

# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Αλέξανδρος Γιαννάκης<sup>1</sup>, Βασιλική Κωσταδήμα<sup>1</sup>, Παντελής Στάθης<sup>2</sup>, Σπυρίδων Κονιτσιώτης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

<sup>2</sup> Τμήμα Εργοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

## Περίληψη

Τα κλασσικά παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (δηλαδή αυτά που σχετίζονται με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων) και η κοιλιοκάκη έχουν συσχετιστεί με μια πληθώρα νευρολογικών διαταραχών, μεταξύ αυτών και οι κινητικές διαταραχές. Αν και οι δύο κατηγορίες έχουν συσχετιστεί κατά βάση με παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα, ένα μεγάλο εύρος εξωπυραμιδικής σημειολογίας έχει αποδοθεί και στις δύο οντότητες. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται ο μυόκλονος, το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου, το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου, η δυστονία, η χορεία και ο παρκινσονισμός. Η αναγνώρισή τους μπορεί να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση. Η πρώιμη διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας για την ανίχνευση και την τυχόν αντιμετώπιση του όγκου στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, καθώς μπορεί να οδηγήσει, αν όχι στη βελτίωση, τουλάχιστον στη σταθεροποίηση της νόσου. Επίσης, μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια για τον ασθενή. Από την άλλη, στην κοιλιοκάκη η έγκαιρη διάγνωση η και έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλιουτένης μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην αναστροφή του συνδρόμου. Για τις ανθεκτικές περιπτώσεις, υπάρχει η δυνατότητα ανοσολογικής, αλλήλ και συμπτωματικής θεραπείας. Στο παρόν άρθρο, παρουσιάζουμε ένα χαρακτηριστικό περιστατικό παρανεοπλασματικού συνδρόμου, μία ασθενή με παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση στο πλαίσιο anti-Υο αντισωμάτων. Επίσης, παραθέτουμε μια ανασκόπηση για την αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση και τη θεραπεία των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων και της κοιλιοκάκης.

**Λέξεις ευρητηρίου:** κινητικές διαταραχές, παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο, κοιλιοκάκη

## MOVEMENT DISORDERS IN SYSTEMIC DISEASES: CLASSIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES AND CELIAC DISEASE

Alexandros Giannakis<sup>1</sup>, Vasiliki Kostadima<sup>1</sup>, Pantelis Stathis<sup>2</sup>, Spiridon Konitsiotis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurology Clinic, University of Ioannina Medical School, University Hospital of Ioannina, Greece

<sup>2</sup> Faculty of Occupational Therapy, West Attica University, Greece

## Abstract

Classical paraneoplastic neurological syndromes (i.e. those associated with antibodies to intracellular antigens) and celiac disease have been associated with a variety of neurological syndromes, including movement disorders. Although both categories have been primarily associated with cerebellar symptoms, a wide range of extrapyramidal clinical pictures has been linked to both entities. These include myoclonus, opsoclonus-myoclonus syndrome, stiff-person syndrome, dystonia, chorea and parkinsonism. Their recognition can contribute to early diagnosis. Early diagnosis is crucial for the detection and treatment of the tumor in classical paraneoplastic syndromes, which can lead, if not to improvement, at least to the stabilization of the disease. It may also to prove to be a lifesaver for the patient. In celiac disease, on the other hand, early diagnosis and initiation of a gluten-free diet can even lead to reversal of the syndrome. For refractory cases,

there is the possibility of immunological and symptomatic treatment. In this article, we present a typical case of paraneoplastic syndrome, a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of anti-Yo antibodies. We also provide an overview of the etiology, clinical picture, diagnosis and treatment of classic paraneoplastic syndromes and celiac disease.

**Key words:** movement disorders, paraneoplastic neurological syndrome, celiac disease

## 1. Εισαγωγή

Τα συστηματικά νοσήματα αποτελούν συχνή αιτία κινητικών διαταραχών. Μεταξύ αυτών, η κοιλιοκάκη και τα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορούν να προκαλέσουν μέσω ανοσολογικών μηχανισμών πρωτίστως παρεγκεφαλιδική σημειολογία [1-5], αλλήλα και ευρέος φάσματος εκδηλώσεις κινητικών διαταραχών [1-3, 6-10]. Οι εκδηλώσεις αυτές εξακολουθούν να αποτελούν διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό Νευρολόγο, καθότι, αφενός στην κοιλιοκάκη οι κινητικές διαταραχές μπορούν να εκδηλωθούν χωρίς εμφανή σημεία υποκείμενης εντεροπάθειας [1, 2] και αφετέρου στην περίπτωση των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υπεισέρχεται η αναγκαιότητα ενδελεχούς ελέγχου για την ανεύρεση υποκείμενης νεοεξεργασίας [3-10]. Ειδικά στην περίπτωση των κλασικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, τα οποία σχετίζονται με ενδοκυττάρια αυτοαντισώματα, οι εφαρμοζόμενες ανοσοθεραπείες δε φαίνεται να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα εξωκυττάρια παρανεοπλασματικά αυτοαντισώματα [3, 7-10]. Η μόνη σχετικά αποτελεσματική παρέμβαση φαίνεται να είναι η εξαίρεση του υποκείμενου όγκου. Κατά συνέπεια, η ανάγκη αυτή είναι εν προκειμένω ακόμη πιο επιτακτική, σε μία κατηγορία νοσολογικών οντοτήτων, όπου, λόγω της συχνά υποξείας έναρξης και της πολυποικιλίης σημειολογίας, η διάγνωση καθυστερεί, όπως χαρακτηριστικά συνέβη και στην ασθενή μας.

## 2. Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για γυναίκα 65 ετών. Η έναρξη της συμπτωματολογίας της τοποθετείται προ εξαετίας, αρχικά ως προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης με επώδυνες μυϊκές συσπάσεις. Έχει ιστορικό καπνίσματος με προ 15ετίας διακοπή, θυρεοειδοπάθειας Hashimoto υπό αγωγή, φωτοευαισθησίας, προ δετίας επέμβασης κατάρτησης κοιλιακής μαρμαρυγής (ablation), καθώς και προ 10ετίας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Η ασθενής εκτιμήθηκε αρχικώς αλκοχόλου, τέσσερις μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της. Διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία (MRI) αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, όπου αναδείχθηκε εικόνα στένωσης σπονδυλικού σωλήνα και πίεσης εξερχόμενων ριζών, χωρίς εικόνα ενδομυελικής βλάβης, καθώς και οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, όπου, πλην ήπιων οστεοεμφυσιστικών αλλοιώσεων,

δεν αναδείχθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Είχε διενεργηθεί βασικός βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος, όπου αναδείχθηκε ήπια έλλειψη βιταμίνης B12, οπότε τα συμπτώματα της ασθενούς αποδόθηκαν σε αυτή και δόθηκε θεραπεία υποκατάστασης B12, καθώς και συμπληρώματα μαγνησίου.

Παρά την πρόσκαιρη βελτίωση της ασθενούς και την αποκατάσταση της B12, εντός του επόμενου τριμήνου η δυσχέρεια στη βάδιση της επιδεινώθηκε, ενώ πλέον συνοδευόταν από αστάθεια και συχνές πτώσεις εξ ιδίου ύψους. Η ασθενής ζήτησε δεύτερη ιατρική γνώμη. Κατά τη δεύτερη εκτίμησή της διαπιστώνονται τετρασπαστικότητα υπέρ αριστεράς, καθώς και αταξία και δυσμετρία αριστερού κάτω άκρου. Διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου, όπου αναδείχθηκαν ολιγάριθμες περικολιλιακές στικτές αλλοιώσεις υψηλού σήματος στις T2 ακολουθίες, καθώς και ήπια διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος στο πλαίσιο ατροφίας. Ακολούθησε MRI θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος ολοκληρώθηκε με triplex αγγείων τραχήλου, όπου αναδείχθηκαν αθηρωματικές αλλοιώσεις καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών. Ο αιματολογικός, βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος δεν είχε αναδείξει ιδιαίτερα ευρήματα, πλην ήπια αυξημένης ταχύτητας καθίζησης ερυθρών, που προϋπήρχε από ετών. Τελικώς, δόθηκαν οδηγίες για έναρξη αντιαμοπεταλιακής αγωγής στο πλαίσιο των ευρημάτων της MRI εγκεφάλου και επανεκτίμηση σε τρεις μήνες.

Εντός διμήνου, η κλινική εικόνα της ασθενούς επιδεινώθηκε, με πλήρη αδυναμία ορθοστάτησης λόγω έντονων κορμικής αταξίας, δυσμετρίας άνω και κάτω άκρων, ιδίως αριστερά, καθώς και κοιλνώδους, σκοντάπτουσας ομιλίας. Ως αποτέλεσμα, η ασθενής ζήτησε τρίτη ιατρική γνώμη, ένα χρόνο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της. Λόγω της προεξάρχουσας, πλέον, παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας, χωρίς σχετιζόμενες αλλοιώσεις από την MRI εγκεφάλου που θα μπορούσαν να την ερμηνεύσουν, εστάλη έλεγχος έναντι παρανεοπλασματικών αντισωμάτων (Hu, Ri, Yo, Amphiphysin, SOX1, PNMA2, Recoverin, CV2, zic4, Tr), όπου αναδείχθηκε θετικός τίτλος έναντι αντισωμάτων Yo. Στο πλαίσιο διερεύνησης υποκείμενης κακοήθειας, διενεργήθηκε ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία (PET-CT), όπου αναδείχθηκε παθολογική πρόσληψη στην περιοχή των εξαρτημάτων, κατά μήκος του ενδομήτριου και σε παραορτικούς λεμφαδένες. Η

ασθενής υπεβλήθη σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση, όπου πραγματοποιήθηκε ολική υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων, επιπλοεκτομή και σκωληκοειδεκτομή, καθώς και δειγματοληψία παραορτικών λεμφαδένων. Η ιστολογική εξέταση ανάδειξε ορώδες καρκίνωμα δεξιάς ωθήκης, υψηλής κακοήθειας, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, ενώ υπεβλήθη και σε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Άμεσα μετά τη λαπαροσκοπική υστερεκτομή, έγινε έναρξη υπεράνοσης γ-σφαρίνης (IVIg) σε πλήρη δόση, με τακτικές επανεγχύσεις.

Δεκαοκτώ μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με IVIg και τριάντα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, η ασθενής δεν παρουσίαζε ιδιαίτερη βελτίωση, ενώ η κλινική της εικόνα συνοδευόταν πλέον από σακκαδοποίηση των οριζόντιων και κάθετων οφθαλμικών κινήσεων. Ακολουθώντας, η ασθενής απευθύνθηκε στην κλινική μας για μια τέταρτη ιατρική γνώμη. Διενεργήθηκε επαναληπτική MRI εγκεφάλου που ανάδειξε εικόνα ικανής ατροφίας των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Εντονότερη δε ήταν η ατροφία του σκώληκα, με εστία υψηλού σήματος στις T2 ακολουθίες στο οπίσθιο τμήμα αυτού. Ακολούθησε αξονική τομογραφία (CT) θώρακος, κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, χωρίς οξεία παθολογικά ευρήματα. Τέλος, αναδείχθηκε ισχυρά θετικός τίτλος έναντι Υο αντισωμάτων σε επανέλεγχο αυτών. Έκτοτε, η ασθενής παρακολουθείται στην κλινική μας και συνεχίζει να υποβάλλεται σε επαναληπτικές εγχύσεις IVIg ανά εξάμηνο. Η κλινική της εικόνα είναι σταθερή, χωρίς αξιόλογη βελτίωση, αλλά ούτε επιδείνωση.

### 3. Κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Η ασθενής αποτελεί μία περίπτωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου, με εξαρχής τυπικά χαρακτηριστικά, όπως η αταξία (παρά την ασυνήθη έναρξη αυτής από τα κάτω άκρα), αλλά και άτυπα, όπως η σπαστικότητα, που συχνά περιπλέκουν την κλινική εικόνα και καθυστερούν τη διάγνωση. Τα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα αποτελούν τα πρώτα αντισώματα για τα οποία βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση με υποκείμενη κακοήθεια και πτωχή πρόγνωση [3]. Στόχο τους αποτελούν ενδοκυττάρια αντιγόνα, πυρηνικά ή κυτταροπλασματικά, τα οποία, εκτός των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, όπως η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, σχετίζονται πλέον με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων [3, 6-10]. Σημειωτέο, παρανεοπλασματικά σύνδρομα δύνανται να εκδηλωθούν ακόμα και χωρίς την ανίχνευση σχετιζόμενων αντισωμάτων [3].

#### 3.1. Επιδημιολογία κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Λόγω της σπανιότητας τους, κλασσικών και μη, τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Συνολικά, η επίπτωση φαίνεται να είναι 0,89 ανά 100.000 και ο επιπολασμός 4,37 ανά 100.000, με τα παρανεο-

πλασματικά νευρολογικά σύνδρομα να συμβαίνουν σε περίπου 1 ανά 300 καρκίνους. Η συχνότητα φαίνεται να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα χάρη στην ανακάλυψη των αυτοαντισωμάτων που παρέχουν εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης. Επίσης, η συχνότητα φαίνεται να επηρεάζεται και από τον τύπο του όγκου, με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα να σχετίζεται με παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο έως και στο 10% των περιπτώσεων [3].

#### 3.2. Αιτιοπαθογένεση κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι, παρά τη συχνή ανίχνευση υποκείμενης κακοήθειας και την ύπαρξη ακόμα και ενδοθηκικής παραγωγής σχετικών αντισωμάτων [11], ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός τους ρόλος παραμένει αμφιλεγόμενος. Η ενεργός μεταφορά των αντισωμάτων σε πειραματόζωα απέτυχε να καταδείξει πρόσδεση στα αντιγόνα-στόχους [12]. Επίσης, παρότι είναι αποδεδειγμένο ότι ορισμένοι όγκοι μπορεί να εκφράζουν αντιγόνα που προκαλούν διασταυρούμενη ανοσολογική απάντηση [13], αυτά φαίνονται να εκφράζονται τόσο σε ασθενείς με όσο και σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία [14]. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί ότι, ειδικά για τα anti-Υο, παρά την ιστοπαθολογική ομοιότητα των ωθηκικών όγκων που τα εκφράζουν σε σχέση με αυτά που δεν τα εκφράζουν, στους πρώτους αναδεικνύεται σημαντικό βαθμού διήθηση από πλάσματοκύτταρα και CD8+ T-λεμφοκύτταρα σε σχέση με τους δεύτερους [15].

Πράγματι, τα T-λεμφοκύτταρα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεση και αυτός είναι, πιθανότατα, ο λόγος της πτωχής απόκρισης των συνδρόμων αυτών στην ανοσοθεραπεία [9]. Ακόμα, CD8+ T-λεμφοκύτταρα έχουν ανιχνευθεί τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με anti-Υο αντισώματα και παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση [16], όσο και σε εγκεφαλικό ιστό ασθενών με anti-Hu αντισώματα και εγκεφαλομυελίτιδα [17]. Τέλος, υποδοχείς διασταυρούμενης αντίδρασης για T-λεμφοκύτταρα έχουν βρεθεί στη μεμβράνη εγκεφαλικών νευρώνων και κυττάρων του όγκου σε ασθενή με παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα [18].

Εντούτοις, ενώ ο ρόλος της κυτταρικής ανοσίας είναι ικανοποιητικά τεκμηριωμένος, δε συμβαίνει το ίδιο και για τη χυμική, κυρίως λόγω της αποτυχίας in vivo πρόσληψης των αυτοαντισωμάτων [12], αλλά και της εν γένει θεωρητικής αντίστασης των νευρώνων στην ενσωμάτωση IgG αντισωμάτων [8]. Παρόλα αυτά, έχει καταδειχθεί, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα, ότι η ενσωμάτωση αυτή είναι εφικτή [19, 20]. Ακόμα, έχει καταδειχθεί ότι τα anti-Υο αντισώματα μπορούν να ενσωματωθούν σε κύτταρα Purkinje σε καλλιέργειες παρεγκεφαλιδικών κυττάρων και να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο [21-24], ενώ παρόμοια ευρήματα έχουν καταδειχθεί και με τα anti-Hu [25, 26].

**Πίνακας 1.** Κλασσικά (ενδοκυττάρια) παρανεοπλασματικά αντισώματα [3, 5, 8, 10]

Αντίσωμα	Συχνότερα σχετιζόμενες κακοήθειες	Συχνότερες νευρολογικές εκδηλώσεις	Συχνότερες κινητικές διαταραχές	Απόκριση στη θεραπεία
Anti-Hu (ANNA-1)	SCLC, νευροενδοκρινείς όγκοι, ρετινοβλάστωμα (σε νεογνά), νευροβλάστωμα (σε παιδιά)	Εγκεφαλομυελίτιδα, μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, περιφερική αισθητική νευρωνοπάθεια, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Αταξία, παρεγκεφαλιδική συνδρομή, ψευδοσθένωση (στο πλαίσιο αισθητικής νευρωνοπάθειας), σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου-αταξίας (σε παιδιά με νευροβλάστωμα)	Πτωχή
Anti-Ri (ANNA-2)	Μαστός, SCLC	Εγκεφαλίτιδα στελέχους	Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου-αταξίας, δυσκαμψία, δυστονία διάνοιξης γνάθου	Σταθεροποίηση, σε κάποιους ασθενείς
Anti-Yo (PCA-1)	Ωοθήκη, μαστός, μήτρα	(-)	Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση	Πτωχή
Anti-CV2/CRMP5	SCLC, μαστός, θύμωμα, non-Hodgkin λέμφωμα	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα, ραγοειδίτιδα, αμφιβηστροειδίτιδα, οπτική νευρίτιδα, ανοσμία, αγευσία, περιφερική πολυνευροπάθεια	Χορεία, δυστονία, βαλλισμός, παρεγκεφαλιδική συνδρομή	Πτωχή
Anti-Ma2	Όρχις, (γερμίνωμα), SCLC, μαστός	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλίτιδα στελέχους, ναρκοληψία, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, υπερφαγία	Υποκινητικό σύνδρομο με PSP, παρεγκεφαλιδική συνδρομή, καταπληξία	Καλή επί ανίχνευσης όγκου όρχεος και επιτυχούς αντιμετώπισης αυτού
Anti-Tr	Hodgkin λέμφωμα	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (σπάνια)	Παρεγκεφαλιδική συνδρομή	Πτωχή
Anti-amphiphysin	Μαστός, SCLC	Εγκεφαλομυελίτιδα με δυσκαμψία, αισθητική νευρωνοπάθεια	Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου, μυόκλονος	Καλή στα στεροειδή και επί αντιμετώπισης ns υποκείμενης νεοπλασίας

**Συνομογραφίες:** ANNA-1: antineuronal nuclear antibody type 1, SCLC: μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, PCA-1: Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1, CRMP5: collapsin response mediated protein-5, PSP: προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση

### 3.3. Κλινικές εκδηλώσεις κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, τις συχνότερες υποκείμενες νεοπλασίες και τις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις. Όπως γίνεται αντιληπτό από τον πίνακα, τα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα εκδηλώνονται κατά βάση με πέντε τρόπους συνδρομής, είτε αμιγώς είτε σε συνδυασμούς αυτών, που είναι: 1) εγκεφαλίτιδα ή εγκεφαλομυελίτιδα 2) εγκεφαλίτιδα στελέχους 3) μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα 4) παρεγκεφαλιδική εκφύλιση 5) αυτόνομη ή περιφερική πολυνευροπάθεια [9, 27-29]. Σε όλες τις περιπτώσεις, ίσως με την εξαίρεση των anti-Ri και anti-amphiphysin, η κλινική πορεία του εκάστοτε συνδρόμου χαρακτηρίζεται από οξεία

έως υποξεία εισβολή και προοδευτική, μη αναστρέψιμη νευρωνική εκφύλιση, με πτωχή απόκριση στην ανοσοθεραπεία [8, 9].

Η παρεγκεφαλιδική εκφύλιση αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, ιδίως με τα Hu, Ri και Yo, αλλά και άλλα αυτοαντισώματα, όπως τα Tr, Ma2, CV2/CRMP5 (collapsin response mediated protein-5) και αυτά της κατηγορίας των αταξιών κεφαλής Μέδουσας (π.χ. ITPR1 και CARP VIII) [4-6, 9], με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα να είναι η πιο συχνή υποκείμενη κακοήθεια [30].

Το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου είναι άλλη μία χαρακτηριστική εκδήλωση, που αφορά κυρίως τα anti-Ri σε σχέση με καρκίνο μαστού ή μικροκυτταρικό

(οπότε σημειώνεται μια σχετικά αυξημένη συχνότητα στο γυναικείο φύλο) και λιγότερο συχνά τα anti-Hu σε παιδιά με ιστορικό νευροβλαστώματος [31, 32]. Ως οψόκλιονος ορίζονται οι συζυγείς, χαοτικές σακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις προς όλες τα κατευθύνσεις [9]. Ο μυόκλιονος αφορά κυρίως τα άκρα, αλλήλ δεν είναι σπάνιος και ο κορμικός, όπως και ο κρανιοαυχενικός [9].

Τα anti-Ma2 είναι τα κυριότερα αντισώματα που έχουν συσχετιστεί με υποκινητική-παρκινσονική συνδρομή. Η συχνότερη υποκείμενη νεοπλασία είναι το γερμίνωμα όρχεων. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που προσιδιάζουν σε προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση ή ακόμα και οφθαλμοπληγία, διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM, ναρκοληψία, καταπληξία και, σπανιότερα, παρεγκεφαλιδική συνδρομή [6, 9, 33]. Λιγότερο συχνά, δυσκαμψία παρατηρείται και με τα anti-Ri [9].

Άλλες εξωπυραμιδικές διαταραχές που συναντώνται είναι η χορεία, συχνότερα σχετιζόμενη με anti-CV2/CRMP5 (που απαντώνται σε μικροκυτταρικό, καρκίνο μαστού και non-Hodgkin λέμφωμα) και anti-Hu. Συχνά δε συνυπάρχει βαλθισμός, δυστονία ή ακόμα και σύνδρομο Meige [34, 35]. Το τελευταίο μπορεί να εμφανιστεί τμηματικά ως δυστονία κάτω γνάθου ή θλαρυγγόσπασμος και με τα anti-Ri [36].

Τέλος, τα anti-amphiphysin εμφανίζονται συχνότερα σε καρκίνο μαστού και μικροκυτταρικό [10]. Παρότι μπορούν να εμφανιστούν και ως μυόκλιονος, εντούτοις η πιο συχνή μορφή τους είναι το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου (stiff-person syndrome – SPS) [10, 37]. Το SPS χαρακτηρίζεται από υπερτονία των μυών του κορμού και των άκρων, στην οποία επικάθονται παροξυντικοί μυϊκοί σπασμοί. Το αποτέλεσμα είναι τελικά η υπερλήρδωση του κορμού, δυσχέρεια βάδισης και πτώσεις [38, 39]. Ακόμα, συχνό εύρημα αποτελεί η δυσσαυτονομία με ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, υπεριδρωσία κ.ά., καθώς και οι μυοκλονίες κορμού και άκρων, προκαλούμενες από αισθητηριακά ερεθίσματα [9]. Το SPS από anti-amphiphysin διαφέρει από το κλασσικό SPS που προκαλείται από τα αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού (glutamic acid decarboxylase – GAD), καθότι είναι λιγότερο συχνό, εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες, έχει πολύ υψηλότερη συσχέτιση με κακοήθεια, προσβάλλει ισομερώς όλους τους μύς του σώματος (στο SPS μεσοθαβούμενο από GAD υπάρχει συνήθως ουραιοκεφαλική εξέλιξη της συνδρομής, τουλάχιστον αρχικά), ενώ η απόκριση στην IVIG συχνά είναι φτωχή και απαιτούνται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα (λεπομέρες στην ενότητα των θεραπειών – 3.5) [10].

### **3.4. Διαγνωστική προσέγγιση κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων**

Όπως είναι εμφανές και από την περίπτωση της ασθενούς μας, η διάγνωση μπορεί συχνά να καθυστε-

ρήσει. Κατά συνέπεια, κάθε περίπτωση ασθενούς με οξεία ή υποξεία έναρξη των ανωτέρω κλινικών συνδρόμων ή συνδυασμού αυτών, ειδικά εάν υπάρχουν στοιχεία που αυξάνουν την πιθανότητα υποκείμενης κακοήθειας (π.χ. ιστορικό καπνίσματος, απώλεια βάρους, ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια, ανεξήγητη υπερπηκτικότητα, γνωστό ιστορικό κακοήθειας κτλ), ειδικά εφόσον άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με παρόμοια συμπτωματολογία έχουν αποκλειστεί.

Η εισαγωγή της ανίχνευσης παρανεοπλασματικών αντισωμάτων στον ορό ή/και στο ENY έχει συνδράμει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση. Εκτός της σημαντικής συμβολής στη διάγνωση, αποτελούν και ένδειξη του τόπου και του τύπου και της υποκείμενης κακοήθειας, αφού κάθε αντίσωμα έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένους τύπους καρκίνων [3]. Οι νεότερες τεχνικές που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια, ειδικά όταν συνδυάζονται, αυξάνουν σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα [3]. Εκτός της ανίχνευσης με την τεχνική Western blot, υπάρχει η δυνατότητα της έμμεσης ανοσοϊστοχημείας σε δείγματα εγκεφάλου ποντικών ή νεότερων τεχνικών με cell-based assays ή ακόμα και η έγχυση ορού ή ENY του ασθενούς σε καλλιέργειες γλοιακών κυττάρων [3].

Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου με και χωρίς έγχυση σκιαγραφικού είναι εκ των ων ουκ άνευ στη διαγνωστική προσέγγιση. Αφενός, είναι απαραίτητος για τον αποκλεισμό άλλων παθολογιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδίως δε της άμεσης προσβολής αυτού από καρκινικά κύτταρα (π.χ. μετάσταση ή καρκινωμάτωση) η ακόμα και μιας σχετιζόμενης με τον όγκο ροίμωξης, αγγειίτιδας, κτλ. [3, 40]. Επιπλέον, ορισμένες εστιακές αλλοιώσεις μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένα παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Σε υπερκινητικές διαταραχές μπορεί να αναδειχθούν βλάβες με αυξημένη ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες στα βασικά γάγγλια [3]. Επίσης, στην περίπτωση των anti-Ma2 συχνά υπάρχουν αντίστοιχες βλάβες τις μέσης γραμμής, κυρίως στην περιοχή του διεγκεφάλου και ειδικά όταν εκδηλώνεται ως σύνδρομο ναρκοληψίας-καταπληξίας [41]. Τέλος, στην περίπτωση της παρανεοπλασματικής παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης, η MRI αρχικά μπορεί να μην αναδείξει ιδιαίτερα ευρήματα. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, αναδεικνύεται εμφανής παρεγκεφαλιδική ατροφία [3, 8, 9], όπως χαρακτηριστικά συνέβη και στην περίπτωση της ασθενούς μας.

Ο έλεγχος του ENY είναι επίσης σημαντικός για τη διαφορική διάγνωση από νευροεκφυλιστικές νόσους, τη λεπτομνηγική διήθηση ή τις ροίμωξεις του ΚΝΣ. Γενικώς, η ύπαρξη ήπιας πλειοκύττωσης ή/και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών είναι υπέρ της διάγνωσης του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, αν και παρόμοια ευρήματα θα μπορούσαν να αφορούν και μια οποιαδήποτε αυτοάνοση διεργασία, ενώ οι

φυσιολογικές παράμετροι του ENY δεν αποκλείουν οπωσδήποτε ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο [3, 8].

Ο ηλεκτροεγκεφαλογραφικός έλεγχος μπορεί να έχει κάποια αξία, κυρίως σε σύνδρομο που συνδυάζονται με μεταιχμιακές εγκεφαλίτιδες (Hu, CV2/CRMP5, Ma2, Tr). Αντίστοιχα, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος μπορεί να έχει εφαρμογή σε κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα που συνδυάζονται με περιφερική πολυνευροπάθεια (Hu, CV2/CRMP5, amphiphysin).

Τέλος, καθοριστικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση του υποκείμενου όγκου, αφού από αυτή εξαρτάται εν πολλοίς η εξέλιξη του παρανεοπλασματικού συνδρόμου και της νόσου εν γένει [3, 6, 8, 9]. Ένας αρχικός έλεγχος με CT θώρακος, κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου μπορεί να παραγγελθεί ακόμα εν αναμονή των παρανεοπλασματικών αντισωμάτων [3]. Ακόμα, σε περιπτώσεις αντισωμάτων με ισχυρή συσχέτιση με γυναικολογικούς καρκίνους (Ri, Yo, CV2/CRMP5, Tr, amphiphysin) και όρχεων (Ma2) σημαντικός είναι και ο έλεγχος με υπέρηχο μαστών, πυέλου, μαστογραφία και υπέρηχο όρχεων, αντίστοιχα [8].

Ωστόσο, σε αρκετούς ασθενείς με εμφανές και βαρύ παρανεοπλασματικό σύνδρομο, συχνά η CT αδυνατεί να αναδείξει μικρού μεγέθους υποκείμενους όγκους [3]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο συνδυασμός τεχνικών ποζιτρονικής τομογραφίας, δηλαδή του Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) και του PET-CT, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία, ειδικά σε περιπτώσεις που ένα ανιχνευθέν αντίσωμα έχει αυξημένη θετική προγνωστική αξία για την ανίχνευση υποκείμενης κακοήθειας (π.χ. Hu, CV2/CRMP5) [3, 42].

Τέλος, δεν είναι σπάνιο φαινόμενο ο αρχικός διαγνωστικός έλεγχος να αποτύχει να αναδείξει υποκείμενη κακοήθεια. Έτσι, στα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, είναι απαραίτητο ο έλεγχος να επαναλαμβάνεται ανά εξάμηνο. Συνήθως, η υπεύθυνη εξεργασία αναγνωρίζεται εντός έτους από την ανάδειξη των θετικών παρανεοπλασματικών αντισωμάτων [3, 8].

### 3.5. Θεραπεία κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας, χειρουργική, ακτινοθεραπευτική ή/και χημειοθεραπευτική, πάντα σε στενή συνεργασία με συναδέλφους της εκάστοτε αρμόδιας ειδικότητας. Μάλιστα, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών, όπου η πορεία του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, αν δε βελτιώθηκε, τουλάχιστον σταθεροποιήθηκε, μόνο από την αντιμετώπιση του όγκου [3, 6-9].

Σημαντικό ρόλο στην πορεία της νόσου παίζει και η ανοσολογική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας οφείλει να γίνει είτε ταυτόχρονα με την ογκολογική θεραπεία, εκτός και αν αυτή αρκεί για τη λύση των

συμπτωμάτων, πράγμα σπάνιο [3]. Δυστυχώς, λόγω της σπανιότητας των συνδρόμων, απουσιάζουν μεγάλες, τυχαίοποιημένες, μελέτες και οι οδηγίες προκύπτουν από μικρές σειρές ασθενών. Πάντως, φαίνεται ότι η πρόωπη έναρξη θεραπείας συνήθως συνδυάζεται με καλύτερα αποτελέσματα, προλαμβάνοντας σε ορισμένες περιπτώσεις τον κυτταρικό θάνατο, μετά τον οποίο το μόνο που μπορεί να επιτευχθεί είναι η σταθεροποίηση της πορείας, όπως συνέβη και με την ασθενή μας [9, 43].

Η αρχική θεραπεία είναι η ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών (μεθυπρεδνιζολόνη 1000mg σε 3 έως 5 ημέρες), που μπορεί να ακολουθηθεί είτε από τακτικές επαναλήψεις εγχύσεων των 1000mg ανά εβδομάδα για 6 με 12 εβδομάδες, είτε ο ασθενής να περάσει σε ένα σχήμα per os πρεδνιζολόνης 60mg ημερησίως με προοδευτική μείωση, αναλόγως και της απόκρισης στην αγωγή [3, 8, 9, 44]. Η χορήγηση στεροειδών συνήθως ακολουθείται ή γίνεται παράλληλα με τη χορήγηση IVIg, 0,4gr/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) ανά ημέρα για 5 ημέρες και ακόλουθες τακτικές επανεγχύσεις, παράλληλα με τη χορήγηση στεροειδών [3, 9, 45]. Εναλλακτικά της IVIg, μπορούν διενεργηθούν 5 με 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης, ταυτόχρονα ή μετά τη χορήγηση στεροειδών, αν και ο ρόλος της πλάσμαφαίρεσης στα ενδοκυττάρια παρανεοπλασματικά αντισώματα είναι περιορισμένος [3, 9, 46]. Επίσης, δόκιμος είναι και ο συνδυασμός της διενέργειας πλάσμαφαίρεσης με τη χορήγηση IVIg, εφόσον η δεύτερη ακολουθήσει της πρώτης, καθότι με την πλάσμαφαίρεση μπορούν να αφαιρεθούν οι IgG σφαιρίνες που χορηγήθηκαν με την IVIg [9].

Συνήθως, οι ανωτέρω πρώτης γραμμής θεραπείες δεν έχουν αποτέλεσμα στα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, οπότε είναι απαραίτητη η εφαρμογή δεύτερης γραμμής θεραπειών [3, 8, 9]. Σε αυτό το πλαίσιο έχει δοκιμαστεί η έγχυση 1000mg Rituximab εφάπαξ, με επανάληψη της δόσης σε 14 ημέρες και εν συνεχεία ανά 6μηνο, με περιορισμένα, ωστόσο, αποτελέσματα [3, 8, 9, 47]. Ωστόσο, πιθανώς πιο αποτελεσματική έναντι των ενδοκυττάρων αντισωμάτων είναι η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, λόγω και της δράσης της στα T-λεμφοκύτταρα [3, 8, 43, 48]. Η χορήγηση μπορεί να συνοδευτεί από χορήγηση στεροειδών, ενώ η αρχική θεραπεία με ενδοφλέβιες εγχύσεις των 500 έως 1000mg ανά μήνα μπορεί να αλλιάξει σε per os και να συνεχιστεί ως συντήρηση [8]. Άλλες ανοσοθεραπείες που έχουν εφαρμοστεί γενικά στα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα είναι η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η μυκοφαινολική μοφετίλη και το τακρόλιμους [3, 9].

Σαφείς συστάσεις για το χρονικό σημείο διακοπής της ανοσοθεραπείας δεν υφίστανται. Παρόλα αυτά, θα είχε νόημα η διακοπή της μετά από 3 έως 5 έτη σταθεροποίησης της κλινικής εικόνας του ασθενούς [49]. Δυστυχώς, όσον αφορά τα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, φαίνεται ότι η δράση οποιασ-

**Πίνακας 2.** Συμπτωματικές θεραπείες στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα [6]

Σύνδρομο	Αγωγή
Οψόκλιονος-μυόκλιονος	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Διαζεπάμν 5mg ημερησίως (δόση έναρξης)
Μυόκλιονος	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Γκαμπαπεντίνν 300-900mg x3 Λεβετιρακετάμν 500-1000mg x2 Πιρακετάμν 7,2gr-24gr διαιρεμένη σε δύο έως τρεις δόσεις
Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Διαζεπάμν 5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Βακλοφαίνν 10-60mg per os διαιρεμένη σε 3 δόσεις ή 50-150μg ενδοθηκικά ημερησίως
Χορεία	Τετραβεναζίνν 12,5-50mg x3

δήποτε ανοσοθεραπείας είναι περιορισμένη και ότι η πορεία της νόσου είναι, συνήθως, εξελισσόμενη ή αμετάβλητη [3, 6, 8, 9].

Τέλος, αναλόγως της εκάστοτε κιντικής διαταραχής, μπορεί να δοθεί η αντίστοιχη συμπτωματική θεραπεία. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, καθώς και τις κυριότερες ενδείξεις τους [6].

#### 4. Κοιλιόκακη

Η κοιλιόκακη είναι ένα χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα, όπου κυριαρχεί η εντεροπάθεια του λεπτού εντέρου, πυροδοτούμενη από τη γλιουτένη που εμπεριέχεται στις τροφές, ενώ απαραίτητη είναι και η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης [50-52]. Η συμπτωματολογία αφορά τόσο εντερικά όσο και εξωεντερικά συμπτώματα, όπως σιδηροπενική αναιμία, δερματίτιδα, οστεοπόρωση, αλλήλα και νευρολογικές επιπλοκές [53]. Μάλιστα, τα επιδημιολογικά δεδομένα φαίνεται να δείχνουν ότι τα τελευταία χρόνια οι εξωεντερικές εκδηλώσεις φαίνεται να αυξάνονται, ακόμα και ως πρώτο σύμπτωμα, χωρίς την ταυτόχρονη ύπαρξη εντερικών συμπτωμάτων [54-56], με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στη διάγνωση [57]. Λόγω των πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων και την κατά το μάλλον ή ήττον συσχέτισή τους με την εντεροπάθεια, το σύνολο αυτών των νοσολογικών εκδηλώσεων εντάσσεται πλέον υπό τη σκέπη του γενικού όρου των διαταραχών σχετιζόμενων με γλιουτένη (gluten related disorders – GRD).

##### 4.1. Αιτιοπαθογένεση κιντικών διαταραχών στην κοιλιόκακη

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των νευρολογικών εκδηλώσεων του νευρικού συστήματος στην κοιλιόκακη δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως [58]. Ωστόσο, φαίνεται να έχει ανοσολογικό και γενετικό υπόβαθρο, με τους ασθενείς με συγκεκριμένα αλληλήλια του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigen – HLA), τα DQ2 και DQ8, να έχουν αυξημένη

συσχέτιση με νευρολογικές εκδηλώσεις [6]. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με κοιλιόκακη εμφανίζουν κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, όπως αυτά έναντι της γλιαδίνης (anti-gliadin antibodies – AGA) [59]. Φαίνεται να υπάρχει μια αυξημένη συσχέτιση μεταξύ των AGA και των νευρολογικών εκδηλώσεων, ειδικά της αταξίας [60], που δεν αναδεικνύεται, ωστόσο, σε όλες τις μελέτες [61, 62]. Επίσης, αυξημένος τίτλος AGA μπορεί να αναδειχθεί και σε άλλους τύπους παρεγκεφαλιδικών εκφυλίσεων, όπως η παρεγκεφαλιδική μορφή της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων και η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 2 [63, 64]. Επομένως, είναι πιθανό τόσο σε αυτές όσο και στην αταξία που σχετίζεται με την κοιλιόκακη (αταξία γλιουτένης) τα αυξημένα AGA να είναι αποτέλεσμα και όχι αίτιο της παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης [6]. Από την άλλη, τουλάχιστον για την αταξία γλιουτένης, φαίνεται να υπάρχουν ευρήματα διήθησης του παρεγκεφαλιδικού φλοιού από T-λεμφοκύτταρα με συνοδό περιαγγειακή φλεγμονή και τμηματική απώλεια κυτάρων του Purkinje [58, 61, 65]. Επίσης, φαίνεται ότι τα αντισώματα έναντι της τρανσγλιουταμινάσης (TG) 6, ενός ενζύμου που σχετίζεται με την κοιλιόκακη και εκφράζεται και στον εγκέφαλο, μειώνονται μετά από δίαιτα χωρίς γλιουτένη [66, 67].

##### 4.2. Κιντικές διαταραχές σχετιζόμενες με την κοιλιόκακη

Οι συχνότερες νευρολογικές εκδηλώσεις της κοιλιόκακης αφορούν την περιφερική πολυνευροπάθεια γλιουτένης και την αταξία γλιουτένης [68]. Ως αταξία γλιουτένης έχει οριστεί η σποραδική αταξία με θετικά IgG ή IgA AGA [65, 68]. Μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 53 έτη, αν και έχουν περιγραφεί ακόμα και παιδικές μορφές της νόσου [65, 69]. Η συμπτωματολογία έχει συνήθως βραδεία εισβολή, αν και έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με υποξεία ή ακόμα και οξεία εισβολή, που προσιδιάζουν στην παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση. Το πλέον κλασσικό εύρημα είναι η αταξία βάδισης με επόμενη την αταξία των

άκρων, σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων [6, 65, 68]. Ακολουθεί ο νυσταγμός, ιδίως ο προκαλούμενος από την ενταίνιση, η παρεγκεφαλιδική ομιλία και η διαταραχή των λεπτών κινήσεων, όπως της γραφής [6, 65, 68]. Επίσης, μπορεί να συνδυάζεται με μυόκλινο, μυόκλινο υπέρως ή οψόκλινο [70-73]. Ο μυόκλινο είναι συνήθως εστιακός ή ασύμμετρος και μπορεί να εμφανίζεται και χωρίς αταξία [73]. Παρόμοια περιστατικά έχουν περιγραφεί, όπως νωτιαίος μυόκλινο (κυρίως κορμού και αυχένα), μυορρυθμίες γλώσσας, παρειών και δακτύλων, καθώς και μυοκυμίες [73].

Επίσης, συχνά παρατηρούνται μορφές εστιακού τρόμου, κυρίως θέσης, που αφορά τα άνω άκρα και λιγότερο συχνά την κεφαλή, την κάτω γνάθο και τη γλώσσα, ενώ μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με τη μετέπειτα ανάπτυξη αταξίας [73-77]. Άλλες εξωπυραμιδικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί είναι η χορεία, συνήθως γενικευμένη, που αφορά κυρίως τα άνω άκρα, η εστιακή δυστονία, ακόμα και η παροξυσμική δυσκινησία [73]. Αυξημένη συσχέτιση έχει, επίσης, βρεθεί μεταξύ του SPS και των αντισωμάτων της κοιλιόκακνης, ενώ η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης έχει συσχετιστεί με βελτίωση της συμπτωματολογίας. Παρόμοια βελτίωση έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με tik, χωρίς, ωστόσο να έχει εξαχθεί σαφής συσχέτιση με την κοιλιόκακη [78-81]. Ακόμα, περιστατικά παρκινσονισμού και, μάλιστα, ασύμμετρου, έχουν περιγραφεί, χωρίς, όμως να έχουν συσχετιστεί σαφώς με την υποκείμενη GRD [73]. Τέλος, η αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (restless legs syndrome – RLS) και της κοιλιόκακνης δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οφείλεται σε μηχανισμό αυτοανοσίας ή στη συχνή συνύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας στο πλαίσιο της κοιλιόκακνης [73, 82-84].

#### 4.3. Διαγνωστική προσέγγιση κινητικών διαταραχών στην κοιλιόκακη

Η διάγνωση των νευρολογικών GRD αποτελεί πρόκληση. Μόνο το 10% των ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις έχουν και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενώ μόνο το 40% έχουν ευρήματα εντεροπάθειας στη βιοψία [65]. Για αυτό το λόγο, η ηλικία διάγνωσης ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ηλικία που διαγνώστηκαν οι ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα (61 έτη έναντι 47, αντίστοιχα) [85]. Παρόλα αυτά, η πρόσφατη είσοδος αντισωμάτων anti-TG 6, που σχετίζονται με νευρολογικές εκδηλώσεις (αλλά και τα anti-TG 2 και 3), επιπλέον των anti-deaminated έναντι πεπτιδίων γλιαδίνης IgA and IgG αντισωμάτων, έχουν συμβάλει σημαντικά στη διάγνωση [6, 65]. Επίσης, τουλάχιστον όσον αφορά την αταξία γλουτένης, η MRI εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει παρεγκεφαλιδική ατροφία στο 60% των ασθενών με αταξία, ενώ το ποσοστό αυξάνεται αν χρησιμοποιηθούν τεχνικές Voxel-Based Morphometry. Σημειωτέο, όλοι οι ασθενείς εμφανί-

ζουν φασματοσκοπικές ανωμαλίες, ειδικά στο σκώληκα, που αφορούν σε μείωση του λόγου N-ακετυλοασπαρτικού/κρεατινίνης [86]. Επιπλέον, ο έλεγχος του ENY μπορεί να αναδείξει ήπια πλειοκύτωση με λεμφοκυτταρικό τύπο, ήπια αυξημένο λεύκωμα και παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, ευρήματα που είναι, ωστόσο, μη ειδικά [65].

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης [6, 58, 65, 73]. Η έγκαιρη έναρξη αυτής είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς, τουλάχιστον όσον αφορά την αταξία γλουτένης, εάν έχει επέλθει η καταστροφή των κυττάρων του Purkinje, η κλινική εικόνα είναι μη αναστρέψιμη. Αντίθετα, επί πρώιμης διάγνωσης και έναρξης της δίαιτας, είναι δυνατή η σταθεροποίηση, ακόμα και η βελτίωση αυτής [65]. Ωστόσο, πάντα η παρακολούθηση της ασθενούς πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία με το θεράποντα γαστρεντερολόγο [65], καθώς αρκετοί ασθενείς δεν αποκρίνονται στη δίαιτα και, εκτός της επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, κινδυνεύουν να εμφανίσουν λήμφωμα σχετιζόμενο με την εντεροπάθεια [87]. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει δοκιμαστεί συχνά με επιτυχία η ανοσοθεραπεία, όπως η IVIg, καθώς και η χορήγηση βιταμίνης E [6, 65, 70, 88, 89]. Ωστόσο, παρότι η ανοσοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την αταξία, δε συμβαίνει το ίδιο και με το μυόκλινο, ο οποίος πρέπει να αντιμετωπιστεί και με συμπτωματική θεραπεία [65]. Για τη θεραπεία του μυόκλινο, όπως και των υπόλοιπων κινητικών διαταραχών, ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει εκ νέου στον πίνακα 2, που μπορεί να εφαρμοστεί και στην κοιλιόκακη.

#### 5. Συμπέρασμα

Τόσο τα κλασσικά παρανεοπλασματικά όσο και η κοιλιόκακη μπορούν να εκδηλωθούν με ευρεία γκάμα νευρολογικής σημειολογίας, με προεξάρχουσα την παρεγκεφαλιδική. Η έγκαιρη διάγνωση τους επιτρέπει στα μεν παρανεοπλασματικά σύνδρομα την αντιμετώπιση του υποκείμενου όγκου, στη δε κοιλιόκακη την αποχή από τη γλουτένη, δίνοντας τη δυνατότητα να τροποποιηθεί καθοριστικά η εκάστοτε πορεία της νόσου. Η καθυστέρηση της διάγνωσης μπορεί να έχει μοιραίες συνέπειες στην πρώτη περίπτωση και μη αναστρέψιμη βλάβη στη δεύτερη. Κατά συνέπεια, πρέπει πάντα να βρίσκονται στη διαφορική διάγνωση των κινητικών διαταραχών και ιδιαίτερα της παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας.

#### Βιβλιογραφία

1. Mearns ES, Taylor A, Craig KJT, Puglielli S, Lefler DA, Sanders DS et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2):380. doi: 10.3390/nu11020380.
2. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald RA, Hadjivasiliou M. Movement Disorders Related to Gluten



- Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1034. doi: 10.3390/nu10081034
3. Flanagan EP. Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Dec;26(6):1602-1628. doi: 10.1212/CON.0000000000000941.
  4. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation*. 2015 Sep 17;12:168. doi: 10.1186/s12974-015-0358-9.
  5. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation*. 2015 Sep 17;12:166. doi: 10.1186/s12974-015-0356-y.
  6. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):935-46. doi: 10.1002/mds.25011.
  7. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176.
  8. Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic Diseases of the Central Nervous System. *F1000Res*. 2020 Mar 6;9:F1000 Faculty Rev-167. doi: 10.12688/f1000research.21309.1.
  9. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: An update. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15;385:175-184. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.035.
  10. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: Distinctive features of a rare disease. *Neurology*. 2008 Dec 9; 71(24): 1955-1958. doi: 10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0
  11. Stich O, Jarius S, Kleer B, Rasiah C, Voltz R, Rauer S. Specific antibody index in cerebrospinal fluid from patients with central and peripheral paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2007;183:220-224.
  12. Graus F, Illa I, Augusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, Juarez C. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* 1991;106: 82-87.
  13. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol*. 1995 Jul;38(1):102-10. doi: 10.1002/ana.410380117.
  14. Rasputnig M, Haugen M, Thorsteinsdottir M, Stefansson I, Salvesen HB, Storstein A, Vedeler CA. Cerebellar degeneration-related proteins 2 and 2-like are present in ovarian cancer in patients with and without Yo antibodies. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Nov;66(11):1463-1471. doi: 10.1007/s00262-017-2041-8.
  15. Small M, Treilleux I, Couillault C, Pissaloux D, Picard G, Paindavoine S, Attignon V, Wang Q, Rogemond V, Lay S, Ray-Coquard I, Pfisterer J, Joly F, Du Bois A, Psimaras D, Bendriss-Vermare N, Caux C, Dubois B, Honnorat J, Desestret V. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2018 Apr;135(4):569-579. doi: 10.1007/s00401-017-1802-y.
  16. Albert ML, Austin LM, Darnell RB: Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2000; 47(1): 9-17.
  17. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1146-50. doi: 10.1212/wnl.51.4.1146.
  18. Pellkofer HL, Voltz R, Goebels N, Hohlfeld R, Dornmair K. Cross-reactive T-cell receptors in tumor and paraneoplastic target tissue. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):655-8. doi: 10.1001/archneurol.2009.56.
  19. Graus F, Illa I, Agusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, Juarez C. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci*. 1991 Nov;106(1):82-7. doi: 10.1016/0022-510x(91)90198-g.
  20. Greenlee JE, J Burns JB, Rose JW, Jaeckle KA, Clawson S. Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol*. 1995;89(4):341-5. doi: 10.1007/BF00309627.
  21. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, Carlson NG. Anti-Yo Antibody Uptake and Interaction with Its Intracellular Target Antigen Causes Purkinje Cell Death in Rat Cerebellar Slice Cultures: A Possible Mechanism for Paraneoplastic Cerebellar Degeneration in Humans with Gynecological or Breast Cancers. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0123446.
  22. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood BL, Tsunoda I, Carlson NG. Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(10): 997-1007.
  23. Panja D, Vedeler CA, Schubert M. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Yo antibody alters mitochondrial calcium buffering capacity. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019; 45(2): 141-156.
  24. Schubert M, Panja D, Haugen M, Bramham CR, Vedeler CA. Paraneoplastic CDR2 and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(6): 835-52.

25. Greenlee JE, Parks TN, Jaeckle KA. Type IIa ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology*. 1993; 43(10): 2049.
26. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, Jaskowski TD, Carlson NG. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 160.
27. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Paraneoplastic movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:285-291.
28. Grant R, Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord* 2009;24:1715-1724.
29. Tuzum E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2007;13:261-271
30. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (2004) 1135-1140.
31. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, Kumar R, McEvoy KF, McKeon A. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch. Neurol.* 69 (12) (2012) 1598-1607.
32. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, Planagumà J, Bataller L, Dalmau J, Graus F. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol.* 73 (4) (2016) 417-424.
33. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127 (Pt 8) (2004) 1831-1844.
34. Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D, Franchino F, Rossi C, Graus F, P.N.S. EuroNetwork. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J. Neurol.* 258 (11) (2011) 2058-2068.
35. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdesanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguera M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 (4) (2009) 412-416.
36. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, Roemer SF, Lucchinetti CF, Tan KM, Keegan BM, Hunter SF, Duncan PR, Baehring JM, Matsumoto JY, Lennon VA. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol.* 2010 Sep;67(9):1109-15. doi: 10.1001/archneurol.2010.209.
37. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatment, and outcomes. *Arch Neurol* 2012;69:230-238
38. Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, Lancaster E, Petit-Pedrol M, Planagumà J, Blanco Y, Harvey RJ, Saiz A, Graus F, Dalmau J. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 73 (6) (2016) 714-720.
39. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86 (8) (2015) 840-848.
40. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJH, Huston 3rd J, Ansell SM, Giannini C, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis associated with lymphoma. *Neurology* 2018;90(10):e847-e855. doi:10.1212/WNL.0000000000005062
41. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(pt 8):1831-1844. doi:10.1093/brain/awh203
42. Lang K, Prüss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls: Estimation of disease specificity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4(5):e386. doi:10.1212/NXI.0000000000000386
43. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-oncology*. 2004; 6(1): 55-62.
44. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV: Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: Diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 517-25.
45. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH: Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2003; 63(2): 187-90.
46. Cortese I, Cornblath DR: Therapeutic plasma exchange in neurology: 2012. *J Clin Apher.* 2013; 28(1): 16-9.
47. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, Moon J, Lee HS, Shin YW, Lee KJ, Kim S, Jung KH, Jung KY, Chu K, Lee SK. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology.* 2016; 86(18): 1683-91.
48. Thöne J, Hohaus A, Lamprecht S, Bickel A, Erbguth F. Effective immunosuppressant therapy with cyclophosphamide and corticosteroids in

- paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci.* 2008; 272(1-2): 171-3.
49. M. Gastaldi, A. Thouin, A. Vincent, Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies, *Neurotherapeutics* 13 (1) (2016) 147-162.
  50. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 656-676.
  51. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13, 472-476.
  52. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013, 62, 43-52.
  53. Green PH, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 1099-1106.
  54. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin. Immunopathol.* 2012, 34, 473-478.
  55. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: A 30-year study. *Digestion* 2009, 80, 185-191.
  56. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Zinsmeister AR, Lahr BD, Murray JA. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 818-824.
  57. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Collin P, Maki M, Kaukinen K. Factors associated with long diagnostic delay in celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014, 49, 1304-1310.
  58. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-1585.
  59. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Gruenewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-330.
  60. Hadjivassiliou M, Gruenewald R, Sharrack B, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691.
  61. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Gruenewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-330.
  62. Abele M, Buerk K, Schoels L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain.*2002;125:961-968.
  63. Pellicchia MT, Ambrosio G, Salvatore E, Vitale C, De Michele G, Barone P. Possible gluten sensitivity in multiple system atrophy. *Neurology* 2002;59:1114-1115.
  64. Almaguer-Mederos LE, Almira YR, Gongora EM, Gotay DA, Zaldivar YG, Pupo RE, Cruz GS, Brown JM, Almarales DC, Pérez LV. Antigliadin antibodies in Cuban patients with spinocerebellar ataxia type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:315-317.
  65. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias. *Cerebellum.* 2016 Apr;15(2):213-32. doi: 10.1007/s12311-015-0664-x.
  66. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann DP. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008;64:332-43.
  67. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grunewald RA, Bandmann O, Woodroffe N, Haddock G, Aeschlimann DP. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology.* 2013;80:1740-5.
  68. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, Lebowitz B, Hadjivassiliou M. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Feb 12;11(2):380. doi: 10.3390/nu11020380.
  69. Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Med Nat Iasi.* 2013;117:88-94.
  70. Sarrigiannis PG, Hoggard N, Sanders DS, Aeschlimann D, Grunewald RA, Unwin ZC, Zoe Unwin C, Marios Hadjivassiliou M. Myoclonic ataxia and refractory celiac disease. *Cerebellum Ataxias.* 2014;1:11.
  71. Kheder A, Currie S, Romanowski C, Hadjivassiliou M. Progressive ataxia with palatal tremor due to gluten sensitivity. *Mov Disord.* 2012;27:62-3.
  72. Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol.* 2006;34:312-4.
  73. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald RA, Hadjivassiliou M. Movement Disorders Related to Gluten

- Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1034. doi: 10.3390/nu10081034.
74. Hermaszewski RA, Rigby S, Dalgleish AG. Celiac disease presenting with cerebellar degeneration. *Postgrad. Med. J.* 1991, 67, 1023-1024.
  75. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003, 74, 490-494.
  76. Habek M, Hojsak I, Barun B, Brinar VV. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease. *Neurol. Sci.* 2011, 32, 911-914.
  77. Hernández-Lahoz C, Rodrigo-Sáez L, Vega-Villar J, Mauri-Capdevila G, Mier-Juanes J. Familial gluten ataxia. *Mov. Disord.* 2014, 29, 308-310.
  78. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996, 347, 369-371.
  79. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002, 72, 560-563.
  80. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grünewald RA, Sanders DS, Sharrack B, Woodroffe N. GAD antibody-associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta. Neurol. Scand.* 2011, 123, 175-180.
  81. Rodrigo L, Nuria Á, Fern E, Salas-puig J, Huerta M, Hern C. Efficacy of a Gluten-Free Diet in the Gilles de la Tourette Syndrome: A Pilot Study. *Nutrients* 2018, 10, 573.
  82. Weinstock LB, Walters AS, Mullin GE, Duntley SP. Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2010, 55, 1667-1673.
  83. Moccia M, Pellecchia MT, Erro R, Zingone F, Marelli S, Barone DG, Ciacci C, Strambi LF, Barone P. Restless legs syndrome is a common feature of adult celiac disease. *Mov. Disord.* 2010, 25, 877-881.
  84. Cikrikcioglu MA, Halac G, Hursitoglu M, Erkal H, Cakirca M, Kinas BE, Erek A, Yetmis M, Gundogan E, Tukek T. Prevalence of gluten sensitive enteropathy antibodies in restless legs syndrome. *Acta Neurol. Belg.* 2011, 111, 282-286.
  85. Currie S, Hoggard N, Sandres DS, Wilkinson I, Griffiths PD, Hadjivassiliou M. Coeliac disease and neurological dysfunction: a case-control study. *Lancet.* 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60302-0.
  86. Currie S, Hadjivassiliou M, Clark MJ, Sanders DS, Wilkinson ID, Griffiths PD, Hoggard N. Should we be "nervous" about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:1216-21.
  87. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22:909-911.
  88. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PHR, Kokoszka A, Sander HW. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol* 2008;15:1300-1303.