

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2015.05

İmmün Kökenli ve Paraneoplastik Ataksiler

Immune-Mediated and Paraneoplastic Ataxias

Sevda ERER ÖZBEK

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye***ÖZ**

Otoimmün hastalıklar, farklı dokulara karşı humoral ya da hücrel immün yanıt aracılığıyla gelişen, kronik heterojen bir hastalık grubudur. Serebellumun santal sinir sisteminde immün kökenli hastalıklarda hedef alan olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, ataksi birçok otoimmün hastalığın bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, ataksinin görüldüğü gluten ataksisi, konnektif doku hastalıkları, Miller Fisher sendromu, opsoklonus miyoklonus sendromu ve paraneoplastik sendromlar gibi otoimmün hastalıklarda tanı, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Ataksi; otoimmün hastalıklar; araneoplastik sendrom.

ABSTRACT

Autoimmune diseases are a chronic heterogeneous disease group which develops through humoral or cell-mediated immune response against different tissues. Cerebellum is believed to be the target area in immune-mediated diseases in the central nervous system. Therefore, ataxia may present as a finding of many autoimmune diseases. In this article, we discussed the diagnosis, clinical findings, and treatment approaches in autoimmune diseases such as gluten ataxia, connective tissue diseases, Miller Fisher syndrome, opsoclonus myoclonus syndrome, and paraneoplastic syndromes which present with ataxia.

Keywords: Ataxia; autoimmune diseases; paraneoplastic syndromes.

Otoimmün hastalıklar, farklı dokulara karşı humoral ya da hücrel immün yanıt aracılığıyla gelişen kronik heterojen bir hastalık grubudur. Ataksi, birçok nörolojik hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, immün kökenli hastalıklarla ilişkili ataksi sendromları ve tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

Serebellumun, santal sinir sisteminde postenfeksiyöz, serebellit, Miller Fisher sendromu, gluten ataksisi, otoimmün opsoklonus miyoklonus, paraneoplastik serebellar dejenerasyon gibi immün kökenli hastalıklarda hedef alan

olduğu düşünülmektedir.^[1-2] Bu konuyla ilgili olarak, sporadik serebellar ataksili hastalarda, yüksek oranda anti glutamik asit dekarboksilaz antikorlarının (anti-GAD) gösterilmesi, otoimmünitenin etyopatogenezdeki rolünü destekleyen diğer bir bulgu olmuştur.^[3] Anti-GAD antikorları birçok otoimmün hastalık için bir belirteçtir ve ilk olarak tip 1 diyabette tanımlanmıştır. Serebellum tutulumunun görüldüğü otoimmün katı kişi sendromu (stiff-person sendromu) da anti-GAD antikorlu ilişkili diğer bir hastalıktır.^[4] Anti-GAD antikor (+) olanlarda

antikor (-) olanlara göre, çoklu otoimmün hastalıkların görülme sıklıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, idyopatik sporadik ataksili olgularda anti-GAD pozitifliği tanı ve etyolojide önemli bir yere sahiptir.

Sporadik (idyopatik) ataksilerde normal toplum göre daha fazla oranda (%56) eşlik eden otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili, Hadjivassiliou ve ark.nın^[1] çalışmasında, 400 sporadik ataksili hasta alınmış (progresif ataksik sendrom) ve bu grupta otoimmünite ile ilişkili insan lökosit antijeni (HLA) DQ2 araştırılmış ve serum antiserebellar antikolarlar hem sporadik hem de genetik nedenli ataksiler arasında karşılaştırılmıştır. Sporadik ataksiler arasında %47'sinin otoimmün kaynaklı, %6'sının genetik nedenli olduğu bildirilmiştir. Sporadik ataksilerin, %71'inde (istatistiksel anlamlı), genetik ataksilerin %34'ünde, sağlıklı kontrollerin ise %36'sında HLA DQ2 pozitifliği gösterilmiştir. Yirmi idyopatik ataksili hastanın 12'sinde antiserebellar antikoru bulunurken, 20 genetik ataksili hastanın sadece birinde antiserebellar antikör gösterilmiştir. Özet olarak, sporadik ataksili hastalarda, genetik olanlara göre, otoimmün hastalıkların ve onunla ilişkili HLA DQ2 ve anti serebellar antikör pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.^[5]

GLUTEN ATAKSİSİ

Çölyak hastalığı (ÇH) ya da gluten enteropatisi, genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince bağırsak hastalığıdır. Normal nüfusta, görülme sıklığı %1 olarak bildirilmiştir. Tanı sonrasında glutensiz diyet ile bu antikör düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir ki bu takip açısından önemlidir.

Hastalığın tanısı, ince bağırsak biyopsisinde, mukozada hiperplazisi ve villus atrofi bulguları ile konur.^[5]

Tanısal algoritmada, ince bağırsak biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan anti gliadin antikörünün (AGA) araştırılması ayrıca anti-doku transglutaminaz (anti-dTG) antikoru veya anti-endomisyum antikör (EMA) saptanması da tanı koymada önemlidir. Hastalık

etyopatogenezinde, genetik yatkınlıkla ilişkili, HLA tipleri önem taşımaktadır, özellikle HLA DQ2, ÇH'nin %90'ında saptanmaktadır.

Çölyak hastalığı bir enteropati olarak bilinmesine rağmen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile karşımıza çıkabilir. Bu konuyla ilgili ilk yayınlar 1966 yılında dermatitis herpetiformis olarak yayınlanmış,^[5] ardından nörolojik bulgular ataksi (gluten ataksi) bildirilmiş ve bu hastaların ince bağırsak biyopsilerinde histopatolojik tutulum olmaksızın, serolojide anti gliadin antikörleri gösterilmiş olduğundan, bu tablolara gluten hassasiyeti şeklinde tanımlama getirilmiştir. Gluten hassasiyetinin en sık görülen nörolojik komplikasyonu, ataksidir.

Gluten ataksisinde, yavaş ilerleyici yürüyüş ataksisi, özellikle ekstremitelerde ön plandadır, ortalama başlangıç yaşı 50'dir. Sıklıkla aksonal nöropati eşlik etmektedir. Kognitif yıkım, otonom disfonksiyonda eşlik edebilir. Miyoklonik, kore, parkinsonizm oldukça nadir görülen hareket bozuklukları arasındadır.^[6]

Gluten ataksili hastalarda, beyin sapı, pons ve serebellumun vasküler damar çevresinde, dTG izotip 6'ya karşı immünoglobulin A (IgA) antikör birikimleri gösterilmiştir. Hastalık patogenezinde, gluten protein ilişkili, T lenfosit immün yanıt aracılı, Purkinje hücre antijenik epitoplara karşı gelişen antikör reaksiyonu suçlanmaktadır.^[7]

Hadjivassiliou ve ark.nın^[5] çalışmasında, iki farklı merkezden alınan sporadik ve familial ataksili hasta gruplarında, gluten hassasiyeti prevelansı araştırılmış ve çalışmanın sonucunda, sporadik ataksili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda anti gliadin antikör pozitifliği (+) gösterilmiştir, ayrıca bu hastaların gluten enteropati tanısı, ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanmıştır. İki farklı merkezden alınan hastalar arasında, istatistiksel olarak sporadiklerde anlamlı oranda anti gliadin antikör pozitifliği gösterilmiştir ve bu hastaların ince bağırsak biyopsilerinde de gluten enteropatisi saptanmıştır. Sonuç olarak, gluten ataksisi, sporadik ataksilerde en sık hatta tek neden olabilmektedir bu nedenle anti gliadin antikör testi sporadik ataksilerde bakılması gereken bir belirteçdir. Aynı çalışmada, gluten ataksi tanısı konulan

hastaların klinik bulguları incelendiğinde, sıklık sırasına göre yürüme ataksisi (%100), alt ekstremitte ataksisi (%90), oküler bulgular (%84) ve üst ekstremitte ataksisi (%75) bildirilmiştir.^[5]

Tanıda geç kalındıkça, Purkinje hücre hasarı geri dönüşümsüz bir hal alabilir bu nedenle erken tanı büyük önem taşır. Sporadik ataksilerde antiigliadin antikoru mutlaka araştırılmalı, seroloji (+) olan olgularda enteropati olmasa bile glutensiz diyet önerilmelidir.

KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ ATAKSİLER

Sistemik lupus eritematozusta (SLE) %50-70 oranında nöropsikiyatrik bulgular eşlik edebilir.^[8] En sık epilepsi ve psikiyatrik bulgular eşlik eder, fokal nörolojik tutulumlar daha nadir görülür, bunlar arasında, serebellar ataksi %1-2'den daha az oranda bildirilmiştir.^[9] Literatürde geniş serilerden ziyade olgu sunumları şeklinde yayınlar vardır. Sistemik lupus eritematozusta ataksi nedeni; otoantikör aracılı gelişen küçük ya da orta boy damarları tutan damar duvarında otoantikörlerin, özellikle de antikardiolipin antikör birikmeleri ya da trombosit kümelenmeleri ile karakterize vaskülopatidir.^[8,9]

Daha nadir olarak, vaskülitik lezyon tutulumları dışında, kan beyin bariyeri yıkımı nedeni fokal ödem lezyonları ile ilişkilendirilen lupus-ataksi sendromları bildirilmiştir.^[10,11]

Sistemik lupus eritematozusta tedavi hastaya özgüdür fakat majör organ tutulumu veya nörolojik tutulum varsa kortikostreoid ile immünsüpresif tedavi kombinasyonları önerilmektedir. Literatürde geniş seriler olmadığı için, verilecek tek doz şeması bulunmamaktadır fakat tutulum yerine, klinik tablonun şiddetine ve seyrine göre dozlar ayarlanmakta ve ekleme tedavilere karar verilmektedir.

Örneğin, yaygın vaskülitik tutulumlarda klinik ağır ise steroidi megadoz şeklinde uygulamak (metilprednizolon, intravenöz 1 gr/g), bir hafta sonra oral formlara (prednizolon, 1-2 mg/kg) geçmek önerilmekte, eğer semptomlarda artış varsa intravenöz immünooglobulin (IVIG) ya da plazmaferez (PLZ) uygulamaları önerilmektedir. İdame tedavide klinik bulguların ve otoan-

tikorların takipleri ile immünsüpresiflerle (azotiopurin; 50-200 mg/g, siklofosamid; 100 mg/g, hidrosiklorokin; 200-400 mg/gün) kombinasyonlar tercih edilmektedir.

Bu hastalarda koagülopatiyeye yatkınlık olduğu için derin ven trombozları, pulmoner, santral emboli gelişme riskleri nedeniyle antiagregan ya da antikoagülan tedaviler (aspirin, heparin) eklenebilir.^[11]

Otoimmün tiroiditlerde, hipotiroidizm seyrinde veya erken bir bulgu olarak %5-52 oranında ataksi gelişebilir. Özellikle tiroid otoantikörlerinin izlendiği Hashimoto hastalığında antinöronal antikörlere bağlı ataksi ve serebellar atrofinin izlendiği olgu sunumları vardır. Ataksi ve serebellar sendrom tiroid hormon replasmanına veya immünomodulator tedaviye yanıt verebilir. Olgu sunumlarında Hashimoto tiroiditi tansıyla takip edilen progresif ailesel olmayan erişkin başlangıçlı ataksili hastaların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde, serebellar vermis atrofininin yanı sıra pons ve olivar bulbta da dejenerasyon ve atrofiler bildirilmiştir.^[12] Genellikle ataksi ve serebellar sendrom erken tanı ile tiroid hormon replasmanına yanıt verebilir.

MİLLER FİŞER SENDROMU (MFS)

Klasik triadını ataksi, arefleksi, oftalmoplejinin oluşturduğu MFS ilk kez 1932'de Collier tarafından Guillain-Barre sendromunun (GBS) bir varyantı olarak tanımlanmıştır.^[13] Kanadalı bir bilim adamı olan Charles Miller Fisher tarafından 1956 yılında bu triada sahip olmaları nedeniyle üç olgu yayınlanmış ve bu durumun iyi prognozlu bir GBS varyantı olduğu bildirilmiştir.^[14] Guillain-Barre sendromunun yaklaşık %5'inde bu varyant görülmektedir. Çoğunlukla monofazik olan bu sendromun çok nadiren tekrarlama eğilimi gösterdiği literatürde belirtilmiştir.^[15]

Bulgular sıklıkla iki taraflıdır, fakat nadir de olsa tek taraflı tutulumlar da bildirilmiştir. Tek taraflı oftalmoparazi ve ekstremitte ataksili olgular da bildirilmiş ve bu olgularda anti GQ 1 antikör saptanarak ayırıcı tanı yapılmıştır.^[16]

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) başta olmak üzere, enfeksiyonlar sonrası periferik sinir,

spinak köklerle veya kraniyal sinirlerle (en sık 3, 4. ve 6. sinirlerle ilişkili paranodal GQ1b gangliosidlere karşı) ilişkili otoimmün reaksiyon sonucu demiyelinizasyon ve aksonal harabiyet gelişimin etyopatogenezde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, beyin sapı intraaksiyal veya extraaksiyal enflamasyonda eşlik edip ataksi ve arefleksiye neden olmaktadır.

Çalışmalarda, MFS'li olguların serumlarında anti serebellar antikörler araştırılmış, yedi MFS, altı GBS ve 10 sağlıklı kontrol arasında; MFS'li olguların %86'sında (n=6) serebellar proteine karşı IgG antikoru gösterilmiştir. Bu oran GBS'de %50, kontrol grubunda %40 olarak (+) saptanmıştır. Sonuç olarak, MFS'li hastalarda, antiserebellar antikör oranlarının istatistiksel anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.^[17]

Miller Fisher sendromlu hastalarda hastalık öncesi en sık görülen enfeksiyonlarda: hastaların %21'inde *C. jejuni* serolojisi pozitif iken, %8'inde *Haemophilus influenza*, %4'ünde sitomegalovirüs, %3'ünde *Mikoplazma pnömonia* pozitif bulunmuştur. Buna rağmen, çoğu hastada, klinik tablonun başlangıcından sorumlu tutulacak herhangi bir mikroorganizma saptanmamıştır. Miller Fisher sendromlu hastalarda akut dönemde serumda saptanan anti-GQ1b antikoru pozitifliği ilk kez 1992'de Chiba ve ark.^[18] tarafından yayınlanan altı olguluk seride bildirilmiştir.

Miller Fisher sendromunda, hastalık başlangıcından itibaren en geç üç ay içinde spontan

iyileşme görüldüğü bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada MFS tanısı konan ve tedavi verilmeden 28 hastada ilk norolojik bulgu başlangıcından iyileşme başlangıcına kadar geçen ortalama zaman atakside 12 gün, oftalmoplejide 15 gün olarak bildirilmiştir.^[19] Miller Fisher sendromu kendi kendini sınırlayan selim bir sendromdur, tedavisinde immünoterapi ile ilgili randomize veya non-randomize prospektif kontrollü klinik çalışma yapılmamış olsa da hastaların retrospektif analizinde, IVIG tedavisinin iyileşmede bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Plazmaferez uygulanan seçilmiş olgular da olmuştur fakat bu tedavinin de önemli bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür. Plazmaferez ve immüno globulinler, özellikle klinik semptomları başlangıçta Bickerstaff ensefaliti ve GBS ile karışan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.^[15,19]

PARANEOPLASTİK ATAKSİLER

Kanserle ilişkili metastaz, enfeksiyon, metabolik nedenler dışında, kanserin uzak etkileri dediğimiz immün reaksiyon aracılı gelişen sendromlara paraneoplastik sendrom (PNS)'lar denir. Akciğer, jinekolojik, meme ve lenfomalar başta olmak üzere birçok kanserle ilişkili olarak, serebellar ataksi sendromları görülmektedir (Tablo 1).^[20]

Paraneoplastik sendromlarda, etyopatogenezde rol oynayan mekanizma, kanser hücrelerine karşı gelişen immün yanıtın (sıklıkla T hücre aracılı ya da bazen B hücreleri ile birlikte)

Tablo 1. Paraneoplastik ataksi sendromlarında klinik bulgular ve ilişkili antikörler

Paraneoplastik antikör	Tümör	Antikör tipi	Semptomlar
Yo	Jinekolojik	Anti-Purkinje hücre	Serebellar ataksi, sensörimotor nöropati
PCA-2	Akciğer (küçük hücreli akciğer kanseri)	Anti-Purkinje hücre	Çoklu nörolojik semptomlar, limbik ansefalit, serebellar ataksi, Eaton Lambert miyastenik sendrom, otonom nöropati, motor nöropati
Tr	Lenfoma (HL, NHL)	Anti-Purkinje hücre	Subakut serebellar ataksi
ANNA-3	Akciğer (küçük hücreli akciğer kanseri)	Anti-nöronal nükleer antikör-3	Nöropati, ataksi, ansefalopati
GAD	Akciğer, Stiff-person sendromu	Anti-glutamin dehidrogenaz	Çoklu nörolojik semptom, ataksi
Ma	Testis	Ma proteini	Ansefalopati, serebellar ataksi

HL: Hodgkin lenfoma; NHL: Non-Hodgkin lenfoma; GAD: Glutamik asit dekarboksilaz.

indirekt olarak vücudun kendi hücrelerine karşı da gelişmesidir.

Paraneoplastik sendromların, tüm kanserlerin %0.01'inde görüldüğü rapor edilmiştir.^[21] Paraneoplastik sendromlu olguların %80'inde kanser saptandığı bildirilmiştir.^[21] Paraneoplastik ataksi sendromları, tipik olarak yürüyüş ataksisi ile başlar, birkaç hafta ya da birkaç ay sonrasında progrese olur ve simetrik gövde ve ekstremitelerde ataksisi ile dizartri ve sıklıkla nistagmus eşlik eder. Semptomlar, genellikle 12 haftadan daha kısa bir sürede ortaya çıkar. Hızlı ilerlen seyir görülebileceği gibi, kısmi iyileşmeler de görülebilir. Fonksiyon kaybı sıklıkla görülür.^[21] Graus ve Dalmau'nun^[22] PNS'ler için oluşturduğu revize tanı kriterlerine göre takip ve tedavi planları belirlenebilmektedir.

Kesin tanı;

- Serebellar dejenerasyon + beş yıl içinde kanser tanısı
- Kanser tedavisinden sonra ataksinin düzelmesi
- Ataksi ve beş yıl içinde kanser tanısı + paraneoplastik antikor (+)
- Ataksi + kanser tanısı olmaksızın + serebellar paraneoplastik antikor (+)

Muhtemel tanı;

- Serebellar dejenerasyon + yüksek kanser riski + paraneoplastik antikor (-)
- Ataksi + kanser tanısı yok, nonserebellar antikor (+)
- Ataksi + iki yıl içinde kanser tanısı, paraneoplastik antikor (-)

Shimazu ve ark.^[23] iki aylık ilerleyici denge-siz yürüme, düşmeye eğilim ve konuşma bozukluğu ile başvuran ve iki ay içinde yürüme ataksisi gelişen 68 yaşında bir hastanın nörolojik muayenesinde, nistagmus, gövde, yürüme ve ekstremitelerde ataksisi, jeneralize miyoklonus saptadıklarını, takiplerin ikinci ayında hastada panserebellar sendrom ve ansefalopati geliştiğini, ileri incelemelerinde hastaya gastrik tutulumlu non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Hodgkin lenfomalarda anti Tr antikor pozitifliği ile giden paraneoplastik ataksiler bildirilirken, NHL ilişkili paraneoplas-

tik serebellar ataksi oldukça nadirdir. Bildirilen hastada klasik uygulanan kombine kemoterapi (rituximab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon) sonrası semptomların tama yakın düzeldiğine dikkat çekilmiştir.

Lakshmaiah ve ark.^[24] da benzer olarak, 55 yaşında ilerleyici üç ay süreyle devam eden yürüme ataksisi olan, nörolojik muayenesinde, nistagmus, dizartri, ekstremitelerde ataksisi ve geniş tabanlı yürümesi olan, ileri incelemelerinde akciğerde foliküler NHL tanısı konularak klasik kombine kemoterapi ile hem tümörde iyileşme hem de atakside tam düzelme gözlenen bir olgu bildirmişlerdir.

Paraneoplastik sendromlarda en iyi tedavi seçeneği, tümörün çıkarılması (evreye göre) ya da çıkarılamıyorsa kemoterapi tedavisidir. İmmünomodülatör tedavi, semptomları dirençli olgularda düşünülebilir. Geniş serili, kanıta dayalı sonuçlar olmamasına rağmen, T hücre ilişkili tümörlerde, tedavi olarak takrolimus ve mikofenolat mofetilin etkin olabildiği yönünde bildiriler vardır, B hücre ilişkili bir kanser ise rituksimabla kombine kemoterapi önerilmektedir.^[23]

OPSOKLONUS-MİYOKLONUS SENDROMU

Opsoklonus-Miyoklonus sendromu (OMS), sakkadik göz hareketlerinde irregüler, istemsiz, konjuge veya farklı yönlerde göz hareketleri, aksiyon miyoklonusu, dizartri ve ataksi gibi serebellar bulguların eşlik ettiği daha nadir olarak ansefalopati, davranış bozuklukları ve tremorunda görülebildiği nadir bir hastalıktır. Sporadik, sekonder veya paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkabilir. Paraneoplastik OMS'de paraneoplastik sendromlardakine benzer olarak en sık akciğer, meme ve yumurtalık kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sekonder OMS'lerde (enfeksiyon gibi) immünsüpresif tedaviye yanıt iyi iken paraneoplastik OMS'de tümör tedavisi ile iyileşme oranının düşük olduğu bildirilmiştir.^[25,26]

KAYNAKLAR

1. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünwald RA, Sharrack B, Sanders DS, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord* 2008;23:1370-7.

2. Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:475-86.
3. Meinck HM, Faber L, Morgenthaler N, Seissler J, Maile S, Butler M, et al. Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:100-3.
4. Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006;67:1068-70.
5. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.
6. Hernández-Lahoz C, Rodrigo-Sáez L, Vega-Villar J, Mauri-Capdevila G, Mier-Juanes J. Familial gluten ataxia. *Mov Disord* 2014;29:308-10.
7. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-30.
8. Singh RR, Prasad K, Kumar A, Misra A, Padmakumar K, Malaviya AN. Cerebellar ataxia in systemic lupus erythematosus: three case reports. *Ann Rheum Dis* 1988;47:954-6.
9. Smith RW, Ellison DW, Jenkins EA, Gallagher PJ, Cawley MI. Cerebellum and brainstem vasculopathy in systemic lupus erythematosus: two clinico-pathological cases. *Ann Rheum Dis* 1994;53:327-30.
10. Yaginuma M, Suenaga M, Shiono Y, Sakamoto M. Acute cerebellar ataxia of a patient with SLE. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:37-9.
11. Hanyuda M, Yoda Y, Shiozawa T, Hanaoka R, Miwa Y, Kaga S, et al. A case with systemic lupus erythematosus presenting with reversible edematous lesion in cerebellum. *Ryumachi* 2002;42:801-6. [Abstract]
12. Selim M, Drachman DA. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:81-7.
13. Gür S, Tuncer Ö, Tolun R, Altındağ E, Krespi Y. Tekrarlayan Miller-Fisher Sendromu: Olgu sunumu. *Archives of Neuropsychiatry* 2011;48:281-4.
14. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-6.
15. Karsan N, Fletcher P, Bodi I, Macdonald BK. Ataxia, ophthalmoplegia, and areflexia: what would you think? *Case Rep Neurol Med* 2012;2012:150813.
16. Susuki K, Yuki N, Muramatsu M, Hirata K. Unilateral ophthalmoparesis and limb ataxia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J Neurol* 2000;247:652-3.
17. Inoue A, Koh C, Iwahashi T. Detection of serum anticerebellar antibodies in patients with Miller Fisher syndrome. *Eur Neurol* 1999;42:230-4.
18. Chiba A, Kusunoki S, Kuwata S, Juji T, Shibata Y, Kanazawa I. HLA and anti-GQ1b IgG antibody in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1995;61:85-8.
19. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-6.
20. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1159-79.
21. Fogel BL, Perlman S. An approach to the patient with late-onset cerebellar ataxia. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:629-35.
22. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2012;25:795-801.
23. Shimazu Y, Minakawa EN, Nishikori M, Ihara M, Hashi Y, Matsuyama H, et al. A case of follicular lymphoma associated with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Intern Med* 2012;51:1387-92.
24. Lakshmaiah KC, Viveka BK, Anil Kumar N, Saini ML, Sinha S, Saini KS. Gastric diffuse large B cell lymphoma presenting as paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of literature. *J Egypt Natl Canc Inst* 2013;25:231-5.
25. Ohara S, Iijima N, Hayashida K, Oide T, Katai S. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord* 2007;22:1320-4.
26. Groiss SJ, Siebler M, Schnitzler A. Full recovery of adult onset opsoclonus myoclonus syndrome after early immunotherapy: a case report. *Mov Disord* 2011;26:1805-7.