

## ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ευαγγελία Γκίζα<sup>1</sup>, Χρυσάνθη Βαδικόλια<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup> Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

### Περίληψη

Οι κινητικές διαταραχές, αντίθετα με άλλα νευρολογικά συμπτώματα, αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις των αιματολογικών νοσημάτων. Εμφανίζονται σε διαφορετικές κατηγορίες αιματολογικών διαταραχών, όπως επίσης και στα πλαίσια σπάνιων γενετικών συνδρόμων που συνδυάζουν κινητικές διαταραχές με αιματολογικές εκδηλώσεις, όπως η νεροακανθοκυττάρωση. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η περιγραφή του φάσματος των κινητικών διαταραχών που εμφανίζονται στα πλαίσια αιματολογικών νοσημάτων και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους με στόχο την αναγνώριση και την αντιμετώπισή τους.

**Λέξεις ευρετηρίου:** κινητικές διαταραχές, αιματολογικά νοσήματα, νεροακανθοκυττάρωση

## MOVEMENT DISORDERS IN HEMATOLOGIC DISEASES

Evangelia Giza<sup>1</sup>, Chrysanthi Vadikolia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, General Hospital of Thessaloniki, "Hippocraton"

<sup>2</sup> Department of Hematology, General Hospital of Thessaloniki "G. Papanikolaou"

### Abstract

Unlike other neurologic symptoms, movement disorders represent uncommon manifestations of hematologic diseases. They occur in different categories of hematologic disorders as well as a part of genetic syndromes, which combine movement disorders and hematologic abnormalities, such as neuroacanthocytosis. The purpose of this review is to describe the spectrum of the movement disorders in the context of hematologic diseases and their distinguishing features focusing on recognition and management of these disorders.

**Key words:** movement disorders, hematologic diseases, neuroacanthocytosis

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κινητικές διαταραχές γενικά αποτελούν σπάνιες νευρολογικές διαταραχές των αιματολογικών νοσημάτων. Πρόκειται για δευτεροπαθείς εκδηλώσεις κινητικών διαταραχών, όπως η χορεία, ο μυόκλονος, ο, παρκινσονισμός κ.ά. με παροδικό συνήθως χαρακτήρα ή μπορεί να αποτελούν βασικό στοιχείο γενετικού συνδρόμου, που συνδυάζει νευρολογικές και αιματολογικές εκδηλώσεις, όπως η νεροακανθοκυττάρωση. Σε αρκετές περιπτώσεις πρόκειται για αναφορές μεμονωμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία, σε αντιδιαστολή με το συχνότερο σύνδρομο ανήσυχων άκρων στη σιδηροπενική αναιμία. Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών, χαρακτηριστικό είναι ότι βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία του υποκείμενου αιματολογικού νοσήματος.

### ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ο όρος Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ) αναφέρεται στην ερυθροποίηση υπό συνθήκες απόλυτης έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας σε παγκόσμια κλίμακα [1]. Είναι μικροκυτταρική αναιμία με χαμηλές τιμές σιδήρου και φερριτίνης (<10 μg/L) και χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα (<16%). Αίτια περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης σιδήρου αποτελούν: 1. Κακή θρέψη στα παιδιά, 2. Δυσασπορρόφηση (κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn, ολική γαστρεκτομή, χειρουργική παράκαμψη στομάχου κ.ά.), 3. Παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης (συγγενής ατρανσφερριναίμια, αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης, πολυμορφισμοί τρανσφερρίνης).

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων (Restless Legs Syndrome, RLS) αποτελεί τη συχνότερη κινητική διαταραχή, που πολλές φορές συνυπάρχει με νευρολογικά ή άλλα νοσήματα και με τον όρο δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων άκρων να χρησιμοποιείται στο παρελθόν για αυτές τις περιπτώσεις [2]. Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα. Καταγράφεται υψηλότερη συχνότητα RLS σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία αλλά και σε ασθενείς με έλλειψη σιδήρου, χαμηλή τιμή φερριτίνης στον ορό, αλλά φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης [3, 4]. Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση στη φαινομενολογία, αλλά η αναγνώριση αυτών των ασθενών κατά τη διαγνωστική προσέγγιση είναι σημαντική, διότι η αναπήρωση της έλλειψης σιδήρου βελτιώνει ή εξαλείφει τα συμπτώματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων [5]. Έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες οδηγίες για χορήγηση σιδήρου για τη θεραπεία RLS σε ενήλικες και παιδιά σύμφωνα με τις οποίες η από του στόματος χορήγηση ferrous sulfate 325mg δύο φορές ημερησίως είναι δυναμικά αποτελεσματική σε ασθενείς με φερριτίνη <75 μg/l [6]. Συστήνεται η χρήση ενδοφλεβίως ferric carboxymaltose (1000 mg σε μία έγχυση) για τη θεραπεία μέτριου και σοβαρού RLS όταν τα επίπεδα της φερριτίνης είναι < 300 μg/L και ο κορεσμός της τρανσφερίνης < 45% [6].

## ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα Μυελοΐπερπλαστικά νοσήματα είναι χρόνιες παθήσεις που οφείλονται στον κλωνικό πολλαπλασιασμό ενός άωρου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου του μυελού των οστών, και οδηγούν σε υπερπαραγωγή μίας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών.

### Αληθής πολυκυτταραιμία

Η Αληθής πολυκυτταραιμία ή πολυερυθραιμία ή ερυθροκυττάρωση (Polycythemia Vera, PV) είναι η αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, πάνω από τα αποδεκτά φυσιολογικά όρια. Η αυξημένη Hb (>18,5g/dl στους άνδρες, >16.5g/dl στις γυναίκες) διακρίνεται σε απόλυτη (ή αληθή) (αύξηση της μάζας ερυθρών) και σχετική (ή ψευδή) ερυθροκυττάρωση (φυσιολογική μάζα). Η απόλυτη διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία. Συνήθως ανευρίσκεται μετάλλαξη στο γονίδιο της janus kinase 2 (JAK2) [7]. Ερυθρότητα προσώπου, ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, παραισθησίες, κνησμός, ερυθρομελαλγία (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότητα) είναι τα κύρια κλινικά συμπτώματα.

Νευρολογικές επιπλοκές συμβαίνουν συχνά στην αληθή πολυκυτταραιμία. Η χορεία αποτελεί μια σπάνια εκδήλωση αλλά τη συχνότερη κινητική διαταραχή που απαντάται στην αληθή πολυκυτταραιμία (0.5-5% των περιπτώσεων) [8]. Εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες

ηλικίας >50 έτη και γι' αυτό το λόγο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση χορείας με όψιμη έναρξη [9,10]. Εκδηλώνεται συνήθως με οξεία έναρξη με τη μορφή γενικευμένης χορείας με κυρίως στοματογοναθική προβολή και σε κάποιες περιπτώσεις ημιχορείας [9, 11, 12]. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις εμφανίζονται βαλλιστικού τύπου κινήσεις [12]. Η χορεία και άλλα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να προηγούνται των αιματολογικών διαταραχών [13, 14] ή να συνδέονται με επιδείνωση των αιματολογικών παραμέτρων [15]. Ο μηχανισμός που οδηγεί στην εμφάνιση χορείας στην αληθή πολυκυτταραιμία δεν είναι ξεκαθαρισμένος και έχουν προταθεί διάφορες ερμηνείες. Δεδομένου ότι απαντάται εξαιρετικά σπάνια στη δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία [16], θεωρείται πιθανή η εμπλοκή μοριακής διαταραχής [10].

Η πορεία της χορείας συχνά υφίσταται διακυμάνσεις ανάλογα με τις τιμές του αιματοκρίτη χωρίς να υπάρχει στενή σχέση μεταξύ τους. Η χορεία που εμφανίζεται στην πολυκυτταραιμία είναι συνήθως αναστρέψιμη, αλλά μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες μέχρι χρόνια εμμένοντας στη θεραπεία [11]. Η θεραπεία της νόσου γίνεται με: α. αφαιμάξεις (Ht <45%), β. ασπιρίνη (80-250 mg/dl), γ. κυτταροστατικά φάρμακα με σκοπό την καταστολή της ερυθροποίησης (υδροξυουρία, ιντερφερόνη) και τα τελευταία χρόνια με αναστολές της JAK2 κινάσης (Jakavi). Η φαρμακευτική θεραπεία της νόσου μαζί με επαναλαμβανόμενες αφαιμάξεις συνήθως βελτιώνουν τη χορεία [8, 12, 17]. Ωστόσο, κάποιες ανθιστάμενες περιπτώσεις έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με τετραβενάζινη και αλοπεριδόλη [11, 12, 14, 17].

### Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Μυελοΐπερπλαστική νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η κλωνική αιμοποίηση δεν συνοδεύεται από χαρακτηριστική κυτταρογενετική ανωμαλία (καρυότυπος φυσιολογικός στο 95% των περιπτώσεων). Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα θρομβοποιητίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Η μετάλλαξη V617F της JAK2 έχει βρεθεί στο 50% των ασθενών. Οι μισοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (θρομβοκυττάρωση σαν τυχαίο εύρημα σε γενική αίματος). Κατά την πορεία της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν αγγειοκινητικές, θρομβωτικές και αιμορραγικές εκδηλώσεις [10].

Εκτός από την περιγραφή της χορείας στην αληθή πολυκυτταραιμία αναφέρονται στη βιβλιογραφία δύο περιπτώσεις γενικευμένης χορείας όψιμης έναρξης με κυρίως στοματογοναθική προσβολή που συνδέονται με JAK2 θετική μετάλλαξη σε ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία [18,19].

## ΕΛΛΕΙΨΗ Β12

Η βιταμίνη Β12 (κοβαλαμίνη) διαδραματίζει σημα-

νικό ρόλο στη σύνθεση του DNA και στη λειτουργία των νευρικού συστήματος. Η έλλειψη της μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα αιματολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες συχνά είναι αναστρέψιμες μετά από την ορθή διάγνωση και τη θεραπεία. Αίτια έλλειψης αποτελούν: ανεπαρκής πρόσληψη (π.χ. αλκοόλ, ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι), σύνδρομο δυσαπορρόφησης, παρατεταμένη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αποκλειστών των H2 υποδοχέων της ισταμίνης, έλλειψη ενδογενούς παράγοντα ή τοιχωματικών κυττάρων (κακοήθης αναιμία, ατροφική γαστρίτιδα, μετά από γαστρεκτομή), ειλεϊκή δυσαπορρόφηση, εντερίτιδα (νόσος του Crohn), εκτομή ειλεού, βακτηριακή υπερανάπτυξη, μόλυνση με Ταινία, μη αποτελεσματική μεταφορά, ανεπάρκεια τρανσκοβαλαμίνης. Η έλλειψη B12 είναι συνηθέστερη σε αυτοάνοσα νοσήματα (διαβήτης, νοσήματα θυρεοειδούς, PA, σύνδρομο Sjögren, ΣΕΛ, Addison, ρευμα κ.ά.). Η έλλειψη μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα. Μπορεί να εμφανισθεί αιμόλυση και πανκυτταροπενία. Σταδιακά εμφανίζεται κόπωση, καύσος γλώσσας, απώλεια μαλλιών [20, 21].

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της έλλειψης B12 περιλαμβάνουν ένα ευρύ φαινοτυπικό φάσμα, μπορεί να προηγούνται της μακροκυττάρωσης και της αναιμίας και ενίοτε να είναι τα μόνα συμπτώματα [21]. Οι κινητικές διαταραχές αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις της έλλειψης B12 και μπορεί να αφορούν τρόμο, χορεία, δυστονία, μυόκλινο, παρκινσονισμό ή συνδυασμό αυτών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [22]. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες ερμηνείας της εμφάνισης κινητικών διαταραχών [23]. Το χαρακτηριστικό πάντως είναι η απάντηση στην αναπλήρωση της B12 [21].

### ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία (Sickle cell disease, SCD) αφορά σοβαρές κληρονομούμενες διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης σχηματίζοντας την Αιμοσφαιρίνη S. Όταν υπάρχει έλλειψη οξυγόνου η Αιμοσφαιρίνη S αλλάζει μορφή σχηματίζοντας τα τυπικά δρεπανοκύτταρα. Αυτά τα ερυθρά είναι άκαμπτα και προκαλούν ισχαιμία μπλοκάροντας την μικροκυκλοφορία και δίνουν κλινικές εκδηλώσεις. Καθώς τα κύτταρα καταστρέφονται απομακρύνονται από την κυκλοφορία από μακροφάγα και προκαλούν οξειδωτικό stress και φλεγμονή από την απελευθέρωση ελεύθερων μορίων αίματος και αιμολυτική αναιμία [24-26].

Αν και κατά κανόνα η δρεπανοκυτταρική αναιμία συνδέεται με την εμφάνιση ΑΕΕ [27], έχουν καταγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης κινητικών διαταραχών τόσο σε ασθενείς όσο και σε φορείς. Υπάρχουν αναφορές σε παιδιά και ενήλικες για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιοδικών κινήσεων των άκρων στον ύπνο (Periodic Limb Movement Syndrome, PLMS) και μάλιστα συν-

δέεται με τη βαρύτητα των αιματολογικών διαταραχών στη δρεπανοκυτταρική αναιμία [28-30]. Πρόκειται για περιοδικές, στερεότυπες κινήσεις των άνω ή των κάτω άκρων, που συνδέονται με διακοπή του ύπνου και συμπτώματα του συνδρόμου των ανήσυχων κάτω άκρων. Ο ακριβής μηχανισμός PLMS δεν είναι γνωστός αν και πιθανολογείται διαταραχή στο μεταβολισμό του σιδήρου παρόμοια με το σύνδρομο ανήσυχων άκρων [28]. Υπάρχουν επίσης μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων χορείας σε ασθενή αηλιά και φορέα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας [31, 32].

### ΝΕΥΡΟΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Ο όρος νευροακανθοκυττάρωση αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα συνδρόμων με νευρολογικές διαταραχές που συνδέονται με την παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα [33,34]. Τα ακανθοκύτταρα είναι ερυθρά αιμοσφαίρια με ακανθώδεις προσεκβολές στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μπορεί να βρεθούν σε καταστάσεις όπως αβηταλιποπρωτεϊναιμία, Huntington's disease like-2, και νευροακανθοκυττάρωση [35]. Η ακανθοκυττάρωση στο επίχρισμα περιφερικού αίματος είναι το χαρακτηριστικό διαγνωστικό εύρημα, με τα ακανθοκύτταρα να αποτελούν σχεδόν το 50% των ερυθρών αιμοσφαιρίων που κυκλοφορούν. Η παρουσία ακανθοκυττάρων σε ποσοστό πάνω από 3% σε δύο διαδοχικά επίχρισματα περιφερικού αίματος είναι αρκετή για τεκμηρίωση της διάγνωσης, εφόσον υπάρχει η συμβατή κλινική εικόνα.

Υπάρχουν δύο μεγάλες ομάδες διαταραχών. Η μία ομάδα του φάσματος των συνδρόμων νευροακανθοκυττάρωσης για την οποία θα γίνει αναφορά περιλαμβάνει κυρίως δύο σπάνια γενετικά εκφυλιστικά νοσήματα στα οποία οι κινητικές διαταραχές αποτελούν σημαντικό στοιχείο της κλινικής εικόνας και παίζουν ρόλο στην αιτιολογική διάγνωση. Πρόκειται για τη χορεία-νευροακανθοκυττάρωση (αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα) και το σύνδρομο McLeod (φυλοσύνδετο νόσημα), που εμφανίζουν πολλές ομοιότητες στο φαινότυπό τους [34].

### Χορεία-Νευροακανθοκυττάρωση

Η χορεία-νευροακανθοκυττάρωση (ΧΑ) εκδηλώνεται σε νεαρά άτομα, συνήθως την 3<sup>η</sup> δεκαετία ζωής, με προοδευτικά εξελισσόμενη κλινική εικόνα. Οι κινητικές διαταραχές που απαντώνται στη ΧΑ είναι κυρίως χορεία, αηλιά επίσης δυστονία, παρκινσονισμός και τικς [34,36]. Παρατηρείται γενικευμένη χορεία με στοματοπροσωπική δυσκινησία. Σοβαρή στοματογλωσσική δυστονία με αυτοτραυματισμούς της γλώσσας και των χειλέων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΑ [37]. Η δυστονική προβολή της γλώσσας με έρπουσες κινήσεις που επάγεται με τη σίτιση οδηγούν στη λεγόμενη «δυστονία σίτισης», που αποτελεί επίσης χαρακτηριστικό της ΧΑ. Προκαλείται συχνά σημαντική δυσκολία στη σίτιση, καθώς η δυστονική προβολή

της γλώσσας απωθεί την τροφή από τη στοματική κοιλότητα και ενίοτε είναι αναγκαία η γαστροστομία [38,39]. Δυσκολία υπάρχει επίσης στην ομιλία και στην κατάποση. Κινητικά και φωνητικά τικ μπορεί να εμφανισθούν [40]. Είναι δυνατόν να παρατηρηθούν εκτατικοί/καμπτικοί μυϊκοί σπασμοί που οδηγούν σε βίαιη εκτίναξη της κεφαλής [41]. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται μετάπτωση από μια υπερκινητική διαταραχή σε παρκινσονισμό [33], ενώ σπάνια μπορεί να είναι το κυρίαρχο γνώρισμα στην κλινική εικόνα [42]. Απεικονιστικά εντοπίζεται συμμετρική ατροφία στους κερκοφόρους πυρήνες παρόμοια με τη νόσο Huntington.

Σε ό,τι αφορά την υπόλοιπη συμπτωματολογία εμφανίζονται επιληπτικές κρίσεις με το 1/3 των ασθενών να εκδηλώνονται αρχικά με επιληπτική κρίση. Αξονικού τύπου πολυνευροπάθεια με απουσία αντανακλάσεων μπορεί να αποτελεί κύριο γνώρισμα της νόσου, ενώ ανευρίσκεται αύξηση CPK [34, 36]. Αναφέρονται καρδιακές αρρυθμίες και μυοκαρδιοπάθεια αληθιά λιγότερο συχνά σε σχέση με το σύνδρομο McLeod. Στους ασθενείς με χορεία-ακανθοκυττάρωση παρατηρούνται επίσης συμπεριφορικές διαταραχές αληθιά και γνωστική δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε άνοια. Υπάρχουν αναφορές περιστατικών με έναρξη των ψυχικών διαταραχών μέχρι και μια δεκαετία πριν την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων [43].

Η ΧΑ είναι κληρονομικό νόσημα κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο VPS13A στο χρωμόσωμα 9q, που παράγει την πρωτεΐνη χορείνη, της οποίας ο ρόλος δεν είναι πλήρως κατανοητός [36]. Υπάρχει πληθώρα μεταλλάξεων που είναι δύσκολο να ανιχνευθούν και ο γενετικός έλεγχος δεν είναι ευρέως διαθέσιμος.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Η θεραπεία σε μεγάλο βαθμό είναι συμπτωματική [34, 43].

### **Σύνδρομο McLeod**

Το σύνδρομο McLeod εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (συνήθως τα 50 έτη ηλικία έναρξης) με τη χορεία στα άκρα να είναι περισσότερο συχνή από τις περιστοματικές κινήσεις και το δάγκωμα της γλώσσας. Η στοματοπροσωπική δυστονία και οι αυτοτραυματισμοί δεν είναι τόσο χαρακτηριστικά στην McLeod [34, 36, 44]. Συχνά συνδέεται με περιφερική πολυνευροπάθεια αξονικού τύπου, κατηργημένες τενόντιες αντανακλάσεις και αυξημένη τιμή CPK. Η μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου και σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας. Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε μια ομάδα ασθενών [34,36]. Οι ψυχικές διαταραχές είναι δυνατόν να προηγούνται των νευρολογικών συμπτωμάτων με τη σχιζοφρενικού τύπου ψύχωση και την ιδεοψυκκαταναγκαστική διαταραχή να είναι οι συχνότερες [45]. Παρατηρείται επίσης γνωστική έκπτωση.

Το σύνδρομο McLeod είναι φυλοσύνδετη διατα-

ραχή που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο XK (θέση Χρ21.1), που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη XK και συνδέεται με το αντιγόνο Kx και το σύστημα Kell των ερυθρών αιμοσφαιρίων [44].

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία και γίνεται κυρίως συμπτωματική διαχείριση της νόσου. Σημαντική είναι η στενή καρδιολογική παρακολούθηση [44].

## **ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

### **Λευχαιμία και λέμφωμα**

Η λευχαιμία αποτελεί αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων που παράγονται στον μυελό των οστών (κυρίως των λευκών αιμοσφαιρίων). Διακρίνεται σε Μυελογενή και Λεμφογενή, ανάλογα με τον τύπο των παθολογικών κυττάρων και καθένas από αυτούς τους τύπους λευχαιμίας σε οξεία και χρόνια. Τα Λεμφώματα είναι ετερογενής ομάδα κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού με ποικίλη συμπεριφορά, που προέρχονται από τα Β, λιγότερο από τα Τ λεμφοκύτταρα και πολύ σπανιότερα από ΝΚ κύτταρα. Διακρίνονται σε Hodgkin και μη Hodgkin Λεμφώματα.

Η εμφάνιση κινητικών διαταραχών σε αιματολογικές κακοήθειες είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να συνδέεται με άμεση διήθηση του ΚΝΣ, παρανεοπλασματική προσβολή ή να είναι αποτέλεσμα τοξικότητας από την θεραπεία [46]. Τα λεμφώματα είναι περισσότερο πιθανό να συνδέονται με κινητικές διαταραχές σε σχέση με τις υπόλοιπες αιματολογικές κακοήθειες. Έχουν καταγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις χορείας [47], δυστονίας [48] και παρκινσονισμού [49,50] σαν εκδήλωση συστηματικού λεμφώματος, ειδικά non-Hodgkin λεμφώματος. Περιγράφεται περίπτωση παροξυσμικής μη κινησιογενούς δυσκινησίας που συνδέεται με διήθηση του νωτιαίου μυελού από Β-κυτταρικό non-Hodgkin λέμφωμα [51].

Παρανεοπλασματικές διαταραχές, που συμβαίνουν σε <1% των ασθενών με λέμφωμα είναι πιο συχνές στο λέμφωμα Hodgkin [46,52] αληθιά συμβαίνουν και στο non-Hodgkin λέμφωμα [47, 53-55]. Παρανεοπλασματική χορεία έχει καταγραφεί σε περιπτώσεις non-Hodgkin αληθιά και Hodgkin λεμφώματος με τα CV2/CRMP5 αντισώματα να ανιχνεύονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων [56, 57]. Η σχέση ανάμεσα στην παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση και το λέμφωμα Hodgkin καταγράφηκε αρχικά τη δεκαετία '50 και '60 [58]. Πλέον είναι γνωστό ότι αμιγές παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο εμφανίζεται στη συντριπτική πλειοψηφία σε ασθενείς με Hodgkin λέμφωμα, κυρίως άντρες, συνδέεται με τα anti-Tr (DNER) αντισώματα και προηγείται της διάγνωσης στην πλειονότητα των περιπτώσεων [59, 60]. Ελάχιστες περιπτώσεις καταγράφηκαν σε σχέση με non-Hodgkin λέμφωμα [61]. Έχει περιγραφεί περίπτωση προοδευτικής εγκεφαλομυελίτιδας με δυσκαμψία και μυόκλινο (Paraneoplastic Encephalomyelitis with Rigidity and

Myoclonus, PERM) με παρουσία anti-GlyR αντισωμάτων σαν πρώτη εκδήλωση Hodgkin λεμφώματος [62]. Παρανεοπλασματικό σύνδρομο δύσκαμπτων άκρων (SLS) που συνδέονται με την παρουσία anti-GlyR αντισωμάτων έχει περιγραφεί σε ασθενή με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [63]. Οψόκλιονος-μυόκλιονος χωρίς την παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων καταγράφηκε σε λίγες περιπτώσεις non-Hodgkin λεμφώματος και σε έναν ασθενή με Hodgkin λέμφωμα [56, 64, 65].

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς-χημειοθεραπευτικούς παράγοντες στις αιματολογικές κακοήθειες είναι δυνατόν να συνδεθεί με πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων και εκδήλωση κινητικών διαταραχών. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές χορείας [66,67] και ημιαταξίας [66] σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Παρομοίως, η μακρόχρονη χρήση ιντερφερόνης-α σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία έχει συνδεθεί με εκδήλωση χορείας [68]. Παρκινσονισμός έχει περιγραφεί στα πλαίσια θεραπείας με κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών [69,70]. Η χλωραμβουκόλη έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την εμφάνιση μυόκλιονου αναστρέψιμου με τη διακοπή της χορήγησή της [71]. Κατά την εξέταση της νευρολογικής τοξικότητας σε θεραπεία με χημειοθεραπεία έναντι υποδοχέα T-κυττάρων σε αιματολογικές κακοήθειες (CAR-T cells) καταγράφηκε μεταξύ άλλων τρόμος στο 38% των περιπτώσεων. Πρόκειται κυρίως για ενισχυμένο φυσιολογικό τρόπο, ενώ σε έναν ασθενή λόγω έντονου τρόμου στο πρόσωπο και τη γλώσσα χρειάστηκε παρεντερική διατροφή. Επίσης, περιγράφηκε asterixis αλτή και μυόκλιονος. Ο τρόμος και ο μυόκλιονος ήταν συχνά τα πρώιμα σημεία νευροτοξικότητας μετά την έγχυση [72]. Έχει καταγραφεί περίπτωση με στοματοφαρυγγική και λαρυγγική δυστονία (σπασμωδική δυσφωνία) [73]. Το Blnatumomab (anti-CD19) μπορεί να προκαλέσει τρόμο, αταξία και λιγότερο μυόκλιονο [74] και το Imatinib (TKI) τρόπο [75].

Οι νευρολογικές επιπλοκές είναι σημαντική αιτία θνητότητας σχετιζόμενης με την μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η αιτιολογία περιλαμβάνει φαρμακευτική τοξικότητα (π.χ. τοξικότητα από αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs), κορτικοειδή), λοιμώξεις, αιμορραγία, ισχαιμία, μεταβολικά αίτια, σύνδρομο PRES, τοξικότητα από την έγχυση κρυοδιατηρημένου μοσχεύματος και διήθηση από την νόσο. Τόσο το ΚΝΣ όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να προσβληθεί. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σπασμούς, εγκεφαλοπάθεια, εστιακά νευρολογικά προβλήματα και περιφερική νευροπάθεια. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών στα ήπια νευρολογικά συμπτώματα περιγράφεται τρόμος στο 27% των ασθενών, που είναι παροδικός, αναστρέψιμος και είναι δυνατόν να συνδέεται με τη λήψη κυκλοσπορίνης [76].

### Παραπρωτεΐναιμίες

Οι παραπρωτεΐναιμίες είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από απέκκριση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης από το μυελό των οστών. Είναι το πολλαπλούν μυέλωμα, η Waldenstrom μακροσφαιριναιμία, η αμυλοείδωση ελαφρών αλυσέων, το σύνδρομο POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, πλάσματοκυτταρική δυσκρασία και δερματικές αλλοιώσεις) και η καλοήθης μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Οι παραπρωτεΐνες είναι ανοσοσφαιρίνες που παράγονται σε αυξημένη ποσότητα λόγω ανώμαλου πολλαπλασιασμού των Β-λεμφοκυττάρων ή των πλάσμακυττάρων. Αυτές οι μονοκλωνικές πρωτεΐνες υπάρχουν σαν βαρείες αλυσίδες (IgG, IgA, IgG, και λιγότερο συχνά IgD ή IgE) και σαν ελαφρές αλυσίδες (κάππα ή λάμδα) [77]. Κλινικός πολλαπλασιασμός μπορεί να συμβεί στα πλαίσια αιματολογικής κακοήθειας. Παραπρωτεΐνες βρίσκονται στον ορό σχεδόν του 1 % του γενικού πληθυσμού. Σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών το ποσοστό φθάνει στο 5.3 και πάνω από 10% σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών. Ανάμεσα στα άτομα με κρυπτογενή νευροπάθεια η επίπτωση της παραπρωτεΐναιμίας είναι 10%. Παραπρωτεΐναιμία κυρίως παρατηρείται με IgM γαμμαπάθεια (48%), μετά IgG (37%), και IgA (15 %) [77].

Κινητικές διαταραχές δεν αναμένονται γενικά στις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. Ωστόσο, τρόμος θέσεως και κινητικός τρόμος ανευρίσκεται συχνά σε συνδυασμό με παραπρωτεΐναιμικές νευροπάθειες (IgM-MGUS, anti-MAG) [77-80]. Παρανεοπλασματική αταξία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα [55,81]. Η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom μπορεί σπάνια να εκδηλώνεται με νευρολογικά συμπτώματα λόγω διήθησης του ΚΝΣ από κακοήθη λεμφοκύτταρα που καλείται 'Bing-Neel' σύνδρομο. Στα πλαίσια αυτά μπορεί να εμφανισθεί προοδευτικό εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο [82, 83].

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization. 2008
2. Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Clemens, S., Patton, S., Schormair, B. et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2018; 17:994-1005.
3. Allen, R.P., Auerbach, S., Bahrain, H., Auerbach, M., Earley, C.J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:261-4.
4. Zhu, X.Y., Wu, T.T., Wang, H.M., Li, X., Ni, L. Y., Chen, T. J. et al. Correlates of Nonanemic Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome. *Front Neurol* 2020; 11:298
5. Mehmood, T., Auerbach, M., Earley, C.J., Allen,

- R. P. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2014; 15:1473-6.
6. Allen, R.P., Picchietti, D.L., Auerbach, M., Cho, Y. W., Connor, J. R., Earley, C.J., et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41:27-44.
  7. James, C., Ugo, V., Le Couédic, J.P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacout, C. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434:1144-8.
  8. Spivak J.L. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19:12.
  9. Marvi, M.M., Lew, M.F. Polycythemia and chorea. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:271-6.
  10. de Lacerda J.F., Oliveira S.N., Ferro J.M. Chronic myeloproliferative diseases. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1073-81.
  11. Bruyn G.W., Padberg G. Chorea and polycythaemia. *Eur Neurol* 1984; 23:26-33.
  12. Midi I., Dib H., Köseoglu M., Afsar N., Günal D. I. Hemichorea associated with polycythaemia vera. *Neurol Sci* 2006; 27:439-41.
  13. Lew J., Frucht S.J., Kremyanskay, M., Hoffman R., Mascarenhas J. Hemichorea in a patient with JAK2V617F blood cells. *Blood* 2013; 121:1239-40.
  14. Barow E., Hoppe, J., Mainka T., Schneider S. A., Ganos C. Hematologic Follow-up as Clue to Polycythemia Vera due to JAK2 Mutation Presenting as Late Onset Chorea. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 5:83-5.
  15. Nazabal E. R., Lopez J.M., Perez P.A., Del Corral P.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera. *Postgrad Med J* 2000; 76:658-9.
  16. Cherian A., Paramasivan N.K., Puthanveedu D.K., Krishnan S., Nair, A.R. Generalized Chorea Due to Secondary Polycythemia Responding to Phlebotomy. *J Mov Disord* 2021; 14:89-91.
  17. Kumar H., Masiowski P., Jog, M. Chorea in the elderly with mutation positive polycythemia vera: a case report. *Can J Neurol Sci* 2009; 36:370-2.
  18. Venkatesan E. P., Ramadoss K., Balakrishnan R., Prakash, B. Essential thrombocythemia: Rare cause of chorea. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17:106-7.
  19. Koya Kutty S., Di Lazzaro G., Magrinelli F., Mulroy E., Latorre A., Bhatia K.P. Late-Onset Chorea in JAK2-Associated Essential Thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 8:145-8.
  20. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949-60.
  21. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:915-26.
  22. de Souza A., Moloi M.W. Involuntary movements due to vitamin B12 deficiency. *Neurol Res* 2014; 36:1121-8.
  23. Oppo V., Melis M., Melis M., Cossu, G. Acute Stereotypic Behavior: Expanding the Spectrum of Movement Disorders Attributed to Vitamin B12 Deficiency. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(Suppl 3):S63-4
  24. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376:2018-31.
  25. Pinto V.M., Balocco M., Quintino S., Forni G.L. Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2019; 14:1051-64.
  26. Voskaridou E., Kattamis A., Fragodimitri C., Kourakli A., Chalkia P., Diamantidis M. et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol* 2019; 98:55-66.
  27. Venkataraman A., Adams R.J. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1015-25.
  28. Rogers V.E., Marcus C.L., Jawad A. F., Smith-Whitley K., Ohene-Frempong K., Bowdre, C. et al. Periodic limb movements and disrupted sleep in children with sickle cell disease. *Sleep* 2011; 34:899-908.
  29. Lin J., Morrone K., Manwani D., Chernin R., Silver E. J., Shifteh K. Association Between Periodic Limb Movements in Sleep and Cerebrovascular Changes in Children With Sickle Cell Disease. *J Clin Sleep Med* 2019; 15:1011-19.
  30. Cabañas-Pedro A.C., Roizenblatt S., de Souza A., Tufik S., Figueiredo M.S. Periodic limb movement in sleep and sickle cell disease: a neglected association? *Br J Hematol* 2017; 179:154-7.
  31. Ali S.K., Wilimas J., Goff, J. Choreiform activity in hemoglobin SC disease. *J Pediatr* 1978; 93:1062.
  32. Ramu C.S., Raju G.B., Rao K.S., Venkateswarlu K. Uncommon neurological manifestations of hemolytic anemia: a report of two cases. *Neurol India* 2008; 56:201-3.
  33. Stevenson V.L., Hardie R.J. Acanthocytosis and neurological disorders. *J Neurol* 2001; 248:87-94.
  34. Walker R.H., Jung H.H., Danek, A. (2011). Neuroacanthocytosis. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:141-51.
  35. Walker R.H., Danek, A. "Neuroacanthocytosis" - Overdue for a Taxonomic Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2021; 11:1.
  36. Walker R.H., Jung H.H., Dobson-Stone C., Rampoldi L., Sano A., Tison, F. et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007; 68:92-8.
  37. Rampoldi L., Danek A., Monaco, A.P. Clinical

- features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80:475-91.
38. Schneider S.A., Aggarwal A., Bhatt M., Dupont E., Tisch S., Limousin P. et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006; 67:940-3.
  39. Bader B., Walker R. H., Vogel M., Prosiegel M., McIntosh J., Danek, A. Tongue protrusion and feeding dystonia: a hallmark of chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010; 25:127-9.
  40. Saiki S., Hirose G., Sakai K., Matsunari I., Higashi K., Saiki M. et al. Chorea-acanthocytosis associated with Tourettism. *Mov Disord* 2004; 19:833-6.
  41. Schneider S.A., Lang A.E., Moro E., Bader B., Danek A., Bhatia, K.P. Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010; 25:1487-91.
  42. Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Kazis A., Vaidikolia C. Neuroacanthocytosis presenting as parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15:1271-3.
  43. Jung H.H., Danek A., Walker, R.H. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:68.
  44. Roulis E., Hyland C., Flower R., Gassner C., Jung H. H., Frey, B.M. Molecular Basis and Clinical Overview of McLeod Syndrome Compared With Other Neuroacanthocytosis Syndromes: A Review. *JAMA Neurol* 2018; 75:1554-62.
  45. Walterfang M., Evans A., Looi J.C., Jung H.H., Danek A., Walker R.H. et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Behav Rev* 2011; 35:1275-83.
  46. Mauermann M.L. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017; 23:669-90.
  47. Sheen V.L., Asimakopoulos F., Heyman E., Henderson G., Feske, S.K. Hemichorea as a presentation of recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Neurol* 2002; 249:1746-8.
  48. Boushra M. A Case Report of B-cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Presenting as Isolated Torticollis in a 2-year-old Female. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020; 4:603-6.
  49. Ishihara S., Kano O., Ikeda K., Shimokawa R., Kawabe K., Iwasaki Y. Clinicoradiological changes of brain NK/T cell lymphoma manifesting pure akinesia: a case report. *BMC Neurol* 2011; 11:137.
  50. Pandit L., Raghotham A., Chickabasaviah Y., Khandige G., Shetty, R.K. Neoplastic Parkinsonism: An illustrative case report. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16:437-9.
  51. Benz R., Viecelli A., Taverna C., Schelosky, L. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia due to spinal cord infiltration of low-grade B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2012; 91:463-5.
  52. Batchelor T.T., Platten M., Palmer-Toy D.E., Hunter G.J., Lev M.H., Dalmau, J. et al. Chorea as a paraneoplastic complication of Hodgkin's disease. *J Neurooncol* 1998; 36:185-90.
  53. Nuti A., Ceravolo R., Salvetti S., Gambaccini G., Bonuccelli U., Capochiani, E. Paraneoplastic choreic syndrome during non-Hodgkin's lymphoma. *Mov Disord* 2000; 15:350-2.
  54. Samii A., Dahlen D.D., Spence A.M., Maronian N.C., Kraus E.E., Lennon, V.A. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP-5 autoantibody. *Mov Disord* 2003; 18:1556-8.
  55. Balint B., Vincent A., Meinck H. M., Irani S.R., Bhatia, K.P. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain* 2018; 14:13-36.
  56. Graus F., Ariño H., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014;3230-8.
  57. O'Toole O., Lennon V.A., Ahlskog J.E., Matsumoto J.Y., Pittock, S.J., Bower J. et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology* 2013; 80:1133-44.
  58. Vernino S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Handb Clin Neurol* 2012; 103:215-23.
  59. Bernal F., Shams'ili, S., Rojas I., Sanchez-Valle R., Saiz A., Dalmau J. et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003; 60:230-4.
  60. de Graaff E., Maat P., Hulsboom E., van den Berg R., van den Bent M., Demmers J. et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012; 71:815-24.
  61. Briani C., Vitaliani R., Grisold W., Honnorat J., Graus F., Antoine J.C. et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76:705-10.
  62. Borellini L., Lanfranconi S., Bonato S., Trezzi I., Franco G., Torretta L. et al. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Associated with Anti-GlyR Antibodies and Hodgkin's Lymphoma: A Case Report. *Front Neurol* 2017; 8:401.
  63. Derksen A., Stettner M., Stöcker W., Seitz, R.J. (2013). Antiglycine receptor-related stiff limb syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2013;bcr2013008667.
  64. Ka C. L., Davies-Jones G. A., Singal R., Winfield D.A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus in Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:831-2.
  65. Kumar A., Lajara-Nanson W.A., Neilson, R.W., Jr. Paraneoplastic Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: initial presentation of non-Hodgkins lymphoma. *J Neurooncol* 2005; 73:43-5.

66. Bota D.A., Dafer R.M. Acute methotrexate neurotoxicity with choreiform movements and focal neurological deficits: a case report. *South Med J* 2009;1071-4.
67. Necioğlu Orken D., Yldrmak Y., Kenangil G., Kandraloğlu, N., Forta H. et al. Intrathecal methotrexate-induced acute chorea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:57-8.
68. Moulignier A., Allo S., Zittoun R., Gout O. Recombinant interferon-alpha-induced chorea and frontal subcortical dementia. *Neurology* 2002; 58:328-30.
69. Wasserstein P.H., Honig L.S. Parkinsonism during cyclosporine treatment. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:649-50.
70. Lima M.A., Maradei S., Maranhao Filho, P. Cyclosporine-induced parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256:674-5.
71. Wyllie A.R., Bayliff C.D., Kovacs, M.J. Myoclonus due to chlorambucil in two adults with lymphoma. *Ann Pharmacother* 1997; 31:171-14.
72. Rubin D.B., Danish H.H., Ali A.B., Li K., LaRose S., Monk A.D. et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Bain* 2019; 142:1334-48.
73. Lee D.D., Lin Y., Galati L.T., Shapshay S.M. Head and Neck Dystonia Following Chimeric-Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy: A Case Report. *Laryngoscope* 2020; 130:E863-4.
74. Stein A.S., Schiller G., Benjamin R., Jia C., Zhang A., Zhu M. et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol* 2019; 98:159-67.
75. Obeidat K., Alsaud A., Ashour A., Azrieh B., Abu-Tineh M., Mohamed S. F. et al. Imatinib-Induced Tremor in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Case Rep Oncol* 2019; 12:913-7.
76. Antonini G., Ceschin V., Morino S., Fiorelli M., Gagnani F., Mengarelli, A. et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology* 1998; 50:1441-5.
77. Sobol U., Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1083-99.
78. Saifee T.A., Schwingenschuh P., Reilly M.M., Lunn M.P., Katschnig P., Kassavets P. et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1282-7.
79. Ahlskog M.C., Kumar N., Mauermann M.L., Klein C.J. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: a first epidemiologic case control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:748-52.
80. Canepa C. Waldenstrom-associated anti-MAG paraprotein polyneuropathy with neurogenic tremor. *BMJ Case Rep* 2019; 12:e228376.
81. Akpınar S., Berk O., Karaca L. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with multiple myeloma-3.4 years follow up. *J Neurooncol* 1990; 9:63-8.
82. Kolbaske S., Grossmann A., Benecke R., Wittstock M. Progressive gait ataxia and intention tremor in a case of Bing-Neel syndrome. *J Neurol* 2009; 256:1366-8.
83. Simon L., Fitsiori A., Lemal R., Dupuis J., Carpentier B., Boudin L. et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 2015; 100:1587-94.

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ασθενής ηλικίας 45 ετών εμφάνισε από 5ετίας ιστορικό προοδευτικά εξελισσόμενου παρκινσονισμού χωρίς απάντηση στην αγωγή με levodopa. Από 2ετίας παρουσίασε γνωστική επιβράδυνση, έλλειψη αυθορμητισμού, απάθεια. Στο οικογενειακό ιστορικό υπήρχε αναφορά ενός αδερφού με παρκινσονισμό άγνωστης αιτιολογίας που κατέληξε σε ηλικία 47 ετών.

Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε υπομιμία προσώπου, υπομετρικές σακκαδικές κινήσεις, δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος και την κίνηση της γλώσσας και φυσιολογική κατάποση. Η δυσκαμψία ήταν εντονότερη στον αυχένα και τα κάτω άκρα. Υπήρχε σοβαρού βαθμού βραδυκινησία με υπερχρή στην αριστερή πλευρά. Σημαντική δυσκολία υπήρχε και στη βάδιση με καμπική θέση του κορμού, μικροβηματισμό και

αυτόματη απώλεια ισορροπίας ιδιαίτερα κατά τη στροφή. Δεν παρατηρήθηκε ούτε αναφέρθηκε τρόμος ή άλλη ακούσια κινητικότητα. Οι τενόντιες αντανάκλασεις ήταν αμφοτερόπλευρα μειωμένες. Δεν υπήρχε μυϊκή ατροφία ούτε δεσμιδώσεις. Η υπόλοιπη νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος (Test of Nonverbal Intelligence-2, Dementia Rating Scale, Wisconsin Card Sorting Test) ανέδειξε ήπια γνωστική διαταραχή.

Πρόκειται επομένως για μια περίπτωση άτυπου κληρονομικού παρκινσονισμού με γνωστική έκπτωση. Στα πλαίσια της αιτιολογικής διερεύνησης και από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε υψηλή τιμή CPK (1340 U/L). Το λιπιδαιμικό προφίλ ήταν φυσιολογικό. Φυσιολογικές ήταν επίσης οι τιμές Cu, σερουλοπλασμίνης και βιταμίνης E. Διενεργήθηκε ΗΕΓ και ΗΜΓ



και ήταν φυσιολογικά. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε ελαφρά διάταση του κερκοφόρου πυρήνα άμφω με διάταση πηλαγίων κοιλιών. Ο γενετικός έλεγχος για νόσο Huntington και DRPLA ήταν αρνητικός.

Η διαδοχική εξέταση επιχρισμάτων περιφερικού αίματος ανέδειξε >15% ακανθοκύτταρα (Εικόνα 1). Η τυποποίηση του αντιγόνου Kell απέκλεισε το φαινότυπο McLeod και συνηγόρησε υπέρ της διάγνωσης του άλλου κύριου νοσήματος που ανήκει στο σύνδρομο νευροακανθοκυττάρωσης, της χορείας-νευροακανθοκυττάρωσης. Το ιδιαίτερο φαινομενολογικό χαρακτηριστικό στο συγκεκριμένο περιστατικό είναι η κυρίαρχη εικόνα του παρκινσονικού με απουσία άλλων κινητικών διαταραχών.

**Εικόνα 1.** Επίχρισμα περιφερικού αίματος, όπου διακρίνονται ανάμεσα σε φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια και ακανθοκύτταρα

