Sindroamele neurologice paraneoplazice

C. A. Vedeler,[1] J. C. Antoine,[2] B. Giometto,[3] F. Graus,[4] W. Grisold,[5] J. Honnorat,[6] P. A. E. Sillevis Smitt,[7] J. J. G. M. Verschuuren,[8] R. Voltz[9] pentru "The Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork"

[1]Haukeland University Hospital and University of Bergen, Norway; [2]Hopital Bellevue, Saint Etienne, France; [3]University of Padua, Italy; [4]Institut d'Investigacio Biomedica August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain; [5]Kaiser Franz Josef hospital and Ludwig Boltzmann Institute for Neurooncology, Vienna, Austria; [6]Hospital Neurologique, Lyon, France; [7]Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [s]Leiden University Medical Center, The Netherlands; [9]University of Cologne, Germany

Context

Sindroamele neurologice paraneoplazice (SNP) au fost inițial definite ca sindroame neurologice de cauză necunoscută care de obicei antedatează diagnosticul unui neoplasm subiacent de obicei silențios clinic. În ultimele două decade s-a descoperit că multe dintre SNP sunt asociate cu anticorpi împotriva unor antigene neuronale exprimate de tumoră (anticorpi onconeuronali), ceea ce a sugerat că unele dintre SNP sunt mediate imun. SNP sunt rare și apar la mai puțin de 1% din pacienții cu cancer, însă datele epidemiologice doveditoare lipsesc. Totuși, diagnosticul și tratamentul SNP sunt importante întrucât dizabilitatea cauzată de aceste sindroame este severă în cele mai multe cazuri iar diagnosticul corect duce de obicei la descoperirea unei tumori mici cu șansă de vindecare (tabelul 31.1). Criteriile de diagnostic pentru SNP au fost publicate recent de Societatea 'Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork' [1]. În acest document, grupul de lucru al Fererației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), ca parte a "Paraneoplastic Neurological Syndromes Euronetwork", a enunțat principii generale pentru managementul SNP clasice.

Tabelul 31.1: Tratamentul sindroamelor neurologice paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	Tumori asociate frecvent	Anticorpi onconeuronali	Răspuns la tratamentul simptomatic	Răspuns la terapia imunologică	Răspuns la terapia tumorii
Encefalită limbică	CPCM Neoplasm testicular Neoplasm mamar Boală Hodgkin Teratom ovarian Timom	Hu, CV2/CRMP5 Amfifizină AMPAR, VGKC Ma2 AMPAR NMDAR, dar nespecifici ptr paraneoplazie	Da	Bun la pacienții cu anticorpi anti NMDAR sau VGKC. Slab la pacienții cu alți anticorpi onconeuronali în afară de Ma2	Da, pacienții de obicei se stabilizează dacă sunt tratați precoce

Neuronopatie senzorială subacută	CPCM Neoplasm mamar Sarcom ovarian Boală Hodgkin	Hu CV2/CRMP5	Da	Rar	Da, în special în cazul tratamentului precoce
Degenerescenţă cerebeloasă	Neoplasm ovarian Neoplasm de sân CPCM Boală Hodgkin	Yo Hu Tr CV2/CRMP5, VGCC, dar nu sunt specifici ptr paraneoplazie	Da	Rar	Da, în special în boala Hodgkin
Opsoclonus-mioclonus	Neoplasm pulmonar Neoplasm mamar Tumori în sfera ginecologică Melanom Histiocitom Neuroblastom la copii	Ri Hu Ma2 Amfifizină De obicei, nici unul, în special la copii	Da	Ocazional la adulţi Frecvent la copii	Da
Sindrom miastenic Lambert-Eaton	CPCM	VGCC, dar nu sunt specifici ptr paraneoplazie	Da	Da	Da
Sindroame de hiperexcitabilitate nervoasă periferică	Timom CPCM Non-CPCM Boală Hodgkin Plasmocitom	VGKC, dar nu sunt specifici ptr paraneoplazie	Da	Da	Da

CPCM, cancer pulmonar cu celule mici

Metode

Grupul de lucru a luat în considerare diferite sindroame etichetate drept paraneoplazice și a decis să se concentreze asupra SPN clasice [1]: encefalita limbică paraneoplazică (ELP), neuronopatia senzorială subacută (NSS), degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică (DCP), opsoclonusul-mioclonusul paraneoplazic (OMP), sindromul miastenic Lambert-Eaton (SMEL) și hiperexcitabilitatea nervoasă periferică paraneoplazică (HNPP). Miastenia gravis nu a fost inclusă deoarece a fost discutată pe larg împreună cu SMEL și HNPP într-un raport separat al grupului de lucru privind tratamentul bolilor neuromusculare [2]. Neuropatiile paraproteinemice au fost prezentate anterior într-un raport al unui alt grup de lucru EFNS [3]. Retinopatia paraneoplazică și dermatomiozita nu au fost incluse în acest raport.

Strategiile de cercetare au inclus literatura în limba engleză din următoarele baze de date: Cochrane Library, MedLine, PubMed (data ultimei căutări a fost august 2009). Cuvintele cheie utilizate pentru căutare au fost: “encefalită limbică”, “neuronopatie senzorială”, “ataxie cerebeloasă”, “mioclonus-opsoclonus”, ”sindrom miastenic Lambert-Eaton”, “neuromiotonie” în

combinaţie cu “investigaţie” şi “terapie”. Toate dovezile disponibile au fost considerate drept dovezi de clasă IV – rapoarte de cazuri, serii de cazuri şi opinii ale experţilor [4]. Astfel, nici o recomandare nu a atins nivelul A, B sau C [4]. Totuși, prin consens au fost stabilite Recomadări de Bună Practică Medicală *(RBP)*.

Encefalita limbică paraneoplazică

Manifestări clinice

Encefalita limbică paraneoplazică (ELP) se caracterizează printr-un debut acut sau subacut al unor simptome ce sugerează afectarea sistemului limbic. Pacienţii pot avea pierderi ale memoriei de scurtă durată sau amnezie, pot deveni dezorientaţi sau pot dezvolta psihoze cu halucinaţii vizuale sau auditive sau obsesii paranoide. De asemenea, confuzia, depresia şi anxietatea sunt frecvente. Aproximativ 50% dintre pacienţi prezintă crize generalizate sau parţiale complexe. La majoritatea pacienţilor, simptomele preced, în medie cu 3-5 luni, diagnosticul unei tumori. ELP este preferenţial asociată cu: cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM) (40%), tumorile germinative primare testiculare (20%), neoplasmul mamar (8%), limfomul Hodgkin, timomul şi teratoamul imatur [5].

Investigaţii

La pacienţii cu ELP apar modificări pe imaginile de rezonanţă magnetică (IRM) în aproximativ 60% din cazuri, dar procentul este probabil mult mai mare dacă sunt incluse în studiu şi secvenţe FLAIR. Modificările IRM sunt cel mai evidente pe secvenţele coronale şi în mod tipic constau în hiperintensitaţi anormale pe secvenţele T2 la nivelul unuia sau ambilor lobi temporali mediali. Pe secvenţele T1 aria limbică temporală poate fi hipointensă şi atrofică şi rareori poate avea priză de contrast [6]. În absenţa modificărilor la examenul IRM, studiile CT cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) ar trebui să arate o activitate crescută a trasorului la nivelul lobilor temporali mediali, ceea ce poate să indice un stadiu acut al procesului inflamator [7]. La 45% din pacienţi, electroencefalograma (EEG) arată modificări epileptiforme la nivelului lobilor temporali, dar la majoritatea pacienţilor apar unde lente la nivel temporal unilateral sau bilateral. Examenul lichidului cefalorahidian arată modificări inflamatorii (ex: pleiocitoză şi benzi oligoclonale) la aproximativ 60% dintre pacienţi.

La aproximativ 60% dintre pacienţii cu ELP pot fi găsiţi anticorpi antineuronali în lichidul cefalorahidian şi în ser. Au fost descrise două tipuri de anticorpi: (1) anticorpi onconeuronali care au drept țintă antigene intracelulare și sunt puternic asociați cu prezența unei tumori subiacente și (2) anticorpi împotriva receptorilor de suprafață care sunt prezenți la pacienții cu encefalită limbică și care pot să fie sau să nu fie paraneoplazici.

Cei mai frecvenţi anticorpi onconeuronali sunt: anti-Hu, anti-Ma2 (cu sau fără anti-Ma1), anti-CV2/CRMP5 şi anti-amfifizină. 78% dintre pacienţii cu ELP şi anticorpi anti-Hu au simptome care sugerează disfuncţii în alte zone ale sistemului nervos decât sistemul limbic. De fapt, ELP poate fi afecţiunea de debut sau predominantă la pacienţii cu encefalomielită

paraneoplazică (EMP) sau cu sindrom „anti-Hu”. Aceşti pacienţi au de obicei peste 40 de ani iar tumora subiacentă este un neoplasm pulmonar cu celule mici. Pacienţii care au doar anticorpi Ma2 sunt de obicei bărbaţi, cu vârsta sub 40 de ani şi se prezintă cu simptome ce sugerează o disfuncţie diencefalică sau a porţiunii superioare a trunchiului cerebral. Examinarea prin IRM arată cel mai frecvent leziuni la nivelul lobilor temporali mediali, hipotalamusului, ganglionilor bazali, talamusului sau regiunii coliculare din porțiunea superioară a trunchiului cerebral [8]. Anticorpii CV2/CRMP5 sunt în schimb detectaţi la pacienţii cu timom sau cancer pulmonar cu celule mici [9].

La pacienții cu ELP au fost identificate trei tipuri de anticorpi împotriva receptorilor neuronali de suprafață. (1) Anticorpii împotriva canalelor de potasiu voltaj-dependente (VGKC) pot fi asociați cu ELP și cu timom sau CPCM, deși marea majoritate a pacienților cu acești anticorpi se prezintă cu encefalită limbică non-paraneoplazică [10-12]. (2) Encefalita ascociată anticorpilor anti receptor NMDA (N-metil-D-aspartat) este o boală recent descrisă care afectează de obicei femeile tinere. La câteva zile după un prodrom cu cefalee și febră, majoritatea pacienților dezvoltă un sindrom care evoluează predictibil în etape, incluzând simptome predominant psihiatrice (agitație, idei delirante, halucinații) sau mai puțin frecvent pierdere a memoriei de scurtă durată, crize epileptice, neresponsivitate progresivă (etapa catatonică), hipoventilație centrală, instabilitate autonomică (fluctuații ale tensiunii arteriale, temperaturii și ritmului cardiac), diskinezii oro-faciale, coreoatetoză și distonii ale membrelor. Suportul de terapie intensivă și ventilația pot fi necesare pentru câteva săptămâni sau pentru mai multe luni. Majoritatea pacienților nu îndeplinesc criteriile pentru encefalita limbică clasică și doar 50% au un teratom ovarian subiacent sau mai rar alte tumori cum ar fi CPCM [13]. (3) Un studiu recent a raportat prezența anticorpilor anti GLUR1 sau anti 2 subunități ale receptorului acid α-amino-3-hydroxi-5-metil-4-izoxazolepropionic (AMPAR) al glutamatului. Cei 10 pacienți descriși au avut encefalită limbică clasică. Vârsta mediană a fost de 60 de ani (38-87 ani) și nouă dintre pacienți au fost femei. Șapte au avut tumori la nivelul plămânului, sânului sau timusului [14]. Un element de importanță practică este acela că pacienții cu ELP pot avea atât anticorpi onconeuronali cât și anticorpi anti-receptor [15].

Pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, fumători, ce prezintă anticorpi Hu trebuie să fie investigaţi pentru depistarea unui cancer pulmonar cu celule mici. De asemenea, pacienţii anti-Hu pozitivi pot avea tumori extratoracice, dar acestea pot fi considerate responsabile pentru prezenţa ELP numai atunci când exprimă antigene Hu [16]. Absenţa anticorpilor Hu nu exclude prezenţa cancerului pulmonar cu celule mici. Totuși, la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, fără anticorpi onconeurali, cele mai frecvente tumori asociate sunt: neoplasmul mamar, neoplasmul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici şi timomul. Mijloacele imagistice utilizate pentru a detecta cancerul pulmonar cu celule mici includ tomografia computerizată (CT) toracică de înaltă rezoluţie şi PDG-PET, dacă la examinarea CT nu s-au găsit modificări [17,18]. O atenţie specială trebuie acordată prezenței ganglionilor mediastinali anormali. Bronhoscopia nu arată de obicei modificări. La bărbaţii cu vârsta sub 40 de ani detecția anticorpilor Ma2 sugerează prezenţa unui neoplasm testicular, care trebuie evaluat ultrasonografic.

Tratament

Abordarea ce oferă cea mai mare șansă de ameliorare şi stabilizare a simptomelor neurologice constă în detecţia şi tratamentul precoce al tumorii subiacente. La bărbaţii ce au doar anticorpi Ma2 şi prezintă un risc crescut de a avea un neoplasm testicular, sugerat de prezenţa calcificărilor sau a testiculului necoborât, este indicată de elecţie orhidectomia şi examinările seriate ale testiculelor pentru a exclude un carcinom in situ. Abundenţa dovezilor că ELP este mediată imun a dus la utilizarea terapiei imunomodulatoare. Nu există nici un raport care să indice ce tip de terapie imunologică ar trebui folosit. Pacienţii sunt de obicei trataţi cu una sau mai multe din următoarele: imunoglobuline cu administrare intravenoasă, schimb plasmatic sau corticosteroizi [5]. Pacienții cu anticorpi împotriva antigenelor de suprafață răspund de obicei la imunoterapie. Pacienţii cu ELP fără anticorpi onconeuronali și cei cu anticorpi Ma2 (cu sau fără Ma1) pot de asemenea să răspundă la terapia imunologică [5]. Terapia simptomatică la pacienţii cu ELP se adresează crizelor epileptice şi simptomelor din sfera psihiatrică.

Neuronopatia senzitivă subacută (NSS)

Manifestări clinice

Deşi s-a raportat prezenţa mai multor neuropatii în context paraneoplazic, numai NSS este considerată a fi un sindrom neurologic paraneoplazic clasic [1]. NSS este asociată în 70-80% din cazuri cu cancerul pulmonar cu celule mici, dar poate apărea şi la pacienţii cu neoplasm mamar, neoplasm ovarian, sarcoame sau boală Hodgkin [19]. NSS precede cu o mediană de 4,5 luni manifestările clinice evidente ale neoplasmului subiacent [16]. Debutul NSS este de obicei subacut iar evoluția este rapid progresivă pe parcursul mai multor săptămâni până ce se ajunge la o fază de platou. Distribuţia este frecvent multifocală sau asimetrică. Simptomele constau în durere şi parestezii [16]. Membrele superioare sunt afectate de obicei primele sau sunt aproape invariabil implicate pe parcursul evoluţiei. Tulburarea de sensibilitate, ce implică în special sensibilitatea profundă, duce de obicei la ataxie senzorială severă iar reflexele osteotendionoase sunt absente. Pot apărea tulburări de sensibilitate şi la nivelul feţei, toracelui şi abdomenului. Mulţi dintre pacienţi devin imobilizaţi la pat dar au fost raportate şi cazuri cu evoluţie lentă [20]. NSS apare la 74% dintre pacienţii cu EMP fiind manifestarea predominantă în 50-60% din cazuri şi singura manifestare în 24% din cazuri [16]. Neuropatia autonomă cu pseudo-ocluzii la nivelul tractului digestiv este frecventă. Aceste manifestări au fost utilizate pentru a propune criterii de diagnostic pentru NSS paraneoplazică [1], criterii care s-au dovedit eficiente [21].

Investigaţii

Examenul lichidului cefalorahidian poate arăta proteinorahie crescută, pleiocitoză şi uneori benzi oligoclonale. Modificările electrofiziologice caracteristice constau în alterarea severă şi difuză a potenţialelor de acţiune senzitive care sunt fie absente, fie mult reduse [22]. Vitezele de conducere motorie pot fi uşor modificate. De obicei nu este nevoie de biopsie nervoasă, dar

aceasta poate fi uneori de ajutor în diferenţierea NSS de mononeuropatia multiplex datorată vasculitei [23].

Anticorpii Hu sunt cel mai frecvent asociaţi cu NSS. Specificitatea lor estimată în diagnosticul neoplasmului, la pacienţii cu suspiciune de NSS, este de 99%, dar sensibilitatea este de 82% [24]. Absenţa anticorpilor Hu nu exclude prezenţa unui neoplasm subiacent. În neuropatiile periferice pot fi prezenţi și anticorpii CV2/CRMP5 [25,26]. În această situaţie neuropatia este de obicei senzitivă sau senzitivo-motorie, cu implicarea mai puțin frecventă a membrelor superioare, și se asociază frecvent cu ataxie cerebeloasă [9,27]. Pattern-ul electrofiziologic este axonal sau mixt, axonal şi demielinizant. CPCM, tumorile neuroendocrine şi timoamele sunt de obicei asociate cu anticorpi CV2/CRMP5. Atunci când examenul CT toracic de înaltă rezoluţie nu arată modificări, se recomandă efectuarea unui examen FDG-PET [17,18].

Tratament

Într-un studiu retrospectiv pe 200 de pacienţi cu EMP/NSS, tratamentul tumorii a fost un predictor independent al ameliorării şi stabilizării afecţiunii neurologice [16], ceea ce sugerează că diagnosticul precoce al neoplasmului poate reprezenta cel mai important mod de stabilizare a simptomelor neurologice. Au fost efectuate mai multe studii necontrolate ce au inclus serii mici de pacienți cu SPN, inclusiv NSS, pentru a testa efectul imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă, corticosteroizilor, schimbului plasmatic, rituximabului sau ciclofosfamidei [28-31]. Este dificil de apreciat eficacitatea acestor medicamente, dar pacienţii cu neuropatie sau cu un debut recent al SNP pot să aibă uneori beneficii. O serie ce a inclus mulți pacienți nu a demonstrat însă un beneficiu clar al imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă, corticosteroizilor, schimbului plasmatic sau ciclofosfamidei, singure sau în combinații [29]. Tratementul simptomatic se adresează durerii neuropatice, ataxiei senzoriale şi manifestărilor disautonome ca hipotensiunea ortostatică.

Degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică

Manifestări clinice

Degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică (DCP) se caracterizează prin instalarea subacută a unei disfuncţii pancerebeloase severe. Semnele cerebeloase debutează de obicei cu ataxia mersului şi progresează pe parcursul mai multor săptămâni sau luni către ataxie, de obicei simetrică, a trunchiului şi membrelor, cu dizartrie şi frecvent cu nistagmus [32]. Ocazional simptomatologia se instalează brusc, în câteva ore sau zile. Vertijul este comun şi mulți pacienţi se plâng de diplopie. Deficitul cerebelos de obicei se stabilizează dar pacienţii sunt sever afectaţi şi cei mai mulți devin imobilizaţi la pat în primele trei luni de la diagnostic. DCP este asociată cu precădere cu neoplasmul ovarian, neoplasmul mamar, cancerul pulmonar cu celule mici sau boala Hodgkin.

Investigaţii

Examinarea prin IRM nu arată modificări în stadiile precoce dar ulterior, în stadiile tardive ale bolii poate demonstra atrofie cerebeloasă. Analiza lichidului cefalorahidian arată semne inflamatorii (ex: pleiocitoză, benzi oligoclonale) fără celule neoplazice la aproximativ 60% din pacienţii cu DCP.

Cel mai frecvent asociaţi cu DCP sunt anticorpii Yo. Aceşti pacienţi sunt în majoritate femei cu o medie de vârstă de 61 de ani. Neoplasmele asociate sunt cel ovarian, cel mamar şi cele din sfera ginecologică. Pacienţii cu anticorpi Hu, spre deosebire de cei cu anticorpi Yo, au mai frecvent asociat cancer pulmonar cu celule mici, sunt în egală măsură femei sau bărbaţi şi prezintă de obicei alte manifestări neurologice în cadrul EMP [16]. Între 13 și 30% din pacienții cu anticorpi anti Hu se prezintă cu un sindrom cerebelos subacut care, în stadiul inițial, nu poate fi diferențiat de DCP [16]. Neuropatia apare la 60% dintre pacienţii cu DCP şi anticorpi CV2/CRMP5 [9,27], acest tip de anticorpi apărând la aproximativ 7% dintre pacienții cu DCP [33]. Pacienții cu anticorpi CV2/CRMP5 sunt în majoritate bărbaţi (70%) cu o medie de vârstă de 62 de ani. Cel mai frecvent asociat este cancerul pulmonar cu celule mici (60%). Anticorpii Tr sunt specifici pacienţilor cu DCP şi boală Hodgkin, acesta fiind al treilea neoplasm ca frecvenţă ce se ascociază cu DCP, după cel pulmonar cu celule mici şi cel ovarian. Spre deosebire de ceilalţi anticorpi, cei anti-Tr dispar de obicei după tratamentul tumorii sau, la unii pacienţi, sunt găsiţi numai în lichidul cefalorahidian [34]. Anticorpii Ri sunt observaţi în principal la pacienţii cu ataxie cerebeloasă şi opsoclonus-mioclonus paraneoplazic (OMP). Neoplasmele asociate sunt cele de sân şi de plămân. Au fost raportate câteva cazuri de DCP în asociere cu anticorpi anti amfifizină, Ma2, Zic4, mGluR1 sau VGCC [1,35]. Atunci când sunt prezenți anticorpi VGCC, SMEL se poate asocia cu DCP [33,36]. Absenţa anticorpilor onconeurali nu poate exclude diagnosticul de DCP, din moment ce numai 50% dintre pacienţii cu DCP prezintă astfel de anticorpi [33].

Dacă se suspectează un cancer pulmonar cu celule mici, examinarea prin CT toracic de înaltă rezoluţie demonstrează de obicei prezența tumorii. O atenţie specială trebuie acordată ganglionilor mediastinali anormali. Bronhoscopia nu arată de obicei modificări. Utilizarea FDG-PET ar trebui rezervată pacienţilor cu anticorpi onconeuronali la care imagistica convenţională nu a depistat tumora subiacentă [17,18]. La pacienţii fără anticorpi onconeurali sensibilitatea şi specificitatea FDG-PET sunt mai scăzute. Dacă se suspectează o tumoră în sfera ginecologică se recomandă o examinare atentă a regiunii mamare şi pelvine, mamografie şi tomografie computerizată pelvină. Dacă, cu ajutorul acestor explorări nu se găseşte nici o malignitate, atunci sunt justificate explorarea chirurgicală şi anexectomia, în special la femeile în perioada postmenopauză ce au anticorpi Yo [32].

Tratament

Tratamentul tumorii subiacente are cele mai mari şanse de a stabiliza acest sindrom [35]. Terapia imunologică este rareori eficientă și sunt raportate doar câteva cazuri de ameliorări la pacienţi ce au primit imunoglobuline cu administrare intravenoasă, corticosteroizi sau plasmafereză

[29,30,37]. Pacienţii cu anticorpi anti-Tr şi boală Hodgkin au şanse mai mari de ameliorare decât cei cu alte tipuri de anticorpi [34]. Pentru cei cu anticorpi Yo, prognosticul este mai rezervat în cazul neoplasmului ovarian şi mai bun în cazul neoplasmului mamar [38]. Prognosticul este de asemenea mai bun la pacienţii cu DCP fără anticorpi onconeurali faţă de cei cu anticorpi Hu [33]. Tratamentul simptomatic al ataxiei cerebeloase include neuroreabilitare cu terapie logopedică și reeducarea deglutiției iar administrarea de propranolol sau medicamente antiepileptice poate duce la îmbunătăţiri adiționale modeste.

Opsoclonusul-mioclonusul paraneoplazic

Manifestări clinice

Opsoclonusul reprezintă mişcarea involuntară a ochilor în orice direcţie. Nu se remite la întuneric şi nici la închiderea ochilor şi poate apărea intermitent sau, în cazurile mai severe, poate fi permanent. În opsoclonusul-mioclonusul paraneoplazic (OMP), opsoclonusul este deseori acompaniat de semne cerebeloase ca ataxia mersului şi de mioclonusul membrelor, constituind aşa-numitul sindrom „dancing eyes – dancind feet", şi de encefalopatie [39-41]. În contrast cu celelalte sindroame paraneoplazice evoluţia OMP este fluctuantă, cu remisiuni şi recăderi [39,42].

La copii, cea mai frecvent asociată tumoră este neuroblastomul [43,44]. La adulţi, sindromul se asociază frecvent neoplasmului pulmonar, neoplasmului mamar sau neoplasmelor din sfera ginecologică, cum ar fi cel de ovar sau de uter [45-47]. Sunt menţionate în literatură şi cazuri izolate de asociere cu alte tipuri de cancer: melanom [48,49], histiocitom fibros malign [50], teratom ovarian [51], estezioneuroblastom [52], adenocarcinom renal [53] și limfom non-Hodgkin [54,55].

Investigaţii

Examinările prin IRM sunt în general normale, dar analiza lichidului cefalorahidian poate să arate ușoară pleiocitoză și proteinorahie crescută. Majoritatea copiilor [56,57] şi adulţilor nu prezintă un anticorp onconeural bine definit [45,58]. La pacienții la care totuşi se găsesc anticorpi, aceștia pot fi anti-Hu, anti-amfifizină, anti-Ri sau anti-Ma2 [45,59-61].

La copii ar trebui să fie căutat un neuroblastom ocult cu ajutorul CT sau IRM toracic şi abdominal, determinărilor de catecolamine urinare (VMA şi HVA) şi imagisticii ce foloseşte metaiodobenzilguanida (MIBG) [49]. Atunci când aceaste probe nu duc la depistarea tumorii, evaluarea ar trebui repetată după câteva luni [63].

Investigațiile inițiale la pacienții adulți cu suspiciune de OMP ar trebui direcționate către tumorile asociate cu această afecțiune – examinarea CT de înaltă rezoluție a toracelui și abdomenului și examen ginecologic și mamografie la femei [45]. Când evaluarea prin aceste metode nu duce la depistarea tumorii, ar trebui luată în considerare examinarea FDG-PET [17,18].

Tratament

Managementul se bazează pe tratamentul tumorii [45]. La populația pediatrică, OMP se poate ameliora după administrarea de hormon adrenocorticotrop (ACTH), corticosteroizi sau imunoglobuline cu administrare intravenoasă, dar semnele neurologice reziduale sunt frecvente [43,63-66]. Spre deosebire de opsoclonusul-mioclonusul idiopatic, la adulții cu OMP nu s-au demonstrat beneficii clare ale terapiei imunologice [45]. În cazuri izolate s-au descris ameliorări după administrarea de corticosteroizi, ciclofosfamidă, azatioprină, imunoglobuline cu administrare intravenoasă sau efectuarea schimbului plasmatic sau filtrării plasmatice cu coloană de proteine A [42,61,67,68]. Tratamentul simptomatic al nistagmusului şi oscilopsiei include utilizarea diferitelor medicamentele anti-epileptice, a baclofenului sau a propranololului [41]. Mioclonusul poate fi tratat cu medicamente anti-epileptice. La copii, trazodona poate ameliora tulburările de somn și episoadele de furie [69].

Sindromul miastenic Lambert-Eaton

Manifestări clinice

La mai mult de 90% din pacienţi, deficitul motor debutează la nivelul membrelor inferioare proximal. Slăbiciunea musculară se poate extinde ulterior şi la alţi muşchi scheletici în sens caudo-cranial, dar foarte rar duce la necesitatea folosirii suportului ventilator. Ptoza, oftalmoplegia și diplopia tind să fie mai puțin frecvente și de intensitate mai mică în comparație cu miastenia gravis [61]. Disfuncţia autonomă se manifestă prin uscăciunea gurii, uscăciunea ochilor, vedere înceţoşată, impotenţă, constipaţie, disfuncţie sudoripară şi hipotensiune ortostatică [70]. Disfuncţia autonomă este în majoritatea cazurilor uşoară-moderată, în contrast cu tulburările din alte NSS/EMP în care poate fi sever dizabilitantă. În mai puțin de 10% din cazuri, pacienţii cu sindrom miastenic Eaton-Lambert (SMEL) şi cancer pulmonar cu celule mici dezvoltă DCP [33,36,71].

Investigaţii

Studiile electrofiziologice arată o amplitudine redusă a potenţialului de acţiune muscular compus (CMAP) după stimulare nervoasă, cu un decrement de peste 10% atunci când se folosește stimularea cu frecvenţe mici (3Hz) şi un increment de peste 100% după contracţia musculară voluntară maximă pe o perioadă de 15 secunde. Incrementul reprezintă de fapt normalizarea CMAP-ului inițial scăzut. Astfel, incrementul nu va fi observat dacă CMAP-ul inițial este normal. Stimularea cu frecvenţe înalte >20Hz produce de asemenea un increment important, dar este dureroasă şi de obicei nu este necesară. Anticorpii anti VGCC de tip P/Q sunt prezenţi în ser la peste 85% din pacienţi [72]. Aceşti anticorpi apar în ambele forme de SMEL, cu sau fără un cancer pulmonar cu celule mici asociat. S-au găsit în ser şi anticorpi VGCC de tip N, dar

contribuţia lor la slăbiciunea musculară sau disfuncţia autonomă este probabil mică. Nu sunt folosiţi în scop diagnostic.

La jumătate dintre pacienţii cu SMEL se va depista un cancer pulmonar cu celule mici. CPCM este detectat în primul an de la diagnosticul SMEL la 96% din pacienți [71]. Un studiu retrospectiv pe 77 de pacienţi cu SMEL a arătat că pacienţii care au fumat și au fost HLA-B8 negativi au avut o şansă de 69% de a dezvolta CPCM [73]. Pe de altă parte, nici unul dintre cei 24 de pacienţi care nu au fumat niciodată şi au fost HLA-B8-pozitivi, nu au dezvoltat acest tip de neoplasm [73]. Recent a fost descris un nou anticorp seric care pare să fie foarte specific pentru prezența CPCM la pacienții cu SMEL. Acest anticorp SOX este prezent la 60% din pacienții cu SMEL și CPCM și la 22% din pacienții cu CPCM care nu au un sindrom paraneoplazic clinic evident [74]. Așadar, deși specificitatea este mare (95%), sensibilitatea este moderată (65%), întrucât anticorpul este absent la aproximativ o treime din pacienții cu SMEL și CPCM [75].

Se recomandă ca toţi pacienţii să fie examinaţi prin CT toracic de înaltă rezoluţie şi PDG-PET dacă examinarea prin CT nu detectează tumora. Bronhoscopia nu are o valoare diagnostică adițională dacă cele două investigații nu au dus la detecția tumorii [71]. Dacă sunt disponibile examinările CT şi FDG-PET, atunci efectuarea lor o dată la 6 luni pentru o perioadă de 6 ani este probabil suficientă. Dacă nu există factori suplimentari de risc pentru un neoplasm (fumat, vârstă înaintată, HLA-B8, alte sindroame paraneoplazice) atunci cel mai probabil screeningul poate fi oprit după două runde de examinări la interval de 6 luni [71].

Tratament

La pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici este importantă terapia oncologică. Rezultatele desprinse dintr-un studiu retrospectiv pe o serie mică de pacienţii au arătat că după tratamentul specific al tumorii, sindromul neurologic s-a remis în 6-12 luni [76]. Un pacient la care s-au efectuat rezecţie locală şi radioterapie nu a avut recăderi timp de 12 ani. Chimioterapia, care este prima opţiune de tratament, va avea şi un efect imunosupresor asupra SMEL. S-a demonstrat că prezenţa SMEL la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici creşte supravieţuirea [77]. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de 3,4-diaminopiridină [78]. Un studiu recent încrucișat dublu-orb cu 3,4-DAP administrată intravenos sau piridostigmină sau ambele a confirmat valoarea terapeutică a 3,4-DAP dar nu a reuşit să demonstreze rolul adițional al piridostigminei [79]. Dacă acest tratament nu este suficient ar trebui luate în considerare corticosteroizii, azatioprina, schimbul plasmatic și imunoglobulinele cu administrare intravenoasă.

Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică paraneoplazică

Manifestări clinice

Cea mai obişnuită formă de hiperexcitabilitate nervoasă periferică (HNP) (numită şi neuromiotonie sau sindrom Isaacs) este autoimună şi este cauzată de obicei de anticorpii anti VGKC [80]. HNP paraneoplazică (HNPP) apare la până la 25% din pacienţi şi poate preceda

detecţia unei tumori cu până la 4 ani [81]. Într-un studiu pe 60 de pacienţi, şapte (12%) au avut timom şi miastenia gravis (MG), doi (3%) au avut timom fără semne clinice de miastenia gravis, patru (7%) au avut cancer pulmonar cu celule mici şi unul (2%) a avut adenocarcinom pulmonar [81]. HNPP poate să apară şi la pacienţii cu boală Hodgkin [82,83] sau plasmocitom [84].

Manifestarea clinică caracteristică pentru HNPP este hiperactivitatea spontană şi continuă a muşchilor scheletici, de obicei sub formă de mioclonii şi crampe dureroase frecvent acompaniate de variate combinaţii de rigiditate, pseudomiotonie, pseudotetanie şi slăbiciune musculară [85]. Aproximativ 33% din pacienţi au şi tulburări de sensibilitate şi până la 50% au hiperhidroză, sugerând afectarea sistemului nervos autonom. Poate fi afectat şi sistemul nervos central, cu apariția de manifestări ce constau în tulburări de personalitate, insomnie, psihoză cu iluzii, halucinaţii şi disfuncţie autonomă (Sindromul Morvan).

Investigaţii

Electromiografia este utilă în confirmarea diagnosticului de hiperexcitabilitate nervoasă periferică şi în excluderea altor cauze de hiperactivitate musculară continuă cum ar fi sindromul membrelor rigide (“stiff limb syndrome”) [85]. Studiile de conducere nervoasă pot să evidenţieze o neuropatie periferică subiacentă [81,85].

Nu există nici un anticorp care să indice dacă hiperexcitabilitatea nervoasă periferică este de origine paraneoplazică. Anticorpii VGKC sunt prezenţi la aproximativ 35% dintre pacienţii cu hiperexcitabilitate nervoasă periferică dobândită, acest procent crescând la 80% la cei cu timom [80]. Anticorpii VGKC pot fi asociaţi şi cu ELP şi timom fără HNP sau cu encefalită limbică non-paraneoplazică [10-12]. Anticorpii Hu pot fi de ajutor în cazul în care un pacient cu HNPP a avut cancer pulmonar cu celule mici [86]. Căutarea paraproteinelor în ser şi urină poate ajuta la identificarea plasmocitoamelor [84].

Este indicat examenul CT mediastinal cu administrare de substanță de contrast, întrucât până la 15% din pacienţi au un timom, uneori în absenţa miasteniei gravis sau a anticorpilor AchR [81]. Este utilă şi efectuarea unui examen CT toracic de înaltă rezoluţie întrucât aproximativ 10% din pacienţii cu HNP vor avea cancer pulmonar cu celule mici sau adenocarcinom [81]. Examenul CT toracic poate de asemenea să identifice pacienţii cu boală Hodgkin [82,83]. PDG-PET este investigaţia de elecţie atunci când încă există suspiciunea unei malignităţi pe care investigaţiile iniţiale nu au detectat-o. La cei ce au risc de neoplasm pulmonar este indicată urmărirea pe o perioadă de până la 4 ani [81].

Tratament

HNPP se ameliorează de obicei sau se poate chiar remite după tratamentul oncologic adecvat [82,84-86]. Constatarea că majoritatea cazurilor de HNP sunt autoimune a dus la încercarea administrării medicamentelor imunomodulatoare, inclusiv la câţiva pacienţi cu timoame [85,87] ale căror simptome erau dizabilitante sau refractare la terapia simptomatică. Schimbul plasmatic duce de obicei la o ameliorare clinic semnificativă ce durează în medie 6 săptămâni şi este însoţită de o scădere a activitaţii electromiografice [85] şi de o scădere a titrurilor de anticorpi

VGKC [88]. Experienţa sugerează că şi imunoglobulinele administrate intravenos pot ajuta [89] deşi s-a raportat agravarea simptomelor de HNP la un pacient după administrarea acestui tratament şi eficienţă inferioară schimbului plasmatic la altul [91]. Prin analogie cu SMEL, anumiţi pacienţi cu HNPP refractară la alte forme de tratament pot beneficia de terapia imunomodulatoare.

Prednisolonul, asociat sau nu cu azatioprină sau metotrexat, a fost util la unii pacienţi cu HNP autoimună [85,92], inclusiv la câţiva pacienţi cu HNPP asociată timomului a căror simptomatologie nu s-a îmbunătăţit după timectomie [85]. Toate formele de HNP, inclusiv cele paraneoplazice, se ameliorează de obicei după tratament simptomatic cu diferite medicamente antiepileptice [85].

Recomadări

- La pacienţii cu SNP simptomele neurologice apar de obicei înainte de detecţia tumorii subiacente. Anticorpii onconeuronali ar trebui să fie căutaţi în serul pacienţilor cu suspiciune de SNP. Anticorpii sunt importanţi pentru diagnosticul şi localizarea tumorii.
- Investigaţiile radiologice pentru detecţia tumorii, precum examenul CT de înaltă rezoluţie pentru detecţia cancerului pulmonar cu celule mici, sunt importante dar acestea ar trebui urmate de PDG-PET dacă nu se descoperă neoplasmul.
- Pacienţii ar trebui urmăriţi la intervale regulate, de exemplu la fiecare 6 luni pe o perioadă de până la 4 ani, cu scopul de a detecta tumora în cazurile în care screening-ul tumoral iniţial a fost negativ.
- Cea mai de succes abordare în vederea stabilizării SNP este detecţia şi tratamentul precoce al tumorii subiacente. Acestea ar trebui efectuate în colaborare cu un oncolog, pneumolog, ginecolog sau pediatru, în funcţie de tipul tumorii asociate.
- Terapia imunologică (corticosteroizi, schimb plasmatic, imunoglobuline cu administrare intravenoasă) nu are de obicei nici un efect sau are doar un efect modest în ELP, NSS sau DCP.
- Copiii cu OMP pot răspunde bine la terapia imunologică; la adulţii cu OMP nu există însă dovezi de eficienţă ale acestei terapii.
- Pacienții cu SMEL sau HNPP ar trebui să primească terapie imunologică dacă tratamentul simptomatic nu duce la o ameliorare satisfăcătoare.
- Toţi pacienţii cu SNP ar trebui să primească tratament simptomatic.

Mulțumiri

Accest studiu a fost finanţat prin Grant-ul Uniunii Europene cu numărul QLG1-CT-2002-01756. Ian Hart a contribuit la ediţiile anterioare ale acestui capitol. Mulțumim Maarten Titulaer pentru ajutorul oferit la pregătirea unor părți din text.

Conflicte de interese

Autorii nu au raportat conflicte de interese relevante pentru acest manuscris.

Bibliografie

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, *et al.* Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1] 35-40.
2. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, *et al.* Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006;13:691-9.
3. Willison HJ, Ang W, Gilhus NE, *et al.* EFNS Task force report: a questionairre-based survey on the service provision and quality assurance for determiniation of diagnostic autoantibody tests in European neuroimmunology centres. European Federation of Neurological Societies. *Eur J Neurol* 2000;7:625-8.
4. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, *et al.* Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
6. Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, Smith M. Evolution of brain abnormalities in limbic encephalitis. *Neurology* 1990;40:1304-6.
7. Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Limbic encephalitis: comparison of FDG PET and MRI findings. *Am J Roentgenol* 1998;18:1659-60.
8. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, *et al.* Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44.
9. Yu Z, Kryzer TJ, Grisemann GE, *et al.* CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-54.
10. Buckley C, Oger J, Clover L, *et al.* Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:74-9.
11. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, *et al.* Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003;54:530-3.
12. Vincent A, Buckley C, Schott JM, *et al.* Potassium Channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of encephalitis. Brain 2004;127:701-12.
13. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitisxase series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
14. Lai M, Hughes EG, Peng X, *et al.* AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
15. Graus F, Saiz A, Lai M, *et al.* Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008;71:930-6.
16. Graus F, Keime-Guibert F, Reoe R, *et al.* Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48.
17. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004;63:282-6.
18. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, *et al.* FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331-8.
19. Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977;2:7-19.
20. Graus F, Bonaventura I, Uchya M, ef *al.* Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994;44:2258-61.
21. Camdessanche JP, Jousserand G, Ferraud K, *et al.* The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy. A case control study. *Brain* 2009;132:1723-33.
22. Camdesssance JP, Antoine JC, Honnorat J, *et al.* Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166-75.
23. Younger DS, Dalmau J, Inghirami G, *et al.* Anti-Hu-associated peripheral nerve and muscle microvasculitis.

Neurology 1994;44:181-3.
24. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, *et al.* Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998;4:976-80.
25. Antoine JC, Honnorat J, Camdesssance IP, *et al.* Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001;49:214-21.
26. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et *al.* Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6.
27. Honnorat J, Antoine 1C, Derrington E, *et al.* Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:270-8.
28. Uchuya M, Graus F, Vega F, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-39.
29. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, *et al.* Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-82.
30. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, *et al.* Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-Oncol* 2004;6:55-62.
31. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, *et al.* An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006;253:16-20.
32. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration.I.A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42:1931-7.
33. Mason WP, Graus F, Lang B, *et al.* Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997;120:1279-300.
34. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, *et al.* Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230-4.
35. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, *et al.* Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50. *Patients Brain* 2003;126:1409-18.
36. Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, *et al.* Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:21-8.
37. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2003;63:187-90.
38. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, *et al.* Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-5.
39. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, *et al.* Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine* 1988;67:100-9.
40. Buttner U, Straube A, Handke V. Opsoclonus and ocular flutter. *Nervenarzt* 1997;68:633-7.
41. Straube A, Leigh RJ, Bronstein A, *et al.* EFNS task force-therapy of nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol* 2004; 11:83-9.
42. Dropcho EJ, Kline LB, Riser J. Antineuronal (anti-Ri) antibodies in a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. *Neurology* 1993;43:207-11.
43. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, *et al.* Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109:86-98.
44. Gambini C, Conte M, Bernini G, *et al.* Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch* 2003;442:555-62.
45. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437-43.

46. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:294-305.
47. Darnell JC, Posner IB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
48. Berger JR, Mehari E. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus secondary to malignant melanoma. *J Neurooncol* 1999; 41:43-5.
49. Jung KY, Youn J, Chung CS. Opsoclonus-myoclonus syndrome in an adult with malignant melanoma. *J Neurol* 2006;253:942-3.
50. Zamecnik J, Cerny R, Bartos A, *et al.* Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with malignant fibrous histiocytoma: neuropathological findings. *Cesk Patol* 2004;40:63-7.
51. Fitzpatrick AS, Gray OM, McConville I, McDonnell GV. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with benign ovarian teratoma. *Neurology* 2008;70:1292-3.
52. Van Diest D, De Raeve H, Claes J, *et al.* Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus-ataxia (OMA) syndrome in an adult patient with esthesioneuroblastoma. *J Neurol* 2008;255:594-6.
53. Vigliani MC, Palmucci L, Polo P, ef *al.* Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with renal cell carcinoma and responsive to tumour ablation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:814-5.
54. Kumar A, Lajara-Nanson WA, Neilson RW Jr. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome: initial presentation of non-Hodgkins lymphoma. *J Neurooncol* 2005;73:43-5.
55. Ducrocq X, Petit J, Taillandier L, *et al.* Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome revealing T-cell lymphoma. *PresseMed* 1999;28:330-3.
56. Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, *et al.* Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:315-20.
57. Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, *et al.* Screening for autoantibodies in children with opsoclonus-myoclonus-ataxia. *Pediatr Neurol* 2002;27:384-7.
58. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, Vilchez JJ, *et al.* Autoan-tigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:347-53.
59. Prestigiacomo CJ, Balmaceda C, Dalmau J. Anti-Ri-associ-ated paraneoplastic opsoclonus-ataxia syndrome in a man with transitional cell carcinoma. Cancer 2001;91:1423-8.
60. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, *et al.* Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci* 2001;189:71-81.
61. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijnuis *M,etal.* Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:766-8.
62. Swart JF, de Kraker J, van der Lely N. Metaiodobenzylgua-nidine total-body scintigraphy required for revealing occult neuroblastoma in opsoclonus-myoclonus syndrome. *Eur J Pediatr* 2002;161:255-8.
63. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, *et al.* Long-term neurobe-havioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J Pediatr* 2001;139:552-9.
64. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, *et al.* Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies - a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612-22.
65. Ertle F, Behnisch W, Al Mulla NA, *et al.* Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:683-7.
66. Catsman-Berrevoets CE, Aarsen FK, van Hemsbergen ML. Improvement of neurological status and quality of life in children with opsoclonus myoclonus syndrome at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1048-53.
67. Nitschke M, Hochberg F, Dropcho E. Improvement of paraneoplastic opsoclonus-myoclonus after protein A column therapy. *N Engl J Med* 1995;332:192.
68. Jongen JL, Moll W], Sillevis Smitt PA, *et al.* Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus-ataxia in ovarian duct

cancer. *J Neurol* 1988;245:691-2.
69. Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, *et al.* Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone. *J Pediatr* 2005;147:372-8.
70. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-96.
71. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LNA, *et al.* Screening for small cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26:4276-81.
72. Motomura M, Johnston I, Lang B, *et al.* An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:85-7.
73. Wirtz PAY, Willcox N, van der Slik AR, *et al.* HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005;159:230-7.
74. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, *et al.* SOXI antibodies are markers of paraneoplastic Lambert Eatonmyasthenic syndrome. *Neurology* 2008;70:924-8.
75. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, *et al.* SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009;27:4260-7.
76. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990;40:1552-6.
77. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353: 117-8.
78. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1567-71.
79. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, *et al.* Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Thcr* 2009;86:44-8.
80. Hart IK, Waters C, Vincent A, *et al.* Autoantibodies detected to expressed potassium channels are implicated in neuro-myotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238-46.
81. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, *et al.* Phenotypic variants of peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125:1887-95.
82. Caress JB, Abend WK, Preston DC, Logigian EL. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology* 1997;49:258-9.
83. Lahrmann H, Albrecht G, Drlicek M, *et al.* Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 2001;24:834-8.
84. Zifko U, Drlicek M, Machacek E, *et al.* Syndrome of continuous muscle fiber activity and plasmacytoma with IgM paraproteinemia. *Neurology* 1994;44:560-1.
85. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116:453-69.
86. Toepfer M, Schroeder M, Unger JM, *et al.* Neuromyotonia, myoclonus, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies). *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101: 207-9.
87. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000;181: 38-43.
88. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, *et al.* Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K^+ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714-22.
89. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurgery* 2000;102:173-5.
90. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, *et al.* Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:840-2.
91. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma

exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623-5.
92. Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, *et al.* Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. *Acta Neurol Scand* 2000;102:271-3.