

Н.А. Шнайдер¹, В.В. Ежикова², Ю.А. Дыхно¹, Д.В. Дмитренко¹, Ю.С. Панина¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск, Россия; ²ГКБУЗ «Красноярский Краевой онкологический центр им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия
¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660022, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) — редкая форма паранеопластического неврологического синдрома (ПНС). ПМД — это аутоиммунное заболевание ЦНС с преимущественным поражением клеток Пуркиньи и, возможно, других клеток мозжечка. Для ПМД характерно быстрое начало, приводящее к инвалидизации в течение нескольких дней или недель, реже наблюдается медленное прогрессирующее нарастание мозжечковой симптоматики. ПМД развивается у 1–3% онкологических больных, на ее долю приходится 25% всех форм ПНС. Средняя частота ПМД — около 2 случаев на 1000 больных раком. ПМД развивается у больных раком яичника, матки, фаллопиевой трубы, мелкоклеточным раком легкого и лимфомой Ходжкина. Заболеваемость среди женщин в 3 раза выше, чем среди мужчин. Чаще ПМД страдают женщины в возрасте 50–65 лет. ПМД подразделяют на четыре основные подгруппы, которые отличаются по прогнозу и спектру ассоциированных антинеурональных антител. В последнее десятилетие описаны различные классы антионконевральных антител, ассоциированных с ПМД, наиболее изучены 9 из них. Наиболее часто при ПМД выявляются анти-Yo- и анти-Hu-антитела. ПМД может диагностироваться и без ассоциированных с ней антионконевральных антител или их титр в крови может быть низким. Дифференциальная диагностика ПМД сложна и проводится с широким кругом заболеваний ЦНС. В настоящее время нет единого подхода к лечению ПМД. Хирургическое удаление опухоли как источника продукции антионконевральных антигенов с последующим применением лучевой и/или химиотерапии не решает проблемы полностью, но может уменьшить тяжесть клинических проявлений ПМД или привести к стабилизации патологического процесса. Это объясняет необходимость быстрого и углубленного поиска опухоли у пациентов с подозрением на ПМД. Авторами описан клинический случай острого дебюта ПМД у 47-летней женщины, через 6 мес после которого у пациентки диагностирован рак молочной железы. Обсуждены проблемы диагностики ПМД неврологами. Отмечена важность междисциплинарного подхода к диагностике и диспансерному наблюдению больных с данной нозологией.

Ключевые слова: паранеопластическая мозжечковая дегенерация; паранеопластический неврологический синдром; диагностика; рак; антионконевральные антитела.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; NASchnaider@yandex.ru

Для ссылки: Шнайдер НА, Ежикова ВВ, Дыхно ЮА и др. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):35–43.

Diagnosis problems of paraneoplastic cerebellar degeneration

Shnaider N.A.¹, Ezhikova V.V.², Dykhno Yu.A.¹, Dmitrenko D.V.¹, Panina Yu.S.¹

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research of the University Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ²Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Cancer Center, Krasnoyarsk, Russia

¹Partizana Zheleznyaka Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; ²1st Smolenskaya Str., 16, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) is a rare form of the paraneoplastic neurological syndrome (PNS). PCD is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) affecting the Purkinje cells and possibly other cells of the cerebellum. PCD is characterized by a rapid onset resulting in disability for a few days or weeks; a slow progressive increase in cerebellar symptomatology is observed less often.

PCD develops in 1–3% of cancer patients; its fraction accounts for 25% of all forms of PNS. The mean incidence rate of PCD is about 2 cases per 1,000 cancer patients. PCD develops in patients with cancer of the ovary, uterus and fallopian tubes, with small cell lung cancer and Hodgkin's lymphoma. The incidence rate among females is 3 times higher than that among males. Females aged 50–65 years are most likely to suffer from PCD. PCDs are divided into four main subgroups that differ in terms of prognosis and range of associated antineuronal antibodies. In the last decade, different classes of anti-onconeural antibodies associated with PCD have been described; 9 of them have been best studied. Anti-Yo and anti-Hu antibodies are most frequently detected upon PCD. PCD can be also diagnosed without anti-onconeural antibodies associated with it or their titer in the blood can be low. Differential diagnosis of PCD is complex and is conducted for a wide range of CNS diseases. No single approach to treating PCD currently exists. Surgical removal of the tumor, the source of production of anti-onconeural antigens, followed by radiotherapy and/or chemotherapy, does not solve the problem completely, but may reduce severity of the clinical manifestations of PCD or stabilize the pathological process. This explains the need for rapid and profound search for a tumor in patients suspected with PCD. The authors described a clinical case of an acute debut of PCD in 47-year-old female, 6 months after which, the patient was diagnosed with breast cancer. The problems of PCD diagnosis by neurologists are discussed. The importance of the interdisciplinary approach to diagnosis and follow-up monitoring of patients with this nosology is noted.

Keywords: *paraneoplastic cerebellar degeneration; paraneoplastic neurological syndrome; diagnosis; cancer; anti-onconeuronal antibodies.*

Contacts: *Nataliya A. Schnaider; NASchnaider@yandex.ru*

Reference: *Shnaider NA, Ezhikova VV, Dykhno YuA, et al. Diagnosis problems of paraneoplastic cerebellar degeneration. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(1):35–43.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-35-43>

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) относится к группе паранеопластических неврологических синдромов (ПНС) и представляет собой аутоиммунное заболевание ЦНС с преимущественным поражением клеток Пуркинье и, возможно, других клеток мозжечка. Для ПМД характерно быстрое начало, приводящее к инвалидизации в течение нескольких дней или недель, реже наблюдается медленное прогрессирующее нарастание мозжечковой симптоматики.

Впервые ПМД описал В. Brouwer в 1919 г., но его теория получила признание лишь спустя 19 лет, в 1938 г., когда В. Brouwer и А. Viemond описали связь ПМД с раком яичника [1, 2]. ПМД развивается у больных раком яичника, раком матки, раком фаллопиевой трубы, мелко-клеточным раком легкого и лимфомой Ходжкина [1–9]. ПМД у мужчин наблюдается реже. В литературе мы встретили описание клинического случая ПМД у 58-летнего мужчины с увеальной меланомой [10].

ПМД развивается у 1–3% онкологических больных, на ее долю приходится 25% всех форм ПНС. Частота ПМД составляет в среднем 2 случая на 1000 больных раком. Чаще ПМД страдают женщины 50–65 лет, ведущие малоподвижный образ жизни. Заболеваемость среди женщин в 3 раза превосходит таковую среди мужчин. Если ПМД связана с лимфомой Ходжкина, то, как правило, больные – молодые мужчины и развитие клинической картины ПМД часто следует за диагностикой лимфомы. В 63–70% случаев ПМД предшествует обнаружению опухоли [6, 11, 12].

ПМД подразделяют на четыре основные подгруппы, которые отличаются по прогнозу и спектру ассоциированных антинейрональных антител.

ПМД, ассоциированная с АНЦА/анти-Уо-антителами (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, анти-Уо-антитела – антитела к клеткам Пуркинье мозжечка), чаще встречается у женщин среднего возраста со скрытым течением рака яичника или молочной железы. Дебют ПМД нередко предшествует идентификации рака. Описано много случаев выявления высокого титра АНЦА-1/анти-Уо-антител в сыворотке крови (>1/500) или ликворе (>1/50), которые реагируют с клетками Пуркинье мозжечка.

ПМД, связанная с ANNA-1/анти-Ну-антителами (ANNA-1 – anti-neuronal nuclear antibody – антитела к ядерному антигену нервных клеток, или анти-Ну-антитела), может развиваться изолированно или совместно с паранеопластическим энцефалитом.

ПМД, связанная с лимфомой Ходжкина, обычно возникает у молодых мужчин. Поражение мозжечка часто следует за диагнозом лимфомы. Спонтанная ремиссия или ремиссия мозжечковой симптоматики на фоне лечения опухолевого процесса более характерна для ПМД этой подгруппы. Антитела к клеткам Пуркинье напоминают АНЦА-1/анти-Уо-антитела, но не идентичны им и могут быть обнаружены в низких титрах в крови и/или ликворе у небольшого числа пациентов.

ПМД, не связанная с ANNA-1 (антителонегативная ПМД), описана при мелкоклеточном раке легкого, встреча-

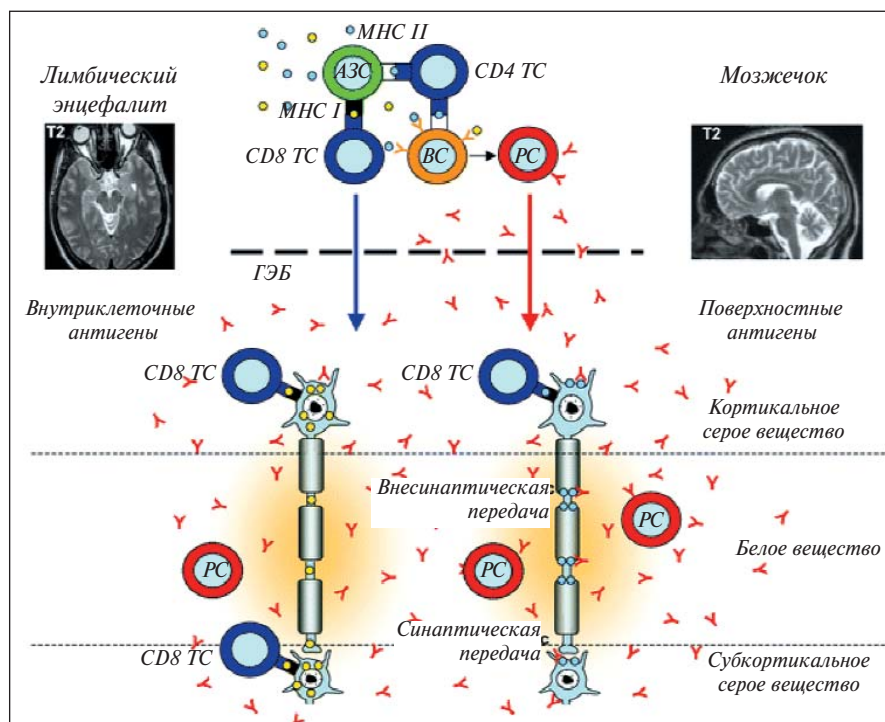


Рис. 1. *Схема патогенеза ПМД ([26], адаптировано Н.А. Шнайдер, В.В. Ежиковой, 2014). Растущая опухоль продуцирует антигены. Дендритные клетки поглощают продукты апоптоза опухолевых клеток и мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют опухолевые антигены клеткам иммунной системы. Этот способ активации называется «перекрестной презентацией» и приводит к активации Т- и В-лимфоцитов. Активированные В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и продуцируют антионконейрональные антитела. Эти антитела и цитотоксические Т-лимфоциты по кровеносной системе возвращаются к опухоли, чтобы ограничить ее рост. Цитотоксические Т-лимфоциты и плазматические клетки также пересекают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и достигают целевых нормальных клеток Пуркинье мозжечка, вызывая аутоиммунное воспаление, их повреждение и гибель*

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ется изолированно или на фоне миастенического синдрома Ламберта – Итона [4, 13].

Согласно современным гипотезам патогенеза ПМД, на поверхности опухолевых клеток имеются перекрестные антигены к клеткам Пуркинье и, возможно, другим клеткам мозжечка. К этим антигенам вырабатываются антионконевральные антитела, которые борются с раком и ошибочно «атакуют» нормальные клетки Пуркинье мозжечка. Аутоиммунная атака в ЦНС приводит к повреждению мозжечка и его дисфункции, определенной как ПМД (рис. 1) [3, 14–17].

В последнее десятилетие были описаны различные классы антионконевральных антител, ассоциированных с ПМД, наиболее изучены около 9 из них (табл. 1), ведется поиск новых антител, которые можно определять в сыворотке крови или ликворе пациента [18–22].

Наиболее часто при ПМД выявляются анти-Yo- и анти-Hu-антитела. Анти-Yo-антитела вырабатываются против двух изоформ (молекулярная масса 34 и 63 кД) клеток Пуркинье мозжечка. Анти-Yo-антиген – это цитоплазматический белок (CDR2 – cerebellar degeneration related protein 2), который взаимодействует с С-Мус (регуляторным геном, кодирующим транскрипционный фактор). CDR2-белок экспрессируется в основном в клетках Пуркинье мозжечка, а также может присутствовать в нейронах других отделов головного мозга. CDR2 связывается с С-Мус в цитоплазме нейрона и уменьшает его активность. Нарушение этого взаимодействия с анти-Yo-антителами может увеличить активность С-Мус, приводя к апоптозу клеток Пуркинье [6]. Обнаружение в сыворотке крови или ликворе анти-Yo-антител является важным диагностическим признаком развивающегося онкологического заболевания, преимущественно у женщин старше 40–45 лет, у которых диагности-

рована ПМД неясной этиологии, особенно в тех случаях, когда мозжечковая симптоматика – единственное неврологическое нарушение и отсутствуют указания на курение в анамнезе (группа низкого риска развития мелкоклеточного рака легкого). Наличие анти-Yo-антител у женщин чаще всего свидетельствует о развитии рака яичника, реже – других онкогинекологических заболеваний и рака молочной железы [23, 24]. Могут быть целесообразны параллельные серологические исследования маркеров рака яичника (CA-125) и рака молочной железы (CA-15-3), которые в условиях выявления характерной неврологической картины и Yo-серопозитивности у пациентки с недиагностируемой микроскопическими опухолевыми очагами могут указать на локализацию последних [3, 6, 25].

Анти-Hu-антитела вырабатываются к РНК-связывающим белкам семейства ELAV (embryonic lethal abnormal vision) – HuD (ELAVL4), HuC (ELAVL3), HuB (ELAVL2, Hele-N1/2), HuR (HuA, ELAVL1). В ЦНС нейрональные Hu-антигены экспрессируются повсеместно, это объясняет большое количество ассоциированных с анти-Hu-антителами неврологических синдромов. Обнаружение анти-Hu-антител является диагностическим признаком ПМД, паранеопластического энцефаломиелита, подострой паранеопластической сенсорной нейропатии, хронической желудочно-кишечной псевдообструкции, паранеопластического лимбического энцефалита, синдрома опсоклонуса-миоклонуса у детей. У взрослых наличие анти-Hu-антител чаще всего указывает на развитие мелкоклеточного рака легкого, реже – рака простаты [25].

Понимание того, что развитие ПМД может быть вызвано аутоиммунными механизмами, способствует разработке современных методов диагностики (рис. 2) и лечения данной патологии (табл. 2) [19].

Таблица 1. Антионконевральные антитела, опухоли, ассоциированные с развитием ПМД и других форм ПНС

Антионконевральные антитела	Ассоциированные опухоли	Связь ПМД с другими формами ПНС
Анти-Hu (ANNA-1)	Мелкоклеточный рак легкого	Энцефаломиелит, сенсорная нейропатия
Анти-Yo (PCA-1)	Рак яичника, молочной железы, фаллопиевой трубы, матки	
Анти-Ri (ANNA-2)	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак женской половой сферы	Стволовой энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус
Анти-CRMP5/CV2	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы	Энцефаломиелит, хорей, увеит, периферическая нейропатия
Анти-mGluR1	Лимфома Ходжкина	
Анти-Tr	Лимфома Ходжкина	
Анти-VGCC	Мелкоклеточный рак легкого, лимфома	Миастенический синдром Ламберта – Итона
Анти-Ta/Ma2	Рак яичек, легкого	Лимбический энцефалит, гипоталамический энцефалит, стволовой энцефалит, редко ПМД
Антитела к амфифизину	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого	Синдром «ригидного человека», энцефаломиелит
Анти-Zic4	Мелкоклеточный рак легкого	

Примечание. CRMP5 (CV2) – белок, медиатор коллапсированного ответа 5; mGluR1 – метаботропный глутаматный рецептор 1-го типа; VGCC – вольтаж-зависимый кальциевый канал.

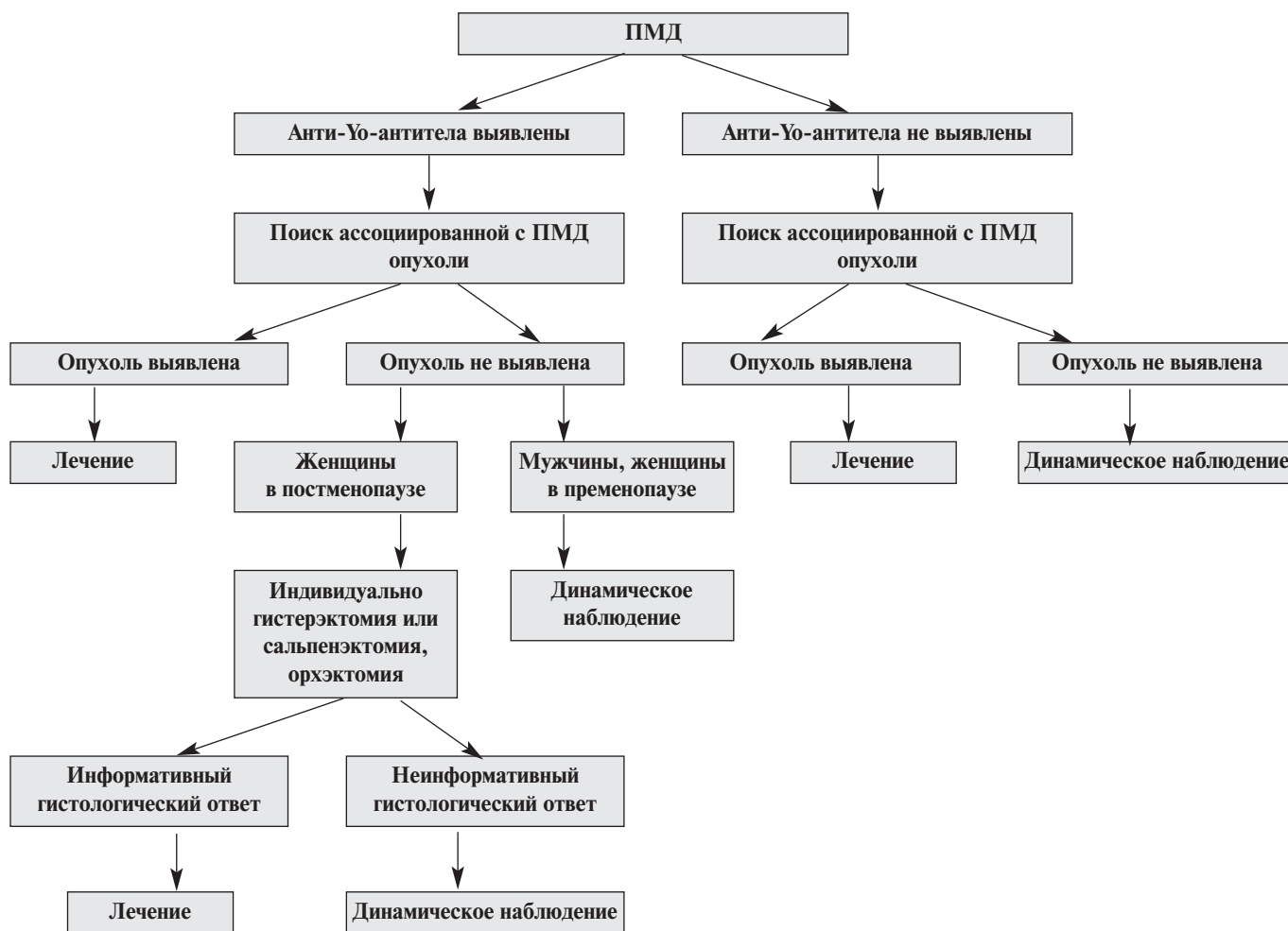


Рис. 2. Алгоритм диагностики ПМД (по А. Mehdi, 2012; адаптировано авторами, 2014)

Клиническая картина ПМД, как правило, развивается быстро, однако описано подострое и непрерывно прогрессирующее хроническое течение [3]. Неврологическому дефициту предшествуют продромальные симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота, которые нужно дифференцировать от периферического вестибулярного процесса. Эти симптомы сопровождаются неустойчивой походкой, в дальнейшем быстро переходящей в динамическую мозжечковую атаксию с диплопией (двоением в глазах), дизартрией (наруше-

нием речи) и орофарингеальной дисфагией (расстройством глотания). В некоторых случаях присоединяются расплывчатость зрения, осциллопия (искры, зигзаги в поле зрения) и приходящий опсоклонус (патологическое хаотичное скачкообразное движение глаз во всех направлениях). Кратковременная потеря памяти, когнитивные и аффективные расстройства (неустойчивость настроения, страхи, депрессия) диагностируются примерно у 20% больных с ПМД (так называемый мозжечковый когнитивный аффективный синдром).

Таблица 2. ПМД: подход к диагностике и терапии ([41] с изменениями)

Клинические проявления	Ассоциированные антитела	Диагностика	Ассоциированные опухоли	Лечение
Атаксия, диплопия, дисфагия, дизартрия, продромальное состояние, тошнота, рвота	Анти-Уо, анти-Ну, анти-CRMP5, анти-Ма, анти-TR, анти-Ri, анти-VGCC, анти-mGluR1	ПЭТ с ФДГ: гиперметаболизм мозжечка (в ранней стадии ПМД), гипометаболизм (в поздней стадии ПМД). МРТ: мозжечковая атрофия (в поздней стадии ПМД)	Мелкоклеточный рак легкого, гинекологический рак, ходжкинская лимфома, рак молочной железы	ВВИГ, в/в 400–1000 мг/сут, максимальная доза – 2–3 г/сут, метилпреднизолон в/в до 1 г/сут, плазмаферез, циклофосфамид 2 мг/кг в сутки внутрь, ритуксимаб 375 мг/м ² в сутки в/в капельно медленно (через инфузомат)

Примечание. В/в – внутривенное введение; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ФДГ – фтордезоксиглюкоза.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Отличительной чертой развернутой стадии ПМД является дисфункция мозжечка. Развитие симптомов на этой стадии ПМД также может быть очень стремительным (в течение 4–10 мес) и начинается с координаторных нарушений, которые вначале односторонние, а в последующем наблюдаются вовлечение второй стороны и развитие тяжелой мозжечковой атаксии [3, 8].

У пациентов отмечаются выраженные нарушения походки, они не могут стоять без посторонней помощи. Характерны глазодвигательные расстройства (горизонтальный или вертикальный нистагм, дискоординация взгляда, зрительные диссимметрии, опсоклонус-миоклонус). Нарушение речи начинается с мягкой дизартрии, которая, постепенно прогрессируя, достигает степени анартрии с потерей членораздельной, артикулированной речи. Характерны нейropsychические расстройства. После быстрого прогрессирования заболевания в течение нескольких недель клиническая симптоматика ПМД стабилизируется, и больной остается тяжелым инвалидом [3].

Клинические признаки, характерные для ПМД, включают изменение психического статуса, опсоклонус-миоклонус и мозжечковую атаксию, а также клинические признаки преимущественного поражения кортикоспинального тракта, или одностороннюю мозжечковую дисфункцию. Наследственный анамнез (по генетически детерминированным церебеллярным дегенерациям) не отягощен.

В ликворе могут быть выявлены повышенное содержание клеточных элементов (плеоцитоз), белка и IgG. Плеоцитоз обычно очевиден только в ранних стадиях ПМД и исчезает через несколько недель или месяцев после дебюта заболевания, но может сохраняться повышенный уровень IgG. При исследовании ликвора с помощью прямого флюоресцентного анализа отмечается преобладание Т-лимфоцитов (в 75% случаев) с небольшим содержанием В-лимфоцитов и НК-клеток (натуральных киллеров) [3, 11, 27, 28]. В таких ситуациях при остром дебюте мозжечковой симптоматики, особенно у женщин среднего возраста, невролог должен провести поиск антионконевральных антител в сыворотке крови или ликворе, являющихся ключевыми маркерами ПНС и ассоциированных с ним злокачественных опухолей, что позволяет прогнозировать онкологическое заболевание в целом, подтвердить диагноз ПМД и дифференцировать его от других форм ПНС.

У пациенток с положительными результатами тестов на анти-Уо-антитела в крови и/или ликворе при гистологическом исследовании, наблюдается выраженная гибель клеток Пуркинье во всех отделах мозжечка с/без лимфоцитарной инфильтрации, характерно аксональное набухание. Развивается атрофия зернистого и молекулярного слоев коры мозжечка с микроглиальной пролиферацией и астроцитозом и дефицитом корзинчатых клеток. Глубокие мозжечковые ядра и мозжечковые связи со стволом мозга обычно не нарушены [13].

Важно помнить, что ПМД может диагностироваться и без ассоциированных с ней антионконевральных антител или их титр в крови может быть низким, поэтому наличие или отсутствие антионконевральных антител не должно быть единственным условием для диагностики неврологического синдрома как паранеопластического. Следует отметить, что наличие антител к онконевральным антигенам необязательно приводит к развитию ПНС [29]. Так, у

пациенток с раком яичника в 20% случаев в сыворотке крови выявляются анти-Уо-антитела, но отсутствует яркая неврологическая симптоматика [28]. Однако таким пациенткам показано нейрорадиологическое обследование (магнитно-резонансная томография – МРТ – с высоким разрешением, ПЭТ).

Исследование опухолевых маркеров (CA125, CA 153) также может быть оправдано для диагностики рака с клинически скрытым течением, но большинство маркеров не являются специфичными [25].

Всем пациенткам, особенно группы риска, необходимо проводить маммографию, компьютерную томографию (КТ), МРТ, УЗИ органов малого таза. ПЭТ всего тела помогает выявить опухоли, которые трудно определить с помощью других стандартных методов исследования [3]. МРТ головного мозга высокого разрешения ($\geq 1,5$ –3 Тл) с контрастированием позволяет исключить другие структурные, демиелинизирующие, сосудистые и инфекционные причины поражения ЦНС. Однако МРТ в начале развития ПМД мало информативна, но по мере прогрессирования патологического процесса появляются и нарастают атрофические изменения (дегенерация) мозжечка. R. Scheid и соавт. [30] наблюдали пациента с подострым течением ПМД и развитием выраженной очаговой мозжечковой симптоматики в течение 1 мес после проявления первых клинических симптомов. Годом раньше пациенту была проведена МРТ головного мозга при обследовании по поводу мигрени, и поэтому авторы смогли обнаружить явное расширение IV желудочка и дегенеративные изменения в мозжечке. С. De Andres и соавт. (2006) описали развитие отека мозжечка через 2 мес после возникновения первых симптомов ПМД, клиническая симптоматика которой прогрессировала до развития заметной атрофии спустя 2 мес после возникновения отека мозжечка. МРТ всего тела помогает уточнить локализацию первичной опухоли и ее метастазов [26]. Н.А. Шнайдер и соавт. [3] описали случай ПМД в комбинации с паранеопластической полинейропатией (ПНП) с хроническим быстро прогрессирующим течением мозжечковой симптоматики за 6 мес до первичной диагностики рака яичника и последующим развитием полного обездвиживания пациентки, анартрии, выраженной орофарингеальной дисфагии в течение 3 лет после обнаружения опухоли, несмотря ее радикальное удаление и курсы химиотерапии.

Если стандартные рентгенологические методы исследования у пациенток с ПМД и определение в крови антионконевральных антител не позволяют уточнить клинический диагноз, то необходимо провести ПЭТ с ФДГ, чтобы выявить клинически не определяемую, латентно развивающуюся опухоль и оценить ее активность. У больных с ПНС чувствительность ПЭТ при обнаружении опухолей достигает 83,33%, а специфичность – 25%, положительная и отрицательная прогностическая ценность – 83,33 и 25% соответственно [28, 31]. Показано, что при проведении ПЭТ с ФДГ мозга и всего тела для поиска первичной опухоли выраженный гиперметаболизм мозжечка может быть выявлен уже через 3 нед после появления первых симптомов ПМД [30, 32].

У пациенток с остро или подостро развившейся мозжечковой симптоматикой и высоким риском возникновения опухоли, например гинекологического рака (с положительными тестами на анти-Уо-антитела, с подозрительными

результатами ПЭТ/КТ и повышением уровня маркера СА-125), можно провести хирургическое вмешательство. Если опухоль не выявлена и все другие причины исключены, рекомендуется повторное исследование через 6–12 мес [28].

Дифференциальная диагностика ПМД проводится с цереброваскулярным, демиелинизирующим, инфекционным процессом в ЦНС, В-авитаминозом (например, В₁₂, В₃, В₉), токсическим воздействием, нейросаркоидозом, аутоиммунными заболеваниями иной этиологии (например, с системной красной волчанкой или синдром Шёгрена), алкогольной дегенерацией мозжечка, острым рассеянным энцефаломиелитом, глиомами, инсультом, синдромом кавернозного синуса, аневризмой, септическим и асептическим церебральным венозным тромбозом, меланомой, мультиформной глиобластомой, лептоменингеальным карциноматозом, менингиомой, рассеянным склерозом, нейросаркоидозом, оливопонтocerebellарной дегенерацией, первичной лимфомой ЦНС [1, 13, 32–35].

В настоящее время нет единого подхода к лечению ПМД. Лечение должно включать раннее хирургическое вмешательство в комбинации с терапией ПМД, что позволит добиться более благоприятного прогноза как в отношении злокачественного заболевания, так и связанного с ним ПНС. Большинство авторов считают, что хирургическое удаление опухоли как источника продукции антионкогенных антигенов с последующим применением лучевой и/или химиотерапии не решает проблемы полностью, но может уменьшить тяжесть клинических проявлений ПМД или привести к стабилизации патологического процесса. Это объясняет необходимость быстрого и углубленного поиска опухоли у пациентов с подозрением на ПМД [9, 36].

С учетом антителоопосредованного механизма развития ПНС лечение во многом зависит от расположения антигена-мишени в нервной клетке. Выделено три группы антигенов в зависимости от локализации антигена-мишени в нервной клетке: 1-я группа — ядерные и цитоплазматические нейрональные антигены; 2-я группа — синаптические антигены поверхности клетки; 3-я группа — внутриклеточные синаптические антигены. Эти три группы антигенов не только имеют разную классификацию подтипов, но и отличаются по патофизиологии и патогенной роли ассоциированных антител, наличию или отсутствию опухоли, развитию и прогнозу ПНС, ответу на иммунотерапию, которая также фундаментально отличается в этих трех группах [36].

Иммунотерапия должна быть начата незамедлительно и нацелена на гуморальный или клеточный иммунный ответ либо на тот и другой в зависимости от идентифицированных антител. Иммунотерапия первой линии включает применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), плазмафереза, гормонотерапии (дексаметазон, метилпреднизолон). Иммунотерапию можно назначать всем пациентам с ПНС независимо от природы антигенов-мишеней и лечения опухоли. Положительный эффект иммунотерапии очевиден, несмотря на возможные побочные эффекты [36–38]. К иммунотерапии второй линии можно отнести ритуксимаб, циклофосфамид, такролимус [2, 5, 36, 39]. Эти препараты назначают избирательно с учетом их потенциальной пользы и побочных эффектов. Препараты второй группы рекомендуют использовать у пациентов с прогрессирующим течением ПМД, не поддающимся иммунотерапии первой линии [40].

Иногда терапия ПМД может быть агрессивной, например у женщин с положительными тестами на анти-Уо-антигена, у которых опухоль не найдена, но им проведена овариоэктомия, а мужчинам с анти-Ма2-антителами рекомендуется выполнить орхэктомию [42]. ПМД, связанная с наличием анти-Уо- или анти-Ну-антител, как правило, плохо поддается иммунотерапии, хотя описаны случаи клинического улучшения при применении ритуксимаба [43]. У пациентов с агрессивным непрерывно прогрессирующим течением ПМД возможно применение аутологичной трансплантации кровяных стволовых клеток [28]. У некоторых пациентов, даже с выраженной гибелью нейронов (нейродегенерацией) мозжечка, наблюдалось улучшение или стабилизация неврологической симптоматики при раннем начале иммунотерапии. Это означает, что острой стадии заболевания предшествует необратимое повреждение нейронов, поэтому иммунотерапию следует проводить одновременно с противоопухолевой терапией. Схемы и препараты для лечения ПМД подбирают индивидуально, терапию обычно проводят длительно в виде многочисленных повторных курсов. У многих пациентов с ПМД развивается мозжечковая дисфункция остро или подостро, и они становятся инвалидами в течение 3 мес — 1 года после дебюта заболевания. Поэтому в каждом таком случае для улучшения общего состояния и неврологического статуса пациента необходимо участие в процессе лечения физиотерапевта, логопеда, психотерапевта.

Приводим клиническое наблюдение.

***Больная Т.**, 47 лет, юрист, впервые обратилась на прием к неврологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярска в декабре 2013 г. с жалобами на двоение в глазах (диплопию), уменьшающееся при монокулярном зрении (одним глазом), нечеткость зрения и нарушение фокусировки, нарушение равновесия и шаткость при ходьбе (атаксию), замедление речи (дизартрию) с затруднением произношения длинных слов и фраз (со слов пациентки, «заплетается язык»), повышенную утомляемость при длительной речевой нагрузке со снижением звучности голоса (дисфонию), поперхивание во время приема жидкой пищи с откашливанием (орофарингеальную дисфагию с пенетрацией пищевого болюса в преддверие гортани), диффузную мышечную слабость, усиливающуюся при обычной физической нагрузке, затруднения при вертикализации и ходьбе. Чтобы подняться из положения сидя или лежа пациентке нужна была дополнительная точка опоры, но в целом она могла самостоятельно встать со стула, кровати, ходить с ходунками.*

На диспансерном учете у невролога ранее не состояла, регулярно проходила профилактические медицинские осмотры по месту работы и в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства (по данным амбулаторной карты из поликлиники). В марте 2013 г. проведена ревакцинация против вируса клещевого энцефалита (ревакцинация плановая, многолетняя). После прививки чувствовала себя удовлетворительно, поствакцинальные осложнения отрицает. Наследственность по спиноцереbellарным дегенерациям не отягощена.

Заболела остро 20 апреля 2013 г., когда утром после пробуждения отметила появление диплопии, исчезающей при монокулярном зрении. Через 2 дня утром по дороге на работу появилась шаткость при ходьбе. Обратилась к неврологу в поликлинику по месту жительства и была госпитализирована с подозрением на инсульт в неврологическое отделение Ачинской

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

центральной районной больницы. Проведены КТ и МРТ головного мозга, однако данных, указывающих на инсульт, не выявлено, но обнаружен одиночный очаг демиелинизации в стволе мозга, который был расценен как последствие ранее перенесенного инсульта в вертебробазиллярном бассейне. Размеры мозжечка в апреле (при остром дебюте ПМД) были в норме, но при визуальном анализе обращало на себя внимание повышение складчатости полушарий мозжечка (рис. 3, а).

За время пребывания в стационаре состоянии пациентки ухудшилось: в течение недели присоединились рас-

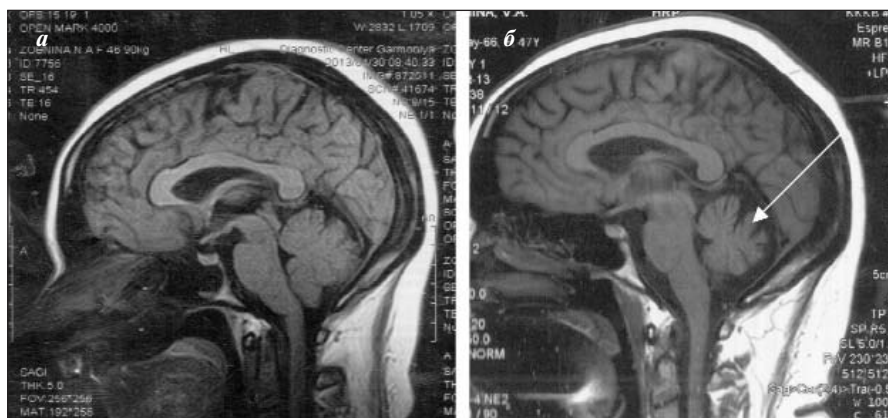


Рис. 3. МРТ головного мозга больной Т., 47 лет. ПМД на фоне рака молочной железы I стадии. Динамика размеров мозжечка за 6 мес — с апреля (а) по октябрь (б) 2013 г.: уменьшение размеров полушарий мозжечка с увеличением их складчатости и формированием заместительной арахноидальной ретроцереbellарной кисты (стрелка)

стройства равновесия с ощущением слабости в ногах, затем — диффузная мышечная слабость, изменилась речь (дизартрия, дисфония), появились расстройства глотания и поперхивание жидкой пищей (орофарингеальная дисфагия). Для уточнения диагноза в мае пациентка переведена в неврологическое отделение Краевой клинической больницы Красноярска, где находилась на стационарном лечении в нейрососудистом центре с предварительным диагнозом: последствия нейроинфекции (острый рассеянный энцефалополиневрит) с выраженными атактическими нарушениями, дизартрией, парезом левой ноги. В мае в условиях стационара повторно проведены мультиспиральная КТ (МСКТ) и МРТ головного мозга, МСКТ органов грудной клетки. Кроме того, выполнена стимуляционная электронейромиография нижних конечностей. Получала симптоматическую сосудистую терапию, выписана с некоторым улучшением (уменьшение выраженности мышечной слабости, расстройств равновесия), рекомендован длительный пероральный прием глюкокортикоидов (ГК). На фоне этой терапии в течение 2 мес развились нежелательные явления (увеличение массы тела, вторичный иммунодефицит). В сентябре по поводу медленно прогрессирующих глазодвигательных расстройств, мозжечковой атаксии обратилась в клинику Израиля (г. Кфар-Сава), где впервые высказано предположение о ПМД, проведен качественный анализ на анти-Yo-антитела к клеткам Пуркинью мозжечка и получен положительный результат. Пациентке рекомендовано обследование у онколога по месту жительства с проведением исследования молочных желез и органов малого таза. В октябре обратилась в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер, выявлен рак левой молочной железы. ГК отменены. Выполнена радикальная ма-

стэктомия по Маддену. Поставлен диагноз: рак левой молочной железы I стадии (T1N0M0). Гистологический анализ: инфильтрирующая карцинома 2-й степени злокачественности. Назначена гормонотерапия — тамоксифен в дозе 20 мг/сут. С апреля по декабрь, несмотря на радикальную мастэктомию и курс химиотерапии, отмечалось неуклонно прогрессирующее ухудшение самочувствия, прежде всего нарастание расстройств равновесия, глазодвигательных нарушений, речи. В октябре повторно проведена МРТ головного мозга. Обращали на себя внимание уменьшение размеров полушарий мозжечка и снижение сигнала от ствола головного мозга по сравнению с картиной, наблюдавшейся в апреле и мае (см. рис. 3, а, б).

Продолжала работать юристом, когнитивных нарушений не отмечала. Однако нарастали проблемы с самостоятельным передвижением. Передвигалась с помощью ходунков. Длительно получала пероральный препарат тиоктовой кислоты в средней дозе, однако без клинического эффекта. В связи с этим в декабре обратилась в неврологический центр Красноярска для уточнения диагноза, лечения и прогноза. Осмотрена неврологом и онкологом, проведен врачебный консилиум.

Объективно: сознание ясное, пациентка адекватна, критична. Общий фон настроения ровный. Кожные покровы

чистые. Избыточная масса тела. Видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. Периферических отеков нет. Живот спокойный, печень не пальпируется. Мочепускание и дефекация в норме.

Неврологический статус: состояние средней степени тяжести по выраженности локомоторных нарушений. Черепно-мозговые нервы: глазные щели с легкой асимметрией слева, анизокория негрубая справа, вертикальное расходящееся косоглазие справа, диплопия при взоре влево, исчезающая при монокулярном зрении, произвольные хаотичные скачкообразные движения глазных яблок в комбинации с тремором век (опсоклонус-миоклонус), тремор головы и верхних конечностей. Расстройств чувствительности на лице не выявлено. Мимическая мускулатура без отчетливой асимметрии. Голос тихий, нарастания дисфонии при беседе с врачом (в течение 1 ч) не выявлено. Небная занавеска свисает, глоточные рефлексы негрубо снижены с обеих сторон, орофарингеальная дисфагия при приеме жидкой пищи с покашливанием. Негрубая дизартрия. Двигательная сфера: мышечный тонус негрубо повышен на уровне нижних конечностей по спастическому типу, несколько снижен на уровне верхних конечностей и аксиальной мускулатуры, без асимметрии. Пациентка встает со стула и кушетки с помощью врача или родственников или с опорой на стол, спинку стула. Мышечная сила негрубо диффузно снижена (до 4–4,5 баллов) преимущественно за счет патологической мышечной утомляемости, нарастающей при обычной физической нагрузке. Видимых гипотрофий мышечных групп не выявлено. Рефлексы с рук умеренные, с ног умеренно повышены. Хлопающий (мозжечковый) тремор обеих кистей (астериксис), дисметрия при пальценосовой и пяточно-коленной пробах.

В вертикальной позе стоит с опорой руками о ходунки, попытка встать в позу Ромберга приводит к падению. Походка на широкой основе, нарушения равновесия по типу статико-динамической мозжечковой атаксии 2-й степени тяжести. Чувствительная сфера: поверхностная и глубокая чувствительность сохранена на руках и ногах. Негрубое снижение вибрационной чувствительности на наружной поверхности лодыжек. Менингеальных знаков нет. Мышечно-тонические симптомы отрицательные. Нарушений функции тазовых органов не выявлено.

Видео-ЭЭГ-мониторинг от 30.12: биоэлектрическая активность головного мозга в пределах возрастной нормы; реактивность конвексимальной коры на афферентные раздражители адекватная; в состоянии пассивного бодрствования, а также при нагрузочных пробах, иктальной и интериктальной активности не выявлено; двигательная активность в состоянии пассивного бодрствования не сопровождалась патологическими изменениями на синхронной видеозаписи.

На основании данных анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: ПНС; ПМД с острым дебютом, прогрессирующим течением, глазодвигательными нарушениями (опсоклонус-миоклонус, вертикальное расходящееся косоглазие, диплопия, анизиокория), орофарингеальной дисфагией 1-й степени с пенетрацией частиц пищевого болюса в преддверие гортани, дисфонией 1-й степени, дизартрией 1-й степени, мозжечковой атаксией 2-й степени, нижним спастическим парапарезом 2-й степени с нарушением локомоторных функций. Фоновое заболевание: рак левой молочной железы (инфильтрирующая карцинома 2-й степени злокачественности), I стадия

(T1N0M0). Состояние после радикальной мастэктомии (октябрь 2013 г.).

Пациентке рекомендовано комплексное обследование для уточнения тяжести ПНС, включая анализ крови на паранеопластические антитела (анти-Ни, анти-Ма2, анти-Yo), анализ крови на иммунный статус, стимуляционную ЭМГ с исследованием надежности нейромышечной синаптической передачи (дифференциальная диагностика миастеноподобного синдрома между ППНП и паранеопластическим миастеническим синдромом Ламберта — Итона). На период обследования с целью стабилизации патологического аутоиммунного процесса (после исследования крови на антитела и иммунный статус) рекомендован курс пульс-терапии ВВИГ.

Таким образом, неврологические синдромы ПМД могут опережать развернутую клинику онкологического заболевания на нескольких месяцев — несколько лет. Своевременное распознавание ПМД в повседневной неврологической практике затруднено из-за выраженного клинического полиморфизма и недостаточной осведомленности неврологов и онкологов первичного звена и неврологических стационаров об особенностях и клинических формах ПНС. Клиническая картина ПМД напоминает широкий круг неврологических заболеваний, что затрудняет ее своевременную диагностику и не позволяет распознать ассоциированную с ней опухоль на ранних стадиях. Понимание аутоиммунного механизма развития ПМД и повышение информированности неврологов и онкологов об этиологии и патогенезе ПНС облегчат проведение дифференциальной диагностики и позволят своевременно назначить иммуномодулирующее и противоопухолевое лечение и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Shams'ili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1409–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg133>.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Paraneoplastic neurological syndromes. *Eur Handbook of Neurol Management*. 2011;1:447–57.
- Шнайдер НА, Ежикова ВВ, Дмитренко ДВ. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. Проблемы женского здоровья. 2012;7(4):78–86. [Shnayder NA, Yozhikova VV, Dmitrenko DV. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2012;7(4):78–86. (In Russ.)]
- Key RG, Root JC. Anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of breast cancer: a case report and literature review. *Psychooncology*. 2013;22(9):2152–5. DOI: 10.1002/pon.3270. Epub 2013 Apr 14.
- Lakshmaiah KC, Viveka BK, Anil N, et al. Gastric diffuse large B cell lymphoma presenting as paraneoplastic cerebellar degeneration: Case report and review of literature. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2013;25(4):231–5. DOI: 10.1016/j.jnci.2013.07.001. Epub 2013 Aug 6.
- Медскап референс <http://emedicine.medscape.com>. [Информационный ресурс]
- Noorani A, Sadiq Z, Minakaran N, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration as a presentation of breast cancer — a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol*. 2008;5:8. DOI: 10.1186/1477-7800-5-8.
- Slattery C, Agius M, Zaman R. Bipolar disorder associated with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *Psychiatr Danub*. 2010;22 Suppl 1:S137–8.
- Suri V, Khan NI, Jadhao N, Gupta R. Paraneoplastic cerebellar degeneration in Hodgkin's lymphoma. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(3):205–7. DOI: 10.4103/0972-2327.99720.
- Valpione S, Zoccarato M, Parrozzani R, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies associated with metastatic uveal melanoma. *J Neurol Sci*. 2013;335(1–2):210–2. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.026. Epub 2013 Aug 30.
- Хузина ГР. Поздние приобретенные мозжечковые дегенерации. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2008;XL(3):78–82. [Khusina GR. Late acquired cerebellar degenerations. *Neurologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2008;XL(3):78–82. (In Russ.)]
- Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-22>.
- Fong Ch-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14(1):29–35.
- Шнайдер НА, Дыхно ЮА, Ежикова ВВ, Кантимирова ЕА. Антионкоконевроальные антитела и паранеопластический неврологический синдром. Российский онкологический журнал. 2012;2:49–53. [Shnaider NA, Dykhno YuA, Ezhikova VV, Kantimirova EA. Antionconeural antibodies and paraneoplastic neurological syndrome. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian journal of oncology*. 2012;2:49–53. (In Russ.)]
- Шнайдер НА, Дыхно ЮА, Ежикова ВВ. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки. Сибирский онкологический журнал. 2012;1:63–70. [Shnaider NA, Dykhno YuA, Ezhikova VV. Structure and incidence of paraneoplastic syndrome in thoracic cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2012;1:63–70. (In Russ.)]
- Шнайдер НА, Кантимирова ЕА. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. Сибирское медицинское обозрение. 2010;61(1):12–6. [Shnayder NA, Kantimirova EA. Paraneoplastic polyneuropathy: definition, etiopathogenesis, diagnostics. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010;61(1):12–6. (In Russ.)]

17. Tanaka K. A study on pathomechanisms of paraneoplastic neurological syndrome. *Rinsho Shinkeigaku*. 2001;41(12):1150–2.
18. Шнайдер НА, Дыхно ЮА, Ежикова ВВ. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2011;3:82–90. [Shnyder NA, Dykhno YuA, Ezhikova VV. Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2011;3:82–90. (In Russ.)]
19. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):327–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7.
20. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onconeural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):412–6. DOI: 10.1136/jnnp.2007.138016. Epub 2008 Oct 17.
21. Michalak S, Cofta S, Piatek A, et al. Onconeural and antineuronal antibodies in patients with neoplastic and non-neoplastic pulmonary pathologies and suspected for paraneoplastic neurological syndrome. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4:156–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-156>.
22. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumor detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2331–8. Epub 2004 Sep 10.
23. Bradley WH, Dottino PR, Rahaman J. Paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma: case report with review of immune modulation. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(6):1364–7. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01173.x. Epub 2008 Jan 22.
24. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(3):216–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000076004.64510.ce>.
25. Белоусов ПВ, Шебзухов ЮВ, Недоспасов СА, Купраш ДВ. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007;2:6–13. [Belousov PV, Shebzukhov YV, Nedospasov SA, Kuprash DV. Onconeural Antibodies as a Tool for Diagnosis of Malignant Tumors and Paraneoplastic Neurological Disorders. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2007;2:6–13. (In Russ.)]
26. Rees JH. Paraneoplastic cerebellar degeneration: new insights into imaging and immunology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):427. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.082339>.
27. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):42–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.159483>.
28. Santillan A, Bristow RE. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a woman with ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(2):108–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncponc0379>.
29. Тюряева ИИ. Опухолевые антигены. Цитология. 2008;50(3):189–209. [Туряева ИИ. Tumor antigens. *Tsitologiya*. 2008;50(3):189–209. (In Russ.)]
30. Scheid R, Voltz R, Briest S, et al. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):529–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.082206>.
31. Sioka C, Fotopoulos A, Kyritsis AP. Paraneoplastic neurological syndromes and the role of PET imaging. *Oncology*. 2010;78(2):150–6. DOI: 10.1159/000312657. Epub 2010 Apr 13.
32. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist*. 2010;15(6):603–17. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0001. Epub 2010 May 17.
33. Никифоров АС. Частная неврология. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2008. С. 654–57. [Nikiforov AS. *Chastnaya nevrologiya*. [Private neurology]. Moscow: GEOTAR – Media; 2008. P. 654–57.]
34. De Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006;11(3):292–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-3-292>.
35. Panegyres PK, Graves A. Anti-Yo and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies presenting in carcinoma of the uterus with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6(1):155. DOI: 10.1186/1752-1947-6-155.
36. Viacoz A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(2):150–68. DOI: 10.1007/s11940-013-0220-2.
37. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: a practical approach. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(1):6–12. DOI: 10.4103/0972-2327.93267.
38. Voltz R. Intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurology*. 2006;253 Suppl 5:V33–8.
39. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(2):185–200. DOI: 10.1007/s11940-012-0215-4.
40. Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist*. 2010;15(6):603–17. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0001. Epub 2010 May 17.
41. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):838–54. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.
42. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(Pt 8):1831–44. Epub 2004 Jun 23.