

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ÎN PRACTICA NEUROLOGICĂ

Adina Roceanu, O. Băjenaru

Spitalul Universitar de Urgență București

REZUMAT

Sindroamele paraneoplazice neurologice îmbracă variate tablouri clinice, ceea ce determină includerea acestora în aproape toate algoritmele de diagnostic diferențial neurologic. O dată cu adâncirea cunoașterii imunologiei, un mare număr de autoanticorpi specifici ca markeri ai neoplaziei au devenit accesibili clinicienilor, și poate că în viitorul apropiat vor apărea tratamente eficiente.

ABSTRACT

Paraneoplastic neurological syndromes may present a wide range of clinical pictures and therefore they must be included in almost every neurological differential diagnosis. With increasing knowledge about immunology, a growing amount of specific antibodies as paraneoplastic markers are available now to the clinicians, and maybe an effective therapy will appear in the close future.

Sindroamele paraneoplazice reprezintă un grup de afecțiuni asociate cu un neoplasm identificabil sau ocult, dar care nu sunt datorate invaziei directe sau metastazării tumorii.

MECANISMELE COMPLICAȚIILOR NEUROLOGICE ALE NEOPLAZIEI

A. Prin invazie directă

B. De tip metastatic

- metastaze cerebrale intraparenchimatoase (unice sau multiple),
- metastaze la nivelul craniului osos,
- metastazare vasculară (angioendotelioza neoplazică),
- carcinomatoza meningeală,
- compresia măduvei spinării prin tumori epidurale,
- compresia nervilor periferici, a rădăcinilor, plexurilor nervoase

C. Complicații neurologice non-metastatice

- *encefalopatii metabolice*:
 - prin insuficiențe de organ,
 - diselectrolitemii, hipercalcemie,
 - sepsis,
 - induse medicamentos,
 - prin deficit nutrițional,
 - prin producerea de hormon ectopic.
- *infecții oportuniste ale SNC la o gazdă imunodeprimată*:
 - fungice (criptococoză),
 - bacteriene (listerioză),
 - virale – virus tipic sau atipic (JC virus – leucoencefalopatia multifocală progresivă).

- *boli cerebrovasculare*:
 - tromboză venoasă cerebrală,
 - embolism cerebral cu punct de plecare endocardita marantică,
 - coagulopatie,
 - diateză hemoragică,
- *complicații ale terapiei*:
 - radioterapie (determină necroză prin ocluzia vaselor de calibru mic și mediu),
 - radionecroza cerebrală,
 - mielopatia sau plexopatia determinată de iradiere,
 - chimioterapie,
 - administrarea intratecală de metotrexat crește radiosensibilitatea și poate determina necroză a SNC,
 - degenerescența cerebeloasă determinată de citozin-arabinozid, 5-fluoro-uracil,
 - neuropatia determinată de vincristină.
- *sindroame paraneoplazice*

Diagnosticul de sindrom neurologic paraneoplazic se susține pe baza prezenței unui sindrom clinic cunoscut ca posibil paraneoplazic, a excluderii altor afecțiuni legate de neoplasm și a rezultatelor examenelor de laborator (examenul LCR – poate arăta o creștere a proteinorahiei și o celularitate crescută de tip limfocitar; aspectul EMG este tipic în miastenie și în sindromul Eaton-Lambert; prezența de *autoanticorpi cu o reactivitate specifică* din clasa IgG).

De la detectarea din 1985 a anticorpilor anti-Hu (Posner), a fost depistat un număr impresionant de alți anticorpi markeri ai etiologiei paraneoplazice.

Deși acești autoanticorpi sunt asociați mai frecvent cu anumite sindroame paraneoplazice, același tip de anticorp poate fi depistat în diferite sindroame,

iar același sindrom poate fi asociat cu diferite tipuri de anticorpi.

În cele mai multe cazuri, un anumit autoanticorp este asociat cu un tip specific de tumoră, de exemplu: cancerul pulmonar cu celule mici cu anti-Hu (ANNA 1 = anticorpi antineuronali tip1), cancerul de sân cu anti-Yo (anticorpi anti celule Purkinje), tumorile testiculare cu anti-Ma.

Diagnosticul de sindrom paraneoplazic poate fi pus chiar în absența detectării de anticorpi relevanți pentru etiologia paraneoplazică (sensibilitatea 50-60%), în schimb; o dată ce anticorpii au fost depistați, probabilitatea de existență a tumorii este foarte mare (specificitate 100%).

PATOGENIE

Mecanismul prin care carcinoamele produc efectele la distanță pare să fie *autoimun*. Conform acestei teorii, există antigenicitate similară a tumorii cu diferite structuri nervoase, răspunsul imun fiind direcționat atât împotriva tumorii cât și a structurilor nervoase.

Răspunsul imun *umoral* joacă un rol important. Trebuie făcută diferența între anticorpii cu *valoare diagnostică* care pot apărea în sindroame ce pot fi de etiologie paraneoplazică (anti-VGCC = „voltage gated calcium channel“, anti-canale de calciu de la nivelul membranei presinaptice de la nivelul joncțiunii neuromusculare din sindromul Lambert-Eaton; anti-AchR = anti receptori de acetilcolină de la nivelul membranei postsinaptice din miastenia gravis), cu *anticorpii markeri ai etiologiei paraneoplazice* (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma, anti-Recoverină etc). Singurul anticorp marker al neoplaziei la care s-a demonstrat până acum cu siguranță rolul patogenetic atât *in vitro* cât și *in vivo* este anti-recoverină (Maeda 2001, Ohuguro 1999, Adamus 1998).

În cazul sindroamelor paraneoplazice, tumorile asociate exprimă în mod ectopic proteine neuronale, ceea ce declanșează răspunsul imun împotriva unor proteine constituționale de la nivel neuronal, de la nivelul globului ocular sau al testiculului.

În ultimii ani s-a atribuit un rol important *celulelor T citotoxice* în patogenia sindroamelor paraneoplazice neurologice, infiltratele celulare descrise la autopsii putând fi expresia unei reacții imune primare împotriva unui antigen (posibil anti Hu) și nu o reacție secundară (Voltz 1998).

Altă ipoteză patogenetică ar putea fi cea *virală* – o componentă virală putând juca un rol în apariția sindroamelor paraneoplazice după cum sugerează un raport recent privind prezența infecției cu virus herpes simplex la nivelul lobului temporal în cazul unei encefalite limbice asociate cu anticorpi anti-Hu (Sharshar, 2000).

TIPURI DE SINDROAME NEURO-PSIHATRICE CU POSIBILĂ ETIOLOGIE PARANEOPLAZICĂ

1. Retinopatie

Retinopatia paraneoplazică este asociată cu carcinoame (cancer pulmonar cu celule mici, cancer de sân, neoplasme genitale, endocrine) sau cu melanoame.

În cazul *carcinoamelor* există simptomatologie determinată de afectarea conurilor (fotosensibilitate, scăderea acuității vizuale, afectarea vederii cromatice) și a celulelor cu bastonaș (nictalopie, timp prelungit de adaptare la întuneric, scotoame inelare sau periferice). Simptomele progresează în câteva luni și cancerul va fi diagnosticat după debutul tulburărilor vizuale (*scăderea progresivă, nedure-roasă a acuității vizuale*).

Fotosensibilitatea, scotoamele inelare și atenuarea arteriolelor retiniene constituie *triada diagnostică*, în opinia lui Jacobson.

Histopatologic, există o pierdere a celulelor cu conuri și cu bastonaș și o infiltrare a retinei cu limfocite și macrofage.

Electroretinograma este modificată și LCR poate prezenta pleiocitoză.

Cel mai frecvent descoperit autoanticorp este direcționat împotriva proteinei fotoreceptoare *recoverină* (Thirkil 1989), dar alte 15 antigene au fost deja descrise.

În cazul carcinomului pulmonar cu celule mici, serul anumitor pacienți conține anticorpi care reacționează cu antigene aflate atât la nivelul celulelor ganglionare retiniene cât și la nivelul tumorii.

În cazul *melanoamelor cutanate*, diagnosticul de tumoră este stabilit și, după câțiva ani pacientul începe să prezinte tulburări de vedere, de obicei asociate cu metastaze monoculare. S-au descris anticorpi direcționați împotriva stratului de celule *bipolare* ale retinei (Keltner, 2001).

Degenerarea paraneoplazică a celulelor fotoreceptoare trebuie *diferențiată* de alte cauze de afectare a vederii pacientului cu neoplasm: prin compresia directă determinată de metastaze asupra leptomeningelui sau coroidii, prin creșterea presiunii LCR ca urmare a existenței metastazelor intracraniene, afectarea globilor oculari și a căilor vizuale prin iradiere.

2. Encefalomielite asociate cu carcinomul

Mai mulți autori (Corseillis, Henson și Urich, Posner) au descris apariția modificărilor de tip encefalomită la nivel regional sau difuz, bilateral, în asociere cu un carcinom (în special cancer pulmonar cu celule mici).

Histopatologic, se descrie o *pierdere neuronală extensivă, însoțită de proliferare microglială, mici zone de necroză și infiltrat limfocitar perivascular și leptomeningeal important*.

Aceste procese patologice pot afecta encefalul și măduva spinării difuz (encefalomielită asociată cu carcinomul), dar pot predomina la nivelul lobilor temporali (encefalita limbică), la nivelul trunchiului cerebral (în special la nivelul bulbului – encefalita bulbară, rombencefalita), cerebelului, substanței cenușii a măduvei spinării.

Prin afectarea cornului anterior al măduvei spinării, pot apărea sindrom de neuron motor cu amiotrofie lentă simetrică sau asimetrică a membrelor superioare, mai rar la nivelul membrelor inferioare. Semnele sensitive pot apărea prin afectarea cornului posterior al măduvei spinării, dar și prin degenerescența cordoanelor posterioare secundară afectării neuronilor senzitivi de la nivelul rădăcinii dorsale a nervilor spinali (neuronopatie sensitivă paraneoplazică, frecvent asociată encefalomielitei).

Semnele clinice depind de localizarea și severitatea procesului inflamator. Se pot suprapune mai multe sindroame paraneoplazice la același pacient. De asemenea, pot exista sindroame clinice asemănătoare, dar în absența unei tumori.

Cei mai mulți pacienți cu *cancer pulmonar cu celule mici* și encefalomielită paraneoplazică au un titru crescut de anticorpi policlonali de tip IgG (*anti-Hu, anticorpi antineuronali de tip I = ANNA I*) care se leagă la nivelul nucleului neuronilor de la nivelul diferitelor regiuni ale encefalului, măduvei spinării, neuronului de la nivelul ganglionului dorsal al nervilor spinali sau la nivelul neuronilor autonomi periferici. Acești anticorpi reacționează cu anumite proteine care se leagă de ARN. Titruri reduse de anticorpi anti-Hu s-au găsit la pacienți cu cancer pulmonar cu celule mici fără simptomatologie neurologică. Anticorpii anti-Hu au fost rareori asociați cu cancer de sân, de prostată sau cu neuroblastomul.

Alți anticorpi nou descriși sunt cei *anti-Ma1 și Ma2* detectați în encefalita de trunchi cerebral și care reacționează încrucișat cu antigenele testiculare (Dalmau, Voltz). În cazul asocierii anticorpilor anti-Ma cu tumori testiculare pot apărea mai multe tipuri de sindroame clinice neurologice: encefalită limbică, encefalită de trunchi cerebral, sindrom opsoclonus-mioclonus-ataxie.

La examenul LCR poate apărea o creștere a proteinorahiei și o celularitate crescută (mononucleare). Titru de anticorpi a fost mai mare în LCR decât în ser, indicând o producție de anticorpi la nivelul nevraxului.

La examenul RMN, pe imaginile T2-ponderate se observă o anomalie de semnal în zonele afectate, cu zone de necroză focală în cazurile severe.

În ciuda câtorva rapoarte favorabile privind tratamentul cu plasmafereză și imunoglobuline intravenos, răspunsul terapeutic este slab. La cei câțiva pacienți la care s-a observat o ameliorare, tratamentul a fost început precoce pentru a limita pierderea neuronală.

3. Encefalita limbică

Entitate descrisă în 1957 (Henson), a fost reevaluată recent de Gueltekin (2001), care a prezentat un lot de 50 pacienți cu encefalită limbică paraneoplazică, criteriile de diagnostic fiind:

1. Simptome clinice caracteristice;
2. Mai puțin de 4 ani până la diagnosticarea tumorii;
3. Excluderea altui diagnostic diferențial;
4. Rezultate patologice la examinarea LCR, RMN și EEG.

Tabloul clinic este similar encefalitei herpetice, dar nu se însoțește de creșterea titrului de anticorpi antiherpetici. Evoluția clinică este mai lentă și cuprinde:

- tulburări ale memoriei de fixare (sindrom Korsakoff),
- crize epileptice (inclusiv epilepsie parțială continuă),
- sindrom confuzional acut,
- sindroame psihiatrice (tulburări de personalitate, halucinații, depresie).

În 58% dintre cazurile studiate de encefalită limbică s-a diagnosticat o tumoră numai după debutul simptomatologiei neurologice (tumoră pulmonară cu celule mici, tumoră testiculară, tumoră de sân), majoritatea tumorilor fiind localizate.

S-au detectat anticorpi anti-Hu asociați cu cancerul pulmonar cu celule mici și anti-Ta/Ma₂ asociați cu tumorile testiculare.

4. Epilepsia focală

Manifestată ca *status parțial non-convulsivant*, poate fi semn inițial al encefalitei paraneoplazice (Abel 2001, Porta-Etessam 2001). Aceasta poate surveni în cadrul encefalitei limbice sau al encefalitei corticale, după cum s-a demonstrat recent prin examen RMN și evidențierea histologică a infiltratului inflamator și a pierderii neuronale (Shavit 1999).

5. Rombencefalita

Encefalita paraneoplazică se poate manifesta prin encefalită de trunchi cerebral având ca manifestări clinice: tulburări de oculomotricitate, diplopie, vertij, nistagmus, ataxie, greață, vomă, disfagie, dizartrie, apnee de somn de tip central care poate determina insuficiență respiratorie acută (Schiff 1996,

Ball 1994). S-au descris ca anticorpi asociați: anti-Hu (ANNA 1), anti-Ri (ANNA 2), anti-Ma.

6. Degenerescenta cerebeloasă paraneoplazică

După Henson și Urich, această etiologie este responsabilă de peste 50% dintre cazurile de degenerescentă cerebeloasă non-familială cu debut tardiv (peste 45 ani). La o femeie de peste 50 ani cu degenerescentă cerebeloasă subacută, în 2 cazuri din 3, originea este paraneoplazică.

În funcție de tipul de anticorpi asociați se poate aprecia prognosticul:

- subgrupul cu *anticorpi anti-Yo* (anti celule Purkinje) – evoluează cu stabilizare neurologică și supraviețuire mediană 100 luni pentru *cancer de sân* și 22 luni în cazul altor tumori *ginecologice (ovariană)*. Anticorpii anti-Yo se leagă de proteina C-myc care ar iniția degenerarea celulelor Purkinje (antigen din citoplasma celulelor Purkinje). Prezența acestor anticorpi este foarte sugestivă pentru prezența unui cancer de sân sau ovarian, asimptomatic sau de mici dimensiuni care poate fi rezecat cu succes.
- subgrupul cu *anticorpi anti-Hu* – progresie neurologică, cu o durată mediană de supraviețuire 9-12 luni, în asociere cu *cancerul pulmonar cu celule mici*. În această situație, pot coexista 2 sindroame paraneoplazice: degenerescentă cerebeloasă și sindrom Eaton-Lambert (Clouston 1992, Mason 1997).

Se descrie asociere și cu limfoame, în special *boala Hodgkin*, caz în care s-au găsit *anticorpi împotriva receptorilor de glutamat* (Smitt).

Poate apărea și în asociere cu neoplasme ale altor viscere: uterin, digestiv (Posner).

Anatomo-patologic se descriu modificări degenerative difuze ale cortexului cerebelos (în special în stratul celulelor Purkinje) și ale nucleilor cerebeloși. La nivelul măduvei spinării poate apărea degenerarea cordoanelor posterioare și ale tracturilor spino-cerebeloase. În plus, apare infiltrat inflamator perivascular și meningeal, care, după Henson și Urich, este independent de degenerescenta cerebeloasă, făcând parte din procesul de encefalomielită paraneoplazică subacută.

Clinic se caracterizează printr-un debut insidios, progresiv, în interval de câteva săptămâni – luni, cu *sindrom pancerebelos*, cu ataxie a trunchiului și membrelor, dizartrie, nistagmus. În plus, poate apărea și afectare de *nervi cranieni* (diplopie, tulburări de colomotricitate, vertij, surditate neurosenzorială), precum și tulburări de *afect și cogniție* (până la demență) care diferențiază forma paraneoplazică de degenerescenta cerebeloasă etanolică.

Examenul LCR poate prezenta ușoară pleiocitoză și creștere a albuminorahiei. Inițial, examenele imagistice (CT, RMN) nu decelează modificări patologice, după câteva luni însă poate apărea atrofie cerebeloasă și a trunchiului cerebral. Hammock a observat în câteva cazuri pe imaginile RMN T2-ponderate hipersemnal la nivelul substanței albe cerebeloase.

Degenerescenta cerebeloasă paraneoplazică trebuie diferențiată de alte afecțiuni cerebeloase asociate cu neoplasme (metastaze, infecții, efectul terapiei cu citozin-arabinozid) sau de alte afecțiuni cerebeloase: vasculare, degenerative, toxice (alcool, mercur), endocrine (hipotiroidism).

Prognosticul rămâne sever, deși în unele cazuri s-a observat o remisiune parțială a simptomatologiei neurologice după înlăturarea tumorii primare (Paone și Jeyasingham), iar în unele cazuri asociate cu boala Hodgkin s-au raportat remisiuni spontane ale simptomelor cerebeloase. Plasmafereza și tratamentul cu imunoglobuline, instituite precoce, pot aduce unele beneficii.

7. Sindromul opsoclonus-mioclonus-ataxie

La copii se asociază cu neuroblastom, în timp ce la adulți survine în relație cu un neoplasm pulmonar, de sân, de ovar. Anatomo-patologic se caracterizează prin lezarea stratului de celule Purkinje, lezarea olivelor inferioare și a trunchiului cerebral, cu leziuni inflamatoare ușoare (Luque).

Sindromul „dancing eye – dancing feet“ poate apărea în legătură directă sau indirectă cu disfuncția nucleului fastigial al cerebelului (Wong, 2001).

Subgrupul de pacienți cu cancer de sân produce un anticorp antineuronal direcționat împotriva altui antigen – *anticorp anti-Ri (anticorpi antineuronali tip 2)*, care însă nu apare în cazul neuroblastomului și rareori este identificat în cancerul pulmonar cu celule mici. S-au identificat de asemenea anticorpi anti-Hu (Bataller, 2001) și anti-Ma2 (Wong, 2001).

Clinic, pacienții prezintă mișcări conjugate involuntare, rapide, haotice, sacadate, continue, ale globilor oculari (opsoclonus), care pot fi însoțite de mioclonii ale trunchiului și membrelor precum și de alte semne cerebeloase (ataxie).

Unii pacienți pot prezenta ușoară pleiocitoză a LCR (limfocitoză) și creștere a titrului imunoglobulinelor, examenul RMN fiind de obicei normal.

Prognosticul acestui sindrom paraneoplazic este mai bun decât al altor sindroame paraneoplazice. Caracteristica sindromului este *răspunsul favorabil la tratamentul cu glucocorticoizi și ACTH* la cea mai mare parte dintre copii și adulți, precum și *remisiunea semnelor neurologice după rezecția și/sau iradierea neuroblastomului*.

8. Sindroame extrapiramidale

Deși au fost numai rapoarte izolate, sindroame precum coreea sau distonia pot fi semne ale encefalitei paraneoplazice (Tani 2000, Kujawa 2001). S-au găsit reactivități anti-Hu sau anti-Ma, dar în majoritatea cazurilor nu s-a detectat prezența anticorpilor specifici paraneoplazici.

9. Mielopatii

Mielita izolată este rareori o manifestare paraneoplazică. *Degenerarea subacută* a tracturilor măduvei spinării poate fi asociată cu degenerarea paraneoplazică cerebeloasă.

Mancal și Rosales au descris o degenerare rapid progresivă, extinsă, a măduvei spinării, *mielopatia necrotizantă* care poate apărea la pacienții cu neoplasm pulmonar sau cu limfoame. Anatomicopatologic se caracterizează prin anecroza simetrică atât a substanței cenușii cât și a substanței albe (*mielită transversă*), cu debut în regiunea toracică, cu progresie rostral sau caudal cu necroza întregii măduve a spinării (cu relativa cruțare a periferiei). Clinic, se caracterizează prin sindrom de secțiune medulară, cu deficit senzorio-motor rapid ascendent și care poate determina deces în 1-2 săptămâni. La examenul LCR poate apărea o albuminorahie crescută. Mielopatia necrotizantă este o eventualitate mult mai rară decât metastazarea intramedulară sau compresia măduvei spinării prin metastaze extradurale, de care trebuie diferențiată.

Henson și Urich au descris la pacienții cu cancer pulmonar leziuni necrotice diseminate la nivelul măduvei spinării, în special la nivelul *substanței albe* a cordoanelor posterioare și laterale, entitate rar întâlnită.

Neuronopatia motorie subacută poate apărea la pacienții cu carcinom bronhogenic, boală Hodgkin sau alte limfoame, asociată cu anticorpi anti-Hu. Anatomicopatologic este afectată în special *substanța cenușie* care prezintă modificări inflamatoare și neurofagie. Această poliomielită cronică poate fi extinsă la nivelul măduvei spinării sau poate fi limitată la câteva segmente medulare.

Prin depleția neuronală a cornului anterior, apare deficit motor și atrofiie neurogenă, afectarea membrilor fiind asimetrică, de obicei. Clinic se manifestă prin sindrom de neuron motor, putând surveni atât pareză flască cât și spastică (Forsyth, 1997).

10. Sindroamele de neuron motor

Se descriu 3 grupe de pacienți cu sindrom de neuron motor și neoplasm (Forsyth 1997):

1. Pacienți cu anticorpi *anti-Hu prezenți* la care etiologia paraneoplazică este demonstrată, prezentând clinic amiotrofie rapid progresivă cu

- fasciculații și ROT vii, (2 pacienți cu cancer pulmonar cu celule mici și 1 cu cancer de prostată),
2. Femei cu cancer de sân cu afectare clinică de tip scleroză laterală primitivă, fără anticorpi anti-Hu, cu semne clinice cortico-spinale, cu afectarea musculaturii oro-faciale și a membrilor.
3. Pacienți cu tumori (cancer pulmonar cu celule mici, boală Hodgkin, cancer ovarian), fără anticorpi anti-neuronali, prezentând un sindrom clinic asemănător sclerozei laterale amiotrofice idiopatice, la care asocierea este probabil datorată coincidenței.

11. Polineuropatia

La aproximativ 10% dintre pacienții neoplazici cu polineuropatie nu se găsește infiltrat tumoral, toxicitate medicamentoasă sau cașexie (Antoine, 1999), având o etiologie posibil paraneoplazică.

La 1/3 dintre pacienții din acest grup s-au identificat *anticorpi antineuronali* (anti-Hu sau anti-CV2), restul de 2/3 dintre pacienți la care nu s-au găsit anticorpi prezentând o latență scurtă sau lungă până la diagnosticul tumorii. În grupul cu latență scurtă, patogeniza inflamatoare sugerează o etiologie paraneoplazică, poate fi asociată cu *cancerul de sân* (Peterson, 1994), în timp ce în grupul cu latență lungă asocierea cu un neoplasm poate fi o coincidență (Antoine, 1999).

Un studiu retrospectiv recent a 20 pacienți cu neuropatie asociată cu anticorpi anti-Hu a arătat o *heterogenitate a evoluției* polineuropatiei paraneoplazice. Etiologia paraneoplazică trebuie suspiciunată atât în cazurile de evoluție lentă cât și în evoluția de tip Guillain-Barre. Din punct de vedere electrofiziologic, poate fi o neuropatie senzitivo-motorie care poate prezenta orice *combinație de caracteristici axonale sau de demielinizare* (Camdessanche, 2002).

Polineuropatia paraneoplazică „clasică” este o *neuronopatie senzitivă*, descrisă de Denny-Brown (1948), asociată în special cu cancerul pulmonar cu celule mici și cu prezența *anticorpilor anti-Hu* (Molinero, 1998). Anatomicopatologic este o *ganglioradiculită*, cu pierdere neuronală și reacție inflamatoare la nivelul ganglionului rădăcinii dorsale a nervilor periferici, cu degenerarea secundară a rădăcinii posterioare și a cordoanelor posterioare medulare, care poate fi asociată cu alte manifestări de encefalomielită paraneoplazică.

Clinic, se manifestă *subiectiv* prin paretezii, dureri fulgurante la nivelul membrilor inferioare, ulterior la nivelul tuturor celor 4 membre și al trunchiului, iar *obiectiv* prin tulburări de sensibilitate superficială și profundă, cu ataxie senzitivă și areflexie osteotendinoasă în condițiile prezervării forței musculare. Cu progresia bolii apare ataxie dizabilitantă și mișcări pseudo-atetoide ale membrilor superioare. Prezența

tulburării de sensibilitate la nivelul trunchiului, feței, scalpului, precum și a mucoasei bucale și genitale marchează procesul de ganglioradiculită senzitivă.

Este de remarcat prezența frecventă a *afectării vegetative (disautonomia paraneoplazică)* cu disfuncție autonomă progresivă, hipotensiune ortostatică, areflexie pupilară, tulburări de motilitate ale tubului digestiv – gastropareză, ileus dinamic sau acalazia esofagiană (Lucchinetti 1998, Lee 2001), durere abdominală și diaree (Winkler, 2001), aritmii cardiace.

La examenul LCR se poate observa o creștere a albuminorahiei, câteva limfocite și prezența anticorpilor anti-Hu, care *diferențiază* neuronopatia senzitivă paraneoplazică de varietatea idiopatică și de cea legată de sindromul Sjögren.

Neuronopatia senzitivă paraneoplazică este refractară la toate formele de tratament. S-au raportat scurte remisii după plasmafereză sau administrare de imunoglobuline intravenos instituită precoce. Rezecția tumorii pulmonare ar putea stopa evoluția bolii neurologice.

Polineuropatia senzitivo-motorie este cea mai frecventă formă de neuropatie paraneoplazică, fiind asociată în special cu cancer pulmonar cu celule mici, cancere de sân, de stomac sau cu afecțiuni hematologice (boală Hodgkin, limfom, mielom multiplu. Din punct de vedere anatomo-patologic, este o *axonopatie mixtă* senzitivă și motorie, însoțită de o demielinizare segmentară secundară.

Clinic apare afectare distală cu deficit motor și tulburare de sensibilitate cu areflexie osteotendinoasă, putând fi afectați și nervii cranieni. Trebuie diferențiată de polineuropatii de alte etiologii: toxice, infecțioase, imune.

Polineuropatia inflamatoare demielinizantă acută (de tip Guillain-Barre) apare în cazul unor hemopatii maligne (boala Hodgkin) și are aspect clinic de poliradiculonevrită cu deficit motor ascendent și o tulburare de sensibilitate moderată în comparație cu deficitul motor, însoțită de disociație albumino-citologică.

Polineuropatia inflamatoare demielinizantă cronică apare în hemopatii maligne (macroglulinemia Waldenström, limfoame), melanoame, tumori pulmonare, de sân, de stomac. Anatomo-patologic, apare demielinizare segmentală cu axoni relativ conservați, corespunzând electrofiziologic cu scăderea vitezei de conducere nervoasă și dispersia potențialelor de conducere nervoasă.

Clinic, se diferențiază de formele acute prin afectarea senzitivă importantă, cu absența afectării vegetative și absența răspunsului la imunoterapie. La puncția lombară apare hiperalbuminură. Evoluția este cu ameliorări și recăderi.

Forma paraneoplazică a polineuropatiei cronice

inflamatoare demielinizante se caracterizează prin prezența unei *paraproteine serice* – o imunoglobulină monoclonală de tip IgM. Procesul autoimun se adresează unei proteine mielinice MAG („myelin associated glycoprotein“). Neuropatia cu anticorpi IgM anti MAG apare în MGUS (gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată), în macroglulinemia Waldenström, iar cea cu anticorpi IgG sau IgA anti-MAG apare în cadrul sindromului POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, component monoclonal, endocrinopatie) din mielomul multiplu osteosclerotic.

12. Mononeuropatia

Mononeuropatiile pot fi primul semn al unei afecțiuni paraneoplazice, fiind asociate în special cu anticorpi anti-Hu. S-a descris afectarea izolată a nervilor cranieni – *acustico-vestibular* (Lucchinetti 1998) sau a altor nervi – *ulnar* (Sharief, 1999).

13. Sindromul miastenic Lambert-Eaton

Apare mai frecvent la bărbați decât la femei și se caracterizează clinic prin *deficit motor proximal* la nivelul centurilor (inițial pelvină și ulterior scapulară), cu o ameliorare temporară a deficitului după primele contracții motorii, cu diminuare a reflexelor osteotendinoase (abolirea acestora în cazul asocierii cu polineuropatie paraneoplazică), cu tulburări vegetative asociate (xerostomie, constipație, tulburări de micțiune). Spre deosebire de miastenie nervii cranieni sunt rareori afectați. Aspectul EMG este caracteristic cu increment la stimularea repetitivă. Prezența anticorpilor anti-VGCC, „voltage gated calcium channel“, este utilă în diagnostic, dar aceștia nu sunt markerii paraneoplaziei.

La 60% dintre pacienții cu sindrom Lambert-Eaton se detectează o tumoră asociată, în special cancer pulmonar cu celule mici sau un limfom. Cancerul pulmonar cu celule mici are un prognostic semnificativ mai bun dacă este asociat cu sindrom Lambert-Eaton. La 3% dintre pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici apare sindromul Lambert-Eaton (Elrington, 1991), care nu trebuie ignorat întrucât are un răspuns favorabil la terapia imunomodulatoare, în special în cazul asocierii cu anticorpi anti-Hu (VOLTZ, 1999).

14. Miastenia gravis

Aproximativ 50% dintre pacienții cu timom au asociată mistenia gravis și 15% dintre pacienții cu miastenia gravis au timom care nu este cunoscut până la momentul diagnosticării miasteniei. Alături de examinarea imagistică, depistarea *anticorpilor anti-titin* reprezintă un marker al etiologiei paraneoplazice (Gautel 1993, Voltz 1997), cel puțin pentru pacienții sub 60 ani (Yamamoto, 2001; Buckley, 2001).

15. Miozita

Un studiu recent (Hill, 2001) a stabilit ferm asocierea dintre dermatomiozită, polimiozită și tumori, fără a fi identificați markeri serologici până în prezent. Aproximativ 15% dintre pacienții cu *polimiozită* dezvoltă o tumoră (70% după ce s-a pus diagnosticul de polimiozită): limfom non-Hodgkin, tumoră pulmonară, vezicală; la fel și 32% dintre pacienții cu *dermatomiozită* (58% după ce s-a pus diagnosticul neurologic): neoplasm ovarian, pulmonar, pancreatic, gastric, colorectal, limfom non-Hodgkin.

16. Neuromiotonia

Se caracterizează prin hiperexcitabilitatea nervilor motori cu o activitate continuă a fibrei musculare, cu rigiditate, crampe musculare și transpirație excesivă. Anticorpii diagnostici sunt *anti-VGKC* (anti-„voltage-gated kassium channel“, anti-canale de K voltaj-dependente), dar aceștia nu sunt indicatorii etiologiei paraneoplazice. Neuromiotonia paraneoplazică s-a raportat în asociere cu cancerul pulmonar cu celule mici (și anticorpi anti-Hu, Toepfer, 1999), timom (Lee, 1998) sau boală Hodgkin (Lahrman, 2001, Caress, 1997).

17. Sindromul „stiff-man“

Se caracterizează prin rigiditate cronică, spasme musculare și este asociat cu autoimunitate împotriva decarboxilazei acidului glutamic (*anti-GAD*). În forma paraneoplazică, pacienții prezintă *anticorpi anti-amphiphysin* (cu sau fără anticorpi anti-GAD) dacă se asociază cu cancer de sân (Folli, 1993). Recent, la un pacient cu tumoră mediastinală de origine histologică necunoscută, s-au descris și anticorpi *anti-gephyrin*, o proteină citozolică postsinaptică de la nivelul sinapselor inhibitorii (Butler, 2000).

ATITUDINEA CLINICĂ ÎN CAZUL UNUI SINDROM PARANEOPLAZIC NEUROLOGIC

1. Suspiciunea clinică precoce

Etiologia paraneoplazică trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al oricărui sindrom neurologic.

2. Diagnosticul rapid al sindromului paraneoplazic

Prin detectarea unui anticorp relevant, cu respectarea intervalului de timp (4 ani înainte sau după diagnosticul de tumoră), în prezența modificărilor de tip inflamator ale LCR (și benzi oligoclonale) și în condițiile excluziei altor posibile cauze ale sindromului.

3. Diagnosticul rapid al tumorii

În cazul în care tumora nu este cunoscută, prezența unui anticorp specific ne ghidează căutarea spre un anumit organ. Recent s-a recomandat folosirea PET (tomografia cu emisie de pozitroni) a întregului corp pentru a detecta precoce tumora la pacienții cu anticorpi anti-Hu (Antoine, 2000) sau în condițiile suspiciunii clinice a unui sindrom paraneoplazic (Rees, 2001).

4. Terapia tumorii

Evoluția naturală a sindromului paraneoplazic este fluctuantă (Voltz 1999, Rosenfeld, 2001) și se poate obține ameliorarea simptomatologiei (Byrne 1997) sau chiar regresia spontană a tumorii (Darnell și De Angelis, 1993). Terapia tumorii trebuie începută precoce și un răspuns complet la această terapie înseamnă o influență favorabilă asupra cursului sindromului paraneoplazic (Keime-Guibert, 1999).

5. Terapia imunomodulatoare

Este indicată având în vedere patogeniza autoimună a sindroamelor paraneoplazice. Cu cât aceasta este începută mai precoce, cu atât sunt mai mari șansele de ameliorare (Blaes 1999, Keime-Guibert 2000). Ca opțiuni terapeutice s-au încercat absorbția proteinei A (Cher 1995), imunoglobuline intravenos (Uchuya 1996, Blaes 1999), ciclofosamidă (Stark 1995), plasmafereză (Graus 1992).

Se poate începe terapia cu Metilprednisolon intravenos (5 x 500 mg i.v.), se așteaptă o săptămână răspunsul. Dacă nu apare nici o îmbunătățire, se administrează imunoglobuline intravenos (2g/kg distribuite în 4 zile) și se așteaptă încă o săptămână. În lipsa ameliorării se continuă cu plasmafereză sau ciclofosamidă în funcție de situația pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abel CG, Kochen S, Cirio JJ, Sica RE** – Partial non convulsive epileptic status as initial presentation of limbic encephalitis. *Rev Neurol*, 2001 May 1; 32 (8): 734-737.
2. **Adamus G, Machnicicki M, Elerding H, Sugden B, Blocker YS, Fox DA** – Antibodies to recoverin induce apoptosis of photoreceptor and bipolar cells in vivo. *J Autoimmun*, 1998 Oct;11 (5): 523-33.
3. **Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D** – Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999 Jul; 67(1):7-14.
4. **Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, Bouhour F, Camdessanche JP, Confavreux C, Vighetto A, Renault-Mannel V, Michel D, Honnorat J** – [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*, 2000 Jul; 48(1):105-8.
5. **Ball JA, Warner T, Reid P, Howard Rs, Gregson NA, Rossor Mn** – Central alveolar hypoventilation associated with paraneoplastic brain-stem encephalitis and anti-Hu antibodies. *J Neurol*, 1994 Aug; 241 (9): 561-6.
6. **Bataller L, Graus f, Saiz A, Vilchez JJ** – Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain*, 2001 Feb; 124(pt 2):437-43.
7. **Blaes F, Strittmatter M, Merkelbach S, Jost V, Klotz M, Schimrigk K, Hamann GF** – Intravenous immunoglobulins in the therapy of paraneoplastic neurological disorders. *J Neurol*, 1999 Apr; 246(4): 299-303
8. **Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A** – Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurology*, 2001 Nov, 13; 57(9):1579-82.
9. **Byrne T, Mason WP, Posner JB, Dalmau J** – Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997 Mar; 62(3):276-8.
10. **Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, Michel D** – Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*, 2002 Jan; 125(Pt1):166-75.
11. **Cares JB, Abden WK, Preston DC, Logigian EL** – A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology*, 1997 Jul; 49(1):258-9.
12. **Cher LM, Hochberg FH, Teruya J, Nitschke M, Valenzuela RF, Schmahmann JD, Herbert M, Rosas HD, Stowell C** – Therapy for paraneoplastic neurological syndromes in six patients with protein A column immunoadsorption. *Cancer*, 1995 Apr 1, 75(7):1678-83.
13. **Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, Posner JB** – Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer and the Lambert-Eaton myastenic syndrome. *Neurology*, 1992 Oct; 42(10): 1944-50.
14. **Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR** – Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*, 91:481, 1968.
15. **Dalmau J, Gultekin H, Voltz R** – Ma 1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognised in serum of patients with paraneoplastic disorders. *Brain*, 122:27, 1999.
16. **Darnell RB, DeAngelis LM** – Reversion of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet*, 1993 Jan 2; 341(8836):21-2.
17. **Elrington GM, Murray NM, Spiro DG, Newsom-Davis J** – Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991 Sep; 54(9): 764-7.
18. **Folli F, Solimena M, Cofelli R, austoni M, Tallini G, Fassetta G, Bates D, Cartidge n, Bottazzo GF, Piccolo G** – Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med*, 1993 Feb 25; 328(8): 546-51.
19. **Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB** – Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol*, 1997 Jun; 41(6):722-30.
20. **Freyberg Z, Daniell L, Grabs DM, Cremona O, De Camilli P** – Amphiphysin II (SH3P9; BIN1), a member of the amphiphysin/Rvs family, is concentrated in the cortical cytomatrix of axon initial segments and nodes of Ranvier in brain and around T tubules in skeletal muscle. *J Cell Biol*, 1997 Jun 16;137(6):1355-67.
21. **Gautel M, Lakey A, barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K, Labeit S, myglund A, gilhus NE, Aarli JA** – Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenetic region of titin. *Neurology*, 1993 Aug; 43(8):722-30.
22. **Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Rene R, Arbaiza D, Tolosa E** – Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal antibodies. *Neurology*, 1992 Mar; 42(3 Pt 1):536-40.
23. **Gueltekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J** – Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain*, 2000 Jul; 123 (Pt7): 1481-94.
24. **Henson RA, Ulrich H** – Cancer and the Nervous system, Oxford, England, Blackwell, 1982.
25. **Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT** – Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*, 2001 Jan 13; 357(9250): 96-100.
26. **Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, rene R, Honnorat J, Broet P, Delattre JY** – 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 Apr; 68(4):479-82.
27. **Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT** – Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol*, 2001 Sep; 21(3): 173-87.
28. **Kujawa KA, Niemi VR, Tomasi MA, Mayer NW, Cochran E, Goetz CG** – Ballistic-choreic movements as the presenting feature of renal cancer. *Arch Neurol*, 2001 Jul, 58(7):1133-5.
29. **Lahrman H, Albrecht G, Drlieck M, Oberndorfer S, Urbanits S, Wanschitz J, Zifko UA, Grisold W** – Acquired neuromyotonia and perioral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease. *Muscle Nerve*, 2001 Jun; 24(6):834-8.
30. **Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA** – Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998 Dec; 65(6):857-62.
31. **Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM** – Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol*, 2001 Feb; 96 (2):373-9.
32. **Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA** – Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology*, 1998 Mar; 50(3):652-7.
33. **Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R** – Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breastcancer. *Ann Neurol*, 29:241, 1991.
34. **Maeda T, Maeda A, Maruyama I, Ogawa KI, Kuroki Y, Sahara H, Sato N, Ohguro H** – Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001 Mar; 42(3): 705-12.
35. **Mancall EL, Rosales RK** – Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain*, 87:639,1964.
36. **Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valdeoriola F, Antoine JC, Rosenblum MK, Rosenfeld MR, Newsom-Davis J, Posner JB, Dalmau J** – Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myastenic syndrome. *Brain*, 1997 Aug; 120 (Pt 8): 1279-300.
37. **Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, Rene R, Guerro A, Illa I** – Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol*, 1998 Dec; 44(6):976-80.
38. **Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, Maeda A, Maruyama I** – Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc70 antibodies in vivo. *Invest Ophthalmol vis Sci*, 1999 Dec; 40 (13): 3167-7.
39. **Popa C** – Neurologie, Editura Națională, 1997.
40. **Peterson K, Forsyth PA, Posner JB** – Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with breast cancer. *J Neurooncol*, 1994; 21(2):159-70.
41. **Porta-Etessam J, Ruiz-Morales J, Millan JM, Ramos A, Martinez-Salio A, Berbel-Garcia A** – Epilepsia partialis continua and frontal features as a debut of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis of with focal frontal encephalitis. *Eur J Neur*, 2001 Jul; 8(4):359-60.

42. **Posner JB** – Neurologic Complications of Cancer, Philadelphia, Davis, 1995.
43. **Rees I, Hain SF, Johnson MR, Hughues RA, Costa DC, Eil PJ, keir G, Rudge P** – The role of [¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*, 2001 Nov; 124(Pt 11):2223-31.
44. **Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J** – Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*, 2001 sep; 50(3):339-48.
45. **Schiff ND, Moore DF, Winterkorn JM** – Predominant downgaze ophthalmoparesis in anti-Hu encephalomyelitis. *J Neuroophthalmol*, 1996 Dec; 16(4):302-3.
46. **Sharief MK, Robinson SF, Ingram DA, Geddes JF, Swash M** – Paraneoplastic painful ulnar neuropathy. *Muscle Nerve*, 1999 Jul; 22(7): 952-5.
47. **Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, Saghatchian M, Belec L, Benyahia B, Mabro M, Raphael JC, Gajdos P, Delattre JY, Gray F** – Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis – a clinico-pathological study. *Ann Pathol*, 2000 May; 20(3): 249-52.
48. **Shavit YB, Graus F, Probst a, rene R, Steck AJ** – Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol*, 1999 Feb; 45 (2): 255-8.
49. **Smitt PS, Koshita A, Leeuw B** – Paraneoplastic cerebellar ataxia due to antibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med*, 342:21, 2000.
50. **Stark E, Wurster U, Patzold U, sailer M, Haas J** – Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol*, 1995 Aug; 52 (8):814-8.
51. **Tani T, Piao Y, Mori S, Ishihara N, Tanaka K, Wakabayashi K, Takahashi H** – Chorea resulting from paraneoplastic striatal encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 200 Oct; 69(4):512-5.
52. **Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, Roth AM, Tyler NK, Keltner JL** – Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve and cancer cells. *N Engl J Med*, 1989 Dec 7; 321 (23): 1589-94.
53. **Toepfer M, Schoerder M, Unger JW, Lochmuller H, Pongratz D, Muller-Felber W** – Neuromyotonia, myocloni, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-autoantibodies). *Clin Neurol Neurosurg*, 1999 Sep; 101(3): 207-9.
54. **Uchuya M, Graus FR, Vega F, Rene R, Delattre JY** – Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996 Apr; 60(4):388-92.
55. **Victor M, Ropper AH** – Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th ed., 2001, The McGraw-Hill Companies.
56. **Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfield MR** – T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology*, 1998 Oct; 51(4): 1146-50.
57. **Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J** – A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med*, 1999 Jun 10; 340(23):1788-95.
58. **Wong AM, Mussallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA** – Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci*, 2001 Aug 15; 189 (1-2):71-81.
59. **Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, Bourquin C, Bach JF, Garchon HJ** – Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol*, 2001 Jun; 58(6):885-90.