

Ανάδειξη λανθάνουσας κακοήθειας με FDG- PET σε ασθενή με παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο

Κλέαρχος Ψυχογιός¹, Ιωάννης Μαρκάκης¹, Καλλιόπη Αθανασιάδου², Γεώργιος Γκέκας¹.

¹ Νευρολογική Κλινική Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νικαίας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς.

² Θωρακοχειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», Αθήνα.

Εισαγωγή: Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα αποτελούν σπάνιες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από αυτοάνοση προσβολή του νευρικού συστήματος, λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ αντιγόνων του νευρικού ιστού και ογκονευρωνικών αντισωμάτων. Η εκδήλωσή τους προηγείται μήνες ή έτη από την διάγνωση της υποκείμενης κακοήθειας, που ενίοτε παραμένει λανθάνουσα ακόμα και μετά από επανειλημμένους απεικονιστικούς ελέγχους. Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς με οργανικό ψυχосύνδρομο, αισθητική αξονική νευροπάθεια και προσθιοκερατική δυσλειτουργία σε έδαφος λανθάνοντος μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, που αναδείχτηκε με FDG- PET. **Περιγραφή περιπτώσεως:** Άνδρας 63 ετών εισήχθη στην κλινική μας λόγω δυσχέρειας βαδίσσεως και διαταραχών μνήμης. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε διάχυτη μυϊκή απίσχυση, δεσμιδώσεις, κατάργηση τενοντίων αντανάκλασεων και περιφερική υπαίσθησις άκρων. Στον έλεγχο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ανευρέθη λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, λευκωματορραχία και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ήταν συμβατός με αισθητική αξονική νευροπάθεια ενώ ηλεκτρομυογραφικά καταδείχτηκε αυτόματη δραστηριότητα. Η υπόνοια παρανεοπλασματικού συνδρόμου ισχυροποιήθηκε από την ανίχνευση anti-Hu αντισωμάτων, όμως ο έλεγχος για αναζήτηση νεοπλασίας απέβη αρνητικός. Ακολούθησε ολόσωμη FDG-PET που αποκάλυψε ενεργό νόσο στους υποτροπιδικούς και πυλαίους λεμφαδένες. Διενεργήθηκε θωρακοτομή που ανέδειξε την παρουσία μικροκυτταρικού καρκινώματος. Ο ασθενής έλαβε συνδυασμένη αντινεοπλασματική και ανοσοτροποποιητική αγωγή. **Συμπέρασμα:** Η επισήμανση ενός παρανεοπλασματικού νευρολογικού συνδρόμου επιβάλλει την επίμονη προσπάθεια ταυτοποίησης του υποκείμενου όγκου. Σε περιπτώσεις με ισχυρή κλινική υπόνοια και θετικά ογκονευρωνικά αντισώματα, η αποτυχία των κλασικών απεικονιστικών μεθόδων αποτελεί ένδειξη περαιτέρω ελέγχου με FDG-PET.

Λέξεις κλειδιά: παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο, ογκονευρωνικά αντισώματα, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Paraneoplastic neurological syndrome associated with occult small-cell lung carcinoma: tumor detection by FDG-PET

Klearchos Psychogios¹, Ioannis Markakis¹, Kalliopi Athanasiadou², Georgios Gekas¹.

¹ Neurology Department, "St. Panteleimon" General State Hospital of Piraeus.

² Department of Thoracic and Vascular Surgery, General State Hospital "Evangelismos".

Introduction: Paraneoplastic neurological syndromes are rare disorders of the nervous system characterized by autoimmune attack due to cross reaction between antigens of the nervous tissue and onconeural antibodies. Their manifestation may precede the identification of an underlying neoplasm by months to years, as the malignancy sometimes remains latent even after repeated radiological assessment. We present a patient with mental and neuromuscular symptoms, as the presenting manifestation of a small-cell lung carcinoma (SCLC) that was identified by FDG-PET. **Case-report:** A 63-year old man with a 12-month history of anxiety and depression was admitted to our department due to memory deficits and difficulty in ambulation. Neurological examination demonstrated diffuse muscle wasting, fasciculations, absent tendon

reflexes and a stocking-glove sensory deficit. CSF examination showed lymphocytic pleocytosis, elevated protein and positive oligoclonal bands. Electrophysiological testing was compatible with axonal sensory neuropathy. Needle electromyography of showed widespread fasciculation potentials. The combination of sensory neuropathy and motor neuron involvement raised the suspicion of a paraneoplastic syndrome. The patient underwent extensive serological testing for antibodies against onconeural antigens that revealed anti-Hu positivity. A thorough investigation for latent neoplasia gave negative results. Subsequent whole-body FDG-PET indicated active disease in subcarinal and right pulmonary hilar lymph nodes. Open chest biopsy demonstrated SCLC. The patient was put on chemotherapy with carboplatin/etoposid and local chest irradiation. He also received combined immuno-modulatory treatment with steroids and monthly intravenous immune globulin. **Conclusion:** Paraneoplastic disorders are a challenge. Early tumour identification is crucial for optimal patient management; however, even the most extensive screening for systemic cancer may prove unsuccessful. In cases with high clinical suspicion and positive anti-onconeural antibodies, PET scanning is indicated, when conventional imaging techniques fail to detect an underlying tumour.

Key words: *paraneoplastic neurological syndromes, onconeural antibodies, positron emission tomography*

Εισαγωγή

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα αποτελούν αυτοάνοσες διαταραχές που προσβάλλουν το κεντρικό, το περιφερικό νευρικό σύστημα, τη νευρομυϊκή σύναψη και τους μυς. Είναι ιδιαίτερα σπάνια καθώς εμφανίζονται σε ποσοστό μικρότερο του 0,01% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο¹. Προϋπόθεση για το χαρακτηρισμό ενός συνδρόμου ως παρανεοπλασματικού, είναι να μην οφείλεται σε επινέμηση ή συμπίεση του νευρικού συστήματος από τη νεοπλασία ούτε σε αγγειακές, λοιμώδεις, μεταβολικές ή ιατρογενείς επιπλοκές του καρκίνου. Μια συνοπτική ταξινόμηση των παρανεοπλασματικών συνδρόμων ανάλογα με το επίπεδο προσβολής του νευρικού συστήματος γίνεται στον **Πίνακα 1**.

Το 1964 διαπιστώθηκε ότι ο ορός ασθενών με παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα, περιείχε αυτοαντισώματα με αντιγονική εξειδίκευση έναντι πρωτεϊνών των νευρικών κυττάρων². Περαιτέρω μελέτες που ακολούθησαν τις επόμενες δεκαετίες οδήγησαν στην ταυτοποίηση και το λεπτομερή χαρακτηρισμό των αντισωμάτων αυτών, που ονομάστηκαν ογκονευρωνικά λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης που εμφανίζουν μεταξύ αντιγόνων των καρκινικών και των νευρικών κυττάρων³. Κάθε ογκονευρωνικό αντίσωμα έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένες νεοπλασίες και συγκεκριμένα νευρολογικά σύνδρομα (Πίνακας 2). Σύμφωνα με τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια, τα ογκονευρωνικά αντισώματα αποτελούν βασική εργαστηριακή παράμετρο στην προσέγγιση των παρανεοπλασματικών νευρολογικών συνδρόμων⁴.

Η εμφάνιση των συνδρόμων αυτών μπορεί να προηγείται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης κακοήθους νεοπλασίας^{5,6}. Για το λόγο αυτό η έγκαιρη διάγνωση τους είναι καθοριστική, τόσο για την εντόπιση και θεραπεία της υποκείμενης νόσου όσο και για την ορθολογική αντιμετώπιση της νευρολογικής διαταραχής, που συνήθως προκαλεί σοβαρού βαθμού αναπηρία.

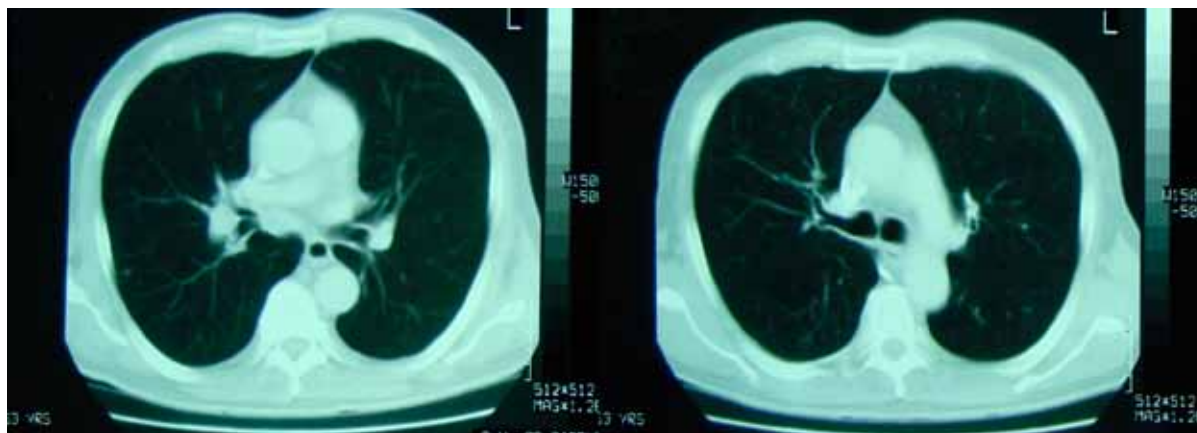
Η ανεύρεση ενός καλώς χαρακτηρισμένου αντισώματος (π.χ. anti-Hu) σε ασθενή με σοβαρή κλινική υπόνοια παρανεοπλασματικού νευρολογικού συνδρόμου επιβάλλει συνεπώς την λήψη ενδελεχρή διαγνωστική διερεύνηση, στο βαθμό που ο απλός έλεγχος με τις κλασικές απεικονιστικές μεθόδους (π.χ. αξονική τομογραφία) ενδέχεται να αποδειχθεί ανεπιτυχής⁷.

Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς με οργανικό ψυχοσύνδρομο, αισθητική νευροπάθεια και προσθιοκερατική δυσλειτουργία ως πρώτη εκδήλωση μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η εστία της νόσου ανεδείχθη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

2. Περιγραφή περιπτώσεως

Πρόκειται για άνδρα 63 ετών που προσήλθε στην Κλινική μας για τη διερεύνηση άτυπων ψυχιατρικών εκδηλώσεων, ανορεξίας και καταβολής προσφάτου ενάρξεως. Η συμπτωματολογία του ασθενούς χρονολογούνταν από τριμήνου, με έντονα καταθλιπτική διάθεση, συχνό αναίτιο κλάμα, ανηδονία, έλλειψη ενδιαφέροντος και απόσυρση. Ήθελε να παραμείνει κλινήρης, μόνος και σε σκοτεινούς χώρους, εμφάνιζε δηλαδή σαφή αλληλαγή της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς του σε σχέση με την προνοσηρή του κατάσταση. Παράλληλα ο ασθενής εμφάνιζε έντονη αποστροφή προς τις τροφές που μέσα σε ημέρες εξελίχθηκε σε σχεδόν πλήρη διακοπή της σίτισης, με μόνο λήψη υγρών. Ένα μήνα αργότερα στη συμπτωματολογία προσετέθησαν έντονα μυϊκά άλγη, από την περιοχή της οσφύος και περιφερικότερα, που επεκτείνονταν σε αμφότερα τα κάτω άκρα, εμφανιζόταν τις νυκτερινές ώρες και προκαλούσαν σημαντική διαταραχή του ύπνου. Πρόσφατα ο ασθενής παρουσίαζε αιφνίδιες πτώσεις από την όρθια θέση, συχνά με μωλωπισμούς, που συνδυάζονταν με σοβαρή αρτηριακή υπόταση.

Λόγω των ψυχικών συμπτωμάτων εξετάσθηκε από ψυχίατρο, που διέγνωσε καταθλιπτική συνδρομή και



Εικόνα 1. Εγκάρσιες τομές αξονικής τομογραφίας θώρακος χωρίς εμφανή ανάδειξη πνευμονικής εξεργασίας ή λεμφαδενοπάθειας.

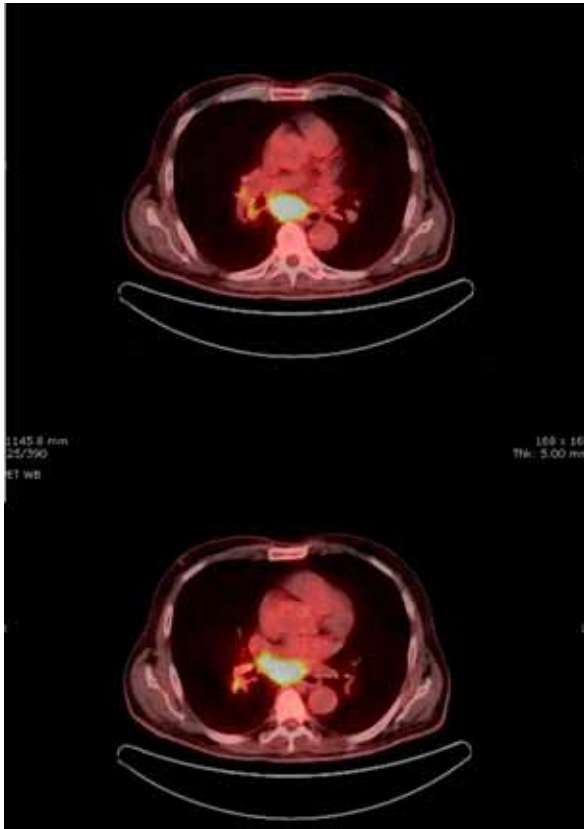
συνέστησε αντικαταθλιπτική και αγχολυτική αγωγή. Η εικόνα του όμως έβαινε επιδεινούμενη, με συνεχή απώλεια βάρους λόγω της ανορεξίας και με περαιτέρω αλλοίγηση της προσωπικότητας με έντονες διαταραχές συμπεριφοράς, ευερεθιστότητα, εκρήξεις θυμού και ηλεκτική επιθετικότητα απέναντι στους οικείους του. Σταδιακά ο ασθενής παρουσίαζε όλο και πιο διαταραγμένη συμπεριφορά, αϋπνία, παραϋπνίες και συγχευτικοδιεγερτικά επεισόδια στη διάρκεια της νύχτας, των οποίων συνήθως δεν διατηρούσε ανάμνηση. Ένα μήνα πριν την εισαγωγή του παρουσίασε οσφρητικές ψευδαισθήσεις, οι οποίες περιγράφονταν ως «δυσάρεστη μυρωδιά κοιλώνιας», και προκαλούσαν έντονη δυσφορία και ναυτία που επέτειναν την ανορεξία του.

Λόγω της συνεχώς επιδεινούμενης ψυχιατρικής συμπτωματολογίας που δεν ανταποκρίνονταν στην φαρμακευτική αγωγή και της συνεχούς απώλειας βάρους (23 kg) ο ασθενής παραπέμφθηκε από τον ψυχίατρό του στην κλινική μας και εισήχθη για περαιτέρω διερεύνηση. Κατά την προσέλευση του εμφάνιζε άγχος, ψυχοκινητική διέγερση και λογόρροια. Από τον έλεγχο των ζωτικών σημείων ανευρέθη ορθοστατική υπόταση. Στην δοκιμασία MMSE βαθμολογήθηκε με 25/30, με απώλειες κυρίως στον προσανατολισμό και την συγκέντρωση. Επισκοπικώς διαπιστώθηκε διάχυτη μυϊκή απίσχναση στους βραχίονες, την ωμική ζώνη, τους μηρούς, γλουτούς και τις γαστροκνημίες, καθώς και διάσπαρτες αυτόματες και προκλητές δεσμιδώσεις άνω και κάτω άκρων. Οι τενόντιες αντανakλάσεις ήταν νωθρότατες στα άνω άκρα και κατηργημένες στα κάτω. Από τον έλεγχο της αισθητικότητας διαπιστώθηκε περιφερική υπαισθησία τύπου γαντιού-κάλτσας και ήπια έκπτωση της παλλοαισθησίας των άκρων ποδών. Οι εγκεφαλικές συζυγίες, η μυϊκή ισχύς κατά ομάδες, και οι παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες ήταν στα φυσιολογικά πλαίσια. Τα πελματιαία αντανakλαστικά ήταν σε κάμψη άμφω. Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος (που περιελάμβανε και πλήρη ορμονολογικό και ανοσοολογικό έλεγχο) ήταν

χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο καρδιολογικός έλεγχος (υπερηχογράφημα καρδιάς, Holter ρυθμού) ήταν φυσιολογικός.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε απεικονιστικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Σε επανειλημμένα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα διαπιστώθηκαν αμφικροταφικά βραδέα και αιχμηρόμορφα κύματα συχνότητας θ, χωρίς σαφή επικράτηση. Λόγω των αντικειμενικών ευρημάτων διενεργήθηκε νευροφυσιολογικός έλεγχος, που ανέδειξε αξονική αισθητική νευροπάθεια, με απουσία αισθητικών δυναμικών από τα γαστροκνημιαία νεύρα και πολύ χαμηλά ύψη των αισθητικών δυναμικών από το μέσο και το ωλήνιο νεύρο άμφω. Οι παράμετροι των κινητικών νεύρων (μέσο, ωλήνιο, περονιαίο, κνημιαίο) ήταν φυσιολογικές. Από το ηλεκτρομυογράφημα διαπιστώθηκαν διάχυτες δεσμιδώσεις στον βραχύ απαγωγό του αντίχειρα, τον πρώτο ραχιαίο μεσόστυο, τον δικέφαλο βραχιόνιο και τον τετρακέφαλο άμφω. Οι κινητικές μονάδες ήταν φυσιολογικού ύψους και μορφολογίας και τα διαγράμματα μέγιστης εκούσιας σύσπασης ήταν σχεδόν συμβολής. Ο έλεγχος του ENY αποκάλυψε ήπια πηλιοκύττωση (32 κύτταρα με λεμφοκυτταρικό τύπο), υπερλευκωματοραχία (95.7 mg/dl) και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες, ενώ η κυτταρολογική εξέταση ήταν αρνητική για κακοήθεια.

Η υποξεία εγκατάσταση οργανικού ψυχοσυνδρόμου, αισθητικής αξονικής νευροπάθειας, και διαταραχών του αυτονόμου, η οριακή πηλιοκύττωση του ENY και οι θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες έθεσαν την υπόνοια παρανεοπλασματικού νευρολογικού συνδρόμου. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε ορολογικός έλεγχος για αναζήτηση ογκονευρωνικών αντισωμάτων (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma, anti-Ta, anti-VGPC, anti-amphiphysin, anti-NMDA, anti-GAD), που ανέδειξε θετικούς τίτλους anti-Hu. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα η ύπαρξη λανθάνουσας νεοπλασίας θεωρήθηκε ιδιαίτερα πιθανή και για τον λόγο αυτό ο



Εικόνα 2. Σύνθετη απεικόνιση PET/CT θώρακος, αναδεικνύουσα αυξημένη πρόσληψη φθοριο-δεοξυγλυκόζης (F^{18}) στους υποτροπιδικούς και δεξιούς πνευμονικούς λεμφαδένες.

ασθενής υπεβλήθη σε ενδεικτική διερεύνηση με αξονικές τομογραφίες θώρακος (Εικόνα 1), αξονικές τομογραφίες κοιλίας, γαστροσκόπηση και κολonosκόπηση που δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Επιπρόσθετα διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση και κυτταρολογική εξέταση βρογχικών εκπλημάτων που δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Παρά τον αρνητικό έλεγχο, λόγω της εξαιρετικά ισχυρής υπόνοιας για ύπαρξη λανθάνουσας νεοπλασίας ο ασθενής υπεβλήθη σε ολόσωμη απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) που ανέδειξε ενεργό νόσο στη δεξιά πνευμονική πύλη και την αριστερή τραχηλική χώρα (Εικόνα 2). Με βάση το ανωτέρω εύρημα υπεβλήθη σε θωρακотоμή και ανοικτή βιοψία, που ανέδειξε μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (Εικόνα 3). Ακολούθως έλαβε 6 κύκλους χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη/ετοπσίδη καθώς και συνεδρίες τοπικής ακτινοθεραπείας. Καθ' όλο το διάστημα της ογκολογικής θεραπείας ο ασθενής εμφάνιζε γενικευμένη καταβολή, ανορεξία και περαιτέρω απώλεια σωματικού βάρους. Συνυπήρχε αστάθεια βαδίσσεως και συχνά επεισόδια ορθοστατικής υπότασης που αντιμετωπιζόνταν με περιστασιακή λήψη επιλεφρίνης. Συνέχιζε να εμφανίζει καταθλιπτικό συναίσθημα ενώ η λοιπή ψυχική συμπτωματο-

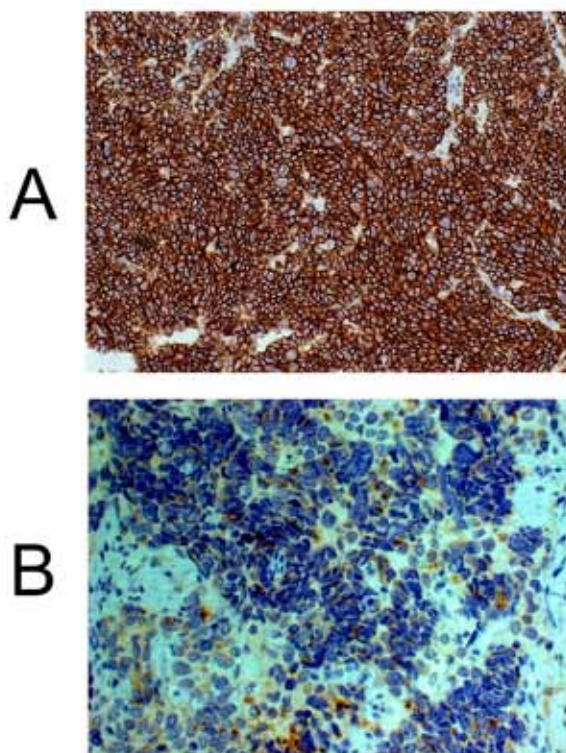
λογία είχε υφεθεί σημαντικά. Σε ενδιάμεσες αξονικές τομογραφίες θώρακος που διενεργήθηκαν τρεις μήνες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, η δεξιά πνευλαία και υποτροπιδική λεμφαδενοπάθεια είχε καταστεί εμφανής, παρουσίασε όμως σχεδόν πλήρη υποστροφή μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Ο ασθενής προσήλθε για νευρολογική επανεξέταση μετά το πέρας της ογκολογικής θεραπείας. Χορηγήθηκε ανοσοτροποποιητική αγωγή, με συνδυασμό κορτικοστεροειδών και μννιαίων συνεδριών ενδοφλέβιας κοινής γ -σφαιρίνης. Για την αντιμετώπιση των επεισοδίων ορθοστατικής υπότασης, χορηγήθηκε φθοριούδροκορτιζόνη. Μετά τρίμηνο περίπου, η γενική του κλινική εικόνα, η νευρολογική εξέταση και η αρτηριακή πίεση εμφάνιζαν σταθεροποίηση. Ο ασθενής παρουσίαζε μεγάλη βελτίωση της διάθεσης, αύξηση της όρεξης και αποκατάσταση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα. Περιορίστηκαν τα επεισόδια ορθοστατικής υπότασης και έγινε σταδιακή διακοπή της φθοριούδροκορτιζόνης. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς παρέμεινε σταθερή, με πλήρη απεικονιστική ύφεση στις αξονικές τομογραφίες θώρακος/κοιλίας και ουσιαστικά αμετάβλητο νευροφυσιολογικό έλεγχο, μέχρι και εννέα μήνες μετά την έναρξη της ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Ακολούθως παρουσίασε μονήρη δευτεροπαθή εγκεφαλική εντόπιση που αντιμετωπίστηκε με ολική ακτινοβολία κρανίου. Η αγωγή συνεχίστηκε για 18 μήνες χωρίς νευρολογική επιδείνωση. Διεκόπη λόγω παθολογικού κατάγματος δεξιού ισχίου στα πλαίσια οστικής εντόπισης. Ο ασθενής απεβίωσε 20 ημέρες αργότερα λόγω πνευμονικής εμβολής.

3. Συζήτηση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς με υποξεία εγκατάσταση οργανικού ψυχοσυνδρόμου, συνοδευόμενου από προσβολή του περιφερικού και του αυτονόμου νευρικού συστήματος, στον οποίο η ενδεικτική διερεύνηση ανέδειξε λανθάνον μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.

Η ψυχιατρική συμπτωματολογία, η οποία και οδήγησε αρχικά τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής συνδρομής, θα μπορούσε να ενταχθεί στα πλαίσια μιας εγκεφαλοπάθειας παρανεοπλασματικής αρχής. Αρκετά παρανεοπλασματικά σύνδρομα του κεντρικού νευρικού συστήματος συνοδεύονται από ψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως κατάθλιψη, άγχος, ιδεοψυχαναγκασμό, μεταβολή της προσωπικότητας, απάθεια, ευερεθιστότητα, παραληρητικό ιδεασμό, διαταραχές ύπνου, παράδοση συμπεριφορά και ψευδαισθήσεις^{8, 9}. Συνήθως τα ανωτέρω συμπτώματα εντάσσονται στα πλαίσια του συνδρόμου της μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας και συνοδεύονται από βαρείες διαταραχές της προσφάτου μνήμης ή επιληπτικές κρίσεις¹⁰, έχουν



Εικόνα 3. Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις βιοψίας υποτροπιδικών λεμφαδένων, με εμφανή διήθηση από μικροκυτταρικό καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης (A: CD56, B: χρωμογρανίνη)

περιγραφεί όμως και άτυπες περιπτώσεις που μιμούνται αμιγώς ψυχιατρικές διαταραχές^{11,12}. Στον ασθενή μας, η όψιμη εμφάνιση διαταραχών του συναισθήματος, τα βραχεία συγχυτικά επεισόδια, οι οσφρητικές ψευδαισθήσεις και η διαπίστωση αμφικροταφικών παροξυσμικών βραδυρρυθμιών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, υποδηλώνουν προσβολή του μεταιχμιακού συστήματος, χωρίς να τεκμηριώνουν τη διάγνωση της μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας, τουλάχιστον με βάση τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια (Πίνακας 3), κυρίως λόγω της απουσίας προχωρητικής αμνησίας και της φυσιολογικής απεικόνισης των κροταφικών λοβών.

Η αισθητική αξονική νευροπάθεια που τεκμηριώθηκε στον ασθενή μας με τον κλινικό και νευροφυσιολογικό έλεγχο, εντάσσεται συχνά στο φαινότυπο των παρανεοπλασματικών διαταραχών του περιφερικού νευρικού συστήματος, σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα από σειρές ασθενών με anti-Hu εγκεφαλομυελίτιδα^{13,14,15}, όπου και αποτελεί την πιο συχνή αρχική εκδήλωση. Περισσότερο χαρακτηριστικό θεωρείται το σύνδρομο της υποξείας αισθητικής νευρωνοπάθειας, ένα από τα πρώτα παρανεοπλασματικά σύνδρομα που μελετήθηκαν συστηματικά¹⁶ και χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη που οδηγεί σε αναπηρία, έντονες δυσαισθησίες ασύμμετρης κατανομής και έκπτωση της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας^{4,17}. Η προσβολή του

αυτονόμου νευρικού συστήματος, η οποία εκδηλώθηκε ως βαριά ορθοστατική υπόταση, παρατηρείται συχνά στα πλαίσια της παρανεοπλασματικής πολυνευροπάθειας, με σποραδικές περιγραφές ασθενών στους οποίους η δυσαισθησία αποτέλεσε την πρώτη εκδήλωση του anti-Hu συνδρόμου^{18,19}.

Η ανάδειξη αυτόματης δραστηριότητας του τύπου των δεσμιδικών δυναμικών στον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο πιθανώς υποδηλώνει δυσλειτουργία του κατώτερου κινητικού νευρώνα στα πλαίσια της παρανεοπλασματικής διαταραχής. Η παρανεοπλασματική προσβολή του κινητικού νευρώνα σπανίως προσλαμβάνει την κλασική μορφή της πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης ή της προϊούσας μυϊκής ατροφίας. Ακόμη σπανιότερα, ιδίως σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, η προσβολή αυτή μπορεί να εκδηλωθεί ως βαρύτατο, ταχέως εξελισσόμενο σύνδρομο υποξείας κινητικής νευρωνοπάθειας^{20,21}. Ωστόσο, σε ποσοστό έως 20% των ασθενών με anti-Hu εγκεφαλομυελίτιδα, παρατηρούνται ενδείξεις δυσλειτουργίας του κατώτερου ή/και του ανώτερου κινητικού νευρώνα, ενώ αυτόματη δραστηριότητα παρατηρείται στο 6-7% των περιπτώσεων τόσο αισθητικοκινητικής όσο και αμιγώς αισθητικής anti-Hu νευροπάθειας^{22,23,24,25}.

Ο συνδυασμός των νευρολογικών εκδηλώσεων του ασθενούς μας είναι συμβατός με την μεγάλη ποικιλία κλινικών μορφών που προσλαμβάνουν τα «anti-Hu» παρανεοπλασματικά σύνδρομα^{14,15,17,26,27}. Η συνδυασμένη προσβολή σε πολλαπλά επίπεδα του νευρικού συστήματος (μetailμιακό σύστημα, πρόσθια κέρατα νωτιαίου μυελού, αισθητικά νεύρα και αυτονόμες ίνες) θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου της anti-Hu εγκεφαλομυελίτιδας^{3,14,15}.

Η εγκεφαλομυελίτιδα (EM) αποτελεί το συχνότερο παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο μετά το σύνδρομο Lambert-Eaton και την υποξεία παρεγκεφαλιδική αταξία²⁸. Στο 75% των ασθενών το υποκείμενο αίτιο είναι μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Στην πλειοψηφία των ασθενών με EM ανευρίσκεται ένα ογκονευρωνικά αντίσωμα που ανήκει στην κατηγορία των RNA-συνδεδεμένων πρωτεϊνών και εκφράζεται στον πυρήνα των νευρώνων καθώς και στα κύτταρα του μικροκυτταρικού καρκίνου: το αντίσωμα anti-Hu ή ANNA-129,30. Το αντιγόνο Hu διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευρικών κυττάρων, δεν έχει ωστόσο διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος του στα καρκινικά κύτταρα. Το αντίσωμα Hu χρησιμοποιείται ως διαγνωστικός δείκτης με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία³¹, και πιθανότατα αποτελεί τμήμα μια σύνθετης ανοσολογικής απάντησης έναντι του αντίστοιχου αντιγόνου, που ενώ αρχικά έχει ως στόχο τον περιορισμό της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, τελικά στρέφεται και εναντίον του νευρικού συστήματος προκαλώντας βλάβες σε αυτό³².

Η ακριβής επίπτωση της anti-Hu εγκεφαλομυελίτιδας σε ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμη νεοπλασία δεν είναι γνωστή. Ωστόσο φαίνεται ότι σε σύγκριση με το

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανατομική ταξινόμηση των παρανεοπλασματικών νευρολογικών συνδρόμων.**A. Εγκέφαλος και συζυγίες:**

1. Υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση
2. Οψόκλιονος-μυόκλιονος
3. Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα
4. Στελεχιαία εγκεφαλίτιδα
5. Εστιακή φλοιώδης εγκεφαλίτιδα
6. Εξωπυραμιδικά σύνδρομα
7. Οπτική νευρίτιδα
8. Αμφιβληστροειδοπάθεια του καρκίνου

B. Νωτιαίος μυελός

1. Μυελίτιδα
2. Νεκρωτική μυελιοπάθεια
3. Υποξεία κινητική νευρωνοπάθεια
4. Σύνδρομο δίκην πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης
5. Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου

Γ. Περιφερικό νευρικό σύστημα

1. Υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια
2. Οξεία αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
 - πολυρριζονευρίτιδα
 - ποληλαπήλη μονονευρίτιδα
 - βραχιόνιος πλεγμάτιδα
3. Υποξεία αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
 - Με πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες
4. Νευροπάθεια του αυτονόμου
5. Σύνδρομο υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών νευρών (νευρομυτονία)

Δ. Νευρομυϊκή σύναψη και μυς

1. Σύνδρομο Lambert-Eaton
2. Βαρεία μυασθένεια
3. Δερματομυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα
4. Οξεία νεκρωτική μυοπάθεια
5. Μυοτονία

ΣΤ. Πολλαπλά επίπεδα προσβολής

1. Anti-Hu εγκεφαλομυελίτιδα με ή χωρίς αισθητική νευρωνοπάθεια

σύνδρομο Lambert Eaton όπου ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (απο 25-40%) δεν αναπτύσσει όγκο σε μια περίοδο 4 ετών μετά την διάγνωση του συνδρόμου^{33,34}, είναι ελάχιστος ο αριθμός των ασθενών με εγκεφαλομυελίτιδα και θετικά anti-Hu αντισώματα που δεν αναπτύσσουν καρκίνο στο ίδιο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Η παρουσία EM σε συνδυασμό με το αντίσωμα anti-Hu πολύ συχνά προηγείται της διάγνωσης μικροκυτταρικού καρκίνου κατά 6-7 μήνες περίπου, ενώ σε ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη ή την υποτροπή του όγκου¹⁴. Παρά το γεγονός αυτό, η πρόωγη έναρξη χημειοθεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν anti-Hu EM χωρίς ανάδειξη ανιχνεύσιμης νεοπλασίας, δεν βρέθηκε να βελτιώνει τη νευρολογική και την ογκολογική πρόγνωση³⁵.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αρκετά συχνά, η αρχική διερεύνηση για αναζήτηση νεοπλασίας είναι δυνατόν να αποβεί αρνητική¹⁵ όπως και στην περίπτωση του ασθενούς μας. Εικάζεται ότι η εξελισσόμενη ανοσολογική αντίδραση διατηρεί περιορισμένη την νεοπλασματική διεργασία για μακρό χρονικό διάστημα, εμποδίζοντας έτσι την έγκαιρη διάγνωση³⁶. Σε σημαντικό αριθμό μελετών έχει αναδειχθεί η αναγκαιότητα, μετά την αρχική διερεύνηση με αξονική τομογραφία κι εφόσον αυτή αποβεί αρνητική, να ακολουθεί πάντα έλεγχος με PET. Σε αναδρομική μελέτη 13 ασθενών με θετικά αντισώματα, η PET ανέδειξε τριπλάσια θετική διαγνωστική αξία και σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με την αξονική τομογραφία, ενώ ο συνδυασμός των δύο μεθόδων ανέδειξε 100% ευαισθησία στην αναζήτηση του όγκου³⁷.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ογκονευρωνικά αντισώματα και κλινική τους συσχέτιση.

Σύνδρομο	Νεοπλασία	Αντιγόνο
Υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση	Μαστός, ωθήκη, Βρογχογενές πνεύμονα, Όρχις, παρωτίδα, Κόλον N. Hodgkin	Yo (CDR2) Hu (ANNA-I) Ma/Ta CV2 (CRMP5) Tr, mGluR1
Οψόκλιονος-μυόκλιονος	Ωθήκη, Μαστός, Μικροκυτταρικό, Νευροβλάστωμα	Yo (CDR2) Ri (ANNA-II) Hu (ANNA-I)
Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Μικροκυτταρικό πνεύμονα, Όρχις	Hu (ANNA-I) ANNA-3 Ma2 (Ta) CV2 (CRMP5)
Στελεχιαία εγκεφαλίτιδα	Μαστός, Μικροκυτταρικό, Όρχις, Παρωτίδα, Κόλον	Ri (ANNA-II) Hu (ANNA-I) Ma/Ta Δίαυλοι KV
Εστιακή φλοιώδης, εγκεφαλίτιδα	Μικροκυτταρικό	Hu (ANNA-I)
Εξωπυραμιδικά σύνδρομα	Μικροκυτταρικό, Όρχις Παρωτίδα, Κόλον	Hu (ANNA-I) Ma2 (Ta) CV2 (CRMP5)
Εγκεφαλομυελίτιδα	Μικροκυτταρικό	Hu (ANNA-I)
Αμφιβληστροειδοπάθεια	Βρογχογενές Πνεύμονα	Recoverin (CAR) Hu (ANNA-I)
Stiff-man	Μαστός	Amphiphysin
Αισθητική νευρωνοπάθεια	Μικροκυτταρικό	Hu (ANNA-I) CV2 (CRMP5)

Σε αναδρομική μελέτη 15 ασθενών με θετικά anti-Hu αντισώματα, η PET ανέδειξε τον λανθάνοντα όγκο σε 3 ασθενείς στους οποίους ο έλεγχος με αξονική τομογραφία είχε αποβεί αρνητικός³⁸. Σε προοπτική μελέτη 20 ασθενών με θετικά ογκονευρωνικά αντισώματα³⁹ η ευαισθησία της PET υπερέβη το 83% , ωστόσο η μέθοδος ανέδειξε μικρή ειδικότητα με αποτέλεσμα οι συγγραφείς λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων να προτείνουν την χρήση της μεθόδου μόνο στις περιπτώσεις με θετικά αντισώματα, ή στις περιπτώσεις όπου αναδεικνύονται ύποπτες εξεργασίες ή λεμφαδένες με δυσχερή χειρουργική προσπέλαση. Ωστόσο σε μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με κλινικά ύποπτο παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο, η ευαισθησία της PET έφτανε στο 87%, με άνοδο στο 92% εάν από το ιστορικό αποκλείονταν πιθανή προηγούμενη ροίμωξη (και τα σχετιζόμενα με αυτή ψευδώς θετικά ευρήματα). Με βάση την ανωτέρω μελέτη προτάθηκε η διενέργεια PET ακόμη και επί απουσίας ογκονευρωνικών αντισωμάτων⁴⁰. Παρόμοια αποτελέσματα με υψηλή ευαισθησία και υψηλή αρνητική διαγνωστική αξία παρουσίασε αναδρομική μελέτη 6 ετών με 107 ασθενείς⁴¹.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας είναι σημαντικά μικρότερη σε όγκους που εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο συγκριτικά με διεργασίες που εντοπίζονται στην περι-

φέρεια των πνευμόνων⁴². Το γεγονός αυτό έχει κλινική σημασία δεδομένου ότι οι μεταστάσεις του μικροκυτταρικού καρκινώματος εντοπίζονται στους λεμφαδένες του μεσοθωράκιου^{15,43}, όπου η PET παρουσιάζει σημαντική ευαισθησία στην ανάδειξη της νεοπλασίας. Τονίζεται δε ότι μετά από θετικό αποτέλεσμα της PET, η αναδρομική μελέτη της αξονικής τομογραφίας βοηθά στον ακριβή εντοπισμό της εξεργασίας ακόμη και αν η αρχική εκτίμηση του απεικονιστή ήταν αρνητική⁷. Η ακριβής εντόπιση της νεοπλασματικής διεργασίας είναι σημαντική, καθώς η απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης καθιστά επιφυλακτικό τον ογκολόγο ως προς την επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος, ενώ η καθυστερημένη διάγνωση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μη αναστρέψιμων ταχώς εξελισσόμενων νευρολογικών βλαβών. Για το λόγο αυτό το τελευταίο διάστημα το ενδιαφέρον εστιάζεται στη μέθοδο CT-PET (ταυτόχρονη ανάδειξη μεταβολικών διαταραχών από PET και ανατομικών ανωμαλιών από CT) στην αρχική διερεύνηση ασθενών στους οποίους υπάρχει σοβαρή υπόνοια νευρολογικού παρανεοπλασματικού συνδρόμου^{44,45}. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σε μικρό αριθμό ασθενών ανέδειξε αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας κατά 18% με την εν λόγω μέθοδο⁴⁶, περισσότερες ωστόσο μελέτες είναι αναγκαίες για την τεκμηρίωση της ως πρώτη διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με πιθανό παρανεοπλασματικό σύνδρομο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ**Κριτήρια Gutelkin et al.**

1. Νευροπαθολογική ανάδειξη της μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας, ή
2. Και τα 4 από τα ακόλουθα:
 - Συμπτώματα απώλειας βραχείας μνήμης, επιληπτικές κρίσεις, ή ψυχιατρική συμπτωματολογία που να υποδηλώνει συμμετοχή του μεταιχμιακού συστήματος
 - <4 χρόνια να μεσολαβούν από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την διάγνωση του καρκίνου
 - αποκλεισμός μετάστασης, λοίμωξης, μεταβολικών και διατροφικών ελλειμμάτων, ΑΕΕ, και ανευπιθύμων ενεργειών της ογκολογικής θεραπείας
 - Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
 - * ENY με στοιχεία φλεγμονής
 - * MRI FLAIR ή T2 με αυξημένη ένταση σήμα σε έναν ή σε αμφότερους τους κροταφικούς λοβούς
 - * ΗΕΓ με επιληπτική δραστηριότητα ή εντοπισμένες βραδυρρυθμίες με συμμετοχή των κροταφικών λοβών

Κριτήρια από το Euronetwork (Graus et al.)⁴

1. Υποξεία έναρξη (από μερικές ημέρες έως 12 εβδομάδες) επιληπτικών κρίσεων, διαταραχών προσφάτου μνήμης, σύγχυσης και ψυχιατρικής συμπτωματολογίας ΚΑΙ
2. Νευροπαθολογικά ή απεικονιστικά στοιχεία (MRI,SPECT,PET) συμμετοχής του μεταιχμιακού συστήματος ΚΑΙ
3. Αποκλεισμός άλλων αιτιών δυσλειτουργίας του μεταιχμιακού συστήματος ΚΑΙ
4. Ανάδειξη καρκίνου σε 5 χρόνια από την διάγνωση των νευρολογικού συνδρόμου ή ανάπτυξη της κλασικής συμπτωματολογίας της μεταιχμιακής δυσλειτουργίας σε συσχέτιση με ένα καλά χαρακτηρισμένο ογκονευρωνικό αντίσωμα (Hu, Ma2, CV2, amphiphysin, Ri)

Σε ό,τι αφορά την θεραπεία, η σταθεροποίηση της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς μετά την θεραπεία της υποκείμενης νόσου αλλά και την χορήγηση σχημάτων με γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή φαίνεται να σχετίζεται με την έγκαιρη έναρξη των εν λόγω θεραπειών^{14,47} αλλά και τον μικρό βαθμό αναπηρίας που είχε ήδη προκληθεί από το νευρολογικό σύνδρομο⁴⁸. Στο βαθμό που δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία δεδομένα και οδηγίες που να προκύπτουν από μεγάλες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες (και αυτό φαίνεται αρκετά δύσκολο να επιτευχθεί λόγω της σπανιότητας των εν λόγω συνδρόμων), τα υπάρχοντα στοιχεία από μικρές αναδρομικές⁴⁹ και προοπτικές μελέτες^{50,51} και ανασκοπήσεις από αναφορές περιπτώσεων⁵², συντείνουν στα εξής: α. Στην πλειονότητα των anti-Hu συνδρόμων, το όφελος από την ανοσοτροποποιητική αγωγή είναι περιορισμένο πιθανώς επειδή η νευροπαθολογική τους βάση σχετίζεται με απώλεια νευρώνων⁵³, και η ανοσοπαθογένεση τους εμπεριέχει και μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας^{51,54}. Το όφελος συνεπώς στην καλύτερη περίπτωση περιορίζεται στην σταθεροποίηση των συμπτωμάτων και όχι στην βελτίωσή τους. β. Ωφελούνται κυρίως ασθενείς με μικρότερο βαθμό εγκατεστημένης αναπηρίας (βαθμό στην κλίμακα Rankin ≤ 3), ενώ σε ασθενείς με βαριά αναπηρία τίθεται εν αμφιβόλω το προσδοκώμενο θεραπευτικό όφελος. Σε κάθε περίπτωση είναι αναγκαία η συμπτωματική θεραπεία όπως η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και η αντιμετώπιση των εκδηλώσεων από το αυτόνομο όπως η ορθοστατική υπόταση¹.

4. Συμπεράσματα

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα αποτελούν μια πρόκληση για τον κλινικό νευρολόγο. Η έγκαιρη ανίχνευση της νεοπλασματικής διεργασίας είναι ζωτικής σημασίας για την θεραπεία του ασθενούς. Η αρχική διερεύνηση με τις κλασικές απεικονιστικές μεθόδους ενδέχεται να μην αποδειχθεί επιτυχής. Για το λόγο αυτό στις περιπτώσεις με σοβαρή κλινική υποψία και θετικά ογκονευρωνικά αντισώματα, η χρήση της PET scan είναι αναγκαία προκειμένου να υπάρξει έγκαιρη αντιμετώπιση τόσο του όγκου όσο και του επαγόμενου παρανεοπλασματικού νευρολογικού συνδρόμου, βελτιώνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vedeler CA, Antoine JC, Giomerro B., Graus F. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology* 2006;13:682-690.
2. Wilkinson, P.C. Serological findings in carcinomatous neuropathy. *Lancet* 1964, 1301-1303.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
4. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.

5. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Current Opinion in Immunology* 1997;9:723-729.
6. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35:538-543.
7. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody- positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004; 63(2):282-286.
8. Kayser MS, and Dalmau J., MD.. Psychiatric Presentations of Autoimmune Encephalopathies. An Autoimmune Basis for Behavioral Abnormalities . *Psychiatric Times* 2010;27 (3)
9. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestation of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1039-1050
10. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (7):1481-94.
11. Yalu I., Alemdar M., Tufan A. E., Kirmizi-Alsan E., and Kutlu H. Limbic encephalitis presenting with anxiety and depression: A comprehensive neuropsychological formulation. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 10:616-619.
12. S.T. de Bot, L.D.A. Dorresteijn, C.A. Haaxma, A.C. Kappelle, B.P.C. van de Warrenburg. From psychiatric symptoms to paraneoplastic syndrome. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2008;50(9): 603 – 609.
13. Dalmau J., Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):327-40.
14. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
15. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652-657.
16. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948;11: 73-87
17. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, Antoine JC. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain* 2009 Jul;132(Pt 7):1723-33.
18. Guilloton L, Rabar D, Honnorat J, Drouet A, Pavic M, Felten D. Paraneoplastic pandysautonomia with anti-Hu antibodies: a presentation of pulmonary adenocarcinoma identified by PET scanning. *Rev Neurol (Paris)* 2004 Apr;160(4 Pt 1):465-7.
19. Palao S, Corral I, Vera R, Alonso de Leciana M. Progressive dysautonomia as initial manifestation of anti-Hu antibody-related syndrome. *Neurologia* 2007 Dec;22(10):899-902
20. Schold SC, Cho ES, Somasundaram M, Posner JB. Subacute motor neuronopathy: a remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 1979;5:271-287.
21. Mitsumoto H. Disorders of upper and lower motor neurons. In *Neurology in Clinical Practice*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Butterworth-Heinemann, Boston. 2000; 1985-2018.
22. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997;41:723-730.
23. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166-75.
24. Rowland LP: Paraneoplastic Primary Lateral Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41:703-705.
25. PNSEuroNet. Concerted action on paraneoplastic neurological syndromes. Available from: <http://www.pnseuro.net.org/mnd.php> (accessed:7/12/2011).
26. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59-72.
27. Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC. Anti Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1576-82.
28. Honnorat J., Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:22.
29. Graus F, Elkon KB, Lloberes P, Ribalta T, Torres A, Ussetti P, et al. Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. *Acta Neurol Scand* 1987;75:249-52.
30. Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, Posner JB. Sensory neuronopathy and small cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med* 1986;80:45-52
31. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, Rene R, Guerrero A, Illa I. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998, 44:976-980.
32. Voltz RD, Posner JB, Dalmau J, Graus F: Paraneoplastic encephalomyelitis: an update of the effects of the anti-Hu immune response on the nervous system end tumor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 63:133-136.
33. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert Eaton myasthenic syndrome electrodiagnostic finding and response to treatment. *Neurology* 2000;54:2176-8.

34. Harper CM, Lennon VA: Lambert-Eaton syndrome. In *Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Edited by HJ Kaminski. Totowa, NJ, Humana Press, 2002:269-291.
35. Gaillard N, Charif M., Carlander et al. Chemotherapy treatment for anti-Hu paraneoplastic syndrome without active malignancy. *Revue Neurologique* 2006 ; 162 : 862-865.
36. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998; 51:1146–1150.
37. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004;63(2):282–286.
38. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, Bouhour F, Camdessanche JP, Confavreux C, Vighetto A, Renault-Mannel V, Michel D, Honnorat J. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 2000;48(1):105–108.
39. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331–2338.
40. Hadjivassiliou M, Alder SJ, Van Beek EJ, et al. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-year prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(3):186-193.
41. Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN et al. Occult Malignancy in Patients With Suspected Paraneoplastic Neurologic Syndromes: Value of Positron Emission Tomography in Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(8):917-922
42. Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotti A, Storto ML. Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1996;23:35–45.
43. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 2000;48:105–108.
44. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1200-1209.
45. Tsukamoto E, Ochi S. PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Ann Nucl Med.* 2006;20(4):255-267.
46. McKeon A., Apiwattanakul M, Lachanche DH et al. Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Paraneoplastic Neurologic Disorders. Systematic Analysis and Review. *Arch. Neurol.* 2010;67(3):322-329.
47. Graus, F., Dalmau, J., Rene, R., Tora, M., Malats, N., Verschuuren, J.J., Cardenal, F., Vinolas, N., Garcia del Muro, J., Vadell, C., Mason, W.P., Rosell, R., Posner, J.B., and Real, F.X. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: Association with complete response to therapy and improved survival. *J. Clin. Oncol* 1997;15, 2866–2872.
48. Keime-Guibert, F., Graus, F., Fleury, A., Rene, R., Honnorat, J., Broet, P. et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methyl-prednisolone. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2000;68: 479-482.
49. Grisold, W., Drlicek, M., Liszka-Setinek, U. and Wondrusch, E. Anti-tumour therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97: 106-111.
50. Uchuya, M., Graus, F., Vega, F., Rene, R. and Delattre, J.Y. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.
51. Vernino, S., O'Neill, B.P., Marks, R.S., O'Fallon, J.R. and Kimmel, D.W. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-Oncology* 2004;6: 55-62.
52. Oh, S.J., Dropcho, E.J. and Claussen, G.C. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve* 1997;20: 1576-1582.
53. Sadeghian H., Vernino St. Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(1): 43-52.
54. Albert, M.L., Austin, L.M., and Darnell, R.B. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann. Neurol.* 2000;47: 9–17.