

ΟΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Χάρης Αλεξόπουλος¹, Κλεάνθη Σπανάκη²

¹ Μονάδα Νευροανοσολογίας, Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Νευρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Περίληψη

Οι κινητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα στο πλαίσιο, ανιάτων συνήθως, νευροεκφυλιστικών νοσημάτων για τα οποία υπάρχει μόνο συμπτωματική θεραπεία. Όχι σπάνια όμως, κινητικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν ως μέρος του φαινοτύπου αυτοάνοσων νοσημάτων. Πληθώρα κινητικών διαταραχών έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες ή εγκεφαλοπάθειες από αντισώματα έναντι ενδοκυτταρικών αντιγόνων ή αντιγόνων επιφανείας αλληλά και σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και ρευματοπάθειες. Συγκεκριμένες συσχετίσεις ειδικών παθογενετικών αυτοαντισωμάτων ή αυτοάνοσων παθήσεων με κινητικές εκδηλώσεις έχουν ταυτοποιηθεί και η αναγνώρισή τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στο να καθοδηγήσει τη διαφοροδιαγνωστική σκέψη. Στις περιπτώσεις των κινητικών διαταραχών με αυτοάνοση βάση, η κινητική φαινομενολογία εμφανίζει συχνά ατυπίες π.χ. υποξεία εισβολή, πολυεστιακότητα και κυμαινόμενη πορεία. Προκαλείται από μια ανοσολογικά διαμεσοληβούμενη φλεγμονή ή δυσλειτουργία του ΚΝΣ που απαιτεί εντελώς διαφορετική θεραπεία (ανοσοθεραπεία) από αυτή των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Η έγκαιρη αναγνώριση των κινητικών διαταραχών αυτοάνοσης αιτιολογίας είναι σημαντική καθώς η πρόωμη αντιμετώπιση τους έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει στην ίαση και στην αποφυγή μόνιμης αναπηρίας και μακροχρόνιων αναποτελεσματικών θεραπειών.

Λέξεις ευρετηρίου: κινητικές διαταραχές, αυτοάνοση, αυτοαντισώματα, εγκεφαλίτιδα, ρευματοπάθειες

AUTOIMMUNE MOVEMENT DISORDERS

Haris Alexopoulos¹, Cleanthe Spanaki²

¹ Neuroimmunology Unit, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

² Department of Neurology, School of Medicine, University of Crete, Greece

Abstract

Movement Disorders are commonly considered as incurable, progressive neurodegenerative diseases. However, movement disorders can occasionally develop in patients with autoimmune encephalopathies or in the context of systemic autoimmune diseases. In such patients, the underlying mechanism involves an aberrant immune response to neural self-antigens. The neurological manifestations can be atypical, sometimes multifocal, subacute in onset and may have a fluctuating course. The antibody specificity may predict the movement disorder phenotype, etiology and response to immunotherapy. In this article, we review autoimmune-mediated movement disorders and discuss their phenomenology, diagnosis, and treatment.

Key words: movement disorders, autoimmunity, autoantibodies, encephalitis, rheumatic diseases

1. Οι κινητικές διαταραχές στα πλαίσια αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας-εγκεφαλοπάθειας

Οι κινητικές διαταραχές είναι μια μάλλον συχνή εκδήλωση σε πολλά νευρολογικά σύνδρομα που

συσχετίζονται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του νευρικού ιστού. Τα αντιγόνα αυτά εντοπίζονται είτε στην επιφάνεια των νευρικών κυττάρων (νευρώνων και γλίας) είτε ενδοκυτταρικά. Στο 90-95% των περιπτώσεων τα αντισώματα έναντι εν-

δοκτωρικών αντιγόνων υποδηλώνουν την παρουσία κακοήθειας και ονομάζονται κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα π.χ. τα αντισώματα αντί-Hu και αντί-Yo. Τα αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας, για τα οποία και θα συζητήσουμε αναλυτικά, μπορεί επίσης να συσχετίζονται με καρκίνο ή όχι και για αυτά υπάρχει πληθώρα κλινικών και πειραματικών αποδείξεων ότι είναι παθογενετικά. Τα αντιγόνα επιφανείας είναι κανάλια ιόντων ή νερού (π.χ. κανάλια AQP4) ή υποδοχείς της πλάσματικής μεμβράνης (π.χ. υποδοχείς NMDA). Η απευθείας πρόσδεση αντισωμάτων σε αυτά διαταράσσει την λειτουργία των καναλιών/υποδοχέων με αποτέλεσμα την κυτταρική δυσλειτουργία. Ανάλογα με το αντίσωμα και τον τρόπο πρόσδεσής του, η δράση του μπορεί να είναι αντιστρεπτή π.χ. εάν το αντίσωμα αλληλάξει την πυκνότητα των υποδοχέων στην μεμβράνη ή μπορεί η δράση του να προκαλέσει μόνιμες βλάβες, π.χ. εάν το αντίσωμα κινητοποιεί το συμπλήρωμα και επάγει κυτταρικό θάνατο.

Το φάσμα των κινητικών διαταραχών με αυτοάνοσο υπόβαθρο ή και διακριτή αυτοάνοση παθολογία περιλαμβάνει κυρίως δυσκινησίες, χορεία, δυστονίες και αταξίες όπου κάποιες διαταραχές συσχετίζονται κυρίως με ένα αυτοαντίσωμα ενώ άλλες με πολλαπλά αυτοαντισώματα. Στην συνέχεια θα περιγράψουμε συνοπτικά το κάθε διακριτό σύνδρομο-διαταραχή με τα συνοδά αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας με αναφορά στην παθοφυσιολογία και πως αυτή καθοδηγεί την ανοσοθεραπευτική προσέγγιση.

A. Χορεία και δυσκινησίες

Η χορεία χαρακτηρίζεται από βραχείες, ακανόνιστες και άσκοπες κινήσεις που με απρόβλεπτο τρόπο εμφανίζονται σε διαφορετικά μέρη του σώματος (Edwards et al, 2016). Η χορεία μπορεί να είναι το κύριο χαρακτηριστικό είτε σε γενετικές παθήσεις π.χ. νόσος Huntington είτε σε αυτοάνοσα σύνδρομα. Διακριτές δυσκινησίες, που κυρίως επηρεάζουν το στόμα και τα άκρα είναι χαρακτηριστικά της εγκεφαλίτιδας που συσχετίζεται με τα NMDAR αντισώματα. Τα συγκεκριμένα αντισώματα, προσδένουν τον στόχο τους στην NR2 υπομονάδα και έχουν ως αποτέλεσμα την εσωτερικοποίησή του και την μείωση της συναπτικής πυκνότητας του NMDAR στην επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου (Titulaer et al, 2013). Η NMDAR εγκεφαλίτιδα έχει τυπικές εκδηλώσεις ανάλογα με την ηλικία. Οι ενήλικοι ασθενείς κατά την έναρξη της νόσου εμφανίζουν κυρίως νευροψυχιατρικές και συμπεριφορικές διαταραχές ενώ στα παιδιά η επιληψία και η χορεία προεξάρχουν (Hacohen et al, 2014). Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι NMDAR ανταγωνιστές όπως η κεταμίνη μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια κινητική συμπτωματολογία (χορεία, δυσκινησίες, δυστονία, στερεοτυπίες) (Stamelou et al, 2012) αλλιώς και το γεγονός ότι ένας παρόμοιος φαινότυπος έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο GRIN1 το

οποίο κωδικοποιεί την NR1 υπομονάδα του NMDAR υποδοχέα (Lemke et al, 2016).

Πέρα από τα τυπικά συμπτώματα της NMDAR εγκεφαλίτιδας, ένα επιπλέον σημάδι που πρέπει να κινητοποιήσει τον κλινικό γιατρό να αναζητήσει τα NMDAR αντισώματα είναι η πρότερη διάγνωση ερπητικής εγκεφαλίτιδας. Η ερπητική εγκεφαλίτιδα μπορεί να πυροδοτήσει ανοσία έναντι νευρωνικών αντιγόνων. Οι καλά αναγνωρισμένες χορειακές, βαλλιστικές και αθετωσικές υποτροπές που συχνά ακολουθούν την ερπητική εγκεφαλίτιδα εντός 1-6 εβδομάδων, σε πολλές περιπτώσεις έχουν αποδοθεί στην παρουσία και δράση των NMDAR αντισωμάτων (Armangue et al, 2014, Alexopoulos et al, 2018). Επιπλέον των περιπτώσεων με παρουσία NMDAR αντισωμάτων, η χορεία έχει παρατηρηθεί και σε αποκλειστικά παιδιατρικούς ασθενείς με αντισώματα έναντι του υποδοχέα DR2 είτε σε ιδιοπαθή περιστατικά είτε σε περιστατικά μετά από ερπητική εγκεφαλίτιδα (Dale et al, 2012). Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δράσης των DR2 αντισωμάτων δεν είναι γνωστός.

B. Δυστονία

Η δυστονία (παρατεταμένες ή διακοπτόμενες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν αφύσικες κινήσεις ή στάσεις σώματος) επίσης μπορεί να είναι στο φάσμα των συμπτωμάτων πολλών συνδρόμων, που περιλαμβάνουν και αυτοάνοσα νοσημάτων (Edwards et al, 2016). Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με NMDAR αντισώματα που εμφάνισαν ημιδυστονία και κράνιο-αυχενική δυστονία (Rubio-Agusti et al, 2011, Mohammad et al, 2014). Επίσης έχουν περιγραφεί και περιστατικά δυστονίας της κάτω γνάθου δίκην «κλειδώματος του σαγονιού» (jaw closing dystonia, παθολογική σε παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα του στελέχους) σε ασθενείς του φάσματος του συνδρόμου δύσκαμπτου ατόμου (Stiff person spectrum) με συνοδό παρουσία αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων γλυκίνης (Doppler et al, 2016).

Γ. Μυόκλονος

Ο μυόκλονος συχνά αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα πολλών και διαφορετικών υποκείμενων διεργασιών και εγείρει ένα ευρύ φάσμα πιθανών διαγνώσεων, συμπεριλαμβανομένων μεταβολικών (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), τοξικών (π.χ. δηλητηρίαση από μόλυβδο) και λοιμωδών παθολογιών. Ο μυόκλονος είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε ασθενείς με εγκεφαλίτιδα με DPPX αντισώματα, οι οποίοι συχνά έχουν πρόδρομη και παρατεταμένη διάρροια με συνοδό απώλεια βάρους και άλλα σημεία δυσαυτονομίας (Bonorat et al, 2013). Ακόμα συχνότερα ο μυόκλονος έχει αναφερθεί στις εγκεφαλίτιδες με LGI1 και CASPR2 αντισώματα (Geschwind et al, 2008). Άλλα σημεία που μας οδηγούν σε διάγνωση LGI1 εγκεφαλίτιδας

είναι οι επιληπτικές κρίσεις, κυρίως οι λεγόμενες προσωποβραχιόνιες-δυστονικές κρίσεις, η επεισοδιακή βραδυκαρδία και η υπονατριαιμία (Naasan et al, 2014). Ο προεξάρχων μυόκλιονος στα κάτω άκρα, που επηρεάζει την στάση και την βάδιση είναι ένας φαινότυπος που συσχετίζεται κυρίως με τα CASPR2 αντισώματα (Govert et al, 2016). Αυτοί οι ασθενείς ήταν κυρίως μεσήλικες ή και γηραιότεροι άνδρες με συνοδό νευροπαθητικό πόνο και μυοκυμίες που όμως αποκρίθηκαν καλά σε ανοσοθεραπεία.

Ο μυόκλιονος είναι επίσης ένα κύριο χαρακτηριστικό στην προοδευτική εγκεφαλομυελίτιδα με ακαμψία και μυόκλιονο (PERM) που συσχετίζεται με αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης και στο σύνδρομο οψόκλιονου-μυόκλιονου. Στο δεύτερο, έχουν περιγραφεί πολλαπλά αυτοαντισώματα αλληλά χωρίς κανένα να είναι ειδικό. Μπορεί επίσης να συνιστά παρανεοπλασματική εκδήλωση κυρίως σχετιζόμενη με καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού (Armangue et al, 2016). Στα παιδιά, το σύνδρομο οψόκλιονου-μυόκλιονου έχει συσχετιστεί με νευροβλάστωμα και τυπικά εμφανίζεται στην πρώτη τριετία της ζωής.

Δ. Παροξυσμικές δυσκινησίες

Οι τυπικές παροξυσμικές δυσκινησίες είναι μια ομάδα σπάνιων, αυτοσωμικών και επικρατών κληρονομικών διαταραχών με σύντομα και αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια ακούσιων κινήσεων (Edwards et al, 2016). Στα πλαίσια της αυτοανοσίας, η συχνότερα εμφανιζόμενη διαταραχή είναι οι προσωποβραχιόνιες δυστονικές επιληπτικές κρίσεις (FBDS) με μέση ηλικία εμφάνισης τα 66 έτη (Irani et al, 2011, 2013). Ο φαινότυπος είναι πολύ χαρακτηριστικός με βραχεία (<3s) αλληλά ιδιαίτερα συχνά (έως και αρκετές εκατοντάδες εντός του 24ώρου) επεισόδια. Αυτά, όπως λέει και το όνομα τους, επηρεάζουν το πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια ή και συνδυασμό αυτών και συνήθως είναι μονόπλευρα, αν και η πλευρά του σώματος που εκδηλώνει τις κρίσεις μπορεί να εναλλάσσεται ακόμα και στον ίδιο ασθενή. Όπως αναφέραμε και ανωτέρω αυτή η κινητική διαταραχή συσχετίζεται με τα LGI1 αντισώματα. Το FBDS μοιάζει να απαντά καλά στην ανοσοθεραπεία και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η έγκαιρη θεραπεία προλαμβάνει την ανάπτυξη πλήρους συμπτωματικής μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας λόγω των LGI1 αντισωμάτων (Irani et al, 2013).

Ε. Παρκινσονισμός

Η βραδυκινησία και η δυσκαμψία είναι τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου Πάρκινσον. Στην ιδιοπαθή νόσο Πάρκινσον, η συμπτωματολογία συνήθως έχει μονόπλευρη έναρξη και εμμένουσα ασυμμετρία, περιλαμβάνει ενίοτε τρόμο ηρεμίας και χαρακτηρίζεται από πολύ καλή έως εξαιρετική απόκριση στην L-DOPA. Στον άτυπο παρκινσονισμό, πέρα από την όποια ομοιότητα ή διαφοροποίηση στα συμπτώματα

έχουμε και φτωχή απόκριση στην L-DOPA. Οι αιτίες του άτυπου παρκινσονισμού είναι πολλές και περιλαμβάνουν συνήθως άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA). Έχουν όμως αναφερθεί περιστατικά με παρανεοπλασματικής αρχής παρκινσονισμό με συνοδά CRMP5, Ri και Ma2 αντισώματα. Παρκινσονισμός μπορεί επίσης να εμφανιστεί στο πλαίσιο αυτοάνοσων εγκεφαλίτιδων. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με LGI1, DPPX και GAD αντισώματα που έλαβαν αρχική διάγνωση είτε νόσου Parkinson, είτε PSP είτε ατροφίας πολλαπλών συστημάτων (Pittock et al, 2006, Tobin et al, 2014, Kurtis et al, 2015) αλληλά τελικά οι εκδηλώσεις αυτές είχαν αυτοάνοση αιτιολογία.

ΣΤ. Παρεγκεφαλιδική αταξία

Η αυτοανοσία, είτε παρανεοπλασματική είτε ιδιοπαθής, είναι μια σημαντική αιτία αταξίας όπου η ηλικία, η προοδευτικότητα της νόσου και τα συνοδά σημεία καθοδηγούν την διάγνωση. Η συχνότερη αυτοάνοση αταξία συσχετίζεται με τα αντί-GAD αντισώματα, όπως και με το σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff person syndrome, SPS). Το ένζυμο GAD είναι το κύριο αυτοαντιγόνο και στον διαβήτη τύπου-1 (T1D). Χαμηλοί τίτλοι της τάξεως των 20-200 IU/ml συσχετίζονται με τον T1D, ενώ υψηλοί της τάξεως των 2000-1000000 IU/ml με α) Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου β) Παρεγκεφαλιδική αταξία με συμπτώματα διαταραχής της ισορροπίας και αστάθεια στο βάδισμα γ) μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα με συμπτώματα αμνησίας, σύγχυσης, επιληπτικών κρίσεων και διαταραχών στις γνωσιακές λειτουργίες, δ) αυτοάνοση επιληψία και ε) διαταραχές των οφθαλμοκινητικών κινήσεων όπως οφθαλμικός νυσταγμός (Alexopoulos and Dalakas, 2013). Η αντί-GAD αταξία έχει συνήθως βραδεία και προοδευτική εξέλιξη με διακριτά παρεγκεφαλιδικά σημεία που όμως μπορεί να εξελιχτούν σε σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου και με συνοδό κάθετο νυσταγμό. Σε περιπτώσεις που η αταξία έχει υποξεία έναρξη, με προοδευτικότητα εντός εβδομάδων ή μηνών συνήθως είναι ένα σύνδρομο παρανεοπλασματικής παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης που συσχετίζεται με τα κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα π.χ. αντί-Υο ή αντί-DNER. Ένας συνδυασμένος φαινότυπος, παρεγκεφαλιδικής αταξίας με εγκεφαλοπάθεια ή/και δυσλειτουργία του στελέχους έχει επίσης παρατηρηθεί και με πολλά άλλα αυτοαντισώματα όπως με τα GABA_b, CASPR2 και GFAP (Becker et al, 2012, Jarius et al, 2013, Flanagan et al, 2017).

Ζ. Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (SPS) και υπερεκπηξία

Το SPS είναι μία νευρολογική ασθένεια που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε σπανιότερα παρανεοπλασματική

(Alexopoulos and Dalakas, 2013). Χαρακτηρίζεται από επώδυνους μυϊκούς σπασμούς και δυσκαμψία των κορμικών μυών. Οι μυϊκοί σπασμοί είτε προκύπτουν αυθόρμητα είτε μπορεί να προκληθούν από εξωγενή ερεθίσματα, όπως ξαφνικοί θόρυβοι, κινήσεις ή συναισθηματική σύγχυση. Στο σύνδρομο αυτό, οι κινητικοί νευρώνες είναι σε φάση συνεχούς διέγερσης με αποτέλεσμα την συνεχή σύσπαση ορισμένων μυϊκών ομάδων, κυρίως στον κορμό με αποτέλεσμα πλέον της κορμικής δυσκαμψίας, πόνους, διαταραχή στο βάδισμα και συχνές, ξαφνικές πτώσεις στο έδαφος. Το ίδιο κλινικό σύνδρομο μπορεί επίσης να συσχετίζεται και με αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης. Συχνά το σύνδρομο, διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ψυχογενές ή παρκινσονικό. Η παρουσία των αντισωμάτων, αν και δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί η παθογονικότητά τους, είναι σημαντικό στοιχείο για την ορθή διάγνωση (Balint et al, 2016). Τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης, όπως αναφέραμε και παραπάνω, συσχετίζονται και με το σύνδρομο προοδευτικής εγκεφαλίτιδας με προσβολή του στελέχους και ακαμψία, μυόκλινο, υπερεκπληξία (startlesyndrome) αλλά και αισθητικά και δυσσυντονικά συμπτώματα (Martinez-Hernandez et al, 2016).

Η. Τρόμος

Ο τρόμος ορίζεται σαν μια ρυθμική ταλάντωση λόγω εναλλασσόμενης ενεργοποίησης αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών. Ο τρόμος δεν έχει παρατηρηθεί σαν μεμονωμένη εκδήλωση μιας αυτοάνοσης διαταραχής λόγω αντισωμάτων αλλά παρόλα αυτά μπορεί να είναι μέρος των εκδηλώσεων μιας εγκεφαλοπάθειας σχετιζόμενης LGI1, CASPR2, NMDAR και DPPX αντισώματα (Tan et al, 2008; Tobin et al, 2014). Επιπλέον, ο τρόμος είναι συχνή εκδήλωση μνιγγοεγκεφαλομυελίτιδας με συνοδά αντί-GFAP αντισώματα και τυπική εικόνα στην μαγνητική (Flanagan et al, 2017).

Θ. Διαταραχές κίνησης του ύπνου

Η συχνότερη κινητική διαταραχή στον ύπνο, η REM Sleep Behaviour Disorder (RBD), είναι η κινητική διαταραχή που εκδηλώνεται με άρση της αναστολής των εκούσιων μυϊκών κινήσεων κατά την φάση ύπνου REM. Η συνηθέστερη εκδήλωση RBD αποτελεί μια πρόδρομη εκδήλωση παρκινσονισμού. Ο νευροφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει πυρήνες του στελέχους και τις συνδέσεις τους με την αμυγδαλή. Η RBD έχει περιγραφεί και σε LGI1 εγκεφαλίτιδα και σε εκφυλιστική εγκεφαλοπάθεια παρουσία IgLON5 αντισωμάτων (Sabater et al, 2014). Η διαταραχή status dissociatus (διαταραχή των ορίων μεταξύ της εγρήγορσης, του ύπνου βραχέων κυμάτων και του ύπνου REM με συνοδό κινητική υπερδιέγερση) και η διαταραχή agrypnia excitata (αυπνία, υπερδιέγερση του αυτόνομου και

της κινητικότητας) είναι τυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Morvan με συνοδά CASPR2 και σπανιότερα LGI1 αντισώματα. Στο σύνδρομο Morvan, άλλη συχνή εκδήλωση είναι και η νευρομυοτονία, μια κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών κινητικών νευρώνων.

Διαταραχές κίνησης και έλεγχος αυτοαντισωμάτων

Όπως αναδείξαμε παραπάνω ένα ευρύ φάσμα κινητικών διαταραχών συσχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα αυτοαντισωμάτων με παθογενετικό ή μη ρόλο. Η σωστή διάγνωση αυτών των συνδρόμων απαιτεί και τον ορθό προσδιορισμό των αντίστοιχων αντισωμάτων. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις, η κλινική υποψία είναι ο οδηγός και για την ορθή εργαστηριακή διερεύνηση. Η αρχική υποψία μιας σχετιζόμενης με αντισώματα διαταραχής μπορεί να προκύψει λόγω μίας οξείας ή υποξείας εξέλιξης, λόγω των κλινικών χαρακτηριστικών, ενός οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσης ή, στην περίπτωση υποψίας ενός παρανεοπλασματικού συνδρόμου, λόγω οικογενειακού ιστορικού νεοπλασίας. Περαιτέρω υποψίες μπορούν να προκύψουν λόγω ενδείξεων φλεγμονής είτε στην μαγνητική είτε στο ENY. Πολλές και διαφορετικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται πλέον για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων. Για τα αντιγόνα επιφανείας η μέθοδος επιλογής είναι η ανίχνευση σε κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους το αντιγόνο σε υψηλή συγκέντρωση (Cell-based assay). Αυτές είναι δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας που απαιτούν όμως εξειδικευμένο εργαστήριο. Για τα αντί-GAD αντισώματα συγκεκριμένα, η μέθοδος επιλογής είναι η ELISA, ενώ για τα κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα (ενδοκυτταρικά αντιγόνα) συνίσταται η ανίχνευση τους με δύο μεθόδους, την μέθοδο Western Blot και την μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού σε ιστό από εγκέφαλο μύος η επίμυος. Η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις όπου παρά την ισχυρή κλινική υποψία ενός αυτοάνοσου νευρολογικού συνδρόμου δεν ανιχνεύουμε κανένα από τα γνωστά αυτοαντισώματα. Σε αρκετές περιπτώσεις, το πρότυπο χρώσης, μπορεί να μας επιβεβαιώσει την παρουσία αντι-νευρωνικών αντισωμάτων έναντι αντιγόνων επιφανείας και να καθοδηγήσει την διαγνωστική αλλά και την θεραπευτική προσέγγιση. Τέλος, σημασία έχει και το βιολογικό υλικό στο οποίο επιχειρούμε την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, καθώς για κάποια παρατηρούμε μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στο ENY (π.χ. αντι-NMDAR αντισώματα), ενώ για άλλα η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη στον ορό (π.χ. αντι-AQP4 αντισώματα) (Alexopoulos and Dalakas, 2019).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Το παρατηρούμενο εύρος αντισωμάτων στις κινητικές διαταραχές και οι συσχετίσεις με τους αλληλε-

πικαλιπτόμενους κλινικούς φαινοτύπους αποτελεί οδηγό για την θεραπεία. Σημαντική παράμετρος είναι το αν τα αντισώματα είναι παθογενετικά ή απλοί βιοδείκτες. Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας απαντούν καλά σε ανοσοθεραπείες, αλλά αυτό δεν παύει να είναι μια κυρίως εμπειρική παρατήρηση καθώς λείπουν οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (Graus et al, 2016). Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με LGI1 αντισώματα απαντούν εξαιρετικά στα κορτικοστεροειδή, ενώ μόνο οι μισοί περίπου ασθενείς με NMDAR εγκεφαλίτιδα (χωρίς συνοδό όγκο) απαντούν καλά σε ανοσοθεραπείες πρώτης γραμμής όπως τα κορτικοστεροειδή, η πλάσμαφαίρεση και η IVIg (Irani et al, 2013, Titulaer et al, 2013). Σε κάθε περίπτωση, και παρά τον κίνδυνο λοιμώξεων λόγω της χρήσης μη-ειδικών ανοσοθεραπειών, ο είτε ξεκάθαρος είτε πιθανός παθογενετικός ρόλος των αντισωμάτων έναντι αντιγόνων επιφανείας οδηγεί την έρευνα για την ανάπτυξη καλύτερων και πιο στοχευμένων ανοσοθεραπειών.

2. Οι κινητικές διαταραχές στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

Οι κινητικές διαταραχές μπορούν να αποτελούν μέρος του φαινοτύπου μιας συστηματικής αυτοάνοσης νόσου. Η πρόκληση σε αυτούς τους ασθενείς είναι το να διασαφηνιστεί εάν πρόκειται για μια τυχαία συνύπαρξη δύο διαφορετικών νοσημάτων ή αν η κινητική συμπτωματολογία προκαλείται από τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς της συστηματικής νόσου. Βασικά σημεία κλειδιά που υποστηρίζουν την αιτιολογική τους συσχέτιση είναι τα ασυνήθιστα χαρακτηριστικά της κινητικής διαταραχής π.χ υποξεία εισβολή, άτυπη φαινομενολογία, ανθεκτικότητα στη θεραπεία, κυμαινόμενη κλινική εικόνα που σχετίζεται με την κλινική και εργαστηριακή δραστηριότητα της συστηματικής νόσου κ.ά.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, η κινητική διαταραχή που φαίνεται να σχετίζεται συχνότερα από κάθε άλλη με συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα είναι η εμφάνιση χορείας σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

A. Πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ)

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια αυτοάνοση, μη φλεγμονώδης διαταραχή που διαμεσολαβείται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων (το αντιπηκτικό του Λύκου και τα αντισώματα εναντίον της καρδιολιπίνης και της β2 γλυκοπρωτεΐνης). Μπορεί να εμφανιστεί είτε μεμονωμένα ως πρωτοπαθές ΑΦΣ, είτε σε έδαφος άλλων αυτοάνοσων διαταραχών (δευτεροπαθές ΑΦΣ). Η διάγνωσή του βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια που περιλαμβάνουν 1. ιστορικό φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων (με τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω

άκρων και τα ενδοκράνια αγγεία να προσβάλλονται συχνότερα). 2. κηύσεις με ατυχή έκβαση και 3. την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ικανό τίτλο και σε δύο μετρήσεις με απόσταση μεταξύ τους 3 μηνών (Miyaki et al, 2006).

Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προάγει μια προθρομβωτική κατάσταση μέσω 1. της αλληλεπίδρασής τους με ενδογενείς μηχανισμούς αντιπηξίας, 2. της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, 3. της επαγωγής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, 4. της ενεργοποίησης του καταρράκτη του συμπληρώματος. Η πρόκληση δομικής βλάβης στα αγγεία, η σύνδεση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αντιγόνα του ΚΝΣ και η σύνδεση των αντισωμάτων της β2 γλυκοπρωτεΐνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα με συνέπεια διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εμφάνιση φλεγμονής και νευροεκφύλισης είναι επιπρόσθετοι παθογενετικοί μηχανισμοί του ΑΦΣ (Ricarte et al, 2018).

Το πρωτοπαθές ΑΦΣ προσβάλλει το νευρικό σύστημα συνήθως με αγγειακά επεισόδια. Αντίθετα, οι κινητικές διαταραχές εμφανίζονται σπάνια. Συνηθέστερη είναι η χορεία με την επίπτωση της να κυμαίνεται από 1,3-4,5% (Appenzeller et al, 2012; Cervera et al, 2002). Είναι κατά κανόνα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αφορά συνήθως γυναίκες, εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες (Orzechowski et al, 2008) και μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα του συνδρόμου (Safarpour et al, 2015; Baizabal-Carvallo and Jankovic 2018). Η μαγνητική τομογραφία συνήθως είναι φυσιολογική ή αναδεικνύει μη ειδικά ευρήματα. Πολύ πιο σπάνια εμφανίζονται άλλου τύπου κινητικές διαταραχές όπως δυστονικές και βαλληστικές κινήσεις, παροξυσμικές δυσκινήσεις, μυόκλονος, τρόμος, στερεοτυπίες (tics) ή άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα (είτε δίκην φλοιοβασικού συνδρόμου είτε προιούσας υπερπυρηνικής παράλυσης) με φτωχή απάντηση στη λεβοντόπα (Carecchio 2009; Martino et al, 2006; Reitblat et al, 2003).

Η παθοφυσιολογία των κινητικών διαταραχών που σχετίζονται με ΑΦΣ παραμένει αδιευκρίνιστη. Η παρουσία ισχαιμικών εμφράκτων και αλληλοώσεων λευκής ουσίας στον εγκέφαλο κάποιων ασθενών με χορεία συνηγορούν υπέρ ενός υποκείμενου θρομβωτικού αγγειακού μηχανισμού (Tanne et al, 2001). Εντούτοις, μια παθολογική άμεση αλληλεπίδραση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αντιγονικούς επιτόπους των βασικών γαγγλίων έχει επίσης περιγραφεί παρότι δεν έχει γίνει εφικτό να συνδεθούν συγκεκριμένα αντισώματα (ή αντιγόνα) με συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις (Yelnik 2016; Dale 2011). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα διαταράσσουν τη νευρωνική λειτουργία είτε μέσω διαταραχής του υποδοχέα GABA και εκπόλωσης των συναπτονευροσωμάτων είτε μέσω δέσμευσής τους με το ATP και πρόκλησης κυτταρικής ενεργειακής ένδειας (Chapman 1999 and 2005; Carecchio 2014).

Η θεραπεία των κινητικών διαταραχών στο ΑΦΣ περιλαμβάνει πρωτίστως την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση και συμπτωματική θεραπεία (π.χ νευροληπτικά για τη χορεία, λιβοντόπα για τον παρκινσονισμό) με σχετικά καλά αποτελέσματα.

B. Κινητικές διαταραχές στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) προσβάλλει κυρίως μέσης ηλικίας γυναίκες και έχει εκδηλώσεις από πολλαπλά όργανα όπως το δέρμα, τα νεφρά, τις αρθρώσεις και το νευρικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA, anti-dsDNA) ενώ συχνή είναι και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (δευτεροπαθές ΑΦΣ). Οι νευρολογικές εκδηλώσεις δεν είναι σπάνιες. Σε μια μετανάλυση 5.057 ασθενών με ΣΕΛ, νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιγράφηκαν στο 56,6% των ασθενών με την επίπτωση των κινητικών διαταραχών να εκτιμάται στο 0,9% (0-6,7%) (Unterman et al, 2011). Από τις κινητικές διαταραχές, η συχνότερη είναι η χορεία. Εμφανίζεται στο 2-3% των ασθενών (Cervera et al, 1997) και μπορεί να εκδηλώνεται ως ημιχορεία ή να είναι γενικευμένη. Αφορά συνήθως γυναίκες νεαρής ηλικίας με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων και συχνά συνυπάρχει με διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχωσικά συμπτώματα.

Η παθοφυσιολογία της χορείας δεν είναι σαφής. Απεικονιστικές μελέτες PET με ¹⁸F-δεοξυγλυκοζη έδειξαν αυξημένο μεταβολισμό στο ραβδωτό αντίθετα με ό,τι συμβαίνει σε αγγειακής και κληρονομικής αρχής χορεία. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι θετικά σε πάνω από 90% των ασθενών με ΣΕΛ και χορεία (Cervera et al, 1997). Εντούτοις υποκείμενα θρομβωτικά επεισόδια δεν φαίνεται να εμπλέκονται συχνά στην εκδήλωση της. Αντίθετα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν μια ανοσολογικά διαμεσοληβούμενη εγκεφαλίτιδα όπως και στο ΑΦΣ (Baizabal-Cavallo et al, 2013). Παραμένει αδιευκρίνιστο τι προκαλεί τη χορεία σε ασθενείς με ΣΕΛ που δεν έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Η συμπτωματική θεραπεία της εμμένουσας χορείας περιλαμβάνει αντι-ντοπαμινεργικά φάρμακα (τετραβεναζίδη νευροληπτικά κ.ά.), τα οποία θα πρέπει να συνδυαστούν με αντιαιμοπεταλιακά αν συνυπάρχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Bertsias 2010), ενώ το βαλπροϊκό, η κλονιδίνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν ενίοτε κάποια αποτελεσματικότητα. Αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, ενδοφλέβια σχήματα κορτικοστεροειδών, ανοσοσφαιρίνες, πλάσμαφαίρεση ή κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να βοηθήσουν (Baizabal-Cavallo et al, 2013).

Ο παρκινσονισμός είναι η δεύτερη σε συχνότητα κινητική διαταραχή σε ασθενείς με ΣΕΛ. Εμφανίζεται

συνήθως σε γυναίκες και σε πολύ μικρότερες ηλικίες από ότι η νόσος Πάρκινσον ως ένα ταχέως εξελισσόμενο μετωπιαίο σύνδρομο με συμμετρικό παρκινσονισμό και κύρια χαρακτηριστικά τη βραδυκινησία, τη δυσκαμψία, τη φτωχή απάντηση στη λιβοντόπα και τις συνυπάρχουσες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 50% περίπου των ασθενών. Η περιγραφή αντισωμάτων εναντίον αντιγόνων των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Kunas et al, 1995; Baizabal-Cavallo et al, 2011) έθεσε την υποψία μιας υποκείμενης αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας παρότι η συνύπαρξη κάποιου βαθμού υποκείμενης αγγειοπάθειας και ισχαιμίας δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η θεραπεία περιλαμβάνει στεροειδή, ενίοτε με αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με ντοπαμινεργικά φάρμακα με ποικίλου βαθμού αποτελέσματα.

Η αταξία έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 2% των ασθενών με ΣΕΛ. Αφορά γυναίκες νεαρής ηλικίας χωρίς κατά κανόνα άλλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Θεωρείται ανοσολογικά διαμεσοληβούμενη μέσω αντισωμάτων έναντι αντιγόνων των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλίδας αλλιό έχει συσχετιστεί και με υποκείμενη αγγειοπάθεια και ισχαιμία (Baizabal-Cavallo et al, 2013). Άλλες κινητικές διαταραχές που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΣ είναι το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου (με αντι-GAD αντισώματα), ο μυόκλονος, ο τρόμος, η εστιακή δυστονία, τα τικς, η παροξυσμική μη κινησιογενής δυσκινησία, φλοιοβασικό σύνδρομο κ.ά. Εντούτοις δεν είναι σαφής η αιτιακή σύνδεσή τους με το ΣΕΛ και η πιθανότητα συνύπαρξης δύο νοσημάτων στον ίδιο ασθενή δεν μπορεί να αποκλεισθεί (Baizabal-Cavallo et al, 2013).

Γ. Κινητικές διαταραχές στο Σύνδρομο Sjogren

Το σύνδρομο Sjogren χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων. Οι ασθενείς εμφανίζουν ξηροστομία και ξηροφθαλμία ενώ συχνά έχουν θετικά αντισώματα SSA/Ro και SSB/La. Η πιο συχνή κινητική διαταραχή που εμφανίζεται στο πλαίσιο αυτού του συνδρόμου είναι ο παρκινσονισμός. Μπορεί να εκδηλωθεί ως ένα συμμετρικό ακινητικό δυσκαμπτικό εξωπυραμιδικό σύνδρομο που δεν απαντάει στη λιβοντόπα. Εντούτοις, έχουν περιγραφεί αρκετοί ασθενείς με σύνδρομο Sjogren που εμφάνισαν την κλινική εικόνα της ιδιοπαθούς νόσου Πάρκινσον με κινητικές διακυμάνσεις και καλή απάντηση στη λιβοντόπα (Walker et al, 1999; Hassin-Baer et al, 2007). Παρά μένει ασαφές αν υπάρχει μια αιτιακή σύνδεση του σ. Sjogren με τη ν. Πάρκινσον. Μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με χορεία, δυστονία, και δυστονικό τρόπο έχουν επίσης περιγραφεί. Η θεραπεία των κινητικών διαταραχών στο πλαίσιο του συνδρόμου Sjogren είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

Δ. Κινητικές διαταραχές στη Νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet

Οι κινητικές διαταραχές στη ν. Αδαμαντιάδη-Behcet είναι σπάνιες. Σε μια μελέτη 925 ασθενών (Benamour et al, 2006), 154 είχαν συμμετοχή από το νευρικό σύστημα κι από αυτούς μόνο ένας εμφάνισε κινητική συμπτωματολογία (χορεία). Η χορεία είναι η πιο συνηθισμένη εκδήλωση της νόσου από το κινητικό σύστημα (Kimura et al, 2001; Revilla et al, 2000; Bussone et al, 1982; Joseph and Scholding 2007). Μπορεί να εμφανιστεί είτε με την έναρξη της, είτε πολλή δεκαετία αργότερα και φαίνεται να σχετίζεται με μεγάλο φορτίο T2 βλαβών στην περικοιλιακή ήυκή ουσία και τα βασικά γάγγλια. Καθώς υπάρχουν αναφορές θεαματικής βελτίωσης της χορείας με κορτικοστεροειδή, ένας υποκείμενος ανοσοολογικός μηχανισμός πιθανόν εμπλέκεται στην εμφάνισή της (Kurikawa et al, 2004).

Ε. Κινητικές διαταραχές στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) (25%) έχουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα και στο 2.3% των ασθενών έχει παρατηρηθεί συνοσηρότητα με νόσο Parkinson. Φαίνεται να υπάρχει μια αιτιακή σύνδεση της ΡΑ με τη νόσο Πάρκινσον που ίσως σχετίζεται με την, επί μακρόν, κυκλοφορία διαμεσολαβητών φλεγμονής και την ιδιαίτερη ευπάθεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας σε αυτούς, θεωρία που μένει να αποδειχθεί.

Βιβλιογραφία

- Alexopoulos H and Dalakas MC. Immunology of Stiff Person Syndrome and other GAD-associated neurological disorders. *Expert Reviews Clin. Immunol* 2013; 9, 1043.
- Alexopoulos H, Akrivou S, Mastroyanni S, Antonopoulou M, Dinopoulos A, Giorgi M, et al. Post-Herpes Simplex Encephalitis: A Case Series of Viral-triggered Autoimmunity, Synaptic Autoantibodies and Response to Therapy. *Therap. Adv. Neurol. Dis* 2018; 11, 1.
- Alexopoulos H and Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitis. *J. Autoimmunity* 2019; 104, 102339.
- Appenzeller S, Yeh S, Maruyama M, Barros SM, De Carvalho JF. Chorea in primary antiphospholipid syndrome is associated with rheumatic fever. *Rheumatol Int* 2012; 32(9): 2857-2861.
- Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014a; 75: 317-23.
- Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, Martinez-Hernandez E, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol* 2016; 73: 417-24.
- Baizabal-Carvalho JF, Alonso-Juarez M, Koslowski M. Chorea in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2011 Mar; 17(2):69-72.
- Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immunemediated movement disorders: new insights. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 496-506.
- Baizabal-Carvalho JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neural Transm (Vienna)* 2013 Nov; 120(11):1579-89.
- Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:1084-1090.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Diseases* 2010; 69(12):2074-2082.
- Becker EB, Zuliani L, Pettingill R, Lang B, Waters P, Dulneva A, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 437-40.
- Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120-8.
- Bussone G, La Mantia L, Boiardi A, Giovannini P. Chorea in Behcet's Syndrome. *J Neurol.* 1982; 227:89-92.
- Carecchio M, Comi C, Varrasi C, Stecco A, Sainaghi PP, Bhatia K, et al. Complex movement disorders in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *J Neurol Sci* 2009; 281:101-3.
- Carecchio M, Cantello R, Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *J Immunol Res.* 2014; 367:203-7
- Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikhonova M, Pallares L, Chamorro A, Ingelmo M. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(3):203-212.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a

- cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019-27.
19. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosomes. *Lupus* 1999; 8:127-33.
 20. Chapman J, Soloveichick L, Shavit S, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies bind ATP: a putative mechanism for the pathogenesis of neuronal dysfunction. *Clin Dev Immunol.* 2005; 12:175-80.
 21. Dale RC, Yin K, Ding A, Merheb V, Varadkhar S, McKay D, et al. Antibody binding to neuronal surface in movement disorders associated with lupus and antiphospholipid antibodies. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53:522-8.
 22. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012; 135 (Pt 11): 3453-68.
 23. Doppler K, Schleyer B, Geis C, Grunewald B, Putz E, Villmann C, et al. Lockjaw in stiff-person syndrome with autoantibodies against glycine receptors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3:e186.
 24. Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP. *Parkinson's disease and other movement disorders.* Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
 25. Ertan S, Fresko I, Apaydin H, Ozekmekci S, Yazici H. Extrapyrmidal type rigidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:627-30.
 26. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017; 81: 298-309.
 27. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1341-6.
 28. Govert F, Witt K, Erro R, Hellriegel H, Paschen S, Martinez-Hernandez E, et al. Orthostatic myoclonus associated with Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016; 86: 1353-5.
 29. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
 30. Hacohen Y, Dlamini N, Hedderly T, Hughes E, Woods M, Vincent A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-associated movement disorder without encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56:190-3.
 31. Hassin-Baer S, Levy Y, Langevitz P, et al. Anti-beta2-glycoprotein I in Sjogren's syndrome is associated with parkinsonism. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):743-7.
 32. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.
 33. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136 (Pt 10):3151-62.
 34. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013; 256: 94-6.
 35. Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in Caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol.* 2007; 14:174-180.
 36. Kuriwaka R, Kunishige M, Nakahira R, Inoue H, Higashi T, Tokumoto Y, Mitsui T. Neuro-Behçet's disease with chorea after remission of intestinal Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2004; 23:364-367.
 37. Kurtis MM, Toledano R, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Immunomodulated parkinsonism as a presenting symptom of LGI1 antibody encephalitis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1286-7.
 38. Kimura N, Sugihara R, Kimura A, Kumamoto T, Tsuda T. A case of neuro-Behçet's disease presenting with chorea. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41:45-49.
 39. Kunas RC, McRae A, Kesselring J, Villiger PM (1995) Antidopaminergic antibodies in a patient with a complex autoimmune disorder and rapidly progressing Parkinson's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:688-690.
 40. Lemke JR, Geider K, Helbig KL, Heyne HO, Schutz H, Hentschel J, et al. Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: a distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171-8.
 41. Martinez-Hernandez E, Arino H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2016;73: 714-20.
 42. Martino D, Chew NK, Mir P, Edwards MJ, Quinn NP, Bhatia KP. Atypical movement disorders in antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 944-949.
 43. Menezes R, Pantelyat A, Zbudak I, Birnbaum J. Movement and other neurodegenerative syndromes in patients with systemic rheumatic diseases: A case series of 8 patients and review of the literature. *Medicine* 2015;94:e0971.
 44. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW,

- Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-30.
45. Mohammad SS, Fung VS, Grattan-Smith P, Gill D, Pillai S, Ramanathan S, et al. Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Mov Disord* 2014; 29: 1539-42.
 46. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, Geschwind MD, Gelfand JM. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1300-4.
 47. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog JE, Kumar N, Moder KG. Antiphospholipid antibody-associated chorea. *J Rheumatol* 2008; 35: 2165-2170.
 48. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1207-14.
 49. Reitblat T, Polishchuk I, Dorodnikov E, Aladjem Z, Turiansky L, Zamir D, et al. Primary antiphospholipid antibody syndrome masquerading as progressive supranuclear palsy. *Lupus* 2003; 12: 67-69.
 50. Revilla FJ, Racette BA, Perlmutter JS. Chorea and jaw-opening dystonia as a manifestation of Neuro Behcet's syndrome. *Mov Disord*. 2000; 15:741-744.
 51. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsotini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018 9:1404-1414.
 52. Rubio-Agusti I, Dalmau J, Sevilla T, Burgal M, Beltran E, Bataller L. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov Disord* 2011; 26: 351-2.
 53. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and postmortem study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575-86.
 54. Safarpour D, Buckingham S, Jabbari B. Chorea associated with high titers of antiphospholipid antibodies in the absence of antiphospholipid antibody syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Move* 2015; 5:294.
 55. Stamelou M, Plazzi G, Lugaresi E, Edwards MJ, Bhatia KP. The distinct movement disorder in anti-NMDA receptor encephalitis maybe related to status dissociatus: a hypothesis. *Mov Disord* 2012; 27:1360-3.
 56. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70: 1883-90.
 57. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3:286-92.
 58. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Aramangue T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
 59. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014; 83: 1797-803.
 60. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G (2011) Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:1-11.
 61. Walker RH, Spiera H, Brin MF, et al. Parkinsonism associated with Sjogren's syndrome: three cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1999;14(2):262-8.
 62. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(2): 11.