

О.О. КОПЧАК<sup>1</sup>, К.О. ГРИНЕВИЧ<sup>2</sup>, Г.К. ЧЕРВИЦЬ<sup>2</sup><sup>1</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет»<sup>2</sup>ДУ «Центр інноваційних медичних технологій  
НАН України», Київ

## Сучасний стан проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів

Паранеопластичні синдроми (ПС) становлять собою імуніопосередковані прояви віддаленого онкологічного процесу, що є реакцією автоантитіл проти антигенів, які експресуються пухлиною. Ці синдроми поділяються на неврологічні, ендокринні, гематологічні, дерматологічні. ПС можуть бути діагностовані перед виявленням пухлини або паралельно з нею, і часто маскуються під неврологічні або психічні розлади. У огляді розглядаються оновлені діагностичні критерії 2021 року, які включають перегляд діагностичних рівнів з 2004 року, а також нові класифікації антитіл, що базуються на патогенетичних механізмах ураження нервових клітин та їхній частоті виявлення у пацієнтів. Висвітлені фенотипи паранеопластичних неврологічних синдромів (ПНС) високого, середнього та низького ризиків, з особливим акцентом на клінічні особливості фенотипів високого ризику. Окрему увагу приділено лімбічному енцефаліту, його клінічним ознакам, специфічним антитілам, інструментальним та лабораторним дослідженням та асоційованим онкологічним захворюванням. Також розглядаються енцефаломієліт, підгостра дегенерація мозочка з деталізацією патологічних змін, ключових антитіл та неоплазії, наголошено на необхідності диференційної діагностики та імуносупресивного лікування. Надаються узагальнення щодо опсоклонус-міоклонус синдрому, його клінічних проявів та причин, а також міастенічного синдрому Ламберта—Ітона, зокрема підкреслено його асоціацію з дрібноклітинним раком легень, висвітлено особливості діагностики, диференційної діагностики з міастенією та лікування. Виходячи з оновлених діагностичних критеріїв, аналіз даних надасть клініцистам орієнтири для визначення специфічних фенотипів ПНС та асоційованих з ними антитіл, що є ключовими для удосконалення процесів діагностики та вибору ефективної стратегії лікування.

**Ключові слова:** паранеопластичні синдроми, діагностичні критерії, лімбічний енцефаліт, підгостра дегенерація мозочка, енцефаломієліт, опсоклонус-міоклонус.

Паранеопластичні синдроми (ПС) — це імуніопосередковані вияви віддаленого онкологічного процесу, які є реакцією автоантитіл на антигени, що експресуються пухлиною [18]. Ці синдроми частіше виникають у хворих на рак, не спричинені метастазами, прямою інфільтрацією пухлини й такими відомими непрямими механізмами, як токсичність, ектопічна секреція гормонів або індуквані коагулопатії [22]. Виділяють неврологічні, ендокринні, гематологічні, дерматологічні ПС [11]. Для паранеопластичних неврологічних синдромів (ПНС) характерно, що неврологічний розлад зазвичай з'являється до виявлення раку. Пухлина може бути виявлена через кілька місяців

або навіть кілька років після появи неврологічного синдрому [11].

За даними епідеміологічних досліджень, рівень захворюваності на ПНС становить від 0,4 до 1,0 на 100 тис. населення [35]. До найпоширеніших ПНС належать лімбічний енцефаліт (31%), підгостра дегенерація мозочка (28%) та енцефаломієліт (20%) [35]. Найчастіше виявляють такі антитіла, як анти-Yo (30%), анти-Hu (26%) і анти-Ma2 (22%). Серед асоційованих пухлин переважають рак легень (17%), рак молочної залози (16%), лімфома (12%) [35].

Відповідно до розташування антигенів автоантитіла поділяють на антитіла до внутрішньоклітинного антигену й антитіла до антигенів на поверхні мембран нейронів [15]. Перша група антитіл не бере безпосередньої участі в ураженні клітин,

Стаття надійшла до редакції 27 лютого 2024 р.

а є біомаркерами опосередкованого цитотоксичного Т-клітинного пошкодження нейронів [10], пов'язаного із ПНС-асоційованими пухлинами та неврологічними синдромами [10]. Друга група антитіл спрямована безпосередньо проти елементів поверхні клітини та може спричиняти її загибель через порушення білкового апарату рецепторів, перехресне зв'язування та інтерналізацію рецепторів або індукованої комплектом цитотоксичності [5]. Паранеопластичні автоантитіла вказують на наявність пухлини у пацієнта з більшою точністю, ніж наявність ПНС. За наявності в одного пацієнта більше одного автоантитіла пошук рекомендують починати з тих типів пухлин, які зазвичай асоціюються з певними антитілами [10].

Перші діагностичні критерії ПНС були визначені групою міжнародних експертів у 2004 р. [15]. Було запропоновано два діагностичні рівні для визначення неврологічного синдрому як паранеопластичного: «точний» і «можливий». Для кожного рівня визначені поєднання критеріїв — наявність «класичного» синдрому, раку й онконейрональних антитіл [15]. За 15 років схарактеризовано нові інтранейрональні білки, які є мішенями для антитіл, відкрито нові антинейрональні антитіла, переглянуто дані щодо адекватності встановлення діагнозу ПНС лише на підставі наявності онконейрональних антитіл [18]. Згідно з даними за 2021 р., ПНС визначають як неврологічні розлади, які можуть уражати будь-яку частину нервової системи, часто мають стереотипні клінічні вияви, виникають за наявності раку і мають імуноопосередкований патогенез, який підтримується частою (але не обов'язковою) наявністю специфічних антинейрональних антитіл [18]. Із 2021 р. «класичні синдроми» визначають як «фенотипи високого ризику» (енцефаломієліт, лімбічний енцефаліт, мозочковий синдром, що швидко прогресує (підгостра дегенерація мозочка), опсоклонус-міоклонус, підгостра сенсорна нейронопатія, псевдонепрохідність шлунково-кишкового тракту (ентеральна нейропатія), міастенічний синдром Ламберта—Ітона) [18]. За наявності таких фенотипів рак є важливим тригером, тому виявлення їх у пацієнтів має спонукати до пошуку онкологічного захворювання [18].

Фенотипи середнього (проміжного) ризику — це неврологічні синдроми, які можуть виникати як за наявності раку, так і без нього [18]. Розглядати ці синдроми як ПНС пропонують за наявності швидкого прогресування процесу (< 3 міс) або запальних змін на магнітно-резонансних томограмах чи в спинномозковій рідині (СМР). Найпоширенішими фенотипами середнього ризику є енцефаліти (відмінні від лімбічного енцефаліту): анти-NMDAR-енцефаліт, стовбуровий енцефаліт, синдром Морвана (підвищена збудливість периферичних нервових волокон у поєднанні з енцефалопатією, що виявляється галюцинаціями та порушеннями сну), ізольована мієлопатія, синдром скутої людини

(stiff-person syndrome), паранеопластичні полірадикулонейропатії [18].

У контексті ПНС можна розглядати три групи антитіл відповідно до частоти асоціації з раком незалежно від їхнього можливого патогенного ефекту [18]. Перша група — антитіла, які трапляються дуже часто (> 70 %) у пацієнтів із раком [18]. За критеріями 2004 р. такі антитіла називали онконейрональними, що вказувало на безпосереднє ураження нейронів специфічними антитілами [15]. Із 2021 р. цей термін замінили на «антитіла високого ризику», оскільки більшість із них націлені на внутрішньоклітинні антигени та є біомаркерами ПНС [18]. Антитіла другої групи пов'язані з раком у 30—70 % випадків [18]. Третя група антитіл має значно менший (< 30 % випадків) зв'язок із раком або він взагалі відсутній [18]. Пухлини, які частіше асоціюються з ПНС, незалежно від статусу антитіл, — це дрібноклітинний рак легень (ДРЛ), рак молочної залози, рак яєчників та лімфоми [12, 16, 19]. Скринінг раку слід негайно проводити при підозрі на ПНС і враховувати фенотип і тип антитіл, а також імовірність наявності в пацієнта більше однієї пухлини. Якщо ідентифікована пухлина є нетиповою для типу підозрюваного фенотипу або антитіла, то слід розглянути додаткові дослідження на наявність іншої пухлини [18]. Якщо результат первинного скринінгу пухлини негативний, його слід повторювати кожних 4—6 міс протягом 2 років у пацієнтів із фенотипами й антитілами високого ризику. Такий самий алгоритм дій у пацієнтів, які мають фенотипи високого ризику, антитіла середнього ризику та демографічні чинники ризику (старший вік і тютюнокуріння) [18]. Для пацієнтів з антитілами третьої групи достатньо комплексного онкологічного скринінгу на момент первинної діагностики [18]. Відповідно до нових критеріїв 2021 р. виділяють такі рівні діагностичної достовірності ПНС: точний, ймовірний, можливий [18]. Для оцінки діагностичного рівня достовірності за шкалою оцінюють наявність або відсутність і тип фенотипу, антитіл та раку (таблиця).

Згідно із зазначеними критеріями діагноз точного ПНС ( $\geq 8$  балів) передбачає наявність фенотипу високого або середнього ризику разом із антитілами високого або середнього ризику й наявність раку (див. таблицю). Наявність раку є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу точного ПНС. Якщо рак є незвичним для типу виявлених антитіл, то діагноз точного ПНС потребує демонстрації експресії антигену пухлиною. Наприклад, жінка з мозочковою атаксією (синдром високого ризику — 3 бали), РСА-1 (антитіла високого ризику — 3 бали) і аденокарциномою яєчника (рак, що відповідає фенотипу й антитілам — 4 бали) матиме оцінку 10 балів і таким чином відповідатиме точному діагностичному рівню (потрібна оцінка  $\geq 8$  балів) [14].

Загальними клінічними ознаками ПНС є підгострий початок (6—12 тиж) та швидке прогресування

Т а б л и ц я

**Система оцінки діагностичних рівнів достовірності ПНС (адаптовано з [18])**

Рівень достовірності	Бали
<i>Клінічний</i>	
• Фенотип високого ризику	3
• Фенотип середнього (проміжного) ризику	2
• Визначений фенотип епідеміологічно не асоціюється з раком	0
<i>Лабораторний</i>	
• Антитіла високого ризику (> 70 %)	3
• Антитіла середнього (проміжного) ризику (30—70 %)	2
• Антитіла низького ризику (< 30 %) або відсутні	0
<i>Рак</i>	
• Виявлений; відповідає виявленому фенотипу та (якщо виявлені) антитілам, або не відповідає фенотипу, але виявлені антитіла	4
• Невиявлений (або не відповідає фенотипу), подальше спостереження < 2 років	1
• Невиявлений, подальше спостереження > 2 років	0
<i>Діагностичний</i>	
• Точний (8—10 балів)	
• Імовірний (6—7 балів)	
• Можливий (4—5 балів)	
• Непаранеопластичний синдром (0—3 бали)	

[14]. Хоча паранеопластичні неврологічні розлади часто передують виявленню раку, більшість випадків виникають за наявного діагнозу раку [35].

Лімбічний енцефаліт (ЛЕ) вважають паранеопластичним фенотипом високого ризику [18]. Лімбічна система складається з гіпоталамуса, гіпокампу, мигдалини, поясної звивини та лімбічної кори. Ці структури беруть участь у забезпеченні таких функцій, як пам'ять, формування емоцій, мотивація, поведінкові реакції, нюх, сон, регуляція вегетативних функцій організму. Пацієнти з лімбічним енцефалітом мають підгострий початок і швидке прогресування (протягом близько 3 міс), дефіцит робочої пам'яті, що може прогресувати до деменції, судом, порушення сну або психіатричні симптоми. Клінічно може нагадувати синдром Верніке—Корсакова або герпетичний енцефаліт [17]. Відмітною МР-ознакою цього синдрому є двобічне посилення сигналу T2 у медіальних скроневих частках із залученням гіпокампу та мигдалини [17]. У СМР можна виявити неспецифічний плеоцитоз. На електроенцефалограмі можлива неспецифічна активність у скроневих частках (повільні хвилі, судомна активність або їхнє поєднання). До асоційованих з лімбічним енцефалітом антитіл належать ANNA1 (анти-Hu), Ma2, CRMP5 (анти-CV2), mGluR5,

ANNA2 (анти-Ri), PCA2, KLHL11, рецептор GABA<sub>B</sub>, AMPAR, LGI1, CASPR2, ANNA3 [17]. Паранеопластичний лімбічний енцефаліт найчастіше виникає у зв'язку з антитілами ANNA-1 ті CRMP-5-IgG. Дрібноклітинний рак легень є найчастішим новоутворенням, асоційованим із цим фенотипом [17]. Зокрема, нейропсихіатрична дисфункція, розлади сну й судоми, а також серопозитивність антитіл до mGluR5 можуть вказувати на наявність лімфоми Ходжкіна. Цей синдром має назву «синдром Офелії». Уперше описаний Я. Карром у його 15-річної доньки у 1982 р. [8]. Рання діагностика, лікування основної пухлини та ранній початок імуносупресивної терапії асоціюються зі сприятливими результатами [17].

Іншим представником фенотипу високого ризику є енцефаломієліт — мультифокальний неврологічний розлад із симптомами, що стосуються як спинного мозку, так і кори головного мозку, але можуть також охоплювати симптоми ураження периферичних нервів, нервових корінців або дорзальних гангліїв [15]. Паранеопластичний енцефаломієліт зазвичай пов'язаний із дрібноклітинним раком легень і антитілами ANNA1, ANNA2, амфіфізином і CRMP5 (CV2) [20]. До інших видів раку, часто асоційованих із таким фенотипом, належать аденокарцинома або тератома яєчників [13]. При проведенні діагностичних досліджень характерним є неспецифічний плеоцитоз ліквору та запальні T2- або T1-вогнища в білій речовині головного та спинного мозку, що накопичують контраст [13]. Це рефрактерний синдром із відносно поганим довгостроковим прогнозом, але певну ефективність продемонстрували такі препарати, як циклофосфамід, ритуксимаб, стероїди [20].

Мозочкова дегенерація є одним із найпоширеніших паранеопластичних виявів раку. Частіше трапляється при таких пухлинах, як дрібноклітинний рак легень, гінекологічні пухлини, пухлини молочної залози, лімфома Ходжкіна [29]. Пацієнти спочатку можуть мати невиразні симптоми, такі як нестійка хода, ністагм і труднощі з точними рухами рук. Ці симптоми зазвичай прогресують до атаксії кінцівок та тулуба, з'являється скандована мова. Симптоми швидко прогресують (за кілька тижнів або місяців) і стабілізуються через приблизно 6 міс від початку захворювання [18]. Поява мозочкових симптомів може передувати діагностиці злоякісної пухлини за кілька місяців або років [1]. На початку розвитку симптомів у більшості пацієнтів на магнітно-резонансних томограмах відсутня патологія, хоча у деяких спостерігається минуще дифузне збільшення півкуль мозочка або кірково-менінгальне посилення. Через деякий час у міру прогресування можна спостерігати атрофію мозочка [9]. На ранній стадії прогресування цього синдрому за допомогою позитронної емісійної томографії можна виявити гіперметаболізм у мозочку, тоді як на пізній стадії спостерігатиметься гіпометаболізм [9].

При аналізі СМР часто можна виявити помірний плеоцитоз, підвищення рівня білка та/або олігоклональні смуги. Ці результати не є ані чутливими, ані специфічними [2]. Характерною ознакою паранеопластичної дегенерації мозочка при гістологічному дослідженні є значна втрата клітин Пуркінє, спричинена імунперехресною реакцією антитіл проти злоякісної пухлини [2]. Для паранеопластичної дегенерації мозочка характерні такі антинейрональні антитіла: анти-Yo (PCA-1), анти-Hu, анти-Ri, анти-Tr, анти-VGCC, анти-Ma, анти-CRMP5 (анти-CV2) і анти-mGluR. Анти-Yo-антитіла, також відомі як антитіла до клітин Пуркінє/цитоплазматичні антитіла типу 1, виявляють найчастіше, зазвичай вони пов'язані зі злоякісними пухлинами молочної залози та гінекологічними новоутвореннями [2]. Відповідно до сучасних уявлень, анти-Hu-антитіла частіше трапляються при дрібноклітинному раку легень, раку передміхурової залози та семіномному раку яєчка, анти-Ri характерні для раку молочної залози, яєчників та дрібноклітинного раку легень, анти-Tr і анти-mGluR1, імовірно, вказують на лімфому Ходжкіна, анти-VGCC типові для дрібноклітинного раку легень і лімфом, анти-CRMP5 (анти-CV2) — для дрібноклітинного раку легень і тимоми [2]. Для того щоб установити точний діагноз ПНС, пацієнт із підгострою дегенерацією мозочка повинен мати виразні мозочкові симптоми, що розвинулись менше, ніж за 12 тиж, за відсутності патології на магнітно-резонансній томограмі головного мозку, а також помірну інвалідність (від 3 балів за модифікованою шкалою Ренкіна). Додатково до встановленого діагнозу раку протягом 5 років після появи симптомів мають бути клінічні ознаки як статичної, так і динамічної атаксії [15]. Підгостру дегенерацію мозочка слід диференціювати від демієлінізуювальних захворювань (розсіяний склероз, автоімунні розлади, такі як дегенерація мозочка, асоційована з декарбоксилазою глутамінової кислоти, саркоїдоз, системний червоний вовчак і хвороба Бехчета), хвороби Крейтцфельда—Якоба, мультифокальної лейкоенцефалопатії, що прогресує, метаболічних розладів (дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>, енцефалопатія Верніке, пов'язана з алкоголем, целіакія) [2]. Важливе значення має вчасне встановлення діагнозу. Пізніє розпізнавання та лікування паранеопластичної дегенерації мозочка можуть призвести до тяжкої інвалідності, оскільки пошкодження мозочка є незворотним, коли хвороба досягла стану стабілізації симптомів [2]. Лікування паранеопластичної дегенерації мозочка залежить переважно від раннього виявлення та лікування основного злоякісного новоутворення. Також є дані про проведення імунотерапії системними кортикостероїдами, внутрішньовенними імуноглобулінами, плазмаферезом, циклофосфамідом, такролімусом і ритуксимабом із різним ступенем відповіді на лікування [21]. Уведення внутрішньовенного імуноглобуліну показало хорошу відповідь

у пацієнтів, які отримували лікування протягом одного місяця після появи симптомів [36]. Пацієнти, які отримували лікування протягом 1—3 міс, часто мали стабільний перебіг захворювання, ті, хто отримував лікування пізніше 3 міс від появи симптомів, зазвичай мали негативний результат [36]. Застосування імуносупресивних препаратів суттєво не змінювало неврологічного дефіциту [21]. Немає рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню ПДМ, що, імовірно, пояснюється дуже малою поширеністю захворювання.

Інший високоризиковий ПНС — опсоклонус-міоклонус синдром (ОМС) суб'єктивно характеризується генералізованим тремором і осцилопцією, об'єктивно — аритмічними різноспрямованими саккадичними рухами очей із горизонтальними, вертикальними та торсійними компонентами (опсоклонус), що супроводжуються міоклонусом кінцівок і тулуба [14]. Іншими клінічними ознаками можуть бути мозочкова атаксія, енцефалопатія та порушення сну [23]. Хоча схема і точний патофізіологічний механізм опсоклонуса не відомі, результати досліджень свідчать про те, що відбувається розгальмування фастигального ядра мозочка [39], а в механізмі ураження клітин основну роль відіграють антитіла до поверхні клітини й гуморальний імунітет [6]. У дітей цей синдром пов'язаний із наявністю нейробластоми у близько 50 % випадків [33]. У дорослих ОМС найчастіше асоціюється з дрібноклітинним раком легень, молочної залози та яєчників [31]. Хоча майже всі паранеопластичні антитіла високого ризику були зареєстровані в поодиноких випадках цього синдрому, більшість пацієнтів (як дітей, так і дорослих) мали негативні результати тестів на антитіла [10]. У невеликій підгрупі дорослих, переважно з раком молочної залози та яєчників, зафіксовані антитіла анти-Ri, а також паранеопластична дисфункція стовбура мозку й мозочка [28]. У дорослих паранеопластичний опсоклонус-міоклонус мало реагує на імунотерапію. Кортикостероїди або внутрішньовенний імуноглобулін можуть прискорити поліпшення в пацієнтів з ідіопатичним опсоклонусом, але не в пацієнтів із паранеопластичним ОМС [4].

Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона (ПМСЛІ) — нервово-м'язове автоімунне захворювання, спричинене антитілами, націленими на пресинаптичні потенціал-залежні кальцієві канали/VGCC (багатосубодиничні канали, які забезпечують трансмембранний потік кальцію у відповідь на потенціал дії) [27]. *In vitro* ці антитіла можуть індукувати перехресну реакцію та інтерналізацію своєї мішені, що запобігає потоку кальцію, який необхідний для вивільнення ацетилхоліну [30]. У близько 60 % пацієнтів із ПМСЛІ етіологія паранеопластична. Доведено, що пухлинні клітини при дрібноклітинному раку легень експресують функціональні VGCC на своїх поверхневих мембранах, а антитіла у пацієнтів із

ПМСЛІ можуть пригнічувати функцію цих каналів [26]. Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона частіше трапляється у чоловіків похилого віку [34]. Клініка цього синдрому може починатися гостро або підгостро. Зазвичай спочатку з'являються виразна слабкість і втома, арефлексія та вегетативні розлади. Першими вражаються проксимальні відділи нижніх кінцівок, далі слабкість поширюється проксимально-дистально та каудально-краніально [38]. У близько половини пацієнтів із ПМСЛІ залучаються черепні нерви, при цьому найчастіше уражається окоорохова група, виявами є птоз і диплопія. Також можуть виникати дизартрія та дисфагія [7]. Від 80 до 96 % пацієнтів мають ураження вегетативної нервової системи, що виявляється ортостатичною гіпотензією, запорами, імпотенцією та сухістю слизових оболонок, особливо ксеростомією [32]. Для встановлення діагнозу використовують дані клінічних обстежень, електронейроміографію і тест на антитіла до VGCC. Для проведення диференціальної діагностики ПМСЛІ з міастенією застосовують електронейроміографію з повторною високочастотною стимуляцією. При міастенії амплітуда після стимуляції зменшується, тоді як при ПМСЛІ може зростати, а також клінічно спостерігатиметься підвищення сили та сухожилкових рефлексів [24]. Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона є одним із небагатьох ПНС, який добре реагує на імуносупресію. Продемонстровано ефективність застосування плазмаферезу або внутрішньовенного введення імуноглобулінів [37].

Для більшості ПНС єдиним ефективним лікуванням є видалення основної пухлини, яка продукує антигени [3]. З огляду на різноманітність імунологічних реакцій у патогенезі ПНС дані щодо імуносупресивної терапії є суперечливими. Імунотерапія можлива як ефективний метод лікування в тих

випадках, коли неврологічні симптоми є наслідком прямого ураження клітин антинейрональними антитілами до поверхневих антигенів. Однак немає протоколів імуносупресивної терапії [14].

Отже, у багатьох випадках ПНС є складними щодо діагностики, оскільки їхні клінічні вияви можуть бути неспецифічними та їх легко сплутати з іншими неврологічними або імунологічними захворюваннями. Це ускладнює процес вчасного виявлення онкологічного захворювання, що зменшує шанси на успішний результат терапії та погіршує прогноз для пацієнта.

З огляду на зростання частоти ракових захворювань та їхній великий вплив на загальну морбідність і смертність розуміння та своєчасна ідентифікація ПНС є актуальною проблемою в сучасній медицині. Дослідження в цьому напрямі сприятиме поліпшенню розуміння механізмів розвитку ПНС і розробці ефективніших методів їхньої діагностики та лікування.

### Висновки

Найпоширенішими фенотипами ПНС є лімбічний енцефаліт і підгостра дегенерація мозочка.

У 2021 р. переглянуто діагностичні критерії ПНС та враховано особливості імунних механізмів ураження нервових клітин, введено такі нові діагностичні рівні, як точний, імовірний, можливий.

Нові критерії дають змогу більш точно та швидко виявляти ПНС, що дає можливість вчасно почати лікування та поліпшити прогноз для пацієнтів.

Фенотипи високого ризику характеризуються підгострим початком і швидким прогресуванням. При інструментальних дослідженнях можливе виявлення неспецифічних змін.

Для більшості ПНС єдиним ефективним лікуванням є видалення основної пухлини, яка продукує антигени.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концептуалізація, рецензування та редагування — О. К.;*

*пошук та аналіз матеріалів, написання статті — К. Г.;*

*пошук та аналіз матеріалів, редагування — Г. Ч.*

### Література

1. Abdulaziz ATA, Yu XQ, Zhang L, Jiang XY, Zhou D, Li JM. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with cerebellar hypermetabolism: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10717. doi: 10.1097/MD.00000000000010717.
2. Aly R, Emmady PD. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560638/>
3. Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, et al. Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1302-1310. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2049.
4. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus–myoclonus. *Brain*. 2001;124(Pt 2):437-443. doi: 10.1093/brain/124.2.437.
5. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1622-1638. doi: 10.1093/brain/aww082.
6. Blaes F, Fühlerhuber V, Korfei M, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2005;58(2):313-317. doi: 10.1002/ana.20539.
7. Burns TM, Russell JA, LaChance DH, Jones HR. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(2):270-273. doi: 10.1002/ana.10477.
8. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet (London England)*. 1982;1(8276):844-845. doi: 10.1016/S0140-6736(82)91887-6.
9. Choi KD, Kim JS, Park SH, Kim YK, Kim SE, Smitt PS. Cer-

- ebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4): 525-528. doi: 10.1136/jnnp.2005.075325.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet. Neurology*. 2008;7(4):327-340. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7.
  11. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-1554. doi: 10.1056/NEJMra023009.
  12. Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNSEuroNetwork experience. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):731-735. doi: 10.1111/ene.12368.
  13. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2): 298-309. doi: 10.1002/ana.24881.
  14. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(3):67-82. doi: 10.1007/s11910-023-01250-w.
  15. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
  16. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1011-1016. doi: 10.1111/ene.13661.
  17. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
  18. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014 11.
  19. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1481-1494. doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
  20. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(4):412-416. doi: 10.1136/jnnp.2007.138016.
  21. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):479-482. doi: 10.1136/jnnp.68.4.479.
  22. Khan Y, Khan W, Thalambedu N, Ashfaq AA, Ullah W. Optic Neuritis: A Rare Paraneoplastic Phenomenon of Hodgkin's Lymphoma. *Cureus*. 2019;11(7):e5181. doi: 10.7759/cureus.5181.
  23. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1598-1607. doi: 10.1001/archneurol.2012.1173.
  24. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1971;183:183-199. doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb30750.x.
  25. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1698-1701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
  26. Lang B, Vincent A, Murray NM, Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: immunoglobulin G inhibition of Ca<sup>2+</sup> flux in tumor cells correlates with disease severity. *Ann Neurol*. 1989;25(3):265-271. doi: 10.1002/ana.410250310.
  27. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1467-1474. doi: 10.1056/NEJM199506013322203.
  28. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29(3):241-251. doi: 10.1002/ana.410290303.
  29. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, et al. Imaging Review of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *AJNR. Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2176-2187. doi: 10.3174/ajnr.A6815.
  30. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):85-87. doi: 10.1136/jnnp.58.1.85.
  31. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol*. 2019;266(6):1541-1548. doi: 10.1007/s00415-018-9138-7.
  32. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology*. 1998;50(1):88-93. doi: 10.1212/wnl.50.1.88.
  33. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Front Neurol*. 2017;8:468. doi: 10.3389/fneur.2017.00468.
  34. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):902-8. doi: 10.1200/jco.2010.32.0440.
  35. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26-35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1.
  36. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2003;63(2):187-190. doi: 10.1023/a:1023931501503.
  37. Wildner G. Tumors, tumor therapies, autoimmunity and the eye. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102892. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102892.
  38. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(4):359-363. doi: 10.1016/s0303-8467(02)00054-9.
  39. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):71-81. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00564-0.

O.O. KOPCHAK<sup>1</sup>, K.O. HRYNEVYCH<sup>2</sup>, G.K. CHERVYTS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kyiv Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

## The current state of the paraneoplastic neurological syndromes problem

Paraneoplastic syndromes (PS) are immune-mediated manifestations of a distant oncological process, which is a reaction of autoantibodies against antigens expressed by the tumor. These syndromes are divided into neurological, endocrine, hematological, and dermatological. PS can be diagnosed before or in parallel with tumor detection and often masquerade as neurological or psychiatric disorders. The review discusses the updated 2021 diagnostic criteria, which include revisions to diagnostic levels since 2004, as well as new classifications of antibodies based on the pathogenetic mechanisms of nerve cell damage and their frequency of detection in patients. The phenotypes of high-, medium-, and low-risk paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are highlighted, with a special emphasis on the clinical features of high-risk phenotypes. Particular attention is paid to limbic encephalitis, its clinical signs, specific antibodies, instrumental and laboratory studies, and associated oncological diseases. Encephalomyelitis and subacute cerebellar degeneration are also discussed, detailing pathological changes, key antibodies and neoplasia, emphasizing the need for differential diagnosis and immunosuppressive treatment. General features about opsoclonus myoclonus syndrome, its clinical manifestations and causes, as well as Lambert—Eaton myasthenic syndrome are provided, in particular, its association with small cell lung cancer is emphasized, and the features of diagnosis, differential diagnosis with myasthenia gravis and treatment are highlighted. Based on the updated diagnostic criteria, the data analysis will provide clinicians with guidelines for identifying specific phenotypes of PNS and associated antibodies, which are key to improving diagnostic processes and selecting an effective treatment strategy.

**Keywords:** paraneoplastic syndromes, diagnostic criteria, limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration, encephalomyelitis, opsoclonus-myoclonus.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Копчак ОО, Гриневич КО, Червиць ГК. Сучасний стан проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів. Український неврологічний журнал. 2024;1:5-11. doi: 10.30978/UNJ2024-1-5.

Копчак ОО, Hrynevych КО, Chervyts GK. (The current state of the paraneoplastic neurological syndromes problem). Ukrainian Neurological Journal. 2024;1:5-11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-5>. Ukrainian.