-amphiphysin Anti-CV2/CRMP5	SCLC, karcinóm prsníku SCLC SCLC, tymóm
autonómna neuropatia (CGIPO)		Anti-Hu	SCLC

CGIPO – chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia

Pacienti s paraneoplastickou autonómnou neuropatiou majú nepriaznivú prognózu. Najčastejšie onkoneurálne protilátky zistené v asociácii s PaNS periférneho nervového systému sú Anti-Hu, AntiCV2/CRMP5 alebo anti-amphiphysin. Avšak, väčšina pacientov s neklasickými paraneoplastickými syndrómami nemajú detekovateľné protilátky. V súčasnosti, CASPR2 a menej často i LGI1 protilátky boli identifikované u niekoľkých pacientov s neuromyotóniou s alebo bez limbickej encefalitidy. Hlavne CASPR2 môže byť asociovaná s týmomom až v 20 % (Leypoldt, 2013).

4.1. SUBAKÚTNÁ SENZORICKÁ NEURONOPATIA

Termín neuronopatia v tomto prípade označuje neurologický syndróm vzniknutý na základe lézie neurónov-ganglií zadných koreňov miešnych. Diagnóza klasickej senzitivnej neuronopatie by mala byť stanovená len na základe nasledujúcich kritérií: subakútny rozvoj klinických príznakov cca do 3 mesiacov od začiatku ťažkostí, asymetrický vznik senzitivných symptómov na končatinách charakterizovaný pocitom tuposti, bolesti a poruchou propioceptívnej citlivosti, postihnuté bývajú skôr horné kočantiny. V neskorších štádiách sa bolesť mení na necitlivosť, objavuje sa končatinová ataxia a pseudoatetoidné pohyby rúk. 30 % pacientov sa sťažuje aj na jedno- alebo obojstrannú necitlivosť na tvári v dôsledku poškodenia trigeminálneho ganglia. Senzorineurálna hluchota a senzitivné deficit na trupe sú menej časté. Pacient v konečnom štádiu môže byť pripútaný k lôžku alebo invalidnému vozíku v dôsledku ataxie. U 10 % pacientov má neuronopatia mierny priebeh, veľmi pomalý klinický priebeh. PaSSN nie je vždy izolovaným syndrómom a často býva prítomné aj poškodenie motorických nervov, autonómneho systému, alebo rôznych oblastí mozgu (Encefalomyelitída). Najčastejšie býva asociovaná s malobunkovým karcinómom pľúc a s anti-protilátkami anti-Hu, ktoré majú 99 % špecifitu a 82 % senzitivitu pre paraneoplastickú SSN. Anti-Hu protilátky môžu byť asociované i s inou formou neuropatie, napríklad s polyneuropatiou pripomínajúcou Guillan-Barré syndróm. Okrem toho bývajú v menšej miere prítomné aj protilátky Anti-CV2/CRMP5 a anti-amphiphysin. Elektrofyziológické vyšetrenie (EMG) dokazuje postihnutie senzitivných vlákien s neprítomnosťou senzitivných nervových akčných potenciálov (SNAP) najmenej v jednom vyšetřovanom nerve. I keď pacienti majú klinicky prítomné len senzitivné postihnutie, v EMG obraze sa objavuje i motorické postihnutie a kombinácia postihnutia axonálne-demyelinizačného. Vyšetřenie likvoru môže ukázať miernu lymfocytárnu pleocytózu. Biopsia nervus suralis dokazuje stratu vlákien bez známk regenerácie alebo demyelinizácie. Rovnako môžu byť pozorované v epineurálnych cievach perivaskulárne zápalové infiltráty bez nekrózy cievnej steny. Ako u väčšiny paraneoplastických neurologických syndrómov asociovaných s neuronálnym poškodením, senzitivná neuronopatia sa len zriedkavo zlepšuje pri liečbe, pri imunoterapii dôjde len výnimočne k zlepšeniu stavu.

4.2. SENZITÍVNE-MOTORICKÉ NEUROPATIE

U 10 % pacientov so zmiešanou senzomotorickou neuropatiou bez identifikovateľnej príčiny nachádzame monoklonálnu gamapatiu. Takýto nález môže byť odrazom hematologickej malignity, napr. mnohopočetného myelómu. Zmiešaná polyneuropatia u pacienta s nádorovým ochorením môže byť spôsobená nádorovou infiltráciou, liekovou toxicitou alebo v dôsledku kachexie. Po vylúčení uvedených príčin je ďalšia možnosť paraneoplastická polyneuropatia. Z protilátok asociovaných s polyneuropatiou nachádzame najčastejšie anti-Hu a anti-CV2, hlavne v asociácii s karcinómom prsníka. Okolo 15 – 30 % pacientov s anti-Hu protilátkami sa prezentuje periférnou neuropatiou. Distribúcia symptómov je často asymetrická alebo multifokálna, ochorenie môže byť mylne záverované ako mononeuritis multiplex alebo polyradikulopatia. Akútny a závažný rozvoj symptómov môže rovnako imitovať Guillan-Barrého syndróm. V biopsii boli dokumentované aj demyelinizačné zmeny a známky vaskulitídy. Periférna neuropatia sa vyskytuje u 60 % pacientov s anti-CV2 protilátkami. U dvoch tretín prípadov ide o senzo-motorickú polyneuropatiu postihujúcu prevažne dolné končatiny. Bolesť je menej dominujúcim príznakom ako je tomu u anti-Hu neuropatie. Elektrofyziológické a patologické štúdie indikujú axonálny alebo axonálne-demyelinizačný proces. Okolo 65 % pacientov s anti-Hu aj anti-CV2 protilátkami majú súčasne prítomné aj postihnutie CNS, autonómnou neuropatiu alebo retinopatiu. V líkvore býva prítomná elevácia proteínov. Niektorí pacienti profitujú z imunoterapie a liečby tumoru.

4.3. GUILLAN-BARRÉ SYNDRÓM

Akútna paraneoplastická polyradikuloneuritída je obvykle asociovaná s Hodgkinovým lymfómom. Klinické a patofyziológické nálezy sú identické ako u GBS. Klinický priebeh je nezávislý na priebehu onkologického procesu. Špecifické protilátky sa nedokázali.

4.4. BRACHIÁLNA PLEXOPATIA

Klinické príznaky brachiálnej plexopatie u pacientov s malignitou sa nelíšia od idiopatickej formy. Vo zvýšenej frekvencii sa ochorenie vyskytuje v spojení s Hodgkinovým lymfómom. Potrebné je však vylúčiť častejšie príčiny plexopatie v dôsledku radiačného, traumatického a toxického poškodenia.

4.5. NEUROPATIA S VASKULITÍDOU

Táto jednotka sa objavuje len výnimočne ako paraneoplastické postihnutie a je klinicky charakterizovaná príznakmi mononeuritis multiplex s progresívnou dysfunkciou niektorých nervov, nejedná sa však o difúzne postihnutie. Boli popísané asociácie s malobunkovým karcinómom pľúc a lymfómom, výnimočne s nádorom obličiek, žalúdka, prostaty a endometriálnym karcinómom. Frekvencia nádorového ochorenia u pacientov s vaskulitídou nervov sa odhaduje medzi 5,5 – 14 %, čo sa javí byť vyššie ako vo všeobecnej populácii. V súbore pacientov s anti-Hu protilátkami mali pacienti bolestivé, asymetricky sa objavujúce senzitivné a motorické príznaky.

4.6. PARAPROTEINEMICKÉ NEUROPATIE

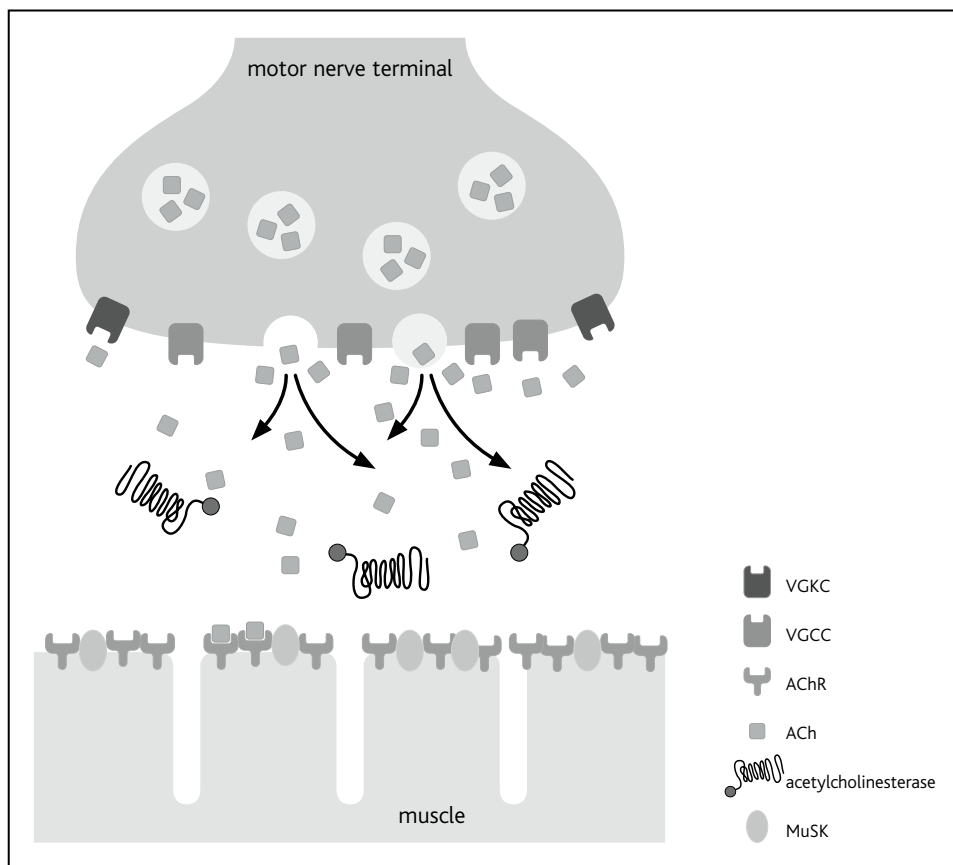
Lymfoproliferatívne ochorenia B-lymfocytárnej rady sú spojené s tvorbou abnormálnych proteínov, tzv. paraproteínov a vznikom periférnych neuropatií. Všeobecne možno povedať, že neuropatie v dôsledku tvorby paraproteínov sa demonštrujú subakútnym priebehom s progresívnymi, symetrickými príznakmi distálnej senzitivne-motorickej neuropatie s postihnutím aj autonómneho systému. Z onkologických ochorení sú najčastejšie prítomné mnohopočetný myelóm, Waldenströмова makroglobulinémia, monoklonálna gamapatia u solidných tumorov.

4.7. AUTONÓMNA NEUROPATIA A CHRONICKÁ GASTROINTESTINÁLNA PSEUDOOBŠTRUKCIA

Tento paraneoplastický syndróm sa prejavuje stratou váhy, perzistentnou závažnou obštipáciou a abdominálnou distenziou v dôsledku poškodenia nervov myenterického plexu. Prítomná je aj dysfágia, nauzea, vracanie v dôsledku ezofageálnej dysmotility alebo gastroparézy. Vzniká obraz psedoobštrukcie. Autonómna neuropatia sa môže prejavovať aj vo forme posturálneho vertiga. Pri generalizovanej forme môže vzniknúť obraz akútnej generalizovanej pandysautonómie. U niektorých pacientov sa môžu vyvinúť známky senzorickej neuronopatie, dokázali sa aj v pitevných nálezoch. Najčastejšie asociovaným tumorom je malobunkový karcinóm pľúc, z protilátok je najčastejšie prítomná anti-Hu, antiCV2/CRMP5. Rádiologické štúdie zobrazujú často dilatáciu žalúdka alebo čriev, ezofageálna manometria zase spazmy alebo achaláziu.

5. PARANEOPLASTICKÉ SYNDRÓMY NERVOVOSVALOVEJ PLATNIČKY A SVALOV

Obrázok 5.1



K najčastejším PaNS nervovosvalovej platničky patrí Lambert-Eatonov syndróm, ktorý tvorí asi polovicu všetkých prípadov. Ďalej je to myasténia gravis, neuromyotónia, zo svalových ochorení dermatomyozitída, akútna nekrotizujúca myopatia (tabuľka 5.1). Na obrázku 5.1 je schematicky znázornená synaptická štrbina aj s príslušnými receptormi a miestami autoimunitnej reakcie pri PaNS nervovosvalovej platničky.

Tabuľka 5.1 Najčastejšie PaNS nervovosvalovej platničky a svalov
(upravené podľa Štourač, 2010)

syndróm	diagnostické protilátky	PaNS protilátky	asociovaný tumor
Lambert-Eatonov syndróm	Anti-VGCC	0	SCLC
myasténia gravis	Anti-AchR Anti-Musk	Anti-titín, Anti-ryanodínR	tymóm
neuromyotónia	Anti-VGKC	Anti-Hu	SCLC, tymóm, Hodgkinov lymfóm
dermatomyozitída		0	Ca ovárií, pľúc, pankreasu

5.1. LAMBERT-EATONOV MYASTENICKÝ SYNDRÓM

Je charakterizovaný progredujúcou proximálnou svalovou slabosťou, ktorá v 90 % začína na dolných končatinách s typickou unaviteľnosťou a autonómnymi symptómami (suché ústa, suché oči, rozmazané videnie, ortostatická hypotenzia, erektilná dysfunkcia alebo obštipácia). Svalová slabosť sa môže rozšíriť aj na ostatné svalstvo kaudo-kraniálne. U niektorých pacientov to môže viesť až k potrebe umelej pľúcnej ventilácie. Môžu byť prítomné ptóza a oftalmoplégia, ale v miernejšej podobe ako u myasténie gravis. Autonómna dysfunkcia je mierna až stredne závažná, v porovnaní s anti-Hu syndrómom, kde je výrazne limitujúca. Detekcia typických protilátok P/Q typ VGCC (nachádzajú sa u 85 % pacientov s LEMS) a typické elektrofyziológické vlastnosti podporujú diagnózu. Asi u 60 % pacientov s LEMS nachádzame malobunkový karcinóm pľúc, vo výnimočných prípadoch aj lymfóm. Niektoré parametre ako vek, fajčenie, úbytok na váhe, bulbárne symptómy, u mužov erektilná dysfunkcia, SOX-1 (Sry-related HMB box 1) protilátky predikujú SCLC s pravdepodobnosťou vyššou než 80 %. Samotné SOX-1 protilátky pri LEMS majú špecifitu takmer 95 % pre malobunkový karcinóm pľúc, ale bohužiaľ senzitivitu len 65 %. U niektorých pacientov so SCLC je prítomná súčasne aj paraneoplastická cerebelárna degenerácia, u niektorých s prítomnými anti-VGCC protilátkami dokonca iba samotná cerebelárna degenerácia, bez myastenických symptómov. Nové informácie tiež poukazujú na to, že skrining tumoru pri LEMS je potrebný len počas dvoch rokov (Leygoldt, 2013). Onkologická prognóza je významne lepšia u pacientov s LEMS, než bez prítomnosti tohto syndrómu. LEMS veľmi dobre reaguje na imunomodulačnú liečbu. Symptomatická liečba pozostáva z 3,4-diaminopyridínu (DAP). Pyridostigmin je v monoterapii menej efektívny ako DAP. Závažnejší LEMS odpovedá priaznivo na imunosupresívnu liečbu, ako prednizón a azatioprin. Plazmaferéza a IVIG sa tiež používajú u závažnejších stavov. Liečba tumoru u SCLC-asociovaného LEMS vedie až k remisii svalovej slabosti a autonómnej dysfunkcie.

5.2. MYASTÉNIA GRAVIS

Myasténia gravis je vo väčšine prípadov neparaneoplastického pôvodu (až 90 %). Týmóm je zodpovedný za väčšinu paraneoplastických foriem, zriedkavo je asociovaný aj s inými karcinómami. 30 % pacientov s týmómom má súčasne myasténiu gravis. Týmóm môže byť menej často asociovaný aj s ďalšími neuromuskulárnymi ochoreniami (neuromyotóniou, zápalovou myopatiou s protilátkami proti ryanodínovému receptoru či autonómnou neuropatiou). Rovnako môže byť asociovaný aj s centrálnymi neurologickými syndrómami (CV2 syndrómy s cerebelárnym syndrómom, limbickou encefalitídou alebo Morvanovým syndrómom = neuromyotónia, autonómna neuropatia + limbická encefalitída s epileptickými záchvatmi). Prakticky v 100 % sú prítomné AchR protilátky. Elevované striationálne protilátky u mladších pacientov (pod 50 rokov) majú špecifitu 60 % pre týmóm. Avšak, protilátky proti titínu alebo ryanodínovým receptorom sú viac špecifické (nad 70 %), ich absencia u mladších pacientov s myasténiou gravis a pozitívnymi AchR protilátkami robia týmóm veľmi nepravdepodobný, ich prítomnosť naopak veľmi pravdepodobný.

5.3. NEUROMYOTÓNIA

Inak nazývaná aj Isaacsov syndróm, alebo generalizovaná periférna nervová hyperexcitabilita je väčšinou neparaneoplastického pôvodu, asi v 25 % je prítomná paraneoplastická etiológia. Často však býva asociovaná s inými autoimunitnými ochoreniami ako je myasténia gravis, inzulín-dependentný DM 1. typu, reumatoidná artritída, SLE, zápalové periférne neuropatie. Prejavuje sa kontinuálnou aktivitou svalových vlákien s prejavmi svalovej stuhnutosti, kŕčmi s tendenciou k zhoršeniu počas fyzickej aktivity. Svalové fascikulácie, vlnenie svalstva (myokýmia) a bolestivé kŕče sú najtypickejšie a často jediné prítomné symptómy. Pri plne vyjadrenom syndróme však môže byť prítomná okrem celkovej stuhnutosti, pseudomyotómia, pseudotetánia a slabosť. Typicky býva postihnuté svalstvo končatín a trupu, tvárové, bulbárne a dýchacie svaly bývajú postihnuté menej. Môže sa vyvinúť svalová hypertrofia. Okolo 33 % pacientov má tiež aj senzitivné symptómy ako parestézie a necitlivosť, 50 % hyperhidrózu, ktorá reflektuje autonómne postihnutie. Centrálné príznaky sa prejavujú poruchou osobnosti, insomniou, halucináciami a autonómnym poškodením (Morvanov syndróm).

Protilátky proti napäťovo-viazaným káliovým kanálom (VGKC) sú markerom poruchy, avšak nie dôkazom paraneoplastického pôvodu. Sú prítomné u 35 % pacientov s neuromyotóniou, hoci toto číslo vzrástá až na 80 % pri súčasne prítomnom tymóme. Paraneoplastická neuromyotónia je asociovaná z onkologického hľadiska s malobunkovým karcinómom, tymómom, plazmocytómom a Hodgkinovým lymfómom, z protilátok sú najčastejšie zastúpené Anti-Hu protilátky. Paraneoplastická neuromyotónia dobre reaguje na liečbu nádoru. Symptomatická liečba antiepileptikami ako karbamazepínom, lamotrigínom alebo fenytoínom je zvyčajne úspešná. Plazmaferéza, IVIG môžu byť účinné u pacientov refraktérnych na liečbu, dlhodobá imunosupresia s prednizónom, azatioprinom alebo metotrexátom môže byť účinná u pacientov s ťažkou disabilitou a u pacientov po tymektómii s tymóm-asociovanou neuromyotóniou.

5.4. ZÁPALOVÉ MYOPATIE

Dermatomyozitída a polymyozitída sú zvýšene asociované s malignitami a to častejšie dermatomyozitída (okolo 30 % prípadov), menej i polymyozitída (asi 15 %). Riziko je vyššie u pacientov nad 40 rokov. Malignita sa manifestuje obvykle neskôr než myozitída, riziko je najvyššie prvé tri roky. Dermatomyozitída sa prejavuje typicky heliotropným exantémom, hlavne periorbitálne, prítomné sú erytematózne plakety na dorzálnnej strane rúk, periunguálne teleangiektázie a erupcie v oblasti kĺbov (Gottronove papuly). Myopatia postihuje primárne proximálne svalstvo, je symetrická a pomaly progresívna počas týždňov až mesiacov. K najčastejším typom nádorov spojených s DM patria ovariálny karcinóm, karcinóm pankreasu, žalúdka, kolorekta a Non-Hodgkinov lymfóm. U pacientov s DM, riziko nádorového ochorenia je vyššie u žien ako u mužov. Diagnostika spočíva v typickom klinickom obraze, elevovanej CK v sére, typických elektrofyziologických zmenách a v bioptickom náleze. V prípade PM sa jedná najčastejšie o Non-Hodgkinov lymfóm, karcinóm pľúc a karcinóm močového mechúra. Doposiaľ neboli detekované sérové protilátky pre uvedené syndrómy v spojení s nádorovým ochorením. Imunosupresívna liečba býva u týchto pacientov úspešná.

5.5. AKÚTNA NEKROTIZUJÚCA MYOPATIA

Paraneoplastická akútna nekrotizujúca myopatia je veľmi raritným ochorením. Je charakterizovaná proximálnou bolestivou svalovou slabosťou progredujúcou počas 1 až 3 mesiacov do výraznej funkčnej disability, až do respiračného zlyhania s možným fatálnym priebehom. Bola popísaná asociácia s najrôznejšími tumormi, ako s karcinómom pľúc, močového mechúra a gastrointestinálneho traktu. Patologické zmeny sú charakterizované rozsiahlou nekrózou skeletálneho svalstva bez známok zápalu, čo odlišuje uvedenú jednotku od myozitídy. Doteraz neboli zistené protilátky asociované s nekrotizujúcou myopatiou. Imunosupresívna liečba je v tomto prípade sporná.

6. TERAPIA PARANEOPLASTICKÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDRÓMOV

Pre liečebný postup je potrebné rozdeliť imunitne-mediované PaNS na tie, kde patogénne sú protilátky a tie, u ktorých sú hlavným mechanizmom neurologickej dysfunkcie cytotoxické T-lymfocyty. Keď patogénnu úlohu majú protilátky, cieľovými antigénmi sú zväčša synaptické proteíny alebo povrchové proteíny buniek, ktorých funkcia je narušená protilátkami. Preto pri týchto ochoreniach odstránenie protilátok často vedie k zlepšeniu stavu. Avšak, tieto stratégie odstraňujúce protilátky sú oveľa efektívnejšie, keď sa cieľové antigény nachádzajú na periférii (ako pri myastenia gravis, LEMS), tak ako plazmaferéza a IVIG nie sú veľmi efektívne v znižovaní intratekálnych titrov protilátok. Pre tieto protilátkovo-mediované ochorenia centrálného nervového systému (ako NMDAr encefalitída) sú potrebné iné imunoterapeutické postupy. Pre PaNS, ktoré sú mediované cytotoxickými T-lymfocyty (ako je anti-Hu asociovaná encefalomyelitída), je odporúčaná imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba. Pre tieto PaNS je lepšia šanca na zlepšenie alebo stabilizáciu stavu, ak je imunoterapia začatá, keď ešte neurologické príznaky nie sú plne vyznačené. Výnimkou sú limbická encefalitída u mladých mužov s testikulárnym tumorom a anti-Ma2 protilátkami a Stiff-person syndróm s asociovanými anti-amphiphysin protilátkami (*Rosenfeld, 2013*).

6.1. LIEČBA NÁDORU

Pre všetky PaNS, promptná identifikácia a liečba tumoru sa zdá byť hlavným faktorom v stabilizácii alebo zlepšení neurologického syndrómu. Pacienti by mali byť liečení ako tí, ktorí nemajú PaNS. Hoci chirurgovia sú zdržanliví v realizácii operačných zákrokov u kriticky chorých pacientov, bolo zdokumentované, že pacienti na JIS s anti-NMDA-receptorovou encefalitídou dobre tolerovali resekciu tumoru aj následnú imunoterapiu a tieto procedúry dokonca skracovali čas rekonvalescencie a zvyšovali pravdepodobnosť úplného vyliečenia. Tiež u pacientov s teratómami asociovanými s anti-NMDAr encefalitídou mali títo pacienti menšiu pravdepodobnosť relasov ochorenia (*Rosenfeld, 2013*). Rovnako u pacientov s paraneoplastickou encefalomyelitídou asociovanou s anti-Hu protilátkami bola liečba tumoru spojená s lepším outcomom, stabilizáciou stavu. Pacienti s cerebelárnou degeneráciou žili signifikantne dlhšie, ak podstúpili liečbu pôvodného nádorového ochorenia (*Leyboldt, 2013*). Terapia nádorov by mala byť vedená podľa súčasných onkologických guidelineov.

6.2. LIEČBA PARANEOPLASTICKÝCH SYNDRÓMOV

Terapeutické postupy PaNS sú primárne imunosupresívne a imunomodulačné. Iniciálna terapia často zahŕňa kortikosteroidy, plazmaferézu, IVIG a/alebo rituximab. Plazmaferéza sa ukázala byť neefektívna hlavne u syndrómov s onkoneurálnymi protilátkami anti-Hu, anti-Yo, pretože neovplyvňuje bunkovo indukovanú autoimunitu. Agresívnejšia druholíniová imunosupresia môže byť použitá, ak nie je dostatočná odpoveď na iniciálnu terapiu a v prípadoch refraktérnych pacientov, u ktorých dochádza k prehľbovaniu neurologického deficitu. K naj-

viac používaným imunosupresívam patria cyklofosfamid, azatioprin, takrolimus, cyklosporín A a mykofenolát mofetil. Teória, že imunosupresia u nádorových pacientov urýchli rast tumoru nie je podporená dostupnými štúdiami (*Leyboldt, 2013*). Avšak simultánne použitie niektorých imunosupresív a onkologickej liečby môže zvýšiť toxicitu. Pacienti s anti-NMDAr encefalitídou dobre reagujú na prvoliniovú liečbu s kortikosteroidmi, IVIG alebo plazmaferézou (až 50 %). Tí, ktorí dobre nereagovali, okolo 75 % profitujú z liečby cyklofosfamidom, rituximabom alebo z kombinácie oboch. Syndrómy asociované s LGI1 a CASPR2 protilátkami sú tiež dobre responzívne na imunosupresiu, ale často sú u nich prítomné reziduálne poruchy pamäte. Je málo známe, aká je prognóza a odpoveď na liečbu u ďalších syndrómov s protilátkami proti povrchovým antigénom, ako GABAB, AMPAr. Zvyčajne sú liečené podobne ako anti-NMDAr encefalitída. LEMS dobre reaguje na liečbu s kortikosteroidmi a azatioprinom a niekedy v refraktérnejších prípadoch aj na IVIG. Idiopatická forma Stiff-person syndrómu môže byť rovnako dobre liečená s imunoglobulínmi, avšak toto neplatí pre paraneoplastickú formu. Rituximab sa používa s povzbudivými výsledkami u detí s Opsoklonus-myoklonus syndrómom.

6.2.1. Farmakologická liečba

Doteraz neboli koncipované štandardy pre presné dávkovacie režimy u PaNS. Väčšina terapeutických postupov je empiricky založená na informáciách o liečbe iných autoimunitných ochorení a realizovaných kohortných štúdiách (*Rosenfeld, 2013*).

Kortikosteroidy sú bežne a empiricky používané v spolupráci s ostatnou liečbou ako IVIG a plazmaferéza. Metylprednizolón sa dávkuje v inicálnej dávke i.v. 1000 mg denne po dobu 3–5 dní alebo v opakovaných mesačných intervaloch. Prednizón 1mg/kg denne alebo 60–80 mg denne môže byť použitá ako udržiavacia dávka nasledovaná postupným znižovaním. Väčšie sledovanie počas podávania kortikoidov vyžadujú pacienti s diabetom, prebiehajúcou infekciou, hypertenziou, peptickým vredom. Spôsobujú hyperglykémiu, hypertenziu, leukocytózu, trombocytózu, peptické vredy, nespavosť, pri dlhodobom používaní osteoporózu.

Cyklofosfamid je široko používané imunosupresívum, ktoré potláča obe protilátkovú aj bunkovú imunitu. Boli popísané viaceré dávkovacie režimy. Najčastejšie sa používa 750 mg/m² (povrchu tela) v infúzii stečenej počas 1 hodiny s opakovaním každé 4 týždne, fixná dávka 500 mg denne 2–4 dni za mesiac, alebo jedna mesačná dávka 1000 mg. Všetky režimy sa podávajú intravenózne. Platí rovnaká opatrnosť pri podávaní ako u kortikosteroidov, zákaz podávania počas tehotenstva. Interaguje s allopurinolom. Zvyšuje riziko myelo a lymfoproliferatívnych malignít. Z nežiadúcich účinkov sú prítomné nauzea, vracanie, myelosupresia, bolesti hlavy, hemoragická cystitída.

Napriek tomu, že **intravenózne imunoglobulíny** sa používajú už niekoľko rokov, mechanizmus, akým modulujú imunitné funkcie, nie je doteraz presne známy, ale zdá sa, že potláčajú proliferáciu T-lymfocytov, potláčajú B-bunkovú diferenciáciu a znižujú hladiny prozápalových cytokínov. Kvôli tomuto širokému rozpätiu účinkov sa používajú takmer u všetkých PaNS. Často sa používa dávka 0,4 mg/kg denne po dobu 3–5 dní každý mesiac (celková dávka nemôže presiahnuť 2 mg/kg). Používa sa aj dávkovanie 1 mg/kg 2 nasledujúce dni v mesiaci po dobu troch mesiacov. Treba byť obozretný pri prítomnej IgA deficii, syndróme hyper-

viskozity, vaskulárnych ochorení, renálnej insuficiencii. Častým nežiadúcim účinkom je teplota, nauzea, bolesť hlavy, ktorá dobre reaguje na i.v. podanie 60 mg metylprednizolónu.

Rituximab je väčšinou rezervovaný pre PaNS s dominujúcou protilátkovou autoimunitou (napr. NMDAR encefalitída). Tak ako plazmaferéza a IVIG sú ďaleko efektívnejšie v znižovaní titrov protilátok periférneho, ale nie centrálneho nervového systému. Okrem toho, rituximab znižuje intratekálny počet B-buniek a tento efekt pretrváva 8 aj viac mesiacov. Väčšinou sa používa dávkovanie ako u pacientov s lymfómom, to znamená 375 mg/m² každý týždeň po dobu 4 týždňov. Interaguje s použitím živých vírusových vakcín. Počas prvej infúzie je často prítomná hypersenzitivita v podobe horúčky, bolesti hlavy, hypotenzie. Táto sa dá minimalizovať premedikáciou i.v. metylprednizolónom, antihistaminikami. Liečba je finančne náročná.

Mykofenolát mofetil sa používa pri potrebe dlhodobej imunosupresie a môže byť užitočný v liečbe ochorení, ako napr. anti-NMDAR-encefalitída, u ktorej sa často vyskytujú relapsy. Dávkuje sa p.o. v dvoch dávkach v celkovej dennej dávke 1000 – 1500 mg. Kontraindikáciou je tehotenstvo, závažné gastrointestinálne a renálne ochorenia. Interaguje rovnako s použitím živých vírusových vakcín. Makrolidové ATB znižujú hladiny mykofenolátu v krvi, kým aciklovir môže zvýšiť jeho množstvo v krvi. Často sú závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky a myelosupresia. Je treba pravidelný monitoring krvného obrazu a sledovanie pečenných a obličkových funkcií. Liečba je výrazne finančne náročná.

6.2.2. Intervenčné procedúry

Plazmaferéza redukuje sérové hladiny protilátok a je preto užitočná pre PaNS periférneho nervového systému asociované s protilátkami. Plazmaferéza tiež redukuje cirkulujúce hladiny cytokínov a ostatných mediátorov zápalu. Plazmaferéza nie je tak účinná v centrálnom nervovom systéme kvôli neschopnosti znížiť intratekálne titre protilátok. Najčastejšie sa realizuje každý druhý deň, celkovo 5–6 plazmaferéz. Niektorí pacienti vyžadujú udržiavaciu terapiu mesačne alebo menej frekventne. Kontraindikácia je u koagulopatie, kardiálnej insuficiencii. Môže viesť k hypotenzii, arytmiám, elektrolytovej nerovnováhe, svalovým kŕčom, katétrovej infekcii. Liečba je finančne náročná, avšak u niektorých pacientov s dramatickým efektom sa náklady na liečbu vyrovnajú nákladom na dlhodobú liečbu u neliečeného pacienta.

Proteín A stĺpcová imunoadsorbcia doteraz nemá objasnený presný mechanizmus účinku. Predpokladá sa, že redukuje cirkulujúce IgG protilátky a imunokomplexy a zvyšuje prirodzenú cídnu aktivitu buniek. Boli zdokumentované prípady, kedy boli pacienti liečení dvakrát týždenne po dobu troch týždňov, celkovo 6 procedúr (*Rosenfeld, 2013*).

6.2.3. Symptomatická a podporná terapia

Pacienti s kmeňovou alebo cerebelárnou dysfunkciou môžu v neskorých štádiách vyžadovať invalidný vozík a použitie nazogastrickej sondy. Epileptické záchvaty asociované s encefalitídami dobre reagujú na konvenčné antiepileptiká. Neuropatická bolesť a dysestézie u pacientov s neuropatiou môžu byť liečené tricyklickými antidepresívami (Amitriptylín) a SSRI, duloxetínom, venlafaxínom. Rovnako môžu byť účinné antiepileptiká gabapentin a pregabalín. V prípadoch výraznej bolesti sa môžu prechodne podávať tramadol a opioidné analgetiká.

V liečbe ochorení so svalovou stuhnutosťou, kŕčmi, ako je neuromyotónia a Stiff-person syndróm, sa osvedčili benzodiazepíny, baklofén.

6.2.4. Pediatrická problematika

Najčastejším PaNS u detí je Opsoklonus-myoklonus syndróm v asociácii s neuroblastómom. Liečba tumoru, kortikosteroidy, adrenokortikotropný hormón, plazmaferéza, IVIG, rituximab môžu zlepšiť stav u polovice až dvoch tretín pacientov, hoci veľa detí majú reziduálne kognitívne alebo behaviorálne deficit. Anti-NMDAR encefalitída sa vo zvýšenej miere vyskytuje aj v detskej populácii, rovnako ako u dospelých, dobre reaguje na imunoterapiu. Tumory (zvyčajne teratómy) sa vyskytujú v detstve, ale tieto ochorenia sú častejšie neparaneoplastické.

ZÁVER

Paraneoplastické neurologické syndrómy sú ochorenia spôsobené nádorovým ochorením a jeho nepriamym vplyvom na nervový systém. Podľa toho s akou pravdepodobnosťou sú asociované s nádorovým ochorením sa delia na klasické paraneoplastické syndrómy, ktoré sú vo vysokej frekvencii asociované s nádorovým ochorením a na neklasické, ktoré sú zriedkavejšie asociované s primárnym nádorom. Podľa postihnutej oblasti sa delia na PaNS centrálného, periférneho nervového systému, syndrómy nervovosvalovej platničky, syndrómy svalové. Ku klasickým centrálnym syndrómom patrí subakútna cerebelárna degenerácia, limbické encefalitídy, opsoklonus-myoklonus syndróm. Z periférnych sú časté Lambert-Eatonov syndróm, klasická senzorická neuronopatia, autonómne neuropatie. Základným patogenetickým mechanizmom je expresia neuronálnych antigénov ektopicky tumoróznymi bunkami s následnou autoimunitnou reakciou a tvorbou onkoneurálnych protilátok. Je však dokázané, že PaNS sa môžu vyskytnúť aj bez prítomnosti onkoneurálnych protilátok a naopak protilátky môžu byť prítomné i bez odpovedajúceho neurologického syndrómu, čo znamená, že ich prítomnosť nie je jednoznačnou podmienkou k definovaniu neurologického syndrómu ako syndrómu paraneoplastického. Podľa niektorých autorov bol serologicky na vzorke pacientov s nádorovým ochorením dokázaný až 25 % výskyt onkoneurálnych protilátok. Podľa dominujúceho cieľového antigénu následne vzniká klinický syndróm. Okrem klasických intracelulárnych antigénov ako Hu,Ri,Yo, boli najnovšie objavené aj povrchové bunkové antigény a antigény synaptických štrbín, ktorých klasickým predstaviteľom je NMDA receptor s typickou limbickou encefalitídou s dominujúcimi psychiatrickými symptómami, ktorá hlavne v našich podmienkach je vysoko poddiagnostikovaná. Podľa niektorých autorov z Nemecka a Anglicka bol dokonca výskyt NMDAr encefalitídy u mladých pacientov vyšší ako akejkolvek vírusovej encefalitídy. Paraneoplastické syndrómy asociované s protilátkami proti povrchovým antigénom spravidla lepšie reagujú na imunoterapiu ako syndrómy s protilátkami proti klasickým intracelulárnym antigénom. Niektorí autori to zdôvodňujú aj tým, že pri intracelulárnych antigénoch sa okrem humorálnej imunitnej reakcie vo väčšej miere podieľa aj cytotoxická T-lymfocytová imunitná reakcia. Toto bolo potvrdené aj na myších patologicko-anatomických preparátoch s nálezom infiltrácie cytotoxickými T-lymfocytmi v predilekčných mozgových oblastiach. Najčastejšie nádory asociované s paraneoplastickými neurologickými syndrómami sú malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm prsníka, gynekologické tumory, germinálne nádory gonád, lymfómy, teratómy. V diagnostike paraneoplastických ochorení okrem dôkazu špecifickej protilátky majú význam aj pomocné vyšetrenia. Vyšetrenie mozgomiešneho moku by malo patriť k paušálne realizovaným vyšetreniam u suspektného paraneoplastického syndrómu. U takmer 90 % PaNS nachádzame abnormálny nález, väčšinou lymfocytárnu pleocytózu, proteinoráchiu a prítomné oligoklonálne pásy. MR vyšetrenie mozgu je dôležité hlavne v diferenciálnej diagnostike a vylúčení inej príčiny neurologického deficitu ako sú možné metastázy, ischémie, hemorágie. Avšak aj niektoré PaNS majú svoj typický MR obraz, ako napríklad limbická encefalitída, v pokročilejších štádiách cerebelárna degenerácia. Z ďalších pomocných vyšetrení býva typický EEG obraz „extrémneho delta brushu“ prítomný až u 30 % potvrdených NMDAr encefalitíd. Rovnako dôležité je za pomoci dostupných metód

pátrať aj po primárnom nádorovom procese. Predpokladom úspešnej terapie paraneoplastických neurologických syndrómov je v prvom rade liečba primárneho nádorového ochorenia. Terapeutické postupy zamerané na zníženie cirkulujúcich protilátok (plazmaferéza, IVIG) sú úspešné hlavne pri syndrómoch asociovaných s antigénmi na periférii, keďže tieto metódy nie sú efektívne v znižovaní intratekálnych titrov protilátok. Pri syndrómoch, kde dominujúcou je cytotoxická T-bunková odpoveď je lepšia odpoveď na imunosupresívnu liečbu. K správne vedenej liečbe patrí aj primeraná podporná a symptomatická terapia na ovplyvnenie sprievodných neurologických prejavov.

Vzhľadom k faktu, že paraneoplastické neurologické syndrómy sú takmer v 90 % prvým prejavom doposiaľ nerozpoznaného nádorového ochorenia, je veľmi dôležitá ich včasná diagnostika, ktorá následne ovplyvňuje aj prognózu základného nádorového ochorenia a terapeutické možnosti. Preto je potrebné v diferenciálnej diagnostike subakútnych neurologických stavov myslieť vždy aj na možnosť paraneoplastickej etiológie, hlavne u pacientov s vysokým individuálnym rizikom (nikotinizmus, úbytok váhy).

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. BATALLER, L. et al. 2007. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007, 78/2007, s. 381 – 385.
2. DALMAU, J.; ROSENFELD, M. R. 2008. Paraneoplastic syndromes of the CNS. In: *The Lancet Neurology*. 2008, Volume 7, April, s. 327 – 340.
3. DALMAU, J.; POSNER, J. B. 1999. Paraneoplastic syndromes. In: *Archives of Neurology*. 1999, Volume 56, April, s. 405 – 408.
4. GHADIRI-SANI, M. et al. 2013. Paraneoplastic neurological syndromes: Severe neurological symptoms resulting from relatively benign or occult tumours – Two case reports. In: *Case reports in Oncological medicine*. 2013, April, doi 10.1155/2013/458378
5. HONNORAT, J. et al. 2009. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009, 80 (4), s. 412 – 416.
6. JANDMAU, J. et al. 2011. Paraneoplastická limbická encefalitida – kazuistika In: *Česká Radiologie*. 2011, 4(2011), ročník 65, s. 317 – 320.
7. KAUSITZ, J. et al. 2003. *Onkológia. Prvé vydanie*. Bratislava: Veda, 2003. s. 660. ISBN 80-224-0711-9
8. KHADE, S. S. et al. 2012. Forty-year-old diabetic lady with tightness in low limbs. In: *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012, volume 15, s. 15 – 18.
9. LONCASTER, E.; HERNANDEZ, E.; DALMAU, J. 2011. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. In: *Neurology*. 2011, 77 (2), s. 179 – 189.
10. LEYPOLDT, F.; WANDINGER, K. P. 2013 Paraneoplastic neurological syndromes. In: *Clinical and experimental Immunology*, 2013, august, doi 10.1111/cei.12185.
11. NESTRAŠIL, I. 2005. Neurologické prejavy systémových maligných nádorů. In: *Neurológia pre prax*. 2005, 1/2005, ročník 6, s. 24 – 27
12. POSNER, J. B. 1996. Paraneoplastic syndromes. In: *Neurology in Clinical Practice. Second Edition*. Newton: Butterworth-Heinemann, 1996. s. 1165 – 1172. ISBN 0-7506-9743-1.
13. RASPOTNIG, M. et al. 2011. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. In: *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011, volume 124, s. 83 – 88.
14. ROSENFELD, M. R.; DALMAU, J. 2013 Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurological Disorders. In: *Current Treatment Options in Oncology. Neuro-oncology*. 2013, july, doi 10.1007/s11864.
15. ROWLAND, P. L. 2000. Paraneoplastic syndromes. In: *Merritt's Neurology. Tenth Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. s. 893 – 896. ISBN 0-683-30474-7
16. SCHMITT, F. et al. 2012. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. In: *Neurology*. 2012, 79 (11), s. 1094 – 1100.
17. SINIOCO, C. et al. 2013. Narcolepsy with cataplexy as presenting symptom of occult Neuroblastoma. In: *Pediatric Neurology*. 2013, 49/2013, s. 64 – 67.
18. ŠANDOROVÁ, M. 2010. Paraneoplastické syndrómy. In: *Okológia*. 2010, 6/2010, ročník 5, s. 348 – 351.
19. ŠTOURAČ, P. 2013. Paraneoplastické neurologické syndrómy centrálného nervového systému. In: *Neurologie pro praxi*. 2013, 1/2013, roč. 14, s. 12 – 15.
20. ŠTOURAČ, P. 2010. Paraneoplastické neurologické syndromy. In: *Klinická Neurologie, část speciální I*. Praha: Triton, 2010. s. 219 – 232. ISBN 978-80-7387-389-9.
21. VARSÍK, P. et al. 1999. Paraneoplastické syndrómy. In: *Neurológia II. Patogenéza a klinika nervových chorôb*. Bratislava: Lufema, 1999. s. 246 – 250. ISBN 80-967991-6-9.
22. VICTOR, M.; ROPPER, A. H. 2001. Remote effects of neoplasia on the nervous system (paraneoplastic disorders). In: *Adams and Victor's Principles of NEUROLOGY. Seventh Edition*. New York: McGraw-Hill, 2001. s. 721 – 729. ISBN 0-07-067497-3.
23. www.pnseuronet.org

PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ SYNDRÓMY

MUDr. Pavol ŠIŠKA

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2014
design a layout © Zuzana Čičelová
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-89434-24-4

KAPITOLY MODERNEJ NEUROLÓGIE

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS

MUDr. Peter Jombík, PhD.
OKULÁRNE VESTIBULÁRNE
EVOKOVANÉ MYOGÉNNE POTENCIÁLY

MUDr. Marek Sýkora, PhD.
PORUCHY KARDIOVASKULÁRNYCH
REGULÁCIÍ U PACIENTOV S NÁHLOU
CIEVNOU MOZGOVOU PRÍHODOU

MUDr. Janka Surovcová, PhD.
PROTROMBOTICKÉ STAVY
A TROMBÓZY VENÓZNYCH SPLAVOV
A MOZGOVÝCH ŽÍL

MUDr. Karin Gmitterová, PhD.
KOGNITÍVNE PORUCHY PRI
PARKINSONOVEJ CHOROBE

MUDr. Ivana Vachaľová, PhD.
STEREOTAKTICKÁ RÁDIOCHIRURGIA
V LIEČBE INTRAKRANIÁLNYCH
ARTERIOVENÓZNYCH MALFORMÁCIÍ

MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.
URČENIE DOMINANCIE HEMISFÉR
POMOCOU VYBRANÝCH
VYŠETROVACÍCH METÓD

MUDr. Norbert Leško
AKÚTNÁ LIEČBA ISCHEMICKEJ CIEVNEJ
MOZGOVEJ PRÍHODY

MUDr. Martina Martiníková
STATUS EPILEPTICUS

RNDr. Katarína Lexová Kolejáková, PhD.
MOLEKULÁRNO-GENETICKÁ
DIAGNOSTIKA ALZHEIMEROVEJ
CHOROBY

MUDr. Marianna Vitková
ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ
OCHORENIA CENTRÁLNEHO
NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Michal Kováčik
VÝZNAM KAROTICKEJ
ENDARTEREKTÓMIE V NEUROLÓGII

MUDr. Jana Martinková, PhD.
IMPULZÍVNE A REPETITÍVNE
PORUCHY SPRÁVANIA INDUKOVANÉ
DOPAMINERGNOU TERAPIOU

MUDr. Pavol Šiška
PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ
SYNDRÓMY



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-89434-24-4



9 788089 434244