

Y

ENİ TANI ALMIŞ AKCİĞER KANSERİ OLAN HASTALARDA POLİNÖROPATİ SIKLIĞI: PROSPEKTİF, KLİNİK BİR ÇALIŞMA

GİRİŞ

Kanserlerin lokal ve metastatik etkilerinin yanısıra paraneoplastik etkileri de bulunmakta ve bunlar çeşitli klinik görünümde karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanseri sıklıkla çomak parmak, hiperkalsemi, ektopik Cushing sendromu, Lambert Eaton Myastenik sendrom, Raynaud sendromu, immun trombositemik purpura, ve nöropatiler gibi paraneoplastiklerle seyreden bir malignitedir (Zweifler ve Trinkaus 1984, Graus ve Rene 1993, Mason ve ark. 1997, Antoine ve ark. 1999, Nonami ve ark. 1999, Fam 2000, Wong ve Hon Yoon 2003). Akciğer kanserinde polinöropati sıklığı nörolojik muayene ile %5, elektrofizyolojik inceleme ile %30-40 oranında bildirilmiş olup, tümörün patolojik tipi, yerleşim yeri ve evresi, hastalık süresi, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörler polinöropati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (McLeod 1993). Bu çalışmada yeni akciğer kanseri tanısı almış olan hastalarda polinöropati sıklığı ve polinöropati gelişimine etki eden faktörler araştırılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2002-Mart 2003 tarihleri arasında

Nilda Turgut¹, Erhan Tabakoğlu², Kemal Balcı³, Gündüz Altıay⁴, Osman Nuri Hatipoğlu⁵, Ebru Çakır⁶, Gamze Varol⁷

ÖZET

Amaç: Kanserlerde gelişen paraneoplastikler arasında polinöropatiler de yer almaktadır. Akciğer kanserinde polinöropati sıklığı nörolojik muayene ile %5, elektrofizyolojik inceleme ile %30-40 oranlarında bildirilmiştir. Humoral ve hücrel immün mekanizmalar kanserli hastalarda gelişen polinöropatilerden ön planda sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada yeni akciğer kanseri tanısı almış olan hastalarda, polinöropati sıklığı belirlenmiş ve polinöropati gelişimi ile ilişkili faktörler araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya yeni akciğer kanseri tanısı almış, tümör dışında bilinen bir nedene bağlı nöropatisi olmayan 15'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 29'u küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) olmak üzere toplam 44 hasta alındı (yaş ortalaması 65.1±8.8 yıl). Kemoterapi başlanmadan önce hastaların klinik ve elektromiyografik (EMG) incelemeleri yapıldı. EMG'de polinöropatisi olan (grup I) ve olmayan (grup II) hastaların; hastalık süreleri, tümörün patolojik tipi, tümör evresi, vücut kitle indeksleri (VKİ) belirlendi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 10 hastada (%22.7) EMG incelemesi ile polinöropati (3 hastada sensorial, 7 hastada sensorimotor) saptandı, bu 10 hastanın 1'inde (%2.27) nörolojik muayene ile polinöropati tespit edildi. Gruplar arasında hastalık süresi, tümörün patolojik tipi, tümör evresi, VKİ bakımından istatistiksel fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, yeni tanı almış akciğer kanseri olan hastalarda EMG incelemesi ile %22.7 oranında polinöropati gözlemlendi ve sensorimotor polinöropati, akciğer kanserli hastalarımızda en sık gözlenen polinöropati olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, polinöropati, EMG, paraneoplastik

FREQUENCY OF POLYNEUROPATHY IN RECENTLY DIAGNOSED LUNG CANCER PATIENTS: A PROSPECTIVE, CLINICAL STUDY

ABSTRACT

Objective: Paraneoplastic neuropathy is one of the reasons of polyneuropathy. Polyneuropathy is diagnosed in 5% of patients with lung cancer with neurological examination and approximately in 30-40% of patients with electrophysiological evaluation. Humoral and cellular immune mechanisms are thought as a reason of polyneuropathy in patients with lung cancer. In this study, we evaluated the incidence and etiological factors of polyneuropathy in patients with newly diagnosed lung cancer.

Method: Forty-four newly diagnosed patients with lung cancer were included in this study. Fifteen of them had small cell lung cancer (SCLC) and 29 of them had non small cell lung cancer (NSCLC). Mean age was 65.1 (8.8 years). Clinical examinations and electromyographic evaluation of the patients were performed before administration of chemotherapy. The patients were divided into two groups according to electromyographic findings; group I: patients with polyneuropathy, group II: patients without polyneuropathy. Duration of the disease, pathological type and stage of lung cancer, body mass indexes (BMI) of all the patients were evaluated.

¹ Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalları, Edirne

² Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Edirne

³ Araş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalları, Edirne

⁴ Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Edirne

⁵ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Edirne

⁶ Araş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Edirne

⁷ Uz. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalları, Edirne.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Nilda Turgut, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 22030, Edirne

Telefon: 0284 235 76 41 / Fax: 0284 235 76 52 / e-mail: nildaturgut@hotmail.com

20. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur. 27-31 Mayıs 2003, Gaziantep



Results: Polyneuropathy was diagnosed in ten patients (22.7%), with electromyographic evaluation (sensorial polyneuropathy in three patients and sensorimotor polyneuropathy in seven patients). Polyneuropathy was diagnosed only in one patient (2.27%) with neurological examination. There was no statistical difference for the duration of disease, pathological type and the stage of lung cancer, BMI between two groups.

Discussion and Conclusion: In our study, 22.7% of patients with newly diagnosed lung cancer had polyneuropathy, especially sensorimotor polyneuropathy with electromyographic evaluation.

Keywords: lung cancer, polyneuropathy, EMG, paraneoplasia

yapıldı. Çalışmaya yeni akciğer kanseri tanısı almış, tümör dışında polinöropatiye neden olabilecek bilinen bir hastalığı olmayan, 44 hasta ardışık olarak alındı. Hastaların 15'i (%34.1) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 29'u (% 65.9) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) idi. Kemoterapi almadan önce hastaların klinik ve elektromiyografik (EMG) incelemeleri yapıldı.

EMG incelemesinde üst ekstremitelerde median, ulnar, motor ve duysal sinirler incelendi. Median ve ulnar motor sinir ileti çalışmalarında abduktor poliss brevis ve abduktor digiti minimi kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi. Bilek-dirsek segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Median ve ulnar duysal sinir ileti çalışmalarında antidromik olarak ikinci ve beşinci parmaklardan duysal sinir aksiyon potansiyelleri kaydedildi ve hızlar ölçüldü. Alt ekstremitelerde tibial ve peroneal motor sinirler ile sural duysal sinir incelendi. Tibial ve peroneal motor sinir ileti çalışmalarında fleksor halusis brevis ve ekstansor digitorum brevis kaslarından BKAP'leri kaydedildi. Bilek-diz segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Antidromik olarak sural sinir aksiyon potansiyeli kaydedildi ve hız hesaplandı (Oh 1993). Hastaların ayrıca sempatik deri yanıtı (SDY) (Soliven ve ark. 1987) ve R-R interval (Stalberg ve Nogues 1989) analizleri yapılarak otonomik fonksiyonları değerlendirildi.

EMG'de polinöropati saptanan (grup I) ve saptanmayan (grup II) hastaların hastalık süreleri (ilk semptomun başlangıcı ile EMG yapıldığına kadar geçen zaman), tümör evreleri, tümörün patolojik tipi, vücut kitle indeksleri (VKİ) belirlendi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Veriler bilgisayara girildikten sonra istatistiksel analizi MINITAB Ver 13,1 ile yapıldı. Gruplararası karşılaştırmalarda ki-kare ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 hastanın yaş ortalaması 65.1 ± 8.8 yıl olup, 43'ü erkek, 1'i kadın hastaydı. 10 hastada (%22.7) EMG incelemesi ile polinöropati saptandı. Polinöropati 3 hastada sensorial, 7 hastada sensorimotor polinöropati şeklindeydi. Bu 10 hastadan 1'inde (%2.27) nörolojik

muayene ile polinöropati tespit edildi. Grup I ve II'deki hastalara ait klinik ve patolojik özellikler Tablo 1'de, Grup I'deki hastalara ait klinik, patolojik ve elektromiyografik özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Polinöropati saptanan 10 hastada, incelenen duysal sinirlerin %96.4'ü, motor sinirlerin %44.1'i patolojiktir. Duyusal sinirlerin %33'ü aksonal, %11'i demiyelinizan, %55'i mikst tip-te, motor sinirlerin %13.3'ü aksonal, %26.6'sı demiyelinizan, %60'ı mikst tip-te tutulum göstermekteydi. Ayrıca polinöropati tesbit edilen 10 hastanın 8'inde otonom tutulum da mevcuttu.

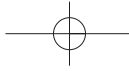
TARTIŞMA

Akciğer kanserinde polinöropati sıklığı nörolojik muayene ile %5, elektrofizyolojik inceleme ile %30-40 oranlarında bildirilmiştir. Akciğer kanserli hastalarda, tümörün patolojik tipi, yerleşim yeri ve evresi, hastalık süresi, VKİ gibi faktörlerin polinöropati gelişimi ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (McLeod 1993, Nonami ve ark. 1999, Wong ve Hon Yoon 2003). Çalışmamızda da yeni akciğer kanseri tanısı almış olan, tümör dışında bilinen bir nedene bağlı nöropatisi olmayan hastalarda, polinöropati sıklığı belirlenmiş ve polinöropati gelişimi ile ilişkili faktörler araştırılmıştır. Hastalarımızda %22.7 oranında EMG incelemesi ile polinöropati saptadık. Bu hastalardan birinde de (%2.27) nörolojik muayene ile polinöropati tespit ettik. Çalışmamızda, hastalık süresi, tümörün patolojik tipi, tümör evresi ve VKİ ile polinöropati gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Paraneoplaziye bağlı nöropati gelişiminde humoral ve hücrel immün mekanizmaların etkili olduğu ileri sürülmüştür (Graus ve ark. 1986, Dalmau ve ark. 1992, Benyahia ve ark. 1999, Drlicek ve ark. 2000, Camdessanche ve ark. 2002). Ayrıca tümör hücrelerinden kaynaklanan metabolik bozukluklar

Tablo 1: Grup I ve II'deki hastalara ait klinik ve patolojik özellikler.

	Grup I (N: 10)	Grup II (N: 34)	P
Yaş (yıl)	66.1±7.7	64.8±9.1	0.67
Cins, Erkek, N (%)	10 (%100)	33 (%97)	1
Tanı süresi (gün)	66.1±7.7	64.5±9.1	0.21
VKİ (kg/m ²)	21.9±3.7	24.3±4.3	0.19
Evre, N (%)			
Evre I	2 (%20)	8 (%23.5)	0.5
Evre II	8 (%80)	26 (%76.5)	0.5
Patolojik tip, N (%)			
KHAK	1 (%10)	14 (%41.2)	0.07
KHOAK	9 (%90)	20 (%58.8)	0.07

**Tablo 2: Polinöropatisi olan hastalara ait klinik, patolojik ve elektromiyografik bulgular.**

No	Cins	Yaş	Hastalık süresi	Evre	Patolojik tanı	VKİ kg/m ²	Çomak parmak	Hiper kalsemi	EMG	Otonomik Tutulum
1	E	55	3 ay	2	KHAK	24.6	+	-	SM-A	+
2	E	64	4 ay	2	KHOAK	19.09	+	+	SM-M	+
3	E	73	20 gün	2	KHOAK	24.22	-	+	S-A	+
4	E	63	2 ay	2	KHOAK	17.30	-	-	S-A	+
5	E	54	1 ay	2	KHOAK	27.77	+	-	S-A	+
6	E	73	1 ay	1	KHOAK	25.17	+	-	SM-M	+
7	E	69	1 ay	2	KHOAK	24.2	-	-	SM-D	+
8	E	72	2 ay	1	KHOAK	18.68	-	-	SM-M	-
9	E	76	20 gün	2	KHOAK	19.13	-	-	SM-M	-
10	E	62	45 gün	2	KHOAK	18.38	-	-	SM-M	+

Kısaltmalar: A: Aksonal, D: Demyelinizan, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHOAK: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, M: Mikst, S: Sensorial, SM: Sensorimotor.

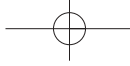
da alta yatan neden olarak suçlanmıştır (Drlicek ve ark. 2000). Anti-nöronal antikorların arka kök ganglionlarındaki duysal nöronlarda hasar oluşturarak, hâttâ motor ve otonom nöronları etkileyerek nöropati gelişimine neden oldukları bildirilmiştir (Dalmau ve ark. 1992, Wanschitz ve ark. 1997, Lucchinetti ve ark. 1998, Molinuevo ve ark. 1998, Camdessanche ve ark. 2002). Yapılan çalışmalarda anti-nöronal antikorların en sık KHAK olan hastalarda geliştiği ve duysal polinöropati gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Graus ve ark. 1985, Anderson ve ark. 1988, Lucchinetti ve ark. 1998). Antikor tespit edilmeyen vak'alarda ise hücresele immüniteye bağlı olarak, arka kök ganglionlarının T lenfositleri ile infiltre olduğu ve paraneoplastik polinöropati geliştiği ileri sürülmüştür (Drlicek ve ark. 2000). Çeşitli çalışmalarda akciğer kanserindeki nöroendokrin farklılaşmanın paraneoplazi gelişimindeki rolü üzerinde durulmuş, ayrıca periferik sinir antijenlerine karşı gelişen immün yanıtın sitokinler aracılığı ile aksonlarda veya schwann hücrelerinde inflamasyona neden olabileceği bildirilmiştir (Dalmau ve ark. 1992, Redford ve ark. 1995, Verma 1996, Antoine ve ark. 1998, Camdessanche ve ark. 2002). Patoloji çalışmalarında periferik sinir vaskülitinin olduğu vak'alar bildirilmiş, periferik sinirlerdeki çeşitli proteinlerin paraneoplazi gelişimindeki rolü tartışılmıştır (Liang ve ark. 1994, Younger ve ark. 1994, Antoine ve ark. 1998, Eggers ve ark. 1998, Antoine ve ark. 2001).

Paraneoplaziye bağlı olarak gelişen polinöropatiler arasında sensorial nöropati en sık görülmekle birlikte, sensorimotor nöropati ve motor nöropatinin de gelişebileceği bildirilmiştir (Donofrio ve ark. 1989, Molinuevo ve ark. 1998, Graus ve ark. 2001,

Camdessanche ve ark. 2002). Camdessanche ve ark. (2002) sensorial semptomları olan, çeşitli tiplerdeki kanserli hastalardan oluşan serilerinde, klinik olarak %70 sensorial, %25 sensorimotor, %5 motor polinöropati tespit etmişlerdir. Ancak EMG'de pür duysal nöropatiyi sadece dört hastada saptamışlar, saf duysal tutulumun nâdir olduğunu, motor defisit olmasa da motor sinir tutulumunun sık olduğunu bildirmişlerdir. Duysal sinirlerde en fazla aksonal, motor sinirlerde mikst tutulum tespit etmişler, ayrıca vak'aların %25'inde otonom nöropati de saptamışlardır. Lucchinetti ve arkadaşları (1998) çalışmalarında, küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda nörolojik muayene ile en sık duysal nöropati tespit etmişler, bunu ikinci sırada sensorimotor nöropatinin izlediğini, motor nöropatiye ise oldukça az sayıdaki hastada rastladıklarını bildirmişlerdir. Graus ve arkadaşları (2001) küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda klinik değerlendirme ile sensorial nöropatiyi %54, sensorimotor nöropatiyi %4.5, otonom fonksiyon bozukluğunu %4 oranlarında saptamışlardır. Çalışmamızda EMG incelemesi ile polinöropati saptanan hastaların %30'unda sensorial, %70'inde sensorimotor nöropati mevcuttu. Polinöropatisi olan hastaların %26.9'unda aksonal, %16.6'sında demiyelinizan, %56.14'nde mikst tipte tutulum saptandı. Duysal ve motor sinirlerde en fazla mikst tipte tutulum gözlemlendi. Polinöropatisi olan 10 hastanın 8'inde otonom tutulum da tesbit edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak, standart elektrofizyolojik çalışmalar ile, özellikle KHOAK hastalarımızda oldukça yüksek oranda PNP varlığı saptanmıştır. Sensorimotor



nöropati akciğer kanserinde en sık nöropati tipi olarak belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB (1988) Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*; 38: 1391-1398.
- Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, Petiot P, Kopp N, Michel D (2001) Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*; 49: 214-221.
- Antoine JC, Mosnier JF, Honnorat J, Convers P, Absi L, Lapras J, Michael D (1998) Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve*; 21: 850-857.
- Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D (1999) Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 67: 7-14.
- Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, Tourani JM, Dalmau J, Delattre JY (1999) Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*; 45: 162-167.
- Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, Michel D (2002) Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies: a clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*; 125: 166-175.
- Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB (1992) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)*; 71: 59-72.
- Donofrio PD, Alessi AG, Albers JW, Knapp RH, Blaivas M (1989) Electrodiagnostic evolution of carcinomatous sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*; 12: 508-513.
- Drlicek M, Bodenteich A, Setinek U, Tucek G, Urbanits S, Grisold W (2000) T cell-mediated paraneoplastic ganglionitis-An autopsy case. *Acta Neuropathol*; 99: 599-602.
- Eggers C, Hagel C, Pfeiffer G (1998) Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy with peripheral nerve demyelination and microvasculitis. *J Neurol Sci*; 155: 178-181.
- Fam AG (2000) Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*; 14: 515-533.
- Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB (1985) Neuronal anti-nuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*; 35: 538-543.
- Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, Posner JB (1986) Sensory neuronopathy and small-cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumour. *Am J Med*; 80: 45-52.
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C (2001) Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*; 124: 1138-1148.
- Graus F, Rene R (1993) Paraneoplastic neuropathies. *Eur Neurol*; 33: 279-286.
- Liang BC, Albers JW, Sima AA, Nostrand TT (1994) Paraneoplastic pseudo-obstruction, mononeuropathy multiplex, and sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*; 17: 91-96.
- Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA (1998) Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology*; 50: 652-657.
- Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, Antoine JC, Rosenblum MK, Rosenfeld MR, Newsom-Davis J, Posner JB, Dalmau J (1997) Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*; 120: 1279-1300.
- McLeod JG (1993) Paraneoplastic neuropathies. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podusto JF, editors. 3. Edition: Saunders, 1583.
- Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, Rene R, Guerrero A, Illa I (1998) Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol*; 44: 976-980.
- Nonami Y, Yamashiro T, Yamamoto A (1999) Double lung cancer combined with idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report. *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 40: 889-892.
- Oh SJ (1993) Clinical electromyography-nerve conduction studies. 2. Edition: Williams and Wilkins.
- Redford EJ, Hall SM, Smith KJ (1995) Vascular changes and demyelination induced by the intraneural injection of tumour necrosis factor. *Brain*; 118: 869-878.
- Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, Spire JP (1987) Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle and Nerve*; 10: 711-716.
- Stalberg E, Nogues MA (1989) Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve*; 12: 993-1000.
- Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petito C (1996) Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-Hu antibody and small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol*; 40: 112-116.
- Wanschitz J, Hainfellner JA, Kristoferitsch W, Drlicek M, Budka H (1997) Ganglionitis in paraneoplastic subacute sensory neuronopathy: a morphological study. *Neurology*; 49: 1156-1159.
- Wong A, Hon Yoon K (2003) Paraneoplastic raynaud phenomenon and idiopathic thrombocytopenic purpura in non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*; 26: 26-29.
- Younger DS, Dalmau J, Inghirami G, Sherman WH, Hays AP (1994) Anti-Hu-associated peripheral nerve and muscle microvasculitis. *Neurology*; 44: 181-183.
- Zweifler AJ, Trinkaus P (1984) Occlusive digital artery disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Am J Med*; 77: 995-1001.