

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ МОЗЖЕЧКОВАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Чеканова Е.О., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии РАН, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) — иммуноопосредованный быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, развивающийся в результате перекрестного иммунного ответа на обилие для опухоли и клеток мозжечка антигены. Своевременная диагностика и лечение ПМД способствует улучшению функционального статуса и выживаемости данных пациентов.

**Цель работы** — описание клинико-лабораторных и нейровизуализационных характеристик серии случаев пациентов с ПМД в сопоставлении с данными литературы.

**Материал и методы.** Обследованы 16 пациентов с ПМД (13 женщин, 3 мужчины). Проведены оценка клинической картины, МРТ головного мозга, лабораторные исследования крови и цереброспинальной жидкости, проанализированы данные онкопоиска и катамнез пациентов.

**Результаты.** Медиана возраста пациентов составила 55 лет, длительность заболевания — 8,5 мес. (от 4 до 16 мес.). У 12 пациентов ПМД являлась первым проявлением онкологического заболевания. Клиническая картина была представлена быстро прогрессирующей мозжечковой атаксией, часто в сочетании с глазодвигательными нарушениями, пирамидным и бульбарным синдромами, тремором рук и фокальной мышечной дистонией. Ассоциированная опухоль выявлена 13 больных (81%). Антинейрональные антитела обнаружены у 14 пациентов (88%): анти-Yo-1, антитела к амфифизиину, анти-Hu, анти-CV2 и анти-GAD. Легкие атрофические изменения мозжечка по данным МРТ обнаружены у 6 пациентов, в 2 случаях — атрофия одного из полушарий мозжечка.

**Заключение.** ПМД является редким инвалидизирующим, но потенциально курабельным заболеванием. Основу диагностики составляет анализ клинической картины заболевания и данных нейровизуализации, выявление антинейрональных антител и воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости, а также проведение тщательного онкопоиска.

**Ключевые слова:** паранеопластическая мозжечковая дегенерация; атаксия; опухоль; антинейрональные антитела; клиническая картина.

**Для цитирования:** Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Чеканова Е.О., Иллариошкин С.Н. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(4):43–53. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53

**Для корреспонденции:** Нужный Евгений Петрович, e-mail: enuzhny@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Краснов М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-5321-3451>

Москаленко А.Н., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Чеканова Е.О., <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

## PARANEOPLASTIC CEREBELLAR DEGENERATION

Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Chekanova E.O., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) is an immune-mediated and rapidly progressive cerebellar syndrome that develops as a result of a cross-immune response to the common antigens for the tumor and cerebellar cells. Timely diagnosis and treatment of PCD improves the functional status and survival of these patients.

**Objective.** To analyze the clinical, laboratory and neuroimaging characteristics of PCD case series in comparison with literature data.

**Material and methods.** 16 patients with PCD (13 women, 3 men) were examined. An assessment of the clinical presentation, brain MRI study, blood and cerebrospinal fluid laboratory tests were carried out, the data of cancer search and patients follow-up were analyzed.

**Results.** The median age of PCD patients was 55 years, the duration of the disease was 8.5 months (range 4 to 16 months). In 12 patients, PCD was the first manifestation of cancer. The clinical presentation was presented by rapidly progressive cerebellar ataxia, often in combination with oculomotor disturbances, pyramidal and bulbar syndrome, hand tremor and dystonia. An associated cancers were detected in 13 patients (81%). Antineuronal antibodies were found in 14 patients (88%): anti-Yo-1, antibodies to amphiphysin, anti-Hu, anti-CV2 and anti-GAD. Mild atrophic changes of the cerebellum were found in 6 patients, and in 2 cases cerebellar hemiatrophy was observed.

**Conclusion.** PCD is a rare disabling but potentially curable disease. The basis of diagnosis is the analysis of the clinical presentation and neuroimaging data, the detection of antineuronal antibodies and inflammatory changes in the cerebrospinal fluid, as well as a thorough cancer search.

**К е y w o r d s :** paraneoplastic cerebellar degeneration; ataxia; neoplasm; anti-neuronal antibodies; clinical presentation.

**For citation:** Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Chekanova E.O., Illarioshkin S.N. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2023;28(4):43–53. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53

**For correspondence:** Nuzhnyi Evgenii P., e-mail: enuzhny@mail.ru

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study was done without sponsorship.

**Information about authors**

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Krasnov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5321-3451>

Moskalenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Chekanova E.O., <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Illarioshkin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 23.05.2023

Accepted 22.06.2023

**Сокращения:** 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза; АТ — антитела; МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого; нРИФ — непрямая реакция иммунофлуоресценции; ПМД — паранеопластическая мозжечковая дегенерация; ПНС — паранеопластический неврологический синдром; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; РМЖ — рак молочной железы; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; В-ХЛЛ — хронический В-клеточный лимфолейкоз; GAD — glutamic acid decarboxylase (декарбоксилаза глутаминовой кислоты); MRS — modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина); SARA — scale for the assessment and rating of ataxia (шкала для обследования и оценки атаксии).

**Введение.** Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) — гетерогенная группа иммуноопосредованных неврологических расстройств, развивающихся в результате перекрестного иммунного ответа на общие для опухоли и нервной системы антигены [1]. Одним из классических и наиболее распространенных ПНС является паранеопластическая (подострая) мозжечковая дегенерация (ПМД), которая в новых критериях диагностики паранеопластических неврологических синдромов [2] обозначена как «быстро прогрессирующий мозжечковый синдром».

Предполагаемый патогенез ПМД — иммунная перекрестная реакция между антигенами опухолевых клеток и нейронов мозжечка. Наиболее часто с ПМД ассоциированы рак молочной железы (РМЖ), опухоли яичников, мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) и лимфома Ходжкина. При ПМД описаны более 30 антинейрональных антител (АТ), среди которых наиболее часто встречаются антитела к Yo-1 (РСА-1) [3].

Актуальность изучения ПМД связана со значительной инвалидизацией данных пациентов, потенциальной курабельностью и относительно благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и лечении основного онкологического заболевания.

В ряде случаев ПМД является первым проявлением опухолевого процесса, и неврологи должны иметь настороженность при дифференциальной диагностике подостро развившихся мозжечковых атаксий. Кроме того, ранее начало иммуносупрессивной терапии может обеспечить меньшую инвалидизацию и улучшить функциональный статус пациентов. До настоящего времени в отечественной литературе описания случаев ПМД представлены единичными наблюдениями [4–7].

**Цель исследования** — анализ клинических, лабораторных, нейровизуализационных характеристик пациентов с ПМД.

**Материал и методы.** В исследование были включены 16 пациентов с верифицированным диагнозом «возможный, вероятный или достоверный ПНС» с фенотипом ПМД. Данное исследование проводилось с 2016 по 2023 г. Всем пациентам проведено подробное неврологическое обследование с оценкой по шкале для обследования и оценки атаксии (Scale for the assessment and rating of ataxia, SARA), для оценки степени ограничения жизнедеятельности использовалась модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin scale, MRS). Выполнена МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2 FLAIR, ДВИ), в 10 случаях — с введением гадолиний-содержащего контрастного вещества. Лабораторные исследования включали стандартные анализы крови и мочи, анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (цитоз, белок, глюкоза, олигоклональный синтез IgG, антитела к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD)), исследование крови на антитела к внутриклеточным нейрональным антигенам (лайн-блот: анти-Hu, -Yo-1, -CV2, -Ma2, -Ri, -амфифизин), антинейрональные антитела методом непрямой иммунофлуоресценции (нРИФ), анти-GAD. Пациентам был проведен стандартный онкопоиск (УЗИ щитовидной железы, молочных желез, органов мошонки, органов брюшной полости и малого таза, КТ органов грудной клетки, маммография, фиброгастроуденоскопия и колоноскопия), 8 пациентам — позитронно-эмиссионная

томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ ПЭТ-КТ). При обнаружении новообразования проводилась биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, консультация и наблюдение онколога.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты.** В соответствии с диагностическими критериями ПНС [2] было выявлено 16 пациентов с ПМД: возможный ПНС — 1, вероятный — 5, достоверный — 10 пациентов (табл. 1). Среди пациентов преобладали женщины — 13 пациенток (81%). Медиана возраста составила 55 лет (от 29 до 69 лет), длительность заболевания по данным анамнеза — 8,5 мес. (от 4 до 16 мес.).

У 12 пациентов ПМД являлась первым проявлением основного онкологического заболевания, во всех этих случаях стандартный онкопоиск, а затем и направление на 18F-ФДГ ПЭТ-КТ инициировали неврологи, основываясь на клинической картине, выявленных антинейрональных антителах и данных анализа ЦСЖ. Медиана времени от дебюта ПМД до обнаружения опухоли у данных пациентов составила 9,4 мес. (от 3 до 22 мес.).

Клиническая картина у всех пациентов была представлена острой или подострой мозжечковой атаксией (преимущественно статико-локомоторной) с быстрым темпом прогрессирования и значительной инвалидизацией: SARA — 21,75/40 баллов (от 12 до 30,5 балла), MRS — 3–4 балла (табл. 1). Пятеро пациентов передвигались самостоятельно, семь — с поддержкой, четверо — в кресле-каталке. Частыми проявлениями также были глазодвигательные нарушения — 69% (вертикальный и горизонтальный нистагм, нарушения саккад и плавных следящих движений глаз, офтальмопарез), а также пирамидный и бульбарный синдром (по 56%), что может свидетельствовать о вовлечении в аутоиммунный процесс ствола головного мозга (в рамках стволового энцефалита). У половины пациентов выявлялся постурально-кинестический тремор рук и различные формы дистонии (цервикальная, блефароспазм, дистония в конечностях, дистонический тремор рук). Чувствительные расстройства были представлены полиневропатическим синдромом (четверо пациентов), подтвержденным стимуляционной электронейромиографией (сенсорная аксональная полиневропатия), по одному случаю — гемигипестезия и проводниковые расстройства чувствительности спинального уровня (без очаговых изменений в головном и спинном мозге при нейровизуализации). Когнитивные нарушения у шести пациентов по тяжести соответствовали умеренным (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — менее 26 баллов при отсутствии признаков деменции) и включали в себя преимущественно нарушения памяти и управляющих функций. Тазовые расстройства (трое больных) включали констипацию, гиперактивный мочевого пузыря и импотенцию.

Злокачественное новообразование удалось верифицировать у 13 больных (81%). Среди женщин

наиболее распространенными ассоциированными опухолями были опухоли яичников (аденокарцинома, серозная карцинома, злокачественная гранулезозклеточная опухоль,  $n = 5$ ) и РМЖ ( $n = 3$ ), среди мужчин — МКРЛ ( $n = 2$ ). В единичных случаях верифицированы рак щитовидной железы, болезнь Кастлемана и В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ). У трех пациентов без верифицированного новообразования по результатам 18F-ФДГ ПЭТ-КТ выявлены очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата: у мужчины 40 лет (пациент #3) — объемное образование кожи спины (результаты биопсии неизвестны); у женщины 55 лет (пациентка #9) — образование в щитовидной железе (по данным цитологического исследования пунктата — «подозрение на фолликулярное новообразование»). У пациентки #15 выявлен гиперметаболизм в паракавалных лимфоузлах и серозометра, однако от проведения раздельного диагностического выскабливания больная отказалась.

Высокие титры антинейрональных антител в крови обнаружены у 14 больных (88%): анти-Yo-1 (9 пациентов), АТ к амфифизину (2 пациента), анти-Ну, анти-CV2, анти-GAD — по 1 пациенту (табл. 1). У пациентки #16 с раком щитовидной железы методом нРИФ в крови были выявлены антитела, связывающиеся с клетками Пуркинье мозжечка (другие антинейрональные антитела не обнаружены).

У семи пациентов проведен анализ ЦСЖ, интрацеллюлярный синтез олигоклонального IgG (2-й тип) выявлен у двух из них. Также у двух пациентов был выявлен незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, у всех больных белок в ЦСЖ был в норме.

Негрубые атрофические изменения мозжечка (преимущественно червя) были обнаружены у шести пациентов, в двух случаях — атрофия одного из полушарий мозжечка (рис. 1). У пациента #10 с раком легкого и АТ к CV2 выявлялось преходящее повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2 FLAIR от головок хвостатых ядер (рис. 2). При введении контрастного вещества 10 пациентам ни в одном случае накопления последнего выявлено не было.

Главным методом терапии ПМД было лечение основного онкологического заболевания (резекция опухоли, химиотерапия, лучевая терапия, табл. 1), семи пациентам проведено лечение глюкокортикоидами (пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3–5 грамм — 5 пациентов, пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 8–12 мес. — 2 пациента), по одному случаю — плазмаферез, инфузии циклофосфамида 800 мг 1 раз в месяц — 6 мес. Известен катамнез 10 пациентов (от 4 до 42 мес.): уменьшение выраженности атаксии ( $n = 2$ ), стабилизация состояния ( $n = 4$ ), прогрессирование симптоматики на фоне лечения ( $n = 3$ ), смерть от основного заболевания ( $n = 1$ ).

Клинический случай пациентки #1 с ПМД и редким лимфопролиферативным заболеванием — болезнью Кастлемана — был опубликован ранее [8]. Ниже представлено описание случая, демонстрирующего преимущества 18F-ФДГ ПЭТ-КТ при проведении

Таблица 1

Характеристика пациентов с паранеопластической мозжечковой дегенерацией

Пациент	Возраст, пол	Длительность ПМД, мес.	ПМД в дебюте	Опухоль	Ангитела	SARA/MRS	МРТ (атрофия мозжечка) + (гемипатрофия)	Анализ ЦСЖ	Иммунотерапия ПМД	Лечение опухоли	Улучшение	Катамнез
#1	29, Ж	12	+	Болезнь Кастлемана	–	30,5/4	–	Тип 2	ГКС в/в	Резекция	–	42 мес., стабилизация
#2	45, Ж	7	+	РМЖ	Уо-1	28/4	–	Н/д	–	Резекция, ХТ	+	27 мес., улучшение
#3	39, М	11	+	Н/д	АМРН	15,5/3	+	Норма	ГКС в/в	–	+/-	14 мес., улучшение после ГКС, затем прогрессирование
#4	54, Ж	9	+	Рак яичников	Уо-1	18/3	–	Н/д	–	Резекция, ХТ	+	18 мес., стабилизация
#5	52, Ж	9	+	РМЖ	Уо-1	28/4	–	Н/д	–	–	–	Смерть через 13 мес. после дебюта, диагноз при аутопсии
#6	69, Ж	6	–	ХЛЛ	GAD	23/3	–	Н/д	–	ХТ	Н/д	Н/д
#7	62, М	4	+	МКРЛ	Hu	24/4	–	Н/д	–	Резекция	Н/д	Н/д
#8	68, Ж	15	+	РМЖ	АМРН	22/4	–	Н/д	–	Н/д	Н/д	Н/д
#9	55, Ж	6	+	Н/д	Уо-1	12/3	–	Тип 1	ГКС в/в	–	+	4 мес., стабилизация
#10	56, М	16	+	МКРЛ	CV2	21,5/3	–	Тип 2, цитоз 44/3	ГКС в/в	Н/д	+	20 мес., улучшение после ГКС
#11	53, Ж	5	+	ГКОЯ	Уо-1	27,5/4	–	Н/д	Плазмаферез	Резекция	+	Н/д
#12	57, Ж	5	–	Рак яичников	Уо-1	23/3	+	Н/д	ГКС <i>per os</i>	Резекция	–	6 мес., стабилизация
#13	59, Ж	8	+	Рак яичников	Уо-1	18/3	+	Н/д	–	Резекция, ХТ	+	Н/д
#14	37, Ж	8	–	Рак яичников	Уо-1	21,5/3	+	Цитоз 18/3	ГКС в/в, циклофосфамид	Резекция, ХТ	+/-	10 мес., незначительное улучшение, стабилизация, затем прогрессирование
#15	66, Ж	11	+	Н/д	Уо-1	18/3	+	Норма	ГКС <i>per os</i>	–	+/-	10 мес., кратковременное улучшение, затем прогрессирование
#16	67, Ж	14	–	РЦЖ	Свечение клеток Пуркинье (нРИФ)	13/3	–	Норма	–	Резекция	Н/д	Н/д

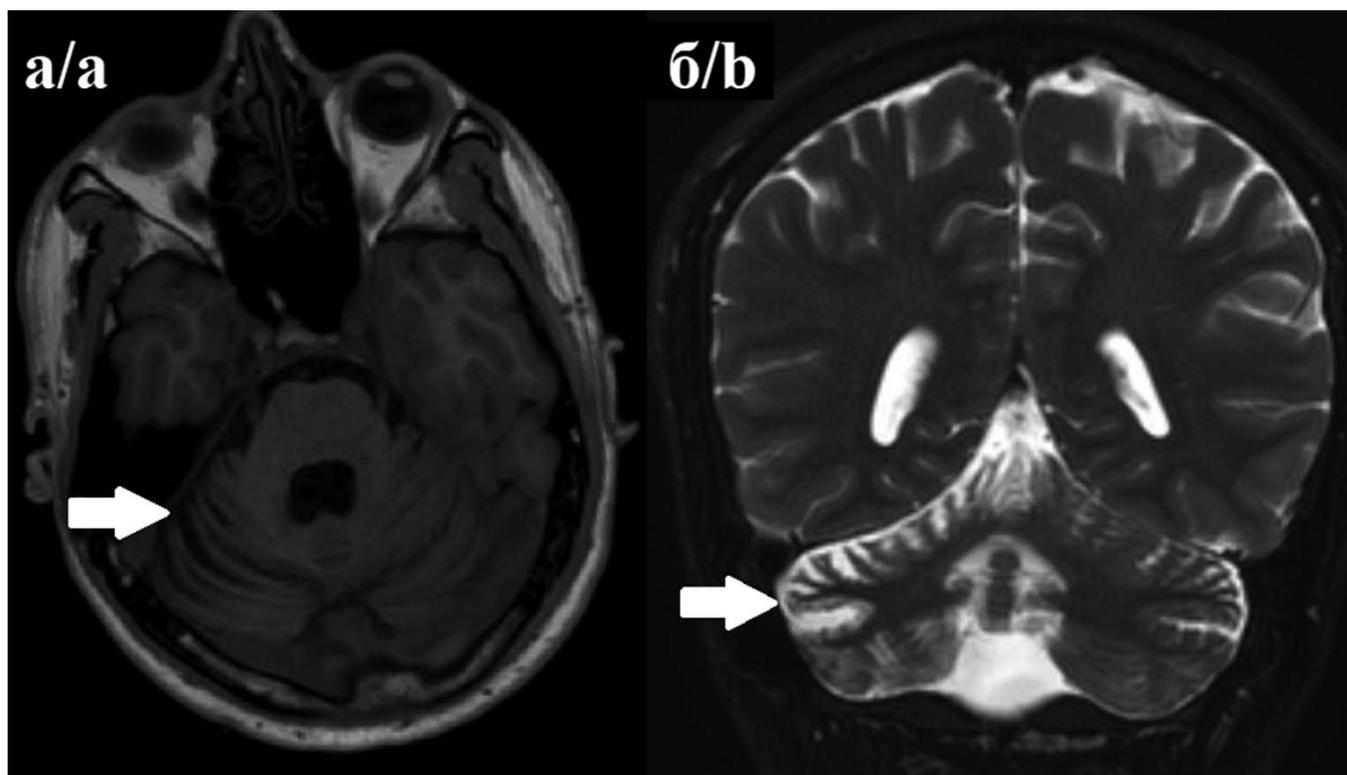
Примечание: ГКОЯ — гранулезоклеточная опухоль яичников; ГКС — глюкокортикостероиды; МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого; Н/д — нет данных; нРИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции; ПМД — паранеопластическая мозжечковая дегенерация; РМЖ — рак молочной железы; РЦЖ — рак щитовидной железы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ХТ — химиотерапия; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; MRS — модифицированная шкала Рэнкина; SARA — шкала для обследования и оценки атаксии.

Table 1

Characteristics of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration

Patient	Age, sex	PCD duration, months	PCD as a debut	Cancer	Antibodies	SARA/MRS	MRI (cerebellar atrophy)	CSF analysis	PCD immunotherapy	Cancer treatment	Improvement	Catamnesis
#1	29, F	12	+	Castleman disease	-	30.5/4	+(hemiatrophy)	Type 2	Steroids IV	Resection	-	42 months, stabilization
#2	45, F	7	+	Breast cancer	Yo-1	28/4	-	N/a	-	Resection, CT	+	27 months, improvement
#3	39, M	11	+	N/a	AMPH	15.5/3	+	Normal	Steroids IV	-	+/-	14 months, improvement after steroids, then progression
#4	54, F	9	+	Ovarian cancer	Yo-1	18/3	-	N/a	-	Resection, CT	+	18 months, stabilization
#5	52, F	9	+	Breast cancer	Yo-1	28/4	-	N/a	-	-	-	Death after 13 months after debut, diagnosis at autopsy
#6	69, F	6	-	CLL	GAD	23/3	-	N/a	-	CT	N/a	N/a
#7	62, M	4	+	SCLC	Hu	24/4	-	N/a	-	Resection	N/a	N/a
#8	68, F	15	+	Breast cancer	AMPH	22/4	-	N/a	-	N/a	N/a	N/a
#9	55, F	6	+	N/a	Yo-1	12/3	-	Normal	Steroids IV	-	+	4 months, stabilization
#10	56, M	16	+	SCLC	CV2	21.5/3	-	Type 2, cytosin 44/3	Steroids IV	N/a	+	20 months, improvement after steroids
#11	53, F	5	+	OGCT	Yo-1	27.5/4	-	N/a	Plasmapheresis	Resection	+	N/a
#12	57, F	5	-	Ovarian cancer	Yo-1	23/3	+	N/a	Steroids <i>per os</i>	Resection	+	6 months, stabilization
#13	59, F	8	+	Ovarian cancer	Yo-1	18/3	+	N/a	-	Resection, CT	+	N/a
#14	37, F	8	-	Ovarian cancer	Yo-1	21.5/3	+	Cytosin 18/3	Steroids IV, cyclophosphamide	Resection, CT	+	10 months, slight improvement and stabilization, then progression
#15	66, F	11	+	N/a	Yo-1	18/3	+(hemiatrophy)	Normal	Steroids <i>per os</i>	-	+/-	10 months, slight improvement, then progression
#16	67, F	14	-	Tyroid cancer	Purkinje cells immunofluorescence	13/3	-	Normal	-	Resection	N/a	N/a

Notes: OGCT — ovarian granulosa cell tumor; GCS — glucocorticosteroids; SCLC — small cell lung cancer; N/a — not available; iRIF — indirect immunofluorescence reaction; PCD — paraneoplastic cerebellar degeneration; CLL — chronic lymphocytic leukemia; CT — chemotherapy; CSF — cerebrospinal fluid; MRS — modified Rankin scale; SARA — scale for the assessment and rating of ataxia.



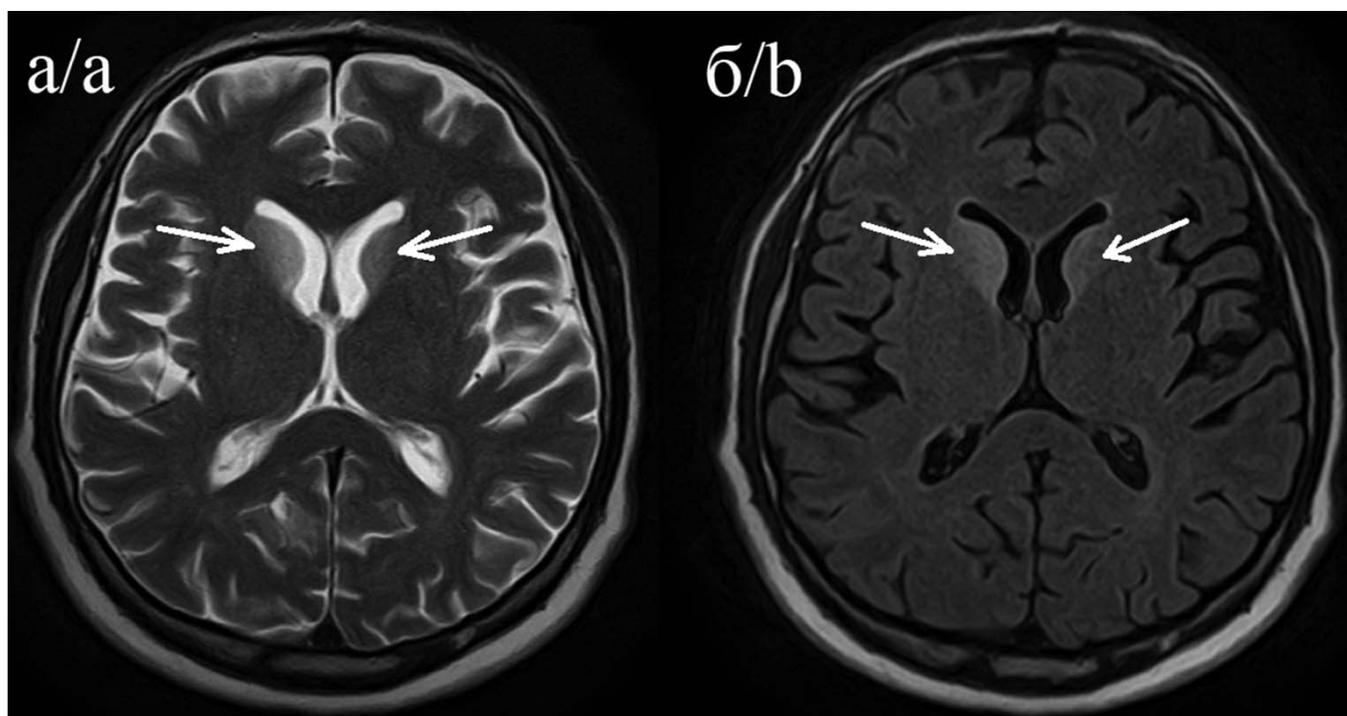
**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки #15 (а — T2-FLAIR, аксиальный срез; б — T2-ВИ, коронарный срез): атрофия правого полушария мозжечка

**Fig. 1.** Brain MRI study of the patient #15 (a — T2-FLAIR, axial image; b — T2-WI, coronal image): cerebellar hemisphere atrophy

онкопоиска и положительный эффект от лечения онкологического заболевания (химиотерапия).

Пациентка #2, 45 лет. В течение 7 мес. отмечала прогрессирование шаткости при ходьбе

до невозможности самостоятельного передвижения и сидения без опоры, дискоординации и дрожания рук, выраженной дизартрии и двоения. На момент осмотра передвигается в кресле-каталке, выявлены



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациента #10, аксиальные срезы: гиперинтенсивность головок хвостатых ядер (а — T2-ВИ; б — T2-FLAIR)

**Fig. 2.** Brain MRI study of the patient #10, axial images: hyperintense lesions in the caudate nuclei heads (a — T2-WI; b — T2-FLAIR)

Таблица 2

**Диагностические критерии паранеопластических неврологических синдромов [2]**

Характеристика	Баллы
<b>Клинический фенотип</b>	
Фенотип высокого риска	3
Фенотип среднего риска	2
Определенный фенотип, обычно не ассоциированный с онкологией согласно эпидемиологическим данным	0
<b>Лабораторная оценка</b>	
Антитела высокого риска	3
Антитела среднего риска	2
Антитела низкого риска или не обнаружено	0
<b>Онкологический скрининг</b>	
Новообразование выявлено, соответствует фенотипу и АТ (если обнаружено) или не соответствует, но подтверждена экспрессия антигена опухоли	4
Новообразование не выявлено или не соответствует фенотипу, но проспективное наблюдение < 2 лет	1
Новообразование не выявлено и проспективное наблюдение ≥ 2 лет	0
Достоверный ПНС: ≥ 8 баллов Вероятный ПНС: 6–7 баллов Возможный ПНС: 4–5 баллов Не ПНС: ≤ 3 баллов	

Table 2

**Diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes [2]**

Characteristics	Points
<b>Clinical phenotype</b>	
High-risk phenotypes	3
Intermediate-risk phenotypes	2
Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer	0
<b>Laboratory assessment</b>	
High-risk antibody	3
Intermediate risk antibody	2
Lower risk antibody or negative	0
<b>Cancer</b>	
Found, consistent with phenotype and (if present) antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated	4
Not found (or not consistent) but follow-up < 2 years	1
Not found and follow-up ≥ 2 years	0
Definite PNS: ≥ 8 points Probable PNS: 6–7 points Possible PNS: 4–5 points Non-PNS: ≤ 3 points	

глазодвигательные нарушения (движения глазных яблок ограничены во все стороны (больше по горизонтали), прерывистые медленные следящие движения глаз, дисметрия саккад), взор-индуцированный нистагм при взгляде в стороны и вверх, умеренная дизартрия (скандирование), эпизодическая дисфагия, низкий глоточный рефлекс, легкий трипарез со снижением силы в проксимальных отделах правой руки и ног, тремор покоя в пальцах правой кисти, постуральный тремор кистей, D > S, высокие коленные и ахилловы рефлексы D > S, выраженная статико-локомоторная и динамическая атаксия с титубацией туловища и головы (SARA 28 баллов, MRS 4 балла).

МРТ головного мозга — без патологии. В крови обнаружены антитела к Yo-1 (3+), от проведения люмбальной пункции пациентка отказалась. Стандартный онкопоиск (УЗИ молочных желез, маммография, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) новообразования не обнаружил. При 18F-ФДГ ПЭТ-КТ выявлен очаг низкой гликолитической активности в подмышечном лимфоузле слева (вероятнее всего, реактивного характера), очаговое изометаболическое уплотнение 4 × 6 мм в левой молочной железе (вероятнее всего, доброкачественного характера). Проведена биопсия данных образований, верифицирован инвазивный рак молочной железы, HER2-позитивный, Ki-67 19%, иммуногистохимических признаков метастатического поражения лимфоузла не выявлено. Установлен диагноз: «инвазивный неспецифированный рак молочной железы, сT1N0M0». Проведена неoadъювантная химиотерапия (трастузумаб, пертузумаб, доцетаксел, карбоплатин). В неврологическом статусе отмечена отчетливая положительная динамика: регрессировал тремор, уменьшились глазодвигательные нарушения, стала передвигаться самостоятельно без опоры (SARA 19 баллов, MRS 2 балла), достигнута ремиссия по онкологическому заболеванию.

**Обсуждение.** В 2021 г. международной группой экспертов по ПНС опубликованы усовершенствованные диагностические критерии, согласно которым выделяют возможный, вероятный и достоверный ПНС [2]. Диагноз устанавливается в соответствии с суммой набранных баллов по трем параметрам (табл. 2):

- 1) клиническая картина (соответствие клинического фенотипа высокому, промежуточному или низкому риску ассоциации с онкологией);
- 2) антинейрональные антитела (АТ) (соответствие обнаруженного АТ высокому, промежуточному или низкому риску ассоциации с онкологией);
- 3) выявленная опухоль (соответствие новообразования клиническому фенотипу и обнаруженным АТ).

Согласно данным критериям ПМД быстро прогрессирующий мозжечковый синдром является фенотипом высокого риска ПНС. В нашем исследовании наблюдались пациенты с возможным, вероятным и достоверным ПНС с фенотипом ПМД.

Ядром клинической картины ПМД является подострое развитие мозжечковой атаксии, в некоторых случаях — системного головокружения, осциллопии, которые прогрессируют до выраженной преимущественно статико-локомоторной атаксии в течение нескольких дней или недель [9]. Обычно неврологические проявления стабилизируются через несколько месяцев, при этом 90% пациентов вынуждены использовать инвалидное кресло и требуют постороннего ухода [10]. У части пациентов наблюдается продромальная фаза в течение нескольких дней-недель в виде лихорадки, головных болей, тошноты и рвоты. Примерно в половине случаев могут наблюдаться пирамидный синдром, нейросенсорная тугоухость, экстрапирамидная симптоматика

(дистония, тремор), сенсорная полиневропатия и когнитивные нарушения [11], что свидетельствует о поражении не только мозжечка, но и ствола мозга, больших полушарий (базальные ядра, структуры лимбической системы), периферической нервной системы и др. В нашей выборке пирамидный и бульбарный синдромы выявлялись у более чем половины больных, что соответствует другим аналогичным исследованиям [1, 12]. Когнитивные нарушения выявляются примерно у 20% пациентов с ПМД и анти-Yo-1 [12], что сопоставимо с нашими данными.

При ПМД антинейрональные АТ обнаруживают в 60–80% случаев [13, 14], в нашей выборке — у 88% пациентов. В зависимости от расположения антигенной мишени ПНС делятся на 2 основные группы: (1) ПНС, ассоциированные с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo-1, Ri, Ma2, CV2, амфифизин, GAD) и к антигенам, экспрессируемым на мембранах нейронов (NMDAR, VGCC, LGI1, mGluR1-2 и др.) [15]. Подробные сведения о данных антителах и патогенезе иммунного ответа при ПМД представлены в обзоре [3, 16].

Среди всех антинейрональных АТ, встречающихся при ПМД, наиболее распространенным является анти-Yo-1 (в нашей выборке — у 56% больных). В подавляющем числе случаев данные антитела выявляются у женщин с ПМД и опухолями яичников или РМЖ, в то время как у мужчин анти-Yo-1-синдром регистрируется значительно реже [17]. Анти-Hu также является частым АТ, выявляемым у пациентов с ПМД, однако анти-Hu ПМД чаще развивается не изолированно, а в составе паранеопластического энцефаломиелита (в отличие от нашего пациента #7 с МКРЛ). Анти-Ri АТ нередко ассоциируются с ПМД [18], при этом мозжечковая симптоматика у Hu- и Ri-серопозитивных пациентов может сочетаться с опсоклонусом и ларингеальными спазмами [15].

ПНС, ассоциированные с анти-CV2 АТ, чаще представлены энцефаломиелитом, ПМД, хореей, оптическим невритом и сенсорной полиневропатией, при этом ассоциированные новообразования — рак легкого, тимомы, гинекологические опухоли [19]. В нашей выборке у пациента #10 с МКРЛ и анти-CV2 АТ по данным МРТ была выявлена гиперинтенсивность головок хвостатых ядер, что можно расценить как аутоиммунный (стриарный) энцефалит, протекавший, однако, без развития хорей и других экстрапирамидных нарушений. Антитела к амфифизину наиболее часто выявляются у пациентов с РМЖ и МКРЛ, а вероятность обнаружения опухоли при наличии АТ к амфифизину достигает 80% [20]. Классическими проявлениями ПНС с АТ к амфифизину являются атаксия, синдром ригидного человека, миелопатия, сенсорная полиневропатия/ганглионопатия [16]. В нашей выборке у пациента #3 с неоднократно выявляемыми АТ к амфифизину и неverifiedируемой опухолью атаксия сочеталась с пирамидным и бульбарным синдромом и негрубыми тазовыми расстройствами без напряжения аксиальной мускулатуры и сенсорных расстройств. У пациентки #8

с РМЖ и высоким титром АТ к амфифизину помимо атаксии, бульбарного и пирамидного синдромов отмечались признаки миелопатии в виде проводниковых расстройств чувствительности (без очаговых изменений спинного мозга при нейровизуализации).

Развитие анти-GAD-ассоциированной мозжечковой атаксии чаще не связано с онкологическим процессом, однако у некоторых пациентов (менее 15%) с раком легких, тимуса, молочной железы или нейроэндокринными опухолями имеет место паранеопластический генез заболевания [18, 21]. В нашей серии наблюдений АТ к GAD выявлены у пациентки #6, наблюдавшейся диагнозом «хронический В-клеточный лимфолейкоз» (В-ХЛЛ). В литературе описано всего несколько случаев ПНС, ассоциированных с В-ХЛЛ: сочетание гломерулосклероза, паранеопластического буллезного пемфигоида с паранеопластическим энцефалитом у мужчины, страдающего В-ХЛЛ (антинейрональные АТ не идентифицированы) [22], паранеопластический лимбический энцефалит с атаксией у 77-летнего пациента с В-ХЛЛ [23], синдром ригидного человека с АТ к глициновым рецепторам у пациента 66 лет с В-ХЛЛ [24]. Случаи развития ПМД, ассоциированной с ХЛЛ, или выявления АТ к GAD у пациентов с верифицированным диагнозом ХЛЛ ранее не публиковались. Пациентка #6 от проведения люмбальной пункции отказалась и была направлена на дальнейшее лечение к гематологам, по критериям диагностики ПНС [2] ей был установлен диагноз «возможный ПНС».

Учитывая возможное сочетание сразу нескольких антинейрональных АТ, при диагностике ПМД обычно используются панели тестов — к внутриклеточным антигенам, мембранным и синаптическим белкам. Интерпретация результатов включает оценку титра выявленных АТ, который в случае паранеопластического генеза неврологического расстройства должен быть достаточно высоким. Низкие титры некоторых антинейрональных АТ, например анти-Hu, могут появляться у онкологических пациентов без ПНС, а продукция анти-GAD в низких титрах обнаруживается у 1% здоровых людей [18].

При подозрении на ПМД целесообразно незамедлительно проводить онкопоиск. Наиболее часто с ПМД ассоциированы опухоли яичников, РМЖ, МКРЛ, рак яичка, тимомы и лимфома Ходжкина [3, 14, 17], что соответствует нашим данным. Описаны и другие более редкие ассоциации ПМД — с мелкоклеточным раком легкого, неходжкинскими лимфомами, раком предстательной железы, мочевого пузыря, желудка, мезотелиомой и др. [3]. Случаи сочетания ПМД и болезни Кастлемана были описаны ранее в единичных публикациях [25, 26]. Рак щитовидной железы является редкой ассоциированной опухолью при ПМД [27, 28]. У нашей пациентки #16 с раком щитовидной железы не были выявлены конкретные антинейрональные АТ, однако исследование антинейрональных АТ методом нРИФ позволило выявить их повышенный суммарный титр в крови (1:16) со свечением клеток Пуркинье, что

свидетельствует о текущем аутоиммунном ответе против антигенов данных клеток.

Скрининг опухоли при серонегативной ПМД должен заключаться в поисках наиболее вероятной ассоциированной опухоли с учетом пола, возраста, клинической картины, наличия факторов риска (например, курение, производственные вредности и др.). Если первичное обследование не выявило патологических изменений, рекомендовано проведение ПЭТ-КТ всего тела, особенно у пациентов пожилого возраста. У серопозитивных пациентов с ПМД при отрицательных результатах онкопоиска через 3–6 мес. рекомендуется выполнить повторную онкодиагностику с последующим регулярным скринингом каждые 6 мес. в течение 4 лет. Особенные трудности представляют пациенты с серонегативной подострой атаксией, у которых при проведении онкопоиска ассоциированная опухоль не выявляется. В таких случаях необходимо регулярное проведение обследований (в том числе ПЭТ-КТ) и это снижает комплаентность пациентов к дальнейшему дообследованию. В нашей выборке, несмотря на тщательный онкопоиск, у трех пациентов не удалось верифицировать опухоль (несмотря на обнаруженные изменения при ПЭТ-КТ), так как они не соглашались на дальнейшее обследования либо контакт с ними был потерян.

Изменения ЦСЖ при ПМД представлены в основном неспецифическими признаками воспаления: легкий лимфоцитарный плеоцитоз (от 30 до 40 клеток/мм<sup>3</sup>), слегка повышенный уровень белка (от 50 до 100 мг/дл), олигоклональный синтез IgG [10]. Частота выявления воспалительных изменений ЦСЖ может снижаться с возрастом и зависит от ассоциированного АТ [29]. Важно отметить, что частота выявления олигоклонального синтеза IgG была значительно ниже у серонегативных по сравнению с серопозитивными пациентами [14]. Таким образом, нормальные результаты анализа ЦСЖ не исключают диагноз ПМД. В нашем исследовании анализ ЦСЖ был проведен только у семи пациентов (44%), что связано с первоначальным выявлением антинейрональных АТ в крови и ранним направлением пациентов на проведение онкопоиска без необходимости выполнения люмбальной пункции.

Патологические изменения при нейровизуализации на начальных стадиях ПМД, как правило, не выявляются. По мере прогрессирования заболевания может развиваться атрофия мозжечка, преимущественно червя [20]. 18F-ФДГ ПЭТ-КТ на ранних стадиях может выявить повышенное диффузное накопление радиофармпрепарата в мозжечке с последующим его гипометаболизмом по мере развития атрофии [20]. В нашей выборке у 44% пациентов выявлены легкие и умеренные атрофические изменения мозжечка. Другим интересным паттерном, описанным у двух наших пациентов, является асимметричная атрофия одного из полушарий мозжечка, что наиболее характерно для аутоиммунных мозжечковых атаксий и является ценным нейровизуализационным признаком [30].

Основные принципы терапии ПМД заключаются в лечении ассоциированной опухоли, иммуносупрессивной терапии и реабилитационном лечении [10, 31, 32]. Удаление злокачественной опухоли на начальных этапах заболевания является лучшим подходом для стабилизации или улучшения состояния. Дополнительно могут использоваться различные виды иммуносупрессивного лечения, выбор которого зависит от основного иммунного механизма ПМД: у пациентов с АТ против поверхностных или синаптических антигенов (гуморально-иммунный механизм) наблюдается более выраженное улучшение состояния по сравнению с пациентами с АТ против внутриклеточных антигенов (Т-клеточно-опосредованный механизм). Большинство исследователей считают целесообразным назначение иммуносупрессоров пациентам, у которых опухоль не была обнаружена, или в случаях, когда лечение злокачественного новообразования не привело к стабилизации процесса или улучшению состояния. В настоящее время применяется несколько вариантов иммунотерапии (плазмаферез, ГКС, ВВИГ, ритуксимаб, циклофосфамид, такролимус) без достаточных доказательств высокой эффективности какого-либо подхода [10, 15]. Тем не менее некоторые исследования показали, что иммуносупрессивная терапия может улучшать клинический исход пациентов с ПНС при условии ее раннего начала (< 3 мес. от дебюта заболевания). Иммунотерапия делится на терапию первой линии — глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин человека и плазмаферез, и терапию второй линии — ритуксимаб и циклофосфамид, с возможностью комбинации данных вариантов. Важно отметить, что на данный момент нет подтверждений того, что иммуносупрессия стимулирует рост опухоли.

После постановки диагноза большинство наших пациентов проходили лечение по поводу основного онкологического заболевания в других учреждениях, что затрудняло получение данных катамнеза. Тем не менее имеются сведения о положительных результатах лечения у шести пациентов (улучшение или стабилизация), смертельный исход от онкологического заболевания наступил у двух пациентов и, вероятнее всего, связан с поздней верификацией диагноза. Назначение иммуносупрессивной терапии (ГКС, циклофосфамид) у семи пациентов привело к уменьшению выраженности атаксии, однако для трех пациентов данный эффект был кратковременным.

**Заключение.** ПМД является редким, но тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. Диагностика и ведение данных пациентов требует междисциплинарного подхода с участием неврологов, онкологов, рентгенологов, реабилитологов и других специалистов. Диагностические критерии, опубликованные в 2021 г., позволяют быстро установить диагноз ПМД и провести онкопоиск с последующим оптимальным лечением. Необходимо проведение многоцентровых исследований для оценки эффективности различных вариантов терапии и разработки

клинических рекомендации по ведению пациентов с ПНС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vogrig A., Gigli G.L., Segatti S., Corazza E., Marini A., Bernardini A. et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *Journal of Neurology*. 2019;267(1):26–35. PMID: 31552550 <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09544-1>
2. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., Antoine J.G., Desestret V., Dubey D. et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. PMID: 34006622 <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>
3. Loehrer P.A., Zieger L., Simon O.J. Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain Sci*. 2021;11(11):1414. PMID: 34827413 <https://doi.org/10.3390/brainsci11111414>
4. Лапин С.В., Шулешова Н.В., Скоромец А.А., Тотолян А.А. Антитела при паранеопластических неврологических синдромах: подострая дегенерация мозжечка с антителами против клеток Пуркинье (PCA-1). *Медицинская иммунология*. 2000;2(4):439–446. [Lapin S.V., Shuleshova N.V., Skoromets A.A., Totolian A.A. Subacute paraneoplastic cerebellar degeneration in patient with Purkinje cell antibodies (PCA-1). *Medical Immunology (Meditinskaya Immunologiya)*. 2000;2(4):439–446. (In Russ.)].
5. Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дыхно Ю.А., Дмитренко Д., Панина Ю. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):35–43. [Shneider N., Ezhikova V., Dykhno Yu., Dmitrenko D., Panina Yu. Diagnosis problems of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Neurologia, nejropsihiatriya, psichosomatika)*. 2014;6(1):35–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-35-43>
6. Королёва Е.С., Алифинова В.М., Рязанцева А.А., Кощавцева Ю.И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация у пациента с антителами anti-Yo и аденокарциномой простаты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):218–223. [Koroleva E.S., Alifirova V.M., Ryazantseva A.A., Koshavtseva Yu.I. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with anti-Yo antibodies and prostate adenocarcinoma. *Bulletin of Siberian Medicine (Bülleten' sibirskoj mediciny)*. 2017;16(3):218–223. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-218-223>
7. Лебедев В.М., Прахова Л.Н., Новоселова О.М., Амелин А.В., Савинцева Ж.И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. *Неврологический журнал*. 2019;24(1):35–41. [Lebedev V.M., Prakhova L.N., Novoselova O.M., Amelin A.V., Savintseva Zh.I. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *The Neurological Journal (Neurologicheskij Zhurnal)*. 2019;24(1):35–41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2019-24-1-35-41>
8. Nuzhnyi E., Fedotova E., Kovrigina A., Glinkina S., Moskalenko A., Illarionov S. Immune-mediated ataxia with cerebellar hemiatrophy and dystonia associated with Castleman disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2021;200:106407. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106407>
9. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Immune-mediated cerebellar ataxias: Practical guidelines and therapeutic challenges. *Current Neuropharmacology*. 2019;17(1):33–58. PMID: 30221603 <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180917105033>
10. Grativvol R.S., Cavalcante W.C.P., Castro L.H.M., Nitrini R., Simabukuro M.M. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr. Oncol. Rep*. 2018;20(11):92. PMID: 30415318 <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0721-y>

11. Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543–54. PMID: 14561798 <https://doi.org/10.1056/NEJMra023009>
12. Peterson K., Rosenblum M.K., Kotanides H., Posner J.B. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 1992;(10):1931–1937. PMID: 1407575 <https://doi.org/10.1212/wnl.42.10.1931>
13. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin*. 2018;36(3):675–685. PMID: 30072076 <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.015>
14. Ducray F., Demarquay G., Graus F., Decullier E., Antoine J.C., Giometto B. et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience. *European journal of neurology*. 2014;21(5):731–735. PMID: 24471811 <https://doi.org/10.1111/ene.12368>
15. Greenlee J.E. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Current treatment options in neurology*. 2013;15(2):185–200. PMID: 23315179 <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0215-4>
16. Narayan R.N., McKeon A., Fife T.D. Autoimmune Vestibulocerebellar Syndromes. *Seminars in neurology*. 2020;40(1):97–115. PMID: 31958862 <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402061>
17. Venkatraman A., Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies — a review. *Annals of clinical and translational neurology*. 2016;3(8):655–663. PMID: 27606347 <https://doi.org/10.1002/acn3.328>
18. Muniz-Castrillo S., Honnorat J. Paraneoplastic Neurological Syndromes. In: Mitoma H., Manto M. (eds) *Neuroimmune Diseases. Contemporary Clinical Neuroscience*. Springer. 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-19515-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-19515-1_14)
19. Saloustros E., Zaganas I., Mavridis M., Vamvakas L., Plaitakis A., Georgoulas V., Mavroudis D. Anti-CV2 associated cerebellar degeneration after complete response to chemoradiation of head and neck carcinoma. *Journal of neuro-oncology*. 2010;97(2):291–294. PMID: 19798470 <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0022-2>
20. Afzal S., Recio M., Shamim S. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(2):217–220. PMID: 25829659 <https://doi.org/10.1080/0898280.2015.11929234>
21. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р., Абрамова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):66–70. [Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Akhmadullina D.R., Abramova A.A., Fedotova E.Yu., Illarionov S.N. Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Neurologia, nejropsihiatriya, psichosomatika)*. 2020;12(5):66–70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-66-70>
22. Qian S.X., Li J.Y., Hong M., Xu W., Qiu, H. X. Nonhematological autoimmunity (glomerulosclerosis, paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic neurological syndrome) in a patient with chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, prognosis and management. *Leukemia research*. 2009;33(3):500–505. PMID: 18805582 <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.07.031>
23. Nogai H., Israel-Willner H., Zschenderlein R., Pezzutto A. Improvement of paraneoplastic limbic encephalitis after systemic treatment with rituximab in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Case reports in hematology*. 2013;2013:958704. PMID: 23984126 <https://doi.org/10.1155/2013/958704>
24. Derksen A., Stettner M., Stöcker W., Seitz R.J. Antiglycine receptor-related stiff limb syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ case reports*. 2013;2013:bcr2013008667. PMID: 23696138 <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008667>
25. Lee S., Le S. A New Association Between Castleman Disease and Immune-Mediated Cerebellitis. *JAMA neurology*. 2015;72(6):722–723. PMID: 26053442 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0091>
26. Hamaji M., Neal J.W., Burt B.M. Unicentric, multifocal Castleman disease of the mediastinum associated with cerebellitis. *The*

- Annals of thoracic surgery*. 2015;99(1):e7–e9. PMID: 25555986 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.028>
27. Ayas Z.O., Uncu G. A Rare Coexistence of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: Papillary Thyroid Carcinoma. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2021;28(1):560–564. PMID: 33477892 <https://doi.org/10.3390/curroncol28010055>
28. Hirunagi T., Sato K., Fujino M., Tanaka K., Goto Y., Mano K. [Subacute cerebellar ataxia with amphiphysin antibody developing in a patient with follicular thyroid adenoma: a case report] *Rinsho shinkeigaku (Clinical neurology)*. 2016;56(11):769–772. PMID: 27773907 <https://doi.org/10.5692/clinicalneurolog.cn-000939>
29. Escudero D., Guasp M., Arino H., Gaig C., Martínez-Hernández E., Dalmau J., Graus F. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology*. 2017;89(14):1471–1475. PMID: 28878050 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004541>
30. Casciato S., Mascia A., Quarato P.P., D’Aniello A., Scoppetta C., Di Gennaro G. Subacute cerebellar ataxia as presenting symptom of systemic lupus erythematosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7401–7403. PMID: 30468487 [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201811\\_16279](https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16279)
31. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. *Current neuropharmacology*. 2019;17(1):33–58. PMID: 30221603 <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180917105033>
32. Paul N.L., Kleinig T.J. Therapy of paraneoplastic disorders of the CNS. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(2):187–193. PMID: 25614953 <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1000310>

Поступила 23.05.2023  
Принята к печати 22.06.2023