

Паранеопластичні неврологічні синдроми: огляд літератури та клінічний випадок мультифокальної краніальної нейропатії паранеопластичного генезу

М.М. Прокопів¹, А.В. Циганій¹, М.А. Серкова², О.О. Заріцький³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 7», Київ, Україна

Анотація. Проведено аналіз наукової літератури з використанням Інтернет-мережі, MEDLINE, PubMed, Medscape стосовно паранеопластичного неврологічного синдрому, акцентовано увагу на клінічних проявах класичних та атипичних його форм. Відмічено рекомендації Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies) щодо скринінгу пухлин при паранеопластичному неврологічному синдромі. Наведено клінічний випадок мультифокальної нейропатії черепних нервів як прояв паранеопластичного синдрому. Детально описано перебіг захворювання, клінічні симптоми, діагностичні заходи та лікувальну тактику. Показана необхідність у своєчасному проведенні детального обстеження і своєчасного початку лікування хворих у разі виникнення нейропатії черепних нервів невідомого генезу.

Ключові слова: мультифокальна нейропатія, черепні нерви, паранеопластичний неврологічний синдром.

Вступ

Паранеопластичні неврологічні синдроми (ПНС) зазвичай відмічаються у хворих на злоякісні пухлини і майже завжди передують їх діагностиці. Вважають, що причиною більшості ПНС є імунна відповідь на нейрональні білки, що експресуються пухлиною [1]. Недавні дослідження виявили антитіла проти клітинної поверхні або синаптичних білків, які, ймовірно, беруть безпосередню участь у розвитку лімбічного та інших типів енцефаліту. Найбільш яскравим прикладом є енцефаліт, пов'язаний з антитілами проти субодиниці NR1 глутаматного рецептора N-метил-D-аспартату [2]. На відміну від ПНС, пов'язаного з онкопептидами антитілами, енцефаліт, асоційований з антитілами проти клітинної поверхні нейронів або синаптичних антигенів, зазвичай реагує на імунотерапію.

Загальний огляд класичного ПНС

На сьогодні не існує специфічних неврологічних ознак будь-якого неврологічного синдрому, який можна було б клінічно визначати як паранеопластичний синдром. Однак усе ж таки деякі неврологічні синдроми визначені як «класичні» ПНС, їх асоціюють з раком легені, молочної залози, яєчника, лімфоною, навіть якщо онкопептидні антитіла є негативними. До «класичних» ПНС належать [3]:

- енцефаломієліт;
- лімбічний енцефаліт;
- підгостра дегенерація мозочка;
- опсоклонус–міоклонус;
- сенсорна нейронопатія;
- хронічна шлунково-кишкова псевдообструкція;
- міастенічний синдром Ламберта — Ітона (Lambert-Eaton myasthenic syndrome — LEMS);
- дерматоміозит.

Частота окремих ПНС нещодавно проаналізована консорціумом PNS Euronetwork, який включає 20 європейських центрів. Впродовж 2000–2008 рр. консорціум зібрав 979 пацієнтів із ПНС. Дослідження підтвердило значну поширеність «класичного» ПНС, хоча рутинні дослідження онкопептидних антитіл також ідентифікували інші синдроми як паранеопластичні. Загалом у 78% пацієнтів розвився «класичний» ПНС, де найпоширенішими були паранеопластична дегенерація мозочка (paraneoplastic cerebellar degeneration — PCD), сенсорна мононейропатія та лімбічний енцефаліт. LEMS і дерматоміозит, ймовірно, були недостатньо представлені, оскільки центри консорціуму частіше повідомляли про випадки онкопептидних антитіл [4]. Більшість ПНС, асоційованих із онкопептидними антитілами, зазвичай мають підгострий, агресивний клінічний перебіг, а потім стабілізуються. Рідше у пацієнтів може розвинути першорний варіант ПНС, який клінічно відрізняється від першого. Дослідження того ж консорціуму виявило 8 пацієнтів, у яких розвинулося два різних ПНС з часовим інтервалом між ними у 15 міс. Так, у 6 пацієнтів у першому випадку ПНС відмічали дрібноклітинний рак легені (small cell lung cancer — SCLC) й антитіла до Hu або CV2/CRMP-5. Поява другого ПНС у 4 пацієнтів була пов'язана з рецидивом уже наявного раку, в той час як у одного пацієнта виявили злоякісну пухлину нової локалізації [5].

Донедавна не проводили досліджень з достатнім рівнем доказів, які б свідчили про найкращі скринінгові тести для виявлення пухлини при ПНС. Щоб відповісти на це запитання, спеціальна група Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies — EFNS) нещодавно розробила низку правил передової практики щодо скринінгу пухлин при ПНС [6]. Комісія рекомендувала використовувати комп'ютерну томографію (КТ) для виявлення пухлин

грудної або черевної порожнини, мамографію для виявлення раку молочної залози та ультразвукове дослідження для виявлення тератом яєчника або пухлин яєчка у чоловіків.

Класичні паранеопластичні синдроми

Термін «класичний паранеопластичний синдром» застосовують до тих неврологічних синдромів, які часто асоціюються зі злоякісною пухлиною. Діагноз «класичного синдрому» повинен спонукати до дослідження прихованої пухлини незалежно від статусу антитіл. Обговорення того, які тести слід проводити для діагностики ймовірно прихованої пухлини або як часто слід повторювати тест, виходить за рамки цього дослідження [7]. Однак якщо під час дослідження буде виявлено пухлину, яка не є тією, яка зазвичай асоціюється з синдромом, комісія рекомендує продовжувати пошук іншої, більш типової пухлини. Якщо ПНС і «незвичайна» пухлина пов'язані з онконевральними антитілами, слід спробувати показати, що антиген також експресується в пухлині [8]. Комісія визначила кілька класичних синдромів за надійними критеріями, про які зазначено раніше. До них включали опсоклонус–міоклонус, LEMS та дерматоміозит. Для інших класичних паранеопластичних синдромів діагностичні критерії чітко не визначені або не використовувалися широко. Разом з тим, враховуючи попередні зусилля в цій сфері, запропоновані наступні критерії [1, 9] (таблиця):

Таблиця Оцінка наявності ПНС

| Показник | Бали |
|--|------|
| Клінічний рівень | |
| Фенотипи високого ризику | 3 |
| Фенотипи середнього ризику | 2 |
| Визначений фенотип епідеміологічно не пов'язаний з раком | 0 |
| Лабораторний рівень | |
| Антитіла високого ризику (>70% раку) | 3 |
| Антитіла середнього ризику (30–70%) | 2 |
| Антитіла з низьким ризиком (<30%) або негативні | 0 |
| Пухлина | |
| Виявлена, відповідає фенотипу та (за наявності) антитілам або не відповідає, але демонструється експресія антигену | 4 |
| Не виявлена (або не відповідає фенотипу), спостереження протягом <2 років | 1 |
| Не виявлена, подальше спостереження протягом ≥2 років | 0 |
| Діагностичний рівень | |
| Достовірно — ≥8 балів | |
| Імовірно — 6–7 балів | |
| Можливо — 4–5 балів | |
| Не ПНС — ≤3 балів | |

Енцефаломієліт

R.A. Henson та співавтори (1982) ввели термін «енцефаломієліт з карциномою» для визначення пацієнтів зі злоякісною пухлиною, у яких розвинулася клінічна дисфункція різних відділів центральної нервової системи. Результати подальших досліджень свідчать, що у цих пацієнтів також може відмічатися ураження периферичних нервів або мієнтеріального сплетення. Це дає змогу стверджувати, що термін «енцефаломієліт» не включає весь патологічний спектр синдрому [10]. Хоча терміни «енцефаломієлонеурит» або «енцефаломієлонеуропатія»

запропоновані пізніше, їх не використовували рутинно. Іншим обмеженням терміна «енцефаломієліт» є те, що він не дає інформації про основну клінічну картину пацієнта. Комісія рекомендувала використовувати термін «енцефаломієліт» для опису пацієнтів із відповідними клінічними порушеннями на багатьох рівнях нервової системи, включаючи дорсальні корінцеві ганглії або мієнтеріальне сплетення. Навіть у цій ситуації, за можливості, слід забезпечити ідентифікацію основної неврологічної дисфункції. Терміну «енцефаломієліт» слід уникати, якщо є виражені ознаки ураження лише одного рівня нервової системи. У таких пацієнтів розлад слід описувати відповідно до вогнищцевого синдрому, який найкраще відображає наявні клінічні ознаки та симптоми (наприклад енцефаліт стовбура головного мозку).

Основні клінічні синдроми, що спостерігають при енцефаломієліті

Лімбічний енцефаліт

На лімбічний енцефаліт клінічно вказують підгострий початок захворювання (від кількох днів до 12 тиж), ознаки ураження лімбічної системи (судоми, короткочасна втрата пам'яті, сплутаність свідомості та психіатричні розлади) [11]. Точний діагноз також повинен включати не лише нейропатологічні, а й нейрорадіологічні дані (магнітно-резонансна томографія (МРТ), однофотонна емісійна КТ, позитронно-емісійна томографія) ураження лімбічної системи. Докази запалення спинномозкової рідини виявляють у 80% випадків лімбічного енцефаліту, і їх можна використовувати для підтвердження клінічного діагнозу [12]. Наявність високих рівнів антитіл до потенціалзалежних калієвих каналів зазвичай може свідчити про діагноз ідіопатичного лімбічного енцефаліту, однак ці антитіла також виявляли у кількох пацієнтів із енцефалітом паранеопластичного походження, тому тест не слід використовувати для виключення паранеопластичної причини лімбічного енцефаліту [13].

Підгостра дегенерація мозочка

Для визначення «класичного» мозочкового синдрому необхідні наступні критерії: розвиток тяжкого мозочкового синдрому протягом <12 тиж без МРТ-доказів атрофії мозочка, крім тих, що очікуються відповідно до віку пацієнта [1, 9]. Ступінь тяжкості мозочкового синдрому повинен бути оцінений за шкалою Ренкіна і становити не менше 3 балів (симптоми значно заважають способу життя або перешкоджають повному самостійному існуванню пацієнта). Переважно ізольована атаксія ходи може виявлятися на I стадії синдрому, але для підгострої дегенерації мозочка необхідні клінічні ознаки дисфункції стовбура та півкуль мозочка. Разом з тим нерідкісними є ознаки залучення в процес структур поза межами мозочка, що не виключає діагнозу. Співпадіння з LEMS або позитивними антитілами VGCC типу P/Q, наявними у близько 40% пацієнтів із PCD та раком легені, додатково підтверджує паранеопластичне походження мозочкового синдрому [14].

Сенсорна нейронопатія

Термін «нейронопатія» введений для опису неврологічного синдрому, що характеризується первинним ураженням тіла нейрона. Діагноз класичної сенсорної нейронопатії слід розглядати за наявності всіх наступ-

них критеріїв: підгострий початок з виникненням інвалідації до 3 балів за шкалою Ренкіна на 12-й тиждень захворювання; початок з оніміння та болю; виражена асиметрія симптомів у дебюті; залучення верхніх кінцівок; втрата пропріоцептивної чутливості в уражених ділянках; зміни при електрофізіологічних дослідженнях, які показують помітне, але не обмежене, залучення сенсорних волокон з відсутніми сенсорними нервовими потенціалами дії принаймні в одному з досліджуваних нервів [15, 16].

Паранеопластична сенсорна нейронопатія не завжди є ізолюваним синдромом, і клінічне неврологічне чи параклінічне обстеження може продемонструвати легке ураження рухових нервів, периферичної вегетативної нервової системи або інших ділянок головного мозку (енцефаломієліт) [8, 17]. Однак комісія вважає за доцільне за наявності вищезазначених критеріїв переважного ураження периферичної сенсорної системи все ж використовувати діагноз «класичної» сенсорної нейронопатії.

Разом з тим відмічено, що у деяких пацієнтів типові для сенсорної нейронопатії чутливі розлади можуть поєднуватися з моторною слабкістю, яка спричинена залученням у процес мотонейронів переднього рогу спинного мозку або периферичних нервів [18–20]. Ці синдроми зазвичай виникають у зв'язку з SCLC і позитивними анти-Hu або CV2-антитілами. У цьому випадку якщо клінічне або електрофізіологічне обстеження передбачає залучення у процес дорсальних гангліїв, комісія рекомендує використовувати термін «сенсорна нейронопатія з моторним залученням», а не «сенсомоторна нейропатія», яка передбачає обмежене первинне пошкодження периферичних нервів.

Проведений нами аналіз літератури показав, що в наукових статтях рідко описують випадки ураження паранеопластичним синдромом периферичних нервів. Так, А.С. Martin та співавтори (2006) описують випадок хворого з мультиплексним паранеопластичним мононевритом при недрібноклітинній карциномі легені [21]. У 2008 р. описаний випадок хворої із стероїдчутливою паранеопластичною демієлінізуючою нейропатією та мієлопатією, асоційованою з карциномою молочної залози [22]. У 2011 р. описаний незвичайний випадок множинної гіпертрофії нервів, спричиненої паранеопластичним синдромом, що призвело до множинних мононейропатій [23].

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 56 років. Не працює.

Звернулася на консультативний прийом до КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» зі скаргами на двоїння у очах, порушення мови, поперхування при ковтанні.

Захворіла 3 міс тому, коли раптово виникло двоїння у очах. Тривалий час хворіє на артеріальну гіпертензію, системно приймає антигіпертензивні препарати. Інші хвороби, шкідливі звички та інтоксикації заперечує. Напередодні нічим не хворіла, почувалася здоровою.

Відразу після виникнення вищезазначених скарг звернулася до лікаря поліклініки за місцем проживання. Діагностовано нейропатію правого відвідного нерва. Проведено курс амбулаторного лікування в умовах денного стаціонару з застосуванням вітамінів групи В, антихолінергічних, судинних, антиоксидантних препаратів. Покращення стану не відмічено.

Через 1 міс з'явилося порушення мови та затруднення при ковтанні, у зв'язку з чим ургентно направлена на госпіталізацію до неврологічного відділення з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. Згідно виписки з історії хвороби, на момент поступлення у хворої виявлено ознаки ураження правого відвідного нерва та правобічний бульбарний синдром. Провідникових чутливих, рухових та координаторних розладів не виявлено.

МРТ головного мозку (24.08.2022 р.): МРТ-ознаки початкових проявів судинної енцефалопатії. Підозріла вогнищева ділянка у лівій половині гіпофіза, вірогідно обумовлена мікроаденомою. На момент обстеження даних на користь гострого порушення мозкового кровообігу не визначено.

Загальний та біохімічний аналізи крові (глюкоза, креатинін, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гама-глутамілтранспептидаза, загальний білок, холестерин, коагулограма, електроліти крові), загальний аналіз сечі (24.08.2022 р.): при нормальних показниках червоної крові відмічено помірний тромбоцитоз (420 тис./мм³), підвищену швидкість осідання еритроцитів (25 ммоль/л), гіперхолестеринемію (8,1 ммоль/л), решта показників в межах норми.

Електрокардіографія (24.08.2022 р.): ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень 80 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво, ознаки незначних дифузних змін міокарда метаболічного характеру, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Діагностична пункція субарахноїдального простору (30.08.2022 р.): росту мікрофлори не виявлено, ліквор безбарвний, прозорий; цитоз — 3 клітини на 1 мкл; еритроцити — 42 клітини на 1 мкл, незмінні; глюкоза — 3,6 ммоль/л; білок — 0,33 г/л; хлориди — 122 ммоль/л. Полімеразна ланцюгова реакція ліквору (30.08.2022 р.): герпес HSV1/2 без типування — негативний, герпес 6, 7 та 8 типів — негативний, цитомегаловірус — негативний, *Toxoplasma gondii* — негативний, Епштейн — Барр — негативний, *Borelia burgofendi* — негативний.

Полімеразна ланцюгова реакція на виявлення РНК SARS-CoV-2 (25.08.2022 р.): не виявлено.

Аналіз на ВІЛ-інфекцію (31.08.2022 р.): антитіла до ВІЛ 1/2 не виявлено.

Встановлено діагноз: «Ідіопатична мультифокальна краніальна нейропатія (ураження відвідного, язикоглоткового і під'язикового нервів), ймовірно паранеопластичного генезу (аденома гіпофіза). Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 3 (високий). Гіпертензивне серце. Серцева недостатність 0 стадії. Правобічний вузловий зоб. TI-RADS-3. Еутиреоз».

Виписана без суб'єктивних та об'єктивних змін стану.

На момент звернення до КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» загальний стан пацієнтки ближче до задовільного. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Набряки відсутні. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень 70 уд./хв, пульс ритмічний. Частота дихання 15/хв. Температура тіла 36,6 °С. Серцеві тони дещо приглушені, серцева діяльність ритмічна. Аускультативно над легенями дихання везикулярне, хрипи відсутні. Живіт м'який, симетричний, безболісний при пальпації, бере участь в акті дихання, перистальтика вислуховується. Печінка по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з двох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

Неврологічний статус. У свідомості (15 балів за шкалою коми Глазго), доступна продуктивному контакту, інструкції виконує правильно. Менінгеальні знаки відсутні. Ширина очних щілин $D \leq S$, зіниці рівномірні, фотореакції збережені. У стані спокою езотропія правого ока з обмеженням його рухів до зовні, диплопія при погляді вправо. Ністагму немає. Порушення функції трійчастого нерва немає. Обличчя симетричне у стані спокою та при мимічних рухах. Голос не змінений. Парез м'якого піднебіння справа з відсутніми глотковим та піднебінним рефлексами з цього боку. Легка дизартрія. При висуванні язика з рота девіація його вправо, атрофія м'язів язика праворуч без фібрилярних чи фасцикулярних посмикувань. Наявний симптом Марінеску — Радовичі з двох боків. Об'єм активних рухів у кінцівках не порушений. Сила в кінцівках достатня, тонус м'язів та рефлекси не змінені. Чутливих та координаторних порушень немає.

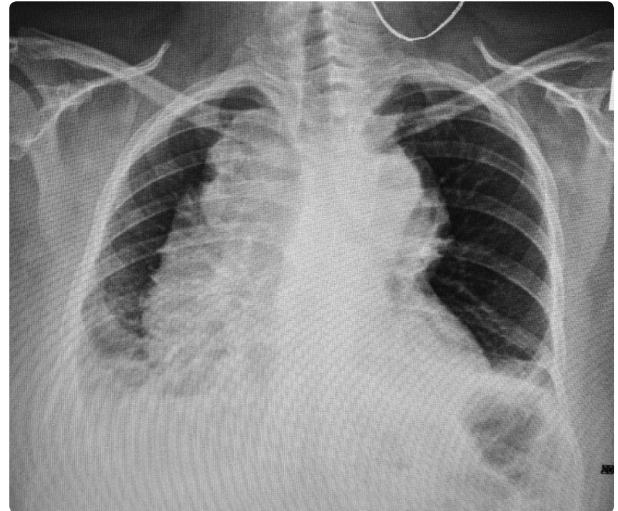
Таким чином, у неврологічному статусі виявлено симптоматику множинного ураження черепних нервів праворуч, а саме VI, IX, X та XII пар. Зазначимо, що хвора не відмічала змін у своєму стані впродовж останнього місяця. У неврологічному статусі (порівняно з попереднім оглядом невролога) виникла атрофія м'язів правої половини язика.

Проконсультована нейрохірургом, встановлено діагноз «Мікроаденома гіпофіза».

Однак виникнення зазначених клінічних розладів у пацієнтки жодним чином не можна пов'язати з цією патологією. Тому були всі підстави продовжити пошук новоутворення іншої локалізації з метою підтвердження паранеопластичного генезу даного мультифокального ураження черепних нервів. Передбачалося ураження легень чи молочної залози, а також органів малого таза. Заплановано проведення КТ органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, таза з внутрішньовенним контрастуванням, а також аналіз на антитіла до Hu і електронейроміографію.

КТ (28.09.2022 р.): неопластичний процес з наявністю багатовузлового васкуляризованого утворення в середостінні (із залученням верхньої порожнистої вени з порушенням кровотоку в ній, а також дуги аорти, плечоголового стовбура, правої верхньої легеневої артерії); вогнищеві зміни у правій молочної залозі (призначено консультацію мамолога); внутрішньогрудної, правобічної пахової та пахової лімфаденопатії. Можлива первинна локалізація процесу в правій молочної залозі або наявність синхронного процесу (у молочної залозі та середостінні) або вищезазначені зміни зумовлені лімфопроліферативним захворюванням. Набрякові зміни в м'яких тканинах пахової ділянки. Двобічний гідроторакс, більше виражений справа. Компресійні та гіпостатичні зміни в легенях, можливо в поєднанні з елементами запалення. Мінімальний гідроперикард. Для уточнення вогнищевих змін у щитоподібній залозі рекомендовано проведення ультразвукового дослідження. Дифузні зміни печінки. Вогнищева жирова інфільтрація в квадратній частці печінки. Стан після холецистектомії. Додаткова часточка селезінки. Дифузні зміни підшлункової залози. Доліхосигма. Дивертикулез низхідного та сигмоподібного відділів ободової кишки. Ентероколіт. Парапельвікальні кісти лівої нирки. При необхідності для уточнення структури матки та її придатків рекомендовано проведення ультразвукового дослідження. Результати КТ органів грудної клітки — на [рисунку](#).

Рисунок КТ органів грудної клітки пацієнтки К.



Направлена на консультацію до Національного інституту раку, де підтверджено наявність пухлини правої молочної залози та середостіння та призначено хіміотерапію. Після сеансів лікування відмічено зменшення розміру пухлини, однак неврологічний дефіцит утримувався.

Висновок

Мультифокальне (множинне) ураження черепних нервів може мати різні причини. Проводячи пошук етіологічного чинника, слід пам'ятати про можливе паранеопластичне походження захворювання і проводити скрупульозну діагностичну тактику. Вірогідно, ефективність лікування залежить від раннього виявлення пухлини і своєчасного початку лікування.

Список використаної літератури

- Graus F, Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 75(8): 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
- Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.*, 10(1): 63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- Graus F., Dalmau J. (2012) Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 25(6): 795–801. doi: 10.1097/WCO.0b013e328359da15.
- Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al.; PNS Euronetwork (2010) Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch. Neurol.*, 67(3): 330–335. doi: 10.1001/archneurol.2009.341.
- Ducray F., Graus F., Vighiani M.C. et al. (2010) Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 81(8): 937–939. doi: 10.1136/jnnp.2009.190199.
- Titulaer M.J., Sofiotti R., Dalmau J. et al.; European Federation of Neurological Societies (2011) Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 18(1): 19–e3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x.
- Posner J.B. (1995) Neurologic complications of cancer. Philadelphia, FA Davis Company, 353–384. doi.org/10.1002/ana.410390226.
- Graus F., Keime-Guibert F., Reñé R. et al. (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 124: 1138–1148. DOI: 10.1093/brain/124.6.1138.
- Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S. et al. (2021) Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 8(4): e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014.
- Henson R.A., Ulrich H. (1982) Part III. Paraneoplastic disorders. In: Henson R.A., Ulrich H., (Eds.) *Cancer and the nervous system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 311–451.

11. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 123 (Pt 7): 1481–1494. doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
12. Vincent A., Buckley C., Schott J.M. et al. (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127(Pt 3): 701–712. doi: 10.1093/brain/awh077.
13. Pozo-Rosich P., Clover L., Saiz A. et al. (2003) Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, 54: 530–533. DOI: 10.1002/ana.10713.
14. Mason W.P., Graus F., Lang B. et al. (1997) Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*, 120: 1279–1300. doi: 10.1093/brain/120.8.1279.
15. Horwich M.S., Cho L., Porro R.S. et al. (1977) Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann. Neurol.*, 2: 7–19.
16. Chalk C.H., Windebank A.J., Kimmel D.W. et al. (1992) The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 19: 346–351.
17. Binks S., Uy C., Honnorat J. et al. (2022) Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract. Neurol.*, 22: 19–31. doi: 10.1136/practneurol-2021-003073.
18. Graus F., Elkon K.B., Lloberes P. et al. (1987) Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. *Acta Neurol. Scand.*, 75(4): 249–252. doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb07928.x.
19. Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J. et al. (1998) Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve*, 21: 850–857.
20. Camdessanché J.P., Antoine J.C., Honnorat J. et al. (2002) Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*, 125: 166–175. doi: 10.1093/brain/awf006.
21. Martin A.C., Friedlander M., Kiernan M.C. (2006) Paraneoplastic mononeuritis multiplex in non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Neurosci.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2005.06.006>.
22. Rajabally Y.A., Qaddoura B., Abbott R.J. (2008) Steroid-responsive paraneoplastic demyelinating neuropathy and myelopathy associated with breast carcinoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, DOI: 10.1097/CND.0b013e31818e952b.
23. Leypoldt F., Friese M.A., Böhm J., Bäumer T. (2011) Multiple enlarged nerves on neurosonography: an unusual paraneoplastic case. *Muscle Nerve*, 43(5): 756–758. doi: 10.1002/mus.22010.

Paraneoplastic neurological syndromes: literature review and clinical case of multifocal cranial neuropathy of paraneoplastic origin

M.M. Prokopiv¹, A.V. Tsyhanii¹, M.A. Serkova², O.O. Zaritskyi³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²CNCE «Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

³CNCE «Kyiv City Clinical Hospital № 7», Kyiv, Ukraine

Abstract. A study of the scientific literature was conducted using the Internet, MEDLINE, PubMed, Medscape regarding paraneoplastic neurological syndrome, focusing on the clinical manifestations of its classical and atypical forms. The recommendations of the European Federation of Neurological Societies regarding tumor screening in paraneoplastic neurological syndrome are noted. A clinical case of multifocal neuropathy of cranial nerves as a manifestation of paraneoplastic syndrome is given. The course of the disease, clinical symptoms, diagnostic measures and treatment tactics are described in detail. The need for a timely detailed examination and timely initiation of treatment of patients in case of cranial nerve neuropathy of unknown origin is shown.

Key words: multifocal neuropathy, cranial nerves, paraneoplastic neurological syndrome.

Інформація про авторів:

Прокопів Марія Мирославівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Циганій Анастасія Володимирівна — лікар-інтерн кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Серкова Марина Анатоліївна — лікар-невролог поліклініки КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна.

Заріцький Олександр Олександрович — лікар-невролог КНП «Київська міська клінічна лікарня № 7», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Прокопів Марія Мирославівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Information about the authors:

Prokopiv Maria M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tsyhanii Anastasia V. — Intern Doctor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Serkova Marina A. — Neurologist of the polyclinic of the CNCE «Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine.

Zaritskyi Oleksandr O. — Neurologist of the CNCE «Kyiv City Clinical Hospital № 7», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Maria Prokopiv
01601, Kyiv, Taras Shevchenko Ave., 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 30.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 02.02.2023