UGESKRIFT FOR LÆGER

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03220204

Paraneoplastiske neurologiske syndromer

Anna Christine Nilsson[1, 2], Matias Ryding[2, 3], Charlotte Aaberg Poulsen[4] & Morten Blaabjerg[2, 3, 4]

1) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 3) Neurobiologisk Forskning, Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet, 4) Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V03220204

Paraneoplastiske neurologiske syndromer (PNS) er indirekte, immunmedierede effekter af cancer, som afficerer nervesystemet [1]. Det er autoimmune syndromer, som menes at opstå, når et immunologisk respons er rettet mod et autoantigen, som findes ektopisk udtrykt i en tumor, men samtidig er normalt udtrykt i nervesystemet. PNS rammer ~ 1:300 patienter med cancer, men incidensen er 1/100.000 personår, hvilket tyder på, at syndromerne fortsat er underdiagnosticerede [2]. Incidensen er dog stigende over tid, formentlig pga. øget kendskab til diagnoserne og forbedret diagnostik. Den kliniske præsentation varierer, men er genkendelig inden for subtyper af PNS.

HOVEDBUDSKABER

- Diagnose af paraneoplastiske neurologiske syndromer (PNS) forudsætter viden om den kliniske, immunologiske og onkologiske heterogenitet.
- Kendskab til begrænsningerne ved autoimmun diagnostik af PNS er afgørende for korrekt fortolkning.
- De opdaterede diagnostiske kriterier fra 2021 kan forbedre både diagnostik og behandling af patienter med PNS.

Rettidig diagnosticering forudsætter viden om den kliniske, immunologiske og onkologiske heterogenitet. PNS kan være en vanskelig diagnose og kræver udelukkelse af cancer i nervesystemet (metastaser, meningeal karcinomatose) samt indirekte påvirkning som følge af koagulopati, behandlingsrelateret neurotoksicitet, metaboliske forstyrrelser eller infektion. Diagnosen understøttes af specifikke antineurale antistoffer, som kan påvises i serum og/eller cerebrospinalvæske (CSV). Viden om analyserne og begrænsningerne ved antistoftestning er afgørende for at sikre korrekt fortolkning. De diagnostiske kriterier for PNS fra 2004 var delvist forældede pga. fremskridt på området [3], hvilket har medført en redefinering af de diagnostiske kriterier for PNS i 2021, herunder PNS-Care-score til vurdering af risiko for PNS [4]. Her præsenterer vi de opdaterede diagnostiske kriterier for PNS i en dansk kontekst.

TERMINOLOGI

Den tidligere anvendte terminologi på området er ikke retvisende. PNS ses ikke kun i relation til de tidligere, såkaldte onkoneurale antistoffer, hvor patomekanismerne er primært T-cellemedierede, men også ved de primært B-cellemedierede syndromer. Derfor er begreberne ændret, således at PNS nu inddeles efter både neurologisk fænotype og typen af neuralt autoantistof. I de opdaterede diagnostiske kriterier opdeler man PNS i kliniske neurologiske fænotyper af høj- og intermediærrisiko [4]. De lidelser, som nu klassificeres som højrisiko, blev tidligere benævnt »klassiske« PNS og omfatter encefalomyelitis [3], limbisk encefalitis [5], hurtigt progredierende cerebellart syndrom [6], opsoklonus-myoklonus-syndrom [7], sensorisk neuronopati [8], enterisk

neuropati (gastrointestinal pseudoobstruktion) [9] og Lambert-Eatons myastent syndrom [10] (**Tabel 1**). Fælles for disse kliniske fænotyper er, at cancer er en vigtig, udløsende faktor, og derfor skal patienterne altid udredes for en underliggende cancer.

TABEL 1 Kliniske fænotyper ved paraneoplastiske neurologiske syndromer.

Diagnose	Beskrivelse
Højrisiko	
Encefalomyelitis	Bruges om tilstande hvor der findes kliniske tegn på affektion af nervesystemet flere steder og hvor der også er involvering af det perifere nervesystem Det kunne være encefalomyelitis med perifer neuropati eller subakut sensorisk neuropati
Limbisk encefalitis	Hurtigt progredierende (< 3 mdr.) hukommelsesbesvær, psykiatriske manifestationer, epileptiske anfald Debut kan ligne herpes simplex-encefalitis MR-skanning af cerebrum er ofte patognomisk
Hurtigt progredierende cerebellart syndrom	Tilstanden blev tidligere benævnt subakut cerebellar degeneration og dækker over klinisk hurtigt udviklende cerebellar dysfunktion med både trunkal ataksi og ekstremitetsataksi Tilstanden medfører svær gangpåvirkning og oftest en hurtig påvirkning af hverdagsfunktioner
Opsoklonus-myoklonus-syndrom	Der ses kaotiske irregulære multidirektionelle sakkader uden intersakkadiske intervaller kombineret med aktionsmyoclonus på krop, ekstremiteter, hoved Tilstanden kan være ledsaget af cerebellare og encefalopatiske symptomer
Sensorisk neuropati	Hastigt progredierende sensoriske forstyrrelser medførende svær sensorisk ataksi og ofte pseudoatetose
Gastrointestinal pseudoobstruktion	Skyldes inflammation i plexus myentericus som viser sig ved gentagne episoder med abdominalsmerter og obstipation, til tider med opkastning Der findes ikke tegn på mekanisk obstruktion Tilstanden er ofte kombineret med sensorisk neuropati eller encefalomyelitis
Lambert-Eatons myastent syndrom	Viser sig med proksimal muskelsvaghed og starter ofte med affektion i underekstremiteterne med efterfølgende spredning til overekstremiteter, bulbære funktioner, øjne Hos de fleste er der betydelig autonom dysfunktion med mundtørhed og erektil dysfunktion Klinisk findes manglende senereflekser som dog kan fremkaldes efter gentagne muskelkontraktioner
Intermediærrisiko	
Hjernestammeencefalitis	Debuterer ofte med øjenmuskelsymptomer og bulbær affektion Tilstanden kan være ledsaget af cerebellare symptomer, bevægeforstyrrelser, diencefale symptomer som f.eks. narkolepsi eller hypertermi
Isoleret myelopati	Paraneoplastisk myelopati ses oftest samtidig med affektion af andre områder af nervesystemet men myelopati kan også optræde isoleret Symptomerne er hurtigt progredierende spastisk parese med/uden dysfunktion af tarm og/eller blære Påvises ved MR-skanning af columna/medulla som en ofte langstrakt medullær affektion af grå og/eller hvid substans
Polyradikulitis	Viser sig i reglen med samtidig CNS-affektion og har et aksonalt præg Symptomerne kan være symmetriske eller asymmetriske og forekomsten af neuropatiske smerter og dysautonomi er varierende
Stiff person syndrome	En sjælden manifestation hvor der er kontinuerlig muskelaktivitet Dette viser sig som smertefulde muskelspasmer ofte med påvirket gang og hyperlordosering Muskelspasmerne forværres ved aktivitet eller eksterne stimuli Ved paraneoplasi er der ofte mere involvering af overekstremiteter og nakke
Morvans syndrom	Defineres som perifer nervehyperexcitabilitet med encefalopati Sidstnævnte er karakteriseret ved adfærdsændring, hallucinationer, dysautonomi og søvnforstyrrelse: agrypnia excitata

I intermediærrisikogruppen kan de neurologiske syndromer forekomme både med og uden underliggende cancer. PNS skal især overvejes, hvis symptomerne progredierer hurtigt, eller hvis der er tegn til inflammation i CSV (pleocytose, forhøjet proteinniveau, eventuelt forhøjet IgG-indeks og oligoklonale bånd) eller ved MR-skanning af centralnervesystemet [4]. Autoimmun encefalitis er ofte en intermediærrisikofænotype, men risikoen for underliggende cancer er afhængig af det påviste autoantistof (Tabel 1). Et eksempel er anti-N-methyl-D-aspartat-receptor (NMDAR)-encefalitis, hvor forekomsten af underliggende tumor er afhængig af alder og køn [11]. Andre neurologiske fænotyper i intermediærrisikogruppen er hjernestammeencefalitis [12], isoleret myelopati [13], polyradikulitis [14, 15], stiff person syndrome [16, 17] og Morvans syndrom [18] (Tabel 1).

AUTOANTISTOFASSOCIATIONER

Neurale autoantistoffer er vigtige for at målrette udredningen for en underliggende cancer. Begrebet

paraneoplastiske eller onkoneurale antistoffer anvendes ikke i de opdaterede diagnostiske kriterier, men er erstattet af højrisikoantistoffer (> 70% association til cancer) og intermediærrisikoantistoffer (30-70% association til cancer). Dertil kommer lavrisikoantistoffer (< 30% association til cancer) [4]. Med denne inddeling er der ikke taget hensyn til en eventuel patogen effekt. En oversigt over antistoffers association med underliggende cancer og neurologisk fænotype kan ses i **Tabel 2.**

TABEL 2 Oversigt over autoantistoffer, kliniske fænotyper og underliggende cancer.

Autoantistof	Neurologisk fænotype	Hyppigste tumorfund
Højrisiko:		
> 70% cancerassociation		
Hu: ANNA-1	Sensorisk neuropati, pseudoobstruktion, encefalomyelitis, limbisk encefalitis	SCLC, neuroendrokrin tumor, neuroblastom
CV2/CRMP5	Encefalomyelitis, sensorisk neuropati	SCLC, tymom
SOX1	Lambert-Eatons myastent syndrom, cerebellart syndrom	SCLC
PCA2: MAP1B	Sensomotorisk neuropati, cerebellart syndrom, encefalomyelitis	SCLC, NSCLC, brystcancer
Amphiphysin	Polyradikuloneuropati, sensorisk neuropati, encefalomyelitis, stiff person syndrome	SCLC, brystcancer
Ri: ANNA-2	Hjernestammesyndrom, cerebellart syndrom, opsoklonus-myoklonus-syndrom	Brystcancer, SCLC, NSCLC
Yo: PCA-1	Progressivt cerebellart syndrom	Ovariecancer, brystcancer
Ma2	Limbisk encefalitis, diencefal dysfunktion, hjernestammeencefalitis	Testiscancer, NSCLC
Tr: DNER	Progressivt cerebellart syndrom	Hodgkins lymfom
KLHL11	Hjernestamme- og cerebellart syndrom	Testiscancer
Intermediærrisiko:		
30-50% cancerassociation		
AMPAR	Limbisk encefalitis	SCLC, tymom
GABABR	Limbisk encefalitis	SCLC
mGluR5	Encefalitis	Hodgkins lymfom
P/Q VGCC	Lambert-Eatons myastent syndrom	SCLC
NMDAR	Anti-NMDAR encefalitis	Ovarieteratom eller andet teratom
CASPR2[a]	Morvans syndrom	Tymom
Lavrisiko:		
< 30% cancerassociation eller negativ		
mGluR1	Cerebellar ataksi	Hæmatologiske cancere
GABAAR	Encefalitis	Tymom
CASPR2	Limbisk encefalitis, neuromyotoni: Isaacs syndrom	Tymom
GFAP	Meningoencefalitis	Ovarieteratom, adenokarcinom
GAD65	Limbisk encefalitis, stiff person syndrome, cerebellar ataksi	SCLC, neuroendokrin tumor, tymom
LGI1	Limbisk encefalitis, faciobrakiale dystone anfald	Tymom, neuroendokrin tumor
DPPX	Encefalitis med hypereksitabilitet, PERM	B-celleneoplasi
GlyR	Limbisk encefalitis, PERM	Malignt tymom, Hodgkins lymfom

AMPAR = alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoleproprionsyrereceptor; ANNA = antineuralt nukleært antistof; Caspr2 = contactin-associated protein-like 2; CRMP5 = collapsing response-mediator protein 5; DNER = delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor; DPPX = dipeptidylpeptidaselignende protein; GABA = gammaaminosmørsyre; GAD65 = glutaminsyredecarboxylase 65kDa; GlyR = glycinreceptor; KLHL11 = kelch-like protein 11; LGI1 = leucine-rich glioma-inactivated 1; MAP1B = microtubule-associated protein 1B; mGluR = metabotrop glutamatreceptor; NMDAR: N-methyl-D-aspartat-receptor; NSCLC = ikkesmåcellet lungecancer; PCA = Purkinjecelle antistof; PERM = progressiv encefalomyelitis med rigiditet og myoclonus; SCLC = småcellet lungecancer; VGCC = voltage-gated calcium channel.
a) Anti-CASPR2 er kun intermediærrisiko ved Morvans syndrom.

De fleste højrisikoantistoffer er rettet mod intracellulære, neurale antigener, hvilket betyder, at antistofferne med enkelte undtagelser ikke er direkte patogene. I stedet er patomekanismen cytotoksisk, T-cellemedieret, neural celledestruktion, hvilket medfører en dårligere neurologisk prognose. Det enkelte antistof er relateret til en eller flere specifikke neurologiske fænotyper og til en eller flere former for cancer. Derfor er antistofferne gode biomarkører for PNS.

Ved B-cellemedieret PNS er antistofferne rettet mod antigener i celleoverfladen eller i synapser, og her har antistofferne et klart patogent potentiale ved direkte påvirkning af målantigenet (internalisering, aktivering af komplementsystemet eller funktionelle modifikationer). Fjernelse af antistofferne medfører således i reglen bedring af de neurologiske symptomer. Frekvensen af en underliggende cancer varierer dog væsentligt, afhængig af hvilket neuralt antigen antistofferne er rettet mod, og er også relateret til patientens køn og alder. For eksempel er anti-NMDAR-antistoffer associeret til teratom hos unge kvinder, men hos små børn og unge mænd er anti-NMDAR sjældent relateret til cancer [11, 19].

DIAGNOSTISKE KRITERIER FOR PARANEOPLASTISKE NEUROLOGISKE SYNDROMER

For at stille diagnosen PNS kræves, at man har udelukket relevante differentialdiagnoser, hvoraf mange er hyppigere forekommende end PNS. Den initiale udredning er derfor, med rette, ofte bred. Hvis mistanken om PNS er bestyrket, kan kombinationen af klinisk fænotype, antistof, tilstedeværelse eller fravær af cancer og opfølgningsperiode anvendes til beregning af PNS-Care-score [4], som kan sandsynliggøre forekomsten af PNS (**Tabel 3**).

TABEL 3 PNS-Care-score[a].

Kategori	Point
Klinisk niveau: fænotyper	
Højrisiko	3
Intermediærrisiko	2
Ikke associeret med øget cancerrisiko	0
Laboratorieniveau: autoantistoffer	
Højrisiko: > 70% cancerassociation	3
Intermediærrisiko: 30-70% cancerassociation	2
Lavrisiko: < 30% cancerassociation eller negativ	0
Cancer	
Påvist og i overensstemmelse med klinisk fænotype og hvis påvist også autoantistoftype	
Alternativt skal antigenet være påvist histologisk i tumor	
Ved PNS er immunresponset udløst af cancer så hvis autoantigenet kan påvises i tumor sikres en direkte biologisk sammenhæng mellem cancer og PNS	4
Ikke påvist eller stemmer ikke overens med klinisk fænotype men opfølgningsperiode < 2 år	1
Ikke opdaget, ej heller ved opfølgning > 2 år	0
Diagnostisk niveau[b]	
Definitiv	≥ 8
Sandsynlig	6-7
Mulig	4-5
Ikke PNS	≤ 3

PNS = paraneoplastiske neurologiske syndromer.
a) PNS-Care-score kan underestimere forekomsten af såkaldt seronegativ PNS, dvs. PNS, hvor der ikke kan påvises et neuralt autoantistof i serum eller cerebrospinalvæske.
b) Ved hjælp af PNS-Care-score [4] kan PNS hos den enkelte patient graderes som definitiv, sandsynlighed eller mulig. Diagnosen definitiv PNS kræver, at der kan påvises høj- eller intermediærrisiko autoantistoffer med undtagelse af opsoklonus-myoklonus-syndrom.

PRAKTISK UDREDNING FOR UNDERLIGGENDE CANCER

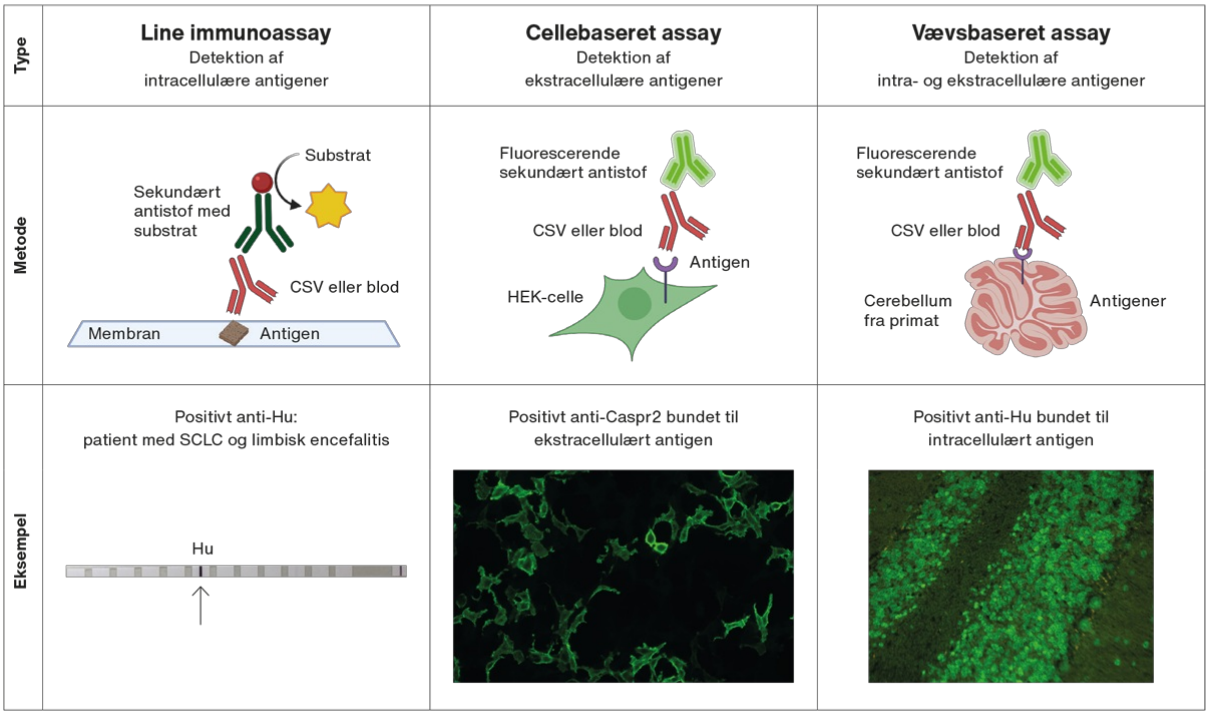
Ved PNS skal patienten undersøges for underliggende cancer på diagnosetidspunktet. Hos 65% af patienter med PNS forekommer det neurologiske syndrom, inden en cancer er diagnosticeret [20]. Udredningen guides af den kliniske fænotype og de påviste antistoffer. Dette gøres i reglen med CT af thorax og abdomen eller helkrops FDG-PET-CT, undertiden i kombination med målrettet billeddiagnostik eller paraklinik afhængig af den

formodede cancerassociation [21]. Et eksempel er UL-skanning af testes hos en patient med limbisk encefalitis eller hjernestammeencefalitis og påvist anti-Ma2-antistof. Hvis der ikke kan påvises cancer ved den initiale screening, bør udredningen gentages hver 4.-6. måned i to år hos patienter med neurologiske fænotyper af højrisiko og med højrisikoantistoffer samt ved højrisikofænotyper og intermediærrisikoantistof, hvis patienterne samtidig har andre risikofaktorer som for eksempel høj alder eller rygning, eller hvis der er samtidig forekomst af flere antistoffer [4]. De cancertyper, som oftest er associeret til PNS, er småcellet lungecancer, brystcancer, ovariecancer, ikkesmåcellet lungecancer og lymfom. Hvis der er påvist et lavrisikoantistof, vil cancerudredning ved debuttidspunktet i reglen være sufficient.

PRAKTISKE OVERVEJELSER VED AUTOIMMUN DIAGNOSTIK AF PARANEOPLASTISKE NEUROLOGISKE SYNDROMER

Den gyldne standardmetode for detektion af neurale autoantistoffer er vævsbaseret indirekte immunfluorescens i kombination med enten line immunoassay med rekombinante antigener for autoantistoffer rettet mod intracellulære antigener, eller indirekte immunfluorescens med antigentransfekterede human embryonal *nyre* (HEK)-293-celler som substrat (cellebaseret assay, CBA) for autoantistoffer rettet mod celleoverflade eller synaptiske antigener [4]. I Danmark anvendes cerebellum fra abe som standardsubstrat til den vævsbaserede metode (**Figur 1**). Fordelen ved at anvende en vævsbaseret metode er, at der kan undersøges for flere autoantistoffer end ved line immunoassay eller CBA, og at antigenernes native konformation er bevaret i højere grad. Ved at anvende en vævsbaseret metode er det også muligt at teste for nye autoantistoffer, som der endnu ikke findes specifikke kommercielle test for. Man skal dog være opmærksom på, at ikke alle autoantistoffer kan påvises ved indirekte immunfluorescens på abecerebellum, selvom det er en screeningsmetode. Det gælder for anti-voltage-gated calcium channel og antiglycinreceptorantistoffer, og det er uafklaret, om de vævsbaserede metoder kan anvendes til at påvise anti-SOX1.

FIGUR 1 Autoimmun diagnostik af paraneoplastiske neurologiske syndromer. I Danmark følges de gældende guidelines, hvilket indebærer, at hver test så vidt muligt udføres med to detektionsmetoder. Screeningsmetoden er indirekte immunfluorescens med abecerebellum som substrat (vævsbaseret assay) ledsaget af bekræftende test med line immunoassay baseret på rekombinante antigener eller indirekte immunfluorescens med antigentransfekterede HEK293-celler som substrat (cellebaseret assay).



Caspr2 = contactin-associated protein-like 2; CSV= cerebrospinalvæske; HEK = human embryonal nyre; Hu: antineuralt nukleært antistof; SCLC = småcellet lungecancer.

Sensitivitet og specificitet i CSV og serum varierer mellem antistofferne, hvorfor man bør teste begge prøvematerialer [5]. Som eksempel kan nævnes, at anti-NMDAR-antistoffer i CSV er højspecifikke for anti-NMDAR-encefalitis, og typisk betragtes anti-NMDAR-antistoffer som obligatoriske for at kunne stille diagnosen. Hvis man kun tester serum, risikerer man at overse diagnosen, da anti-NMDAR-antistoffer ikke kan påvises i serum hos ~ 15% af patienterne [22]. Det omvendte gør sig gældende ved anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)- [23] og ved anti-contactin-associated protein-like 2 (Caspr2)-medieret sygdom, hvor csv kan være negativ [24].

Der er risiko for både falsk positive og falsk negative resultater ved det anvendte line immunoassay, der som tidligere nævnt er baseret på rekombinante antigener, hvor antigenets struktur er ændret i forhold til in vivo. Man bør være særligt påpasselig, hvis autoantistoffet kun kan påvises ved line immunoassay og ikke kan detekteres ved indirekte immunfluorescens med abecerebellum som substrat [25]. Hvis et påvist neuralt antistof tilsyneladende ikke kan tillægges relevans i en given klinisk kontekst, bør man være opmærksom på falsk positive eller uspecifikke reaktioner og tage kontakt til laboratoriet med henblik på videre udredning. Falsk positive resultater kan føre til unødvendig udredning for cancer, bekymring hos patienten og i værste fald uhensigtsmæssig behandling. Den positive prædiktive værdi kan være så lav som 39%, især hvis antistoffet kun kan påvises ved line immunoassay [26].

Udviklingen går stærkt på området, og kendskab til begrænsningerne ved autoimmun diagnostik af PNS er afgørende for korrekt udredning og fortolkning. Ikke alle analyser er kommercielt tilgængelige, men kan rekvireres som forsknings- og udviklingsanalyser efter kontakt til Autoimmunlaboratoriet, Odense Universitetshospital. Dette er især relevant hos patienter, hvor der er bestyrket mistanke om PNS, men hvor det

ikke er lykkedes at påvise et antistof ved de nævnte rutineanalyser.

BEHANDLING AF PARANEOPLASTISKE NEUROLOGISKE SYNDROMER

Ved T-cellemedierede PNS, hvor antistoffet er rettet mod et intracellulært antigen, er effekten af immunterapi meget begrænset. Det er afgørende at identificere canceren og iværksætte relevant kirurgisk og onkologisk behandling, hvilket kan medføre neurologisk stabilisering. Som immunterapi kan forsøges intravenøs højdosismethylprednisolonbehandling med peroral aftrapning over 1-3 måneder og hos enkelte desuden cyclophosphamidbehandling [21, 27].

I tilfælde af B-cellemedieret PNS, hvor autoantistoffet er rettet mod et antigen i celleoverfladen eller en synapse, er førstelinjebehandling ofte intravenøs methylprednisolonbehandling (1 g/dag i 3-5 dage) efterfulgt af oral højdosisprednisolonbehandling (1 mg/kg) eventuelt kombineret med terapeutisk plasmaudskiftning (5-7 behandlinger over 10-14 dage) og/eller intravenøst givet immunglobulin (2 g/kg fordelt over fem dage). Oftest er der god effekt af behandlingen. Ved manglende effekt eller recidiv kan anti-CD20-behandling (rituximab) overvejes. Ligesom ved T-cellemedieret PNS er det afgørende at behandle den underliggende cancer [28].

KONKLUSION

Ved PNS er associationen mellem klinisk fænotype, antistof og underliggende cancer i løbet af de seneste år blevet bedre belyst, samtidig med at der jævnligt bliver opdaget nye neurale autoantistoffer relateret til PNS. De opdaterede diagnostiske kriterier med PNS-Care-score kan forbedre både diagnostik og behandling af patienter med PNS. Kendskab til begrænsningerne ved autoimmun diagnostik af PNS er afgørende for korrekt udredning og fortolkning. Klinikken er afgørende, og fund af antistoffer skal altid tolkes i den kliniske kontekst.

Korrespondance *Anna Christine Nilsson*. E-mail: Christine.Nilsson@rsyd.dk

Antaget 7. februar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. marts 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03220204

SUMMARY

Paraneoplastic neurologic syndromes

Anna Christine Nilsson, Matias Ryding, Charlotte Aaberg Poulsen & Morten Blaabjerg

Ugeskr Læger 2023;185:V03220204

Diagnosis of paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) requires an understanding of the clinical, immunologic and oncologic heterogeneity. The 2004 PNS criteria were partially outdated due to advances in the field, and updated consensus criteria for PNS have been proposed in 2021, including the PNS-Care score for assessment of PNS probability. Furthermore, knowledge on the limitations of autoantibody testing is crucial to ensure accurate interpretation. This review presents the updated diagnostic criteria for PNS, in a Danish context.

REFERENCER

1. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:22.

2. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol. 2020;267(1):26-35.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(8):1135-40.
4. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.
6. Vogrig A, Bernardini A, Gigli GL et al. Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. Cerebellum. 2019;18(5):976-982.
7. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. JAMA Neurol. 2016;73(4):417-24.
8. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. Brain. 2009;132(pt 7):1723-33.
9. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. Am J Gastroenterol. 2001;96(2):373-9.
10. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011;10(12):1098-107.
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(2):157-65.
12. Dalmau J, Graus F, Villarejo A et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain. 2004;127(pt 8):1831-44.
13. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. Neurology. 2011;76(24):2089-95.
14. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. Neurol. 2018;90(2):e103-e110.
15. Dubey D, Jitprapaikulsan J, Bi H et al. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: A recognizable clinicopathologic syndrome. Neurology. 2019;93(20):e1873-e1880.
16. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. Neurology. 2008;71(24):1955-8.
17. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. Brain. 2014;137(pt 8):2178-92.
18. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol. 2012;72(2):241-55.
19. Ramanathan S, Al-Diwani A, Waters P, Irani SR. The autoantibody-mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis. J Neurol. 2021;268(5):1689-1707.
20. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol. 2010;67(3):330-5.
21. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. Pract Neurol. 2022;22(1):19-31.
22. Guasp M, Módena Y, Armangue T et al. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e659.
23. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology. 2016;87(14):1449-1456.
24. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology. 2016;87(5):521-8.
25. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A et al. The diagnostic value of onconeural antibodies depends on how they are tested. Front Immunol. 2020;11:1482.
26. Budhram A, Nicolle MW, Yang L. The positive predictive value of onconeural antibody testing: a retrospective review. Can J

Neurol Sci. 2018;45(5):577-579.

27. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(7):682-90.

28. Abboud H, Probasco JC, Irani S et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(7):757-768.