



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Patologijos ir teismo medicinos katedra

Gabija Šarskutė, VI kursas, 15 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Paraneoplastiniai sindromai: neuropsichiatriniai aspektai

Paraneoplastic Syndromes: Neuropsychiatric Aspects

Darbo vadovas

Lekt. Lina Barkienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Dr. Arvydas Laurinavičius

Vilnius, 2026.

gabija.sarskute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Išanalizuoti paraneoplastinių sindromų neuropsichiatrinius aspektus, ypatingą dėmesį skiriant autoimuniniams mechanizms, diagnostikai ir gydymo galimybėms.

Medžiaga ir metodai: Atlikta literatūros apžvalga ir klinikinių atvejų serijų analizė. Mokslinių publikacijų paieška atlikta elektroninėse duomenų bazėse: MEDLINE (PubMed), NCBI ir Google Scholar. Šaltiniai buvo atrenkami pagal pavadinimą, o po to perskaičius santraukas. Atrinkti literatūros šaltiniai buvo analizuojami, o remiantis jais parengta literatūros analizė.

Rezultatai: Nustatyta, kad paraneoplastinių neurologinių sindromų patogenezė susijusi su priešnavikiniu imuniniu atsaku, nukreiptu į nervų sistemą. Nervų sistemos pažeidimą gali lemti ląstelinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš viduląstelinis antigenus, arba humoralinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš ląstelės paviršiaus antigenus. Limbinio encefalito ir anti-NMDA receptorių encefalito klinikai būdingi įvairūs neuropsichiatriniai simptomai: atminties ir kitų kognityvinių funkcijų sutrikimai, traukuliai, elgesio ir nuotaikos pokyčiai, psichozinė simptomatika, kalbos, miego ir autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai. Atvejų serijos analizė parodė, kad limbinio encefalito klinikoje neuropsichiatriniai simptomai neretai pasireiškia anksčiau nei diagnozuojamas navikas. Anti-NMDA receptorių encefalito klinikoje būdinga, kad ligos pradžioje dominuoja psichiatriniai simptomai, o vėliau išryškėja neurologiniai bei autonominės nervų sistemos disfunkcijos simptomai. Taip pat nustatyta, kad dažniausios paraneoplastinių neurologinių sindromų vėlyvos diagnostikos priežastys yra plati diferencinė diagnostika, simptomų nespecifiškumas, nespecifiški tyrimų rezultatai, klaidingi antikūnų tyrimų rezultatai ir diagnostinių kriterijų ribotumai. Pagrindiniai gydymo principai apima pirminio naviko gydymą, imunoterapijos taikymą ir simptominių gydymą.

Išvados: Paraneoplastiniai neurologiniai sindromai yra reti, dažnai nepakankamai atpažįstami neurologiniai sutrikimai, kuriems būdingi įvairūs ir dažnai nespecifiški neuropsichiatriniai simptomai. Savalaikis šių sindromų atpažinimas, naviko nustatymas ir gydymas bei imunoterapijos taikymas yra esminiai veiksniai, galintys pagerinti gydymo rezultatus ir ligos prognozę.

Raktažodžiai: paraneoplastiniai neurologiniai sindromai; neuropsichiatriniai simptomai; limbinis encefalitas; anti-NMDA receptorių encefalitas; onkoneuroniniai antikūnai.

SUMMARY

Objective: To analyze the neuropsychiatric aspects of paraneoplastic syndromes, with particular emphasis on autoimmune mechanisms, diagnostic approaches, and treatment options.

Materials and Methods: A literature review and an analysis of clinical case series were conducted. The search for scientific publications was performed in the following electronic databases: MEDLINE (PubMed), NCBI, and Google Scholar. Sources were initially selected based on their titles and subsequently screened by reading the abstracts. The selected literature sources were analyzed, and a literature review was prepared based on these findings.

Results: The pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes was found to be associated with an antitumor immune response directed against the nervous system. Nervous system damage may result either from a cell-mediated immune response targeting intracellular antigens or from a humoral immune response directed against cell-surface antigens. The clinical presentation of limbic encephalitis and anti-NMDA receptor encephalitis is characterized by a wide range of neuropsychiatric symptoms, including impairment of memory and other cognitive functions, seizures, behavioral and mood changes, psychotic symptoms, as well as disturbances of speech, sleep, and autonomic nervous system function. Analysis of case series showed that, in limbic encephalitis, neuropsychiatric symptoms often precede the diagnosis of the underlying tumor. In anti-NMDA receptor encephalitis, psychiatric symptoms typically predominate at disease onset, followed later by neurological manifestations and symptoms of autonomic dysfunction. It was also found that the most common reasons for delayed diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes include a broad differential diagnosis, the nonspecific nature of symptoms, nonspecific test results, false-positive or false-negative antibody test results, and limitations of diagnostic criteria. The main principles of treatment include management of the primary tumor, administration of immunotherapy, and symptomatic treatment.

Conclusions: Paraneoplastic neurological syndromes are rare and often underrecognized neurological disorders characterized by diverse and frequently nonspecific neuropsychiatric symptoms. Timely recognition of these syndromes, identification and treatment of the underlying tumor, and the use of immunotherapy are essential factors that may improve treatment outcomes and disease prognosis.

Keywords: paraneoplastic neurological syndromes; neuropsychiatric symptoms; limbic encephalitis; anti-NMDA receptor encephalitis; onconeural antibodies.

TURINYS

SANTRUMPOS	6
ĮVADAS	7
DARBO METODIKA.....	9
2. LITERATŪROS ANALIZĖS REZULTATAI.....	11
2.1. Encefalito klasifikacija pagal etiologiją	11
2.2. Paraneoplastinių neurologinių sindromų patofiziologija	11
2.3. Ląstelinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš viduląstelinius antigenus.....	13
2.4. Humoralinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš ląstelės paviršiaus antigenus.....	14
2.5. Limbinis encefalitas	16
2.5.1. Neurologiniai simptomai.....	16
2.5.2. Psichiatriniai simptomai.....	16
2.5.3. Limbinis encefalitas, susijęs su Hu antikūnais	17
2.5.4. Limbinis encefalitas, susijęs su Ma2 antikūnais	17
2.5.5. Limbinis encefalitas, susijęs su CV2/CRMP5 antikūnais	17
2.5.6. Limbinis encefalitas, susijęs su amfifizino antikūnais.....	18
2.5.7. Limbinis encefalitas, susijęs su AMPA receptorių antikūnais	18
2.5.8. Limbinis encefalitas, susijęs su GABAB receptorių antikūnais	18
2.6. Anti-NMDA receptorių encefalitas	19
2.6.1. Neurologiniai simptomai.....	19
2.6.2. Psichiatriniai simptomai.....	20
2.7. Paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostika	21
2.8. Dažniausios priežastys, lemiančios vėlyvą paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostiką.....	22
2.8.1. Plati diferencinė diagnostika	22
2.8.2. Simptomai dažnai pasireiškia anksčiau nei nustatomas navikas	22
2.8.3. Diagnostinių tyrimų rezultatai be esminių pokyčių	22
2.8.4. Klaidingi antikūnų tyrimų rezultatai	22
2.8.5. Diagnostinių kriterijų ribotumai.....	23
2.9. Paraneoplastinių neurologinių sindromų gydymo galimybės	23
2.9.1. Kortikosteroidų veikimo mechanizmas	23
2.9.2. Intraveninio imunoglobulino veikimo mechanizmas	24
2.9.3. Plazmaferozės veikimo mechanizmas.....	24
2.9.4. Rituksimabo veikimo mechanizmas	24

3.	KLINIKINIŲ ATVEJŲ ANALIZĖ	24
3.1.	Limbinio encefalito atvejų analizė	24
3.2.	Anti-NMDA receptorių encefalito atvejų analizė	25
	REZULTATŲ APTARIMAS	27
	IŠVADOS.....	30
	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	31
	LITERATŪROS SĄRAŠAS	32

SANTRUMPOS

AE – autoimuninis encefalitas

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgštis

ANNA-1 – 1 tipo antineuroniniai branduoliniai antikūnai

CD4+ – CD4 teigiami T pagalbiniai limfocitai

CD8+ – CD8 teigiami citotoksiniai T limfocitai

CV2/CRMP5 – kolapsino atsako tarpininkaujantis baltymas 5

GAD – glutamino rūgšties dekarboksilazė

GABA(A) – gama-aminosviesto rūgšties A tipo receptoriai

GABA(B) – gama-aminosviesto rūgšties B tipo receptoriai

IgG – imunoglobulinas G

LE – limbinis encefalitas

MHC – didysis audinių suderinamumo kompleksas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NMDA – N-metil-D-aspartatas

NMDAR – N-metil-D-aspartato receptoriai

PNS – paraneoplastinis neurologinis sindromas

PRISMA – sisteminių apžvalgų ir metaanalizių pageidaujamų ataskaitų teikimo punktai

PS – paraneoplastinis sindromas

SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

IVADAS

Encefalitas – tai galvos smegenų uždegimas, dažniausiai pažeidžiantis žievę. Iki XX a. pradžios buvo manoma, kad ši liga dažniausiai yra infekcinės kilmės. Pastaraisiais dešimtmečiais, atradus naujų antikūnų ir prasiplėtus diagnostinėms galimybėms, nustatyta, kad autoimuninis encefalitas (toliau tekste – AE) pasitaiko beveik taip pat dažnai kaip infekcinis. AE dažnis populiacijoje siekia 13,7 atvejo 100 000 gyventojų per metus (1). Atradus naujų antikūnų, encefalitas pradėtas skirstyti į autoimuninį ir paraneoplastinį. Nors abiejų sindromų etiologija skiriasi, juos sieja panašūs autoimuniniai mechanizmai, kai imuninė sistema klaidingai pažeidžia nervinį audinį (2).

Paraneoplastiniai sindromai (toliau tekste – PS) – tai simptomų ir požymių kompleksas, atsirandantis dėl navikinio proceso, bet nepriklausantis nuo tiesioginio naviko poveikio ar metastazių (3). Paraneoplastiniai neurologiniai sindromai (toliau tekste – PNS) – autoimuninės kilmės sutrikimai, pasireiškiantys onkologinio proceso fone ir pažeidžiantys centrinę arba periferinę nervų sistemą (4). Pirmąjį PNS atvejį 1888 m. aprašė vokiečių neurologas Hermannas Oppenheimas, pastebėjęs, kad plaučių vėžys gali netiesiogiai sukelti periferinės nervų sistemos pažeidimus (5). Nuo XIX a. pabaigos šios srities žinios ženkliai išsiplėtė – per daugiau nei šimtmetį nustatyta daugybė specifinių klinikinių sindromų ir biologinių žymenų. Atradus naujų antikūnų ir jų ryšį su ligomis, ekspertai atnaujino diagnostikos gaires – 2021 m. paskelbtas modifikuotas PNS diagnostikos kriterijų rinkinys (6). Nauja klasifikacija padeda tiksliau nustatyti diagnozę ir patikimiau prognozuoti ligos eigą. Vis dėlto nepaisant pažangos diagnostikos srityje, epidemiologiniai duomenys rodo, kad PS nustatomi tik 1–8 atvejais 100 000 asmenų per metus, nors klinikiniai stebėjimai rodo, jog jie pasireiškia maždaug 1 iš 300 pacientų, sergančių navikais. Šis skirtumas rodo reikšmingą diagnostinį neatitikimą ir leidžia daryti išvadą, kad PNS vis dar yra nepakankamai atpažįstami (7).

Nors šie sindromai reti, jie yra kliniškai reikšmingi, neretai pasireiškia dar prieš nustatant naviką ir gali būti pirmasis onkologinės ligos požymis (4). PNS gali pasireikšti sergant įvairių tipų navikais, tačiau dažniausiai siejami su smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (toliau tekste – SLPV), krūties ar kiaušidžių adenokarcinoma, sėklidžių seminoma, timoma arba Hodžkino limfoma (8). Šiems sindromams būdingi įvairūs neurologiniai ir psichiatriniai simptomai, tokie kaip traukuliai, atminties sutrikimai, elgesio pokyčiai, psichozinė simptomatika ir kognityviniai sutrikimai (9). Šiame darbe daugiausia dėmesio bus skiriama PNS, kuriems itin būdingi neuropsichiatriniai simptomai.

Ankstyva PNS diagnostika gali padėti laiku nustatyti onkologinį procesą, pradėti tinkamą gydymą ir pagerinti paciento prognozę (10). Vis dėlto dėl įvairialypės klinikinės raiškos, ypač neuropsichiatrinių simptomų, šių sindromų atpažinimas išlieka vienu svarbiausių klinikinių iššūkių. Tai pabrėžia būtinybę toliau tirti PNS neuropsichiatrinius aspektus, siekiant pagerinti diagnostiką ir gydymo rezultatus (11).

Šio darbo tikslas: išanalizuoti paraneoplastinių sindromų neuropsichiatrinius aspektus, ypatingą dėmesį skiriant autoimuniniams mechanizms, diagnostikai ir gydymo galimybėms.

Uždaviniai:

- Apžvelgti patofiziologinius ir imunologinius centrinės nervų sistemos pažeidimo mechanizmus sergant paraneoplastiniais neurologiniais sindromais;
- Išanalizuoti paraneoplastinių neurologinių sindromų limbinio encefalito bei anti-NMDA receptorių encefalito neuropsichiatrinius simptomus;
- Išnagrinėti dažniausius ankstyvos diagnostikos iššūkius;
- Apžvelgti paraneoplastinių neurologinių sindromų gydymo galimybes;
- Pristatyti limbinio encefalito ir anti-NMDA receptorių encefalito atvejų serijos tyrimus.

DARBO METODIKA

Atlikta išplėstinė literatūros apžvalga, papildyta sisteminės literatūros paieškos ir atrankos elementais, bei publikuotų klinikinių atvejų serijų analizė. Toks tyrimo dizainas pasirinktas todėl, kad PNS neuropsichiatrinius aspektus nagrinėjanti literatūra yra metodologiškai nevienalytė ir apima įvairių tipų publikacijas – nuo literatūros apžvalgų ir kohortinių tyrimų iki retrospektyvinių analizių, atvejų serijų ir pavienių klinikinių atvejų aprašymų. Pasirinktas tyrimo dizainas sudarė galimybę nuosekliai išanalizuoti PNS patofiziologinius mechanizmus, klinikinę raišką, diagnostikos sunkumus ir gydymo galimybes, išlaikant aiškią šaltinių paieškos ir atrankos struktūrą.

Mokslinių publikacijų paieška atlikta elektroninėse duomenų bazėse MEDLINE (PubMed), NCBI ir Google Scholar. Į literatūros apžvalgą įtraukti 2015–2025 m. publikuoti recenzuoti viso teksto straipsniai anglų kalba. Vis dėlto į analizę selektyviai buvo įtraukti ir kai kurie senesni, klasikiniai darbai, jei jie buvo svarbūs nagrinėjamos temos istorinei raidai, diagnostinių kriterijų formavimuisi ar klinikiniam sindromų aprašymui.

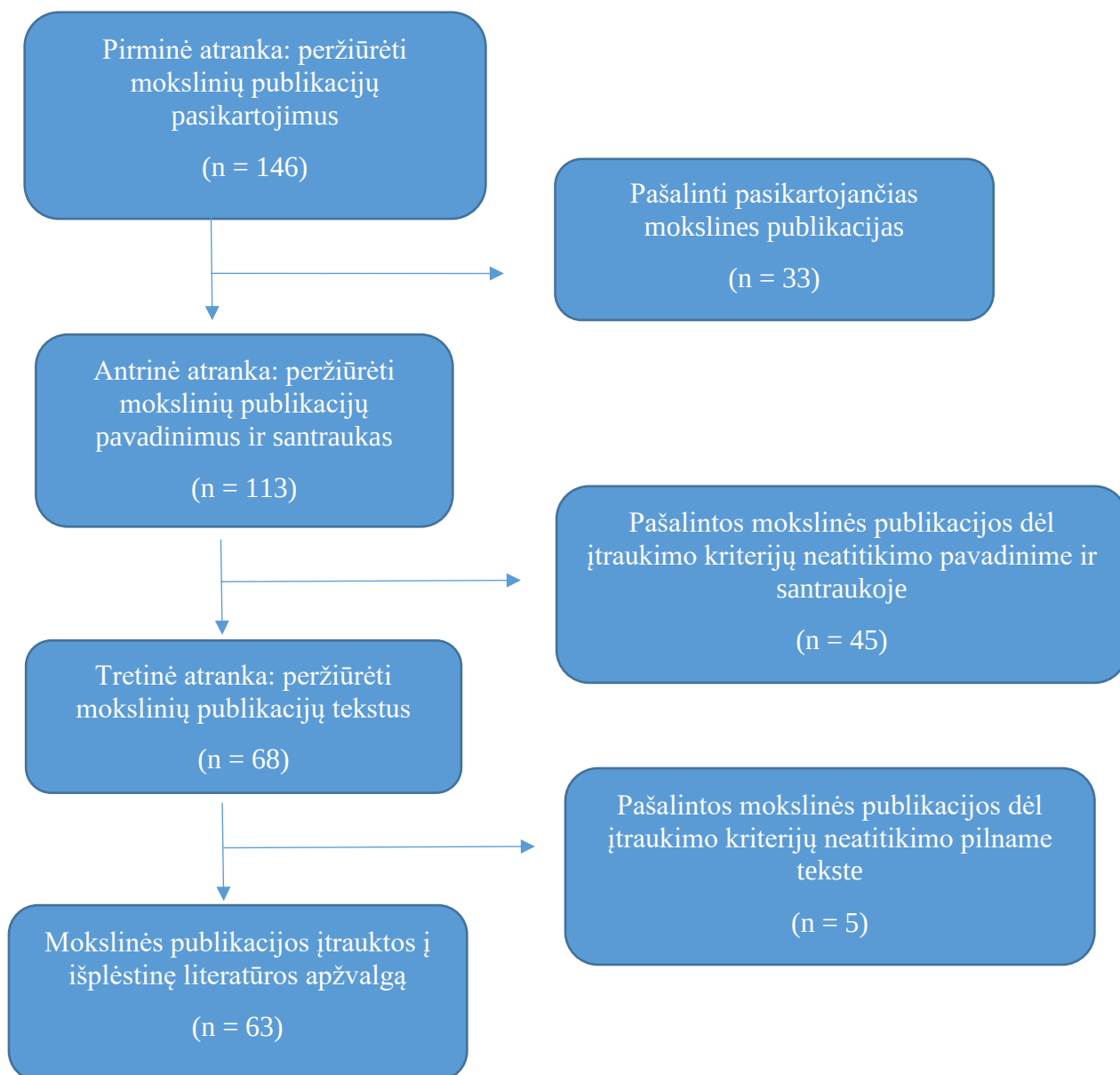
Naudoti raktiniai žodžiai: paraneoplastiniai neurologiniai sindromai; neuropsichiatriniai simptomai; limbinis encefalitas; anti-NMDA receptorių encefalitas; onkoneuroniniai antikūnai (angl. *paraneoplastic neurologic syndromes; neuropsychiatric symptoms; limbic encephalitis; anti-NMDA receptor encephalitis; onconeural antibodies*) ir jų deriniai.

Įtraukimo kriterijai: mokslinės publikacijos anglų kalba; recenzuoti viso teksto straipsniai; straipsniai atitinkantys raktažodžius. Atmetimo kriterijai: moksliniai straipsniai ne anglų kalba; neprieinami viso teksto straipsniai; publikacijos, neatitinkančios nagrinėjamos temos ir pasirinktų raktažodžių.

Šaltinių atranka atlikta trimis etapais. Pirmiausia iš paieškos rezultatų pašalinti dublikatai. Antrajame etape vertinti publikacijų pavadinimai ir santraukos, siekiant atrinkti publikacijas, atitinkančias darbo temą ir įtraukimo kriterijus. Trečiajame etape analizuoti pilni straipsnių tekstai; galutinai atmesti tie šaltiniai, kurie, perskačius visą tekstą, neatitiko įtraukimo kriterijų arba nesuteikė pakankamai duomenų nagrinėjamai temai analizuoti. Į išplėstinę literatūros apžvalgą iš viso įtrauktos 63 mokslinės publikacijos. Šaltinių atrankos eiga pavaizduota 1 pav. pateiktoje schemeje.

Atskirai atlikta dviejų klinikinių atvejų serijų analizė, siekiant iliustruoti limbinio encefalito ir anti-NMDA receptorių encefalito klinikinę raišką, neuropsichiatrinių simptomų dinamiką, ryšį su navikais ir diagnostikos ypatumus. Analizei pasirinktos dvi publikacijos, kuriose aprašytos didelės pacientų imtys, nes tai suteikė galimybę išsamiau aptarti nagrinėjamų sindromų klinikinius ir diagnostinius ypatumus.

1 pav. PRISMA metodu atrinkti straipsniai



2. LITERATŪROS ANALIZĖS REZULTATAI

2.1. Encefalito klasifikacija pagal etiologiją

Encefalitas yra uždegiminis centrinės nervų sistemos pažeidimas, galintis būti tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės. Infekcinį encefalitą sukelia įvairūs virusai ir kiti patogenai. Virusiniai sukėlėjai skirstomi į dvi grupes. Pirmajai priklauso pirminiai neurotropiniai virusai – arbovirusai, herpesvirusai ir pasiutligės virusas – tiesiogiai pažeidžiantys nervų sistemą. Antrajai grupei priskiriami vadinamieji „atsitiktiniai“ virusai, tokie kaip enterovirusai, ortomiksovirusai, paramiksovirusai ir adenovirusai, kurie dažniausiai sukelia ligas kitose kūno vietose, bet kartais gali paveikti ir smegenis. Nevirusiniai infekciniai sukėlėjai apima bakterijas, mikoplazmas, riketsijas, pirmuonis ir grybus. Neinfekcinės kilmės galvos smegenų uždegimas skirstomas į tris grupes: AE, ūminį išsėtinį encefalomyelitą ir centrinės nervų sistemos pažeidimą sergant autoimuninėmis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (12). Ilgą laiką manyta, kad dažniausia encefalito priežastis yra virusinė infekcija, tačiau per pastaruosius du dešimtmečius šis požiūris keitėsi dėl gausėjančios informacijos apie AE ir pagerėjusio jo atpažinimo (13). AE apima plačią uždegiminių centrinės nervų sistemos ligų grupę, kurių patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka imuniniai mechanizmai. Šios ligos gali būti tiek paraneoplastinės, tiek neparaneoplastinės kilmės (14). Kai AE išsivysto dėl onkologinio proceso, jis priskiriamas PNS, arba paraneoplastinio encefalito grupei (15). Pagal atnaujintus 2021 m. diagnostinius kriterijus PNS skirstomi į aukštos ir vidutinės rizikos fenotipus. Aukštos rizikos fenotipams priskiriami encefalomyelitas, limbinis encefalitas (toliau tekste – LE), greitai progresuojantis smegenėlių sindromas, opsokloninis-miokloninis sindromas, poūmė sensorinė neuronopatija, lėtinė gastrointestinalinė pseudoobstrukcija, Lamberto–Itano miasteninis sindromas ir dermatomiozitas. Šie sindromai yra glaudžiai susiję su paraneoplastine etiologija, todėl juos nustatant būtina tikslinga naviko paieška. Vidutinės rizikos fenotipams priskiriami anti-N-metil-D-aspartato receptorių encefalitas (toliau tekste – anti-NMDAR encefalitas), smegenų kamieno encefalitas, Morvano sindromas ir sustingusio žmogaus sindromas (angl. Stiff-person syndrome). Šie fenotipai yra mažiau specifiški, nes gali pasireikšti tiek onkologinių ligų kontekste, tiek ir be jų (6). Kadangi LE ir anti-NMDAR encefalitas yra PNS formos, kurioms itin būdingi neuropsichiatriniai simptomai, šiame darbe daugiausia dėmesio skiriama būtent šių sutrikimų analizei.

2.2. Paraneoplastinių neurologinių sindromų patofiziologija

PNS apima platų neuroanatominių pažeidimų spektrą, kuris gali įtraukti bet kurią centrinės nervų sistemos dalį. Kai kuriais atvejais būdingas selektyvus tam tikros neuronų rūšies pažeidimas, pavyzdžiui, Purkinje ląstelių degeneracija sergant greitai progresuojančiu smegenėlių sindromu. Tuo tarpu kiti sindromai pasižymi difuziniu poveikiu, galinčiu apimti tiek centrinės, tiek periferinės nervų

sistemos neuronus, kaip yra paraneoplastinio encefalomyelito ar poūmės sensorinės neuronopatijos atvejais (16).

PNS dažniausiai atsiranda dėl priešnavikinio imuninio atsako, klaidingai nukreipto į nervinį audinį. Esant PNS, naviko ląstelės ektopiškai ekspresuoja neuronams būdingus viduląstelinis arba ląstelės paviršiaus antigenus, vadinamus onkoneuroniniais antigenais. Terminas „onkoneuroninis antigenas“ gali būti taikomas bet kuriam neuroniniam antigenui, ekspresuojamam naviko ląstelėse, nors literatūroje PNS kontekste dažniausiai jis vartojamas tik viduląsteliniais autoantigenams apibūdinti (17). Nors dauguma navikų ekspresuoja onkoneuroninius antigenus, PNS išsivysto tik nedidelei daliai pacientų (1). Tai siejama su imuninės tolerancijos praradimu – imuninė sistema nebeslopina T ir B limfocitų, nukreiptų prieš savus nervinio audinio antigenus, todėl šie limfocitai tampa aktyvūs ir prisideda prie nervų sistemos pažeidimo (18). Autoimuniteto išsivystymui įtakos gali turėti naviko genetiniai ir epigenetiniai pokyčiai, didinantys antigeno imunogeniškumą, uždegiminė naviko mikroaplinka, šeimininko imuninės sistemos genetinės ypatybės (1, 18). Epigenetiniai pokyčiai – tai genų raiškos reguliacijos pakitimai, nekeičiantys pačios DNR sekos, pavyzdžiui, DNR metilinimas ar histonų modifikacijos. Dėl šių pakitimų gali keistis genų raiška naviko ląstelėse, o tai lemia naviko ekspresuojamų baltymų kiekio ir profilio pokyčius. Pavyzdžiui, gali padidėti onkoneuroninių ar kitų su naviku susijusių antigenų ekspresija bei jų pateikimas imuninei sistemai, todėl šie antigenai tampa lengviau atpažįstami ir labiau imunogeniški. Imunogeniškumas – tai antigeno savybė sukelti imuninį atsaką, aktyvinant T limfocitus ir skatinant specifinių antikūnų arba citotoksinio imuninio atsako formavimąsi (18).

Atnaujintuose 2021 m. PNS diagnostiniuose kriterijuose antikūnai skirstomi į tris grupes pagal tai, kaip dažnai jie būna susiję su naviku. Antikūnai suskirstyti į: aukštos rizikos (>70 % susiję su navikais), vidutinės rizikos (30–70 %) ir žemos rizikos (<30 % susiję su navikais). Aukštos rizikos antikūnai, dažniausiai nukreipti prieš viduląstelinis neuronų antigenus, paprastai nėra laikomi tiesiogine neurologinės pažaidos priežastimi (6). Šie antikūnai negali tiesiogiai pasiekti antigenų, esančių neurono branduolyje ar citoplazmoje, todėl jie dažniausiai laikomi PNS biologiniais žymenimis, o pagrindinis audinių pažeidimo mechanizmas siejamas su citotoksinių T limfocitų sukeltu imuniniu atsaku. Manoma, kad didelės rizikos antikūnai veikiau atspindi autoimuninį procesą ir gali prisidėti prie jo inicijavimo ar stiprinimo, bet ne tiesiogiai lemia nervų sistemos pažeidimą (19, 20). Skirtingai veikia antikūnai, nukreipti prieš neuronų paviršiaus antigenus. Jei antigenai yra neuronų paviršiuje ar sinapsėse (receptoriai, jonų kanalai, sinapsiniai baltymai), antikūnai gali tiesiogiai prisijungti prie antigenų, sutrikdyti jų funkciją ir inicijuoti įvairius pažeidimo mechanizmus (20).

LE būdingi aukštos rizikos antikūnai prieš viduląstelinis antigenus: Hu antikūnai (antineuroniniai 1 tipo branduoliniai antikūnai – ANNA-1), Ma2 antikūnai, antikūnai prieš kolapsino

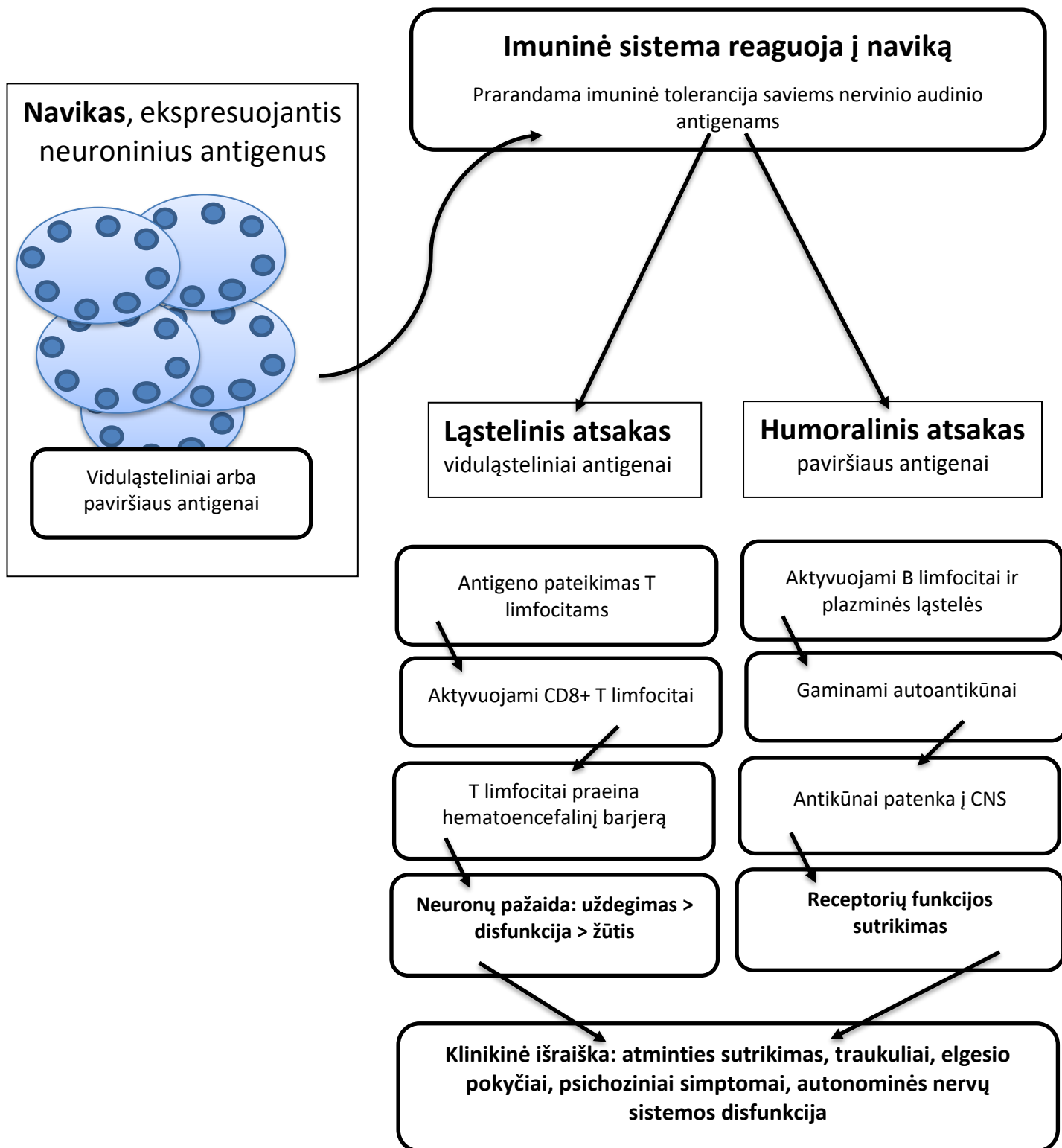
atsako tarpininkaujantį baltymą 5 (toliau tekste – CV2/CRMP5) ir amfifizino antikūnai. Sergant LE taip pat gali būti nustatomi vidutinės rizikos antikūnai, tokie kaip antikūnai prieš alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties (toliau tekste – AMPA) ir gama-aminosviesto rūgšties B tipo (toliau tekste – GABA(B)) receptorius, šie nukreipti prieš paviršiaus antigenus. Nors visi minėti antikūnai būdingi LE, jie gali būti susiję ir su kitomis AE formomis. Galimų klinikinių požymių spektras priklauso nuo antigenų lokalizacijos centrinėje nervų sistemoje. Dažniausiai kiekvienas antikūnas siejamas su konkrečiais klinikiniais simptomais ir tam tikromis navikų rūšimis (21).

2.3. Ląstelinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš viduląstelinis antigenus

Po naviko ląstelių žūties išsiskyrę baltymai ir jų fragmentai yra fagocituojami antigeną pateikiančių ląstelių, daugiausia dendritinių ląstelių, kurios inicijuoja specifinį imuninį atsaką prieš šiuos antigenus. Dendritinės ląstelės migruoja į regioninius limfmazgius ir pateikia antigenus naiviems T limfocitams per MHC II kompleksus. Kartu veikiantys kostimuliaciniai signalai lemia T ląstelių aktyvaciją, diferenciaciją ir proliferaciją. Aktyvuoti CD4⁺ pagalbiniai T limfocitai skatina antigenui specifinių B limfocitų diferenciaciją į plazmines ląsteles, kurios gamina antikūnus, ir taip pat padeda aktyvuoti CD8⁺ citotoksines T ląsteles (20, 22). Iš sisteminės kraujotakos aktyvuoti CD8⁺ T limfocitai patenka į centrinę nervų sistemą pereidami per hematoencefalinį barjerą. Uždegimo metu limfocitai į centrinę nervų sistemą patenka lengviau. Uždegiminiai mediatoriai aktyvuoja smegenų mikrokraujagyslių endotelį, padidina limfocitų adheziją ir transmigraciją (leukocitų perėjimas per endotelį) palaikančių molekulių raišką bei hematoencefalinio barjero pralaidumą. CD8⁺ T limfocitai priartėja prie kraujagyslės sienelės, prilimpa prie endotelio, pereina per endotelį (transmigracija) ir migruoja link nervinių ląstelių, ekspresuojančių tuos pačius antigeninius peptidus MHC I klasės molekulių paviršiuje (23). Imuninės sistemos ląstelės negali tiesiogiai paveikti antigenų, esančių nervinių ląstelių viduje. Ląstelės viduje esantys antigenai proteosomų pagalba suskaidomi į peptidus. Šie peptidai susijungia su MHC I molekulėmis ir yra pateikiami ląstelės paviršiuje, kur juos atpažįsta antigenui specifiniai CD8⁺ citotoksiniai T limfocitai. (23, 24). Dėl vykstančio paraneoplastinio proceso išsiskiria citokinai, tokie kaip interferonas- γ , kurie padidina MHC I ekspresiją neuronuose, todėl neuronai tampa labiau pažeidžiami CD8⁺ T ląstelių. Citotoksinės T ląstelės, atpažinusios antigeną per MHC I, išskiria perforinus, granzimus ir prouždegiminius citokinus, kurie sukelia uždegimą, o tai lemia neuronų funkcijos sutrikimą arba žūtį (24). Tuo tarpu plazminės ląstelės gamina antikūnus, nukreiptus prieš branduolinius arba citoplazminius antigenus. Šie antikūnai aptinkami tiek serume, tiek smegenų skystyje, tačiau nesukelia tiesioginės audinių pažaidos. Jie naudojami kaip diagnostiniai žymenys, rodantys T ląstelių dominuojantį efektorinį procesą (23).

2.4. Humoralinis imuninis atsakas, nukreiptas prieš ląstelės paviršiaus antigenus

Kitu PNS atveju, kai antigenai yra lokalizuoti neuronų paviršiuje, aktyvuojamas humoralinis imuninis atsakas. Šiuo atveju pagrindinį vaidmenį atlieka B limfocitai ir iš jų susidaranti plazminė ląstelė, kurios, stimuliuojamos T pagalbinių ląstelių, gamina antikūnus, nukreiptus prieš neuronų plazminės membranos antigenus. Susidarę antikūnai cirkuliuoja kraujyje. Kad pasiektų centrinę nervų sistemą, jie turi pereiti per hematoencefalinį barjerą. Antikūnų patekimą į centrinę nervų sistemą palengvina uždegiminio proceso sukeltas hematoencefalinio barjero pralaidumo padidėjimas. Todėl šie antikūnai gali būti nustatomi ne tik serume, bet ir smegenų skystyje. Centrinėje nervų sistemoje jie jungiasi prie neuronų ar astrocitų paviršinių antigenų ir inicijuoja patogeninius procesus – keičia baltymų ekspresiją ir funkciją, skatina receptorių pernašą į ląstelės vidų (internalizaciją), aktyvuoja komplemento sistemą bei sukelia Fc receptorių aktyvaciją imuninėse ląstelėse, dėl kurios atsiranda nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksiškumas. Kiekvienas iš šių mechanizmų prisideda prie ląstelės pažeidimo ar žūties (23). Pavyzdžiui, antikūnai prieš N-metil-D-aspartato (toliau tekste – NMDA), AMPA ar gama-aminosviesto rūgšties A tipo (toliau tekste – GABA(A)) receptorius sukelia receptorių jungimąsi tarpusavyje ir jų internalizaciją, dėl ko sumažėja receptorių skaičius membranoje. Tuo tarpu antikūnai, nukreipti prieš GABA(B) receptorius, jų funkciją blokuoja tiesiogiai (25).



2.5. Limbinis encefalitas

Limbinė sistema – galvos smegenų funkcinė sritis, esanti tarp smegenų žievės ir kamieno, šalia gumburo. Ją sudaro žieviniai centrai – limbinė skiltis (juostinis vingis, parahipokampinis vingis ir kablys), hipokampus (Amono ragas), požieviniai centrai – migdolinis kūnas ir kiti galinių smegenų branduoliai, gumburo priekinės grupės ir pogumburinės srities branduoliai bei speniniai kūnai, laidai – nervinių skaidulų pluoštai, jungiantys limbines struktūras tarpusavyje ir su kitomis smegenų sritimis; vienas svarbiausių tokių laidų yra skliautas. Limbinė sistema glaudžiai sąveikauja su uodžiamosiomis smegenimis, vegetaciniais centrais ir tinkliniu dariniu, taip pat integruoja informaciją iš kitų jutimo sistemų. Limbinė sistema reguliuoja emocinius, motyvacinius ir įgimtus elgesio aspektus, įskaitant baimę, pyktį, džiaugsmą, alkį, troškulį ir lytinį potraukį. Limbinė sistema svarbi pažinimui ir atminčiai – nauja informacija čia susiejama su anksčiau sukaupta patirtimi ir vertinama pagal organizmo poreikius. Veikdama vegetacinius centrus ir endokrininę sistemą, ji koreguoja fiziologines reakcijas ir padeda prisitaikyti prie aplinkos bei tinkamai reaguoti į aplinkos dirgiklius (26).

Paraneoplastinis LE – autoimuninis, uždegiminis centrinės nervų sistemos sutrikimas, pažeidžiantis limbinę sistemą ir sukeliantis būdingus neuropsichiatrinius simptomus. Jis išsivysto kaip imuninė reakcija į organizme esančią navikinę ligą. Klinikiniai simptomai dažniausiai vystosi palaipsniui per maždaug 3 mėnesius (27, 28).

2.5.1. Neurologiniai simptomai

LE būdingi atminties ir kognityviniai sutrikimai. Poūmis trumpalaikės atminties pablogėjimas (svarbiausias diagnostinis požymis), išsivystantis per kelias dienas ar savaites (29). Autobiografinė atmintis dažniausiai išlieka beveik nepažeista (21, 29). Atminties sutrikimai siejami su hipokampo pažeidimu, atsakingu už naujų prisiminimų formavimą.

Dažnai pasireiškia židininiai smilkininės skilties traukulių priepuoliai, galintys progresuoti į antrinius generalizuotus priepuolius arba epilepsinę būklę (21, 29). Traukulių kilmė siejama su padidėjusiu smilkininės žievės ir hipokampo dirglumu (21).

Gali pasireikšti sąmonės sutrikimas, susijęs su limbinės sistemos struktūrų pažeidimu. Autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas gali pasireikšti įvairiais simptomais – tokiais kaip širdies ritmo pokyčiais, kraujospūdžio svyravimu, prakaitavimu ar virškinimo funkcijos sutrikimais (27).

2.5.2. Psichiatriniai simptomai

Esant LE gali pasireikšti nuotaikos, emocijų ir elgesio sutrikimai. Dirglumas, nerimastingumas, depresija, emocijų labilumas ir agresyvus elgesys dažnai siejami su migdolinio kūno pažeidimu, kuris yra svarbus emocijų apdorojimui ir elgesio reguliacijai (21, 27–29).

Psichozinė simptomatika – haliucinacijos, kliesės, psichomotorinis sujaudinimas, dezorientacija – dažnai pasireiškia dėl smilkininės žievės pažeidimo (21, 27–29).

Miego sutrikimai, apetito pokyčiai ir sumažėjęs lytinis potraukis siejami su pagumburio funkcijos sutrikimu (21, 27–29).

2.5.3. Limbinis encefalitas, susijęs su Hu antikūnais

Anti-Hu yra dažniausiai nustatomi antikūnai sergant paraneoplastiniu LE. Nepaisant to, iki 90 % atvejų jie yra susiję su piktybiniais navikais. Įprastai Hu antikūnai yra siejami su SLPV. Tačiau naujausi tyrimų rezultatai parodė, kad ši nuostata labiausiai atspindi suaugusiųjų populiaciją: dažniausiai SLPV nustatomas 50–70 metų vyrams, ypač turintiems ilgalaikio rūkymo istoriją (30). LE forma, susijusi su anti-Hu, retai pasireiškia izoliuotu sindromu. Ilgainiui pacientams uždegimas išsivysto keliuose galvos ir nugaros smegenų regionuose, kartais net įtraukiant periferinę nervų sistemą. Paprastai stebima klasikinio limbinio encefalito klinika, prasidedanti poūme eiga ir lėtai progresuojanti. Literatūroje aprašyti ir ūmios ligos pradžios atvejai, tačiau tai pasitaiko retai (21).

2.5.4. Limbinis encefalitas, susijęs su Ma2 antikūnais

Limbinio encefalito forma, susijusi su Ma2 antikūnais, gali pasireikšti izoliuotu limbinės sistemos arba platesniu, apimančiu smegenų kamieną ir tarpines smegenis, pažeidimu. Vyrams iki 50 metų ši encefalito forma beveik visada susijusi su sėklidžių gemalinių ląstelių navikais. Vyresniems vyrams dažniau nustatomas nesmulkia-ląstelinis plaučių vėžys, moterims – krūties navikas (21). Paprastai klinikiniai simptomai pasireiškia vėliau nei kitų paraneoplastinio encefalito formų, simptomams progresuojant keletą mėnesių (29). Dažniausiai stebima klasikinė limbinio encefalito klinika, tačiau kai kuriems pacientams pasireiškia smegenų kamieno ar tarpinių smegenų pažeidimo simptomai. Tipinei ankstyvai klinikai būdinga dirglumas, depresinė nuotaika, haliucinacijos bei visuomet pasireiškia anterogradinė amnezija (30). Tarpinių smegenų pažeidimui būdingi požymiai yra per didelis mieguistumas dieną, narkolepsija, hiperfagija, hipertermija ir pagumburio-hipofizės hormonų disfunkcija. Smegenų kamieno pažeidimas gali pasireikšti hipokinetiniu sindromu, supranukleariniu žvilgsnio paralyžiumi, vokų ptoze, ataksija, dizartrijs, disfagija (21).

2.5.5. Limbinis encefalitas, susijęs su CV2/CRMP5 antikūnais

CV2 antikūnai, dar vadinami CRMP5 antikūnais, gali būti nustatomi visuose PNS (21). Su šiais antikūnais dažniausiai susiję vėžio tipai yra SLPV ir timoma. Šių pacientų grupėje izoliuoto limbinio encefalito atvejai retesni lyginant su pacientais, kuriems aptinkami anti-Hu antikūnai (29). Su anti-CV2 susiję simptomai yra encefalomielopatija, aksonų sensomotorinė neuropatija, chorėja, uveitas ir regos nervo neuritas (31–33). Be to, daliai pacientų pasireiškia obsesinis-kompulsinis elgesys, kognityviniai sutrikimai dėl nervinių skaidulų takų, jungiančių frontalinę smegenų žievę su dryžuotuoju kūnu, pažeidimo (21).

2.5.6. Limbinis encefalitas, susijęs su amfifizino antikūnais

Paraneoplastinio LE forma, susijusi su amfifizino antikūnais, dažniausiai pasireiškia vidutinio ar vyresnio amžiaus žmonėms, įprastai sergantiems krūties arba SLPV. Be tipinės limbinio encefalito klinikos, pacientams taip pat gali pasireikšti rigidiškumas, galūnių silpnumas ar tirpimas, parestezijos, ataksija, miego sutrikimai ir autonominės funkcijos sutrikimai (34). Amfifizino antikūnai siejami su sustingusio žmogaus sindromo klinicine išraiška, kuriai būdingas dažniausias kaklo ir rankų raumenų pažeidimas (21).

2.5.7. Limbinis encefalitas, susijęs su AMPA receptorių antikūnais

Dauguma pacientų, sergančių paraneoplastiniu LE susijusiu su AMPA receptorių antikūnais, yra vidutinio amžiaus moterys. Ši liga dažniausiai siejama su SLPV, timoma arba krūties navikais. Įprastai pirmieji simptomai būna sumišimas ir kognityviniai sutrikimai. Ūminė ligos pradžia pasitaiko dažniau nei poūmė, taip pat aprašyti žaibinio encefalito atvejai, kuriems būdinga nepalanki prognozė (21). Kai kuriais atvejais liga gali pasireikšti vien psichiatriniais simptomais – greitai progresuojančiais elgesio pokyčiais arba netipiniais psichoziniais požymiais (21, 35).

2.5.8. Limbinis encefalitas, susijęs su GABAB receptorių antikūnais

Paraneoplastinis LE, susijęs su GABAB receptorių antikūnais, dažniausiai diagnozuojamas vyresniems nei 40 metų pacientams. Maždaug pusei atvejų nustatomas SLPV, rečiau – timoma. Pacientams stebimi klasikiniai LE simptomai, lydimi ryškių traukulių, kurie beveik visada pasireiškia ligos pradžioje (21). Daugiau kaip 90 % pacientų pasireiškia židininiais ir (ar) generalizuoti traukuliais, kurie dažnai būna atsparūs gydymui, o 60–80 % atvejų liga komplikuojasi epilepsine būsena (36).

1 lentelė. Limbinio encefalito antikūnų tipai ir pagrindiniai klinikiniai bruožai (21, 29-36).

Antikūnai	Antigeno lokalizacija	Dažniausiai susiję navikai	Būdingiausi klinikiniai bruožai	Papildomos pastabos
Hu	Viduląstelinis antigenas	SLPV	Klasikinė LE klinika: poūmė pradžia, atminties sutrikimai, traukuliai, psichiatriniai simptomai	Dažniausiai nustatomi antikūnai. Retai pasireiškia izoliuotas LE; gali apimti ir kitas *CNS/PNS sritis
Ma2	Viduląstelinis antigenas	Jaunesniems vyrams – sėklidžių gemalinių ląstelių navikai; vyresniems – nesmulkiąstelinis plaučių vėžys; moterims – krūties navikas	Anterogradinė amnezija, dirglumas, depresinė nuotaika, haliucinacijos	Gali būti ne tik limbinės sistemos, bet ir smegenų kamieno / tarpinių smegenų pažeidimas; būdingi mieguistumas, narkolepsija, hiperfagija
CV2/CRMP5	Viduląstelinis antigenas	SLPV, timoma	Dažnesni mišrūs neurologiniai sindromai. Gali pasireikšti encefalomielopatija,	Retai nustatomi antikūnai

Antikūnai	Antigeno lokalizacija	Dažniausiai susiję navikai	Būdingiausi klinikiniai bruožai	Papildomos pastabos
			sensomotorinė neuropatija, chorėja, uveitas, regos nervo neuritas, obsesinis-kompulsinis elgesys	
Amfifizino	Vidulastelinis antigenas	Krūties navikas, SLPV	Be klasikinių LE simptomų būdingi rigidiškumas, parestezijos, ataksija, autonominės nervų sistemos ir miego sutrikimai	Glaudžiai siejami su sustingusio žmogaus sindromu
AMPA receptorių	Paviršiaus antigenas	SLPV, timoma, krūties navikai	Sumišimas, kognityviniai sutrikimai, galimi ryškūs psichiatriniai simptomai	Dažnesnė ūmi pradžia; aprašyti ir žaibinio encefalito atvejai
GABA(B) receptorių	Paviršiaus antigenas	Dažniausiai SLPV, rečiau timoma	Be klasikinių LE simptomų būdingi labai ryškūs traukuliai	Ankstyvas traukulių pasireiškimas. Traukuliai gali būti atsparūs gydymui. Galimas epilepsinės būklės išsivystymas

*Pastaba: CNS/PNS - centrinė / periferinė nervų sistema

2.6. Anti-NMDA receptorių encefalitas

Paraneoplastinis anti-NMDAR encefalitas – autoimuninis, uždegiminis centrinės nervų sistemos sutrikimas, kuriame imuninė sistema nukreipta prieš NMDA receptorius, esančius nerviniame audinyje (37). Šių receptorių gausu priekinėse smegenyse, limbinėje sistemoje ir pagumburyje (38). Liga dažnai išsivysto kaip organizmo imuninis atsakas į navikinę ligą, dažniausiai kiaušidžių teratomą (21, 39). Anti-NMDAR encefalitas gali sukelti įvairių neuropsichiatrinų simptomų, įskaitant nuotaikos ir elgesio pokyčius, psichozinę simptomatiką, pažinimo, atminties ir kalbos sutrikimus, traukulius bei judesių sutrikimus (21, 28, 40). Įprastai liga prasideda ūmiai, simptomai progresuoja greitai per kelias savaites (28, 40). Stebimajame tyrime, apimančiame 577 pacientus, liga dažniausiai pasireiškė jauniems asmenims – 95 % pacientų buvo jaunesni nei 45 metų, 37 % – jaunesni nei 18 metų. Pastebėtas moterų dominavimas santykiu 4:1 (39). Jaunoms moterims, sergančioms anti-NMDAR encefalitu, daugiau nei pusei nustatoma kiaušidžių teratoma, tuo tarpu vaikams ir vyrams liga dažniausiai pasireiškia be naviko (21, 28).

2.6.1. Neurologiniai simptomai

Traukuliai pasireiškia ~70 % pacientų, dažniau vaikams ir jauniems vyrams (21, 28, 40). Traukuliai gali būti: toniniai–kloniniai, židininiai su arba be sąmonės sutrikimo. Traukuliai taip pat gali išsivystyti į epilepsinę arba refrakterinę epilepsinę būklę (40).

Judesių sutrikimai stebimi dažnai: ~75 % suaugusiųjų, ~95 % vaikų. Gali pasireikšti: veido, liežuvio, burnos diskinezijomis, chorėja, atetoze, distonija, opistotonusu, balizmu, blefarospazmu,

okulogirinėmis krizėmis (21, 40). Diskinezijos beveik visada prasideda veide ir (ar) burnoje, kurios pasireiškia dantų sukandimu arba žandikaulio distonija (38, 40).

Neretai pasireiškia atminties sutrikimai, mokymosi sunkumai bei kitų kognityvinių funkcijų pablogėjimas. Šie sutrikimai atsiranda dėl hipokampo, migdolinio kūno ir pamatinių branduolių uždegimo. Šie pakitimai koreliuoja su klinikiniais simptomais (41).

Galimi sąmonės sutrikimai – nuo somnolencijos ir soporo iki komos. Sunkiais atvejais gali išsivystyti centrinė hipoventiliacija. Autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai gali pasireikšti kraujospūdžio ir temperatūros svyravimais, tachikardija, bradikardija, kartais net širdies veiklos sustojimo epizodais, dėl kurių pacientams kartais reikalingas širdies stimulatorius (21, 38, 40).

Gali pasireikšti gyvybei pavojingos komplikacijos, tokios kaip nuolatinis autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas, sąmonės lygio svyravimai, kvėpavimo funkcijos sutrikimai (21, 40). Dažni iššūkiai intensyviosios terapijos skyriuje: atskirti tikruosius traukulius nuo diskinezijų bei hipertermiją dėl pirminės ligos nuo hospitalinės infekcijos (40).

2.6.2. Psichiatriniai simptomai

Iki šiol nėra aiškiai apibrėžto psichiatrinio fenotipo, būdingo anti-NMDAR encefalitui, dažniausiai nustatomas mišrus nuotaikos ir psichozės sindromas, pasižymintis kelių psichopatologinių simptomų grupių persipynimu (21). Dažnas simptomas yra jautrumas neuroleptikams, kuris gali pasireikšti hipertermija, raumenų rigidiškumu, raudomolize ar koma, net ir pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti neuroleptikais (21, 40).

Būdingi emocijų, nuotaikos ir elgesio sutrikimai. Gali pasireikšti emocinis labilumas, depresija, manija, dirglumas, agresija, nerimastingumas, pakili nuotaika (40, 42).

Gali pasireikšti ažitacija, hiperaktyvumo sutrikimas, katatonijos simptomai (21, 28, 40). Pacientams, sergantiems anti-NMDAR encefalitu, gali pasireikšti labai įvairi katatonijos klinika. Tyrimai rodo, kad dažniausi katatonijos simptomai yra judesių sulėtėjimas, katatoninis stuporas, mutizmas, susijaudinimas, vaškinis lankstumas, katapleksijos, stereotipijos, rigidiškumas (42).

Būdinga psichozinė simptomatika. Gali pasireikšti haliucinacijos (regos, klausos), kliesėsiai, mąstymo sutrikimai, paranoja (40).

Kalbos sutrikimai yra vienas iš dažniausių anti-NMDAR encefalito simptomų, juos galima laikyti tiek neurologiniais, tiek psichiatriniais simptomais, priklausomai nuo dominuojančio klinikinio konteksto. Gali pasireikšti įvairių kalbos sutrikimų: sumažėjusi verbalinė raiška, paroksizminis kalbos sutrikimas, neįprastas kalbos turinys, murmėjimas, padidėjusi verbalinė raiška, kalbos perseveracija (43).

Pacientams, sergantiems anti-NMDAR encefalitu, dažnai nustatomi miego sutrikimai. Šie miego sutrikimai pasižymi tam tikra tendencija: ligos pradžioje dažniau pasireiškia nemiga, o atsigavimo po ligos laikotarpiu – hipersomnija (44).

2.7. Paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostika

Remiantis Francesc Graus ir bendraautorių pasiūlytais 2021 metais atnaujintais diagnostikos kriterijais, nustatant PNS pirmiausia būtina pagrįstai atmesti kitas galimas ligos priežastis. PNS reikia diferencijuoti nuo infekcinio susirgimo, autoimuninės neparaneoplastinės ar neurodegeneracinės ligos, toksinės ar metabolinės kilmės pažeidimo. Atmetus galimas priežastis, PNS diagnostika remiasi trimis pagrindiniais kriterijais: klinikiniu fenotipu, specifinių antikūnų nustatymu ir onkologinės ligos buvimu. Šie diagnostiniai kriterijai pateikti 2 lentelėje. Remiantis jais, išskiriami keturi diagnostiniai lygiai – nėra PNS, galimas, tikėtinas ir neabejotinas PNS. Neabejotino PNS diagnozei yra būtinas naviko nustatymas. Taip pat turi būti nustatyti aukštos arba vidutinės rizikos fenotipas ir aukštos arba vidutinės rizikos antikūnai. Neabejotinas PNS paprastai atitinka ne mažesnę kaip 8 balų įvertį (6).

2 lentelė. Paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostiniai kriterijai

Klinikinis lygmuo		Balai
Didelės rizikos fenotipas		3
Vidutinės rizikos fenotipas		2
Apibrėžtas fenotipas, epidemiologiškai nesusijęs su vėžiu		0
Laboratorinis lygmuo		
Aukštos rizikos antikūnai (> 70 % susiję su vėžiu)		3
Vidutinės rizikos antikūnai (30 - 70 %)		2
Mažesnės rizikos antikūnai (< 30 %) arba neigiamas rezultatas		0
Vėžys		
Nustatytas, atitinkantis fenotipą ir (jei yra) antikūnus, arba neatitinkantis, bet įrodyta antigeno raiška		4
Nenustatytas (arba neatitinkantis), bet stebėjimo trukmė < 2 m.		1
Nenustatytas ir stebėjimo trukmė ≥ 2 m.		0
Diagnostinis lygmuo		
Neabejotinas PNS		≥ 8
Tikėtinas PNS		6-7
Galimas PNS		4-5
Ne PNS		≤ 3

Šie diagnostiniai kriterijai turi apribojimą – PNS, susijęs su naviku ir mažos rizikos antikūnais, negali būti diagnozuotas kaip neabejotinas PNS, net jei naviko ląstelės ekspresuoja neuroninį antigeną, kurį atpažįsta antikūnas. Pavyzdžiui, pacientui, sergančiui LE, yra nustatyti antikūnai prieš glutamino rūgšties dekarboksilazę (toliau tekste – GAD), ir taip pat diagnozuotas navikas, ekspresuojantis GAD. Šiam pacientui, nepaisant kliniškai tikėtino ryšio tarp naviko ir neurologinio sindromo, pagal 2021 m. atnaujintus diagnostikos kriterijus neabejotina PNS diagnozė negali būti nustatyta, nes GAD antikūnai priskiriami prie su vėžiu retai susijusių antikūnų. Tokiu atveju šis sindromas galėtų būti vertinamas tik kaip tikėtinas PNS (45).

2.8. Dažniausios priežastys, lemiančios vėlyvą paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostiką

2.8.1. Plati diferencinė diagnostika

PNS simptomai yra nespecifiški, o liga dažnai būdinga poūmė eiga. Klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus, todėl PNS dažnai tenka atskirti nuo daugelio kitų neurologinių, psichikos ir su onkologine liga susijusių būklių. Neurologinių simptomų pasireiškimą gali lemti ne tik paraneoplastinis procesas, bet ir metastazės, infekcijos, ar kitos autoimuninės ligos. Dėl to neretai pirmiau įtariamos dažnesnės ligos nei PNS. Ypač pavojinga, kai LE ir anti-NMDAR encefalito atvejais neuropsichiatriniai simptomai klaidingai priskiriami pirminiams psichikos sutrikimams. Plati diferencinė diagnostika yra viena svarbiausių priežasčių, kodėl PNS dažnai diagnozuojamas pavėluotai (28, 46).

2.8.2. Simptomai dažnai pasireiškia anksčiau nei nustatomas navikas

Maždaug dviem trečdaliais atvejų PNS simptomai pasireiškia iki onkologinės diagnozės, todėl pirmo ištyrimo metu naviko gali nepavykti nustatyti. Dėl to vienkartinio onkologinio ištyrimo nepakanka. Jei, pagal klinikinius duomenis, įtariama didelė PNS tikimybė, naviko paieška turėtų būti kartojama kas 4–6 mėnesius iki dvejų metų. Praktikoje tai kelia sunkumų, nes galutinė diagnozė neretai paaiškėja tik stebint ligos eigą ir kartojant tyrimus (6, 47).

2.8.3. Diagnostinių tyrimų rezultatai be esminių pokyčių

Ankstyvoje ligos stadijoje įprasti diagnostiniai tyrimai dažnai neparodo specifinių pakitimų. Galvos ar nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (toliau tekste – MRT) tyrimo rezultatai gali būti normalūs, o smegenų skysčio tyrimo rezultatai taip pat gali nerodyti reikšmingų pokyčių. Dėl to ankstyvoje ligos stadijoje PNS dažnai neįtariamas (7).

2.8.4. Klaidingi antikūnų tyrimų rezultatai

Vien teigiamas antikūnų tyrimo rezultatas nepatvirtina, kad pacientas serga PNS. Svarbu, kad komerciniai linijinio imunobloto tyrimai gali pateikti klaidingai teigiamų rezultatų, o jų patikimumui įvertinti dažnai reikia papildomų laboratorinių tyrimų, kurie ne visada yra lengvai prieinami. Taip pat

nustatyta, kad tikrųjų teigiamų rezultatų dažnis yra mažas, o klaidingai teigiami radiniai ypač dažni tada, kai tyrimai atliekami be aiškaus klinikinio pagrindo. Dėl to vienais atvejais didėja klaidingos diagnozės rizika, o kitais – PNS gali būti nustatomas pavėluotai (48, 49).

2.8.5. Diagnostinių kriterijų ribotumai

Atnaujinti 2021 m. PNS diagnostiniai kriterijai padeda tiksliau atskirti neabejotinus PNS atvejus nuo klaidingų diagnozių, nes vertinama klinikinio sindromo, antikūnų ir naviko sąsaja. Tačiau dėl griežtesnių reikalavimų dalis pacientų, kuriems iš tiesų pasireiškė PNS, pradinėje ligos stadijoje dar neatitinka daugumos kriterijų. Tokiais atvejais PNS iš pradžių gali būti vertinamas tik kaip galimas ar tikėtinas, o galutinė diagnozė patvirtinama tik vėliau (50).

2.9. Paraneoplastinių neurologinių sindromų gydymo galimybės

PNS gydymas grindžiamas trimis pagrindiniais principais: pirminio naviko gydymu, imunoterapija ir simptominiu gydymu (10). Ankstyvas pirminio naviko nustatymas ir jo gydymas yra itin svarbūs, nes pašalinamas antigeno šaltinis, skatinantis autoimuninį nervų sistemos pažeidimą (51). Tai sustabdo neurologinių simptomų progresavimą ir gerina paciento prognozę. Siekiant pašalinti pirminį naviką gali būti taikomas chirurginis gydymas, chemoterapija arba radioterapija, o gydymo metodo pasirinkimas priklauso nuo naviko tipo ir ligos stadijos (52). Atsižvelgiant į autoimuninių procesų svarbą PNS patogenezėje, šių sindromų gydymui gali būti taikoma imunoterapija (53). Pirmos eilės imunoterapijai dažniausiai priskiriamas gydymas kortikosteroidais veikiant sistemškai, intraveniniu imunoglobulinu ir plazmafereze (54). Ūminėje ligos fazėje dažnai skiriamas metilprednizolonas didelėmis dozėmis į veną, siekiant sumažinti autoimuninį uždegimą ir pristabdyti neurologinio pažeidimo progresavimą (55). Kai pirmos eilės imunoterapinis gydymas yra neveiksmingas, gali būti taikomas antros eilės imunoterapinis gydymas imunosupresiniais vaistais, tokiais kaip rituksimabas ar ciklofosfamidą (54). PNS atveju, imunoterapija dažniausiai yra veiksmingesnė pacientams, kuriems nustatomi antikūnai, nukreipti prieš ląstelės paviršiaus antigenus, nei pacientams, kurių antikūnai, nukreipti prieš viduląstelinis antigenus. Greta etiologinio gydymo taikomas ir simptominis gydymas, neurologiniams simptomams lengvinti ir pagerinti paciento funkcinę būklę bei gyvenimo kokybę. Atsižvelgiant į PNS pobūdį, simptominis gydymas gali apimti traukulių gydymą, skausmo malšinimą, reabilitaciją bei psichikos sutrikimų gydymą (10). Nepaisant taikomo gydymo, daliai pacientų neurologiniai pažeidimai gali būti negrįžtami, ypač jei gydymas pradedamas vėlai arba jei PNS yra susijęs su viduląsteliniais antigenais (56).

2.9.1. Kortikosteroidų veikimo mechanizmas

Kortikosteroidai, tokie kaip metilprednizolonas, pasižymi stipriu priešuždegiminiu ir imunosupresiniu poveikiu (57). Šie vaistai slopina uždegiminių citokinų, įskaitant interleukiną-1, interleukiną-6 ir navikų nekrozės faktoriaus- α , sintezę. Kortikosteroidai taip pat slopina T limfocitų

proliferaciją ir antigeną pateikiančių ląstelių aktyvumą. Dėl šių mechanizmų, esant PNS, sumažinama uždegiminė reakcija nerviniame audinyje ir sulėtinamas neurologinio pažeidimo progresavimas (58).

2.9.2. Intraveninio imunoglobulino veikimo mechanizmas

Intraveninis imunoglobulinas yra iš daugelio sveikų donorų plazmos gautas polikloninių IgG antikūnų preparatas (59). Vienas svarbiausių intraveninio imunoglobulino veikimo mechanizmų yra patogeninių autoantikūnų neutralizavimas anti-idiotipiniais antikūnais (angl. anti-idiotypes) – imunoglobulino preparate esančiais IgG antikūnais, kurie prisijungia prie autoantikūnų antigeną atpažįstančių sričių ir taip užblokuojama sąveika tarp autoantikūnų ir nervų sistemos antigenų (60). Taip pat intraveninio imunoglobulino sudėtyje esantys IgG, jungdamiesi prie aktyvuotų komplemento komponentų slopina tolesnį komplemento sistemos aktyvinimą ir taip mažina nervinio audinio uždegimą bei pažeidimą (61).

2.9.3. Plazmaferozės veikimo mechanizmas

Plazmaferozė yra ekstrakorporinis gydymo metodas, kai yra pašalinama dalis kraujo plazmos: paimtas iš venos kraujas dažniausiai centrifuguojamas, plazma atskiriama nuo forminių elementų, kurie vėl sulašinami pacientui atskiedus šaldyta donoro plazma arba albumino tirpalu. Plazmaferozės metu iš plazmos pašalinami patogeniniai autoantikūnai, imuniniai kompleksai, komplemento komponentai ir įvairūs uždegiminiai mediatoriai. Sumažinus kraujyje cirkuliuojančių autoantikūnų koncentraciją, mažiau jų patenka į nervinį audinį ir silpnėja humoralinio autoimuninio atsako sukeltas pažeidimas (62).

2.9.4. Rituksimabo veikimo mechanizmas

Rituksimabas yra monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš CD20 antigeną, esantį B limfocitų paviršiuje. Prisijungęs prie CD20 receptoriaus, rituksimabas sukelia B limfocitų lizę per komplemento aktyvaciją. Be to, rituksimabas skatina ir nuo antikūnų priklausomą citotoksiškumą. Tai reiškia, kad rituksimabui prisijungus prie B limfocito paviršiaus, efektorinės imuninės ląstelės atpažįsta rituksimabo Fc fragmentą ir sunaikina B limfocitą. Dėl to mažėjant B limfocitų skaičiui, mažėja ir autoantikūnų gamyba, todėl silpnėja autoimuninis atsakas prieš nervų sistemos antigenus (63).

3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ ANALIZĖ

3.1. Limbinio encefalito atvejų analizė

Sakir Humayun Gultekin ir bendraautorių atliktame atvejų serijos tyrime analizuota 50 pacientų, sergančių paraneoplastiniu LE. Pacientai atrinkti iš 1047 pacientų kohortos, kuriems buvo įtarti PNS. Iš jų 79 pacientams buvo įtarta limbinių struktūrų pažeida, tačiau tik 50 atitiko nustatytus paraneoplastinio LE diagnostinius kriterijus. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 11 iki 75 metų (mediana – 55 metai), tarp jų buvo 23 moterys ir 27 vyrai. Neurologiniai simptomai daugeliu atvejų išsivystė prieš nustatant onkologinę ligą (60 % pacientų), dažniausiai per vidutiniškai 3,5 mėnesio laikotarpį.

Klinikinė išraiška. Paraneoplastinis LE dažniausiai pasireiškė ūmiai arba poūmiai – simptomai išsivystė per kelias dienas ar savaites (82 % pacientų). Dažniausi klinikiniai simptomai buvo: trumpalaikės atminties sutrikimas (84 %), traukuliai (50 %), deliras (46 %), psichikos sutrikimai (42 %). Rečiau pasireiškė pagumburio funkcijos sutrikimas (pavyzdžiui, hipersomnija, hipertermija). Daliai pacientų nustatyti ir kitų centrinės nervų sistemos sričių pažeidimo požymiai, rodantys daugiažidininį procesą.

Diagnosticiniai tyrimai. Galvos smegenų MRT buvo atlikta 44 pacientams. Limbinių struktūrų pažeidimas nustatytas 57 % atvejų. Dažniausias radinys buvo T2 sekos vaizduose stebimi signalo pokyčiai medialinėse smilkininėse srityse vienoje arba abiejose galvos smegenų pusėse. Smegenų skysčio tyrimo rezultatai, rodantys pleocitozę, padidėjusį baltymo kiekį, oligoklonines juostas, buvo nustatyti 82 % pacientų. Aukštos rizikos antikūnai nustatyti 60 % pacientų: anti-Hu – 36 %, anti-Ma2 – 20 %, anti-Ma – 4 %. Elektroencefalografijos tyrimo rezultatai dažnai rodė pakitusį elektrinį smegenų aktyvumą smilkininėse srityse.

Ryšys su onkologija. Dažniausiai nustatyti navikai: plaučių vėžys (50 %, iš jų – SLPV 40 %), sėklidžių seminoma (20 %), krūties vėžys (8 %).

Pagal antikūnų pobūdį pacientai suskirstyti į tris grupes:

- **Teigiami Anti-Hu.** Didžioji dalis pacientų buvo vyresnio amžiaus, sergantys SLPV. Daugumai jų pasireiškė išplitęs centrinės nervų sistemos pažeidimas, apimantis ne tik galvos ir nugaros smegenų, bet ir nugaros šaknelių pažeidimą.
- **Teigiami Anti-Ma2.** Visi pacientai buvo jaunesni vyrai, sergantys sėklidžių seminoma. Daugumai jų pasireiškė pagumburio funkcijos sutrikimas. Jiems difuzinis centrinės nervų sistemos pažeidimas nebuvo būdingas.
- **Neigiami antikūnai.** Heterogeniška pacientų grupė, serganti įvairia onkologine liga.

Gydymas ir klinikinės baigtys. Efektyviausia gydymo strategija buvo naviko gydymas (chemoterapija, chirurgija ar radioterapija), kuris dažniau lėmė neurologinės būklės pagerėjimą nei imunoterapijos taikymas. Klinikinės baigtys buvo vertintos 34 pacientams, kurie buvo stebėti apie 8 mėnesius. Tyrimo duomenimis, 15 pacientų nustatytas neurologinės būklės pagerėjimas, tačiau daugeliu atvejų jis buvo tik dalinis; visiškas pasveikimas nustatytas tik vienam pacientui. Neurologinės būklės pokyčių nenustatyta 8 pacientams, o 11 pacientų neurologiniai simptomai progresavo; 6 iš jų mirė (64).

3.2. Anti-NMDA receptorių encefalito atvejų analizė

Josep Dalmau ir bendraautorų atliktame atvejų serijos tyrime analizuota 100 pacientų, kuriems diagnozuotas anti-NMDAR encefalitas. Klinikiniai duomenys buvo surinkti iš pacientų, tirtų dėl autoimuninių ar paraneoplastinių neurologinių sutrikimų. Diagnozė patvirtinta nustačius serume

ar smegenų skystyje antikūnus, nukreiptus prieš NMDAR receptoriaus NR1 subvienetą. Tiriamųjų amžiaus mediana – 23 metai (intervalas 5–76 metai), daugumą sudarė moterys (91 %). Didžiajai daliai pacientų iš pradžių pasireiškė prodrominiai simptomai, primenantys virusinę infekciją, o tik vėliau pasireiškė neuropsichiatriniai simptomai.

Klinikinė išraiška. Liga dažniausiai prasidėjo psichiatriniais simptomais arba atminties sutrikimu, todėl nemaža dalis pacientų iš pradžių buvo konsultuoti psichiatrų arba gydyti psichikos sveikatos priežiūros įstaigose. Ligai progresuojant, pasireiškė įvairūs neurologiniai ir psichiatriniai simptomai: traukuliai (76 %), sąmonės sutrikimi ir katatonijos simptomai (88 %), diskinezijos (86 %), autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas (69 %), centrinė hipoventiliacija (66 %). Per pirmąsias savaites liga sparčiai progresavo, ir daugeliui pacientų išsivystė sunki neurologinė būklė, dėl kurios prireikė gydymo intensyviosios terapijos skyriuje.

Diagnosticiniai tyrimai. Elektroencefalografijos tyrimo rezultatuose smegenų elektrinio aktyvumo pokyčiai nustatyti visiems tirtiems pacientams, dažniausiai nustatant generalizuotą smegenų veiklos sulėtėjimą. Galvos smegenų MRT tyrimo rezultatuose nustatyti pokyčiai 55 % pacientų: T2 sekos vaizduose stebėti signalo pokyčiai įvairiose smegenų srityse, dažniausiai medialinėse smilkininėse skiltyse, rečiau – galvos smegenų žievėje, smegenėlėse, smegenų kamieno ar pamato branduoliuose. Smegenų skysčio tyrimo rezultatai, rodantys limfocitinę pleocitozę, oligoklonines juostas, buvo nustatyti 95 % pacientų. Visiems pacientams nustatyti antikūnai prieš NMDA receptoriaus NR1 subvienetą.

Ryšys su onkologija. Iš 98 pacientų, kuriems buvo atliktas onkologinis ištyrimas, 58 (59 %) pacientams nustatytas navikas. Dažniausiai buvo nustatyta kiaušidžių teratoma (ypač jaunoms moterims), daug rečiau – sėklidžių navikai ar SLPV. Daugeliu atvejų neurologiniai simptomai pasireiškė prieš naviko diagnozę.

Gydymas ir baigtys. Gydymas daugeliu atvejų buvo kompleksinis. Nustačius naviką, svarbiausia gydymo dalis buvo jo pašalinimas. Naviko pašalinimas atliktas 51 pacientui. Imunoterapija taikyta 92 pacientams, dažniausiai skiriant kortikosteroidus, intraveninę imunoglobuliną ir taikant plazmaferezę. Daliai pacientų taikytas antros eilės imunoterapinis gydymas rituksimabu, ciklofosfamidu ar azatioprinu. Stebėjimo mediana – 17 mėnesių. Tyrimo duomenimis, 75 pacientams nustatyti lengvi liekamieji reiškiniai arba visiškas pasveikimas, o 25 pacientų gydymo baigtys buvo nepalankios – išliko sunkus neurologinis deficitas arba liga baigėsi mirtimi. Pacientų, kuriems navikas buvo nustatytas ir pašalintas per pirmuosius 4 mėnesius nuo neurologinių simptomų pradžios, gydymo baigtys buvo geresnės nei pacientų, kuriems navikas pradėtas gydyti vėliau, išvis nebuvo gydytas arba navikas nenustatytas (65).

REZULTATŲ APTARIMAS

PNS yra heterogeniška sutrikimų grupė, kuriai būdingas imuninės kilmės nervų sistemos pažeidimas, susijęs su onkologiniu procesu. Šių sindromų klinikinė raida priklauso ne tik nuo pažeistos nervų sistemos srities, bet ir nuo imuninio pažeidimo mechanizmo bei konkretaus sindromo ryšio su naviku. Dėl šios priežasties vertinant PNS ypač svarbu nustatyti, prieš kokius antigenus yra nukreiptas imuninis atsakas, nes tai leidžia geriau suprasti ligos patogenezę, numatyti gydymo veiksmingumą ir ligos prognozę (6, 20, 21, 23). Kai imuninis atsakas yra nukreiptas prieš viduląstelinius antigenus, antikūnai dažniausiai laikomi autoimuninio proceso žymenimis, o pagrindinis nervinio audinio pažeidimo mechanizmas siejamas su citotoksinių T limfocitų aktyvacija. Tokiais atvejais yra didesnė nuolatinio neurologinio deficito išsivystymo rizika ir imunoterapijos efektyvumas dažniausiai yra ribotas. Tuo tarpu esant PNS, kai nustatomi antikūnai nukreipti prieš ląstelės paviršiaus antigenus, nervinio audinio pažeidimas dažniau susijęs su tiesioginiu receptorių funkcijos sutrikdymu, todėl gydymas imunoterapija įprastai yra veiksmingas (20, 21, 23, 25, 56). Tai rodo, kad antikūnų pobūdis PNS atveju turi ne tik diagnostinę, bet ir klinikinę reikšmę.

LE klinikoje vyraujantys neuropsichiatriniai simptomai yra susiję su limbinės sistemos pažeidimu. Trumpalaikės atminties sutrikimai siejami su hipokampo disfunkcija, emocijų ir elgesio sutrikimai – su migdolinio kūno ir medialinių smilkininės skilties sričių pažeidimu, o kai kuriais atvejais pasireiškiantys miego, apetito ar autonominės nervų sistemos sutrikimai gali atspindėti pagumburio pažeidimą. Tuo tarpu anti-NMDAR encefalito atveju neuropsichiatrinių simptomų spektras dažnai yra platesnis, o klinikinė eiga – dinamiškesnė. Ligos pradžioje gali vyrauti psichozinė simptomatika, ažitacija, elgesio ir kalbos sutrikimai, o ligai progresuojant dažnai pasireiškia traukuliai, diskinezijos, autonominės nervų sistemos disfunkcija, sąmonės sutrikimai (21, 27–29, 39, 40, 43, 44).

LE ir anti-NMDAR encefalito ankstyvą diagnostiką apsunkina tai, kad jų klinikinė raida nėra specifiška ir gali priminti kitas, dažniau nustatomas ligas. Diferencijuojant LE svarbu atmesti infekcinį encefalitą, epilepsiją, toksinės ar metabolinės kilmės encefalopatiją ir kitą organinę centrinių nervų sistemos patologiją. Anti-NMDAR encefalito atveju diferencinė diagnostika dažnai apima pirminius psichikos sutrikimus, ypač kai ligos ankstyvoje klinikoje dominuoja psichoziniai simptomai ar elgesio sutrikimai. Remiantis aptartais duomenimis, galima daryti išvadą, kad šių PNS formų atpažinimas ankstyvoje ligos stadijoje ypač priklauso nuo gydytojo gebėjimo įvertinti mišrų neurologinių ir psichiatrinių simptomų pobūdį bei laiku įtraukti PNS į diferencinę diagnostiką (21, 28, 40).

PNS diagnostika remiasi klinikiniu fenotipu, specifinių antikūnų nustatymu ir onkologinės ligos buvimu. Nors 2021 m. atnaujintų diagnostinių kriterijų taikymas padidino PNS diagnostinio vertinimo tikslumą, tačiau ankstyvoje ligos stadijoje jų praktinė vertė išlieka ribota. Ankstyvoje ligos

stadijoje navikas gali būti nenustatytas, antikūnų tyrimų rezultatai – neigiami, o klinikinis vaizdas – nepakankamai specifiškas. Dėl to dalis pacientų ligos pradžioje gali neatitikti neabejotino PNS diagnostinio lygmens, nors pagal simptomų pobūdį ir ligos eigą PNS jau gali būti pagrįstai įtariamas. Tai rodo, kad diagnozuojant PNS vien diagnostinių kriterijų nepakanka, todėl klinikinis vertinimas išlieka būtinas, ypač tais atvejais, kai simptomai progresuoja poūmiai ir jų priežastis išlieka neaiški (6, 45, 46, 50).

Ankstyvoje ligos stadijoje diagnostinių tyrimų vertė ne visada yra pakankama. MRT tyrimo rezultatai gali būti normalūs arba rodyti nespecifinius pakitimus, smegenų skysčio tyrimo rezultatai ne visada būna informatyvūs, o EEG radiniai – specifiški. Be to, antikūnų tyrimų interpretacija reikalauja atsargumo, nes vien teigiamas rezultatas neįrodo PNS diagnozės, o komerciniai antikūnų tyrimai gali būti susiję su klaidingai teigiamais radiniais. Ankstyva PNS diagnostika reikalauja kompleksiško klinikinių požymių ir diagnostinių tyrimų rezultatų vertinimo. Dėl to ankstyvą PNS diagnostiką daugiausia apsunkina simptomų nespecifiškumas, plati diferencinė diagnostika, nevienareikšmė instrumentinių ir laboratorinių tyrimų vertė ankstyvoje ligos stadijoje (7, 48, 49).

Vėlyvą diagnostiką taip pat lemia ir tai, kad PNS simptomai daugeliu atvejų pasireiškia anksčiau nei diagnozuojama onkologinė liga. Tai reiškia, kad vienkartinis onkologinis ištyrimas ne visada yra pakankamas. Jei pirminio ištyrimo metu navikas nenustatomas, bet PNS tikimybė pagal klinikinius duomenis išlieka didelė, naviko paieška turi būti tęsiama ir kartojama. Praktiniu požiūriu tai yra labai svarbu, nes neigiamas pirminis onkologinis ištyrimas savaime neatmeta paraneoplastinės ligos kilmės, ypač esant didelės rizikos fenotipui ar būdingiems antikūnams (6, 21, 39, 47).

Pagrindinis PNS gydymo principas yra pirminio naviko nustatymas ir jo gydymas kartu taikant imunoterapiją ir simptominį gydymą. Pirminio naviko gydymas mažina autoimuninį atsaką palaikančio antigeno šaltinį, todėl gali sulėtėti neurologinių ir psichiatrinų simptomų progresavimas (10, 20, 21, 54, 56).

Atvejų serijų analizė papildė literatūros apžvalgoje aptartus teorinius aspektus ir atskleidžia jų reikšmę klinikinėje praktikoje. LE atvejų serijos duomenys patvirtina, kad neurologiniai ir psichikos simptomai dažnai pasireiškia dar prieš nustatant naviką, todėl paraneoplastinė ligos kilmė ankstyvoje stadijoje gali likti neatpažinta. Tuo tarpu anti-NMDAR encefalito atvejų serijos duomenys atskleidžia šiam PNS būdingą klinikinę simptomų pasireiškimo seką, kai pradžioje dominuoja psichiatriniai simptomai, o vėliau išryškėja neurologiniai ir autonominės nervų sistemos sutrikimai. Tai rodo, kad abiem atvejais neuropsichiatriniai simptomai dažnai pasireiškia anksti, tačiau dėl jų nespecifiškumo ir panašumo į kitus neurologinius ar psichikos sutrikimus diagnozė neretai nustatoma pavėluotai. (64, 65).

Vertinant šio darbo ribotumus, svarbu pabrėžti, kad išvados grindžiamos atrinktų literatūros šaltinių duomenimis, įskaitant atvejų serijų tyrimus. Interpretuojant šio darbo išvadas būtina

atsižvelgti į nevienodą atrinktų šaltinių kokybę, pacientų grupių heterogeniškumą, taikytų diagnostinių kriterijų skirtumus ir galimą publikavimo šališkumą. Taip pat svarbu pažymėti, kad dalis aptartų atvejų serijų yra publikuotos iki naujausių PNS diagnostinių kriterijų paskelbimo, todėl jų rezultatus reikia vertinti atsižvelgiant į dabartinius diagnostikos principus. Nepaisant šių ribotumų, skirtingų šaltinių duomenys gana nuosekliai rodo, kad LE ir anti-NMDAR encefalito atvejais neuropsichiatriniai simptomai yra kliniškai reikšmingi ir gali apsunkinti ankstyvą šių būklių atpažinimą.

IŠVADOS

1. Paraneoplastinių neurologinių sindromų patogenezė siejama su autoimuniniais mechanizmais, kai dėl priešnavikinio imuninio atsako pažeidžiama nervų sistema. Atsižvelgiant į antigeno lokalizaciją, nervų sistemos pažaida gali būti susijusi su ląsteliniu imuniniu atsaku prieš viduląstelinius antigenus arba humoraliniu atsaku prieš ląstelės paviršiaus antigenus.
2. Limbinis encefalitas ir anti-NMDA receptorių encefalitas gali pasireikšti įvairiais neuropsichiatriniais simptomais, įskaitant atminties ir kitų kognityvinių funkcijų sutrikimus, traukulius, elgesio ir nuotaikos pokyčius, psichozinius simptomus, kalbos, miego bei autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimus. Dėl šios klinikinės įvairovės šiuos sindromus dažnai sudėtinga atskirti nuo kitų neurologinių ir pirminių psichikos sutrikimų.
3. Ankstyva paraneoplastinių neurologinių sindromų diagnostika išlieka sudėtinga, nes simptomai dažnai yra nespecifiški, navikas neretai nustatomas vėliau nei pasireiškia neurologiniai ar psichiatriniai simptomai, o diagnostiniai tyrimai ankstyvoje ligos stadijoje gali būti mažai informatyvūs. Diagnostiką taip pat apsunkina klaidingai teigiami antikūnų tyrimų rezultatai bei diagnostinių kriterijų ribotumas ankstyvoje ligos stadijoje.
4. Paraneoplastinių neurologinių sindromų gydymas turi būti kompleksiškas, apimantis pirminio naviko gydymą, imunoterapiją ir simptominį gydymą. Geriausi gydymo rezultatai siejami su ankstyvu naviko nustatymu ir savalaikiu gydymu, o imunoterapija dažniausiai veiksmingesnė tais atvejais, kai antikūnai yra nukreipti prieš ląstelės paviršiaus antigenus.
5. Limbinio encefalito ir anti-NMDA receptorių encefalito klinikinių atvejų serijų analizė parodė, kad neuropsichiatriniai simptomai dažnai yra ankstyvieji PNS požymiai ir gali pasireikšti dar iki onkologinės ligos diagnozės. Todėl jų atpažinimas yra svarbus laiku įtariant paraneoplastinę kilmę ir atliekant kryptingą naviko paiešką.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. PNS turėtų būti įtraukiami į diferencinę diagnostiką visais atvejais, kai pacientui pasireiškia neuropsichiatrinė simptomatika. Ypač svarbu apie šiuos sindromus galvoti tada, kai per kelias dienas ar savaites atsiranda atminties sutrikimai, traukuliai, elgesio pokyčiai, psichozinė simptomatika, kalbos sutrikimai ar autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai.
2. Įtariant LE ar anti-NMDAR encefalitą, pacientas turėtų būti vertinamas daugiadalykės specialistų komandos. Diagnostikos ir gydymo procese rekomenduojamas glaudus neurologo, psichiatro, onkologo, radiologo, laboratorinės medicinos gydytojo ir, esant poreikiui, intensyviosios terapijos specialisto tarpusavio bendradarbiavimas.
3. Pacientams, kuriems ūmiai ar poūmiai atsiranda psichiatrinių simptomų be aiškos pirminės psichikos ligos anamnezės, būtina įvertinti galimą organinę šių simptomų priežastį.
4. Antikūnų tyrimai turėtų būti skiriami tikslingai, tik esant pagrįstam klinikiniam įtarimui.
5. Antikūnų tyrimų rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į klinikinį fenotipą, neurovaizdinių tyrimų, smegenų skysčio tyrimo ir onkologinio ištyrimo duomenis.
6. Esant pagrįstam klinikiniam įtarimui dėl PNS, rekomenduojama kartoti naviko paiešką, net jei pirminis onkologinis ištyrimas yra neigiamas.
7. Esant PNS, etiologinį ir imunoterapinį gydymą rekomenduojama pradėti nedelsiant.
8. Pacientams, sergantiems anti-NMDAR encefalitu, būtina atidžiai stebėti klinikinės būklės blogėjimo požymius. Turi būti vertinama traukulių, kvėpavimo nepakankamumo, autonominės nervų sistemos disfunkcijos ir sąmonės sutrikimų išsivystymo rizika.
9. Pasibaigus PNS ūmiam ligos periodui, rekomenduojamas ilgalaikis pacientų stebėjimas ir reabilitacija. Tikslinga vertinti kognityvines funkcijas, emocinę būklę, miego kokybę, kalbą, socialinį funkcionavimą ir gyvenimo kokybę.
10. Sveikatos priežiūros specialistų rengime turėtų būti skiriama daugiau dėmesio žinioms apie autoimuninius ir paraneoplastinius encefalitus gilinti. Praktikoje ypač svarbu didinti gydytojų budrumą atpažįstant „raudonąsias vėliavas“: poūmę simptomų eigą, kelių neurologinių ir psichiatrinių simptomų derinį, atsparumą įprastam psichiatriniam gydymui, traukulius, autonominės nervų sistemos sutrikimus bei galimą onkologinės ligos ryšį.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hiesgen J, Schutte C. Autoimmune encephalitis: part 1 (epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum). *S Afr Med J*. 2023;113(3):116-121. doi:10.7196/SAMJ.2023.v113i3.780.
2. Agapie ML, Borjog FT, Dumitrașcu CO, Prăjescu R, Popescu M, Orban C. Autoimmune encephalitis and paraneoplastic encephalitis: difficulties in diagnosis and management in the ICU. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(4):475-482. doi:10.47162/RJME.64.4.03.
3. Chirra M, Marsili L, Gallerini S, Keeling EG, Marconi R, Colosimo C. Paraneoplastic movement disorders: phenomenology, diagnosis, and treatment. *Eur J Intern Med*. 2019;67:14-23. doi:10.1016/j.ejim.2019.05.023.
4. Coradi C, Vacario BGL, Sotomayor MR, et al. Paraneoplastic neurologic syndromes in breast cancer: immunological mechanisms and therapeutic insights. *Clin Immunol Commun*. 2025;8:26-37. doi:10.1016/j.clicom.2025.06.003.
5. Jitprapaikulsan J, Paul P, Thakolwiboon S, Mittal SO, Pittock SJ, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neurooncol Pract*. 2021;8(4):362-374. doi:10.1093/nop/npab002.
6. 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.
7. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19-31. doi:10.1136/practneurol-2021-003073.
8. Graus F. 40 years of autoantibody research in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(9):848-861. doi:10.1016/j.neurol.2024.07.003.
9. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1039-1050. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101547.
10. Kerstens J, Titulaer MJ. Overview of treatment strategies in paraneoplastic neurological syndromes. In: Giometto B, Pittock SJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 200, Paraneoplastic Neurologic Disorders. Elsevier; 2024. p. 97-112. doi:10.1016/B978-0-12-823912-4.00015-3.
11. Gole S, Anand A. Autoimmune encephalitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578203/>
12. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-60. doi:10.12688/f1000research.20634.1.

13. Farina A, Campetella L, Arzalluz Luque J, Villagrán-García M, Honnorat J. Autoimmune encephalitis. In: Barichello T, Hasbun R, Dal-Pizzol F, editors. *Neurobiology of Infectious Diseases*. Elsevier; 2025. p. 559-576. doi:10.1016/B978-0-443-19130-5.00036-8.
14. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol*. 2013;260(5):1215-1233. doi:10.1007/s00415-012-6657-5.
15. Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, et al. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology*. 2024;66(5):653-675. doi:10.1007/s00234-024-03318-x.
16. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020. p. 676-687.e5. doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00044-X.
17. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):535-548. doi:10.1038/s41571-019-0194-4.
18. Peter E, Dumez P, Honnorat J, Desestret V. Mechanisms of immune tolerance breakdown in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(9):931-939. doi:10.1016/j.neurol.2024.08.002.
19. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1622-1638. doi:10.1093/brain/aws082.
20. 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.
21. Titulaer MJ, Graus F. Paraneoplastic encephalitis. In: Giometto B, Pittock SJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 200, Paraneoplastic neurologic disorders. Elsevier; 2024. p. 233-246. doi:10.1016/B978-0-12-823912-4.00019-0.
22. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420985323. doi:10.1177/1756286420985323.
23. Giometto B, Pittock SJ. Introduction and overview of immunopathological mechanisms and future directions. In: Giometto B, Pittock SJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 200, Paraneoplastic neurologic disorders. Elsevier; 2024. p. 1-12. doi:10.1016/B978-0-12-823912-4.00029-3.
24. Duong SL, Prüss H. Paraneoplastic autoimmune neurological syndromes and the role of immune checkpoint inhibitors. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):848-863. doi:10.1007/s13311-022-01184-0.

25. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;76(1):108-119. doi:10.1002/ana.24195.
26. Torrico TJ, Abdijadid S. Neuroanatomy, limbic system. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538491/>
27. Dalmau J, Muñiz-Castrillo S, Graus F. Paraneoplastic limbic encephalitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519523/>
28. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
29. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13(5):261-271. doi:10.1097/NRL.0b013e31813e34a5.
30. Costa Fernandes J, Gama Marques J. A scoping review on paraneoplastic autoimmune limbic encephalitis (PALE) psychiatric manifestations. *CNS Spectr*. 2022;27(2):191-198. doi:10.1017/S1092852920001960.
31. Muehlschlegel S, Okun MS, Foote KD, Coco D, Yachnis AT, Fernandez HH. Paraneoplastic chorea with leukoencephalopathy presenting with obsessive-compulsive and behavioral disorder. *Mov Disord*. 2005;20(11):1523-1527. doi:10.1002/mds.20570.
32. Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol*. 2002;51(5):625-630. doi:10.1002/ana.10178.
33. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001;49(2):214-221. doi:10.1002/1531-8249(20010201)49:2<214::AID-ANA41>3.0.CO;2-W.
34. Sun Y, Qin X, Huang D, Zhou Z, Zhang Y, Wang Q. Anti-amphiphysin encephalitis: expanding the clinical spectrum. *Front Immunol*. 2023;14:1084883. doi:10.3389/fimmu.2023.1084883.
35. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403-2412. doi:10.1212/WNL.0000000000001682.
36. Maureille A, Fenouil T, Joubert B, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABAB receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019;266(1):195-206. doi:10.1007/s00415-018-9132-0.

37. Alzghoul H, Kadri F, Ismail MF, et al. Paraneoplastic NMDA encephalitis, a case report and an extensive review of available literature. *Radiol Case Rep.* 2024;19(4):1371-1385. doi:10.1016/j.radcr.2023.11.087.
38. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry.* 2011;168(3):245-251. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10020181.
39. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
40. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057. doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
41. Zrzavy T, Endmayr V, Bauer J, et al. Neuropathological variability within a spectrum of NMDAR-encephalitis. *Ann Neurol.* 2021;90(5):725-737. doi:10.1002/ana.26223.
42. Wu H, Wu C, Zhou Y, Huang S, Zhu S. Catatonia in adult anti-NMDAR encephalitis: an observational cohort study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):94. doi:10.1186/s12888-022-04505-x.
43. Hu CC, Pan XL, Zhang MX, Chen HF. Paroxysmal speech disorder as the initial symptom in a young adult with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(24):8648-8655. doi:10.12998/wjcc.v10.i24.8648.
44. Ariño H, Muñoz-Lopetegui A, Martinez-Hernandez E, et al. Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2020;95(6):e671-e684. doi:10.1212/WNL.0000000000009987.
45. Graus F. Clinical approach to diagnosis of paraneoplastic neurologic syndromes. In: Giometto B, Pittock SJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 200, Paraneoplastic Neurologic Disorders. Elsevier; 2024. p. 79-96. doi:10.1016/B978-0-12-823912-4.00007-4.
46. Zhao-Fleming H, Rezk M, Shah S, Gupta P, Zekeridou A, Flanagan EP, et al. Comprehensive analysis of paraneoplastic neurologic syndrome and PNS-CARE diagnostic criteria in clinical practice. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024;11(6):e200316. doi:10.1212/NXI.0000000000200316.
47. Marsili L, Marcucci S, LaPorta J, Chirra M, Espay AJ, Colosimo C. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomedicines.* 2023;11(5):1406. doi:10.3390/biomedicines11051406.
48. Ali SB, Cecchin A, Burfoot R, Chia N, Ravindran J, Field D, et al. Commercial immunoassays in paraneoplastic neurological syndromes: an Australian laboratory perspective. *Front Neurol.* 2025;16:1515069. doi:10.3389/fneur.2025.1515069.

49. Ford H, Seery N, Tan T, Gardner L, Box J, Wesselingh R, et al. Indications and diagnostic yield of paraneoplastic and autoimmune encephalitis antibody testing: a retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2025;15(8):e70779. doi:10.1002/brb3.70779.
50. Melanis K, Stefanou MI, Kitsos DK, Athanasaki A, Theodorou A, Koropouli E, et al. Paraneoplastic neurological syndromes as initial presentation of tumors: an eight-year single-center experience. *J Clin Med.* 2024;13(3):824. doi:10.3390/jcm13030824.
51. Dimitrov S, Tsalta-Mladenov M, Kabakchieva P, Georgiev T, Andonova S. Paraneoplastic neurological syndromes: advances and future perspectives in immunopathogenesis and management. *Antibodies (Basel).* 2026;15(1):8. doi:10.3390/antib15010008.
52. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: a practical approach. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(1):6-12. doi:10.4103/0972-2327.93267.
53. Nassar AH, El Zarif T, Khalid AB, Rahme S, Zhong C, Kwak L, et al. Clinical outcomes and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and paraneoplastic syndromes. *J Immunother Cancer.* 2024;12(3):e008724. doi:10.1136/jitc-2023-008724.
54. Chiu D, Rhee J, Gonzalez Castro LN. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Antibodies (Basel).* 2023;12(3):50. doi:10.3390/antib12030050.
55. Thakolwiboon S, Zekeridou A. Paraneoplastic neurologic disorders and neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 214. Elsevier; 2026. p. 85-103. doi:10.1016/B978-0-323-90887-0.00018-3.
56. Vaišvilas M, Lundahl Ciano-Petersen N, Villagrán-García M, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, Honnorat J. Paraneoplastic encephalitis: clinically based approach on diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2023;99(1173):669-678. doi:10.1136/postgradmedj-2022-141766.
57. Strehl C, Ehlers LE, Gaber TG, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi:10.3389/fimmu.2019.01744.
58. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 2007;21(3):259-272. doi:10.1016/j.bbi.2006.11.006.
59. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG, et al. Intravenous immunoglobulin: mechanism of action in autoimmune and inflammatory conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(6):1688-1697. doi:10.1016/j.jaip.2023.04.002.
60. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2397-2418. doi:10.1007/s13311-021-01108-4.

61. Berger M, McCallus DE, Lin CSY. Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(4):275-296. doi:10.1111/jns5.12048.
62. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Yilmaz A, Kaleagasi H, Sungur MA, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic disorders: review of 63 cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(1):97-105. doi:10.1007/s12288-016-0661-3.
63. Hanif N, Anwer F. Rituximab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>
64. 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(7):1481–1494.
65. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091–1098. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.