

Aktualne poglądy na patogenezę zespołów paraneoplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem roli przeciwciał antyneuronalnych – implikacje diagnostyczne i terapeutyczne

Current views on the pathogenesis of paraneoplastic syndromes, with the focus on the role of antineuronal antibodies – diagnostic and therapeutic implications

JERZY SŁOWIŃSKI

Z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii Śląskiej AM w Bytomiu

STRESZCZENIE. Przedstawiono poglądy na patogenezę neurologicznych zespołów paraneoplastycznych podkreślając rolę przeciwciał antyneuronalnych. Omówiono współczesną klasyfikację tych przeciwciał oraz metody ich identyfikacji w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Opiszano mechanizmy biorące, prawdopodobnie, udział w uszkodzeniu układu nerwowego w przebiegu zespołów paraneoplastycznych. Szczególną uwagę zwrócono na praktyczne aspekty wiedzy o przeciwciałach antyneuronalnych, związane przede wszystkim z wczesnym rozpoznawaniem i możliwościami terapeutycznymi u pacjentów z zespołem paraneoplastycznym.

SUMMARY. Views on the pathogenesis of neurological paraneoplastic syndromes are presented, focusing on the role of antineuronal antibodies. A current classification of these antibodies is discussed, as well as methods of their identification in the serum and cerebrospinal fluid. Mechanisms probably involved in the damaging on the CNS in the course of paraneoplastic syndromes are described. Particular attention was paid to the practical aspects of knowledge on antineuronal antibodies, pertaining, above all, to the early diagnosis of the paraneoplastic syndrome and possibilities of its treatment.

Słowa kluczowe: zespoły paraneoplastyczne / przeciwciała antyneuronalne

Key words: paraneoplastic syndrome / antineuronal antibodies

Wykaz stosowanych skrótów:

ANNA-1	(antineuronal nuclear antibody, type 1) – przeciwciało antyneuronalne jądrowe typu 1
ANNA-2	(antineuronal nuclear antibody, type 2) – przeciwciało antyneuronalne jądrowe typu 2
APCA	(anti-Purkinje cell cytoplasmic antibody) – przeciwciało przeciwko cytoplazmie komórki Purkiniego
CAR	(cancer-associated retinopathy) – retinopatia związana z nowotworem; m.cz. – masa cząsteczkowa
MHC	(major histocompatibility complex) – główny układ zgodności tkankowej;
PA	– przeciwciało(a) antyneuronalne
SCLC	(small cell lung cancer) – rak drobnokomórkowy płuca;
TCR	(T-cell receptor) – receptor limfocytów T
VGCC	(voltage-gated calcium channels) – kanały wapniowe zależne od napięcia
ZP	– zespół paraneoplastyczny

Mianem neurologicznego zespołu paraneoplastycznego (ZP) zwanego również zespołem paranowotworowym, określa się uszko-

dzenie układu nerwowego spowodowane pośrednim oddziaływaniem nowotworu na tkankę nerwową [1, 22]. Posner i Dalmau

definiują ZP jako zaburzenie neurologiczne patogenetycznie związane z chorobą nowotworową, lecz nie dające się przypisać przeziębieniu w obrębie układu nerwowego, czy uszkodzeniu przez nowotwór lub proces jego leczenia życiowo ważnych organów [30]. ZP może ujawnić się kilka miesięcy lub lat przed rozpoznaniem choroby podstawowej (najczęstszy wariant), występować jednocześnie z jej objawami lub też w schyłkowym okresie choroby [1, 16, 22]. Klinicznie ZP może manifestować się jako: zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zwyrodnienie kory mózdzku, neuropatia obwodowa, miopatia lub zespół miasteniczny, przy czym nierzadkie jest nakładanie się tych zespołów [11]. Na obraz neuropatologiczny ZP w obrębie o.u.n. składają się głównie limfocytarne nacieki okołonaczyniowe i oponowe, pobudzenie mikroglia oraz zwyrodnienie i utrata neuronów [16, 19]. Wśród nowotworów będących podłożem dla ZP najczęściej wymienia się raka płuc (zwłaszcza drobnokomórkowego), sutka, jajnika, nowotwory grasicy i układu chłonnego [4, 16, 18, 20]. Mechanizmy, w wyniku których w ZP dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego, pozostają nadal niejasne. Jeszcze w zeszłym stuleciu Oppenheim zaproponował toksyczną teorię ZP, w myśl której toksyny produkowane przez komórki nowotworowe miałyby działać uszkodzająco na układ nerwowy [wg 30]. Do takich substancji można dzisiaj zaliczyć niektóre cytokiny, np. czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), jednak obecnie nie uważa się, by ten mechanizm odgrywał większą rolę w patogeniezie ZP. Powstawanie ZP tłumaczono także konkurowaniem układu nerwowego i tkanki nowotworowej o kwas pantotenowy, co jednak w konfrontacji ze zwykle małą objętością stwierdzanego nowotworu nie wydaje się zbyt prawdopodobne [30]. Również nie potwierdzono dotychczas patogennnej roli czynnika wirusowego, natomiast dzięki intensywnym badaniom w tym kierunku, poznano etiologię zaliczanej dawniej do ZP postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, wywołanej oportunistyczną infekcją papowawirusem [19].

Obecnie najszerzej akceptowana jest teoria autoimmunologiczna, zakładająca stymulację przez antygeny nowotworowe syntezy przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym, mających jednocześnie zdolność krzyżowego łączenia się z determinantami antygenowymi układu nerwowego, w szczególności neuronów [6]. W 1976 r. Trotter i wsp. przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej jako pierwsi wykazali obecność swoistych przeciwciał przeciwko komórkom Purkiniego u pacjentki z cerebellopatią w przebiegu choroby Hodgkina [34]. W latach siedemdziesiątych wykazano istnienie antygenów wspólnych dla komórek SCLC i dla nerwów obwodowych, zwojów rdzeniowych, a także komórek Schwanna [5], a ostatnie badania potwierdziły obecność antygenu HuD, wspólnego dla drobnokomórkowego raka płuc (SCLC, *small cell lung cancer*) i neuronów [27, 32]. Za autoimmunologicznym tłem ZP przemawiają pośrednio:

- dowody na intratekalną syntezę przeciwciał antyneuronalnych (PA) [13]
- korelacja wysokich mian PA ze stopniem uszkodzenia neurologicznego
- śródneuronalne PA stwierdzane autopsyjnie
- ograniczenie ekspresji wybranych antygenów do tkanki nerwowej i określonych rodzajów nowotworów
- obecność swoistych nacieków zapalnych zarówno w układzie nerwowym, jak i tkance guza [30]

KLASYFIKACJA PRZECIWCIAŁ ANTYNEURONALNYCH

Lista znanych PA, łączonych z występowaniem określonych zespołów klinicznych stale wzrasta. Ich klasyfikacja, jak i nazewnictwo, budzą liczne kontrowersje. Najczęściej stosowane są nazwy wskazujące

na lokalizację PA w komórce, np. przeciwciała przeciwko cytoplazmie komórki Purkiniego (*anti-Purkinje cell cytoplasmic antibody*, APCA), jądrowe przeciwciała antyneuronalne (*antineuronal nuclear antibody*, ANNA) [26]. Dalmau i Posner postulują stosowanie nazewnictwa opartego na powinowactwie PA do znanych antygenów o określonej masie cząsteczkowej (m.cz.), np. anti-Hu, anti-Yo [8]. W literaturze najczęściej stosuje się równolegle oba te nazewnictwa, rzadziej podaje się typ PA wyrażony liczbą rzymską. Charakterystykę najlepiej poznanych PA z uwzględnieniem wszystkich stosowanych nomenklatur przedstawia tabl. 1. Znaczenie praktyczne w rozpoznawaniu ZP ma przede wszystkim identyfikacja jednego z pierwszych trzech, najlepiej zbadanych PA, przedstawionych w tabl. 1. Oprócz nich istnieje duża grupa nietypowych, słabiej poznanych PA, jak np. opisane w przebiegu nowotworu jądra [2], grasiczaka [4] lub ziarnicy złośliwej (szczególnie często współistniejącej ze zwyrodnieniem kory mózdzku) [18].

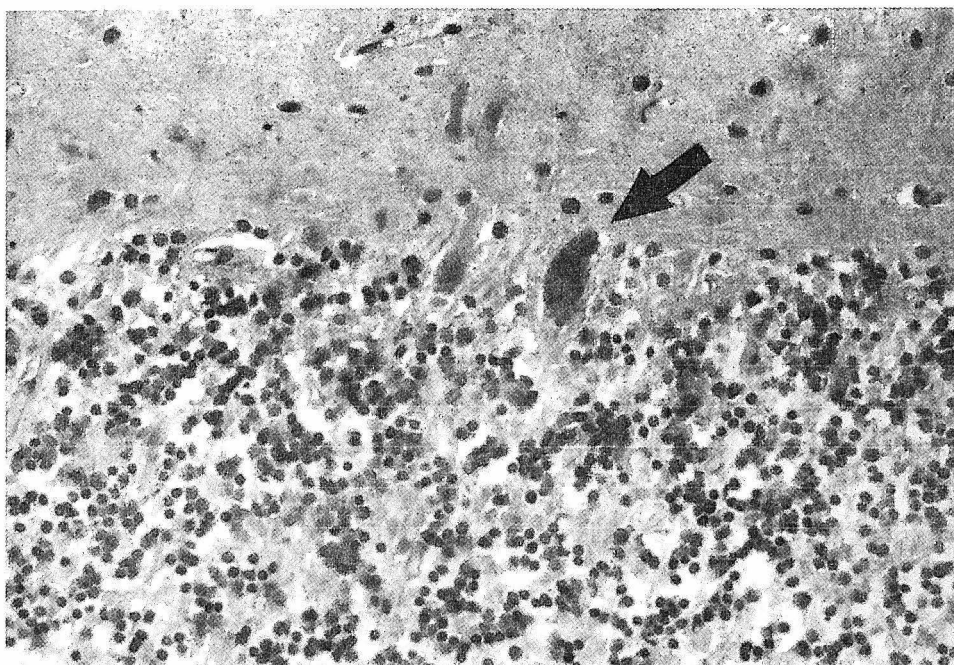
DIAGNOSTYKA

Kliniczne podejrzenie ZP wysunięte na podstawie badania neurologicznego i, w części przypadków, poparte współwystępowaniem choroby nowotworowej, wymaga potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego chorego. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego najczęściej wykazuje podwyższenie cytozy (jednojądrzasta, zwykle $< 50/3$), podwyższenie poziomu białka (zwykle < 150 mg%), poziomu IgG (i jej indeksu) oraz obecność pasm oligoklonalnych [10, 25, 30]. W późniejszych stadiach choroby cytoza zazwyczaj spada, jednak w dalszym ciągu utrzymuje się podwyższony poziom IgG. Rozstrzygające dla rozpoznania jest wykrycie obecności swoistych autoprzeciwciał (np. anti-Hu) w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym. W tym celu stosuje

się badania przy użyciu techniki immunohistochemicznej (lub immunofluorescencyjnej) i tzw. *Western blot* (przy czym dla pełnej identyfikacji PA zaleca się stosowanie obu tych metod [8, 28]. Istotne jest to, że do czasu tych badań próbki można przechowywać w temperaturze 4°C nawet przez kilka tygodni. Przed badaniem immunohistochemicznym inkubuje się surowicę lub płyn mózgowo-rdzeniowy chorego (w różnych rozcieńczeniach) ze skrawkami ludzkiej lub zwierzęcej tkanki nerwowej (najczęściej korą mózgu i mózdzku). Po związaniu się PA chorego z antygenami układu nerwowego uwidacznia się je poprzez immunohistochemiczną identyfikację ludzkiej IgG (albowiem do tej klasy immunoglobulin należą PA). Dodatnia reakcja przy mianie PA wynoszącym $> 1:500$ w metodzie ze znacznikiem fluorescencyjnym uważana jest za wysoce swoistą. Badanie metodą *Western blot* umożliwia ocenę masy cząsteczkowej związanego przez PA antygeny, precyzując w ten sposób charakter przeciwciała. W badaniu tym wstępnie rozdziela się metodą elektroforezy wyciąg białkowy, przygotowany z izolowanych neuronów ludzkich lub zwierzęcych. Następnie po określeniu m.cz. poszczególnych frakcji nakłada się na nie surowicę lub płyn mózgowo-rdzeniowy chorego i analogicznie jak w metodzie immunohistochemicznej uwidacznia się PA, które jest związane z antygenem o określonej m.cz. Zamiast wyciągu białkowego można użyć gotowych, rekombinowanych antygenów (np. HuD, CDR62) [28]. Należy pamiętać, że ujemne wyniki w obu wymienionych badaniach nie wykluczają rozpoznania ZP, jak również obecności nowotworu. Pośmiertnie można potwierdzić kliniczne rozpoznanie ZP identyfikując immunohistochemicznie IgG w obrębie neuronów na mrożonych lub utrwalonych skrawkach mózgu pacjenta [7] (fot. 1). Interpretacja obecności IgG w układzie nerwowym w przypadku podejrzenia ZP wymaga jednak dużej ostrożności, o czym szerzej pisze Kałuża i wsp. [24]. Warto nadmienić, że w rozpoznaniu ZP może

Tablica 1. Charakterystyka niektórych przeciwciał antyneuronalnych związanych z zespołami paraneoplastycznymi (wg [3, 8, 28, 30])

Przeciwciało (w nawiasie synonimy)	Symptomatologia	Neuropatologia	Nowotwory (lokalizacja)	Lokalizacja antygeny	Antygen(y) (w nawiasie masa cząsteczkowa w kDa)
APCA (anti-Yo, PCA-1, typ I)	- cerebellopatia	- ubytek komórek Purkiniego	- jajnik, sutek, jajowód - chłoniaki - płuco (<i>adenocarcinoma</i>)	- cytoplazma komórek Purkiniego	CDR62, CDR3 (62) CZF (58) PCD-AA (52)
ANNA-1 (anti-Hu, typ II a)	- neuropatia czuciowa - zapalenie mózgu: a) limbiczne b) pniowe - cerebellopatia - mielopatia	- ganglionitis - encephalomyelitis	- SCLC	- jądra neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego	HuD (35-40) HuC/pLE21 Hel-N1
ANNA-2 (anti-Ri, typ II b)	- <i>ataxia/opsoclonus</i> - oczopląs, dyzartria	- słabo zbadana	- sutek, jajowód - SCLC	- jądra neuronów o.u.n.	Nova (55,80)
anti-VGCC	- zespół miasteniczny Lamberta-Eatona	- zmiany ultrastrukturalne w obrębie synapsy aksonomiśniowej	- SCLC	- zakończenia presynaptyczne nerwów ruchowych	VGCC
anti-128	- <i>stiff-man syndrome</i>	- nieznana	- sutek	- synapsy	nieznany
<i>anti-retinal</i> (<i>anti-CAR</i>)	- retinopatia	- zwyrodnienie komórek receptorowych siatkówki	- SCLC - czerniak złośliwy	- fotoreceptory siatkówki	Recoverin (23)



Fotografia 1. Obecność złogów IgG w obrębie perikarionu komórki Purkiniego (strzałka) u chorego z zespołem paraneoplastycznym w przebiegu nasieniaka jądra. Uwagę zwraca również rozplęgnięcie gleju Bergmanna oraz przerzedzenie warstwy ziarnistej kory mózdzku.
Barwienie immunohistochemiczne na ludzką IgG, pow. 375x

być również pomocne badanie radiologiczne. Glantz i wsp. [14] uważają, że MRI jest użyteczny we wczesnej diagnostyce ZP (choć zmiany radiologiczne są nieswoiste), wykluczając przy tym obecność przerzutów w układzie nerwowym.

PRZYPUSZCZALNE MECHANIZMY USZKODZENIA UKŁADU NERWOWEGO

Mechanizm uszkodzenia układu nerwowego przez PA tłumaczony jest na poziomie molekularnym. Jest on zdeterminowany przede wszystkim fizjologiczną rolą, jaką pełni antygen wiązany przez PA. Uważa się, że część PA może wpływać pośrednio na transkrypcję genów. I tak, antygeny PCD-AA, CDR62 i CDR3 wiązane przez autoprzeciwciała typu APCA w paraneoplastycznym zwyrodnieniu mózdzku wchodzi

w skład rodziny białek, tzw. suwaka leucynowego (*leucine zipper*) wiążących DNA i pełniących funkcję czynników transkrypcyjnych [12]. Antygen CZF należy do białek zawierających tzw. palce cynkowe (*zinc fingers*), również fizjologicznie pełniących rolę czynników transkrypcyjnych [31]. Hida i wsp., stosując przeciwciała identyczne z anti-Yo, obserwowali w mikroskopie elektronowym ich wiązanie się z antygenem o m.c. 52kDa zlokalizowanym na poliribosomach i rybosomach wolnych komórek Purkiniego [21]. Na tej podstawie autorzy ci sugerują, że antygen 52kDa wpływa na regulację syntezy białek na poziomie rybosomów, a przeciwciała anti-Yo może tę syntezę zaburzać. Antygeny HuD i Hel-N1 posiadają zdolność wiązania się z mRNA regulującym wzrost komórek, stąd uważa się, że wiązanie tych antygenów przez PA typu ANNA-1 zaburza procesy różnicowania

i metabolizmu neuronów, prowadząc do ich śmierci [3]. W trzech przypadkach ZP w przebiegu SCLC Dropcho stwierdził obecność PA zwróconych przeciwko amfifizynie – białku związanemu z synapsami, o m.cz. 125kDa, co sugeruje uszkodzenie neuronu na poziomie jego zakończeń synaptycznych [10].

LECZENIE

Teoria autoimmunologiczna zainspirowała klinicystów do podjęcia prób leczenia opartych bądź na supresji, bądź na modulacji czynności układu immunologicznego pacjenta. Proponowane metody leczenia ZP, dla których teoretyczną przesłanką stała się teoria autoimmunologiczna, przedstawia tabl. 2.

Należy zaznaczyć, że do chwili obecnej nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność którejkolwiek z tych metod. Większość autorów jest zgodna co do tego, że najbardziej racjonalnym postępowaniem jest eliminacja antygeny, a więc usunięcie nowotworu. Obserwacje wskazują, że sam przebieg choroby nowotworowej u pacjentów z ZP i wysokim mianem PA jest korzystniejszy

(wolniejszy wzrost guza, rzadsze występowanie przerzutów) niż u chorych bez PA, czy z niskim ich mianem [20]. Tłumaczy się to cytostatycznym działaniem PA na komórki nowotworowe. Doniesienia opisujące poprawę neurologiczną po zastosowanym leczeniu u chorych z ZP są zazwyczaj oparte na analizie pojedynczych przypadków. Wyjątkiem wśród ZP jest zespół Lamberta-Eatona, w przypadku którego stosowanie plazmaferezy, jak i dożylniej terapii immunoglobuliną, daje dobre efekty i stało się uznanym sposobem leczenia [30, 35]. Na nieskuteczność leczenia ZP wpływa przede wszystkim zbyt późne ich rozpoznawanie. Wczesna diagnostyka może być utrudniona nieswoistością objawów ZP, brakiem objawów choroby nowotworowej przy stwierdzanym zespole neurologicznym, a także rzadkością samego schorzenia i nieuwzględnianiem go w rozpoznaniu różnicowym. W zaawansowanej postaci ZP mamy do czynienia, po pierwsze – z nieodwracalnym uszkodzeniem neuronów [36], po drugie – z obecnością limfocytów T i B oraz wysokich mian PA w obrębie układu nerwowego, co ze względu na istnienie bariery

Tablica 2. Metody leczenia ZP ukierunkowane na autoimmunologiczne tło schorzenia (wg [30], zmodyfikowane)

Usunięcie nowotworu (eliminacja antygeny): chirurgiczne, radio- i chemioterapia
Supresja odporności humoralnej – plazmafereza – dożylnie podawanie immunoglobulin – naświetlanie węzłów chłonnych oraz mózgu – leki immunosupresyjne
Supresja odporności komórkowej – supresja limfocytów T cytotoksycznych (CD8): napromienianie, steroidy, cyklosporyna – supresja limfocytów T pomocniczych (CD4): przeciwciała anti-CD4 – stymulacja funkcji limfocytów T supresorowych: beta-interferon – wpływ na aktywność autoreaktywnych limfocytów T: hamowanie rozpoznania antygenów głównego układu niezgodności tkankowej (<i>major histocompatibility complex</i>, MHC) za pomocą przeciwciał anti-MHC, konkurencja o antygen przy użyciu odpowiednich peptydów, przeciwciała anti-TCR
Indukcja tolerancji immunologicznej: np. przez dodawanie antygeny do pożywienia
Hamowanie reakcji zapalnej: kortykosteroidy, niesterydowe leki przeciwzapalne

krw-mózg znacznie utrudnia lub wręcz uniemożliwia ich skuteczne usunięcie z organizmu [30]. Powyższe fakty implikują ogromne znaczenie praktyczne wczesnego rozpoznania ZP. Nie leczony lub leczony zbyt późno ZP (zwłaszcza z obecnością przeciwciał anti-Hu) cechuje się podostрым przebiegiem klinicznym, doprowadzając zwykle w ciągu miesięcy do znacznego uszkodzenia neurologicznego, będącego nie-rzadko przyczyną zgonu chorego [36]. Wyjątkowo ZP może być przyczyną śpiączki mózgowej (martwica laminarna kory) i nagłego zgonu, prawdopodobnie wskutek uszkodzenia układu autonomicznego [37].

KRYTYKA TEORII AUTOIMMUNOLOGICZNEJ

Autoimmunologiczna teoria przeciwciał antyneuronalnych na obecnym etapie wiedzy nie jest w stanie wyjaśnić wszystkich wątpliwości dotyczących patogeny ZP. Jej uniwersalny charakter jest podważany przede wszystkim przez następujące fakty:

1. część chorych z SCLC i obecnymi PA nie ma objawów ZP
2. zaledwie u <1% chorych z nowotworami stwierdza się obecność PA i ZP, chociaż, jak wiadomo, wszystkie guzy typu SCLC posiadają antygen Hu [29]
3. surowica anti-Hu jest cytotoksyczna dla komórek Hu-dodatnich, ale również dla Hu-ujemnych [9]; surowica ta pozbawiona frakcji IgG pozostaje dalej cytotoksyczna, podczas gdy sama izolowana frakcja IgG nie działa cytotoksycznie
4. podanie APCA do krążenia systemowego lub dokomorowo u szczurów i świń morskich prowadzi do wiązania tych przeciwciał z komórkami Purkiniego, jednak zjawisko to nie powoduje klinicznych ani neuropatologicznych objawów ZP [15, 17]; podobnie immunizacja rekombinowanym białkiem HuD nie wywołuje ZP u myszy [33]

Z powyższych obserwacji można wnioskować, że identyfikacja PA nie jest jednoznaczna z ich patogennym działaniem na układ nerwowy. Być może stanowią one tylko część łańcucha patogenetycznego i bez udziału innych czynników nie są zdolne do wywołania ZP. W szczególności zwraca się uwagę na możliwość współudziału limfocytów cytotoksycznych i komórek NK [7, 23]. Moll i wsp. podkreślają, że nieodzownym warunkiem powstania ZP jest genetycznie uwarunkowana podatność na rozwój zjawisk autoimmunologicznych [29]. Z poznanych dotychczas ZP jedynie zespół Lamberta-Eatona spełnia kryteria choroby autoimmunologicznej wywołanej obecnością swoistych przeciwciał. Kryteria te to: (1) zmniejszenie dolegliwości po usunięciu przeciwciał z surowicy drogą plazmaferezy oraz (2) wystąpienie objawów zespołu miaśnicznego u zwierząt po podaniu im surowicy chorego [30].

PODSUMOWANIE

Identyfikacja poszczególnych PA i poznanie niektórych mechanizmów ich działania z pewnością rzuciły więcej światła na zagadkową naturę zespołów paraneoplastycznych. Niezależnie od dyskusyjnej roli patogenetycznej, PA stały się wartościowym markerem ZP i szersze ich stosowanie w przypadkach podejrzenia ZP może przyczynić się do szybszego rozpoznawania tych rzadkich zespołów neurologicznych, a tym samym do wcześniejszego wdrożenia leczenia. Dodatkowo, dzięki swoistości PA w stosunku do określonych nowotworów, wczesne wykrycie PA może zasugerować lokalizację i charakter nieujawnionego klinicznie guza, np. APCA, przemawiają za nowotworem sutka lub narządu rodowego, ANNA-1 z kolei sugerują obecność raka drobnokomórkowego płuca – guza zwykle małego i trudnego do wykrycia konwencjonalnymi metodami. Miejmy nadzieję, że lepsze poznanie patogeny ZP stworzy w przyszłości możliwość skuteczniejszej ich terapii.

Podziękowanie

Autor pragnie podziękować Prof. dr hab. Józefowi Kałuży za udostępnienie dokumentacji fotograficznej ze zbiorów Zakładu Neuropatologii Instytutu Neurologii CMUJ w Krakowie.

PIŚMIENICTWO

- Agarwala S.S.: Paraneoplastic syndromes. *Med. Clin. North Am.* 1996, 80, 173-184.
- Ahern G.L., O'Connor M., Dalmau J., Coleman A., Posner J.B., Schomer D.L., Herzog A.G., Kolb D.A., Mesulam M.M.: Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurology* 1994, 44, 1270-1274.
- Anderson N.E.: The immunobiology and clinical features of paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 1995, 8, 424-429.
- Antoine J.C., Honnorat J., Anterion C.T., Aguera M., Absi L., Fournel P., Michel D.: Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 58, 706-710.
- Bell C.E., Seetharam S., McDaniel R.C.: Endodermally-derived and neural crest-derived differentiation antigens expressed by a human lung tumor. *J. Immunol.* 1976, 116, 1236-1243.
- Burton G.V., Bullard D.E., Walther P.J., Burger P.C.: Paraneoplastic limbic encephalopathy with testicular carcinoma. *Cancer* 1988, 62, 2248-2251.
- Dalmau J., Furneaux H.M., Rosenblum M.K., Graus F., Posner J.B.: Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology* 1991, 41, 1757-1764.
- Dalmau J., Posner J.B.: Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): The case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994, 44, 2241-2246.
- Dalmau J., Verschuuren J., Hoard R., Posner J.B.: Anti-Hu serum is cytotoxic for non-Hu-antigen-expressing cell lines. *Neurology* 1995, 45, Suppl. 4, A229.
- Dropcho E.J.: Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 659-667.
- Duchen L.W., Jacobs J.M.: Nutritional deficiencies and metabolic disorders. W: Adams J.H., Duchon L.W. (red.): *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London 1992, 811-880.
- Fathallah-Shaykh H., Wolf S., Wong E., Posner J.B., Furneaux H.M.: Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 3451-3454.
- Furneaux H.M., Reich L., Posner J.B.: Auto-antibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990, 40, 1085-1091.
- Glantz M.J., Biran H., Myers M.E., Gockerman J.P., Friedberg M.H.: The radiographic diagnosis and treatment of paraneoplastic central nervous system disease. *Cancer* 1994, 73, 168-175.
- Graus F., Illa I., Agusti M., Ribalta T., Cruz-Sanchez F., Juarez C.: Effect of intraventricular injection of anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J. Neurol. Sci.* 1991, 106, 82-87.
- Graus F., René R.: Clinical and pathological advances on central nervous system paraneoplastic syndromes. *Rev. Neurol. (Paris)* 1992, 6-7, 496-501.
- Greenlee J.E., Burns J.B., Rose J.W., Jaecle K.A., Clawson S.: Uptake of systematically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol.* 1995, 89, 341-345.
- Hammack J., Kotanides H., Rosenblum M.K., Posner J.B.: Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992, 42, 1938-1943.
- Henson R.A., Urich H.: Cancer and the nervous system. The neurological manifestations of systemic malignant disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1982.
- Hetzl D.J., Stanhope C.R., O'Neill B.P., Lennon V.A.: Gynecologic cancer in patients with subacute cerebellar degeneration predicted by anti-Purkinje cell antibodies and

- limited in metastatic volume. Mayo Clin. Proc. 1990, 65, 1558–1563.
21. Hida C., Tsukamoto T., Awano H., Yamamoto T.: Ultrastructural localization of anti-Purkinje cell antibody-binding sites in paraneoplastic cerebellar degeneration. Arch. Neurol. 1994, 51, 555–558.
22. Honczarenko K.: Ocena wtórnych nieprzerzutowych zmian w układzie nerwowym w przebiegu chorób nowotworowych spoza układu nerwowego. Praca habilitacyjna. PAM, Szczecin 1989.
23. Hormigo A., Dalmau J., Rosenblum M.K., River M.E., Posner J.B.: Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. Ann. Neurol. 1994, 36, 896–902.
24. Kałuża J., Słowiński J., Bujny T., Grochala M.: Paraneoplastic syndrome simulating encephalitis in the course of testicular seminoma. Folia Neuropathol. (w druku).
25. Kaniecki R., Morris J.C.: Reversible paraneoplastic limbic encephalitis. Neurology 1993, 43, 2418–2419.
26. Lennon V.: The case for a descriptive generic nomenclature: Clarification of immunostaining criteria for PCA-1, ANNA-1, and ANNA-2 autoantibodies. Neurology 1994, 44, 2412–2415.
27. Manley G.T., Sillevs Smitt P., Dalmau J., Posner J.B.: Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. Ann. Neurol. 1995, 38, 102–110.
28. Moll J.W.B., Antoine J.C., Brashear H.R., Delattre J., Drlicek M., Dropcho E.J., Giometto B., Graus F., Greenlee J., Honnorat J., Jaecle K.A., Tanaka K., Vecht C.J.: Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies. Neurology 1995, 45, 1937–1941.
29. Moll J.W.B., Hooijkaas H., van Goorbergh B.C.M., Roos L.G.E., Henzen-Logmans S.C., Vecht C.J.: Systemic and anti-neuronal auto-antibodies in patients with paraneoplastic neurological disease. J. Neurol. 1996, 243, 51–56.
30. Posner J.B., Dalmau J.: Neurological paraneoplastic syndromes: a review of diagnosis and prospects for therapy. J. Clin. Neurosci. 1996, 3, 8–15.
31. Sato S., Inuzuka T., Nakano R., Fujita N., Matsubara N., Sakimura K., Mishina A., Miyatake T.: Antibody to a zinc finger protein in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 178, 198–206.
32. Sekido Y., Bader S.A., Carbone D.P., Johnson B.E., Minna J.D.: Molecular analysis of the HuD gene encoding a paraneoplastic encephalomyelitis antigen in human lung cancer cell lines. Cancer Res. 1994, 54, 4988–4992.
33. Smitt S., Manley G.T., Posner J.B.: High titer antibodies but no disease in mice immunized with the paraneoplastic antigen HuD (Abstract). Neurology 1994, 44, Suppl. 2, A378.
34. Trotter J.L., Hendin B.A., Osterland C.K.: Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. Arch. Neurol. 1976, 33, 660–661.
35. Uchuya M., Graus F., Vega F., René R., Delattre J.-Y.: Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996, 60, 388–392.
36. Verschuuren J., Chuang L., Rosenblum M.K., Lieberman F., Pryor A., Posner J.B., Dalmau J.: Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol. 1996, 91, 519–525.
37. Zacharias A.S., Brashear H.R., Munoz E.L., Alexander B., Gimple L.W.: Paraneoplastic encephalomyeloneuritis obscured by coma. Neurology 1996, 46, 1177–1179.