



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«Η περιφερική νευροπάθεια ως παρανεοπλασματική εκδήλωση: Βιβλιογραφική
ανασκόπηση»**

“Paraneoplastic peripheral neuropathies: A review of the literature”

Όνομα: Αναστασία Β. Βρεττού

Αρ. μητρώου: 7450492100004

Νευρολόγος

Επιβλέπουσα: **Αν. Καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου**

Αθήνα 2024



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«Η περιφερική νευροπάθεια ως παρανεοπλασματική εκδήλωση: Βιβλιογραφική
ανασκόπηση»**

“Paraneoplastic peripheral neuropathies: A review of the literature”

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

PhD Ιατρός Ιωάννης Ντάνας-Σταθόπουλος

Αν. Καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου

Επ. Καθηγητής Μιχαήλ Λιόντος

Αθήνα 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	(σελ.)
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα	8
2. Παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα	8
2.1. Παθογένεση	9
2.1.1. Αντισώματα ενδοκυτταρικών αντιγόνων	9
2.1.2. Αντισώματα επιφανειακών κυτταρικών αντιγόνων	9
2.2. Επιδημιολογία	11
2.3. Διάγνωση	12
2.4. Κλινικοί φαινότυποι	12
2.4.1. Φαινότυποι υψηλού κινδύνου	12
2.4.2. Φαινότυποι ενδιάμεσου κινδύνου	15
2.5. Αντισώματα	17
2.6. Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες	21
2.6.1. Νευροαπεικόνιση	21
2.6.2. Οσφρονωτιαία παρακέντηση	21
2.6.3. Νευροφυσιολογικός έλεγχος	22
3. Διερεύνηση Κακοήθειας	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Τύποι Νευροπάθειας	
1.1. Υποξεία αισθητική νευρονοπάθεια	24
1.2. Αισθητική νευροπάθεια	25
1.3. Αισθητικοκινητική νευροπάθεια	25
1.4. Κινητική νευροπάθεια και νευρονοπάθεια	26
1.5. Πολλαπλή μονονευρίτιδα	27
1.6. Πολυριζονευροπάθεια	27
1.7. Μυελονευροπάθεια	28
1.8. Αυτόνομη νευροπάθεια	28
1.9. Σπάνιες μορφές	
1.9.1. Νευροπάθεια μικρών ινών	29
1.9.2. Ανοσοεπαγόμενη νευροπάθεια	29
1.9.3. Σύνδρομα υπερδιέγερσης	30
1.9.4. Εστιακές νευρικές βλάβες	31
1.9.5. Κρανιακές νευροπάθειες	31
1.9.6. Πλεγματοπάθειες	32
1.9.7. Μονονευροπάθειες	32
2. Διαφορική Διάγνωση	
2.1. Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και παραπρωτεΐναιμία	33
2.2. Νευροπάθεια από χημειοθεραπευτικά μέσα	34
2.3. Νευροπάθεια από θεραπεία με CAR-T cells	36

2.4. Νευροπάθεια από αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού	37
3. Αντιμετώπιση	
3.1. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων Αντιγόνων	44
3.2. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας	44
3.3. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία με ICIs	45
3.4. Αντιμετώπιση ανοσοεπαγόμενων νευροπαθειών	45
3.5. Συμπτωματική αντιμετώπιση	45
4. Κριτική θεώρηση – Συμπεράσματα	46
5. Βιβλιογραφικές αναφορές	48

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά

Την Αν. Καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου και τον Επ. Καθηγητή Μιχαήλ Λιόντο για την ευκαιρία που μου έδωσαν αναθέτοντάς μου την παρούσα Διπλωματική εργασία.

Τον PhD ιατρό Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια του στην πραγματοποίηση της παρούσας Διπλωματικής εργασίας.

Τους ιατρούς Αναστάσιο Τεντολούρη και Ελπίδα Ρεπούση για τις καίριες γνώσεις τους και την αμέριστη υποστήριξή τους πάντοτε παρά το φόρτο εργασίας τους.

Τους γονείς και τις αδελφές μου για την ουσιαστική στήριξη και συμπαράστασή τους.

Περίληψη

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (ΠΝΣ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νευρολογικών διαταραχών που μπορεί να αφορούν σε οποιοδήποτε μέρος του νευρικού συστήματος ατόμων με συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες. Συχνά προκαλούνται από ανοσομεσολαβούμενους μηχανισμούς και μπορεί να σχετίζονται με ή χωρίς τη συνύπαρξη ανιχνεύσιμων αυτοαντισωμάτων στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα ΠΝΣ είναι πιθανό να αναπτυχθούν πριν την εμφάνιση της κακοήθειας, κυρίως με υποξεία κλινική πορεία, παρέχοντας ενδείξεις για την παρουσία υποκείμενης νόσου. Η υπόθεση ότι η αύξηση της χρήσης των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (immune checkpoint inhibitors-ICIs) μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΝΣ τονίζει τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας τους. Τα ανανεωμένα διαγνωστικά κριτήρια που δημοσιεύθηκαν το 2021 αφορούν στα επίπεδα διαγνωστικού κινδύνου ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο (υψηλός/ενδιάμεσος) και τα ανευρισκόμενα αντισώματα (υψηλός/ενδιάμεσος/χαμηλός) και παρέχουν μία χρήσιμη ταξινόμηση των ΠΝΣ, συμπεριλαμβανομένων και τον παρανεοπλασματικών νευροπαθειών. Από τα ΠΝΣ του περιφερικού νευρικού συστήματος, ο φαινότυπος υψηλού κινδύνου είναι η υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια, ενώ η αξονική αισθητικοκινητική πολυριζονευροπάθεια και το σύνδρομο Morvan ταξινομούνται στους φαινότυπους ενδιάμεσου κινδύνου. Το φάσμα των ΠΝΣ του περιφερικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνει επίσης λιγότερο συχνές μορφές νευροπάθειας, όπως η αισθητική/αισθητικοκινητική/κινητική νευροπάθεια, η κινητική νευρωνοπάθεια, οι αυτόνομες νευροπάθειες και οι ανοσοεπαγόμενες νευροπάθειες. Επιπλέον, οι εστιακές νευροπάθειες, η νευροπάθεια των μικρών ινών και οι κρανιακές νευροπάθειες σπάνια μπορεί να είναι παρανεοπλασματικής αρχής. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από την περιφερική νευροπάθεια που επάγεται από χημειοθεραπευτικά μέσα. Η θεραπευτική προσέγγιση των ΠΝΣ αποτελείται κυρίως από εξαίρεση της υποκείμενης κακοήθειας και ανοσοτροποιοτική αγωγή. Η διερεύνηση νεοεμφανιζόμενης διαταραχής του περιφερικού νευρικού συστήματος θα πρέπει να εγείρει την υποψία ΠΝΣ. Η συσχέτιση των ICIs με την εμφάνιση ΠΝΣ αναδεικνύει την αναγκαιότητα σχεδιασμού μελετών που θα περιλαμβάνουν στα καταληκτικά τους σημεία τόσο την εμφάνιση νευροπαθειών όσο και την αξιολόγηση του τίτλου σχετιζόμενων αντισωμάτων προ και μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ανεύρεση βιοδεικτών θα μπορούσε μελλοντικά να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση των συνδρόμων αυτών και των ειδικών κακοηθειών που τα συνοδεύουν.

Abstract

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) comprise a heterogeneous group of neurological disorders that may involve every aspect of the nervous system in patients with solid cancer or hematological malignancies. They are frequently caused by remote immune-mediated mechanisms and may occur with or without detectable autoantibodies in serum and cerebrospinal fluid. These neurological disorders might develop before the onset of cancer, mainly with subacute clinical features, providing evidence for the presence of an underlying malignancy. Currently, the hypothesis that the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer therapeutics may increase the risk of PNS emphasizes the importance of their prompt diagnosis and treatment. The updated diagnostic criteria published in 2021 by the PNS-Care panel contain diagnostic risk stratification based on clinical presentation (high/intermediate) and antibodies (high/intermediate/low) and provide a useful classification of PNS, including paraneoplastic neuropathies. The high-risk phenotype of peripheral PNS is subacute sensory neuronopathy, whereas axonal sensorimotor polyradiculopathy and Morvan syndrome are commonly classified as intermediate risk phenotypes. The spectrum of peripheral PNS encompasses less frequent forms of neuropathy, such as sensory/sensorimotor/motor neuropathy, motor neuronopathy, autonomic neuropathies and immune-mediated neuropathies. In addition, focal neuropathies, small fiber neuropathies and cranial neuropathies may rarely be of paraneoplastic origin. A key differential diagnosis of paraneoplastic neuropathy is chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The therapeutic approach of PNS consists mainly of tumor removal and immunomodulation. The observed correlation between the use of ICIs and the occurrence of PNS highlights the need for further studies including endpoints that will evaluate both the occurrence of neuropathies and the levels of associated antibodies before and after treatment. The assessment of new-onset peripheral nervous system disorders contributes to the early diagnosis of these syndromes and the specific malignancies that accompany them.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι μια κατηγορία διαταραχών που μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα με κακοήθεια και δεν αποδίδονται άμεσα σε προσβολή της νόσου, σε πειστικά φαινόμενα ή μεταστατική νόσο. Οφείλονται σε έκκριση λειτουργικών ορμονών ή πεπτιδίων ή προκύπτουν μέσω διασταυρούμενης ανοσολογικής αντίδρασης με ιστούς του οργανισμού [1, 2]. Τα σύνδρομα αυτά ονομάζονται παρανεοπλασματικά επειδή τα συστατικά που τα προκαλούν δεν προέρχονται από το όργανο ή τον ιστό προέλευσης, αλλά από τον νεοπλασματικό ιστό. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα έχουν ένα ευρύ νοσολογικό φάσμα, υπολογίζεται ότι προσβάλλουν 10-15% των ασθενών με κακοήθεια [1, 2], ενώ αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου (27% των περιπτώσεων) μετά το θάνατο από την ίδια τη νεοπλασματική νόσο [2]. Συνεπώς, είναι εξαιρετικά σημαντικό να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται εγκαίρως.

2. Παρανεοπλασματικά Νευρολογικά σύνδρομα

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (ΠΝΣ) είναι μια ετερογενής κατηγορία σπάνιων διαταραχών σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα εκτός του νευρικού συστήματος. Όπως σε όλα τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, προκαλούνται από μηχανισμούς που δεν αφορούν σε άμεση νεοπλασματική προσβολή, μεταβολική διαταραχή, λοιμώξεις, διαταραχές πήξης ή παρενέργειες των θεραπειών της ίδιας της νεοπλασίας [1].

Τα ΠΝΣ αφορούν σε προσβολή οποιουδήποτε μέρους του νευρικού συστήματος από το επίπεδο του εγκεφαλικού φλοιού μέχρι τη νευρομυϊκή σύναψη αλλά και τον ίδιο το μυ, ή και ταυτοχρόνως πολλαπλές περιοχές αυτού. Κλινικά, μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας γνωστής υποκείμενης κακοήθειας. Σε ασθενείς με θεραπευθείσα νόσο, η εμφάνισή τους εγείρει την υποψία υποτροπής της. Υπάρχουν δε περιπτώσεις που η κλινική εμφάνιση των εν λόγω συνδρόμων προηγείται χρονικά της διάγνωσης της εκάστοτε σχετιζόμενης κακοήθειας [1].

Τα τελευταία χρόνια η πρόσφατη εισαγωγή στην κλινική πράξη νέων ανοσοθεραπειών που ενισχύουν τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις έχει αποτελέσει σημαντική πρόοδο στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η διαρκώς αυξανόμενη χρήση των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune checkpoint inhibitors – ICIs) έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων κι αρκετών τύπων ΠΝΣ [3-5].

2.1. Παθογένεση

Αν και η παθογένεση των ΠΝΣ δεν έχει εξακριβωθεί με σαφήνεια, έχει φανεί πως σχετίζονται με ανοσολογικούς παράγοντες και κυρίως με την παραγωγή αντισωμάτων και την ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων έναντι αντιγόνων του νευρικού συστήματος. Η αρχική

ανοσολογική απάντηση στοχεύει σε πρωτεΐνες-αντιγόνα που απελευθερώνονται μέσω κυτταρικής απόπτωσης του νεοπλασματικού κυττάρου. Μέσω αντιγονοπαρουσίασης από δενδριτικά κύτταρα, τα εν λόγω αντιγόνα προκαλούν την ενεργοποίηση είτε των CD8+ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων είτε των CD4+ T-βοηθητικών κυττάρων (Εικόνα 1) [3, 6].

2.1.1. Αντισώματα ενδοκυτταρικών αντιγόνων

Τα ΠΝΣ που σχετίζονται με την παραγωγή ογκονευρωνικών αντισωμάτων (ONA) αφορούν σε ενεργοποίηση των CD8+ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (CTL) από ενδοκυττάρια αντιγόνα (ενδοκυττάρια και ενδοκυτταροπλασματικά ένζυμα, μεταγραφικοί παράγοντες και RNA-συνδεόμενες πρωτεΐνες) μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τύπου I στα δενδριτικά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα αυτά CTLs στρέφονται έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων, ενώ ύστερα από την είσοδό τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι δυνατόν να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες των νευρώνων. Συχνά ανιχνεύονται αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων-στόχων των ενεργοποιημένων CTLs – τα εν λόγω ONA– που, όμως, δεν έχει έως τώρα φανεί να έχουν κάποιο μείζονα παθογενετικό ρόλο [3, 4]. Μεταξύ των ONA περιλαμβάνονται τα anti-Hu (ANNA1), anti-Ri (ANNA2), anti-Yo (PCA1), anti-Ma2 (PNMA2), anti-CRMP5/CV2, anti-Ma (PNMA1), ANNA3, anti-PCA2, anti-SOX1, anti-SOX2, anti-Recoverin, anti-Zic4, anti-BR Serine/Threonine Kinase 2 και anti-bipolar cells. Τα αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης και τα anti-GAD αντισώματα αποτελούν μία υποκατηγορία αντισωμάτων που στρέφονται ενάντια σε ενδοκυττάρια συναπτικού υποδοχείς [7].

2.1.2. Αντισώματα επιφανειακών κυτταρικών αντιγόνων

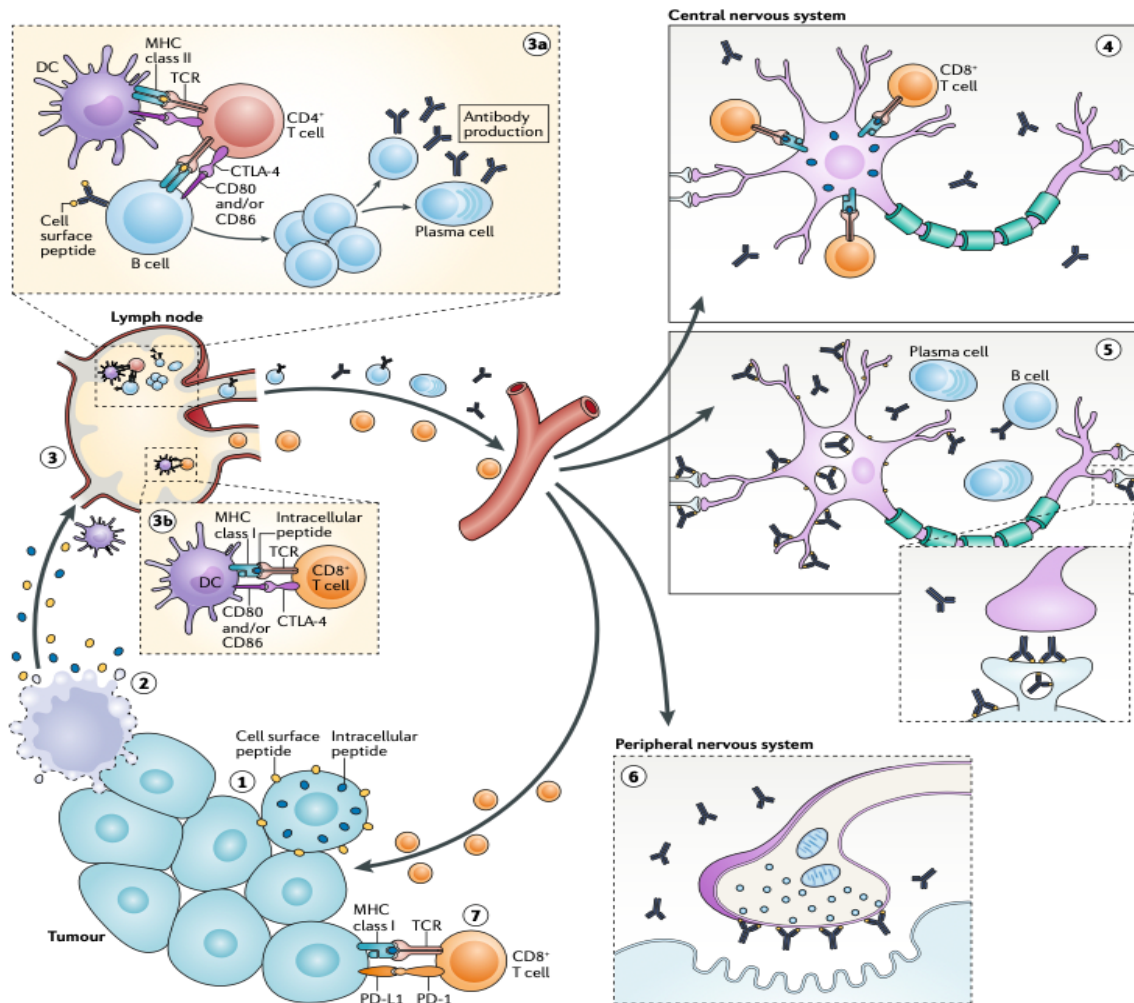
Όσον αφορά στα ΠΝΣ με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφάνειας [neuronal surface antigens (NSA), υποδοχείς και πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας], έχει φανεί πως για άγνωστους έως τώρα λόγους, η παθογένεια αφορά κυρίως μηχανισμούς χυμικής ανοσίας. Ειδικότερα, μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τύπου II που εκφράζεται στα δενδριτικά κύτταρα προκύπτει η ενεργοποίηση των CD4+ T-βοηθητικών κυττάρων που αλληλεπιδρούν με τα B λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων υποβοηθάται επιπλέον από την άμεση σύνδεσή τους με τα αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας [3, 4]. Ως επακόλουθο προκύπτει ο πολλαπλασιασμός των B λεμφοκυττάρων, η δημιουργία B λεμφοκυττάρων μνήμης και πλασματοκυττάρων και, τελικά, η παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Τα εν λόγω ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα εφόσον εισέλθουν στο ΚΝΣ επανενεργοποιούνται και τελικά διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα με αποτέλεσμα την παραγωγή επιπλέον αυτοαντισωμάτων [3, 4]. Τα αυτοαντισώματα συνδέονται άμεσα με τα αντιγόνα-στόχους στην επιφάνεια των κυττάρων προκαλώντας λειτουργικές και δομικές αλλαγές. Αν τα αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας εκφράζονται σε κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπου εκλείπει ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, τα αυτοαντισώματα δρουν άμεσα στα αντιγόνα-στόχους [3] [4]. Αυτά περιλαμβάνουν τα anti- NMDAR, anti-AMPA, anti-GABAaR, anti-GABA_bR, anti-VGCC p/q type και N-type, anti-LGI1 και anti-CASPR2, anti-mGluR1/R2, anti-mGluR5, anti-α1-GlyR, anti-DPPX, anti-Tr (DNER), anti-3-alpha-AchR, anti-muscle-AchR, anti-Homer 3, IgLON5, anti-AQP4 και anti MOG [3, 4].

Η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, ωστόσο, ρυθμίζεται αυστηρά μέσω αρκετών συνδεδεμένων και ανασταλτικών σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αναστολή της δράσης των T λεμφοκυττάρων μεσολαβείται κυρίως μέσω της σύνδεσης του immune-checkpoint receptor cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) που εκφράζεται μέσω των ενεργοποιημένων CD4⁺ T βοηθητικών λεμφοκυττάρων, των ρυθμιστικών T κυττάρων και των CD8⁺ κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Οι πρωτεΐνες προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) είναι άλλος ένας υποδοχέας ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που εκφράζεται κατά βάση στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα αλλά και στα B κύτταρα, τα κύτταρα φονείς (NK) και τα μακροφάγα. Μέσω της σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες συνδέτες τους (PD-L1 και PD-L2) που εκφράζονται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων καταστέλλεται η ανοσιακή απόκριση των T λεμφοκυττάρων [3, 4, 8].

Η αναστολή των μορίων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (CTLA-4, PD-1, PD-L1) μέσω ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη και γενικευμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Κλινικά αυτή μεταφράζεται σε βελτιστοποίηση της αντικαρκινικής δράσης και αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών [3, 4]. Πέραν τούτου, η παρατεταμένα ενισχυμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έχει συσχετιστεί επιπλέον με μια σειρά από ανοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (irAEs), μερικές εκ των οποίων αφορούν σε παρανεοπλασματικές νευρολογικές εκδηλώσεις [4].

Τέλος, αν και έχουν αναγνωριστεί διάφορων ειδών ανοσολογικές απαντήσεις που συνδέονται με τη δράση αντισωμάτων, σε ορισμένα ΠΝΣ δεν ανευρίσκεται ο μηχανισμός. Παράδειγμα αποτελούν νευροπάθειες σε ασθενείς με νεοπλάσματα τελικού σταδίου ή σε ασθενείς με πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες και λεμφώματα, χωρίς αναγνωρίσιμες παθολογοανατομικές εκδηλώσεις, όπως φλεγμονώδεις διηθήσεις, εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, αμυλοειδούς ή κρυσφαιρινών [9].

Εικόνα 1. Προτεινόμενος μηχανισμός των ΠΝΣ ως irAEs των ICIs



DC: Dendritic cells-δενδριτικά κύτταρα, TCR: T cell receptor- υποδοχέας των T κυττάρων, MHC: Major histocompatibility complex-σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας, CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen 4, PD-1: Programmed cell death protein 1, PD-L1: programmed cell death 1 ligand 1. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(9):535-48.

2.2. Επιδημιολογία

Η επίπτωση των ΠΝΣ ποικίλλει ανάλογα με το σύνδρομο και τον τύπο της νεοπλασίας. Αρχικά, θεωρούνταν πως επηρεάζουν μόνο το 0,01% των ασθενών με κακοήθεια, όμως έχει φανεί πιο πρόσφατα πως τα ΠΝΣ αφορούν 1 στους 300 ασθενείς [10, 11]. Στο σύνολό τους, συνδέονται συχνότερα με καρκίνους του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών και με αιματολογικές κακοήθειες [12, 13], αλλά συγκεκριμένα ΠΝΣ φαίνεται πως έχουν τις δικές τους ιδιαίτερες συσχετίσεις με συγκεκριμένους τύπους καρκίνων [10]. Το συχνότερο εκ των ΠΝΣ είναι το μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton, που επηρεάζει περίπου το 3,8% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και η μυασθένεια Gravis η οποία εμφανίζεται περίπου στο 15% των ατόμων με θύμωμα [2].

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα – με την εγγενή ποικιλία των νευρωνικών αντιγόνων του – ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ταυτόχρονη εμφάνιση ενός ή

περισσότερων παρανεοπλασματικών συνδρόμων που παρατηρείται σε ποσοστό 9-10% των ασθενών [14]. Στους υπόλοιπους συμπαγείς όγκους, ο επιπολασμός είναι πολύ μικρότερος και κυμαίνεται περίπου σε ποσοστό 1% [15].

2.3. Διάγνωση

Η αρχική νευρολογική αξιολόγηση πιθανών ΠΝΣ αφορά στην εντόπιση της διαταραχής σε μία ή/και περισσότερες ανατομικές περιοχές του νευρικού συστήματος, στον καθορισμό του χρόνου εμφάνισης και της πορείας τους.

Τα σημεία και συμπτώματα ποικίλλουν, όμως όλα χαρακτηρίζονται από τη βαρύτητα της εικόνας με την οποία παρουσιάζονται, την υποξεία εμφάνιση με επακόλουθη κλινική σταθεροποίηση και τη μη αναστρεψιμότητα της νευρολογικής συμμετοχής σε πολλές περιπτώσεις, παρά την αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής αγωγής. Από την άλλη πλευρά, η κλινική πορεία των ΠΝΣ είναι ανεξάρτητη από την πορεία της νεοπλασματικής νόσου και τα περισσότερα από αυτά τα σύνδρομα εμφανίζονται στα αρχικά στάδια του καρκίνου ή ακόμη και πριν τη διάγνωσή του [6, 15].

Η διάγνωση των ΠΝΣ μπορεί να είναι δύσκολη. Παράγοντες κινδύνου που λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση πιθανών ΠΝΣ αφορούν σε ιστορικό κακοήθειας, καπνίσματος, μη νευρολογικών αυτοάνοσων νοσημάτων και έκθεσης σε φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού [16].

Αρχικά απαιτείται ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών. Η διαφορική διάγνωση είναι συνήθως ευρεία καθώς περιλαμβάνει λοιμώξεις, αυτοάνοσα μη παρανεοπλασματικά νοσήματα, νεοπλασματικές νόσους, νευροεκφυλιστικές διαταραχές και τοξικές/μεταβολικές διαταραχές. Οι περισσότερες από τις εναλλακτικές διαγνώσεις είναι συχνότερες από τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα και μερικές εκ των οποίων πλήρως θεραπεύσιμες. Για τον λόγο αυτό, είναι αναγκαία η διάγνωσή τους [16].

Βάσει των ανανεωμένων και ισχυρότων διαγνωστικών κριτηρίων του 2021, έχουν προταθεί τρία επίπεδα διαγνωστικής βεβαιότητας ενός συνδρόμου ως παρανεοπλασματική εκδήλωση (βεβαία, πιθανή και ενδεχόμενη) βάσει συστήματος ταξινόμησης που βασίζεται στην κλινική εικόνα, την παρουσία ή μη νευρωνικών αντισωμάτων και την παρουσία ή μη κακοήθους νεοπλασματος (Πίνακας 4) [16, 17].

2.4. Κλινικοί φαινότυποι

Παρόλο που δεν έχουν περιγραφεί παθογνωμονικοί κλινικοί φαινότυποι παρανεοπλασματικών συνδρόμων, έχουν αναγνωριστεί, βάσει του συστήματος ταξινόμησης, φαινότυποι υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου συσχέτισης με παρανεοπλασματική εκδήλωση.

2.4.1. Φαινότυποι υψηλού κινδύνου

Στους φαινότυπους υψηλού κινδύνου, η παρουσία κακοήθειας πυροδοτεί την εμφάνισή τους και, επομένως, η αναγνώριση του φαινοτύπου θα πρέπει να ακολουθείται από διερεύνηση πιθανού υποκείμενου νεοπλασματος. Στα έως τώρα αναγνωρισμένα κλινικά σύνδρομα υψηλού

κινδύνου περιλαμβάνεται η εγκεφαλομυελίτιδα, η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, το ταχέως εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, ο οψόκλονος-μυόκλονος, η αισθητική νευρωνοπάθεια, η χρόνια γαστρεντερική ψευδοαπόφραξη και το μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton [16].

ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Ο όρος εγκεφαλομυελίτιδα (EM), σύμφωνα με τα προτεινόμενα κριτήρια του 2004, μπορεί να χρησιμοποιείται για ασθενείς με προσβολή του νευρικού συστήματος σε πολλαπλά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένων των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, των περιφερικών ριζών και νεύρων, καθώς και του αυτόνομου νευρικού συστήματος [12]. Ανάλογα με την περιοχή συμμετοχής, η περιγραφή του φαινοτύπου μπορεί να είναι, για παράδειγμα, EM με αισθητική νευρωνοπάθεια ή EM με περιφερική νευροπάθεια. Η παρανεοπλασματική EM σχεδόν πάντα σχετίζεται με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και την ανίχνευση αντισωμάτων anti-Hu ή anti-CV2 [18, 19]. Έχει συσχετιστεί σχεδόν με όλους του τύπους καρκίνων βιβλιογραφικά, ωστόσο, το 75% των περιπτώσεων αφορά σε υποκείμενο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Συχνά δε κατά την εμφάνιση του νευρολογικού συνδρόμου, η υποκείμενη κακοήθεια είναι ακόμη αδιάγνωστη [18, 20, 21].

ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (limbic encephalitis – LE) συνήθως εμφανίζεται με διαταραχή της βραχυπρόθεσμης μνήμης, έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, επιληπτικές κρίσεις και ψυχιατρικές εκδηλώσεις που εξελίσσονται ταχέως εντός διαστήματος μικρότερου από 3 μήνες. Προκύπτει από εκλεκτική προσβολή δομών του μεταιχμιακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου, του υποθαλάμου και της αμυγδαλής [22]. Τυπικά στον απεικονιστικό έλεγχο με τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging - MRI) ανευρίσκονται στις T2 και FLAIR ακολουθίες αυξημένης έντασης σήματος αλλοιώσεις στον κροταφικό λοβό μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα [22]. Έχει συσχετιστεί τόσο με ογκονευρωνικά όσο και με αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας [23]. Τα πιο συχνά ανευρισκόμενα ογκονευρωνικά αντισώματα είναι τα anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 και anti-Ma2 [24, 25]. Κάποια από τα πιο συχνά σχετιζόμενα με LE αντισώματα επιφανείας, όπως τα anti-LG1 (leucine-rich glioma inactivated 1) και τα anti-CASPR2 (connecting-associated protein 2) έχουν συσχετιστεί κυρίως με μη παρανεοπλασματικές μορφές του συνδρόμου [23]. Στις περιπτώσεις, όμως, ασθενών με anti-GABAR και anti-AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor) έχει φανεί πως η εκδήλωση του συνδρόμου αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση υποκείμενης κακοήθειας σε ποσοστό άνω του 50% [26, 27]. Τα πλέον σχετιζόμενα νεοπλάσματα με παρανεοπλασματικές μορφές LE είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του μαστού, των όρχεων, το λέμφωμα Hodgkin και το θύμωμα [23].

ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΟ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το ταχέως εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο (rapidly progressive cerebellar syndrome – RPCS), γνωστό και ως υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, χαρακτηρίζεται από την ταχεία εμφάνιση παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας χωρίς συνοδό παρεγκεφαλιδική ατροφία στα πρώτα του στάδια. Συνήθως, οι ασθενείς αρχικά παρουσιάζουν οξέως ζάλη, ναυτία και εμέτους που εντός ολίγων ημερών εξελίσσεται σε πλήρες αμφοτερόπλευρο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο με επακόλουθο περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων [28, 29]. Έχει συσχετιστεί με όλα σχεδόν τα παρανεοπλασματικά αντισώματα, όμως στις περιπτώσεις των μεμονωμένων παρεγκεφαλιδικών συνδρόμων τυπικά μπορεί να ανιχνεύονται αντισώματα anti-Yo, anti-Tr/DNER και anti-mGluR1 [30-32]. Ένας συνδυασμένος φαινότυπος, παρεγκεφαλιδικής αταξίας με συνοδό εγκεφαλοπάθεια ή/και δυσλειτουργία του στελέχους έχει επίσης συσχετισθεί και με πολλά άλλα αντισώματα, όπως με anti-GABA_b, anti-CASPR2 και anti-GFAP [33]. Οι πιο συχνές υποκείμενες κακοήθειες είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και το λέμφωμα Hodgkin [9].

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΨΟΚΛΟΝΟΥ-ΜΥΟΚΛΟΝΟΥ

Το σύνδρομο του οψόκλονου – μυόκλονου (opsoclonus-myoclonus syndrome – OMS) χαρακτηρίζεται από ακούσιες, υψηλής συχνότητας, διαφόρων κατευθύνσεων σακκαδικές κινήσεις των οφθαλμών με συνοδό μη ρυθμικό μυόκλονο του κορμού, των άκρων και της κεφαλής. Συχνά, συνυπάρχει παρεγκεφαλιδική συμμετοχή με δυσαρθρία και κορμική αταξία και εγκεφαλοπάθεια [34]. Αιτιολογικά έχει αποδοθεί σε παρανεοπλασματικούς, παραλοιμώδεις και ιδιοπαθείς μηχανισμούς [35, 36]. Στα παιδιά, το 50% των περιπτώσεων παρανεοπλασματικού οψόκλονου-μυόκλονου σχετίζεται με νευροβλάστωμα [37, 38]. Στους ενήλικες, στο 20-40% των περιπτώσεων σχετίζεται με υποκείμενη κακοήθεια, η συχνότερη εκ των οποίων φαίνεται να είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Άλλοι τύποι σχετιζόμενης κακοήθειας είναι ο καρκίνος του μαστού, της κύστεως, το κακόηθες μελάνωμα και το αδενοκαρκίνωμα στομάχου [39]. Στις περισσότερες παρανεοπλασματικές περιπτώσεις δεν ανευρίσκονται ογκονευρωνικά ή αντινευρωνικά αντισώματα επιφανείας. Εξαιρέση αποτελεί η ανίχνευση αντισωμάτων anti-Ri σε συνδυασμό με υποκείμενο καρκίνο του μαστού και σπανιότερα άλλους τύπους καρκίνων [34, 40].

ΥΠΟΞΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΩΝΟΠΑΘΕΙΑ

Η υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια (subacute sensory neuropathy – SSN) αναφέρεται στον κλινικό φαινότυπο που προκύπτει από την εκλεκτική προσβολή των νευρώνων των οπισθίων αισθητικών ριζών [41, 42]. Εμφανίζεται κλινικά με ασύμμετρες αισθητικές διαταραχές, αρχικά της εν τω βάθει και εν συνεχεία της επιπολής αισθητικότητας. Τα προεξάρχοντα συμπτώματα αφορούν σε αισθητική αταξία των άνω κυρίως άκρων και υπεραλγησία [43, 44]. Ενίοτε συνυπάρχουν κινητικά συμπτώματα λόγω επιπλέον συμμετοχής των κινητικών ριζών των περιφερικών νεύρων. Το πιο συχνά ανευρισκόμενο και με τη μεγαλύτερη ειδικότητα για το εν λόγω σύνδρομο είναι το αντίσωμα anti-Hu κι ακολούθως τα αντισώματα anti-CV2/CRMP5 και τα αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης [18] [45, 46]. Το 80% των περιπτώσεων με SSN

αφορούν σε ασθενείς με υποκείμενο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ έχει συσχετιστεί επιπλέον με τον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του εντέρου και με λεμφώματα [47].

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΨΕΥΔΟΑΠΟΦΡΑΞΗ

Ο όρος γαστρεντερική ψευδοαπόφραξη αφορά σε διαλείποντα επεισόδια κοιλιακού άλγους, μετεωρισμού, δυσκοιλιότητας και/ή εμέτων, χωρίς στοιχεία μηχανικής απόφραξης [48]. Προκύπτει από τη δυσλειτουργία του μυεντερικού πλέγματος και μπορεί να συνυπάρχει με άλλες διαταραχές του αυτονόμου, αισθητική νευρωνοπάθεια ή εγκεφαλομυελίτιδα. Η ανεύρεση αντισωμάτων anti-Hu, anti-Ri, anti-PCA-1 υποδηλώνει παρανεοπλασματική αιτιολογία [48], ενώ αντισώματα έναντι γαγγλιονικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης είναι πιο συχνά συσχετιζόμενα με μη παρανεοπλασματικές μορφές [49]. Συχνότερα έχει συσχετιστεί με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σπανιότερα με λεμφώματα και καρκίνο των ωοθηκών [48].

ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT EATON

Το μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton χαρακτηρίζεται από προοδευτικά εξελισσόμενη κεντρομελική αδυναμία αρχικά των κάτω άκρων κι εν συνεχεία και των άνω άκρων, των περιφερικών μυών και τελικά των οφθαλμοκινητικών και των προμηκικών μυών. Περίπου το 90% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα διαταραχής τους αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως ξηροστομία, στυτική δυσλειτουργία και δυσκοιλιότητα [50]. Στο 90% περίπου των ασθενών ανιχνεύονται αντισώματα έναντι των προσυναπτικών τασεο-εξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου (VGCC), όμως δεν είναι απαραίτητα για την τελική διάγνωση της νόσου, ενώ ανιχνεύονται τόσο στις παρανεοπλασματικές όσο και στις μη παρανεοπλασματικές μορφές της [51]. Τα αντισώματα SOX1 εν αντιθέσει έχουν συσχετιστεί με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και με παρανεοπλασματικά σύνδρομά του. Ως εκ τούτου, η ανίχνευσή του σε ασθενείς με μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton θέτει την υποψία υποκείμενου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα [52, 53].

2.4.2. Φαινότυποι ενδιάμεσου κινδύνου

Οι κλινικοί φαινότυποι ενδιάμεσου κινδύνου για συσχέτιση με παρανεοπλασματική εκδήλωση είναι νευρολογικές διαταραχές που πιθανώς σχετίζονται με την παρουσία καρκίνου. Η αναγνώριση των συνδρόμων αυτών θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια παρανεοπλασματικής εκδήλωσης, επί μη ανεύρεσης εναλλακτικής αιτιολογίας, και θα πρέπει να διενεργείται διερεύνηση για την ύπαρξη ειδικών νευρωνικών αντισωμάτων [16].

Η διερεύνηση πιθανού παρανεοπλασματικού συνδρόμου σε φαινότυπους ενδιάμεσου κινδύνου συνιστάται όταν η έναρξη είναι ταχέως εξελισσόμενη (<3 μήνες) ή επί ανάδειξης φλεγμονωδών στοιχείων σε ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή στον απεικονιστικό έλεγχο με τομογραφία μαγνητικού συντονισμού [16].

ΜΗ ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Ως πιθανοί φαινότυποι ενδιάμεσου κινδύνου αντιμετωπίζονται οι μη σαφώς καθορισμένες ως μεταιχμιακές εγκεφαλίτιδες με συνοδό ανίχνευση υψηλού τίτλου νευρωνικών αντισωμάτων, όπως αντισώματα έναντι mGluR5 ή GABA_AR [16]. Η εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι του NMDA υποδοχέα αποτελεί έναν ενδιάμεσου κινδύνου φαινότυπο που σχετίζεται σε ποσοστό 35-50% με συνυπάρχον τεράτωμα ωοθήκης σε γυναίκες ηλικίας 18-35 ετών [54] [55], ενώ με κακοήθη νεοπλάσματα (π.χ. μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, λέμφωμα Hodgkin, αδενοκαρκίνο προστάτη κ.ά) σχετίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενής μεγαλύτερης ηλικίας [56].

ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα και σχετίζεται συνήθως με την ανεύρεση των anti-Ma2 αντισωμάτων και με υποκείμενο όγκο των όρχεων ή μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [57]. Κλινικά εμφανίζεται με διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας και προμηκικά συμπτώματα δυσφαγίας και δυσαρθρίας. Μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα όπως υπνηλία και ναρκοληψία, υπερφαγία, υπερθερμία και διαταραχές από το ενδοκρινικό σύστημα, λόγω συνοδού προσβολής του διεγκεφάλου [57].

ΣΥΝΔΡΟΜΟ MORVAN

Το σύνδρομο Morvan χαρακτηρίζεται από υπερδιέγερση των περιφερικών νεύρων και εγκεφαλοπάθεια, με διαταραχές συμπεριφοράς και ύπνου, ψευδαισθήσεις και δυσавтоνομία. Ο συχνότερα συνυπάρχων όγκος με το σύνδρομο Morvan είναι το κακόηθες θύμωμα, ενώ σχεδόν πάντα σχετίζεται με την ανίχνευση αντισωμάτων anti-CASPR2 [58] [59].

ΜΥΕΛΟΠΑΘΕΙΑ

Η μεμονωμένη μυελοπάθεια ως παρανεοπλασματική εκδήλωση εμφανίζεται συνήθως με εκτεταμένες επιμήκειες, συμμετρικές εστίες παθολογικής έντασης σήματος της φαιάς ουσίας ή της λευκής ουσίας στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό. Συνυπάρχουν κυρίως με καρκίνους του μαστού και του πνεύμονα και τα αντισώματα anti-CV2/CRMP5 και έναντι αμφιφυσίνης [60].

STIFF-PERSON SYNDROME

Το σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου (Stiff-person syndrome-SPS) χαρακτηρίζεται από επώδυνους μυϊκούς σπασμούς που εμφανίζονται αυτόματα ή πυροδοτούνται από την άσκηση ή εξωτερικά αισθητικά ερεθίσματα και εμφανίζονται σε συνδυασμό με ακαμψία λόγω της ταυτόχρονης ενεργοποίησης των αγωνιστών και των ανταγωνιστών μυών [61]. Το παρανεοπλασματικής αιτιολογίας SPS σχετίζεται συνήθως με αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης και τον καρκίνο του μαστού. Συγκριτικά με το μη παρανεοπλασματικό σύνδρομο το οποίο σχετίζεται με αντισώματα anti-GAD65, οι ασθενείς με την παρανεοπλασματική μορφή,

σχετιζόμενη με αντισώματα αμφιφυσίνης είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και συχνά έχουν συμμετοχή των μυών του αυχένος και των άνω άκρων [62].

ΠΟΛΥΡΙΖΟΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Οι παρανεοπλασματικές πολυριζονευροπάθειες έχουν τυπικά αξονικό πρότυπο βλάβης στο νευροφυσιολογικό έλεγχο και συχνά συνυπάρχουν με προσβολή του ΚΝΣ. Κλινικά, η παρουσία πόνου, δυσαυτονομίας και η κατανομή ποικίλλουν. Τα πιο συχνά ανευρισκόμενα αντισώματα είναι τα anti- CV2/CRMP5 [45], αμφιφυσίνης [46] και anti- PCA-2 σε έδαφος συνήθως μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ή –στην περίπτωση των αντισωμάτων έναντι αμφιφυσίνης – καρκίνου του μαστού [16].

2.5. Αντισώματα

Έχουν αναγνωριστεί πολλά IgG αντισώματα έναντι νευρωνικών αντιγόνων σε ασθενείς με παρανεοπλασματικά σύνδρομα, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις χωρίς την παρουσία αντισωμάτων [12] [63]. Ο έλεγχος των αντισωμάτων πραγματοποιείται τόσο στον ορό όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Συγκεκριμένα IgG ανιχνεύονται στον ορό (π.χ. LGI1) και άλλα περισσότερο στο ENY (π.χ. NMDAR και GFAP). Μέθοδος εκλογής για τον εντοπισμό τους θεωρείται η ανοσοϊστοχημεία ή ο ανοσοφθορισμός [64].

Βάσει των ανανεωμένων διαγνωστικών κριτηρίων του 2021 τα νευρωνικά αντισώματα κατατάσσονται σε τρεις διακριτές κατηγορίες με βάση το ποσοστό συσχέτισής τους με υποκείμενους τύπους καρκίνων [16].

Η πρώτη αφορά σε αντισώματα που απαντώνται πολύ συχνά (>70%) σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια (Πίνακας 1), τα περισσότερα εκ των οποίων στοχεύουν σε ενδοκυττάρια πυρηνικά (π.χ. Hu, Ma2) ή κυτταροπλασματικά (π.χ. Yo) αντιγόνα. Αν και δεν θεωρούνται άμεσα παθογονικά, αποτελούν καλούς βιοδείκτες των παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Τα εν λόγω αντισώματα αποτελούν την ομάδα αντισωμάτων υψηλού κινδύνου, βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων [16].

Η δεύτερη και ενδιάμεσου κινδύνου κατηγορία (Πίνακας 2, 3) περιλαμβάνει αντισώματα που σχετίζονται με συνύπαρξη υποκείμενης κακοήθειας σε ποσοστό 30-70%, ενώ η τρίτη κατηγορία, χαμηλού κινδύνου, αντισώματα με χαμηλότερο (<30%) ή/και μηδαμινό βαθμό συσχέτισης με κακοήθειες. Αφορούν σε αντισώματα έναντι αντιγόνων κυτταρικής επιφάνειας, όπως είναι η υπομονάδα GluN1 του NMDA υποδοχέα [16].

Σε περιπτώσεις παρανεοπλασματικών νευρολογικών συνδρόμων χωρίς ταυτοποίηση αντισωμάτων, η αιτιολογική συσχέτισή τους με υποκείμενη κακοήθεια δύσκολα στοιχειοθετείται. Οι πιο συχνά σχετιζόμενες με παρανεοπλασματικά σύνδρομα κακοήθειες ανεξάρτητα από την ανεύρεση ή μη αντισωμάτων είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του μαστού, των ωθηκών και τα λεμφώματα [65, 66].

Στην κλινική πράξη, οι ενδεικνυόμενες συσχετίσεις αντισωμάτων με υποκείμενη κακοήθεια έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα, για έναν συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο όπως η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, η παρουσία ενός αντισώματος έναντι ενός άλλου είναι δυνατόν να εγείρει την υπόνοια ύπαρξης υποκείμενης κακοήθειας και να κατευθύνει στην αναζήτησή της. Συγκεκριμένα, ασθενείς με LE και αντισώματα έναντι LGI1

σπάνια έχουν κάποια υποκείμενη κακοήθεια [67], ενώ τουλάχιστον το 50% των ασθενών με GABAbR έχουν SCLC [27], με AMPAR, θύμωμα [26, 68], καρκίνο του πνεύμονα ή του μαστού και οι περισσότεροι (>85%) των ασθενών με αντισώματα Hu έχουν SCLC [18].

Πίνακας 1. Αντισώματα υψηλού κινδύνου

Αντίσωμα	Κλινικός φαινότυπος	Συχνότητα κακοήθειας (%)	Σχετιζόμενες κακοήθειες
Hu (ANNA-1)	SSN LE CIPO	85	SCLC NSCLC νευροενδοκρινείς όγκοι νευροβλάστωμα
CV2/CRMP5	EM SSN	>80	SCLC θύμωμα
SOX1	LEMS +/- RPCS	>90	SCLC
PCA2 (MAP1B)	Αισθητικοκινητική νευροπάθεια EM RPCS	80	SCLC NSCLC καρκίνος μαστού
Amphiphysin	Πολυριζονευροπάθεια EM SSN SPS	80	SCLC καρκίνος μαστού
Ri (ANNA-2)	OMS Στελεχιαία/παρεγκεφαλιδικά σύνδρομα	>70	Καρκίνος μαστού > NSCLC, SCLC
Yo (PCA-1)	RPCS	>90	Καρκίνος ωθηκών Καρκίνος μαστού

Ma2	LE Στελεχιαία εγκεφαλίτιδα Διεγκεφαλίτιδα	>75	Καρκίνος όρχεων NSCLC
Tr (DNER)	RPCS	90	Λέμφωμα Hodgkin
KLHL11	Στελεχιαίο σύνδρομο Παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο	80	Καρκίνος όρχεων

SSN: subacute sensory neuropathy – υποξεία αισθητική νευροπάθεια, LE: limbic encephalitis – μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, CIPO: chronic intestinal pseudo-obstruction – χρόνια γαστρεντερική ψευδοαπόφραξη, EM: encephalomyelitis – εγκεφαλομυελίτιδα, LEMS: Lambert Eaton myasthenic syndrome – μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton, RPCS : rapidly progressive cerebellar syndrome - ταχέως εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, SPS: stiff-person syndrome – σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου, SCLC: small cell lung cancer, NSCLC: non small cell lung cancer

Πίνακας 2. Αντισώματα ενδιάμεσου κινδύνου

Αντίσωμα	Κλινικός φαινότυπος	Συχνότητα κακοήθειας (%)	Σχετιζόμενες κακοήθειες
AMPAR	LE	>50	SCLC Κακόηθες θύμωμα
GABA _β R	LE	>50	SCLC
mGluR5	Εγκεφαλίτιδα	~50	Λέμφωμα Hodgkin
P/Q VGCC	LEMS RPCS	50 (~90% σε RPCS)	SCLC
NMDAR	NMDA εγκεφαλίτιδα	38	Τεράτωμα ωοθήκης
CASPR2	Σύνδρομο Morvan	50	Κακόηθες θύμωμα

LE: limbic encephalitis – μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, LEMS: Lambert Eaton myasthenic syndrome – μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton, RPCS : rapidly progressive cerebellar syndrome - ταχέως εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, SCLC: small cell lung cancer

Πίνακας 3. Αντισώματα χαμηλού κινδύνου

Αντίσωμα	Κλινικός φαινότυπος	Συχνότητα κακοήθειας (%)	Σχετιζόμενες κακοήθειες
mGluR1	Παρεγκεφαλιδική αταξία	30	Κυρίως αιματολογικές κακοήθειες
GABA _A R	Εγκεφαλίτιδα	<30	Κακόηθες θύμωμα
CASPR2	LE Σύνδρομο νευρομυοτονίας / υπερδιέγερσης	<30	Κακόηθες θύμωμα
GFAB	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	~20	Τεράτωμα ωοθήκης Αδενοκαρκίνωμα
GAD65	LE Παρεγκεφαλιδική αταξία SPS	<15	SCLC Νευροενδοκρινείς όγκοι Κακόηθες θύμωμα Νευροενδοκρινείς όγκοι
LGI1	LE	<10	Κακόηθες θύμωμα
DPPX	Εγκεφαλίτιδα με υπερδιέγερση ΚΝΣ και PERM	<10	Κακοήθειες από Β κύτταρα
GlyR	LE PERM	<10	Λέμφωμα Hodgkin Κακόηθες θύμωμα
AQP4	Οπτική νευρομυελίτιδα	<5	Αδενοκαρκινώματα
MOG	Σύνδρομα σχετιζόμενα με anti-MOG	5 περιπτώσεις	Τεράτωμα ωοθηκών

LE: limbic encephalitis – μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, SPS: stiff-person syndrome – σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου, PERM: progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus – προοδευτική εγκεφαλομυελίτιδα με δυσκαμψία και μύοκλονο, SCLC: small cell lung cancer

2.6. Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες

2.6.1. Νευροαπεικόνιση

Κατά τη διερεύνηση με MRI σε περιπτώσεις μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας, τυπικό εύρημα αποτελεί η απεικόνιση αυξημένης έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες με συχνή σκιαγραφική ενίσχυση των έσω κροταφικών λοβών [69].

Σε περιπτώσεις μη μεταιχμιακής παρανεοπλασματικής εγκεφαλίτιδας παρόμοια ευρήματα είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε περιοχές εκτός του μεταιχμιακού συστήματος. Συχνά δε αρχικά αντιμετωπίζονται ως σημεία λοιμώδους διεργασίας ή νεοπλασματικής διήθησης [70]. Χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα προκύπτουν επίσης σε περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλίτιδα με αντισώματα έναντι GABA-R, όπου παρατηρούνται πολλαπλές εστίες στις ακολουθίες FLAIR πολυλοβιακής εντόπισης της λευκής ουσίας και υποφλοιωδώς [71]. Σε πολλές περιπτώσεις, όπως στους περισσότερους ασθενείς με εγκεφαλίτιδα με αντισώματα έναντι NMDA-R, ο έλεγχος αποβαίνει αρνητικός για παθολογικά ευρήματα [72].

Στις περιπτώσεις παρανεοπλασματικής μυελίτιδας, η απεικόνιση με MRI μπορεί να είναι φυσιολογική στο 50%. Χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα αποτελούν υψηλής έντασης σήματος επιμήκεις εκτεταμένες εστίες του νωτιαίου μυελού στις ακολουθίες T2 με συνοδό σκιαγραφική ενίσχυση. Συχνά δε παρατηρείται εκλεκτική προσβολή των ραχιαίων και πλάγιων δεσμών [73, 74]. Στο 30-40% των ασθενών με παρανεοπλασματική μυελονευροπάθεια παρατηρείται κατά τον απεικονιστικό έλεγχο ενίσχυση των νωτιαίων ριζών [73].

Σε ασθενείς με χρόνια κυρίως SSN ο απεικονιστικός έλεγχος του νωτιαίου μυελού είναι πιθανόν να αναδείξει εστίες αυξημένης έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες ή/και ατροφία στην περιοχή των οπίσθιων δεσμών [41, 75].

Τέλος, σε περιπτώσεις μυοπάθειας πιθανά παρανεοπλασματικής αιτιολογίας, ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI χρησιμοποιείται για την εντόπιση προσβεβλημένων μυών προς τη διενέργεια στοχευμένης βιοψίας [76].

2.6.2. Οσφυονωτιαία παρακέντηση

Ο έλεγχος του ENY σε ασθενείς με υποψία ΠΝΣ είναι απαραίτητος για τον αποκλεισμό πιθανών εναλλακτικών διαγνώσεων. Η μηνιγγική/λεπτομηνιγγική διασπορά ελέγχεται μετά από αποκλεισμό ύπαρξης κακοήθων κυττάρων στον κυτταρολογικό έλεγχο του ENY. Σε μεταστατική νόσο οι τιμές γλυκόζης του ENY είναι δυνατό να ανευρεθούν χαμηλές σε αντίθεση με την παρανεοπλασματική νόσο [77]. Υποστηρικτικά ευρήματα φλεγμονώδους ή ανοσομεσολαβούμενης νόσου από τις γενικές παραμέτρους ελέγχου του ENY είναι η πλειοκυττάρωση, η ύπαρξη ολιγοκλωνικών ζωνών και η ενδοθηλική παραγωγή IgG ανοσοσφαιρινών στο ENY [78].

Ο έλεγχος του ENY για αντισώματα είναι απαραίτητος σε περιπτώσεις ασθενών με πιθανολογούμενο παρανεοπλασματικό σύνδρομο. Σε περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας με αντισώματα έναντι του NMDA υποδοχέα, η ανίχνευση των αντισωμάτων στον ENY έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την ανίχνευσή τους στον ορό των ασθενών [79].

2.6.3. Νευροφυσιολογικός έλεγχος

Η διενέργεια νευροφυσιολογικού ελέγχου συχνά χρησιμοποιείται επικουρικά για τον εντοπισμό πιθανών παρανεοπλασματικών συνδρόμων.

Στον ηλεκτροεγκεφαλογραφικό έλεγχο η ανάδειξη βραδέων κυμάτων ή επιληπτόμορφης δραστηριότητας εντοπιζόμενη στους κροταφικούς λοβούς συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας [23].

Σε περιπτώσεις διερεύνησης νευροπάθειας, οι μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση της πιθανής πρωτοπαθούς αξονικής βλάβης από μία πιθανή βλάβη απομυελινωτικής φύσεως. Οι αξονικού τύπου βλάβες προκαλούν σε γενικές γραμμές μείωση του ύψους των σύνθετων μυϊκών και των αισθητικών προκλητών δυναμικών ενώ η μυελινοπάθεια σχετίζεται με μείωση των ταχυτήτων αγωγής και παράταση των τελικών λανθάνοντων χρόνων [80].

Από τον νευροφυσιολογικό έλεγχο της υποξείας αισθητικής νευρονοπάθειας προκύπτει συνήθως ασύμμετρη απουσία ή μείωση του ύψους των αισθητικών προκλητών δυναμικών. Τα ύψη των σύνθετων μυϊκών προκλητών δυναμικών μπορεί να είναι ήπια επηρεασμένα στο 18% των ασθενών [41, 81].

Στον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο (ΗΜΓ) η συνεχής αυτόματη δραστηριότητα κατά την ταυτόχρονη σύσπαση αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών μετά από εξωτερικά ερεθίσματα είναι χαρακτηριστική του Stiff person συνδρόμου [82]. Στη νευρομυοτονία, παρατηρούνται ινιδικά και δεσμιδικά δυναμικά και αυτόματες διπλές, τριπλές ή πολλαπλές ακανόνιστες εκφορτίσεις υψηλής συχνότητας [83].

Ο έλεγχος με επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις (repetitive nerve stimulation – RNS) υψηλής συχνότητας ή μετά από σύντομη μέγιστης έντασης ισομετρική ενεργοποίηση των μυών σε ασθενείς με LEMS αναδεικνύει συνήθως μεγαλύτερη του 100% αύξηση του ύψους των σύνθετων μυϊκών προκλητών δυναμικών [84].

2.7. Διερεύνηση κακοήθειας

Αν και τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα διαγιγνώσκονται συχνότερα στο πλαίσιο μιας γνωστής κακοήθειας, δεν αποκλείεται η εμφάνισή τους προ της εντόπισης της υποκείμενης κακοήθειας. Η πλειονότητα τελικά των υποκείμενων νεοπλασματικών νόσων διαγιγνώσκεται εντός δύο ετών από την έναρξη των νευρολογικών εκδηλώσεων [16].

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την ύπαρξη υποκείμενης κακοήθειας σε ασθενείς με την υποψία ΠΝΣ είναι απαραίτητος και η κατεύθυνσή του θα πρέπει να καθοδηγείται από τον τύπο του κλινικού φαινοτύπου και του ανευρισκόμενου αντισώματος. Για παράδειγμα, σε ασθενή με αντισώματα έναντι KLHL-11 ή Ma2, εγείρεται η υποψία υποκείμενου σεμινώματος των όρχεων [57, 85]. Σε περιπτώσεις ασθενών που κατά τον έλεγχο η υποκείμενη κακοήθεια που τελικά εντοπίζεται είναι άτυπη για τα λοιπά χαρακτηριστικά του, προτείνεται η εντατικοποίηση της διερεύνησης για πιθανή συνύπαρξη διαφορετικού τύπου κακοήθειας [16]. Συνήθως η συνιστώμενη μέθοδος διερεύνησης είναι αρχικά η ολοσωματική απεικόνιση με αξονική τομογραφία (total body-computed tomography) και, επί αρνητικών αποτελεσμάτων,

η μεγαλύτερης ευαισθησίας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με τη χρήση φθοριωμένης γλυκόζης (PET/FDG) [86-88].

Σε γενικές γραμμές, όταν ο αρχικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός συνιστάται η επανάληψή του κάθε 4-6 μήνες για διάστημα 2 ετών σε ασθενείς με κλινικούς φαινότυπους και αντισώματα υψηλού κινδύνου [16]. Η ίδια σύσταση ισχύει για ασθενείς με φαινότυπους υψηλού κινδύνου με αντισώματα ενδιάμεσου κινδύνου που όμως παρουσιάζουν ιδιαίτερα δημογραφικά χαρακτηριστικά που αποτελούν ενδεχομένως παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, μεγαλύτερη ηλικία, κ.ά) [16].

Στις περιπτώσεις ασθενών που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια και σε εκείνους με αντισώματα χαμηλού κινδύνου, θεωρείται πως αρκεί μια ολοκληρωμένη διερεύνηση κατά την αρχική διαγνωστική αξιολόγηση. Οι εν λόγω ασθενείς συνιστάται να υποβληθούν εκ νέου σε διερεύνηση σε περιπτώσεις που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στις χορηγούμενες θεραπείες ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά σύνδρομα [16].

Πίνακας 4. Σκορ διαγνωστικής βεβαιότητας των ΠΝΣ

	Πόντοι
Κλινικοί φαινότυποι	
Υψηλού κινδύνου	3
Ενδιάμεσου κινδύνου	2
Χαμηλού κινδύνου	0
Εργαστηριακά	
Αντισώματα υψηλού κινδύνου (>70%)	3
Αντισώματα ενδιάμεσου κινδύνου (30-70%)	2
Αντισώματα χαμηλού κινδύνου (<30%)	0
Υποκείμενη κακοήθεια	
Υπαρκτή υποκείμενη κακοήθεια, συμβατή με κλινικό φαινότυπο ή αντίσωμα	4
Μη υπαρκτή σε επανέλεγχο εντός 2 ετών	1
Μη υπαρκτή σε επανέλεγχο μετά από 2 έτη	0
Επίπεδο διαγνωστικής βεβαιότητας	
Βεβαία	≥8
Πιθανή	6-7
Ενδεχόμενη	4-5
Μη ΠΝΣ	<4

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Οι διαταραχές των περιφερικών νεύρων είναι συχνές νευρολογικές διαταραχές που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία των περιφερικών κινητικών, αισθητικών ή νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος [89]. Τα αίτια των νευροπαθειών είναι ανομοιογενή και οι κλινικές τους εκδηλώσεις ποικίλες. Μηχανικά πιεστικά φαινόμενα, συστηματικές νόσοι,

φλεγμονώδεις, παρανεοπλασματικές και αυτοάνοσες διαταραχές, κληρονομικές διαταραχές, ισχαιμία, λοιμώξεις και μεταβολικά ή τοξικά αίτια αποτελούν τις κύριες αιτίες νευροπάθειας. Παρά τον μεγάλο αριθμό των πιθανών αιτιών για την ανάπτυξη νευροπάθειας, οι μηχανισμοί προσβολής των περιφερικών νεύρων στις διάφορες υποκείμενες παθολογικές διεργασίες παραμένουν περιορισμένοι. Σε γενικές γραμμές οι κύριοι μηχανισμοί προσβολής των νεύρων αφορούν σε τέσσερις βασικές κατηγορίες: 1) βαλλεριανή εκφύλιση 2) αξονική εκφύλιση – αξονοπάθεια 3) πρωτοπαθής νευρωνική εκφύλιση – νευρωνοπάθεια 4) τμηματική απομυελίνωση – μυελινοπάθεια [89]. Τα συμπτώματα των ασθενών, ο τύπος και το πρότυπο κατανομής των σημείων καθώς και τα ευρήματα από τις μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων παρέχουν πληροφορίες για τις πιθανές υποκείμενες διαταραχές των περιφερικών νεύρων [89]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί των παρανεοπλασματικών νευροπαθειών είναι ποικίλοι τόσο για μεμονωμένους τύπους νευροπάθειας όσο και για τύπους καρκίνων. Αν και οι παρανεοπλασματικές νευροπάθειες είναι αναγνωρισμένες οντότητες από πολλών ετών, μόλις το 1965 περιγράφηκε για πρώτη φορά η υπόθεση του ανοσολογικού τους μηχανισμού, όταν οι Wilkinson και Zeromski δημοσίευσαν αρχικά στοιχεία σχετικά με τη ύπαρξη αντισωμάτων έναντι νευρώνων σε παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια [90]. Η βάση της ανοσολογικής αυτής υπόθεσης έγκειται στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι νευρωνικών αντιγόνων που καθορίζεται από μία αρχική ανοσοαπόκριση έναντι καρκινικών κυττάρων. Τα προτεινόμενα κριτήρια διάγνωσης του 2004 αναφέρονταν σε ογκονευρωνικά αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων τόσο των νευρώνων όσο και των καρκινικών κυττάρων [91]. Πλέον οι μηχανισμοί που προκαλούν παρανεοπλασματικές νευροπάθειες θεωρείται πως δεν αφορούν αποκλειστικά στην παρουσία ογκονευρωνικών αντισωμάτων. Σε περιπτώσεις όπως, για παράδειγμα, τα σύνδρομα υπερδιέγερσης των περιφερικών νεύρων εμπλέκονται αντισώματα έναντι επιφανειακών αντιγόνων των νευρώνων, που προκαλούν άμεσα βλάβη της λειτουργίας αυτών, μέσω της επακόλουθης δυσλειτουργίας των ιοντικών διαύλων [92]. Σπάνια δε γίνεται αναφορά σε περιπτώσεις ασθενών με παρανεοπλασματικές μορφές συνδρόμου οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινοτικής πολυρριζονευροπάθειας μέσω ανοσοεπαγόμενων μηχανισμών. Η ακριβής συσχέτιση μεταξύ της ανοσολογικής απάντησης και του υποκείμενου κατά περίπτωση νεοπλασματος δεν είναι σαφής, αλλά θεωρείται πως αφορούν σε παρόμοιους μηχανισμούς [93].

1. Τύποι Νευροπάθειας

1.1. Υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια

Η υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια είναι η συνηθέστερη μορφή παρανεοπλασματικής νευροπάθειας. Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη και πολυεστιακή κατανομή, οξεία/υποξεία εμφάνιση (< 6 μήνες) στα άνω άκρα και πόνο. Το κυριότερο κλινικό χαρακτηριστικό της είναι το νευροπαθητικό άλγος και η αισθητική αταξία, που οδηγεί τελικά σε σοβαρή αναπηρία. Η νόσος εξελίσσεται ταχέως φτάνοντας σε μία φάση σταθεροποίησης, ενώ συνήθως δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα σημεία βελτίωσης [94].

Συχνά συνυπάρχει με άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα (π.χ. παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, LEMS κ.ά.). Έχει περιγραφεί δε σπάνια σε συνδυασμό με μυοσίτιδα [95].

Παθολογοανατομικά, αφορά σε φλεγμονώδη διεργασία στο επίπεδο των γαγγλίων των οπισθίων ριζών που συχνά συνυπάρχει με εκφύλιση των οπίσθιων δεσμών [96].

Πιο συχνά σχετίζεται με υποκείμενο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, υπάρχουν όμως επιπλέον περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του μαστού, του προστάτη, της μήτρας και λεμφώματα [47].

Στο 80% των περιπτώσεων ανιχνεύονται ογκονευρωνικά αντισώματα anti-Hu [18] και σπανιότερα με anti-CV2/CRMP5 και αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης [46, 97].

Πέραν της παρανεοπλασματικής της φύσεως, η υποξεία αξονική νευρωνοπάθεια έχει παρατηρηθεί και στο πλαίσιο συστηματικών λοιμώξεων, όπως Epstein-Barr Virus (EBV), Human Immunodeficiency Virus (HIV) και Varicella Zoster Virus (VZV), αυτοάνοσων νόσων όπως είναι το σύνδρομο Sjogren και σε τοξική δράση ουσιών όπως η πλατίνα και η πυριδοξίνη στα γάγγλια των οπισθίων ριζών [42, 98].

1.2. Αισθητική νευροπάθεια

Η αμιγώς αισθητική αξονική νευροπάθεια είναι μια κλινική οντότητα της οποίας η παρανεοπλασματική βάση συχνά αμφισβητείται. Χαρακτηρίζεται από αισθητικά ελλείμματα κατανομής γαντιού-κάλτσας και νευροπαθητικό άλγος [99]. Συχνότερα σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. σύνδρομο Sjogren), μεταβολικά και τοξικά αίτια. Η υποξεία ή οξεία έναρξη είναι ενδεχομένως δηλωτικό υποξείας αισθητικής νευρωνοπάθειας, ενώ συχνά κλινικά είναι δύσκολη η διάκρισή τους. Στο πλαίσιο αυτό έχει γίνει προσπάθεια διάκρισης μεταξύ επώδυνων και περισσότερο αταξικών νευροπαθειών ως άλλη μία μέθοδος διαφοροποίησής τους [43].

1.3. Αισθητικοκινητική νευροπάθεια

Η αισθητικοκινητική αξονική νευροπάθεια αποτελεί γενικά την πιο συχνή αλλά ταυτόχρονα αιγματοκή νευροπάθεια ως προς τα ειδικά χαρακτηριστικά και την αιτιολογία της. Αφορά σε ποικίλου βαθμού αισθητικά και κινητικά συμπτώματα χωρίς καθορισμένα ειδικά κλινικά στοιχεία. Ασθενείς με αισθητικοκινητική νευροπάθεια συνήθως δεν παρουσιάζουν σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα.

Η διαφορική διάγνωσή της είναι ευρεία και περιλαμβάνει συνηθέστερα νευροπάθεια από αλκοόλ, τη διαβητική νευροπάθεια και τη χρόνια ιδιοπαθή αξονική πολυνευροπάθεια, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών [100].

Έχει δε παρατηρηθεί ως παρανεοπλασματική εκδήλωση υποκείμενης κακοήθειας, σε συνδυασμό με την ύπαρξη ογκονευρωνικών αντισωμάτων [101, 102]. Συγκεκριμένα, όπως έχει φανεί από σειρά ασθενών με αντισώματα anti-CRMP5, η αισθητικοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια ήταν η δεύτερη συχνότερη μορφή παρανεοπλασματικής εκδήλωσης από το περιφερικό νευρικό σύστημα μετά την επώδυνη ασύμμετρη πολυρριζονευροπάθεια [45]. Οι συχνότερα συσχετιζόμενες υποκείμενες κακοήθειες φάνηκε να είναι ο μικροκυτταρικός

καρκίνος του πνεύμονα και το θύμωμα. Σε περιπτώσεις συνυπάρχοντων αντισωμάτων anti-Hu και anti-CV2/CRMP5, αλλά και σε περιπτώσεις με μεμονωμένα anti-CV2/CRMP5 αντισώματα συχνά παρατηρείται ένα μεικτό πρότυπο αξονικής και απομυελινωτικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας [103]. Παρόμοιο μεικτό πρότυπο παρατηρήθηκε πρόσφατα ως πιθανή παρανεοπλασματική εκδήλωση σε ασθενή με μάζα μεσοθωρακίου και anti CV2/CRMP5 και anti -NF186 αντισώματα [104]. Όπως έχει φανεί από σειρές ασθενών σχετίζεται σπανιότερα με αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης, ANNA-3, AGNA, PCA-2/MAP1B και ITPR1 σε έδαφος μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα και θυμώματος [105-107].

Παρά ταύτα, ως μη κλασική παρανεοπλασματική εκδήλωση, είναι απαραίτητος πρωτίστως ο αποκλεισμός άλλων συχνότερων πιθανών αιτιών προ της διερεύνησης υποκείμενης κακοήθειας. Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας, η περιφερική νευροπάθεια επαγόμενη από χημειοθεραπευτικά μέσα είναι μία από τις πιθανότερες αιτίες κατά τη διαφορική διάγνωση [93].

1.4. Κινητική Νευροπάθεια και Νευρωνοπάθεια

Η αμιγώς κινητική αξονική νευροπάθεια εμφανίζεται ως οξεία ή χρόνια προοδευτική χαλαρή παράλυση. Η διαφορική διάγνωση της οξείας μορφής της περιλαμβάνει την οξεία κινητική αξονική νευροπάθεια (acute motor axonal neuropathy -AMAN), την περιοδική παράλυση, την πολιομυελίτιδα και την αλλαντίαση [108]. Αν και δεν αποτελεί τυπικό ΠΝΣ, έχει συσχετιστεί βιβλιογραφικά με πιθανή παρανεοπλασματική εκδήλωση σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια και αντιγαγγλιοσιδικά αντισώματα [109, 110].

Ο όρος ‘νόσος του κατώτερου κινητικού νευρώνα’ έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την κλινική εικόνα ασθενών με κινητική νευρωνοπάθεια σε περιπτώσεις προσβολής του σώματος του κινητικού νευρώνα στα πρόσθια κέρατα. Κλινικά χαρακτηρίζεται από χρόνια προοδευτική μυϊκή αδυναμία, ατροφίες των κάτω ή/και των άνω άκρων και δεσμιδώσεις [111, 112]. Σχετίζεται με γενετικά κι επίκτητα αίτια και συνηθέστερα αφορά σε νόσους του κινητικού νευρώνα εκφυλιστικής αρχής όπως είναι η πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση και η προοδευτική μυϊκή ατροφία. Ωστόσο, η ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων υποδηλώνει πιθανά εναλλακτικές διαγνώσεις όπως υποκείμενα λοιμώδη νοσήματα (νόσος Lyme, ιός του Δυτικού Νείλου, κ.ά), τοξικά αίτια (τοξικότητα από μόλυβδο), φλεγμονώδεις κινητικές νευροπάθειες (AMAN), πορφυρία και νεοπλασματικά και παρανεοπλασματικά αίτια [113, 114].

Τα κύρια χαρακτηριστικά των παρανεοπλασματικών μορφών της θα μπορούσαν να συνοψιστούν σε: 1) υποξεία εμφάνιση συμπτωμάτων (<2 μήνες), 2) προσβολή του κατώτερου κινητικού νευρώνα με ή χωρίς προσβολή και του ανώτερου, 3) ασύμμετρη προσβολή των άνω κυρίως άκρων, 4) συνοδός παρουσία μη κινητικών νευρολογικών εκδηλώσεων (π.χ. υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια), 5) στοιχεία φλεγμονής από τον έλεγχο του ENY, 6) σταθεροποίηση ή βελτίωση της συμπτωματολογίας μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας και θεραπεία της υποκείμενης κακοήθειας [115, 116]. Η συμμετοχή των προμηκικών μυών έχει φανεί πως είναι σπάνια στις παρανεοπλασματικές μορφές της νόσου [115, 117].

Έχει φανεί πως το 50% των ασθενών σχετίζεται με τη συνύπαρξη των ογκονευρωνικών αντισωμάτων anti Hu, anti-Ri, anti Yo, anti Ma2 και anti CV2 [115]. Πρόσφατα έχουν

περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά νόσου του κινητικού νευρώνα παρανεοπλασματικής αρχής με αντισώματα anti SOX1 και anti GAD65 [117]. Οι συχνότερα ανευρισκόμενες υποκείμενες κακοήθειες αφορούν στους καρκίνους του μαστού, του πνεύμονα και το non-Hodgkin λέμφωμα [113, 116, 118]. Στο 50% των περιπτώσεων η διάγνωση της υποκείμενης κακοήθειας έπεται της έναρξης των συμπτωμάτων προσβολής του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Όπως προκύπτει από σειρές ασθενών με παρανεοπλασματικής αρχής κινητική νευρωνοπάθεια, το 65% παρουσιάζει σταθεροποίηση ή και βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από τη θεραπεία της υποκείμενης κακοήθειας και τη λήψη θεραπείας με κορτικοστεροειδή, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη [113, 115, 117].

Η εν λόγω κλινική οντότητα έχει περιγραφεί σε ασθενείς με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες όπως πολλαπλούν μυέλωμα, σε αιματολογικές υποκείμενες κακοήθειες και ως επακόλουθο τοπικής ακτινοθεραπείας [119, 120].

1.5. Πολλαπλή Μονονευρίτιδα

Η πολλαπλή μονονευρίτιδα χαρακτηρίζεται από την επώδυνη, ασύμμετρη αισθητική και κινητική περιφερική νευροπάθεια που αφορά στην ταυτόχρονη προσβολή τουλάχιστον δύο μεμονωμένων νεύρων. Αιτιολογικά, σχετίζεται συνήθως με τον σακχαρώδη διαβήτη, υποκείμενη αγγειίτιδα σε έδαφος συστηματικών νόσων, όπως τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και με ιογενείς λοιμώξεις (HIV, HCV) [121]. Σπάνιες περιπτώσεις ασύμμετρων νευροπαθειών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με αμυλοείδωση και νόσο Waldenstrom [122]. Σπάνια δε έχει περιγραφεί και στο πλαίσιο παρανεοπλασματικής εκδήλωσης κυρίως σε έδαφος αιματολογικών κακοηθειών [123-125]. Από τους συμπαγείς όγκους, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συνήθης υποκείμενη κακοήθεια [126], ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα [126], καρκίνου του ρινοφάρυγγα και ηπατοκυτταρικού καρκίνου [127]. Στις μορφές αγγειιδικής αιτιολογίας συνήθως συνυπάρχει προσβολή και άλλων ιστών, όπως για παράδειγμα η προσβολή του δέρματος [128] και η ισχαιμία δαχτύλων [129].

1.6. Πολυριζονευροπάθεια

Οι αξονικές αισθητικοκινητικές πολυριζονευροπάθειες αποτελούν σπάνιες διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος που κλινικά ομοιάζουν με τους αξονικούς υπότυπους των φλεγμονωδών πολυριζονευροπαθειών (Guillain-Barré Syndrome-GBS, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy-CIDP). Η κλινική εικόνα αφορά κυρίως σε μυϊκή αδυναμία με συνοδά αισθητικά ελλείμματα δερματομικής κατανομής. Συχνή είναι επίσης η παρουσία νευροπαθητικού άλγους [130]. Οι παρανεοπλασματικές πολυριζονευροπάθειες έχουν τυπικά αξονικό πρότυπο βλάβης και συχνά συνυπάρχουν με προσβολή του ΚΝΣ. Τα πιο συχνά ανευρισκόμενα αντισώματα είναι τα anti- CV2/CRMP5 [45], αμφιφυσίνης [46] ή και συνδυασμός αυτών [46]. Έχει συσχετιστεί με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και τον καρκίνο του μαστού [131]. Σπάνιες περιπτώσεις αποτελούν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη πάρεση φωνητικών χορδών και αυχενοσφυϊκή ριζονευροπάθεια σε έδαφος μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με anti Hu αντισώματα [132]. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία

αξονική αισθητικοκινητική πολυριζονευροπάθεια σε οροαρνητικό ασθενή με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [131].

Κατά τη διαφορική διάγνωση, είναι σημαντικό να αποκλείεται η πιθανότητα λεπτομηνιγγικής καρκινώματωσης που εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με υποκείμενο καρκίνο του μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και μελάνωμα [133]. Σε περιπτώσεις οροαρνητικών ασθενών, ο διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει συστηματικές νόσους όπως λοιμώξεις, αγγειίτιδα και σαρκοείδωση [131].

1.7. Μυελονευροπάθεια

Ο όρος μυελονευροπάθεια χαρακτηρίζει την ταυτόχρονη προσβολή οδών του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων. Τα συνηθέστερα αίτια είναι λοιμώδη/φλεγμονώδη, τοξικά, η έλλειψη B12, βιταμίνης E και χαλκού [134, 135]. Κλινικά, οι παρανεοπλασματικές μυελονευροπάθειες χαρακτηρίζονται από υποξείας και ασύμμετρης εμφάνισης παραισθησίες, μυϊκή αδυναμία, νευροπαθητικό άλγος και αισθητική αταξία. Συχνές δε είναι οι αναφερόμενες ορθοκυστικές διαταραχές [73]. Αποτελεί κλινική οντότητα μη κλασσικής παρανεοπλασματικής εκδήλωσης όπως προκύπτει από σειρές ασθενών με υποκείμενες κακοήθειες και συνύπαρξη ογκονευρωνικών αντισωμάτων. Συνηθέστερες κακοήθειες είναι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα και το αδενοκαρκίνωμα του μαστού. Όπως έχει προκύψει από πρόσφατη αναδρομική μελέτη 32 ασθενών με διάφορων τύπων καρκίνου και υποξεία παρανεοπλασματική μυελονευροπάθεια, συχνότερα ανευρισκόμενα αντισώματα είναι τα anti-Hu, anti-CV2 και έναντι αμφιφυσίνης [73]. Λιγότερο συχνά έχει συσχετιστεί με τα αντισώματα anti Yo, anti PCA2 ή και συνδυασμό αυτών [73]. Σπάνια σχετίζεται με υποκείμενο καρκίνο των όρχεων με αντισώματα anti-Ma2 [136]. Από τον απεικονιστικό έλεγχο με μαγνητικό συντονισμό στο 50% των ασθενών προκύπτει η ανάδειξη επιμηκών ενδομυελικών εστιών υψηλής έντασης σήματος και στο 1/3 περίπου ενίσχυση των ριζών των νεύρων της οσφύϊκής μοίρας [73].

1.8. Αυτόνομη νευροπάθεια

Οι αυτόνομες νευροπάθειες είναι μία σύνθετη ομάδα διαταραχών με ποικίλα συμπτώματα που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, του καρδιαγγειακού, του ουρογεννητικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Εμφανίζονται συνήθως σε συνδυασμό με κινητικές ή αισθητικές νευροπάθειες αλλά και μεμονωμένα. Συγκεκριμένα, περιγράφονται συχνά σε συνδυασμό με κοινές νευροπάθειες όπως η διαβητική νευροπάθεια [137] και οι νευροπάθειες στο πλαίσιο συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Στην αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσων η δυσαυτονομία αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικότερα κλινικά συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μαζί με την αισθητική νευροπάθεια που προκύπτουν από την αμυλοειδική εναπόθεση [138].

Κλινικά, οι αυτόνομες νευροπάθειες εμφανίζονται με συμπτώματα από το ουροποιητικό ή το γαστρεντερικό, όπως εντερική ψευδοαπόφραξη ή στυτική δυσλειτουργία, ανωμαλίες της εφίδρωσης, ορθοστατική υπόταση και υποξεία δυσαυτονομία [139].

Αυτόνομες γαγγλιονοπάθειες έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες περιπτώσεις ως παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις [140] μεμονωμένα και σε συνδυασμό με νευροπάθεια των μικρών ινών [141] και αντισώματα έναντι της α3 υπομονάδας του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Από τα ογκονευρωνικά αντισώματα που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αυτόνομη νευροπάθεια συχνότερα είναι τα anti Hu και anti CV2 [142]. Αξίζει δε να αναφερθεί η συχνή συσχέτιση των αυτόνομων νευροπαθειών με άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως το μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton και το σύνδρομο Morvan.

Κατά τη διάγνωση αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς με γνωστή υποκείμενη κακοήθεια υπό αγωγή, πέραν της πιθανότητας μη κλασσικής παρανεοπλασματικής εκδήλωσης είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα αυτόνομης γαγγλιονοπάθειας σε ασθενείς υπό αγωγή με ICIs [143].

1.9. Σπάνιες Μορφές

1.9.1. Νευροπάθεια Μικρών Ινών

Η νευροπάθεια των μικρών ινών χαρακτηρίζεται κλινικά από παραισθησίες, αλλοδυνία και νευροπαθητικό πόνο και, συχνά, διαταραχές από το αυτόνομο σύστημα. Σχετίζεται συνηθέστερα με υποκείμενο υποθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, κρυοσφαιριναιμία και σπανιότερα με υποκείμενα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως σύνδρομο Sjogren και μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (Monoclonal gammopathy of undetermined significance - MGUS) [144].

Σε γενικές γραμμές, δεν αποτελεί μέρος του φάσματος των κλασικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, προτείνεται πως περίπου στο 3% των περιπτώσεων νευροπάθειας των μικρών ινών σχετίζεται με παρανεοπλασματικά αίτια σε συνδυασμό με ογκονευρωνικά αντισώματα [144]. Βιβλιογραφικά, έχει περιγραφεί σε συνδυασμό με αντισώματα anti CASPR2 σε ασθενείς με σύνδρομο Morvan [145]. Τελικά, αν και έχει παρατηρηθεί σε έδαφος παρανεοπλασματικών συνδρόμων τόσο συμπαγών καρκίνων [146] όσο και αιματολογικών νοσημάτων [147], παραμένει ασαφές εάν η συμμετοχή της νευροπάθειας μικρών ινών αποτελεί αποκλειστική εκδήλωση ή μέρος ενός συνδρόμου γενικής νευροπάθειας.

1.9.2. Ανοσοεπαγόμενη Νευροπάθεια

Οι ανοσοεπαγόμενες πολυνευροπάθειες είναι ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που διαφοροποιούνται βάσει της χρονικής τους πορείας, των τύπων των προσβαλλόμενων νευρικών ινών και πιθανών υποκείμενων διαταραχών. Αφορούν σε οξείες μορφές όπως είναι το σύνδρομο Guillain Barre (GBS) με τους διάφορους υποτύπους του και στις χρόνιες μορφές που αποτελούνται από τη χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP) και την πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια (MMN). Θεωρείται πως προκαλούνται από την ενεργοποίηση μηχανισμών αυτοανοσίας έναντι πρωτεϊνών που βρίσκονται στους κόμβους του Ranvier ή σε συστατικά της μυελίνης των περιφερικών νεύρων [148].

Αιτιολογικά, οι οξείες κυρίως μορφές τους έχουν συσχετιστεί με την ανοσολογική απόκριση σε προηγούμενες λοιμώξεις, όπως λοίμωξη από *Campylobacter jejuni*, EBV κ.ά, που έχουν ως αποτέλεσμα τη διασταυρούμενη αντίδραση με συστατικά των περιφερικών νεύρων μέσω της μοριακής μίμησης. Έχει φανεί επιπλέον πως η εμφάνισή τους μπορεί να πυροδοτηθεί ύστερα από ανοσοποίηση, χειρουργικές επεμβάσεις και μεταμόσχευση μυελού των οστών. [148]. Διάφοροι τύποι κυρίως χρόνιων ανοσοεπαγόμενων νευροπαθειών έχουν συνδεθεί με αιματολογικές νόσους, όπως παραπρωτεϊναιμίες, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, πολλαπλούν μυέλωμα, πρωτοπαθή αμυλοείδωση και μικτή κρυοσφαιριναιμία [149]. Τα τελευταία χρόνια, έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με ανοσοθεραπείες και ιδιαίτερα ύστερα από θεραπεία με ICI [150, 151].

Ως κλινικές οντότητες, πρακτικά δεν υποδηλώνουν την ύπαρξη υποκείμενης κακοήθειας αν και, από αυτές, το GBS, CIDP και, σπανιότερα, η MMN, έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο παρανεοπλασματικής εκδήλωσης.

Από το σύνολο των κακοηθειών η εμφάνιση GBS και CIDP φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με υποκείμενες αιματολογικές νόσους και συνηθέστερα με λέμφωμα non Hodgkin [152, 153]. Βιβλιογραφικά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις CIDP σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια συμπαγών οργάνων, όπως αδenoκαρκίνωμα παγκρέατος, εντέρου και χολαγγειοκαρκίνωμα ήπατος [151]. Επίσης, ως παρανεοπλασματικό φαινόμενο σε ασθενείς με λέμφωμα non Hodgkin έχει περιγραφεί και η εμφάνιση MMN, όμως αποτελεί εξαιρετικά σπάνια εκδήλωση [154].

Σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια, η εμφάνιση των εν λόγω νευροπαθειών θα μπορούσε να θεωρηθεί παρανεοπλασματική εκδήλωση εφόσον κατά τη διερεύνηση ανευρεθεί επιπλέον κάποιο από τα αντισώματα υψηλού κινδύνου [16].

1.9.2. Σύνδρομο Υπερδιέγερσης

Τα σύνδρομα υπερδιέγερσης των περιφερικών νεύρων είναι μια κατηγορία διαταραχών που χαρακτηρίζονται από κράμπες, μυϊκές συσπάσεις – μυοκυμίες και δυσκαμψία με χαρακτηριστικά ευρήματα ακούσιας αυτόματης δραστηριότητας στον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο [155]. Η ορολογία, η κλινική φαινομενολογία και τα νευροφυσιολογικά ευρήματα των εν λόγω διαταραχών συχνά αλληλεπικαλύπτονται και, παρά την παρουσία αρκετών διακριτών κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών χαρακτηριστικών, παρατηρείται συχνά επικάλυψη των συνδρόμων Morvan, Isaac και του συνδρόμου κραμπών – δεσμιδώσεων [92].

Οι επίκτητες μορφές των συνδρόμων θεωρούνται ανοσοεπαγόμενες και έχουν περιγραφεί στο πλαίσιο υποκείμενων κακοηθειών (π.χ. μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, θυμώματος ή λεμφώματος Hodgkin) ως παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις. Τα πιο συχνά ανευρισκόμενα αντισώματα είναι τα αντισώματα έναντι ταυρο-εξαρτώμενων διαύλων καλίου (VGKC), anti CASPR2 και anti LGI1 [92]. Στο σύνδρομο Morvan, που αποτελεί μέρος του φάσματος των συνδρόμων υπερδιέγερσης, συχνά παρατηρείται η παρουσία νευροπαθητικού άλγους και δυσσαυτονομία, όπως και συμπτώματα από τη διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (διαταραχές μνήμης, παραισθήσεις, ευερεθιστότητα κ.ά) [58, 156].

Για την τελική διάγνωση των συνδρόμων υπερδιέγερσης απαιτείται να τεθεί αρχικά ισχυρή κλινική υποψία, εφόσον η μυϊκή δυσκαμψία και οι μυϊκές συσπάσεις αποτελούν μη ειδικά

συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται και με διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα, μυοπαθητικές διαταραχές και το σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου (Stiff person syndrome) [156].

1.9.3. Εστιακές Νευρικές Βλάβες

Οι άξονες των περιφερικών νευρών προσβάλλονται συνήθως εστιακά από τραυματισμούς, συμπίεση/εγκλωβισμό και ισχαιμία. Τα εστιακά παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα του περιφερικού νευρικού συστήματος είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως δεν περιλαμβάνονται στις ταξινομήσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων, λόγω περιγραφής μόνο μεμονωμένων κλινικών περιπτώσεων. Οι εστιακές εκδηλώσεις αφορούν σε προσβολή κρανιακών νευρών, πλεγματοπάθειες, μονονευροπάθειες [157] καθώς και μυϊκή συμμετοχή.

1.9.4. Κρανιακές Νευροπάθειες

Έχουν υπάρξει πολυάριθμες αναφορές σε προσβολή κρανιακών νευρών ως παρανεοπλασματικό φαινόμενο. Από το σύνολο των κρανιακών νευρών, φαίνεται πως συνηθέστερα επηρεάζονται το οπτικό, το τρίδυμο και το αιθουσαίο.

Η παρανεοπλασματικής αρχής οπτική νευροπάθεια αποτελεί σπάνια εκδήλωση που εκδηλώνεται συνήθως ως υποξεία αμφοτερόπλευρη ανώδυνη μείωση της οπτικής οξύτητας. Προ της επιβεβαίωσης της διάγνωσής της, είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός εναλλακτικών διαταραχών του οπτικού νεύρου, όπως είναι η οπτική νευρίτιδα, η πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια και η οπτική νευροπάθεια από τοξικά ή διατροφικά αίτια. Έχει περιγραφεί σε ασθενείς με αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης, anti Ma2, anti Yo, anti CV2 και διάφορους τύπους καρκίνων, όπως καρκίνο των όρχεων, του θυρεοειδούς και του πνεύμονα [158, 159] [160] [19]. Έκτος από μεμονωμένες βλάβες του οπτικού νεύρου [159, 161]. ή και σε συνδυασμό με προσβολή του νωτιαίου μυελού [162], υπάρχουν αναφορές για παρανεοπλασματικές οφθαλμικές παθήσεις, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια σχετιζόμενη με καρκίνο [163], αμφιβληστροειδοπάθεια σχετιζόμενη με μελάνωμα [164], η επίκτητη νυκτερινή τύφλωση [165] και φωτοφοβία [166].

Η προσβολή των οφθαλμοκινητικών νευρών σπάνια περιγράφεται ως παρανεοπλασματική εκδήλωση. Συνήθως, αφορά σε τοπικά παρανεοπλασματικά αίτια, όπως είναι η οφθαλμική μυοσίτιδα [167]. Επίσης, έχει περιγραφεί η εξωφθάλμια προσβολή των μυών από τοπική διήθηση στην περιοχή του βλεφάρου, στην αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσεων που μπορεί να εμφανιστεί με βλεφαρόπτωση μιμούμενη πάρεση του κοινού κινητικού νεύρου [168].

Το τρίδυμο νεύρο μπορεί να προσβληθεί σε έδαφος συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων, ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παρανεοπλασματικής αιτιολογίας [169, 170]. Κλινικά, εμφανίζεται με αισθητική νευροπάθεια του τριδύμου, με αισθητικά ελλείμματα στην περιοχή της άνω ('numb cheek') [171] ή της κάτω γνάθου ('numb chin') [172]. Έχει φανεί πως η εμμένουσα νευραλγία κατανομής του τριδύμου νεύρου μπορεί πέραν των άλλων να οφείλεται σε παρανεοπλασματική εκδήλωση σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια και anti Hu [173, 174].

Η προσβολή του αιθουσαίου νεύρου κλινικά χαρακτηρίζεται από διαταραχές της ισορροπίας, ίλιγγο και εμέτους. Έχει σπάνια περιγραφεί ως παρανεοπλασματικό φαινόμενο μεμονωμένων κλινικών περιπτώσεων [175].

Βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί, επιπλέον, περιπτώσεις προσβολής πολλαπλών κρανιακών συζυγιών με πιθανό υποκείμενο παρανεοπλασματικό μηχανισμό, ενίοτε με ανεύρεση anti Hu, σε ασθενείς με κακοήθειες όπως καρκίνο του μαστού και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [176, 177].

1.9.5. Πλεγματοπάθειες

Οι βραχιόνιες και οσφυοϊερές πλεγματοπάθειες ως κλινικές οντότητες είναι σπάνιες και διαγιγνώσκονται δύσκολα. Αιτιολογικά έχουν συνδεθεί με κακώσεις/δομικές βλάβες, φλεγμονώδεις διεργασίες, νεοπλασματική διήθηση και μετακτινικές επιπλοκές. Κλινικά, εμφανίζονται με ασύμμετρο άλγος και αδυναμία ενός ή και περισσότερων άκρων που κλινικά δε διακρίνεται από άλλες πιο κοινές μορφές ριζο/πλεγματοπάθειας, όπως η διαβητική αμυοτροφία. Το οσφυοϊερό πλέγμα προσβάλλεται συχνότερα από το βραχιόνιο [178]. Έχουν περιγραφεί βιβλιογραφικά μεμονωμένες περιπτώσεις παρανεοπλασματικής εκδήλωσης, όπως η αμφοτερόπλευρη πάρεση του φρενικού νεύρου σε έδαφος προσβολής του βραχιόνιου πλέγματος [179-181]. Αν και υπάρχουν αναφορές που υποδηλώνουν την παρανεοπλασματικής φύσεως φλεγμονώδη προσβολή των πλεγμάτων, τα έως τώρα στοιχεία βασίζονται σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών [182].

1.9.6. Μονονευροπάθειες

Οι μεμονωμένες μονονευροπάθειες χαρακτηρίζονται από αδυναμία, πόνο ή υπαισθησία στην κατανομή του εκάστοτε προσβεβλημένου νεύρου. Η αμιγώς κινητική μονονευροπάθεια εκδηλώνεται με ανώδυνη αδυναμία και η αμιγώς αισθητική με διαταραχές της αισθητικότητας χωρίς συνοδό αδυναμία.

Η συνηθέστερη αιτία οξείας μονονευροπάθειας είναι η τραυματική προσβολή του νεύρου, όπως παρατηρείται στο σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα με προσβολή του μέσου νεύρου μέσω πιεστικών φαινομένων. Σε ασθενείς με γνωστή πλασματοκυτταρική δυσκρασία, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα αποτελεί σημείο ενδεικτικό αμυλοείδωσης. Οι μεμονωμένες μονονευροπάθειες γενικά δεν θεωρούνται όμως εκδηλώσεις παρανεοπλασματικού νευρολογικού συνδρόμου, αν και βιβλιογραφικά έχουν προταθεί περιστατικά προσβολής του ωλενίου [183] και του περονιαίου νεύρου [184] στα πλαίσια πιθανής παρανεοπλασματικής εκδήλωσης.

2. Διαφορική διάγνωση

Σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια η εμφάνιση συμπτωματολογίας συμβατής με διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος δεν αφορά πάντα σε παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις.

2.1. Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και παραπρωτεϊναιμία

Οι νευροπάθειες σε έδαφος πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών ή παραπρωτεϊναιμίας συνήθως δεν ταξινομούνται στις παρανεοπλασματικές νευροπάθειες. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην ανομοιογένεια των εκδηλώσεων μεταξύ των διαφόρων τύπων παραπρωτεϊναιμίας. Παρόλα αυτά, αρκετοί τύποι νευροπαθειών εμφανίζονται σε έδαφος αιματολογικών νόσων ως έμμεση προσβολή κι όχι άμεσα νεοπλασματική εκδήλωση.

Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός των παραπρωτεϊναιμικών νευροπαθειών φαίνεται να οφείλεται στην αλληλεπίδραση αντισωμάτων με αντιγόνα των περιφερικών νεύρων ή στην εναπόθεση ανοσοσφαιρινών ή αμυλοειδούς [185]. Χαρακτηρίζονται συνήθως από διακριτούς νευροπαθητικούς φαινοτύπους με τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά.

Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (monoclonal gammopathy of undetermined significance -MGUS), αν και καλοήθης κατάσταση, ενέχει τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Παρά την καλοήθη φύση της, η MGUS είναι πιθανόν να σχετίζεται με δυσλειτουργία οργάνων, όπως και του περιφερικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μονοκλωνικής γαμμαπάθειας νευρολογικής σημασίας (monoclonal gammopathy of neurological significance) [186, 187]. Η παθογένεση θεωρείται πως αφορά σε άμεση επίδραση των παραπρωτεϊνών στο περιφερικό νεύρο με αποτέλεσμα την απομυελίνωση [188]. Η μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη είναι πιο συχνά συσχετιζόμενη με διαταραχές από το περιφερικό νευρικό σύστημα [189].

Οι νευροπάθειες σε έδαφος MGUS συνήθως είναι αισθητικοκινητικές αξονικές ή απομυελινωτικές. Οι IgG και IgA σχετίζονται με κατά βάση αξονικού τύπου αισθητικές ή αισθητικοκινητικές νευροπάθειες. Εμφανίζονται αρχικά με περιφερικά αισθητικά ελλείμματα από τα κάτω άκρα και επιπλέον μυϊκή αδυναμία μεταγενέστερα. Η εξέλιξη τους είναι συνήθως αργή και συχνά δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση [190]. Οι νευροπάθεια σε έδαφος IgM MGUS σχετίζεται συνήθως με απομυελινωτικού τύπου προσβολή. Εμφανίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική αισθητικοκινητική νευροπάθεια με υφέσεις και εξάρσεις. Κλινικά παρατηρούνται κυρίως αισθητικά συμμετρικά συμπτώματα με μηκοεξαρτώμενο πρότυπο και αργή εξέλιξη [191]. Το κλινικό αυτό σύνδρομο αναφέρεται ως περιφερική επίκτητη απομυελινωτική συμμετρική νευροπάθεια με μονοκλωνική γαμμαπάθεια (DADS-M) [192]. Στο 50% περίπου των ασθενών με DADS-M είναι πιθανόν να ανευρίσκονται υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων anti MAG [193]. Η anti MAG νευροπάθεια συνήθως εξελίσσεται αργά και εμφανίζεται με περιφερική αισθητική αταξία, ήπια μυϊκή αδυναμία και τρόμο [194].

Το σύνδρομο χρόνιας αταξικής νευροπάθειας με οφθαλμοπληγία, πρωτεΐνη M, ψυχοσυγκολλητίνες και δισιαλοσυλικά αντισώματα (CANOMAD – chronic ataxic neuropathy with ophthalmoplegia, M-protein, cold agglutinins and Disialosyl antibodies) είναι ένας σπάνιος φαινότυπος που σχετίζεται με IgM MGUS. Οι ασθενείς έχουν αντισώματα IgM που αλληλεπιδρούν με επιτόπους των γαγγλιοσιδίων GD1b, GD3, GT1b και GQ1b [195]. Εκδηλώνεται με οφθαλμοπληγία, αρεφλεξία και αταξία, λόγω της οποίας οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα παρά τη διατήρηση καλής μυϊκής ισχύος [195, 196].

Το σύνδρομο POEMS (polyneuropathy-organomegaly-endocrinopathy-edema-M protein-skin chromatics) είναι μια σπάνια οντότητα που θεωρείται από πολλούς παρανεοπλασματική εκδήλωση [197]. Η νευροπάθεια είναι από τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Εκδηλώνεται συχνά ως βαρύτερη νευροπάθεια με επακόλουθη τετραπάρηση και πολυοργανική συμμετοχή. Οι ασθενείς τυπικά εμφανίζουν υποξεία περιφερική, συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια με συνοδό αλλοδυνία και υπερπάθεια [198, 199]. Συχνά μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ νευροπάθειας στο πλαίσιο POEMS και χρόνιας απομυελινωτικής πολυρριζονευροπάθειας και για τον λόγο αυτό έχουν προταθεί νευροφυσιολογικά κριτήρια διάγνωσης [200]. Κλινικά η εικόνα που ομοιάζει με χρόνια απομυελινωτική πολυρριζονευροπάθεια με επιπλέον παρουσία πόνου μπορεί να αποτελεί στοιχείο που θέτει την υπόνοια συνδρόμου POEMS. Περίπου στα 2/3 των ασθενών ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα [201].

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί κοινή εκδήλωση σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom με το 25% των περιπτώσεων να εμφανίζονται κατά τη διάγνωση. Εμφανίζεται κυρίως ως περιφερική, συμμετρική και βραδέως εξελισσόμενη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια ιδίως των κάτω άκρων. Οι πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζουν αισθητικά ελλείμματα και δυσχέρεια βάδισης [202-204]. Στο 50% σχεδόν των ασθενών ανευρίσκονται αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης σχετιζόμενης με τη μυελίνη (myelin associated glycoprotein – MAG) [202].

Η κρυσφαιριναιμική νευροπάθεια οφείλεται σε αγγειίτιδα μικρών αγγείων λόγω εναπόθεσης κρυσφαιρίνης κατά την έκθεση σε περιβάλλοντα με χαμηλές θερμοκρασίες [205]. Τυπικά εμφανίζεται ως επώδυνη αισθητική –και σπανιότατα κινητική– νευροπάθεια [205, 206].

Η πρωτοπαθής αμυλοείδωση με ελαφρές αλύσους (AL) συνυπάρχει στο 10% των περιπτώσεων με πολλαπλόν μυέλωμα και έως και το 35% των ασθενών εμφανίζει νευροπάθεια [207]. Το τυπικό πρότυπο αμυλοειδικής νευροπάθειας αφορά σε αργής εξέλιξης επώδυνη, συμμετρική, μηκοξαρτώμενη πολυνευροπάθεια κυρίως των κάτω άκρων. Με την πάροδο του χρόνου, προσβάλλονται τόσο οι κινητικές όσο και οι μικρές και μεγάλες αισθητικές ίνες [208]. Η νευροπάθεια του αυτονόμου είναι μια σχετικά σοβαρή επιπλοκή που εμφανίζεται με γαστροπάρεση, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ακράτεια και σοβαρή ορθοστατική υπόταση [209]. Συχνό επίσης είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα [209]. Η μακρογλωσσία, η περιοφθαλμική πορφύρα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η ορθοστατική υπόταση αποτελούν τυπικά, όμως όχι ειδικά, κλινικά σημεία [138].

2.2. Νευροπάθεια από χημειοθεραπευτικά μέσα

Η νευροπάθεια επαγόμενη από χημειοθεραπευτικά μέσα (Cancer-induced peripheral neuropathy – CIPN) είναι η συχνότερη εκδήλωση νευροτοξικότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Θεωρείται γενικά δόσοεξαρτώμενη κι επηρεάζεται από τους διαφορετικούς τύπους αγωγής, τους συνδυασμούς αυτών, όπως κι από την οδό χορήγησής τους 9 (Πίνακας 5) [210]. Πέραν αυτών, η τελική εμφάνιση διακυμαίνεται ανάλογα με τη συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων, όπως ΣΔ, την προηγούμενη κατανάλωση αλκοόλ του ασθενούς ή προϋπάρχουσες νευροπάθειες όπως, επίσης, σχετίζεται και με γενετικούς παράγοντες και την προχωρημένη ηλικία έναρξης της αγωγής [211].

Από τους ασθενείς που λαμβάνουν κλασικά χημειοθεραπευτικά μέσα, περίπου το 50-90% εμφανίζουν συμπτώματα CIPN και 30-40% διατρέχουν υψηλό κίνδυνο χρονιότητας της νευροπάθειας [212]. Πέραν της επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών, φαίνεται πως η εμφάνιση CIPN μπορεί να οδηγήσει τελικά σε τροποποίηση ή διακοπή της θεραπείας έχοντας ως επακόλουθο τη δυσμενέστερη πρόγνωση της νόσου. Συχνά δε, ακόμη και μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, η συμπτωματολογία μπορεί να εμμένει περίπου στο 50% των ασθενών επηρεάζοντας συνολικά την ποιότητα ζωής τους [213]. Η τροποποίηση της θεραπείας λόγω εμφάνισης νευροπάθειας αφορά στο 10-65% των ασθενών, ενώ περίπου το ένα τρίτο του συνόλου των ασθενών τελικά οδηγείται σε διακοπή της [214].

Έχει φανεί πως ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες προκαλούν τόσο οξεία όσο και χρόνια μορφή νευροπάθειας. Για παράδειγμα, οξείας μορφής περιφερική νευροπάθεια που προκαλείται από οξαλιπλατίνη υποστρέφει πλήρως μετά το πέρας μίας εβδομάδος ενώ η χρόνια μορφή αυτής εμμένει έως και ένα έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας [215].

Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός της CIPN θεωρείται πολυπαραγοντικός. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ασκούν νευροτοξικές επιδράσεις στη μυελίνη (μυελινοπάθεια), στα αισθητικά γάγγλια των οπισθίων ριζών (νευρωνοπάθεια) και στους άξονες των νευρών (αξονοπάθεια), όπως επίσης και στους ιοντικούς διαύλους, τους μικροσωληνίσκους, τα μιτοχόνδρια και τα τριχοειδή [216, 217].

Η CIPN είναι κυρίως αισθητικού τύπου νευροπάθεια που μπορεί να συνοδεύεται από κινητικές διαταραχές και διαταραχές του αυτόνομου συστήματος. Παρουσιάζεται με θετικά αισθητικά συμπτώματα όπως υπεραλγησία, αλλοδυνία, δυσαισθησίες και παραισθησίες και αρνητικά αισθητικά συμπτώματα όπως υπαισθησία και διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας [216]. Οι μακρύτεροι περιφερικοί άξονες είναι οι πιο επιρρεπείς στις τοξικές επιδράσεις των φαρμάκων και συνήθως τα αισθητικά συμπτώματα εμφανίζονται αρχικά στα κάτω άκρα και ακολούθως στα άνω άκρα. Τυπικά, οι ασθενείς εμφανίζουν συμμετρικά αισθητικά ελλείμματα κατανομής αρχικά ‘‘γαντιού – κάλτσας’’, αλγείνα συμπτώματα και πολλές φορές αισθητική αταξία με επακόλουθη μειωμένη επιδεξιότητα [217]. Ύστερα από αγωγή με πακλιταξέλη, επίσης, έχει παρατηρηθεί η εμφάνιση συνδρόμου οξέος άλγους [218]. Κινητική νευροπάθεια παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς υπό αγωγή με πακλιταξέλη και βινκριστίνη. Παρουσιάζεται με αδυναμία των άνω και κάτω άκρων. Σε περιπτώσεις έκθεσης σε αλκαλοειδή vinca κυρίως είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση και ουρογεννητικές διαταραχές [219].

Πίνακας 5. Προφίλ νευροτοξικότητας χημειοθεραπευτικών παραγόντων

ΧΜΘ ουσία	Κατηγορία ΧΜΘ	Αύξηση κινδύνου νευροτοξικότητας	Συμπτώματα
Σισπλατίνη	Πλατίνα	>300-350 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίως αισθητική νευροπάθεια • επώδυνη παραισθησία • αισθητική αταξία
Οξαλιπλατίνη	Πλατίνα	>550 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Οξεία/χρόνια αισθητική νευροπάθεια

			<ul style="list-style-type: none"> • κράμπες • δεσμιδώσεις • διαταραχή αίσθησης θερμού/ψυχρού
Πακλιταξέλη Δοσιταξέλη	Ταξάνες	>250-300 mg/m ² >100 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Κυρίως αισθητική νευροπάθεια • επώδυνη παραισθησία • αισθητική αταξία • σε υψηλές δόσεις, μυαλγία/μυοπάθεια
Βινκριστίνη	Αλκαλοειδή Vinca	>2-6 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Αισθητική νευροπάθεια • Υπαισθησία, αίσθημα νυγμού • Κράμπες • Ήπια περιφερική αδυναμία • Αυτόνομη νευροπάθεια
Θαλιδομίδη	Ανοσορρυθμιστικός/ αντιαγγειογενετικός παράγοντας	>20g	<ul style="list-style-type: none"> • Αισθητική νευροπάθεια • Κράμπες • Ήπια περιφερική αδυναμία
Βορτεζομίμη	Αναστολέας πρωτεοσωματίου	>16-26 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Επώδυνη νευροπάθεια μικρών ινών • Αισθητική αταξία • Αυτόνομη νευροπάθεια

2.3. Νευροπάθεια από θεραπεία με CAR T cells

Η θεραπεία με T-κύτταρα με χημεικούς υποδοχείς βασίζεται στη λειτουργία ενός τύπου T-κυττάρων που έχουν δημιουργηθεί ώστε να φέρουν ειδικούς υποδοχείς (CAR) που αναγνωρίζουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες των καρκινικών κυττάρων επιτρέποντας την καταστροφή τους. Αποτελούν βασική θεραπεία σε υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές μορφές αιματολογικών κακοηθειών [220].

Έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση οξείας νευροτοξικότητας και επακόλουθα νευρολογικά ελλείμματα μετρίου και σοβαρής βαρύτητας σε ποσοστό 20-30% των ασθενών σε μέσο χρόνο εμφάνισης 5-6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής [221-223]. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις σχετίζονται με το σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - ICANS) και κλινικά

χαρακτηρίζονται από στερεοτυπικά εξελισσόμενη εγκεφαλοπάθεια [224]. Το ICANS μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αμφι-ειδικά (bispecifics) αντισώματα [225], ωστόσο, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ICANS μετά από θεραπεία με b-cell maturation antigen (BCMA) [226]. Δεν υπάρχουν έως τώρα επαρκή δεδομένα που αφορούν σε πιθανές μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο, έχει περιγραφεί μία περίπτωση περιφερικής νευροπάθειας ως όψιμη επιπλοκή [227].

2.4. Νευροπάθεια από αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune checkpoint inhibitors – ICIs) είναι μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν σε συγκεκριμένα μόρια ενεργοποιημένων κυττάρων του ανοσοποιητικού, ο ρόλος των οποίων είναι να διατηρούν σταθερή την αυτοανοχή του οργανισμού και να αποτρέπουν την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Μέσω της δράσης τους, παρατείνεται η ανοσολογική απάντηση που μεσολαβείται από T κύτταρα ενισχύοντας έτσι την αντικαρκινική ανοσία. Στους εν λόγω στόχους περιλαμβάνονται οι προγραμματισμένοι υποδοχείς κυτταρικού θανάτου – 1 (PD-1: pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab), θραύσματα αυτών (atezolizumab, avelumab, durvalumab) και αντιγόνα T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων – 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 – (CTLA-4) (ipilimumab) [3].

Έχει φανεί πως οι ICIs λόγω της ενίσχυσης της δράσης των T κυττάρων μπορεί να προκαλέσουν διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής με επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (immune related adverse events - irAEs) [228, 229]. Στην περίπτωση των ΠΝΣ, αν και ο παθογενετικός μηχανισμός των irAEs δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, έχει φανεί πως βασίζεται σε μηχανισμούς μοριακής μίμησης και τροποποίησης της χυμικής ανοσίας [3]. Τα irAEs από το νευρολογικό σύστημα εκτιμάται πως εμφανίζονται σε μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών. Η συνολική τους επίπτωση εκτιμάται πως αφορά σε 3.8% των ασθενών υπό αγωγή με αντισώματα έναντι του CTLA-4, 6.1% σε θεραπεία έναντι PD-1 και 12% σε συνδυασμούς αυτών [3, 230, 231]. Αφορούν σε επιπλοκές σχετιζόμενες δυνητικά με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα κι ως εκ τούτου απαιτούν έγκαιρη διάγνωση (Πίνακας 6) [232].

Η αναγνώριση των ΠΝΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία με ICIs είναι δύσκολη δεδομένης της σπανιότητάς τους και της ευρύτητας των διαφορικών διαγνώσεων. Από τις σημαντικές συνηθέστερες εναλλακτικές αιτίες είναι οι λοιμώξεις, οι μεταβολικές διαταραχές, η εξέλιξη της νεοπλασματικής νόσου ή επιπλοκές που οφείλονται σε άλλες θεραπευτικές μεθόδους (π.χ. νευροπάθεια από χημειοθεραπευτικά μέσα) [3].

Η εμφάνιση νέων οξέων ή υποξέων νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη θεραπείας με ICIs θα πρέπει να εγείρει την υποψία νευρολογικού irAE [3]. Σε γενικές γραμμές ο έλεγχος αντισωμάτων συνιστάται σε ασθενείς με συμπτωματολογία συμβατή με ΠΝΣ υψηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου και ασθενείς με τρέχον ή προϋπάρχον ΠΝΣ. Οι έως τώρα μελέτες δεν έχουν υποστηρίξει πιθανή αξία της αξιολόγησης ύπαρξης νευρωνικών αντισωμάτων πριν την έναρξη θεραπείας με ICIs σε ασθενείς με τύπους κακοήθειας που σχετίζονται συχνά με ΠΝΣ [16].

Από τις ανοσοεπαγόμενες διαταραχές των περιφερικών νεύρων που προκαλούνται από τη δράση των ICIs συχνότερες είναι οι κρανιακές νευροπάθειες και οι πολυρριζονευροπάθειες [233]. Από τα κρανιακά νεύρα συνηθέστερα προσβάλλονται το προσωπικό και το απαγωγό νεύρο είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις [234]. Οι πολυρριζονευροπάθειες αφορούν σε χρόνιες και οξείες μορφές (GBS και CIDP) και συνήθως αναπτύσσονται εντός των πρώτων τριών κύκλων της θεραπείας [150, 235]. Σε αντίθεση με την κλασική μορφή της οξείας φλεγμονώδους πολυρριζονευροπάθειας (GBS), από τον έλεγχο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού προκύπτει, εκτός από υπερλευκωματορραγία, επιπλέον λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση και παρατηρείται ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών [232]. Άλλες αναφερόμενες νευροπάθειες σχετιζόμενες με ICIs είναι η πολλαπλή μονονευρίτιδα, η αγγειϊδική νευροπάθεια [150, 233, 236], η αυτόνομη νευροπάθεια/νευροπάθεια των μικρών ινών [237], η αισθητική νευρωνοπάθεια και η νευραλγική αμυατροφία [238, 239].

Συγκριτικά με τις επιδράσεις των συμβατικών χημειοθεραπευτικών μέσων στο περιφερικό νευρικό σύστημα, η θεραπεία με ICIs θεωρείται γενικά ασφαλέστερη και οι νευροπάθειες που προκαλούν είναι πιο πιθανόν να είναι μηκοεξαρτώμενες και να έχουν οξεία/υποξεία εμφάνιση [150, 238]. Η ακριβής συχνότητα και η βαρύτητα των εκδηλώσεων των ICIs στο περιφερικό νευρικό σύστημα δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί από τις υπάρχουσες έως τώρα μελέτες καθώς οι περισσότερες εξ αυτών δεν ελέγχουν συστηματικά την εμφάνισή τους. Από τα αποτελέσματα των RCTs δεν προκύπτουν δεδομένα εμφάνισης irAEs από το περιφερικό νευρικό σύστημα (πίνακας 7), ενώ από τις υπάρχουσες αναδρομικές μελέτες σχετικά με τα irAEs των ICIs τα ποσοστά εμφάνισής του είναι εξαιρετικά ετερογενή (πίνακας 8,9).

Πίνακας 6. Νευροτοξική δράση των ICIs

Ουσία	Στόχος	Γνωστά νευρολογικά irAEs	Κλασικά ΠΝΣ / irAEs
Ipilimumab	CTLA-4	Πολυνευροπάθεια GBS Μυασθένεια Μυελίτιδα Μυοσίτιδα Εγκεφαλίτιδα Άσηπτη μηνιγγίτιδα	CIPO
Nivolumab	PD-1	Εγκεφαλίτιδα GBS Αγγειϊτιδα Μυασθένεια Πολυνευροπάθεια Μυοσίτιδα Άσηπτη μηνιγγίτιδα	LE

		Παρεγκεφαλιδική αταξία	
		Μυασθένεια Κινητική νευροπάθεια Πολυνευροπάθεια Μυελίτιδα Μυοσίτιδα Παρεγκεφαλιδική αταξία Εγκεφαλίτιδα	LE
Pembrolizumab	PD-1		LE
Cemiplimab	PD-1	LE	LE
Atezolizumab	PDL-1	Εγκεφαλίτιδα Άσηπτη μηνιγγίτιδα Νευροπάθεια Μυοσίτιδα	Καμία
Avelumab	PDL-1	Καμία	Καμία
Durvalumab	PDL-1	Μυοσίτιδα	Καμία

LE: limbic encephalitis – μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, GBS: Guillain Barre Syndrome, CIPO: chronic intestinal pseudo-obstruction – χρόνια γαστρεντερική ψευδοαπόφραξη

Πίνακας 7. RCTs φάσης 2, 3

ΜΕΛΕΤΗ	ΟΥΣΙΑ	ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ	N ασθενών	% ΝΠ	Διακοπή λόγω ΝΠ	Θνητότητα λόγω ΝΠ
KEYNOTE-057 [240] Φάσης 2	P	Ca κύστεως	101	2	NR	NR

KEYNOTE-006 [241] Φάσης 3	P	Μελάνωμα	555	NR	NR	NR
KEYNOTE-006 [241] Φάσης 3	I	Μελάνωμα	256	NR	NR	NR
KEYNOTE-158 [242] Φάσης 2	P	Ca ενδομητρίου	90	NR	NR	NR
CheckMate 648 [243] Φάσης 3	N/I	Ca οισοφάγου	322	NR	NR	NR
PACIFIC [244] Φάσης 3	D	NCSLC	475	NR	NR	NR
NCT02760498 [245] Φάσης 2	C	Ακανθοκυτταρικό δερματικό ca	78	NR	NR	NR

JAVELIN Gastric 300 [246] Φάσης 2	AV	Ca στομάχου	184	NR	NR	NR
JAVELIN Gastric 100 [247] Φάσης 3	AV	Ca στομάχου	243	3.4	NR	NR
IMvigor21 [248] Φάσης 3	AT	Ca ουροθηλίου	573	1.4	NR	NR

NI: νευροπάθεια, P:Pembrolizumab, I:Ipilimumab, AT:Atezolizumab, AV: Avelumab, D: Durvalumab, N: Nivolumab, C: Cemiplimab, Ca: cancer, NR: not reported, RCT: randomized control trial, NSCLC: non-small cell lung cancer

Πίνακας 8. Αναδρομικές μελέτες – ανεπιθύμητες ενέργειες ICIs

ΜΕΛΕΤΗ	ΟΥΣΙΑ	ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ	N ασθενών	% ΝΠ	Διακοπή λόγω ΝΠ	Θνητότητα λόγω ΝΠ
Borghetti et al. [249]	D	NSCLC	85	NR	NR	NR
Masuda et al. [250]	N	Ca στομάχου	65	1.5	OXI	OXI
Ham et al. [251]	P N AT	NSCLC	180	NR	NR	NR
Fujii et al. [252]	NS	NS	290	NR	NR	NR

NI: νευροπάθεια, P:Pembrolizumab, AT:Atezolizumab, D: Durvalumab, N: Nivolumab, Ca: cancer, NR: not reported, NS: not specified, NSCLC: non-small cell lung cancer

Πίνακας 9. Αναδρομικές μελέτες – νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ICIs

ΜΕΛΕΤΗ	ΟΥΣΙΑ	ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ	N ασθενών	% ΝΠ	Διακοπή λόγω ΝΠ	Θνητότητα λόγω ΝΠ		
Mancone et al. [253]	1. N/I	1.Μελάνωμα	526	0.6	1.NAI	1.OXI		
	2.N	2. Ca πνεύμονα εκ πλακωδών κυτ.		1.A/K απομυελινωτική			2.NAI	2. OXI
	3. N	3.Ca νεφρού		2.Πάρεση ΙΙΙ νεύρου			3. OXI	3.OXI
Ruggiero et al. [254]	1.I	NS	735	64.8	NR	NR		
	2.N		1. 114	1. 61.4				
	3.P		2. 272	2. 66.9				
	4.D		3. 203	3. 65.7				
	5.AT		4. 17	4. 82.4				
	6.N/I		5. 38	5. 73.1				
Rossi et al. [255]	1. AT	1. SCLC	920	1.2	1. OXI	OXI		
	2. AV	2.MCC		1. ΠΝ			2.OXI	
	3. P	3. NCSLC		2. ΠΝ			3. NAI	
	4. N	4. Μελάνωμα		3. ΠΝ			4. OXI	
	5. I	5. Μελάνωμα		4. ΠΝ			5. NAI	
	6. I	6. Μελάνωμα		5. ΚΝ			6. OXI	
	7. P	7. Μελάνωμα		6. ΚΝ			7. OXI	
	8. N	8. Μελάνωμα		7. ΚΝ			8. OXI	
	9. P	9. Ca στομάχου		8. SFN			9. NAI	
	10. P	10. NSCLC		9. ΣFN			10. OXI	
	11. P	11. Ca κύστεως		10. SFN			11. NAI	
		11.πλεγματοπάθεια						

Hyun et al. [256]	1. AT	1. NSCLC	1503	0.3	NAI	NR
	2. AT	2. Ca κύστεως		1. GBS		
	3. P	3. Ca προστάτη		2. GBS		
	4. AT	4. NSCLC		3. GBS		
	5. AT	5. Ca τραχείας		4. GBS		
Sato et al. [257]	NS	NS	7604	1.4	NR	NR
Mikami et al. [258]	1. N	Μελάνωμα	3619	48.13	NR	NR
	2.P	NSCLC	1. 2029	1. 39.6		
	3. AT	Ca Ουροποιητικού	2. 872	2. 43.8		
	4. AV	Ca Κεφαλής/τραχήλου	3. 284	3. 41.2		
	5. D		4. 30	4. 60.0		
	6. I	Ca Στομάχου	5. 60	5. 63.3		
Ruggiero et al. [259]	1. N	NS	6429	12.2	NR	NR
	2. I		1.276	1. 4.3		
	3. P		2. 115	2. 1.8		
	4. D		3. 204	3. 3.2		
	5. AV		4. 17	4. 0.3		
	6. AT		5. 3	5. 0.05		
	7. I/N		6. 52	6. 0.8		
Farina et al. [260]	NS	Ca Πνεύμονα Ca Ουροποιητικού Μελάνωμα	169	26.6	~99%	4

RS: retrospective, NII: νευροπάθεια, P:Pembrolizumab, I:Ipilimumab, AT:Atezolizumab, AV: Avelumab, D: Durvalumab, N: Nivolumab, C: Cemiplimab, Ca: cancer, NR: not reported, NS: not specified, NSCLC: non-small cell lung cancer, MCC: Merckel cell carcinoma, A/K: αισθητικοκινητική, SFN: small fiber neuropathy, GBS: Guillain Barre syndrome, KN: κρανιακή νευροπάθεια, ΠN: πολυνευροπάθεια

3. Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ΠΝΣ γενικά βασίζεται στην ανίχνευση και η εξαίρεση της υποκείμενης κακοήθειας, την ανοσοκαταστολή και συμπτωματική αντιμετώπιση. Αυτό δεν ισχύει πάντα στα ΠΝΣ σχετιζόμενα με ογκονευρωνικά αντισώματα [261].

3.1. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων

Δεν έχουν υπάρξει έως τώρα αρκετά τεκμηριωμένα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με ΠΝΣ με ενδοκυττάρια αντισώματα [262]. Η εξαίρεση του όγκου είναι, έως τώρα, η πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση, αποτρέποντας την εξέλιξη της νευρολογικής συμπτωματολογίας και οδηγώντας ενίοτε ακόμη και σε βελτίωση αυτής [261]. Αν και η αντιμετώπιση με ανοσοκατασταλτικές μεθόδους δεν έχει υποστηριχθεί από κανένα ισχυρό στοιχείο [263], κλινικά συνηθίζεται να εφαρμόζονται σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει ταυτοποιηθεί η υποκείμενη κακοήθεια ή δεν παρουσίασαν βελτίωση ή σταθεροποίηση μετά την ογκολογική αντιμετώπιση [261]. Έχουν δοκιμαστεί διάφορα ανοσορρυθμιστικά σχήματα, όπως η χορήγηση ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (1gr ημερησίως για 3 έως 5 ημέρες), β) η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, γ) η πλασμαφαίρεση δ) η κυκλοφωσφαμίδη (750mg/m²) που επιδρά στα CD4 και CD8⁺ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, ε) η ριτουξιμάμπη, ένα anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, που επιδρά στα B-λεμφοκύτταρα, στ) η κυκλοσπορίνη κ.α. Έως τώρα δεν έχουν υπάρξει μελέτες με επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα ή την ανωτερότητά τους, παρά μεμονωμένα κλινικά περιστατικά και σειρές ασθενών [264, 265]. Ασθενείς με πολυνευροπάθεια και αντισώματα έναντι αμφιφυσίνης παρουσιάζουν καλή ανταπόκριση στην ανοσορρυθμιστική θεραπεία [46], ενώ η αισθητική νευρονοπάθεια με anti Hu αντισώματα έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση [18].

3.2. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας

Όσον αφορά στην κατηγορία των ΠΝΣ με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας, τα αντισώματα έχουν άμεσο παθογενετικό ρόλο στη δημιουργία τους. Είναι επομένως λογικό οι ασθενείς να παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσορρυθμιστική θεραπεία [7]. Έως τώρα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας που να βασίζονται σε ισχυρά στοιχεία, παρά μόνο σε αναδρομικές σειρές ασθενών και γνώμες ειδικών [261].

Συνήθως η ανοσοκατασταλτική προσέγγιση αυτών των ασθενών βασίζεται σε δύο επίπεδα ανοσοθεραπείας ανάλογα με την ανταπόκριση. Η πρώτη γραμμή αφορά στην ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών, ανοσοσφαιρίνης (2gr/kg σε 3-5 ημέρες) και/ή στην πλασμαφαίρεση [266]. Επί μη ανταπόκρισης εντός 2-3 εβδομάδων η χορήγηση ριτουξιμάμπης (375mg/m² κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και/ή κυκλοφωσφαμίδης (750 mg/m²) θεωρούνται πιθανές επιλογές δεύτερης γραμμής.

Τα ΠΝΣ με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ανταπόκριση στην ανοσορρυθμιστική θεραπεία σε ποσοστό έως και 80% των ασθενών [145, 235, 261, 267].

3.3. Αντιμετώπιση των ΠΝΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία με ICIs

Οι οδηγίες αντιμετώπισης των irAEs εξαρτώνται από το εμπλεκόμενο σύστημα οργάνων και από τη σοβαρότητα της τοξικότητας. Η βαρύτητα των irAEs βαθμολογείται από 1 έως 5 και αφορούν σε ήπια (1), μέτρια (2), σοβαρή (3), απειλητική για τη ζωή (4), ανεπιθύμητη ενέργεια και θάνατο λόγω ανοσοθεραπείας (5) [268].

Τα ΠΝΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία με ICIs θεωρούνται γενικά βαθμού βαρύτητας νευροτοξικότητας μεγαλύτερου του 2 λόγω της σοβαρής κλινικής πορείας τους.

Η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης αφορά αρχικά σε διακοπή της αγωγής με ICIs και χορήγηση κορτικοστεροειδών (1gr ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνη για 5 ημέρες ή 60-80mg από του στόματος πρεδνιζολόνη για 1-2 εβδομάδες), καθώς οι περισσότεροι ασθενείς έχει φανεί πως βελτιώνονται με αυτά τα θεραπευτικά μέτρα [231, 232, 269-271]. Βάσει των τρέχουσων κατευθυντήριων οδηγιών, συνιστάται να μην επαναλαμβάνεται η θεραπεία με ICIs σε ασθενείς με σοβαρά νευρολογικά irAEs [272].

Σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενδείκνυται η κλιμάκωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης συνιστάται σε περιπτώσεις GBS μεταξύ άλλων νευρολογικών irAEs από το ΚΝΣ (π.χ. εγκάρσια μυελίτιδα) [273]. Σε irAEs που σχετίζονται με νευροτοξικότητα μεσολαβούμενη από αντισώματα, η διενέργεια πλασμαφαίρεσης (5-7 κύκλων) κάθε δεύτερη μέρα έχει φανεί αποτελεσματική [272]. Ορισμένες περιπτώσεις ΠΝΣ στο πλαίσιο irAEs χρήζουν ενίοτε πιο επιθετικών ανοσοκατασταλτικών μεθόδων, η επιλογή των οποίων βασίζεται στον παθογενετικών μηχανισμό βάσει του ανιχνευόμενου προφίλ των αυτοαντισωμάτων. Τα ΠΝΣ που σχετίζονται με αντισώματα έναντι ενδοκυτταρικών αντιγόνων και διαμεσολαμβάνονται κυρίως από κυτταροτοξικά T κύτταρα, σπάνια παρουσιάζουν βελτίωση με τη θεραπεία. Αντίθετα, ασθενείς με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας συνήθως παρουσιάζουν ανταπόκριση σε θεραπείες έναντι των B κυττάρων, όπως ριτουξιμάμπη [72, 274]. Βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων μετά από χορήγηση, επίσης, κυκλοφωσφαμίδης ως θεραπεία δεύτερης γραμμής έχει παρατηρηθεί σε ΠΝΣ μετά από ICIs σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξία και περιφερική νευροπάθεια με anti Hu και anti CRMP5 και ασθενείς με μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, παρεγκεφαλιδική αταξία και κρανιακή νευροπάθεια με anti Hu [271, 275].

3.4. Αντιμετώπιση ανοσοεπαγόμενων νευροπαθειών

Οι σπανιότερες μορφές των ανοσοεπαγόμενων νευροπαθειών, όπως η αγγειϊτιδική, η οξεία και η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατικές ανοσοθεραπείες, εγκεκριμένες για την εκάστοτε μη παρανεοπλασματική οντότητα της εκάστοτε νευροπάθειας [148].

3.5. Συμπτωματική αντιμετώπιση

Δεδομένης της κλινικής επιβάρυνσης του ασθενών από την ανάπτυξη παρανεοπλασματικών νευροπαθειών, είναι επίσης σημαντική και η συμπτωματική αντιμετώπιση.

Ο έλεγχος του νευροπαθητικού πόνου είναι βασικός στόχος και μπορεί να επιτευχθεί με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης και γκαμπαμπεντίνη ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Τα δεύτερης γραμμής μέσα που χρησιμοποιούνται αφορούν στη χορήγηση τραμαδόλης και την έγχυση τοπικής λιδοκαΐνης ή καψαϊκίνης, ενώ ως τρίτης γραμμής θεραπεία χρησιμοποιούνται τα οπιοειδή και η έγχυση αλλαντικής τοξίνης [276, 277].

Το φαινόμενο της νευρομυοτονίας, οι κράμπες και οι μυϊκές συσπάσεις στο πλαίσιο συνδρόμων υπερδιέγερσης των περιφερικών νεύρων παρουσιάζουν καλή απόκριση στην αγωγή με αντιεπιληπτικά όπως καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, φαινυτοΐνη, λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό οξύ [92, 156].

Σε περιπτώσεις γαστρεντερικής ψευδοαπόφραξης, η συμπτωματική θεραπεία με πυριδοστιγμίνη έχει φανεί αποτελεσματική σε μικρές μελέτες παρατήρησης σε ενήλικες και παιδιά [278, 279].

4. Κριτική θεώρηση - Συμπεράσματα

Οι παρανεοπλασματικές νευροπάθειες, όπως και το σύνολο των ΠΝΣ, κλινικά μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με γνωστή υποκείμενη κακοήθεια, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε μετά το πέρας της. Πολύ συχνά όμως η κλινική εμφάνισή τους προηγείται χρονικά της διάγνωσης της εκάστοτε σχετιζόμενης κακοήθειας. Στις περιπτώσεις αυτές η παρανεοπλασματική φύση των νεοεμφανιζόμενων νευρολογικών συνδρόμων είναι σημαντικό να ακολουθείται από ενδελεχή κι επαναλαμβανόμενο έλεγχο με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση κι αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

Πέρα από τους προτεινόμενους κλινικούς φαινότυπους που, βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων του 2021, εγείρουν υψηλή ή μέτρια υποψία παρανεοπλασματικής εκδήλωσης, έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις διάφορων τύπων προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος. Αν και η διάγνωση των παρανεοπλασματικών νευροπαθειών μπορεί να τεθεί και σε περιπτώσεις οροαρνητικών ασθενών, η ανεύρεση ογκονευρωνικών αντισωμάτων και, σε μικρότερο βαθμό, αντισωμάτων κυτταρικής επιφάνειας χρησιμοποιείται τόσο ως ισχυρό υποστηρικτικό στοιχείο της παρανεοπλασματικής τους φύσης όσο κι ως ενδεικτικό ύπαρξης συγκεκριμένου τύπου υποκείμενης κακοήθειας.

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση των ICIs στην αντιμετώπιση των ασθενών με κακοήθεια, μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει φανεί πως σχετίζεται με μια σειρά από irAEs, μερικές εκ των οποίων αφορούν σε παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από το περιφερικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, η ακριβής συχνότητα και η βαρύτητα των εν λόγω εκδηλώσεων δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί από τις υπάρχουσες έως τώρα μελέτες καθώς οι περισσότερες εξ αυτών δεν ελέγχουν συστηματικά την εμφάνισή τους. Από τα αποτελέσματα των RCTs δεν προκύπτουν δεδομένα εμφάνισης irAEs από το περιφερικό νευρικό σύστημα, ενώ από τις υπάρχουσες αναδρομικές μελέτες σχετικά με τα irAEs των ICIs τα ποσοστά εμφάνισής του είναι εξαιρετικά ετερογενή. Διαφαίνεται, λοιπόν, πως αν και η χρήση των ICIs σχετίζεται με την εμφάνιση παρανεοπλασματικών νευροπαθειών, η ακριβής συσχέτισή τους υποεκτιμάται στις υπάρχουσες μελέτες.

Από τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών βασισμένων σε πραγματικά δεδομένα για την υγεία (Real-world data) προκύπτουν αποτελέσματα που συσχετίζουν την αύξηση της

εμφάνισης παρανεοπλασματικών νευροπαθειών με τη σταδιακά αυξανόμενη χρήση των ICIs. Προκύπτει, συνεπώς, η ανάγκη για σχεδιασμό περισσότερων προοπτικών μελετών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με ICIs, όπως και νεότερες θεραπείες, με καταληκτικά σημεία τη συχνότητα εμφάνισης των νευροπαθειών αυτών. Για το σχεδιασμό αυτών των μελετών είναι απαραίτητη η επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας για συστηματική αξιολόγηση και καταγραφή της νευρολογικής κλινικής εξέτασης των θεραπευόμενων ασθενών για πιθανή εμφάνιση διαταραχών από το περιφερικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών με συστηματική καταγραφή των ανευρισκόμενων αντισωμάτων τόσο προ της έναρξης της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια αυτής είναι αναγκαίος για την ανεύρεση της ακριβούς συσχέτισης των εν λόγω θεραπειών με την εμφάνιση παρανεοπλασματικών νευροπαθειών. Ο έλεγχος αντισωμάτων προ της έναρξης θεραπείας με ICIs θα μπορούσε ενδεχομένως μελλοντικά να λειτουργήσει ως προσυμπτωματικός έλεγχος ανεύρεσης βιοδεικτών με σκοπό την αυξημένη επαγρύπνηση για πιθανή μελλοντική εκδήλωση ΠΝΣ στο πλαίσιο irAE. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα από τις “real-world” μελέτες μπορούν να χρησιμεύσουν στο σχεδιασμό προοπτικών κλινικών μελετών που θα επικεντρώνονται σε καταληκτικά σημεία αξιολόγησης ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως οι παρανεοπλασματικές νευροπάθειες.

5. Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Hoftberger R, Rosenfeld MR, and Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2015; 27(6): 489-495.
2. Sardina Gonzalez C, Martinez Vivero C, and Lopez Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 174: 103676.
3. Duong SL and Pruss H. Paraneoplastic Autoimmune Neurological Syndromes and the Role of Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurotherapeutics* 2022; 19(3): 848-863.
4. Graus F and Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(9): 535-548.
5. Valencia-Sanchez C and Zekeridou A. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Beyond Emerging With the Introduction of Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Front Neurol* 2021; 12: 642800.
6. Gilligan M, McGuigan C, and McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023; 23(3): 67-82.
7. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneap Minn)* 2017; 23(6, Neuro-oncology): 1653-1679.
8. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1767-1778.
9. Dalmau J and Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 327-340.
10. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol* 2020; 267(1): 26-35.
11. Chan AM and Baehring JM. Paraneoplastic neurological syndromes: a single institution 10-year case series. *J Neurooncol* 2019; 141(2): 431-439.
12. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1135-1140.
13. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1481-1494.
14. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology* 2015; 85(3): 235-239.
15. Rudnicki SA and Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23(12): 1800-1818.
16. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(4).
17. Cai MT, Qiao S, Lai QL, et al. Evaluation of the Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes in China. *Front Immunol* 2022; 13: 790400.
18. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124(Pt 6): 1138-1148.
19. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 146-154.

20. Lucchinetti CF, Kimmel DW, and Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50(3): 652-657.
21. Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002; 249(6): 745-753.
22. Shen K, Xu Y, Guan H, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep* 2018; 8(1): 6792.
23. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(4): 391-404.
24. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, and Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11): 1363-1368.
25. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120 (Pt 6): 923-928.
26. Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015; 84(24): 2403-2412.
27. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81(17): 1500-1506.
28. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, and Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42(10): 1931-1937.
29. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1409-1418.
30. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. *Arch Neurol* 2011; 68(10): 1282-1289.
31. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003; 60(2): 230-234.
32. Lopez-Chiriboga AS, Komorowski L, Kumpfel T, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoimmunity: Clinical features and treatment outcomes. *Neurology* 2016; 86(11): 1009-1013.
33. Becker EB, Zuliani L, Pettingill R, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4): 437-440.
34. Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol* 2016; 73(4): 417-424.
35. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, and Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005; 22(1): 8-19.
36. Sheth RD, Horwitz SJ, Aronoff S, Gingold M, and Bodensteiner JB. Opsoclonus myoclonus syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol* 1995; 10(4): 297-299.

37. Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(4): 315-320.
38. Pranzatelli MR, Tate ED, and McGee NR. Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Front Neurol* 2017; 8: 468.
39. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol* 2012; 69(12): 1598-1607.
40. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ, and Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study G. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124(Pt 2): 437-443.
41. Martinez AR, Nunes MB, Nucci A, and Franca MC, Jr. Sensory neuropathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 873587.
42. Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2016; 53(1): 8-19.
43. Oki Y, Koike H, Iijima M, et al. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology* 2007; 69(6): 564-572.
44. Camdessanche JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain* 2009; 132(Pt 7): 1723-1733.
45. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology* 2018; 90(2): e103-e110.
46. Dubey D, Jitprapaikulsan J, Bi H, et al. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: A recognizable clinicopathologic syndrome. *Neurology* 2019; 93(20): e1873-e1880.
47. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 19-e13.
48. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, and Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 373-379.
49. Li Y, Jammoul A, Mente K, et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve* 2015; 52(3): 386-391.
50. Hulsbrink R and Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(12): 2328-2336.
51. Titulaer MJ, Lang B, and Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10(12): 1098-1107.
52. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005; 165(1-2): 166-171.
53. Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. *J Clin Neurol* 2020; 16(4): 530-546.
54. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7(1): 38.
55. Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: Therapeutic implications. *Ann Neurol* 2018; 83(3): 553-561.

56. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81(12): 1058-1063.
57. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 8): 1831-1844.
58. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012; 72(2): 241-255.
59. Muniz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn MH, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(10): 1076-1084.
60. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011; 76(24): 2089-2095.
61. Rakocevic G, Alexopoulos H, and Dalakas MC. Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder. *BMC Neurol* 2019; 19(1): 1.
62. Murinson BB and Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008; 71(24): 1955-1958.
63. Antoine JC and Camdessanche JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(5): 513-520.
64. Li L, Guo Y, and Wang J. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. *Ann Transl Med* 2023; 11(7): 283.
65. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol* 2018; 25(8): 1011-1016.
66. Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience. *Eur J Neurol* 2014; 21(5): 731-735.
67. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, et al. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 2013; 81(10): 882-887.
68. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, et al. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1163-1169.
69. Heine J, Pruss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309: 68-83.
70. McKeon A, Ahlskog JE, Britton JW, Lennon VA, and Pittock SJ. Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. *Arch Neurol* 2009; 66(2): 268-271.
71. Deng B, Cai M, Qiu Y, et al. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor: A Case Series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9(3).
72. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 157-165.
73. Shah S, Vazquez Do Campo R, Kumar N, et al. Paraneoplastic Myeloneuropathies: Clinical, Oncologic, and Serologic Accompaniments. *Neurology* 2021; 96(4): e632-e639.
74. Flanagan EP and Keegan BM. Paraneoplastic myelopathy. *Neurol Clin* 2013; 31(1): 307-318.

75. Franca MC, Jr., D'Abreu A, Zanardi VA, et al. MRI shows dorsal lesions and spinal cord atrophy in chronic sensory neuropathies. *J Neuroimaging* 2008; 18(2): 168-172.
76. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(4): 681-687.
77. Chow E and Troy SB. The differential diagnosis of hypoglycorrachia in adult patients. *Am J Med Sci* 2014; 348(3): 186-190.
78. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C, and Euronetwork PNS. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1): 42-45.
79. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 167-177.
80. Chung T, Prasad K, and Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am* 2014; 24(1): 49-65.
81. 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(Pt 1): 166-175.
82. Armon C, McEvoy KM, Westmoreland BF, and McManis PG. Clinical neurophysiologic studies in stiff-man syndrome: use of simultaneous video-electroencephalographic-surface electromyographic recording. *Mayo Clin Proc* 1990; 65(7): 960-967.
83. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, and Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125(Pt 8): 1887-1895.
84. AAEM Quality Assurance Committee. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001; 24(9): 1239-1247.
85. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like Protein 11 Antibodies in Seminoma-Associated Paraneoplastic Encephalitis. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 47-54.
86. Dreesen J, Jeanjean AP, and Sindic CJ. Paraneoplastic limbic encephalitis: diagnostic relevance of CSF analysis and total body PET scanning. *Acta Neurol Belg* 2004; 104(2): 57-63.
87. Dadparvar S, Anderson GS, Bhargava P, et al. Paraneoplastic encephalitis associated with cystic teratoma is detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography with negative magnetic resonance image findings. *Clin Nucl Med* 2003; 28(11): 893-896.
88. 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.
89. *Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, et al. 2021 Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. Elsevier.*
90. Wilkinson PC and Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurones in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965; 88(3): 529-583.
91. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, and Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(6): 638-645.

92. Sawlani K and Katirji B. Peripheral Nerve Hyperexcitability Syndromes. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1437-1450.
93. Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, et al. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol* 2021; 12: 706169.
94. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, and McManis PG. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(3): 346-351.
95. Franca MC, Jr., Faria AV, Queiroz LS, and Nucci A. Myositis with sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 2007; 36(5): 721-725.
96. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11(2): 73-87.
97. Rosenfeld MR and Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2012; 18(2): 366-383.
98. Amato AA and Ropper AH. Sensory Ganglionopathy. *N Engl J Med* 2020; 383(17): 1657-1662.
99. Mendell JR and Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1243-1255.
100. Vrancken AF, Notermans NC, Jansen GH, Wokke JH, and Said G. Progressive idiopathic axonal neuropathy--a comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2004; 251(3): 269-278.
101. Jitprapaikulsan J, Klein CJ, Pittock SJ, et al. Phenotypic presentations of paraneoplastic neuropathies associated with MAP1B-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(3): 328-330.
102. Malandrini A, Gambelli S, Muglia M, et al. Motor-sensory neuropathy with minifascicle formation in a woman with normal karyotype. *Neurology* 2005; 65(5): 776.
103. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 214-221.
104. Liu B, Zhou L, Zheng Y, Sun C, and Lin J. Paraneoplastic Syndrome Presenting Combined Central and Peripheral Demyelination Associated with Anti-CV2/CRMP5 and Anti-NF186 Antibodies: A Case Report. *Brain Sci* 2023; 13(3).
105. Gadoth A, Kryzer TJ, Fryer J, et al. Microtubule-associated protein 1B: Novel paraneoplastic biomarker. *Ann Neurol* 2017; 81(2): 266-277.
106. Chan KH, Vernino S, and Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 301-311.
107. Alfugham N, Gadoth A, Lennon VA, et al. ITPR1 autoimmunity: Frequency, neurologic phenotype, and cancer association. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(1): e418.
108. Leger JM and Salachas F. Diagnosis of motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2001; 8(3): 201-208.
109. Lopez JL, Amezcua S, Pascual J, and Algara M. Acute motor axonal neuropathy associated with anal carcinoma: Paraneoplastic neurological syndrome or coincidence? *Rep Pract Oncol Radiother* 2011; 16(2): 54-57.
110. De Toni L, Marconi S, Nardelli E, et al. Gangliosides act as onconeural antigens in paraneoplastic neuropathies. *J Neuroimmunol* 2004; 156(1-2): 178-187.

111. Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173(5): 320-325.
112. Graus F and Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(5): 489-495.
113. Verschueren A, Gallard J, Boucraut J, et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer. *J Neurol Sci* 2015; 358(1-2): 413-416.
114. Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(6): 474-483.
115. Mele N, Berzero G, Maisonnobe T, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *J Neurol* 2018; 265(7): 1590-1599.
116. Tolkovsky A, Kipervasser S, Fainmesser Y, Alcalay Y, and Gadoth A. A paraneoplastic syndrome misdiagnosed as ALS: What are the red flags? A case report and review of the literature. *J Neuroimmunol* 2021; 358: 577635.
117. Yang Z, He L, Ren M, et al. Paraneoplastic Amyotrophic Lateral Sclerosis: Case Series and Literature Review. *Brain Sci* 2022; 12(8).
118. Diard-Detoeuf C, Dangoumau A, Limousin N, et al. Association of a paraneoplastic motor neuron disease with anti-Ri antibodies and a novel SOD1 I18del mutation. *J Neurol Sci* 2014; 337(1-2): 212-214.
119. Lavrnjic D, Vidakovic A, Miletic V, et al. Motor neuron disease and monoclonal gammopathy. *Eur Neurol* 1995; 35(2): 104-107.
120. Koc F, Paydas S, Yerdelen D, and Demirkiran M. Motor neuron disease associated with multiple myeloma. *Int J Neurosci* 2008; 118(3): 337-341.
121. Cacoub P, Terrier B, and Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 24-30.
122. Leschziner GD, Roncaroli F, Moss J, and Guilloff RJ. Nineteen-year follow-up of Waldenstrom's-associated neuropathy and Bing-Neel syndrome. *Muscle Nerve* 2009; 39(1): 95-100.
123. Sheikh AAE, Sheikh AB, Tariq U, et al. Paraneoplastic Mononeuritis Multiplex: A Unique Presentation of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cureus* 2018; 10(6): e2885.
124. Zivkovic SA, Ascherman D, and Lacomis D. Vasculitic neuropathy--electrodiagnostic findings and association with malignancies. *Acta Neurol Scand* 2007; 115(6): 432-436.
125. Seal R, Parkhi M, Kumar R, and Mitra S. Primary peripheral T-cell lymphoma of the cervix with mononeuritis multiplex: an unusual case presentation. *Autops Case Rep* 2022; 12: e2021354.
126. Ekiz E, Ozkok A, and Ertugrul NK. Paraneoplastic mononeuritis multiplex as a presenting feature of adenocarcinoma of the lung. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 457346.
127. Jin H. [Malignant tumor with peripheral neuropathy as presenting symptom--clinical analysis of 52 cases]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1989; 11(2): 145-147.
128. Nozawa K, Kaneko H, Itoh T, et al. Synchronous malignant B-cell lymphoma and gastric tubular adenocarcinoma associated with paraneoplastic cutaneous vasculitis: hypereosinophilic syndrome with mixed cryoglobulinemia is an important sign of paraneoplastic syndrome. *Rare Tumors* 2009; 1(2): e42.
129. Woei AJFJ, Tamsma JT, Khoe LV, et al. Lymphoma-associated paraneoplastic digital ischemia. *Ann Hematol* 2014; 93(2): 355-357.
130. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov; 15(11): 671-683.

131. Alsaeed M, Lim CAR, Plecash A, and Chen T. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy and ventral cauda equina nerve root enhancement as initial presentation of small cell lung carcinoma: a case study. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 374.
132. Yeung JC, Pringle CE, Sekhon HS, Kilty SJ, and Macdonald K. Bilateral Vocal Cord Paralysis and Cervicolumbar Radiculopathy as the Presenting Paraneoplastic Manifestations of Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Otolaryngol* 2016; 2016: 2868190.
133. Le Rhun E and Galanis E. Leptomeningeal metastases of solid cancer. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(6): 797-805.
134. Garg RK, Malhotra HS, and Kumar N. Approach to a case of myeloneuropathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19(2): 183-187.
135. Goodman BP. Diagnostic approach to myeloneuropathy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2011; 17(4): 744-760.
136. Murphy SM, Khan U, Alifrangis C, et al. Anti Ma2-associated myeloradiculopathy: expanding the phenotype of anti-Ma2 associated paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2): 232-233.
137. Samakidou G, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Papanas N, and Tentolouris N. Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 177: 108932.
138. Vaxman I and Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020; 143(4): 304-311.
139. Lamotte G and Sandroni P. Updates on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Autonomic Neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22(12): 823-837.
140. Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, Fealey RD, and Lennon VA. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998; 50(6): 1806-1813.
141. Seneviratne U and Gunasekera S. Acute small fibre sensory neuropathy: another variant of Guillain-Barre syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(4): 540-542.
142. Shouman K and Sandroni P. Antibody Testing for Suspected Autoimmune Autonomic Dysfunction and Small Fiber Neuropathies. *J Clin Neurophysiol* 2021; 38(4): 274-278.
143. Gao CA, Weber UM, Peixoto AJ, and Weiss SA. Seronegative autoimmune autonomic ganglionopathy from dual immune checkpoint inhibition in a patient with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 262.
144. Pal E, Fulop K, Toth P, et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. *Behav Neurol* 2020; 2020: 8796519.
145. Laurencin C, Andre-Obadia N, Camdessanche JP, et al. Peripheral small fiber dysfunction and neuropathic pain in patients with Morvan syndrome. *Neurology* 2015; 85(23): 2076-2078.
146. Waheed W, Boyd J, Khan F, et al. Double trouble: para-neoplastic anti-PCA-2 and CRMP-5-mediated small fibre neuropathy followed by chorea associated with small cell lung cancer and evolving radiological features. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.
147. Liu Y, Magro C, Loewenstein JI, et al. A Man with Paraneoplastic Retinopathy plus Small Fiber Polyneuropathy Associated with Waldenstrom Macroglobulinemia (Lymphoplasmacytic Lymphoma): Insights into Mechanisms. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23(5): 405-409.

148. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, and Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 31.
149. Rosenbaum E, Marks D, and Raza S. Diagnosis and management of neuropathies associated with plasma cell dyscrasias. *Hematol Oncol* 2018; 36(1): 3-14.
150. Dubey D, David WS, Amato AA, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019; 93(11): e1093-e1103.
151. Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(2): 188-190.
152. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76(8): 705-710.
153. Grisold W, Grisold A, Marosi C, Meng S, and Briani C. Neuropathies associated with lymphoma(dagger). *Neurooncol Pract* 2015; 2(4): 167-178.
154. Stern BV, Baehring JM, Kleopa KA, and Hochberg FH. Multifocal motor neuropathy with conduction block associated with metastatic lymphoma of the nervous system. *J Neurooncol* 2006; 78(1): 81-84.
155. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(10): 2118-2127.
156. Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability. *Handb Clin Neurol* 2019; 161: 281-290.
157. Luigetti M, Frisullo G, Laurenti L, et al. Light chain deposition in peripheral nerve as a cause of mononeuritis multiplex in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *J Neurol Sci* 2010; 291(1-2): 89-91.
158. Sun CB, Liu GH, Xiao Q, Zhao YN, and Ren Q. Serum and Cerebrospinal Fluid Testing in Optic Neuropathy Patients with Malignant Tumors. *Dis Markers* 2022; 2022: 7076385.
159. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 2003; 54(1): 38-50.
160. de la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, et al. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-CV2 antibodies: clinical response to excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1998; 55(3): 405-408.
161. Xu Q, Du W, Zhou H, et al. Distinct clinical characteristics of paraneoplastic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(6): 797-801.
162. Carette T, Mulquin N, van Pesch V, and London F. Simultaneous bilateral optic neuropathy and myelitis revealing paraneoplastic neurological syndrome associated with multiple onconeural antibodies. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49: 102789.
163. Hoogewoud F, Butori P, Blanche P, and Brezin AP. Cancer-associated retinopathy preceding the diagnosis of cancer. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 285.
164. Bussat A, Langner-Lemercier S, Salmon A, and Mouriaux F. Paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41(5): e181-e185.
165. Klopfer M, Schmidt T, Leipert KP, et al. [Melanoma-associated retinopathy with night blindness. Case report]. *Ophthalmologe* 1997; 94(8): 563-567.
166. Alessandro L, Schachter D, Farez MF, and Varela F. Cerebellar Ataxia With Extreme Photophobia Associated With Anti-SOX1 Antibodies. *Neurohospitalist* 2019; 9(3): 165-168.
167. Harris GJ, Murphy ML, Schmidt EW, Hanson GA, and Dotson RM. Orbital myositis as a paraneoplastic syndrome. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(3): 380-386.
168. Mora-Horna ER, Rojas-Padilla R, Lopez VG, et al. Ocular adnexal and orbital amyloidosis: a case series and literature review. *Int Ophthalmol* 2016; 36(2): 281-298.

169. Demirpolat G, Pourbagher A, Hekimgil M, et al. Mesenteric Castleman's disease: case report. *Abdom Imaging* 2000; 25(5): 551-553.
170. De Schamphelaere E, Sieben A, Heyndrickx S, et al. Long lasting trigeminal neuropathy, limbic encephalitis and abdominal ganglionitis without primary cancer: An atypical case of Hu-antibody syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 194: 105849.
171. Raaphorst J and Vanneste J. Numb cheek syndrome as the first manifestation of anti-Hu paraneoplastic neuronopathy. *J Neurol* 2006; 253(5): 664-665.
172. Lossos A and Siegal T. Numb chin syndrome in cancer patients: etiology, response to treatment, and prognostic significance. *Neurology* 1992; 42(6): 1181-1184.
173. Kalanie H, Harandi AA, Mardani M, et al. Trigeminal neuralgia as the first clinical manifestation of anti-hu paraneoplastic syndrome induced by a borderline ovarian mucinous tumor. *Case Rep Neurol* 2014; 6(1): 7-13.
174. Seidel E, Hansen C, Urban PP, et al. Idiopathic trigeminal sensory neuropathy with gadolinium enhancement in the cisternal segment. *Neurology* 2000; 54(5): 1191-1192.
175. Hammami MB, Eggers SDZ, Madhavan A, et al. Paraneoplastic cochleovestibulopathy: clinical presentations, oncological and serological associations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92(11): 1181-1185.
176. Fujimoto S, Kumamoto T, Ito T, et al. A clinicopathological study of a patient with anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuronopathy with multiple cranial nerve palsies. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(2): 98-102.
177. Nomiya K, Uchino A, Yakushiji Y, et al. Diffuse cranial nerve and cauda equina lesions associated with breast cancer. *Clin Imaging* 2007; 31(3): 202-205.
178. Bengart JJ, Chouliaras K, and Nurkin S. Resolution of Paraneoplastic Lumbosacral Plexopathy in a Patient With Stage III Rectal Cancer after Curative Resection. *Am Surg* 2021: 31348211048820.
179. Thomas NE, Passamonte PM, Sunderrajan EV, Andelin JB, and Ansbacher LE. Bilateral diaphragmatic paralysis as a possible paraneoplastic syndrome from renal cell carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(3): 507-509.
180. Otrock ZK, Barada WM, Sawaya RA, Saab JF, and Bazarbachi AA. Bilateral phrenic nerve paralysis as a manifestation of paraneoplastic syndrome. *Acta Oncol* 2010; 49(2): 264-265.
181. Grisold A, Brandl I, Lindeck-Pozza E, et al. Transient paralysis of diaphragm in Waldenstrom's disease; a focal variant of Guillain-Barre syndrome? *J Neurol Sci* 2016; 366: 1-2.
182. Sharp L and Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2012; 46(6): 841-850.
183. Sharief MK, Robinson SF, Ingram DA, Geddes JF, and Swash M. Paraneoplastic painful ulnar neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22(7): 952-955.
184. Koehler PJ, Buscher M, Rozeman CA, Leffers P, and Twijnstra A. Peroneal nerve neuropathy in cancer patients: a paraneoplastic syndrome? *J Neurol* 1997; 244(5): 328-332.
185. Rison RA and Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurol* 2016; 16: 13.
186. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, and Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol* 2021; 96(7): 846-853.

187. Gosselin S, Kyle RA, and Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991; 30(1): 54-61.
188. Chaudhry HM, Mauermann ML, and Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(5): 838-850.
189. Yeung KB, Thomas PK, King RH, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991; 238(7): 383-391.
190. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, and Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(3): CD005376.
191. Chen Y and Tang X. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Association With Concomitant Diseases: Identification and Management. *Front Immunol* 2022; 13: 890142.
192. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1: S32-42.
193. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, and Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54(3): 615-620.
194. Pihan M, Decaux O, Marcorelles P, et al. [Neuropathies associated with monoclonal IgM anti-MAG antibodies]. *Rev Med Interne* 2012; 33(12): 686-692.
195. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001; 124(Pt 10): 1968-1977.
196. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020; 136(21): 2428-2436.
197. Brown R and Ginsberg L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol* 2019; 266(1): 268-277.
198. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5): 476-479.
199. Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10): 1171-1179.
200. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5): 480-486.
201. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011; 118(17): 4663-4665.
202. Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins. *Neurology* 1987; 37(9): 1506-1514.
203. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, and Eidelberg D. Nervous system dysfunction in Waldenstrom's macroglobulinemia: response to treatment. *Neurology* 1998; 51(4): 1210-1213.

204. Baehring JM, Hochberg EP, Raje N, Ulrickson M, and Hochberg FH. Neurological manifestations of Waldenstrom macroglobulinemia. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(10): 547-556.
205. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(10): 1410-1414.
206. Muchtar E, Magen H, and Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood* 2017; 129(3): 289-298.
207. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, et al. Varied patterns of inaugural light-chain (AL) amyloid polyneuropathy: a monocentric study of 24 patients. *Amyloid* 2011; 18 Suppl 1: 98-100.
208. Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med* 2018; 57(2): 181-187.
209. Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011; 18(4): 604-610.
210. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S1-S10.
211. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, and Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 135-147.
212. Flatters SJL, Dougherty PM, and Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth* 2017; 119(4): 737-749.
213. Beijers A, Mols F, Dercksen W, Driessen C, and Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. *J Community Support Oncol* 2014; 12(11): 401-406.
214. Hertz DL, Childs DS, Park SB, et al. Patient-centric decision framework for treatment alterations in patients with Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102241.
215. Beijers AJ, Mols F, and Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 1999-2007.
216. Maihofner C, Diel I, Tesch H, Quandel T, and Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer* 2021; 29(8): 4223-4238.
217. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther* 2021; 9(2): 385-450.
218. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1472-1478.
219. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(6): 419-437.
220. Tallantyre EC, Evans NA, Parry-Jones J, et al. Neurological updates: neurological complications of CAR-T therapy. *J Neurol* 2021; 268(4): 1544-1554.
221. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439-448.

222. Berzero G, Picca A, and Psimaras D. Neurological complications of chimeric antigen receptor T cells and immune-checkpoint inhibitors: ongoing challenges in daily practice. *Curr Opin Oncol* 2020; 32(6): 603-612.
223. Prudent V and Breitbart WS. Chimeric antigen receptor T-cell neuropsychiatric toxicity in acute lymphoblastic leukemia. *Palliat Support Care* 2017; 15(4): 499-503.
224. Siegler EL and Kenderian SS. Neurotoxicity and Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Insights Into Mechanisms and Novel Therapies. *Front Immunol* 2020; 11: 1973.
225. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018; 24(1): 20-28.
226. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) after Infusion of Anti-Bcma CAR T Cells (CART-BCMA) for Multiple Myeloma: Successful Treatment with Cyclophosphamide
227. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(1): 26-33.
228. Postow MA, Sidlow R, and Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 158-168.
229. Johnson DB, Chandra S, and Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA* 2018; 320(16): 1702-1703.
230. Spain L, Diem S, and Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
231. Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol* 2020; 87(5): 659-669.
232. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8.
233. Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, Hojgaard JLS, and Kondziella D. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology* 2019; 92(14): 663-674.
234. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 134.
235. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, and Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(5): 526-534.
236. Aya F, Ruiz-Esquide V, Viladot M, et al. Vasculitic neuropathy induced by pembrolizumab. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 433-434.
237. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 82.
238. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24 Suppl 2: S74-S85.
239. Alhammad RM, Dronca RS, Kottschade LA, et al. Brachial Plexus Neuritis Associated With Anti-Programmed Cell Death-1 Antibodies: Report of 2 Cases. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2017; 1(2): 192-197.

240. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 919-930.
241. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521-2532.
242. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 1-10.
243. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 449-462.
244. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919-1929.
245. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 294-305.
246. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018; 29(10): 2052-2060.
247. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol* 2021; 39(9): 966-977.
248. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 748-757.
249. Borghetti P, Volpi G, Facheris G, et al. Unresectable stage III non-small cell lung cancer: could durvalumab be safe and effective in real-life clinical scenarios? Results of a single-center experience. *Front Oncol* 2023; 13: 1208204.
250. Masuda K, Shoji H, Nagashima K, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 974.
251. Ham A, Lee Y, Kim HS, and Lim T. Real-World Outcomes of Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab Treatment Efficacy in Korean Veterans with Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15(16).
252. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs* 2018; 36(4): 638-646.
253. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol* 2018; 265(7): 1636-1642.
254. Ruggiero R, Balzano N, Di Napoli R, et al. Do peripheral neuropathies differ among immune checkpoint inhibitors? Reports from the European post-marketing surveillance database in the past 10 years. *Front Immunol* 2023; 14: 1134436.
255. Rossi S, Gelsomino F, Rinaldi R, et al. Peripheral nervous system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol* 2023; 270(6): 2975-2986.

256. Hyun JW, Kim KH, Kim SH, and Kim HJ. Severe neuromuscular immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors at national cancer center in Korea. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(9): 5583-5589.
257. Sato K, Mano T, Iwata A, and Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol* 2019; 145(1): 1-9.
258. Mikami T, Liaw B, Asada M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J Neurooncol* 2021; 152(1): 135-144.
259. Ruggiero R, Stelitano B, Fraenza F, et al. Neurological Manifestations Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Reverse Translational Research by Using the European Real-World Safety Data. *Front Oncol* 2022; 12: 824511.
260. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, et al. Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Commun* 2023; 5(3): fcad169.
261. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, Nitrini R, and Simabukuro MM. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep* 2018; 20(11): 92.
262. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 682-690.
263. Darnell RB and Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349(16): 1543-1554.
264. Berzero G, Karantoni E, Dehais C, et al. Early intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(7): 789-792.
265. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, and Vedeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007625.
266. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol* 2017; 82(1): 79-92.
267. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, and Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014; 71(7): 896-900.
268. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Τελευταία πρόσβαση: 28/02/24.
269. Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol* 2017; 74(10): 1216-1222.
270. Duong SL, Barbiero FJ, Nowak RJ, and Baehring JM. Neurotoxicities associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Neurooncol* 2021; 152(2): 265-277.
271. Sechi E, Markovic SN, McKeon A, et al. Neurologic autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: Autoantibody profiles and outcomes. *Neurology* 2020; 95(17): e2442-e2452.
272. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
273. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021; 9(6).

274. Dalmau J, Geis C, and Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 839-887.
275. Kunchok A, Zekeridou A, and Pittock S. CRMP5-IgG-Associated Paraneoplastic Myelopathy With PD-L1 Inhibitor Therapy. *JAMA Neurol* 2020; 77(2): 255-256.
276. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl 1): 25-33.
277. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, and Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019; 33: 2058738419838383.
278. Manini ML, Camilleri M, Grothe R, and Di Lorenzo C. Application of Pyridostigmine in Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders: A Case Series. *Paediatr Drugs* 2018; 20(2): 173-180.
279. O'Dea CJ, Brookes JH, and Wattchow DA. The efficacy of treatment of patients with severe constipation or recurrent pseudo-obstruction with pyridostigmine. *Colorectal Dis* 2010; 12(6): 540-548.