

GAMBARAN KLINIS DAN DIAGNOSIS SINDROMA PARANEOPLASTIK NEUROLOGI

Nina Devi Indrawati

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya
Jl Sutorejo No.59 Surabaya 60113

ABSTRAK

Sindrom paraneoplastik neurologi (SPN) adalah sekumpulan tanda dan gejala pada sistem saraf dengan penyebab respon imun langsung oleh antigen neural. Studi menunjukkan sekitar 10% pasien kanker mengalami SPN. Gambaran klinis paraneoplastik bervariasi. Sekitar lebih dari 80% dari pasien mengalami SPN sebelum diagnosis keganasan ditegakkan. SPN dapat menjadi alat diagnostik keganasan sekaligus indikator respon terapi antikanker dan menjadi informasi prognosis. Pembuatan literatur review ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis dan diagnosis sindroma paraneoplastik neurologi. Pencarian dan pengumpulan studi literatur menggunakan kata kunci yang relevan yaitu (“gambaran klinis sindroma paraneoplastik neurologi” atau “sindroma paraneoplastik neurologi” atau “diagnosis sindroma paraneoplastik neurologi” atau “*clinical manifestation of paraneoplastic syndrome*”) yang dicari melalui database online seperti google scholar dan PubMed serta alamat website jurnal yang relevan. Jurnal yang dipilih adalah jurnal dalam kurun waktu 2010 hingga 2020 dengan kategori publikasi minimal terindeks Scopus dan SINTA 4. Dasar patofisiologi SPN adalah mekanisme autoimun. Terdapat 2 macam antibodi pada SPN yaitu antibodi *well characterized* dan antibodi *partially characterized*. Gambaran klinis SPN dibagi menjadi sindrom klasik dan non klasik. Diagnosis dibagi menjadi *definite* sindrom paraneoplastik dan *probable* sindrom paraneoplastik. Penatalaksanaan SPN adalah berdasarkan terapi penyakit dasar keganasan. Keterampilan klinis neurolog dalam mendiagnosis SPN melalui pengenalan spektrum gambaran klinis dapat menentukan prognosis pasien.

ABSTRACT

Paraneoplastic neurological paraneoplastic syndrome (PNS) is a group of signs and symptoms in the nervous system caused by direct immune response by neural antigens. Studies show 10% of cancer patients have PNS. These clinical picture are varies. Approximately more than 80% patients have PNS before the malignancy known. PNS can be a diagnostic tool for malignancy as well as an indicator of response to anticancer therapy and provide prognostic information. The purpose of this literature review is to determine the clinical picture and diagnosis of PNS. Search and collect literature studies using relevant

keywords (“clinical manifestations of paraneoplastic neurology syndrome” or “paraneoplastic neurology syndromes” or “diagnosis of paraneoplastic neurology syndromes” or “clinical manifestations of paraneoplastic syndromes) searched through online databases such as Google Scholar and PubMed as well as the relevant journal's website address. The selected journals are journals from 2010 to 2020 with a minimum publication category indexed by Scopus and SINTA 4. The basis of the pathophysiology of PNS is an autoimmune mechanism. There are 2 kinds of antibodies in SPN, well-characterized antibodies and partially-characterized antibodies. The clinical features of PNS are divided into classic and non-classical syndromes. Diagnosis is divided into definite paraneoplastic syndromes and probable paraneoplastic syndromes. These management based on the treatment of the underlying malignancy. The clinical skills of a neurologist in diagnosing PNS through the introduction of a spectrum of clinical features can determine the patient's prognosis.

Keywords: neurological paraneoplastic syndrome, malignancy, clinical picture, diagnosis

PENDAHULUAN

Sindrom paraneoplastik neurologi (SPN) adalah sekumpulan tanda dan gejala pada sistem saraf dengan penyebab respon imun langsung oleh antigen neural. Antigen ini diekspresikan secara abnormal oleh sel tumor. ¹ SPN sering terjadi sebelum diagnosis keganasan ditegakkan. ¹ Berdasarkan definisi ini, SPN tidak disebabkan oleh invasi tumor, proses metastasis ataupun efek toksik/ metabolik terapi kanker. Istilah SPN pertama kali dideskripsikan pada abad ke-19 oleh M. Auché, yaitu adanya keterlibatan sistem saraf perifer dalam perjalanan penyakit pasien kanker. ^{2,3} PCA-1 (*Purkinje Cell Antibody- 1*) adalah antibodi yang pertama kali ditemukan pada pasien dengan kanker ovarium dan degenerasi serebellar paraneoplastik. ⁴ Beberapa sindrom dan antibodi lainnya kemudian dideskripsikan pada tahun berikutnya.

Studi epidemiologi menunjukkan sekitar 10% pasien kanker mengalami sindrom paraneoplastik. Gambaran klinis paraneoplastik bervariasi mulai gejala neurologi, endokrin, hematologi, rheumatologi dan dermatologi. Prevalensi penyakit ini

bervariasi untuk setiap jenis keganasan. Secara lebih khusus, sindrom paraneoplastik neurologi menunjukkan prevalensi kecil. SPN didapatkan kurang dari 1% pada tumor solid, 3% pada *small cell lung carcinoma (SCLC)* dan mencapai 15%-30% pada pasien timoma.^{2,5} Salah satu jenis SPN yaitu *Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)* dilaporkan terjadi pada 1% dari pasien SCLC.⁶ Secara keseluruhan, diperkirakan sekitar 0,5-1% dari semua pasien kanker memiliki tampilan klinis SPN.⁵

SPN dapat menyerang berbagai organ sistem saraf, baik pada susunan saraf pusat, tepi, maupun otonom.⁷ Gejala neurologi merupakan akibat proses imun sel neoplastik sistem organ lain. SPN terjadi lebih awal dalam beberapa bulan hingga tahun, sebelum keganasan terdiagnosis. Karena alasan ini, SPN dapat menjadi alat diagnostik keganasan. Studi menunjukkan bahwa lebih dari 80% dari pasien mengalami SPN sebelum diagnosis keganasan ditegakkan.⁸ Marker paraneoplastik menunjukkan respon sesuai terapi antikanker. Beberapa studi melaporkan bahwa marker sindrom paraneoplastik dapat kembali menjadi positif seiring relapsnya keganasan.⁹ Sehingga SPN dapat menjadi indikator respon terapi antikanker sekaligus menjadi informasi prognosis pasien.

TUJUAN

Atas pertimbangan adanya spektrum klinis sindroma paraneoplastik neuroogi yang cukup luas dan belum ada *guideline* untuk membantu menegakkan sindroma paraneoplastic neurologi maka perlu dilakukan penyusunan berbagai gambaran klinis dan diagnosis tersebut.

METODOLOGI

Pencarian dan pengumpulan studi literatur menggunakan kata kunci yang relevan yaitu (“gambaran klinis sindroma paraneoplastik neurologi” atau “sindroma paraneoplastic neurologi” atau “diagnosis sindroma paraneoplastic neurologi” atau

“*clinical manifestation of paraneoplastic syndrome*) yang dicari melalui database online seperti google scholar dan PubMed serta alamat website jurnal yang relevan. Jurnal yang dipilih adalah jurnal dalam kurun waktu 2010 hingga 2020 dengan kategori publikasi minimal terindeks Scopus dan SINTA 4

HASIL

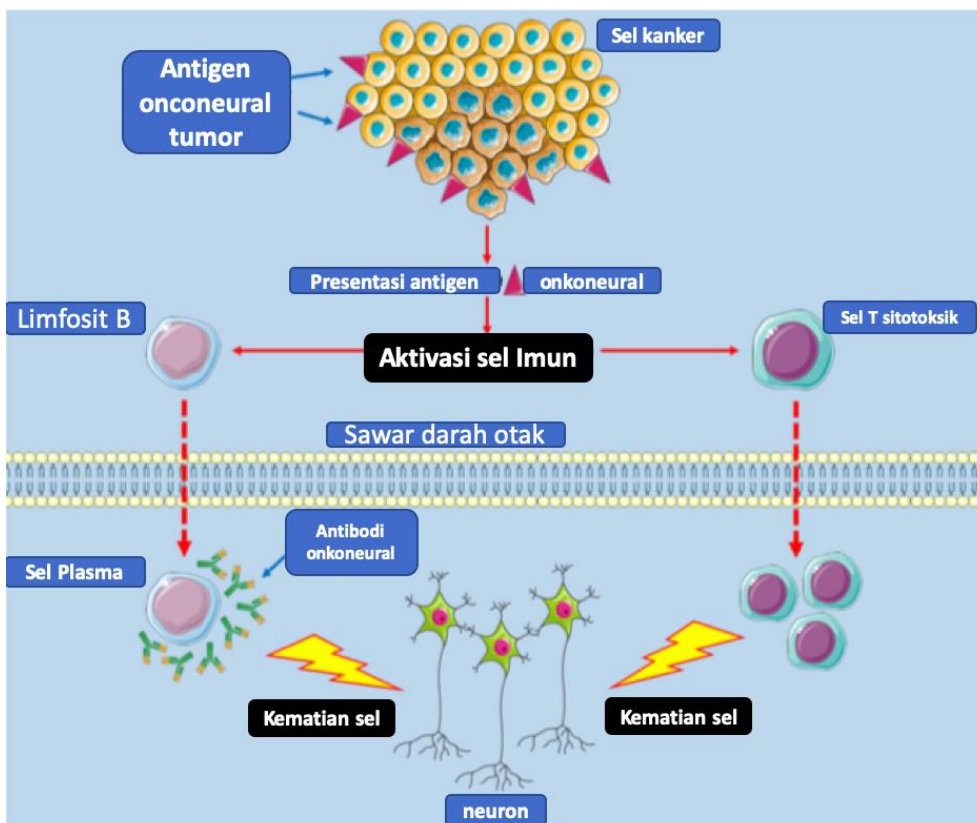
Berikut ini adalah hasil penyusunan gambaran klinis dan diagnosis sindroma paraneoplastik neurologi dari beberapa jurnal

1. PATOFISIOLOGI SINDROM PARANEOPLASTIK NEUROLOGI

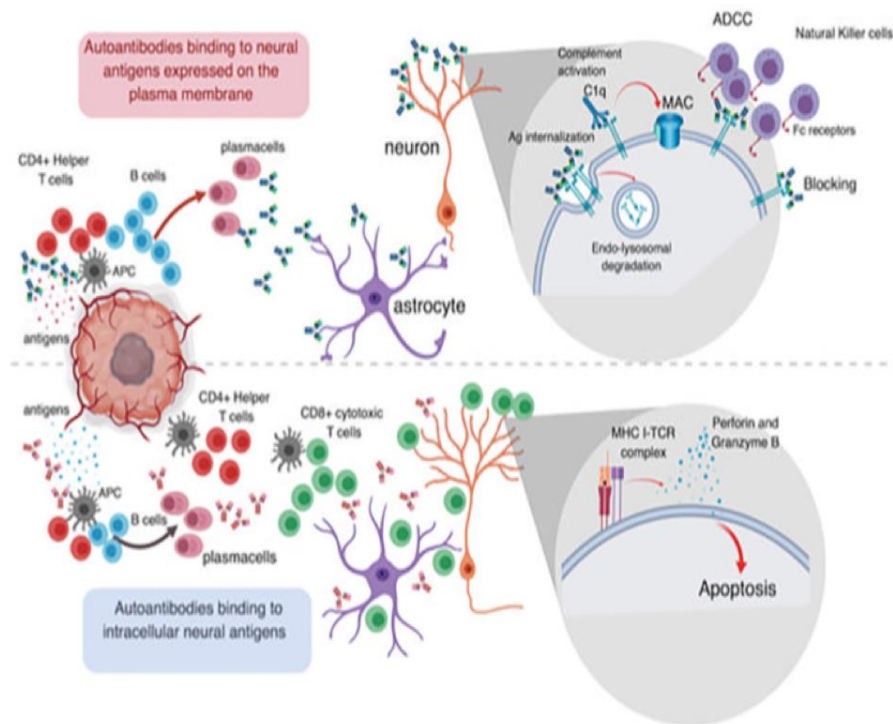
Dasar patofisiologi sindrom paraneoplastik adalah proses autoimun. Proses ini melibatkan respon sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker. Antibodi terhadap sel kanker bereaksi terhadap jaringan saraf normal.¹⁰ Permukaan sel tumor menjadi antigen spesifik dan disebut dengan protein onkoneural. Antigen ini dikenali sistem imun tubuh sebagai benda asing, sehingga mengaktifasi sistem kekebalan tubuh¹¹. Limfosit B dan T yang teraktivasi terlibat dalam patofisiologi SPN. Tubuh akan membentuk antibodi terhadap antigen protein onkoneural. Antibodi onkoneural (AO) dijumpai pada serum darah dan cairan serebrospinal pasien SPN. AO akan bereaksi dengan antigen tumor dan jaringan ensefalon, mielum dan ganglion perifer (Gambar 2.1). AO dapat melewati sawar darah otak (SDO), mengenali sel penyaji antigen onkoneural dan memicu proses kaskade penghancuran sel tumor serta jaringan saraf.¹²

Immunomatogenesis sindrom paraneoplastik neurologi berhubungan dengan interaksi antara autoantibodi dengan antigen neural (Gambar 2.2).¹³ Proses autoimun ini dipostulatkan berasal dari jaringan limfoid perifer. *Cancer-derived antigen* akan memasuki kelenjar limfoid terdekat, yang kemudian diproses dan dipresentasikan oleh *antigen presenting cell (APC)* terhadap sel T *Helper* CD4. Sel ini memiliki peran penting terhadap sel B. Sel B akan menjadi sel B plasma yang memproduksi antibodi. Autoantibodi Ig G spesifik terhadap domain epitop

antigen membran plasma memiliki efek potensial pada proses autoimun. Proses autoimun yang dimaksud antara lain internalisasi antigen, aktivasi komplemen, *antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC)* dan *blocking* reseptor. Autoantibodi spesifik untuk antigen intraseluler tidak terlibat langsung pada proses patogenesis. Proses autoantibodi onkoneural intraselular melibatkan aktivasi sel T sitotoksik (CD8). Ikatan antara reseptor sel T CD8 (sel T sitotoksik) dengan *MHC class I* pada permukaan sel, menyebabkan dikeluarkannya molekul perforin dan *granzyme B* yang menyebabkan apoptosis sel target.¹³ Kelompok antibodi onkoneural ini dibagi menjadi 2 yaitu antibodi onkoneural *well characterized* dan *partially characterized* (tabel 2.1).^{14,15} Antibodi *well characterized* merupakan antibodi yang spesifik berhubungan dengan keganasan. Pengelompokan antibodi onkoneural bermanfaat untuk klasifikasi diagnosis SPN.



Gambar 1.1 Skema Singkat Patofisiologi Proses Immunologi pada SPN¹²



Gambar 1.2 Skema Respon Imunitas Humoral dan Selular Patofisiologi SPN.¹³

Tabel 1.1 Klasifikasi Antibodi Onkoneural^{14,15}

Antibodi Onkoneural <i>Well characterized</i>	Antibodi Onkoneural <i>Partially characterized</i>
<i>Anti-Hu (ANNA 1; antinuclear antibody type 1)</i>	<i>Anti-VGCC (anti P/Q type voltage-gated calcium channel antibody)</i>
<i>Anti-Yo (PCA 1; Purkinje cell cytoplasmic antibody 1)</i>	<i>Anti-VGKC (anti-voltage-gated calcium channel antibody)</i>
<i>Anti-CV2 (CRMP5; collapsing response-mediator protein 5)</i>	<i>Anti-Tr</i>
<i>Anti-Ri (ANNA2; antineuronal nuclear antibody type 2)</i>	<i>ANNA3</i>
<i>Anti-Ma2</i>	<i>PCA2</i>
<i>Anti-amphiphysin</i>	<i>Anti-Zic4</i>
	<i>AGNA (anti-glial nuclear antibody)</i>
	<i>Anti-mGLUR1 (metabotropic glutamate R receptor1)</i>
	<i>Anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor)</i>

2. GAMBARAN KLINIS SINDROM PARANEOPLASTIK NEUROLOGI

Sindrom klinis SPN dibagi menjadi gejala yang memiliki kemungkinan tinggi terkait keganasan atau sindrom klasik dan yang jarang terkait dengan keganasan atau sindrom non-klasik (Tabel 3.1).^{17,18,19} Sebagian besar SPN merupakan kelompok sindrom non-klasik dan dapat terkait penyakit lain. Diagnosis banding spesifik bergantung pada sindrom klinis dan riwayat medik lain (Tabel 3.2).¹⁸ *Red Flag* yang mengarah ke sindrom paraneoplastik diantaranya:

- adanya sindrom klasik
- gejala muncul secara subakut dan progresif
- adanya keterlibatan secara simultan sistem saraf pusat dan perifer
- pasien dengan risiko tinggi keganasan seperti perokok atau terdapat penurunan berat badan

Sindrom paraneoplastik neurologi dapat mempengaruhi setiap bagian sistem saraf. Gejala yang terkait dengan perkembangan SPN dapat menunjukkan struktur spesifik yang terlibat. Perjalanan penyakit SPN dapat menyebabkan hilangnya fungsi secara permanen.^{9,16}

Table 2.1 Sindrom Klasik dan Sindrom Non-klasik SPN^{17,18,19}

Sindrom Klasik	Sindrom Non-klasik
Ensefalomyelitis	Ensefalitis Brainstem
Ensefalitis limbik	Neuritis optika
Degenerasi serebellar subakut	Mielopati/ mielitis nekrotikan
Sindrom opsoklonus-mioklonus	<i>Stiff person syndrome</i> dan variannya
Neuronopati sensoris subakut	Neuropati sensorimotor distal simetris
Pseudoobstruksi intestinal kronik	Mononeuropati multipleks
<i>LEMS</i>	Miastenia gravis
Dermatomiositis	Neuromiotonia
	Polliradikuloneuropati akut (GBS)
	Neuritis Brakhialis
	Pandisautonomia akut
	Vaskulitis nervus perifer paraneoplastik

Tabel 2.2 Diagnosis Banding SPN ¹⁸

Sindrom	Diagnosis Banding
Degenerasi serebellar subakut	Metastasis Toksin (lithium, anti konvulsan), Defisiensi vitamin (B1, B12, E, asam folat) <i>Immune-mediated non-paraneoplastic</i> • Sindrom <i>Miller–Fisher</i> • <i>Gluten-sensitive enteropathy</i> Infeksi (VZV, EBV, Lues, <i>Whipple’s disease</i> , CJD) Lain-lain: meningeal siderosis, MSA-C, <i>hereditary</i>
Ensefalitis Limbik	Infeksi • HSV-1, VZV, WNV, HIV/PML, Lues, CJD • HHV6 (pasien <i>immunocompromized</i>) <i>Immune-mediated non-paraneoplastic</i> • GAD, SLE, Sjögren’s syndrome, SREAT • PACNS Glioma
Sindrom Opsoklonus Mioklonus	Infeksi (HIV, hepatitis C, WNV, <i>Whipple’s disease</i> , borreliosis, CJD) Paska infeksi (mikoplasma, <i>salmonellosis</i> , streptokokus) Toksin (<i>lithium dan tricyclic anti-depressants</i>) <i>Hereditary</i> Bangkitan epileptik Metabolik, ensefalopati hipoksik Penyakit Neurodegeneratif
Retinopati	Vaskuler Neuritis optik LHON Toksin tembakau-alkohol-ambliopia
Neuronopati Sensori Akut	<i>Immune-mediated</i> • <i>Sjögren’s syndrome</i> , penyakit coeliac , krioglobulinaemia • <i>Autoimmune autonomic ganglionopathies (ganglionic AChR antibodies)</i> , disotonomia dengan <i>peripherin antibodies Toxic</i> (cisplatin) hipervitaminosis B6, defisiensi vitamin B12: HIV
Neuropati otonom	Metabolik: diabetes mellitus <i>Immune-mediated: GBS, CIDP, Sjögren’s syndrome</i>

	<i>Hereditary</i> : porfiria, mitokondriopati Neurodegeneratif: MSA-A
<i>Lambert–Eaton myasthenic syndrome</i>	<i>Immune-mediated</i> : miastenia gravis <i>Hereditary</i> : episodic ataxia type 2 Toksin: botulismus
Dermatomiositis	Toksin/metabolik: miopati,(steroid) <i>Immune-mediated</i> : IBM, <i>immune-mediated necrotizing myopathies</i>

SPN juga dapat diklasifikasikan berdasarkan keterlibatan sistem saraf, seperti tampak pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Klasifikasi SPN Berdasarkan Anatomi Sistem Saraf ²⁰

Sindroma Paraneoplastik Neurologi
Sindrom pada Susunan Saraf Pusat
Degenerasi serebellar
Ensefalomielitis
Ensefalitis brainstem dan limbik
Sindrom Opsoklonus-Mioklonus
<i>Stiff person syndrome</i>
Mielopati nekrotikan
Sindrom motor neuron
ALS ; neuropati motor subakut; disfungsi <i>upper motor neuron</i>
Sindrom pada Jaras Visual
Retinopati
Neurotis optika
Uveitis (biasanya berhubungan dengan ensefalomielitis)
Sindrom pada Susunan Saraf Tepi
Neuronopati sensoris
Vaskulitis saraf dan otot
Neuropati sensorimotor terkait diskrasia plasma sel dan Limfoma sel B
Neuropati otonom
GBS
Neuritis brakhialis
Hipereksitabilitas saraf tepi
Sindrom pada Taut Neuromuskular
<i>LEMS</i>
Miastenia gravis
Dermatomiositis
Miopati nekrotik akut

Selanjutnya akan dijelaskan berbagai gambaran klinis sindrom paraneoplastik neurologi.

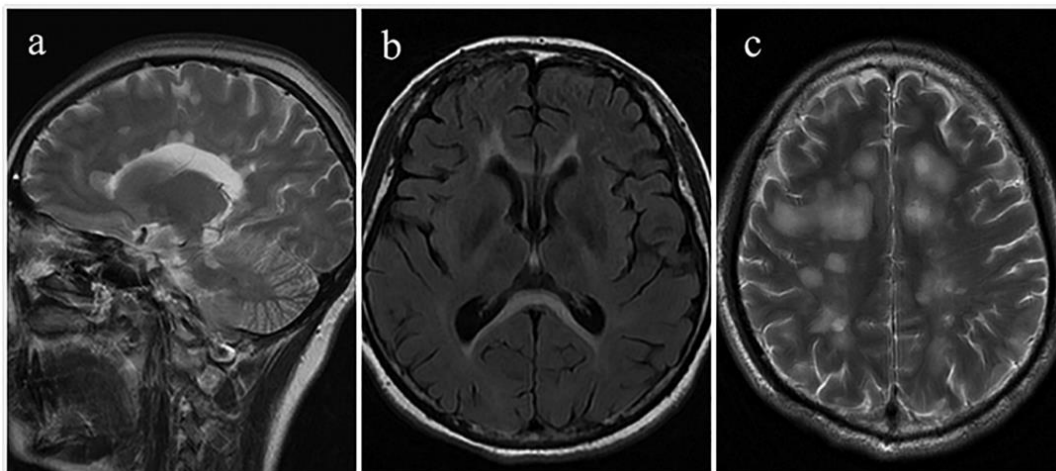
2.1 Sindrom Paraneoplastik Neurologi Klasik

Sindrom paraneoplastik neurologi klasik adalah sindrom paraneoplastik yang berkaitan dengan keganasan. Beberapa studi menunjukkan bahwa sindrom dalam kelompok ini berhubungan dengan keganasan.¹⁷ Jenis sindrom paraneoplastik neurologi klasik antara lain ensefalomyelitis, ensefalitis limbik, degenerasi serebellar subakut, sindrom opsoklonus mioklonus, neuropati perifer subakut, pseudoobstruksi intestinal kronik, LEMS dan dermatomyositis.

a. Ensefalomyelitis Paraneoplastik

Ensefalomyelitis paraneoplastik adalah inflamasi multifokal pada sistem saraf pusat dan terkait dengan neoplasma pada sistem organ lain. Sindrom ini sering disertai dengan neuropati sensorik subakut. Antibodi anti-Hu dapat dideteksi pada kedua kondisi tersebut. Dilaporkan bahwa sekitar 80% kasus ensefalomyelitis paraneoplastik berhubungan dengan kanker bronkial yaitu SCLC.²¹ Defisit neurologis berkembang progresif dalam beberapa minggu hingga bulan hingga mencapai puncak kecacatan neurologis. Temuan klinis ensefalomyelitis sesuai dengan klinis peradangan pada otak dan medulla spinalis.

Penyakit ensefalomyelitis, pada anak dikenal dengan istilah *acute demyelinating encephalomyelitis* (ADEM). ADEM pada anak tidak berhubungan dengan sindrom paraneoplastik, akan tetapi sering berhubungan dengan respon autoimun paska imunisasi.^{22,23} ADEM dibedakan dengan multipel sklerosis dan NMO berdasarkan temuan pada pemeriksaan radiologi, seperti tampak pada gambar 3.1.²⁴



Gambar 3.1 Perbedaan Temuan Radiologi , MS menunjukkan beberapa lesi ovoid korpus kalosum (*Dawson finger*) (a). NMOSD menunjukkan lesi difus sepanjang splenium (b). Lesi ADEM berbentuk multifokal dengan diameter lebih besar daripada MS dan NMOSD. ²⁴

Perbedaan secara klinis lain diantara ketiga penyakit tersebut adalah pada perjalanan klinis penyakit. ADEM bersifat monofasik, dan progresif, sementara NMO dan MS bersifat *relapse remitting*. Ketiga penyakit tersebut termasuk dalam kelompok penyakit *idiopathic inflammatory demyelinating diseases (IIDDs)* pada sistem saraf pusat, terutama pada substansia alba. ^{25,26}

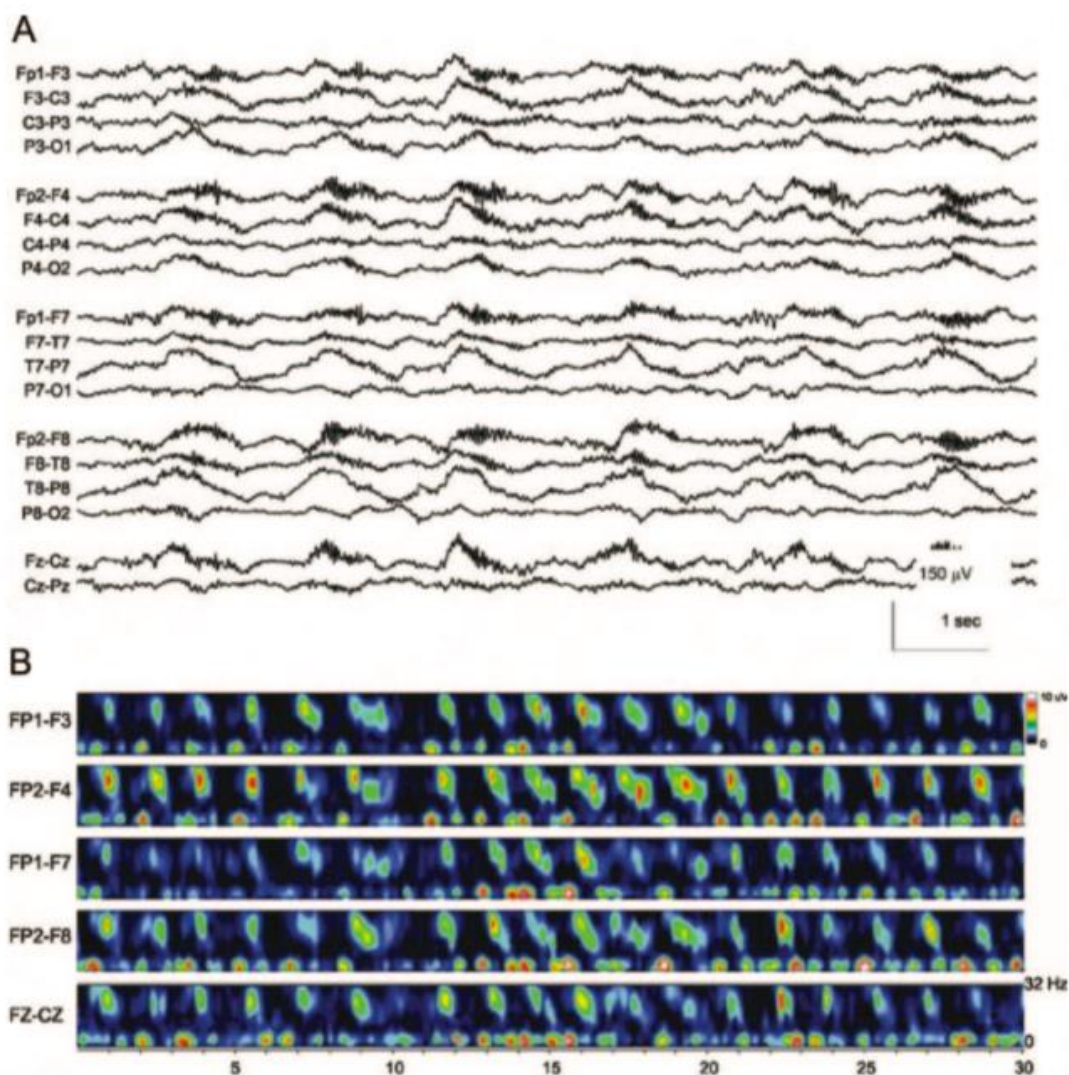
b. Ensefalitis Brainstem dan Limbik

Gejala penyakit ini bersifat akut menuju subakut. Evaluasi cairan serebrospinal menunjukkan proses inflamasi dengan gambaran pleositosis, peningkatan konsentrasi protein, pita oligoklonal, dan peningkatan indeks imunoglobulin G (IgG). Ensefalitis limbik terkait proses inflamasi terlokalisasi pada struktur sistem limbik. Struktur yang dimaksud diantaranya hipokampus, amygdala, hipotalamus, girus cinguli, korteks limbik. Namun temuan patologis, klinis, dan radiologis sering tidak terbatas pada area limbik. Gejala ensefalitis limbik meliputi perubahan perilaku emosional, gangguan pembentukan memori jangka panjang, defisit *working memori*, perubahan status mental, bangkitan epileptik, atau gejala kejiwaan. ²⁷ Dalam

perkembangannya, sindrom ini dapat menjadi diskinesia, paresis, gangguan otonom, serta kegagalan pernapasan. Pada anak-anak gangguan motorik dan kejang lebih sering terjadi daripada pada orang dewasa.²⁸

Sindrom ensefalitis limbik sering terkait dengan peningkatan ekspresi antibodi anti-NMDA reseptor, terutama wanita dengan teratoma ovarium.²⁹ Tumor kedua terkait ensefalitis limbik SCLC. Suatu studi mengungkapkan bahwa 50% pasien dengan ensefalitis limbik dan SCLC menunjukkan reaksi antibodi-positif yaitu antibodi anti-Hu.³⁰

Gambar histopatologis ensefalitis limbik adalah peradangan dan edema.³¹ Pemeriksaan MRI atau PET menggunakan *fluorodeoxyglucose* menunjukkan perubahan bilateral di lobus temporal medial. Analisis cairan serebrospinal menunjukkan peningkatan kadar protein total, titer IgG, dan pita oligoklonal. Pemeriksaan elektroensefalografi dapat menunjukkan potensial epileptogenik. Suatu studi terhadap 23 pasien ensefalitis limbik menunjukkan pola elektrografi unik yang disebut "*extreme delta brush*" Gambar 3.2.³²



Gambar 3.2 Gambaran Khas “*extreme delta brush*”. Perekaman EEG pasien perempuan 23 tahun dengan ensefalitis terkait anti NMDA reseptor, koma dan kejang³²

c. Degenerasi Serebellar Paraneoplastik (DSP)

Degenerasi serebellar paraneoplastik merupakan SPN yang paling sering ditemui. Pada penyakit ini didapatkan kelainan pada sel purkinje di korteks serebela.³³ Sel purkinje adalah neuron multipolar berukuran besar yang bertanggung jawab untuk transmisi dan pemrosesan informasi. Penyakit ini berhubungan dengan peningkatan level antibodi anti-Yo dan terjadi pada wanita dengan kanker payudara atau ovarium.^{34,35}

Gejala DSP dapat pula menyertai pasien SCLC, limfoma Hodgkin atau kanker kandung kemih.^{36,37,38}

DSP pada awal penyakit lebih menyerang vermis serebellum daripada hemisfer serebellum. Keluhan pasien dapat menyerupai gejala neuritis vestibular atau stroke sirkulasi posterior, yaitu mual, muntah, diplopia, vertigo, atau pusing. Gaya berjalan pasien menjadi ataksia dan dapat disertai dismetria dan disartria. Dapat pula didapatkan osilopsia yang disebabkan oleh nistagmus multidireksional. Perjalanan klinis DSP paraneoplastik bersifat progresif dan kecacatan terjadi dalam beberapa minggu hingga bulan setelah onset. Gejala dapat berkembang menjadi gangguan memori dan menelan yang membutuhkan perhatian khusus.³⁹ DSP fulminan dapat berhubungan dengan kondisi *drowsiness* atau koma. Demensia pernah dilaporkan terjadi pada kasus DSP. Kemampuan kognitif sulit dievaluasi pada sebagian besar kasus, karena pemeriksaan tes kognitif formal tidak memungkinkan. Depresi berat sering merupakan komorbid dan dapat diprediksikan terkait kondisi disabilitas dan diagnosis kanker.^{40,41}

Penentuan kadar antibodi anti-Yo dalam serum darah penting dalam diagnosis DSP.⁴² Hal ini terjadi oleh karena sekitar 50% kasus SCD berhubungan dengan tumor ovarium dan payudara.⁴³ MRI otak pada awal penyakit dapat tampak normal. Namun, beberapa bulan setelah presentasi gejala neurologis, MRI otak menunjukkan atrofi serebellum.

d. Sindrom Opsoklonus -Mioklonus Paraneoplastik (SOMP)

Sindrom Opsoklonus-Mioklonus memiliki istilah lain yaitu :

- *dancing eyes-dancing feet*
- *dancing eye syndrome*
- sindrom *Kinsbourne*
- Ensefalopati mioklonik tipe *Kinsbourne*
- Ensefalopati opsoklonik

Istilah opsoklonus diperkenalkan pada tahun 1913 oleh seorang ahli saraf Polandia - Prof. K. Orzechowski (1878-1942). Pada tahun 1927, Prof. K. Orzechowski menghubungkan opsoklonus dengan mioklonus.⁴⁴ Sindrom opsoklonus berupa gerakan mata yang cepat dan spontan dengan pola tidak teratur dan tidak terkonjugasi.⁴⁵ Gerakan ini terkait kontraksi otot atau kelompok otot secara tiba-tiba. Gerakan mata berfrekuensi tinggi (10-15 Hz) serta beramplitudo lebar.⁴⁶ Sindrom ini banyak menyerang anak-anak. Pada anak, tumor yang paling umum adalah neuroblastoma.⁴⁷ Beberapa penelitian melaporkan hubungan sindrom ini dengan penyakit celiac.⁴⁸ Pada orang dewasa, sindrom opsoklonus-mioklonus sangat jarang dan muncul sebagai manifestasi klinis pertama kanker payudara, paru-paru atau ovarium.⁴⁹ Sindrom ini juga dapat idiopatik. Perjalanan penyakit subakut. Gejala lain diantaranya lesu, lekas marah, strabismus, ataksia serebellar dan afasia.⁴⁹ Diagnosis sindrom opsoklonus-mioklonus ditegakkan dengan neuroimejing dan tes laboratorium.⁵⁰ Metode lain seperti *western blotting* dan imunohistokimia dapat menunjukkan adanya antibodi onkoneuronal seperti: anti-Ri, anti-amphiphysin, anti-Hu.⁵¹

SOMP dapat pula merupakan akibat infeksi virus, faringitis pasca-streptokokus, gangguan metabolisme, metastasis, dan perdarahan intrakranial.^{52,53}

e. Neuronopati Sensoris Perifer Subakut

Neuronopati sensoris atau ganglionopati disebabkan oleh degenerasi primer neuron sensoris pada ganglia akar dorsal. Sindrom ini digambarkan dengan kerusakan primer pada badan sel saraf. Diagnosis sindrom neuropati klasik dipertimbangkan apabila memenuhi kriteria sebagai berikut ^{54,55}

- onset subakut dengan skor Rankin setidaknya 3 sebelum 12 minggu evolusi,
- rasa kebas pada awal penyakit, sering disertai nyeri
- gejala asimetris pada awal onset
- keterlibatan lengan
- hilangnya modalitas propioseptif pada area yang terkena
- studi neurofisiologi menunjukkan keterlibatan sabut sensori (*no respon* pada SNAP), minimal pada satu jenis saraf tepi

Keterlibatan sistem saraf tepi sebenarnya tidak terbatas pada sistem sensoris. Pada sebagian kecil kasus, dapat melibatkan sabut motorik. Kriteria diagnostik harus sesuai dengan daftar di atas untuk digolongkan sebagai neuronopati sensoris perifer subakut. ^{18,19}

f. Pseudoobstruksi Intestinal Kronik

Sindrom paraneoplastik neurologi dapat menyerang sistem otonom pada pleksus mienterik. Hal ini sesuai dengan temuan penurunan jumlah sel ganglion , penggantian neuron dengan sel schwann dan kolagen serta infiltrasi limfoplasmatik. ^{56,57} Sel otot polos masih intak. Pada studi terakhir dilaporkan bahwa hilangnya sel interstisial cajal juga terkait dengan sindrom ini. ⁵⁸

Tidak didapatkan cukup bukti untuk melakukan studi antibodi onkoneural secara rutin pada sindrom ini, namun beberapa hal berikut dapat menjadi pertimbangan untuk mendiagnosis pseudoobstruksi intestinal kronik sebagai bentuk sindrom paraneoplastik neurologi. ⁵⁹

- gejala langsung memberat pada awal onset
- penurunan berat badan secara signifikan
- riwayat merokok atau aktifitas lain yang berhubungan erat dengan keganasan
- riwayat penyakit keganasan dikeluarga
- usia 50-55 tahun, laki-laki
- didapatkan gejala otonom dan neuropati sensoris secara bersamaan
- didapatkan antibodi spesifik dengan keganasan

g. Lambert Eaton myastenic Syndrome (LEMS)

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) adalah penyakit autoimun pada terminal presinaptik dari taut neuromuskuler. Pasien datang dengan kelemahan otot proksimal, terutama pada tungkai bawah, disfungsi otonom, dan areflexia.⁶⁰ Diagnosis LEMS berdasarkan tanda dan gejala klinis, studi elektrofisiologis, dan pemeriksaan antibodi. Didapatkan peningkatan amplitudo potensial aksi otot yaitu CMAP (lebih tinggi dari 100%) setelah stimulasi frekuensi tinggi (50 Hz) atau stimulasi pasca-latihan. Hal tersebut membedakan LEMS dengan miastenia gravis. Gejala klinis LEMS diperberat dengan suhu tinggi, misalnya pada saat pasien mandi menggunakan air hangat atau sedang mengalami infeksi.⁶⁴

Patofisiologi LEMS adalah gangguan kanal kalsium pada membran presinaps. LEMS berhubungan dengan tumor ganas seperti SCLC, karsinoma kolon, karsinoma payudara dan prostat.^{60,61,62} LEMS umumnya terjadi setelah dekade keempat dan gejalanya mendahului diagnosis kanker.⁶³ Diagnosis konfirmasi LEMS berdasarkan pemeriksaan EMG dan neurografik. Diagnosis onkologis lengkap harus dilakukan untuk mendeteksi kanker, seperti CT scan thoraks, kolonoskopi, mamografi, pemeriksaan ginekologi, dan skrining untuk kanker prostat.

h.Dermatomiositis

Dermatomiositis adalah penyakit radang, di mana perubahan mempengaruhi terutama otot-otot bahu dan panggul atau disebut miopati proksimal. Terdapat pula perubahan kulit eritema dan edema. Perubahan kulit terutama terletak di wajah dan anggota badan. Dermatomiositis erat kaitannya dengan neoplasma organ internal dan meningkatkan risiko kanker ovarium, paru-paru, lambung, pankreas dan hodgkin. ⁶⁵

Penyakit ini ditandai dengan demam tinggi dan kelemahan otot secara umum. Pasien mengalami kelemahan otot proksimal dengan keluhan kesulitan mengangkat lengan, menaiki tangga, atau berjongkok. Tanda khas pada kulit berupa *heliotrope rash*, *shawl sign*, *gottron's sign* dan *periungual telangiectasis* (gambar 3.3). ^{65,66,67,68}



Gambar 3.3 Manifestasi Klinis Dermatomiositis pada Kulit. *Shawl sign*(A) ; *Heliotrope rash* (B) ; *Gottron's sign* dan *Periungual telangiectasias* (C) ; *Mechanical hand* (D)

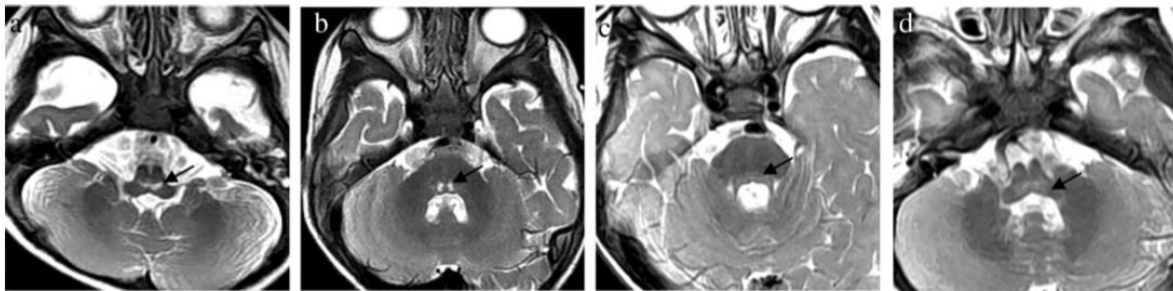
Tingkat keparahan perubahan otot dipantau menggunakan kadar *creatine phosphokinase* dalam serum darah.⁶⁹ Pemeriksaan biopsi otot dikarakteristikkan dengan temuan *rimmed vacuoles*. Pemeriksaan MRI dapat digunakan untuk identifikasi area inflamasi. Hal ini dapat membantu lokasi bipsi otot.⁷⁰

2.2 Sindrom Paraneoplastik Neurologi Non-Klasik

Insidensi sindrom paraneoplastik neurologi non klasik lebih banyak daripada bentuk klasik. Berbagai gambaran klinis dalam kelompok non-klasik dapat berhubungan dengan keganasan, akan tetapi lebih sering terkait dengan proses autoimun atau infeksi yang lain. Berikut ini dijelaskan berbagai gambaran klinis sindroma paraneoplastik neurologi non klasik.

a. Ensefalitis Brainstem

Sindrom paraneoplastik dengan temuan klinis ensefalitis brainstem tidak spesifik untuk kasus keganasan. Beberapa laporan kasus melaporkan keterkaitan ensefalitis brainstem dengan keganasan. Temuan antibodi onkoneural anti-Hu/ ANNA-1 pernah dilaporkan pada pasien dengan ensefalitis brainstem.⁷¹ Pada perjalanan penyakit selanjutnya, diketahui bahwa pasien tersebut menderita PNET.⁷¹ Studi lain melaporkan ensefalitis brainstem berhubungan dengan infeksi enterovirus-A7, CMV atau Herpes simpleks virus.⁷²⁻⁷⁵ Pemeriksaan imejing MRI fokus brainstem menunjukkan kelainan seperti ditunjukkan gambar 6.

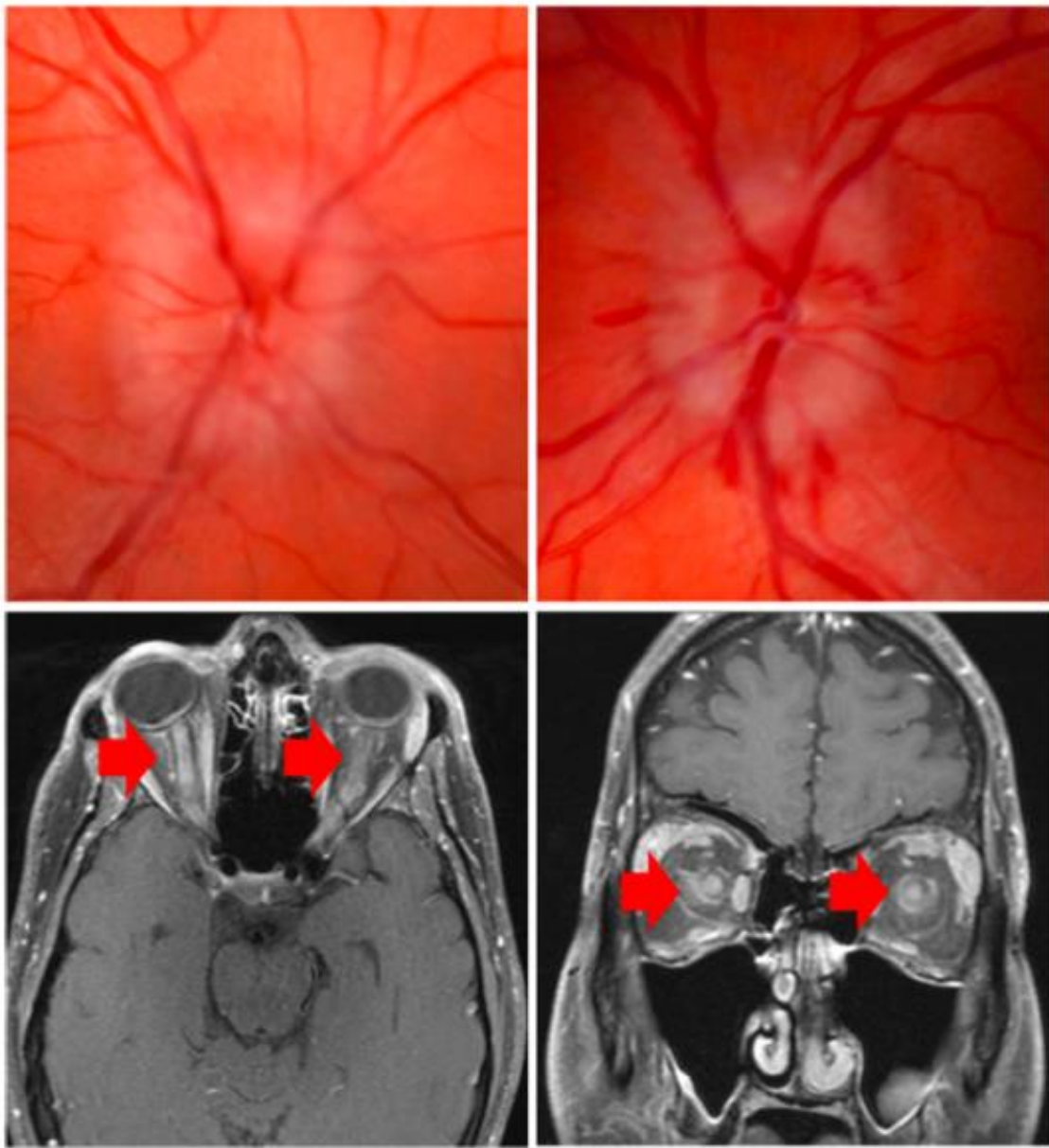


Gambar 3.4 Ensefalitis Limbik

b. Neuritis Optika

Neuritis optik adalah bentuk inflamasi neuropati optik. Neuritis optika khas terkait MS. Temuan neuritis optika tipikal terkait multipel sklerosis adalah onset akut, unilateral, dan dapat mengalami pemulihan spontan. Neuritis optika disebabkan oleh inflamasi saraf optik, ditandai dengan demielinasi dan degenerasi saraf. Neuritis optika atipikal terjadi bilateral, perjalanan penyakit kronis dan memerlukan waktu pengobatan Panjang. Gangguan ini meliputi NMOSD, CRION, RION, dan neuropati optik yang terkait dengan penyakit sistemik.⁷⁶

Neuritis optika dapat merupakan bentuk sindrom paraneoplastik neurologi. Patofisiologi terjadi karena reaksi silang antibodi onkoneural dengan selubung oligodendrosit pada nervus optikus. Penelitian menunjukkan bahwa perbedaan sindrom paraneoplastik ini dengan bentuk multipel sklerosis dan NMO adalah pada rekurensi dan serangan lebih pada satu sisi mata, dikenal dengan *ipsilateral attack*. Temuan klinis dimana serangan selalu pada satu sisi mata lebih mengarahkan diagnosis pada MS dan NMO.⁷⁷ Sindrom paraneoplastik neurologi dalam bentuk klinis neuritis optika dapat terkait dengan temuan antibodi MOG-IgG.⁷⁸ Sindroma neuritis paraneoplastic neuritis optika dapat terkait teratoma ovarium.⁷⁹ Belum ada laporan kasus yang melaporkan gejala neuritis optika secara terisolir sebagai bentuk sindrom paraneoplastik karena sering kali disertai mielitis. Gambaran klinis khas MOG-Ig G tampak seperti pada gambar 3.5



Gambar 3.5

Foto Fundus dan Temuan MRI Pasien Neuritis Optik Positif MOG-IgG

c. Mielopati atau Mielitis Nekrotikan

Myelopati atau mielitis nekrotikan merupakan penyakit jarang, ditandai dengan nekrosis mielum tanpa peradangan.^{81,82} Studi postportem pernah melaporkan temuan klinis ini berhubungan dengan karsinoma esofagus.⁸²

d. *Stiff Person Syndrome* (SPS) dan Variannya

Stiff person syndrome memiliki gambaran klinis berupa rigiditas dan *stiffness* pada onset gradual, terutama pada kelompok otot aksial dan progresif menyerang kelompok otot proksimal ekstremitas, terutama ekstremitas inferior. Pemeriksaan elektromiografi menunjukkan aktifitas motor unit kontinyu pada kelompok otot yang terkena. Rigiditas otot paraspinal menyebabkan hiperlordosis lumbal. Kontraksi terus menerus pada kelompok otot antagonis, dideskripsikan sebagai palpasi *rock-hard* atau *board-like to palpation*. Kontraksi terus menerus ini menyebabkan postur rigid, kesulitan ambulasi dan menyebabkan pasien sering jatuh. Pasien sering kali mengalami spasme otot tiba tiba yang nyeri dan dipresipitasi oleh sentuhan, gerakan involunter, suara keras dan tiba tiba atau stress emosional.⁸³ SPS memiliki gambaran yang menyerupai gangguan fungsional dan pasien sering kali disalah artikan memiliki ciri kepribadian *hysterical*.⁸⁴

Diagnosis SPS berdasarkan temuan klinis dan gambaran EMG. Pemeriksaan MRI dan CSF biasanya normal.⁸⁴ Kekhasan yang lain adalah kontraksi otot yang terjadi melalui stimulasi elektrik, dan disebut sebagai *spasmodic reflex myoclonus*,⁸⁵ dan adanya respon dramatis dengan diazepam untuk mengurangi kekakuan.⁸⁵ Diagnosis banding SPS meliputi tetanus, hiperekpleksia dan mielopati.

SPS dapat merupakan varian nonparaneoplastik atau paraneoplastik . Antibodi *Glutamic acid decarboxylase (GAD)* berhubungan dengan varian nonparaneoplastic, biasanya didapatkan pada pasien dengan penyakit autoimun atau pada jumlah kecil pada pasien diabetes mellitus tipe 1. SPS paraneoplastik secara klinis sama dengan bentuk nonparaneoplastik , dengan pengecualian bahwa keterlibatan ekstremitas superior lebih jelas pada SPS paraneoplastik. Antibodi amphiphysin paling sering dihubungkan dengan SPS paraneoplastik, biasanya pada pasien karsinoma payudara, SCLC dan penyakit hodgin. Laporan kasus yang lain menunjukkan antibodi yang berhubungan dengan SPS diantaranya anti-Ri pada pasien dengan kanker paru.

e. Neuropati Sensorimotor Distal Simetris

Neuropati sensorimotor distal simetris, tidak spesifik terkait sindrom paraneoplastik. Suatu laporan pernah menulis hubungan antara penyakit ini dengan sarcoma intrakranial.⁸⁶

f. Poliradikuloneuropati Akut atau Kronik - GBS

Studi prospektif di Brimingham, mulai tahun 2001 hingga 2012 menunjukkan hubungan antara gambaran klinis GBS dengan keganasan. Diagnosis keganasan dipertimbangan pada pasien GBS dengan usia tua ($p=0,04$), subjek dengan hiponatremia namun protein CSF normal ($p=0,037$) , degenerasi aksonal berat ($p<0,05$) dan pasien dengan kecacatan meskipun telah menjalani terapi ($p=0,023$).⁸⁷ Penelitian kohort prospektif tersebut melibatkan 109 pasien GBS dengan 6 diantaranya mengalami keganasan.⁸⁷

g. Mononeuropati Multipleks

Mononeuropati multipleks merujuk pada kerusakan simultan atau sekuensial pada beberapa saraf yang tidak bersebelahan. Sekitar dua pertiga pasien mononeuropati multipleks

memiliki gambaran kerusakan aksonal dan sepertiga sisanya menunjukkan demielinisasi segmental. Mononeuropati multipleks berhubungan dengan SCLC. ⁸⁸

h. Miastenia Gravis

Studi kohort melibatkan 3671 pasien miastenia gravis di Taiwan, menunjukkan bahwa pasien ini memiliki risiko 2,27 kali untuk mengalami keganasan sistem limfoid, dibandingkan dengan populasi umum. ⁸⁹

i. Neuromiotonia

Neuromiotonia memiliki gambaran klinis berupa kekakuan otot, kram otot, *twitching* otot, hiperhidrosis, hipertrofi otot, pseudomiotonia, kelemahan otot dan dapat ditemui gejala sistem saraf pusat.⁹⁰ Neuromiotonia dapat berhubungan dengan timoma, penyakit Addison, defisiensi vitamin B12, penyakit coeliac, vitiligo, rheumatoid arthritis dan pada pasien SCLC. ⁹¹

j. Neuritis Brakhialis

Neuritis brakhialis juga dikenal dengan *neural gic amyotrophy* atau *parsonage-turner syndrome*. Gambaran klinis penyakit ini ditandai dengan nyeri hebat pada bahu atau lengan atas dan terjadi pada onset akut. Rasa nyeri selanjutnya diikuti dengan kelemahan dan atrofi otot gelang bahu dan lengan atas. ^{92,93} PTS berulang dilaporkan berhubungan dengan limfoma sel B. ⁹⁴

k. Pandisotonomia Akut

Presentasi khas pandisotonomia adalah berupa kegagalan sistem saraf simpatis dan parasimpatis generalisata. Kegagalan simpatik dimanifestasikan sebagai hipotensi dan anhidrosis ortostatik. Kegagalan parasimpatis berupa mulut kering, mata kering, disfungsi seksual, konstipasi, gangguan respons cahaya pupil, dan gangguan detak jantung. Dismotilitas gastrointestinal terjadi pada 70% pasien dalam bentuk anoreksia, rasa kenyang dini, sakit

perut,muntah postprandial, sembelit atau diare. ⁹⁵

L.Vaskulitis Nervus Perifer Paraneoplastik

Penyakit ini merupakan sindrom paraneoplastik neurologi yang jarang. Penyakit ini ditandai dengan neuropati vaskulitis non-sistemik yang subakut. Penyakit ini berhubungan erat dengan SCLC , karsinoma payudara, karsinoma ovarium, limfoma Hodgkin's, *germ cell tumor*, dan timoma. ⁹⁶

Vaskulitis saraf tepi ditandai dengan infiltrasi sel radang pada vasa nervorum dan menyebabkan jejas iskemik. Vaskulitis neuropati dapat merupakan bagian dari kondisi vaskulitis sistemik atau secara khusus melibatkan hanya sistem saraf tepi. Sistemik vaskulitis dibedakan menjadi *primary sistemik vasculitis* dan *secondary sistemik vasculitis*. Sindrom paraneoplastik merupakan salah satu etiologi *secondary sistemik vasculitis*.

Gejala klinis penyakit ini adalah rasa nyeri simetris atau asimetris, dapat berupa neuropati aksonal sensorimotor atau mononeuropati multipleks. Perjalanan penyakit secara umum terjadi subakut atau kronik dan progresif. ⁹⁶ Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan LED dan peningkatan kadar protein

i. DIAGNOSIS SINDROM PARANEOPLASTIK NEUROLOGI

Petunjuk awal diagnosis sindrom paraneoplastik neurologi adalah adanya temuan klinis sindroma klasik dan berhubungan dengan faktor keganasan. Adapun faktor keganasan tersebut meliputi usia pasien, faktor risiko kanker, atau riwayat kanker yang diketahui sebelumnya.(Tabel 4.1). Sebagian besar SPN memiliki perjalanan klinis yang akut dan subakut serta menyerupai infeksi virus. SPN disebut klasik apabila berhubungan erat dengan keganasan. Pemeriksaan analisis CSF yang mendukung diagnosis SPN diantaranya :

- pleositosis cairan serebrospinal,

- peningkatan konsentrasi protein,
- sintesis imunoglobulin intratekal, dan / atau pita oligoklonal.

CSF yang normal tidak mengesampingkan diagnosis SPN. Pemeriksaan radiologi pada SPN dapat normal, namun dapat pula abnormal, seperti pada ensefalitis limbik. Ensefalitis limbik menunjukkan kelainan lobus temporal mesial unilateral atau bilateral pada T2 FLAIR.¹⁷

Tabel 3.1 Karakteristik Temuan SPN, Antibodi Onkoneural dan Keganasan yang Terkait ⁹⁷

Sindrom Predominan	Temuan Khas	Antibodi onkoneural	Keganasan terkait
Ensefalomyelitis (25% dengan disfungsi otonom)		Anti-Hu	SCLC, dsb
Ensefalomyelitis, chorea, neuritis optik, neuropati perifer		Anti-CV2/CRMP5	SCLC, timoma
Ensefalitis Limbik, brainstem dan atau hipotalamus		Anti-Ma2	<i>Testicular germ cell</i> (<40 tahun) SCLC(>40 ahun)
Degenerasi serebellum Degenerasi serebellum, opsoklonus, ensefalitis brainstem		Anti-Yo Anti-Ri	Keganasan Ginekologi dan mammae Keganasan Ginekologi dan mammae
Opsoklonus -Mioklonus		Banyak antibodi dilaporkan berhubungan	Anak:Neuroblastoma Dewasa : Solid tumor
Neuronopati sensori subakut		Anti-Hu (SCLC)	SCLC,dsb
Ensefalitis Limbik	60% dengan hiponatremia Kejang fasiobrakhial	Anti-LGI1	Timoma
Ensefalitis Limbik		Anti-mGluR5	Limfoma Hodgkin
Ensefalitis limbik	Gangguan psikiatri	Anti-AMPA rec	Keganasan paru, timoma, mammae, teratoma
Ensefalitis Limbik	Kejang lobus temporal	Anti-GAD65	Paru, timoma
LEMS		Anti-VGCC	SCLC
Dermatomyositis		Anti TIF-1	Bergantung usia Terkait keganasan bila usia > 50 taahun
Pseudoobstruksi intestinal kolon			
<i>Stiff person syndrome</i>		Anti-amphiphysin	Mammae, SCLC

Retinopati (CAR)	Anti-recoverin	SCLC
Retinopati(MAR)	Anti-retinal Bipolar cell	Melanoma
Miastenia gravis Neuropati otonom	Anti-Musc Ach-R Anti-ganglionik Ach-R	Timoma SCLC
Neuromiotonia + Ensefalitis (Sindrom Morvan)	Anti-Caspr2	Sindrom Morvan, Timoma
Neuropati vaskulitis	Tidak ada antibodi spesifik	Tumor Solid atau timoma

Rekomendasi kriteria diagnosis sindrom paraneoplastik neurologi saat ini adalah berdasarkan pertemuan neurologi internasional pada tahun 2002.¹⁷ Diagnosis ditegakkan berdasarkan ada tidaknya keganasan, definisi SPN klasik dan non klasik, serta ada tidaknya antibodi onkoneural yang *well characterized*. Antibodi onkoneural dikategorikan sebagai *Well characterised*, apabila memenuhi kriteria:¹⁷

- (1) antibodi tersebut memiliki pola khas pada pemeriksaan immunohistokimia rutin, dan telah dilakukan uji spesifisitas dengan protein rekombinannya.
- (2) telah banyak kasus yang melaporkan keterkaitan kasus keganasan dengan antibody tersebut
- (3) terdapat korelasi antara temuan klinis dengan antibodi
- (4) tidak ada ambiguitas dalam identifikasi antibodi dengan menggunakan parameter berbeda

Kelompok antibodi onkoneural *well characterized* meliputi anti-Hu, Anti-Yo, Anti- CV2, Anti-Ri, Anti-Ma2, dan anti- amphiphysin.¹⁷ Antibodi onkoneural yang *well characterized* berhubungan erat dengan sindrom klasik.⁹⁸

Diagnosis SPN dibagi menjadi SPN *definite* dan SPN *possible*, dengan kriteria sebagai berikut:

SPN *definite*, apabila memenuhi salah satu diantara: ¹⁷

1. Terdapat satu sindrom klasik dan keganasan yang berkembang dalam lima tahun sejak diagnosis neurologi.⁹⁹
2. Terdapat satu sindrom non-klasik yang *resolve* atau membaik signifikan setelah terapi keganasan tanpa pemberian imunoterapi.
3. Terdapat satu sindrom non-klasik dan antibodi onkoneural positif (baik yang *well characterized* atau *partially characterized*) dan keganasan yang berkembang dalam lima tahun sejak diagnosis neurologi
4. Terdapat sindrom (klasik atau non-klasik) dan antibodi onkoneural *well characterized* positif (Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-CV2, Anti-Ri, Anti-Ma2 atau anti amphiphysin) dan tidak terdapat keganasan

SPN *possible*, apabila memenuhi salah satu kriteria diantara:¹⁷

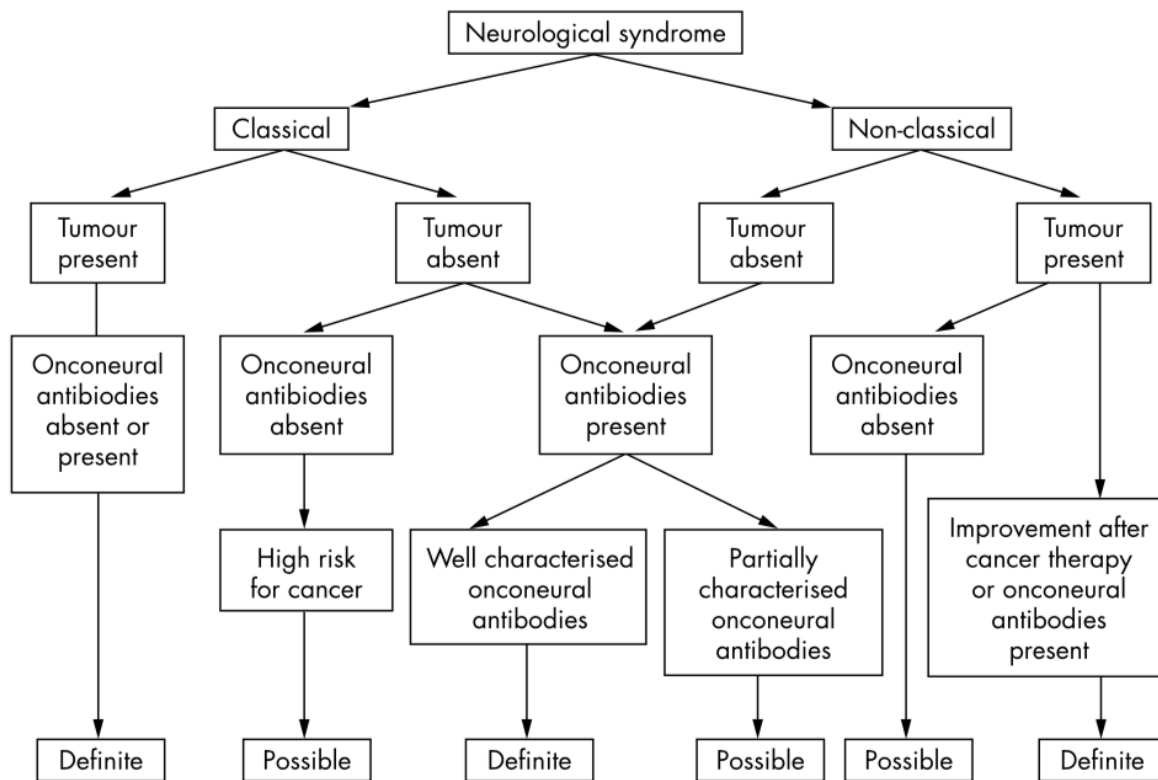
1. Terdapat satu sindrom klasik, antibodi onkoneural (-), keganasan (-), tetapi terdapat kecenderungan adanya keganasan (perhatikan tabel 4.2)
2. Terdapat sindrom (klasik atau non klasik), antibodi onkoneural *partially characterized*, keganasan (-)
3. Terdapat sindrom non klasik, Antibodi onkoneural (-), adanya keganasan dalam 2 tahun setelah diagnosis.

Tabel 3.2 Temuan Klinis dan Biologi yang Mengindikasikan Peningkatan Risiko Keganasan pada Pasien SPN klasik dan Antibodi Onkoneural (-) ¹⁷

Sindrom	Kata kunci
Ensefalitis Limbik	Antibodi VGKC (-), tidak membaik dg imunoterapi

Degenerasi serebellar subakut	Antibodi VGKC (+) atau berhubungan dengan LEMS
Sindrom Opsoklonus-Mioklonus	Usia <5 tahun atau >40 tahun, atau tidak membaik dengan imunoterapi
Neuronopati sensori LEMS	Usia >40 tahun, merokok
Dermatomiositis	USia > 40 tahun, merokok
	Usia > 40 tahun

Berikut ini adalah alur diagnosis SPN berdasarkan rekomendasi *Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork* ¹⁷



Gambar 3.1 Alur Diagnostik SPN ¹⁷

Tabel 3.3 menampilkan tahap pembuatan kriteria diagnosis sindrom paraneoplastik neurologi.

Tabel 3.3 Diagnosis SPN¹⁷

Kriteria Diagnosis		Antibodi onkoneural <i>well characterized</i>	Antibodi onkoneural <i>partially characterized Possible</i>	Antibodi(-)/ risiko tinggi keganasan <i>Possible</i>	Keganasan (+)
Sindrom Klasik	Definit				Definite
Sindrom Non-Klasik	Definit		<i>Possible</i>	<i>Non-applicable</i>	<i>Possible</i> (menjadi definit apabila membaik dengan terapi keganasan)

Pada kasus tumor primer tidak didapatkan maka pemeriksaan skrining CT scan disarankan. Pemeriksaan skrining dilakukan untuk investigasi keganasan.¹⁰⁰ Beberapa kasus , skrining dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan PDG-PET *whole body*.¹⁰⁰ Di luar negeri, pemeriksaan dilakukan berkala setiap 6 bulan selama 4 tahun untuk mendeteksi keganasan primer.¹⁰⁰ Deteksi dini ini melibatkan kerjasama neurolog dengan *oncologist*, pulmonologi, ginekolog, atau dokter anak.¹⁰⁰

PENATALAKSANAAN SINDROM PARANEOPLASTIK NEUROLOGI

Pada bab ini akan dibahas secara singkat terapi beberapa sindrom paraneoplastik neurologi. Pembahasan akan diberikan dalam bentuk tabel untuk memudahkan pembaca memahami penatalaksanaan sindrom paraneoplastik neurologi. Secara umum, komponen terapi sindrom paraneoplastik neurologi meliputi terapi dan deteksi kanker, imunoterapi dan terapi suportif.¹⁰¹ Modalitas terapi awal keganasan meliputi kemoterapi, radiasi atau pembedahan. Penulis merangkum beberapa terapi simptomatik sindrom paraneoplastik neurologi berdasarkan laporan beberapa jurnal. Hingga saat ini belum terdapat guideline rekomendasi untuk terapi simptomatis sindrom paraneoplastik neurologi.

4.1 Penatalaksanaan Sindrom Paraneoplastik Neurologi Klasik

Jenis SPN Klasik	Keganasan yang Sering Terkait	Terapi Simtomatis
Ensefalomielitis	SCLC	Immunoterapi ¹⁰²
Ensefalitis Limbik	SCLC	Immunoterapi kombinasi dengan anti kejang ¹⁰²
Degenerasi Serebellar Subakut	Keganasan Payudara atau Ovarium	IVIg: 400-1000 mg/hari hingga total 2-3 gram <i>Methylprednisolone</i> , hingga 1 gram/hari intravena ¹⁰³ <i>Plasma exchange</i> ¹⁰³ <i>Cyclophosphamide</i> , ~2 mg/kg/hari peroral ¹⁰² Rituximab, 375 mg/m ² intravena perkali ¹⁰² Rituximab ¹⁰⁴
Sindrom Opsoklonus-Mioklonus	Anak : Neuroblastoma Dewasa: Keganasan payudara, paru atau ovarium	IVIg ¹⁰⁵
Pseudoobstruksi Intestinal Kronik		Intervensi nutrisi ¹⁰⁶
Neuronopati Sensoris Subakut	Perifer Lung (~70%- 80%), usually SCLC; breast, ovarian; sarcomas; Hodgkin lymphoma	<i>Methylprednisolone</i> , sampai 1 gram/ hari intravena ¹⁰³ <i>Cyclophosphamide</i> , ~3 mg/kg/hari peroral ¹⁰² IVIg: 400-1000 mg/hari, hingga total 2-3 gram <i>Plasma exchange</i> ¹⁰³
LEMS	SCLC	3,4-DAP, maksimal of 80 mg/hari peroral Guanidine, ~575 mg/hari peroral (bersama <i>pyridostigmine</i>) <i>Pyridostigmine</i> , ~240-360 mg/hari peroral (bersama guanidine) <i>Prednisolone</i> , 60-100 mg peroral setiap hari <i>Azathioprine</i> , hingga 2.5 mg/kg/hari peroral IVIg, 400-1000 mg/hari hingga total 2-3 gram <i>Plasma exchange</i> ¹⁰⁷⁻¹¹³
Dermatomiositis	Keganasan ovarium , paru, lambung, pancreas dan limfoma hodgin	<i>Prednison</i> 80-100 mg/hari peroral <i>Methylprednisolone</i> sampai 1 g/hari IV <i>Azathioprine</i> 2.5 mg/kg/hari peroral <i>Methotrexate</i> 25 mg/minggu peroral <i>Cyclosporine A</i> 100-150 mg peroral 2x/hari <i>Mycophenolate mofetil</i> 2 g/hari peroral <i>Cyclophosphamide</i> 0.5-1.0 g/m ² IV IVIg, 400-1000 mg/hari sampai total 2-3 g ¹¹⁴

4.2 Penatalaksanaan Sindrom Paraneoplastik Neurologi non-Klasik

Jenis SPN Non-Klasik	Keganasan yang Sering Terkait	Terapi Simtomatis
Neuropati Otonom	SCLC, timoma	Penatalaksanaan hipotensi ortostatik: Rehidrasi+ intake garam <i>Fludrocortisone</i> 0.1-1.0 mg/hari peroral <i>Midodrine</i> 2.5-10 mg peroral 3 kali sehari <i>Caffeine</i> , ~200 mg/hari peroral
Miastenia Gravis	Timoma	Penatalaksanaan pseduobstruksi: <i>Neostigmine</i> 2 mg Intravena ^{115,116} Timomektomi <i>Pyridostigmine</i> ~600 mg/hari peroral <i>Prednisone</i> ~1 mg/kg/hari peroral <i>Azathioprine</i> 2.5 mg/kg/hari peroral (Bersama korticosteroid) <i>Cyclosporine A</i> ~3 mg/kg/hari peroral <i>Tacrolimus</i> 3-4 mg/hari peroral

Ensefalitis Limbik	<i>Mycophenolate mofetil</i> 1-3 g/hari peroral Rituximab, 375 mg/m ² IV per kali <i>Cyclophosphamide</i> 50 mg/kg/hari intravenaselama 4 hari Plasma exchange IVIG, 400-1000 mg/hari hingga total 2-3 g ¹¹⁷⁻¹²¹ IVIG, 400-1000 mg/hari hingga total 2-3 g <i>Methylprednisolone</i> , hingga 1 gram/hari intravena <i>Prednisone</i> , 1 mg/kg per hari peroral Plasma exchange <i>Cyclophosphamide</i> , ~2 mg/kg/hari peroral
GBS	Rituximab, 375 mg/m ² intravena per kali ¹²² IVIG dipertimbangkan sama efektifnya dengan <i>plasma exchange</i> ¹²³
<i>Stiff person syndrome</i>	Plasma exchange ¹²⁴ Injeksi botox (Level V) ¹²⁵ Obat agonis GABA dan IVIG ¹²⁶ Rituximab ¹²⁷
Neuritis optik paraneoplastik	Kortikosteroid sistemik plasmaforesis IVIG ^{128,129}

Terapi sindrom paraneoplastik neurologi dapat dibedakan berdasarkan patofisiologi imunitas yang terjadi. Apabila patofisiologi penyebab terjadinya gambaran klinis adalah melalui imunitas humoral, maka strategi terapi *plasma exchange* atau IVIG memberikan hasil yang baik. ¹³⁰⁻¹³² Apabila dasar patofisiologi adalah respon imun seluler, maka terapi immunosupresi dan immunomodulasi lebih direkomendasikan. ¹³³

RINGKASAN

Sindrom paraneoplastik neurologi merupakan sekumpulan tanda dan gejala pada sistem saraf dengan penyebab respon imun antigen neural yang diekspresikan secara abnormal oleh sel tumor. Secara epidemiologi, prevalensi sindrom paraneoplastik neurologi sangat kecil.

Dasar patofisiologi sindrom paraneoplastik neurologi adalah mekanisme autoimun. Sel tumor mempresentasikan protein antigen onkoneural. Antigen onkoneural meyebabkan patofisiologi gangguan sistem saraf melalui mekanisme imunitas humoral dan selular. Dikenal 2 macam antibodi yaitu antibodi *well characterized* dan antibody *partialy characterized*. Pembagian jenis antibody tersebut adalah berdasarkan kesepakatan ahli. Antibodi *well characterized* adalah kelompok antibodi yang berkaitan erat dengan keganasan.

Gambaran klinis sindrom paraneoplastik neurologi berdasarkan keterkaitannya dengan keganasan dibagi menjadi sindrom klasik dan non klasik. Sindrom klasik adalah sindrom yang secara epidemiologi telah dikenal berhubungan erat dengan keganasan. Suatu gambaran klinis neurologi, dapat dipertimbangkan sebagai sindrom paraneoplastik apabila memenuhi kriteria *red flag*.

Kriteria diagnosis sindrom paraneoplastik neurologi adalah berdasarkan kesepakatan para ahli. Diagnosis dibagi menjadi *definite* sindrom paraneoplastik dan *probable* sindrom paraneoplastik. Klasifikasi diagnosis tersebut adalah berdasarkan ada tidaknya keganasan, sindrom klasik -non klasik, adanya antibodi onkoneural yang *well characterized*.

Keterampilan klinis neurolog dalam mendiagnosis sindrom paraneoplastik neurologi dapat menentukan prognosis pasien. Semakin dini suatu diagnosis sindrom paraneoplastik ditegakkan, maka deteksi keganasan dapat dilakukan lebih awal. Prognosis pasien akan lebih baik pada pengobatan keganasan pada stadium dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:285–299.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic Neurologic syndromes. In: Fauci, Braunwald, Kasper, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill Medical; 2008. pp. 623–7.
3. Auché M. Des nevrites périphériques chez les cancéreux. *Rev Med*. 1890;10:785–807.
4. Greenlee JE, Brashear HR. Autoantibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol*. 1983;14:609.
5. Schiller M, Böhm M, Hensen P, Riemann H, Luger TA, Nashan D. Dermatomyositis associated with malignant melanoma –A marker of poor prognosis? *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54(2): 221–226.
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):835–44.
7. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 175(3) (2014) 336–48

8. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2(1) (2007) 22
9. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 25(6) (2012) 795–
10. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Ann Indian Acad Neurol* 15(1) (2012) 6–12
11. SB, Bazhin A V. Onconeural versus paraneoplastic antigens? *Curr Med Chem* 14(23) (2007) 2489–94
12. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 9(2) (1999) 275–84
13. Raffaele Iorio, Gregorio Spagni and Gianvito Masi, *Seminars in Diagnostic Pathology*, <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.06.005>
14. Storstein A, Vedeler CA. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv Clin Chem* 44 (2007) 143–85
15. Rasputnig M, Vedeler CA, Storstein A. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand* 124(191) (2011) 83–8
16. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 85(9) (2010) 838–54
17. Graus F, Delattre JY, Antoine JC *et al.* Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1135–40.
18. F. Leypoldt*[‡] and K.-P. Wandinger[†] Paraneoplastic neurological syndromes , 2013 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, 175: 336–348 , doi:10.1111/cei.12185
19. Corresponding author at: Institut Jules Bordet, Rue Héger-Bordet, 1, B-1000 Bruxelles, Belgium. E-mail address: sculier@bordet.be (J.-P. Sculier). <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.025> 0169-5002/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.
20. Rosenfeld, Myrna et al. Paraneoplastic Disorder of Nervous System. Daroof B, editor *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier. 2016.P 1187
21. Graus, F. (2001). *Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients*. *Brain*, 124(6), 1138–1148. doi:10.1093/brain/124.6.1138
22. Cole, J., Evans, E., Mwangi, M., & Mar, S. (2019). *Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An updated review based on current diagnostic criteria*. *Pediatric Neurology*. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017
23. H. Torisu and K. Okada, Vaccination-associated acute disseminated encephalomyelitis, *Vaccine*, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.021>
24. Cai, M.-T., Zhang, Y.-X., Zheng, Y., Fang, W., & Ding, M.-P. (2019). *Callosal lesions on magnetic resonance imaging with multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and acute disseminated Pencephalomyelitis*. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. doi:10.1016/j.msard.2019.04.019
25. Bruscolini, A., Sacchetti, M., La Cava, M., Gharbiya, M., Ralli, M., Lambiase, A., De Virgilio, A., Greco, A., 2018. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - an update. *Autoimmun. Rev.* 17 (3), 195–200.
26. Dobson, R., Giovannoni, G., 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur. J. Neurol.* 26 (1), 27–40.

27. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53(12) (1990) 1084–8
28. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123(7) (2000) 1481–94
29. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10(1) (2011) 63–74
30. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 120 (Pt6) (1997) 923–8
31. Yuasa T, Fujita K. Limbic encephalitis - history, symptoms and the latest classification. *Brain Nerve* 62(8) (2010) 817–26
32. Schmitt, S. E., Pargeon, K., Frechette, E. S., Hirsch, L. J., Dalmau, J., & Friedman, D. (2012). *Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology, 79(11), 1094–1100.* doi:10.1212/wnl.0b013e3182698cd8
33. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Delattre JY, Ramón JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 55(5) (2000) 713–5
34. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 126(6) (2003) 1409–18
35. Afzal S, Recio M, Shamim S. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 28(2) (2015) 217–20
36. Greenlee JE. Treatment of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 15(2) (2013) 185–200
37. Suri V, Khan NI, Jadhao N, Gupta R. Paraneoplastic cerebellar degeneration in Hodgkin's lymphoma. *Ann Indian Acad Neurol* 15(3) (2012) 205–7
38. Zhu Y, Chen S, Chen S, Song J, Chen F, Guo H, et al. An uncommon manifestation of paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with high grade urothelial, carcinoma with squamous differentiation: A case report and literature review. *BMC Cancer* 16 (2016) 324
39. Hammack JE, Kimmel DW, O'Neill BP, Lennon VA. Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical comparison of patients with and without Purkinje cell cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc* 65(11) (1990) 1423–31
40. Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA et al. (2005). Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci* 30: 178–186.
41. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 123: 1041–1050.
42. Rees JH. Paraneoplastic cerebellar degeneration: new insights into imaging and immunology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(4) (2006) 427
43. Elomrani F, Ouziane I, Boutayeb S, Bensouda Y, Mrabti H, Errihani H. Ovarian cancer revealed by paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *Pan Afr Med J* 18 (2014) 2
44. Sahu JK, Prasad K. The opsoclonus-myooclonus syndrome. *Pract Neurol* 11(3) (2011) 160–6

45. Scarff JR, Iftikhar B, Tatugade A, Choi J, Lippmann S. Opsoclonus myoclonus. *Innov Clin Neurosci* 8(12) (2011) 29–31
46. Koziorowska-Gawron E, Koszewicz M, Budrewicz S. Zespół opsoklonie – mioklonie u dorosłych. *Oficjalne Portale Internetowe PTN 1942* (2014) 101–5
47. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: Clinical outcome and antineuronal antibodies - a report from the children's cancer group study. *Med Pediatr Oncol* 36(6) (2001) 612–22
48. Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-Myoclonus Associated With Celiac Disease. *Pediatr Neurol* 34(4) (2006) 312–4
49. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ, Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 124(Pt 2) (2001) 437–43
50. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus–myoclonus–ataxia syndrome. *Curr Opin Pediatr* 22(6) (2010) 745–50
51. Weizman DA, Leong WL. Anti-Ri antibody opsoclonus-myoclonus syndrome and breast cancer: A case report and a review of the literature. *J Surg Oncol* 87(3) (2004) 143–5
52. Digre KB. Opsoclonus in adults. Report of three cases and review of the literature. *Arch Neurol* 1986; 43:1165.
53. Candler PM, Dale RC, Griffin S, et al. Post-streptococcal opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-neuroleukin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:507.
54. Horwich MS, Cho L, Porro RS, et al. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977;2:7–19.
55. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, et al. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992;19:346–51.
56. Krishnamurthy S, Schuffler M. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 1987;93:610–39.
57. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004;126:1872–83.
58. Pardi DS, Miller SM, Miller DL, et al. Paraneoplastic dysmotility: loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1828–33.
59. DiBaise, J. K. (2011). *Paraneoplastic Gastrointestinal Dysmotility: When to Consider and How to Diagnose. Gastroenterology Clinics of North America, 40(4), 777–786.* doi:10.1016/j.gtc.2011.09.004
60. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:1098–1107.
61. Lee JH, Shin JH, Kim DS, Jung DS, Park KH, Lee MK, et al. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with atypical bronchopulmonary carcinoid tumor. *J Korean Med Sci* 19(5) (2004) 753–5
62. Gutmann L, Phillips LH, Gutmann L. Trends in the association of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with carcinoma. *Neurology* 42(4) (1992) 848–50
63. Zambelis T, Foutsitzi A, Giannakopoulou A, Pouloupoulou K, Karandreas N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in seven cases. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 44(5) (2004) 289–92
64. Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Autoimmune Dis* 2011 (2011) 973808

65. Kathryn, S. C. (2015). *The Holster Sign: An Overlooked Cutaneous Finding in the Diagnosis of Dermatomyositis*. *Journal of Arthritis*, 04(01). doi:10.4172/2167-7921.1000145
66. BMJ CASE. 2012; 2012: bcr1020115021. Published online 2012 Jan 10. doi: [10.1136/bcr.2011.5021](https://doi.org/10.1136/bcr.2011.5021)
67. Gottron papules: a pathognomonic sign of dermatomyositis Federica Ricceri and Francesca Prignano *CMAJ* February 05, 2013 185 (2) 148; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.111791>
68. Concha, J. S. S., Merola, J. F., Fiorentino, D., & Werth, V. P. (2018). Re-examining mechanic's hands as a characteristic skin finding in dermatomyositis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4), 769–775.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.034
69. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 51(5) (2015) 638–56
70. Dalakas MC. Advances in the immunobiology and treatment of inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Reports*. 2007;9:291–297.
71. Najjar, M., Taylor, A., Agrawal, S., Fojo, T., Merkler, A. E., Rosenblum, M. K., ... Kluger, M. D. (2017). *Anti-Hu paraneoplastic brainstem encephalitis caused by a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with central hypoventilation*. *Journal of Clinical Neuroscience*, 40, 72–73. doi:10.1016/j.jocn.2017.02.015
72. Casas-Alba, D., de Sevilla, M. F., Valero-Rello, A., Fortuny, C., García-García, J.-J., Ortez, C., ... Launes, C. (2017). *Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia*. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 874–881. doi:10.1016/j.cmi.2017.03.016
73. Chen, F., Li, J., Liu, T., Wang, L., & Li, Y. (2013). *MRI characteristics of brainstem encephalitis in hand-foot-mouth disease induced by enterovirus type 71—Will different MRI manifestations be helpful for prognosis?* *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(5), 486–491. doi:10.1016/j.ejpn.2013.03.004
74. Miura, S., Kurita, T., Noda, K., Ayabe, M., Aizawa, H., & Taniwaki, T. (2009). *Symmetrical brainstem encephalitis caused by herpes simplex virus*. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(4), 589–590. doi:10.1016/j.jocn.2008.06.005
75. Katchanov, J., Branding, G., & Stocker, H. (2014). *Combined CMV- and HSV-1 brainstem encephalitis restricted to medulla oblongata*. *Journal of the Neurological Sciences*, 339(1-2), 229–230. doi:10.1016/j.jns.2014.02.009
76. Burton, E. V. (2018). *Optic Neuritis*. *Neuroinflammation*, 337–353. doi:10.1016/b978-0-12-811709-5.00019-3
77. Lotan, I., Hellmann, M. A., Benninger, F., Stiebel-Kalish, H., & Steiner, I. (2018). *Recurrent optic neuritis – Different patterns in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody disease*. *Journal of Neuroimmunology*. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.09.010
78. Chen, J. J., Flanagan, E. P., Jitrapaikulsan, J., López-Chiriboga, A. (Sebastian) S., Fryer, J. P., Leavitt, J. A., ... Pittock, S. J. (2018). *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (MOG-IgG)-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues and Outcome*. *American Journal of Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.020
79. Bernard-Valnet, R., Cobo-Calvo, A., Siegfried, A., Marasescu, R., Bonnan, M., Ballan, G., ... Brassat, D. (2019). *Paraneoplastic neuromyelitis optica and ovarian teratoma: A case*

- series. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 31, 97–100. doi:10.1016/j.msard.2019.03.031
80. Folliss AGH, Netsky MG. Progressive necrotic myelopathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1970. p. 452–68.
 81. Katz JD, Ropper AH. Progressive necrotic myelopathy: clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 2000;57:355–61.
 82. Urai, Y., Matsumoto, K., Shimamura, M., Ikeda, K., Tsukaguchi, M., Deguchi, K., ... Masaki, T. (2009). *Paraneoplastic necrotizing myelopathy in a patient with advanced esophageal cancer: An autopsied case report*. *Journal of the Neurological Sciences*, 280(1-2), 113–117. doi:10.1016/j.jns.2009.02.324
 83. Lockman J, Burns TM. Stiff-person syndrome. *Pract Neurol*. 2007;7:106– 108.
 84. Murinson BB. Stiff-person syndrome. *Neurologist*. 2004;10:131–137.
 85. Meinck HM, Ricker K, Hulser PJ, et al. Stiff-man syndrome: neurophysiological findings in eight patients. *J Neurol*. 1995;242:134–142.73. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM. Stiff-man syndrome up-dated. *Mayo Clin Proc*. 2019;64:629–636.
 86. Storch, K., Schriever, V., Hahn, G., Sell, K., Smitka, M., Suttorp, M., ... Schallner, J. (2019). *EJPN_2018-80: Acquired sensorimotor polyneuropathy in an adolescent boy with primary intracranial sarcoma*. *European Journal of Paediatric Neurology*. doi:10.1016/j.ejpn.2019.04.005
 87. Hiew, F. L., & Rajabally, Y. A. (2017). *Malignancy in Guillain-Barré syndrome: A twelve-year single-center study*. *Journal of the Neurological Sciences*, 375, 275–278. doi:10.1016/j.jns.2017.02.024
 88. Martin, A. C., Friedlander, M., & Kiernan, M. C. (2006). *Paraneoplastic mononeuritis multiplex in non-small-cell lung carcinoma*. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(5), 595–598. doi:10.1016/j.jocn.2005.06.006
 89. Yeh, J.-H., Lin, C.-C., Chen, Y.-K., Sung, F.-C., Chiu, H.-C., & Kao, C.-H. (2014). *Excessive risk of cancer and in particular lymphoid malignancy in myasthenia gravis patients: A population-based cohort study*. *Neuromuscular Disorders*, 24(3), 245–249. doi:10.1016/j.nmd.2013.11.007
 90. Maddison, P. (2006). *Neuromyotonia*. *Clinical Neurophysiology*, 117(10), 2118–2127. doi:10.1016/j.clinph.2006.03.008
 91. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887–95.
 92. van Alfen N, van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129:438 – 450.
 93. Sathasivam S, Lecky B, Manohar R, Selvan A. Neuralgic amyotro- phy. *J Bone Joint Surg* 2008;90B550–553.
 94. Mustafa, R., Klein, C. J., Martinez-Thompson, J., Johnson, A. C., Engelstad, J. K., Spinner, R. J., & Crum, B. A. (2018). *Recurrent Brachial Neuritis Attacks in Presentation of B-Cell Lymphoma*. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 2(4), 382–386. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.10.002
 95. Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M, Low PA. Idiopathic autonomic neuropathy: Clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 1994;44:1675–82.
 96. Gwathmey KG, Tracy JA, Dick JB. Peripheral Nerve Vasculitis Classification and Disease Associations. *Neurol Clin* 37 (2019) 303–333

97. Rosenfeld & Dalmau, *Neurol Clin* 36 (2018) 675–685 <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.015> 0733-8619/18/a 2018 Elsevier Inc. All rights reserved
98. Berger, B., Bischler, P., Dersch, R., Hottenrott, T., Rauer, S., & Stich, O. (2015). “Non-classical” paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to “classical” syndromes — More frequent than expected. *Journal of the Neurological Sciences*, 352(1-2), 58–61. doi:10.1016/j.jns.2015.03.027
99. Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138–48.
100. Vedeler, C. A., Antoine, J. C., Giometto, B., Graus, F., Grisold, W., ... Hart, I. K. (2006). *Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. European Journal of Neurology*, 13(7), 682–690. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01266.x
101. Henry, K. (2019). *Paraneoplastic syndromes: Definitions, Classification, pathophysiology and principals of treatment. Seminars in Diagnostic Pathology*. doi:10.1053/j.semmp.2019.01.002
102. Vernino S, O’Neill BP, Marks RS, O’Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. . 2004;6:55-62.
103. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. . 2000;68:479-482.
104. Toyoshima, D., Morisada, N., Takami, Y., Kidokoro, H., Nishiyama, M., Nakagawa, T., ... Iijima, K. (2016). *Rituximab treatment for relapsed opsoclonus–myoclonus syndrome. Brain and Development*, 38(3), 346–349. doi:10.1016/j.braindev.2015.09.002
105. Galstyan, A., Wilbur, C., Selby, K., & Hukin, J. (2017). *Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A New Era of Improved Prognosis? Pediatric Neurology*, 72, 65–69. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.011
106. Kirby, D. F., Raheem, S. A., & Corrigan, M. L. (2018). Nutritional Interventions in Chronic Intestinal Pseudoobstruction. *Gastroenterology Clinics of North America*, 47(1), 209–218. doi:10.1016/j.gtc.2017.09.005
107. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. . 1989;321:1567-1571.
108. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. . 2000;54:603-607.
109. Oh SJ, Kim DS, Head TC, Claussen GC. Low-dose guanidine and pyridostigmine: relatively safe and effective long-term symptomatic therapy in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. . 1997;20:1146-1152.
110. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. . 2009;86:44-48.
111. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. . 1984;34:480-485.
112. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. . 1996;47:678-683.

113. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. . 2006;13: 691-699.
114. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. . 1993;52:857-861.
115. Calvet X, Martinez JM, Martinez M. Repeated neostigmine dosage as palliative treatment for chronic colonic pseudo-obstruction in a patient with autonomic paraneoplastic neuropathy. . 2003;98:708- 709.
116. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. . 2007;120:841-847.
117. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. . 2003;61:1652-1661.
118. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B; Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. . 1998;50:1778-1783.
119. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. 2010;41(2):212-218.
120. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. . 2003;61:1438-1440.
121. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. 2010;41(3):375-378. 72. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. . 2008;1132:305-314.
122. Hansen, N., Widman, G., Witt, J.-A., Wagner, J., Becker, A. J., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2016). *Seizure control and cognitive improvement via immunotherapy in late onset epilepsy patients with paraneoplastic versus GAD65 autoantibody-associated limbic encephalitis. Epilepsy & Behavior, 65, 18–24.* doi:10.1016/j.yebeh.2016.10.016
123. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre´ syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014;(9):CD002063.
124. Albahra, S., Joseph, D., De Simone, N., Burner, J. D., & Sarode, R. (2019). *Role of Plasma Exchange in Stiff Person Syndrome. Transfusion and Apheresis Science.*doi:10.1016/j.transci.2019.03.015
125. Shah, C. D., & Bunzol, D. (2016). *Poster 258 A Novel Approach to the Treatment of Stiff-Person-Syndrome with Botulinum Toxin: A Case Report. PM&R, 8(9), S244.*doi:10.1016/j.pmrj.2016.07.431
126. M.C. Dalakas, M. Fujii, M. Li, B. Lutfi, J. Kyhos, B. McElroy, High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome, N. Engl. J. Med. 345 (26) (2001) 1870–1876.
127. Kodama, S., Tokushige, S., Sugiyama, Y., Sato, K., Otsuka, J., Shirota, Y., ... Terao, Y. (2020). *Rituximab improves not only back stiffness but also “stiff eyes” in stiff person syndrome: Implications for immune-mediated treatment. Journal of the Neurological Sciences, 408, 116506.*doi:10.1016/j.jns.2019.116506
128. Rahimy, E., & Sarraf, D. (2013). *Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: Evaluation and management. Survey of Ophthalmology, 58(5), 430–458.*doi:10.1016/j.survophthal.2012.09.001
129. Rosenfeld, M. R., & Dalmau, J. (2013). *Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurologic Disorders. Current Treatment Options in Oncology, 14(4), 528–538.* doi:10.1007/s11864-013-0249-1

130. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti- NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7:1091–8.
131. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65:424–34.
132. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30:5866–75.
133. Rosenfeld, M. R., & Dalmau, J. (2013). *Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurologic Disorders. Current Treatment Options in Oncology, 14(4), 528–538.* doi:10.1007/s11864-013-0249-1