

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NEUROLÓGICAS

ARMANDO N. MORGANHO, TERESA C. AGUIAR, MARIA J. BONÉ, RUI M. PEDROSA
Serviço de Neurologia. Hospital de Sto. António dos Capuchos. Lisboa.

R E S U M O

Algumas síndromes neurológicas estão ocasionalmente associadas ao cancro sistémico, na forma de síndrome paraneoplásica. Destas, a degenerescência cerebelosa subaguda, neuropatia sensitiva, dermatomiosite/polimiosite, síndrome miasténica de Eaton-Lambert e neuropatia motora subaguda tornam obrigatória uma investigação exaustiva, no sentido de identificar o tumor primitivo, devido à sua forte correlação com neoplasia oculta. Os AA apresentam uma revisão sumária destas síndromes, ilustrando as três primeiras com casos clínicos. Faz-se referência aos aspectos imunológicos associados e à sua importância na caracterização destas entidades.

S U M M A R Y

Neurologic Paraneoplastic Syndromes.

Some neurologic syndromes are often associated with neoplasm, as a paraneoplastic disorder. Among them, namely, subacute cerebellar degeneraton, sensory neuronopathy, dermatomyositis/polymyositis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and subacute motor neuronopathy, prove sooner or later to be harbouring a neoplasm, therefore a thorough clinical evaluation should be carried out to identify the primary tumour site. The AA present a brief review of these neurologic syndromes, illustrating the first three mentioned with clinical cases. A reference is made to the immunological associated aspects and their clinical importance.

INTRODUÇÃO

O termo síndrome paraneoplásica neurológica (SPN) pode ser aplicado a qualquer disfunção neurológica, em doentes com neoplasia, que não seja causada por efeitos directos do tumor primário ou metástases. Estas alterações não são explicadas pelos efeitos da radioterapia, quimioterapia, nem são secundárias a infecções ou quadros carenciais.

As SPN envolvem qualquer nível do sistema nervoso, central e periférico, podendo ser classificadas consoante a localização major de sintomas e sinais (*Quadro 1*)¹. A sua incidência é de 1 a 8% em doentes com cancro sistémico e estão associadas ao carcinoma de pequenas células do pulmão em 50% dos casos^{2,3}.

Algumas síndromes neurológicas estão particularmente associadas a neoplasia oculta, obrigando a uma investigação exaustiva: degenerescência cerebelosa subaguda (DCS), neuropatia sensitiva (NS), dermatomiosite/polimiosite (DM/PM), síndrome miasténica de Eaton - Lambert (SMEL) e neuropatia motora subaguda (NMS)⁴. A sua etiopatogenia é desconhecida, mas os dados disponíveis sugerem que reacções de auto-imunidade desencadeadas pelo próprio tumor desempenham um papel fundamental. A

hipótese auto-imune é apoiada pela identificação, no soro de doentes com SPN, de anticorpos que reagem com o tecido neurológico alvo e com o tumor subjacente (*Quadro 2*). Apesar destas evidências, apenas na síndrome miasténica de Eaton-Lambert foi demonstrado o papel do anticorpo na patogenia da síndrome neurológica^{1,2,5}.

DEGENERESCÊNCIA CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

A DCP é a mais comum das SPN que afectam o encéfalo (Caso Clínico 1). Esta perturbação pode complicar qualquer tipo de neoplasia, mas é mais comum no carcinoma de pequenas células do pulmão (44%), do ovário (17%) e linfoma de Hodgkin (14%)⁶. Afecta ambos os sexos igualmente e, em metade dos doentes, as manifestações neurológicas precedem, até 4 anos, a detecção da neoplasia. Ao invés, a DCP pode instalar-se até 2 anos após o diagnóstico tumoral.

O quadro clínico começa, habitualmente, com ataxia da marcha, progredindo, em algumas semanas a meses, para ataxia axial e dos membros, disartria e nistagmo. Podem existir vertigens e os sinais são, geralmente,

Quadro 1 – Síndromes paraneoplásicas neurológicas. Classificação (Modificada de Posner, 1991) e neoplasias frequentemente associadas.

Encéfalo e nervos cranianos	Degenerescência cerebelosa subaguda Opsoclonus-Mioclonus Encefalite límbica e outras demências Encefalite do tronco cerebral Nevrite óptica Degenerescência retiniana	Pulmão, ovário, linfoma Neuroblastoma, mama, pulmão Pulmão Pulmão Pulmão Pulmão, mama
Medula espinhal	Mielopatia necrosante aguda Mielite Doença do neurónio motor Neuronopatia motora subaguda Esclerose lateral amiotrófica	Pulmão, linfoma, leucemia Pulmão Linfoma Paraproteinémia
Nervos periféricos e gânglios	Neuropatia periférica sensitivo-motora Polirradiculoneuropatia aguda Mononeuropatia múltipla Neuronopatia sensitiva Neuronopatia autonómica Nevrite braquial Neuropatia periférica	Pulmão, linfoma, mama Linfoma Pulmão, prostata, linfoma Pulmão Pulmão Linfoma, mama Associada a paraproteinémia
Junção neuromuscular e músculo	S. miasténica de Eaton-Lambert Miastenia gravis Dermatomiosite e polimiosite Miopatia necrosante aguda Neuromiopatia carcinomatosa	Pulmão Timoma Pulmão, mama, GI*, ovário GI*, mama, bexiga Pulmão
Encefalomieleradiculite		Pulmão

(*:gastrointestinal)

simétricos. Os défices neurológicos costumam estabilizar mas, raramente, existe melhoria espontânea.

Muitas vezes, os doentes com DCP exibem, concomitantemente, demência ligeira, disfagia, sinais sensitivos e piramidais.

O líquido pode ser normal ou apresentar linfocitose e hiperproteinorráquia discretas, com aumento de IgG e bandas oligoclonais. A tomografia axial computadorizada (T.A.C.) encefálica é normal precocemente, mostrando, posteriormente, sinais de atrofia cerebelosa em 50% dos doentes.

Anatomopatologicamente, existe um processo degenerativo difuso do cortex cerebeloso, com perda acentuada, por vezes total, das células de Purkinje^{5,7}.

Pode ocorrer remissão parcial ou quase completa da síndrome cerebelosa após o tratamento do tumor primário. A plasmaferese e a terapêutica imunossupressora, se instituídas precocemente, podem ter alguma eficácia^{1,2,5}.

Foram identificados vários tipos de anticorpos anticélulas de Purkinje no soro e líquido de alguns doentes com DCP. O melhor caracterizado é o Ac anti-Yo e aparece associado a neoplasia ginecológica^{1,5,8,9}. Na imunofluorescência caracteriza-se por um padrão granular intenso limitado ao citoplasma das células de Purkinje (tipo I). Os autoanticorpos responsáveis por este padrão reconhecem proteínas antigénicas com peso molecular (PM) de 34 e 62 Kd, através de técnicas de imunoblot⁵. O seu

Quadro 2 – Síndromes neurológicas paraneoplásicas. Autoanticorpos. (Modificado de Greenlee e Brashear, 1994)

Síndrome paraneoplásica neurológica	Tumores associados	Padrão antineuronal (imunofluorescência)	Marcação antineuronal (imunoblot)
Degenerescência cerebelosa	Carcinoma do ovário e mama	Anticorpos anti-células de Purkinje (Tipo I)	Anti-Yo, proteínas com PM de 34 e 62 Kd
Neuronopatia sensitiva e encefalomielite	Carcinoma de pequenas células do pulmão	Anticorpos pan-neuronais (Tipo IIa)	Anti-Hu, proteínas com PM de 34 a 42 Kd
Opsoclonus-mioclonus	Carcinoma da mama	Anticorpos pan-neuronais (Tipo IIb)	Anti-Ri, proteínas com PM de 53 a 61 e 79 a 84 Kd
	Carcinoma de pequenas células do pulmão e neuroblastoma	Não detectados	Não detectados

papel na patogenia desta entidade é ainda desconhecido, mas os dados recentes sugerem que os antigénios alvo são os ribosomas das células de Purkinje com compromisso da sua função e consequente destruição celular¹⁰.

Caso Clínico 1

V. A. P. G., sexo masculino, 49 anos

Aos 47 anos é submetido a gastrectomia por adenocarcinoma gástrico. Meses após, inicia desequilíbrio na marcha, de agravamento progressivo, até à impossibilidade da deambulação sem apoio. Paralelamente, surgem alterações do comportamento, com períodos de agitação e confusão. A situação permaneceu estacionária até um ano antes do internamento.

Exame somático: emagrecido e cicatriz de laparotomia.

Exame neurológico: desorientado no tempo, discurso pobre, alexia, acalculia e apraxia ideomotor. Marcha atáxica e impossível sem apoio. Hipotonia dos membros inferiores. Ataxia cerebelosa dos membros, mais marcada nos inferiores e à esquerda. Stewart-Holmes bilateral. Nistagmo rotatório evidente no olhar lateral e vertical para cima. Disartria.

Exames complementares: Rotinas laboratoriais sem alterações. VDRL negativo. Doseamentos séricos de vitamina B12 e ácido fólico normais. Exame citoquímico do líquor sem alterações. EEG: grupos de ondas lentas e ondas ponteadas temporais. TAC encefálica: moderada atrofia cortical cerebelosa mais marcada no hemisfério esquerdo e no vérmis. Exame neuropsicológico compatível com acentuada deterioração das funções nervosas superiores.

Desconhece-se a evolução clínica posterior.

Diagnósticos principais

- Degenerescência cerebelosa paraneoplásica
- Demência paraneoplásica
- Adenocarcinoma gástrico operado

Comentários

A instalação subaguda de um quadro cerebeloso, associada a uma síndrome demencial, num doente com história de carcinoma gástrico sugeriu o diagnóstico. A T.A.C. encefálica e os exames do líquor excluíram lesões metastáticas, hidrocefalia ou leucoencefalopatia multifocal progressiva e um quadro de carcinomatose meníngea, respectivamente. Os doseamentos de vitaminas permitiram excluir a presença de um estado carencial eventualmente associado.

NEURONOPATIA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA

A NS é uma entidade rara. Em cerca de metade dos casos, é uma SPN, associando-se, mais frequentemente, ao carcinoma de pequenas células do pulmão (75% dos casos), e precedendo geralmente o seu diagnóstico em 6 meses a 1 ano⁶ (Caso Clínico 2).

A instalação é subaguda com envolvimento simétrico e distal das extremidades, progredindo para o tronco e face. A sensibilidade postural está bastante afectada, resultando em ataxia sensorial grave e movimentos pseudoatéticos das mãos. Os reflexos osteotendinosos estão

diminuídos ou ausentes. Podem-se associar sinais de lesão do sistema nervoso central, nomeadamente demência, ataxia cerebelosa e compromisso medular.

Os gânglios das raízes dorsais são a sede da lesão, havendo degenerescência neuronal e infiltrado celular inflamatório, progredindo para perda de neurónios e degenerescência secundária das raízes posteriores, nervos sensitivos e cordões posteriores.

O electromiograma (EMG) revela potenciais sensitivos de baixa amplitude, estando as VCS ligeiramente diminuídas e as VCM normais. O líquor apresenta pleocitose ligeira e hiperproteinorráquia com bandas oligoclonais².

A evolução das alterações neurológicas e da neoplasia são independentes e não há tratamento eficaz^{2,5}.

Foi identificado um anticorpo policlonal fixador do complemento (Anti-Hu) no soro e líquor de doentes com NS ou encefalomielite e carcinoma de pequenas células do pulmão^{2,5,7}. Imunologicamente, caracteriza-se por um padrão celular heterogéneo, com a delimitação nuclear mais evidente que a citoplasmática (tipo IIa) e, em immunoblot, reconhecem-se grupos de proteínas antigénicas com PM de 34 a 42 Kd, encontrados nos núcleos e citoplasma de todos os neurónios⁵. A sua identificação está fortemente associada àquele carcinoma, mas desconhece-se o seu papel na patogenia da síndrome neurológica^{1,2,5}. Títulos baixos destes anticorpos ocorrem em 15% dos doentes com carcinoma de pequenas células do pulmão sem síndrome paraneoplásica, situação associada a doença limitada e melhor prognóstico^{1,2}.

Em doentes com opsoclonus-mioclonus e carcinoma da mama, identificou-se um anticorpo antineuronal (anti-Ri) que, tal como o anterior, reconhece antigénios nucleares e citoplasmáticos em praticamente todos os neurónios. Contudo, contrariamente à marcação pan-neuronal associada ao carcinoma de pequenas células do pulmão, o padrão de imunofluorescência é ligeiramente mais homogéneo, com menor delimitação nuclear (tipo IIb), e em immunoblot reconhece proteínas antigénicas com PM mais elevado (53 a 61 e 79 a 84 Kd)^{1,5}. Desconhece-se o papel deste autoanticorpo na patogenia da síndrome neurológica paraneoplásica opsoclonus-mioclonus^{1,2,5}.

Caso Clínico 2

M.R.S.P., Sexo feminino, 72 anos.

Oito meses antes do internamento, inicia desequilíbrio na marcha, predominantemente para a esquerda, e incoordenação motora do membro inferior esquerdo. Na mesma altura, nota incoordenação motora das mãos, dificuldade em reconhecer a posição das mesmas e desvio cubital dos dedos. O quadro sofreu agravamento progressivo, durante dois meses, mantendo-se depois estacionário.

Exame somático: valores de tensão arterial elevados e adenopatia axilar esquerda dura e dolorosa com um centímetro e meio de diâmetro.

Exame neurológico: marcha com tallonage, Romberg, movimentos pseudoatéticos das extremidades e reflexos miotáticos globalmente fracos. Ataxia sensorial dos membros, pior à esquerda e nos inferiores. Força muscular mantida e sensibilidade algica sem alterações. Compromisso

marcado das sensibilidades palestésica e postural nos quatro membros.

Exames complementares: Rotinas laboratoriais e exame do líquido cefalorraquidiano normais. Marcadores tumorais dentro dos valores normais. EMG: VCS diminuídas (40m/s no mediano) e baixa amplitude dos potenciais sensitivos. Exame histológico do nervo safeno externo: degenerescência axonal. Exame histológico do gânglio axilar sugestivo de metástase de adenocarcinoma. Ecografia abdominal e pélvica sem alterações. TAC torácica: imagens de condensação nodulares bilaterais. Broncofibroscopia: estreitamento brônquico segmentar esquerdo, cuja histologia foi normal. Lavado brônquico sem alterações. Mamografia: densificação do estroma no quadrante superior externo da mama esquerda. O exame histológico da peça de quadrantectomia mamária foi compatível com carcinoma ductal invasivo. Dois anos após a intervenção cirúrgica não houve qualquer melhoria do quadro neurológico.

Diagnósticos principais

Neuronopatia sensitiva paraneoplásica
Adenocarcinoma da mama com metástases pulmonares

Comentários

A presença de um quadro subagudo e distal de dissociação tabética das sensibilidades associado a adenopatia axilar orientou este diagnóstico e a investigação complementar.

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE.

A associação da DM/PM com uma neoplasia pode ocorrer em todas as idades, mas é mais frequente acima dos 40 anos e na presença de DM (15% dos casos). Em 50% dos casos o diagnóstico destas entidades precede o da neoplasia em um a dois anos, a qual se situa com maior frequência na mama e ovário, na mulher, e pulmão, estômago e cólon no homem^{11,12} (caso clínico 3).

O quadro clínico e laboratorial e os aspectos electromiográficos e histológicos são semelhantes aos das situações não neoplásicas.

Os défices neurológicos podem melhorar ou regredir com o tratamento da neoplasia, mas a correlação evolutiva entre as duas entidades não é consistente. A terapêutica corticoide e imunossupressora resulta, ocasionalmente, em remissão do défice neurológico².

Apesar de não ter sido identificado um marcador imunológico específico, os dados actuais sugerem uma etiologia auto-imune para estas entidades que têm características imunológicas distintas: na DM a resposta imunológica é essencialmente humoral e dirigida aos vasos intramusculares, enquanto que na PM predomina uma resposta celular, mediada pelas células T, contra o endomísio^{5,6}.

Caso clínico 3

P.A.R., sexo masculino, 71 anos

Três semanas antes do internamento inicia emagrecimento, mialgias e parésia de predomínio proximal, de instalação insidiosa e agravamento lentamente progressivo. Dos antecedentes pessoais, destacava-se tremor de

repouso desde os 69 anos. Exame somático: emagrecido com mau estado geral, psoríase e dermatite seborreica. Exame neurológico: tetraparésia proximal e tremor de repouso nos membros superiores.

Exames complementares: CPK- 343 U/L, CPKmb- 22 U/L, Aldolase- 121 mU/L, VS de 251 mm, Hg-6,8mg/dl e glóbulos vermelhos-2800000/mm³. EMG: potenciais polifásicos e de baixa amplitude com fibrilhação em repouso. Exame histológico de fragmento muscular compatível com miosite (*Fig.1*). Ecografia prostática e abdominal sem alterações. Marcadores tumorais dentro dos valores normais. Rectossigmoidoscopia: sem alterações significativas. T.A.C. torácica: imagem de condensação e colapso com broncograma aéreo, associado a parcial oclusão da via aérea brônquica intermediária esquerda. T.A.C. abdominal: dilatação pielocalicial e uretral esquerda condicionando atraso da eliminação renal. Atendendo ao mau estado geral do doente, protelou-se a realização de urografia e broncoscopia.

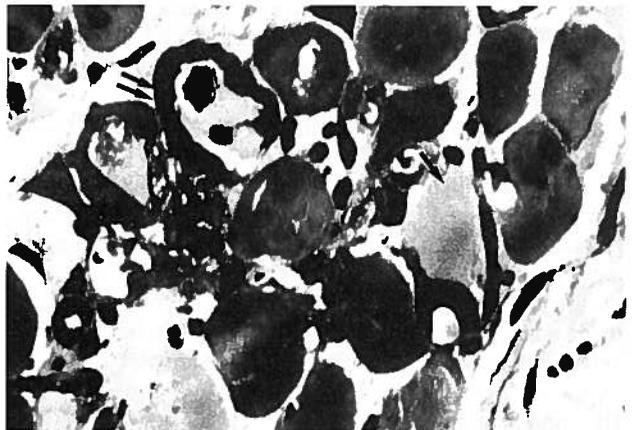


Fig. 1 – Coloração Panoptico, 1x40: músculo, corte transversal, fibras degeneradas (seta) e outras com sinais de regeneração (seta dupla).

Medicado com metilprednisolona e posteriormente com azatioprina houve melhoria progressiva da força muscular e do estado geral, realizando Urografia dois meses após o internamento. Esta revelou dilatação pielocalicial esquerda provavelmente por cálculo radiotransparente, não se tendo excluído, neoplasia do endotélio. Antecedendo a realização de broncoscopia há agravamento do estado geral e surge insuficiência respiratória com hipercápnia e hipoxémia graves, tendo o doente falecido. O Exame anatomopatológico revelou carcinoma indiferenciado do pulmão e litíase na junção pielocalicial esquerda com nefropatia de refluxo. O estudo neuropatológico não evidenciou quaisquer alterações.

Diagnósticos principais

Polimiosite paraneoplásica
Carcinoma do pulmão

Comentários

A presença de um quadro clínico, laboratorial, electromiográfico e histológico compatível com polimiosite num doente idoso, associado a alterações do estado geral,

anemia e VS desproporcionalmente elevada, motivou a investigação complementar no sentido de identificar uma neoplasia oculta. A T.A.C torácica foi sugestiva de carcinoma do pulmão, mas a sua confirmação só ocorreu na autópsia, por o doente nunca ter apresentado condições para a realização de broncoscopia.

Desconhecemos a existência de centros nacionais que executem ensaios imunológicos de detecção de anticorpos antineuronais, razão pela qual estas técnicas não foram executadas no presente caso clínico e nos anteriormente descritos.

SÍNDROME MIASTÉNICA DE EATON-LAMBERT.

A SMEL é a SPN melhor caracterizada patogeneticamente, parecendo seguro o papel da auto-imunidade na sua etiologia. É mais frequente no sexo masculino e em doentes com idade superior a 40 anos. Aproximadamente 34% dos doentes têm história pessoal e/ou familiar de doença auto-imune. Em 40% dos casos, não está associada a neoplasia, mas 91% dos restantes têm ou desenvolvem carcinoma de pequenas células do pulmão em dois ou, mais raramente, quatro anos.

A instalação é subaguda com evolução progressiva e caracteriza-se por parésia flutuante da musculatura proximal, predominando na cintura pélvica. Os doentes referem também discreta diminuição da força muscular no tronco e nos segmentos distais dos membros inferiores, sendo as queixas dos membros superiores menos frequentes. Caracteristicamente, existe hiporreflexia e melhoria transitória da função motora com a repetição ou persistência da contração muscular. Contrariamente à miastenia gravis, são raras a parésia da musculatura ocular (excepto ptose palpebral ligeira), disartria e disfagia. Ocasionalmente, surge parésia dos músculos respiratórios, mialgias, parestesias e cerca de 80% dos doentes têm sintomas de disautonomia colinérgica (principalmente secura da boca e impotência). A sintomatologia responde geralmente mal aos inibidores da acetilcolinesterase e a prova do edofrónio é, habitualmente, fracamente positiva ou negativa^{13,14}.

Na origem das manifestações, está uma disfunção da junção neuro-muscular e dos terminais nervosos autonómicos que conduz a uma libertação insuficiente de acetilcolina (Ach) em resposta à despolarização da membrana axonal. Esta deficiência melhora significativamente com maiores frequências de estimulação (resposta incremental)¹⁴.

A terapêutica consiste em agonistas da libertação de Ach (guanidina e 4-aminopiridina), inibidores das colinesterases (piridostigmina), imunossuppressores (prednisona e azatioprina) e plasmaferese. O tratamento da neoplasia subjacente pode induzir remissão parcial ou completa do défice neurológico⁵.

A SMEL é uma doença auto-imune mediada por um anticorpo. Experiências sobre a sua reprodução em ratos, por transferência das imunoglobulinas (IgG), sugerem fortemente que os antígenos alvo deste anticorpo são os canais de cálcio da membrana pré-sináptica (VGCC-Voltage-Gated Calcium Channels). Na SMEL paraneoplásica, o estímulo antigénico localiza-se na membrana celular das células do carcinoma de pequenas células do

pulmão, tendo os anticorpos uma reacção cruzada com os VGCC^{1,2,7,14}. Estes anticorpos séricos encontram-se presentes em aproximadamente 75% dos doentes com neoplasia associada e em 30% daqueles sem evidência de neoplasia, desconhecendo-se a origem do estímulo antigénico primário neste último caso⁵.

NEURONOPATIA MOTORA SUBAGUDA (NMS)

A NMS é uma entidade rara, que está fortemente associada ao linfoma de Hodgkin e, mais raramente, aos linfomas não-Hodgkin e timoma^{4,7}. Surge habitualmente após o diagnóstico do tumor e é mais frequente em doentes previamente submetidos a radioterapia².

Caracteriza-se por tetraparésia amiotrófica e assimétrica, de predomínio nos membros inferiores, com instalação subaguda e agravamento progressivo em meses. Os reflexos osteotendinosos e o tónus muscular estão diminuídos e as fasciculações são comuns. O envolvimento bulbar e respiratório é raro e não há compromisso esfinteriano, sensitivo ou da via piramidal.

A mielografia é normal e o EMG revela desnervação com VCM e VCS normais. O líquido é acelular, mas pode haver hiperproteínorráquia ligeira.

Histologicamente, caracteriza-se por degenerescência das células do corno anterior com desmielinização secundária das raízes anteriores e dos plexos braquial e lombosacral e atrofia muscular neurogénica.

A NMS raramente é incapacitante, sendo a sua evolução relativamente benigna. Aproximadamente dois terços dos doentes estabilizam e recuperam espontaneamente meses a anos após a instalação da sintomatologia. Não existe terapêutica eficaz, mas muitos doentes melhoram após o tratamento do tumor subjacente⁷.

Desconhece-se a etiopatogenia, admitindo-se uma causa viral. Ainda não foi identificado um marcador imunológico para esta entidade.

CONCLUSÃO

As manifestações neurológicas das neoplasias na forma de SPN são raras, sendo o seu diagnóstico, em grande medida, de exclusão. As síndromes neurológicas de etiologia paraneoplásica assumem particular importância quando ocorrem como primeira manifestação de um tumor desconhecido. A sua investigação permite, por vezes, identificar uma neoplasia num estadio precoce e acessível ao tratamento.

Esta abordagem deve ser particularmente exaustiva nas síndromes neurológicas descritas, devido à sua forte correlação com neoplasia oculta⁴. A detecção, no soro e líquido, de anticorpos específicos antineuronais e contra o tumor subjacente, parece ser um marcador válido na caracterização de algumas destas entidades e um auxiliar precioso na orientação diagnóstica^{1,2,5,7}.

BIBLIOGRAFIA

1. POSNER J B: Paraneoplastic Syndromes. *Neurologic Clinics* 1991; 4: 916-36
2. POSNER J B: Paraneoplastic Syndromes. In Aberny A, editors. *Dis-*

ases of the Nervous System. Philadelphia, W B Saunders Company 1992; 1105-120

3. BROWN H B: Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In: Wilson D J, Braunwald E, Isselbacher K J e al editors. Harrison Principles of Internal Medicine. New York, MacGraw Hill 1991; 1641-45

4. BUNN JR P A, RIDGWAY E C: Neurologic Manifestations of Malignancy. In: De Vita V T, Hellman J R, Rosenberg S A, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology. J B Lippincott Company 1989; 1896-931

5. GREENLEE J E, BRASHEAR R H: Remote Effects of Carcinoma. In: Jonhson R T, Griffin J W editors. Current Therapy in Neurologic Disease. Decker B C 1994; 235-38

6. ADAMS R D, MAURICE V: Intracranial neoplasms. In: Adams R D, Maurice V editors. Principles of Neurology. MacGraw-Hill, Inc 1993; 554-98

7. DROPCHO J B: The Remote Effects of Cancer on the Nervous System. Neurologic Clinics 1989; 3: 579-603

8. GREENLEE JE, BRASHEAR HR: Antibodies to cerebellar Purkinje

cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. Ann. Neurology 1983; 14:609-13

9. PETERSON K, ROSENBLUN M K, KOTANAITES H, POSNER J B: Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical analyses of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992; 42: 1931-37

10. CHOICHI H, TETSURO T, HIROYUKI A, TEIJI Y: Ultrastructural localization of anti-Purkinje cell antibody-binding sites in paraneoplastic cerebellar degeneration. Arch Neurology 1994; 51: 555-58

11. SIGURGEIRSSON B, LINDELOF B, EDHANG O, ALLANDER E: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis . New England Journal of Medicine 1992; 326: 363-67

12. WILLIAM J K, MOXLEY R T: Inflammatory Myopathies. Neurologic Clinics 1988; 3: 545-61

13. O'NEILL JH, MURRAY NM, NEWSOM-DAVIS J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A review of 50 cases. Brain 1988; 111: 577-96

14. KATHELEEN M, MCEVOY: Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Neurologic Clinics 1994; 2: 387-99