

Neuropatie paraneoplastiche

Fate clic per aggiungere

testo
Dott.ssa Elena Contaldi

Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Definizione

Sindromi che si verificano in pazienti affetti da neoplasia e che interessano il *SNC* e *SNP*, la *trasmissione neuromuscolare* e i *muscoli*.

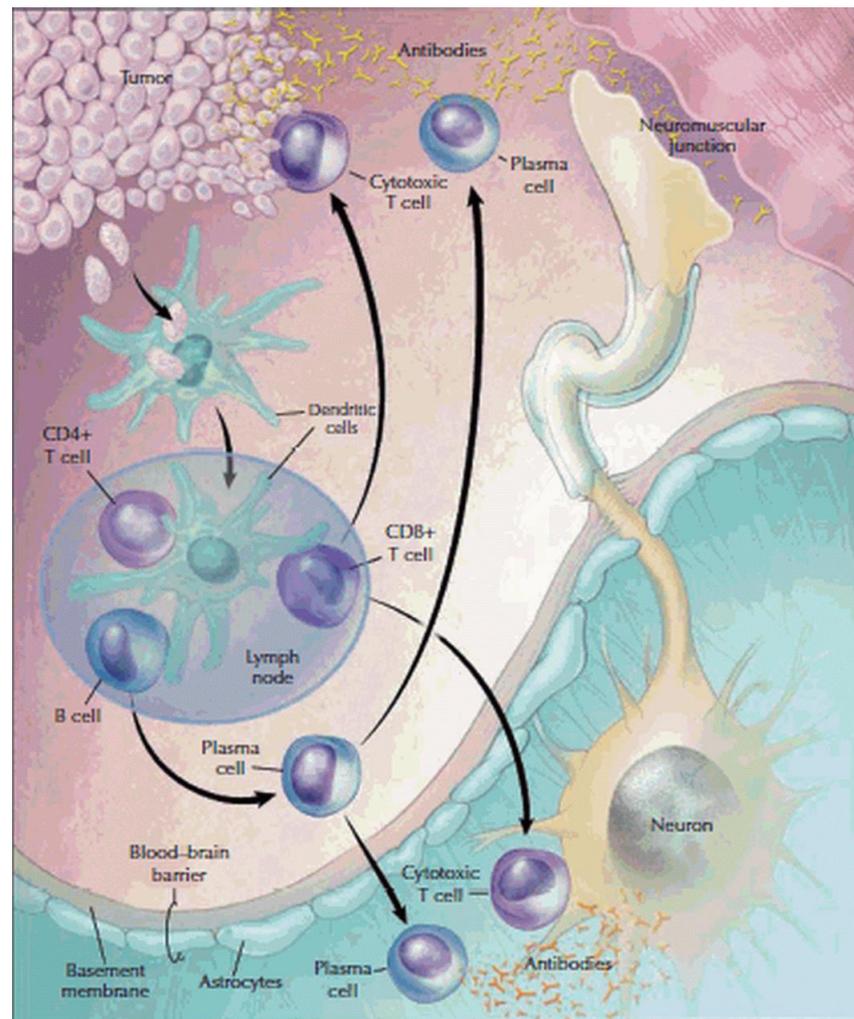
Nello specifico, sono da intendersi come *effetti remoti* della neoplasia e non derivano da un'azione diretta lesiva del tumore (ad esempio per compressione, infiltrazione o metastasi) né rappresentano un effetto endocrino, dismetabolico o infettivo della neoplasia o della terapia antitumorale.

Sono sindromi rare, che colpiscono circa *l'1%* dei pazienti con neoplasia: in metà di questi *rappresentano comunque i primi segni-sintomi dell'esistenza di una neoplasia ancora sconosciuta*

Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Patogenesi

verosimilmente *immuno-mediata*,
per cross-reazione contro
antigeni condivisi sia dal
tumore che dalle cellule del
sistema nervoso



Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Patogenesi

I meccanismi con cui si verifica il danno in corso di sindrome neurologica paraneoplastica sono sostanzialmente due:

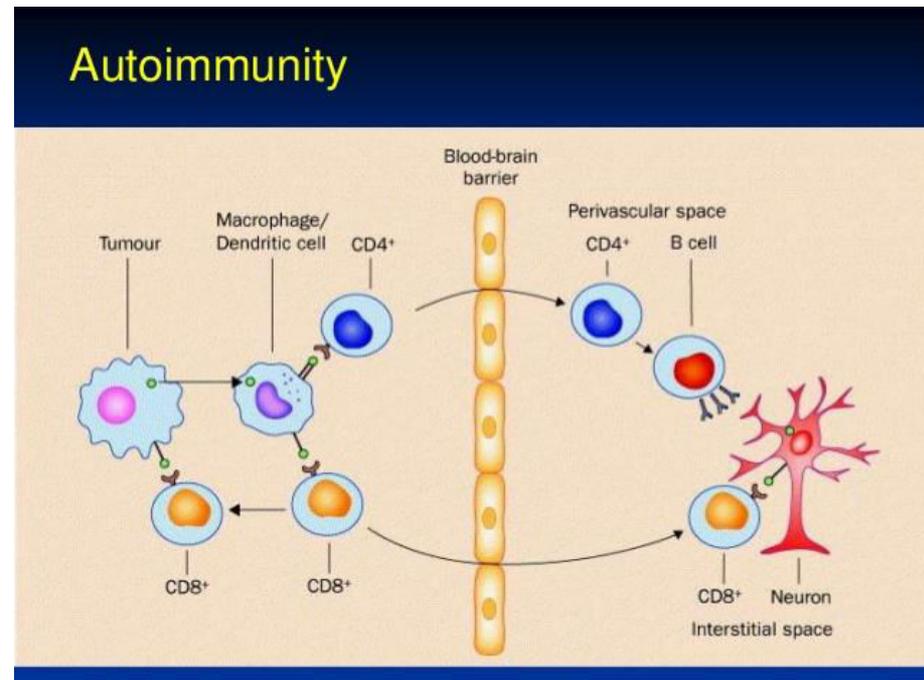
- Mediante meccanismo anticorpo-mediato (ad es. sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton e Miastenia Gravis)
 - Mediante meccanismo cellulare B e T mediato

Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Concetto di “onconeuronal immunity”

“Tumor expression of proteins that normally are restricted to the nervous systems triggers an immune response against the tumor that also affects the nervous system”

N.B. Anche una piccola quantità di cellule tumorali può innescare tale meccanismo!



Topography	Syndrome	Antibody
Cerebral cortex	Limbic encephalitis	VGKC-related proteins, CRMP-5, AGNA-1, ANNA-1, ANNA-3, PCA-2, Ma2
	Encephalopathy	ANNA-1,2,3, PCA-2, amphiphysin, AGNA-1, CRMP-5, ganglionic AChR, VGCC (P/Q or N), striational
Diencephalon	Hypothalamic dysfunction	Ma2, ANNA-1
Basal ganglia	Chorea	CRMP-5
	Hemi-ballismus	
	Parkinsonism	Ma
	Myoclonus	VGKC-related proteins
Cerebellum	Cerebellar ataxia	PCA-1,2, Tr, CRMP-5, AGNA-1, ANNA 1,2,3 VGCC P/Q>N, GAD65, Zic4, mGluR1
Brainstem	Brainstem encephalitis	ANNA 1,2,3, PCA-2, Ma2 CRMP-5, AGNA-1, VGCC
	Opsoclonus/myoclonus	ANNA-1,2
	Stiff person syndrome	Amphiphysin
	Bulbar motor neuropathies	CRMP-5, ANNA-1, PCA-2
Cranial nerves	Optic neuropathy	
	Hearing loss	
	Retinopathy	CRMP-5, recoverin
Spinal cord	Myelopathy	CRMP-5, VGCC, amphiphysin, ganglionic AChR, VGKC
	Transverse myelitis	ANNA-1,2
	Myoclonus	
Peripheral somatic nerves and ganglia	Sensory neuronopathy	ANNA-1, CRMP-5, ganglionic AChR, Amphiphysin, VGKC, paraproteins
	Sensory motor neuropathies	
	Motor neuropathy	PCA-1, PCA-2
	Brachial plexopathy	
	Hyperexcitability syndromes	Ganglionic AChR, VGKC, CRMP-5, muscle AChR
Autonomic and enteric nervous system	Dysautonomia	Ganglionic AChR, VGCC (P/Q>N type), CRMP-5, ANNA-1
Neuromuscular junction	GI dysmotilities	ANNA-1, striational, VGKC, muscle AChR, GAD65
	Lambert eaton syndrome	VGCC (P/Q>N type), muscle AChR, striational, ganglionic AChR, AGNA-1.
Muscle	Myasthenia gravis	Muscle AChR, striational, ganglionic AChR, VGKC
	Polymyositis/dematomyositis	Anti Jo

VGKC = Voltage gated potassium channel; CRMP = Collapsin response-mediated protein; AGNA = Anti glial nuclear antibody; PCA = Purkinje cell antibody; VGCC = Voltage-gated calcium channels

Table 31-6

THE MAIN PARANEOPLASTIC DISORDERS AND THEIR ASSOCIATED AUTOANTIBODIES^a

NEUROLOGIC DISORDER	CLINICAL FEATURES	PREDOMINANT AUTOANTIBODY	TUMOR
Cerebellar degeneration	Ataxia, subacute	Anti-Yo (anti-Purkinje cell)	Ovary, fallopian tube, lung, Hodgkin disease (anti-Tr)
Encephalomyelitis including limbic and brainstem encephalitis	Subacute confusion, brainstem signs, myelitis	Anti-Hu (ANNA 1) Anti-Ma, Anti-CRMP-5, Anti-Caspr2	Small cell lung, neuroblastoma, prostate, breast, Hodgkin, testicular (Ma)
	Psychosis, seizures, hypersympathetic state	Anti-NMDA, Anti-mGluR5	Ovarian (and other site) teratoma
Opsoclonus–myoclonus–ataxia	Ocular movement disorder, gait ataxia	Anti-Ri (ANNA 2)	Breast, fallopian tube, small cell lung
Retinal degeneration	Scotomas, blindness, disc swelling	Antirecoverin (Anti-CAR)	Small cell lung, thymoma, renal cell, melanoma
Subacute sensory neuropathy and neuronopathy	Distal or proximal sensory loss	Anti-Hu (ANNA-1)	Small cell lung, Hodgkin, other lymphomas
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Proximal fatiguing weakness, autonomic symptoms (dry mouth)	Anti-voltage-gated (VGCG) calcium channel	Small cell lung, Hodgkin, other lymphomas
Stiff person syndrome and neuromyotonia	Muscle spasms and rigidity	Anti-amphiphysin, Anti-Caspr2, Anti-GAD	Breast, lung
Chorea	Bilateral choreoathetosis	Anti-Hu, Anti-CRMP-5	Lung, Hodgkin, others
Optic neuropathy	Blindness	Anti-CRMP-5	Lung

^aIn many cases, a particular autoantibody is associated with a specific tumor type rather than with the clinical syndrome (e.g., small cell lung cancer and polyneuropathy with ANNA 1, breast cancer with anti-Purkinje cell antibody, testicular tumors with anti-Ma). Clinical syndromes similar to each of these may occur with non-small cell lung cancer and lymphoma, most often in the absence of detectable antibodies.

Paraneoplastic syndromes

	Classic	Non-classic
Brain, cranial n, retina	<ul style="list-style-type: none"> •Cerebellar deg •Limbic encephalitis •Encephalomyelitis •Opsoclonus-myoclonus 	<ul style="list-style-type: none"> •Brainstem encephalitis •Optic neuritis •Cancer-related retinopathy •Melanoma-associated retinopathy
Spinal cord		<ul style="list-style-type: none"> •Stiff-person syndrome •Myelitis •Necrotizing myelopathy •Motor-neuro syndromes
NMJ	Lambert-Eaton myasthenic synd	Myasthenia gravis
Peripheral nerves or muscle	<ul style="list-style-type: none"> •Sensory neuronopathy •Dermatomyositis •Intestinal pseudo-obstruction 	<ul style="list-style-type: none"> •Sensorimotor neuropathy •Acquired neuromyotonia •Autonomic neuropathy •Polymyositis •Acute necrotising myopathy

Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Criteri diagnostici

Medscape®

www.medscape.com

Definite PND

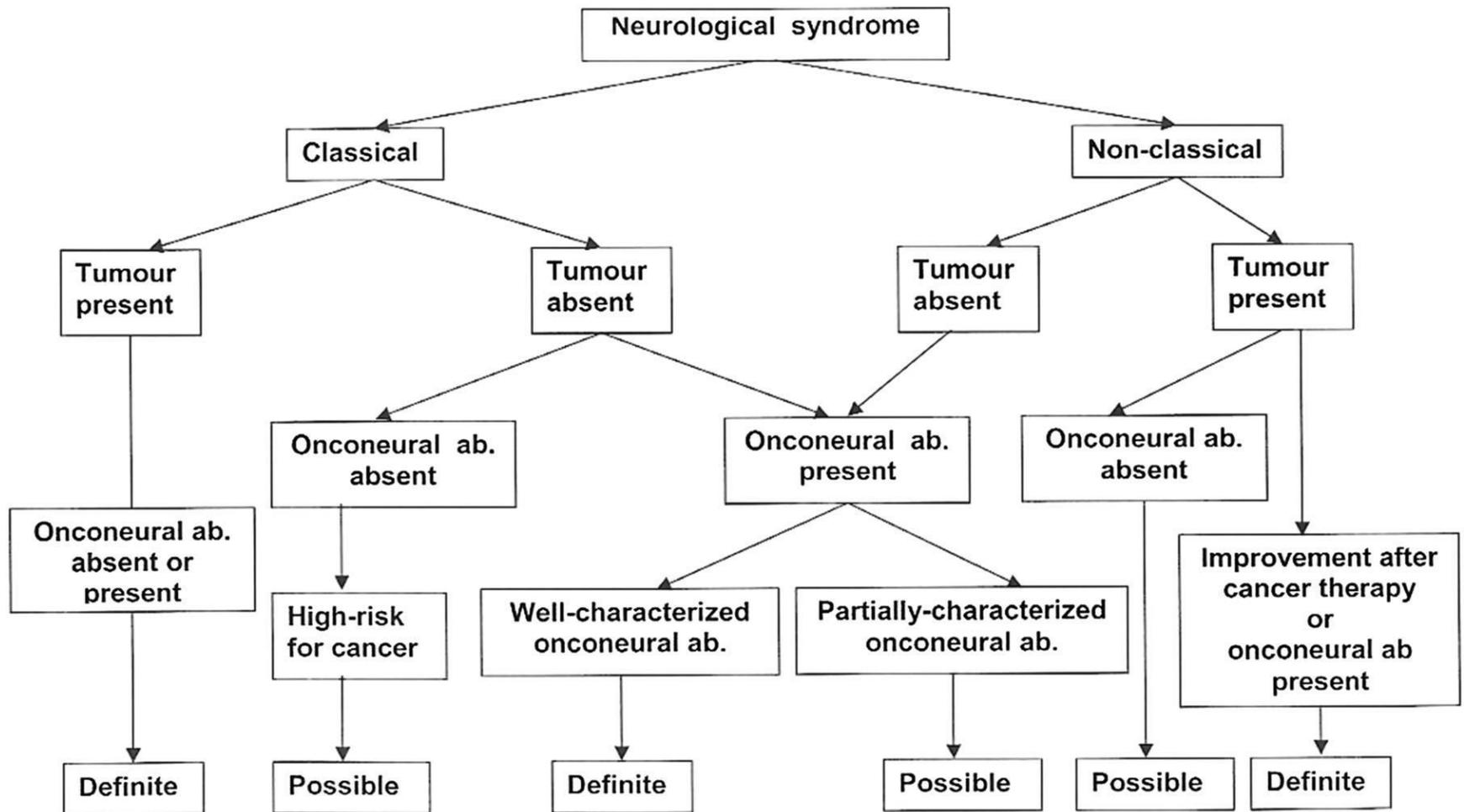
1. Classic syndrome *with* cancer diagnosed within 5 years of neurological symptom development
2. Nonclassic syndrome that resolves or significantly improves after cancer treatment
3. Nonclassic syndrome *with* cancer diagnosed within 5 years of neurological symptom development *and* positive antineuronal antibodies
4. Neurological syndrome (classic or not) *without* cancer and *with* well-characterized antineuronal antibodies

Possible PND

1. Classic syndrome *with* high risk of cancer, *without* antineuronal antibodies
2. Neurological syndrome (classic or not) *without* cancer and *with* partially characterized antineuronal antibodies
3. Nonclassic syndrome *with* cancer diagnosed within 2 years of neurological symptom development, *without* antineuronal antibodies

From Graus et al³⁶ (Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork).
PND, paraneoplastic neurological disorder; CNS, central nervous system.

Sindromi neurologiche paraneoplastiche



Neuropatie paraneoplastiche

Epidemiologia

L'incidenza esatta delle neuropatie paraneoplastica non è nota. Si pensa che l'incidenza complessiva vada dal 6 all'8% (Antoine JC et al, 1999), a seconda del tipo di neuropatia.

Secondo questo studio per la gangliopatia sensitiva l'incidenza era del 47%, per la sindrome di Guillain-Barré dell'1.7%, per la CIDP del 10.5%, per la mononeurite multipla del 9%, per la polineuropatia assonale da causa indeterminata del 10.3%.

Neuropatie paraneoplastiche

- Le neuropatie paraneoplastiche sono tra le sindromi paraneoplastiche di più frequente riscontro nella pratica clinica.
- I nervi periferici rappresentano infatti un target comune: anticorpi diretti contro antigeni neurali espressi dal tumore (chiamati *anticorpi onconeurali*) possono manifestarsi nella maggior parte dei pazienti affetti da sindromi paraneoplastiche.
- Tutte le componenti del nervo possono, inoltre, essere oggetto di tale attacco autoimmune, anche se nelle sindromi paraneoplastiche del SNP è più frequente il coinvolgimento dei **gangli sensitivi**.
- Si presentano anche in pazienti con *Sindrome di Sjogren*.

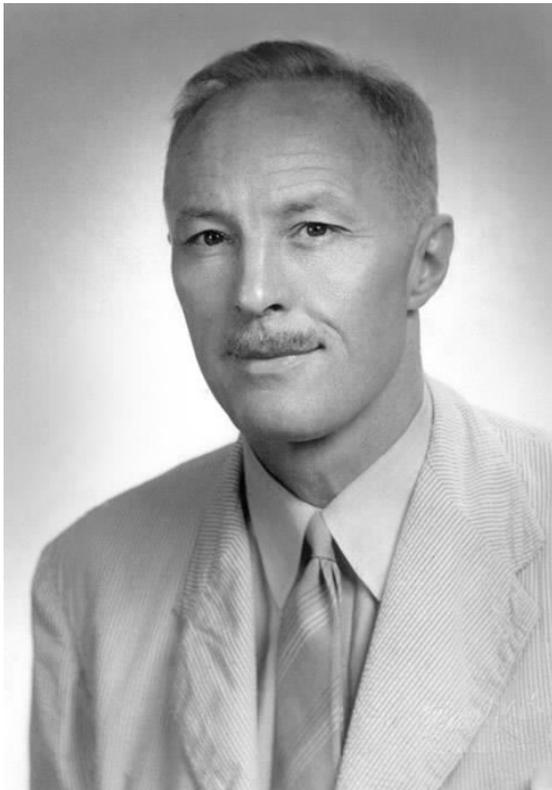
Neuropatie paraneoplastiche

Table 15–12. Paraneoplastic Peripheral Neuropathies

Sensory
Dorsal root ganglionitis
Axonal
Inflammatory
Vasculitis
Demyelination
Acute (Guillain–Barré syndrome)
Subacute (CIDP)
Sensorimotor
Axonal
Vasculitis
Inflammation
Demyelinating
Motor
Demyelinating
Focal
Mononeuritis multiplex
Brachial neuropathy

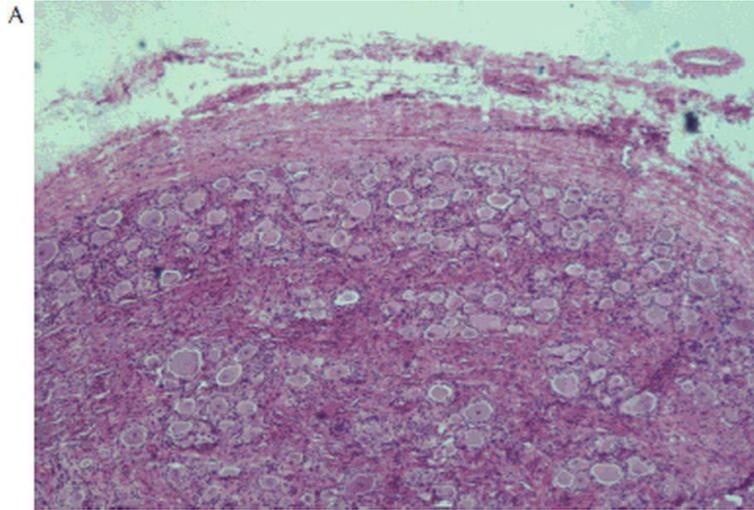
Neuropatie paraneoplastiche – Quadri Clinici

1) **GANGLIOPATIA SENSITIVA SUBACUTA**



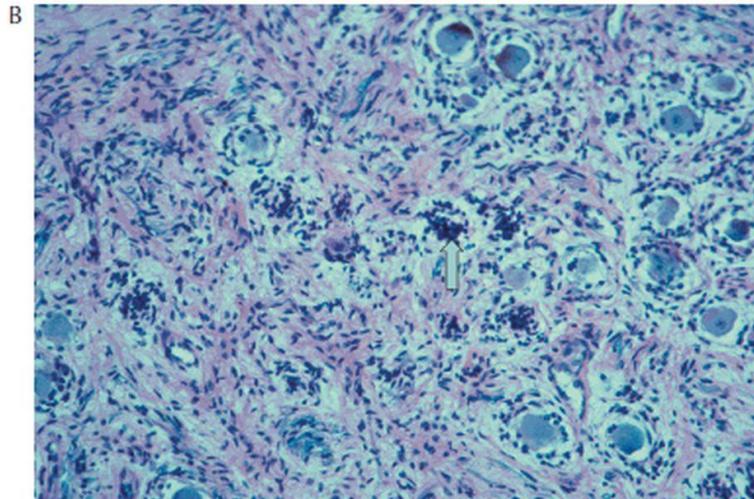
La gangliopatia e la neuropatia sensitiva furono descritte per la prima volta da Derek Denny-Brown nel 1948 e tale scoperta fece da apripista e introdusse il concetto di *sindrome neurologica paraneoplastica*. Egli descrisse due pazienti con gangliopatia sensitiva debilitante e a rapida evoluzione. Questa patologia determinava la perdita di cellule dei gangli delle radici dorsali con associati infiltrati infiammatori. Uno dei due pazienti soffriva anche di miosite.

Neuropatie paraneoplastiche



Modificazioni patologiche in corso di gangliopatia sensitiva subacuta.

In A: un ganglio della radice dorsale di un paziente deceduto per cancro non affetto da sindrome paraneoplastica



In B: paziente con gangliopatia sensitiva subacuta paraneoplastica. Restano pochi neuroni residui, e si possono notare infiltrati infiammatori che circondano i neuroni morenti.

Neuropatie paraneoplastiche – Gangliopatia sensitiva subacuta

- E' conseguente alla **degenerazione delle cellule T dei gangli sensitivi**; l'esordio della neuropatia è subacuto.
- I sintomi iniziali sono caratterizzati da intorpidimento o parestesie talvolta dolorose, localizzate a un arto o a entrambi i piedi. Possono esserci dolori lancinanti all'esordio. Nell'arco di tempo di giorni o più tipicamente di settimane, i sintomi inizialmente focali diventano **bilaterali e possono diffondersi a tutti gli arti** (anche prossimalmente) **e al tronco**.
- Questa **distribuzione diffusa e prossimale con il coinvolgimento di faccia, cuoio capelluto, e spesso mucosa orale e genitale** contraddistingue questo processo come ganglionite e quando è **subacuto** bisogna sospettare un'origine paraneoplastica

Neuropatie paraneoplastiche – Gangliopatia sensitiva subacuta

- Spesso i pazienti, a causa del grave impairment sensitivo, evolvono verso un quadro di **severa atassia sensitiva** con conseguente disabilità e notevole impatto sulla vita quotidiana.
- Possono manifestarsi anche movimenti pseudo-atetosici delle mani e difficoltà motorie delle stesse.
 - All'EON: vi è perdita di *tutte le modalità sensitive* (DD con la neuropatia da cisplatino, in cui vi è coinvolgimento della propriocezione mentre vengono risparmiate le sensibilità trasportate dalle piccole fibre)
- Sono aboliti i riflessi osteotendinei profondi, mentre vi è relativa conservazione della forza

Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

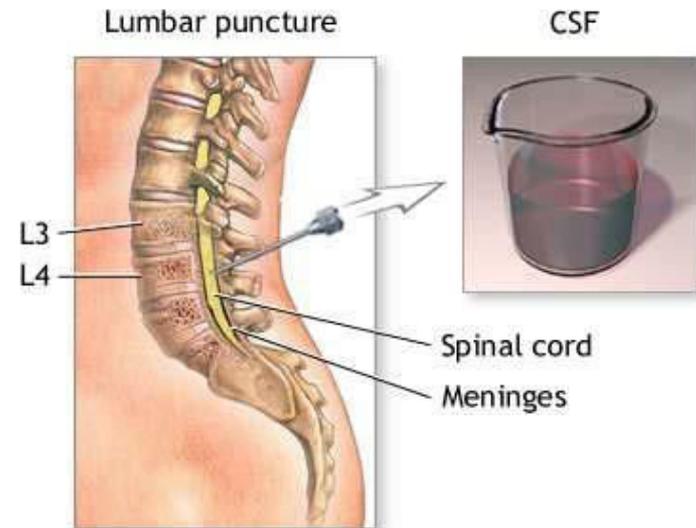
Ricerca di autoanticorpi su siero/liquor

- Gli anticorpi anti-Hu sono quelli più frequentemente associati a gangliopatia sensitiva subacuta
- La specificità nella diagnosi di tumore è stata stimata intorno al 99%, mentre la sensibilità è circa dell'82%
- L'assenza di anti-Hu non esclude la presenza di un tumore alla base della neuropatia
- Altri anticorpi correlati a neuropatia paraneoplastica sono gli anti-CV2/CRMP5. Si tratta di solito di neuropatie sensitive o sensitivo-motorie, con minore coinvolgimento degli arti superiori ma frequente associazione con atassia cerebellare.

Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

Esame liquorale

- Spesso contiene molte proteine e pochi linfociti, talvolta bande oligoclonali.
- Quando c'è associazione con encefalomyelite, si presenta con aumento della componente infiammatoria e c'è sintesi di anticorpi (per cui è possibile rilevare nella maggior parte dei casi, in associazione a SCLC, anticorpi anti-Hu)



Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

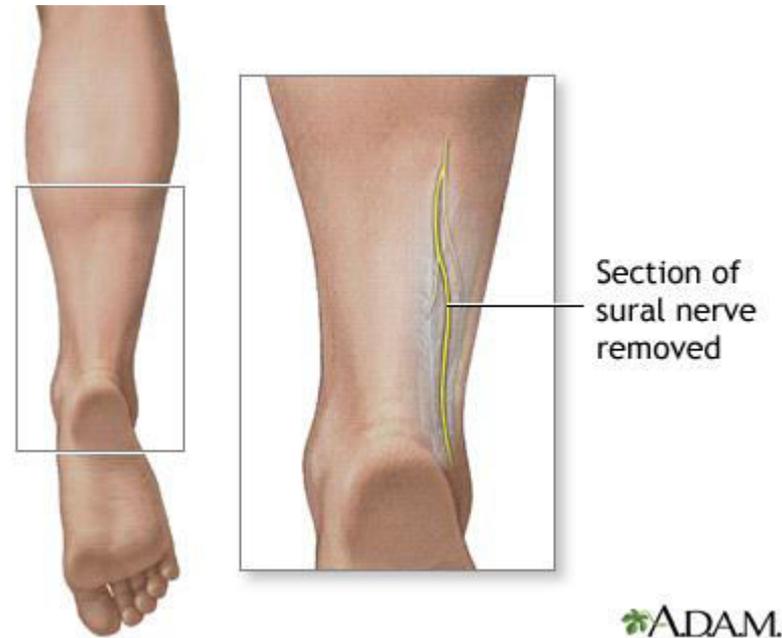
Indagini neurofisiologiche

- Il profilo elettrofisiologico tipico comprende *ampiezza severamente ridotta o completa assenza* dei potenziali nervosi sensitivi
- La *velocità di conduzione di solito è normale*, ma possono esserci alterazioni demielinizzanti o assonali
- La maggior parte dei pazienti presenta anomalie negli studi di conduzione nervosa motoria, con o senza sintomi di una polineuropatia mista sensitivo-motoria. Le alterazioni motorie sono quasi sempre di minore entità rispetto a quelle sensitive.
- L'EMG ad ago può mostrare segni di denervazione in pazienti con una componente di neuropatia motoria o encefalomyelite e coinvolgimento delle corna anteriori

Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

Biopsia del nervo surale

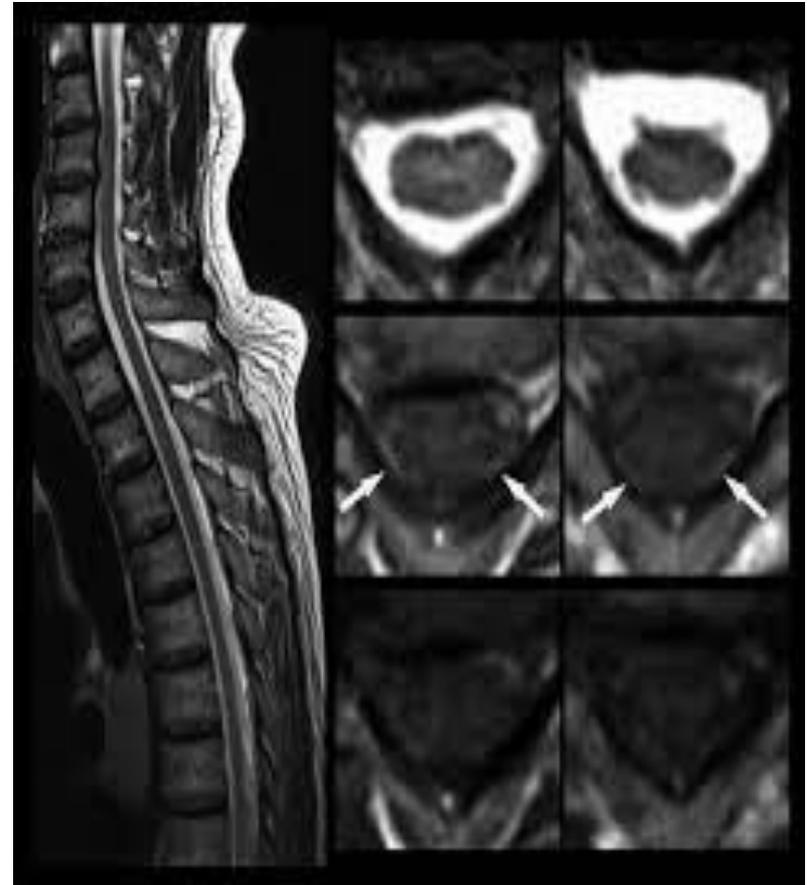
- Mostra segni di degenerazione assonale aspecifica e una riduzione della popolazione di fibre mieliniche
- Di solito non è necessaria, ma può essere utile per distinguere la gangliopatia sensitiva subacuta dalla mononeurite multipla in corso di vasculite



Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

Esami neuroradiologici

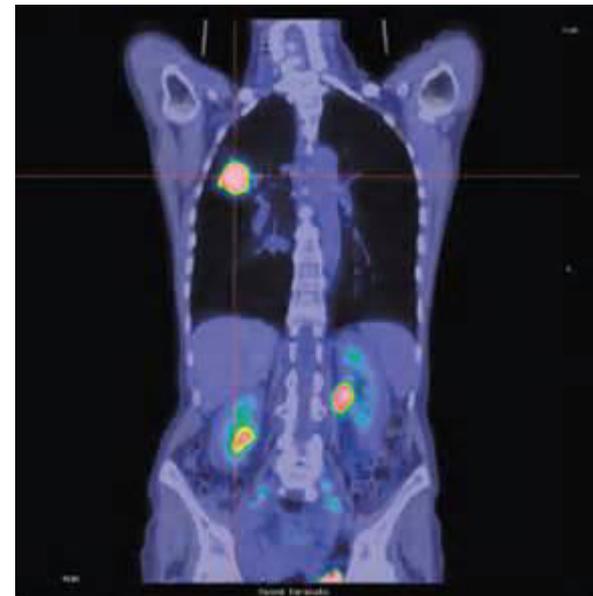
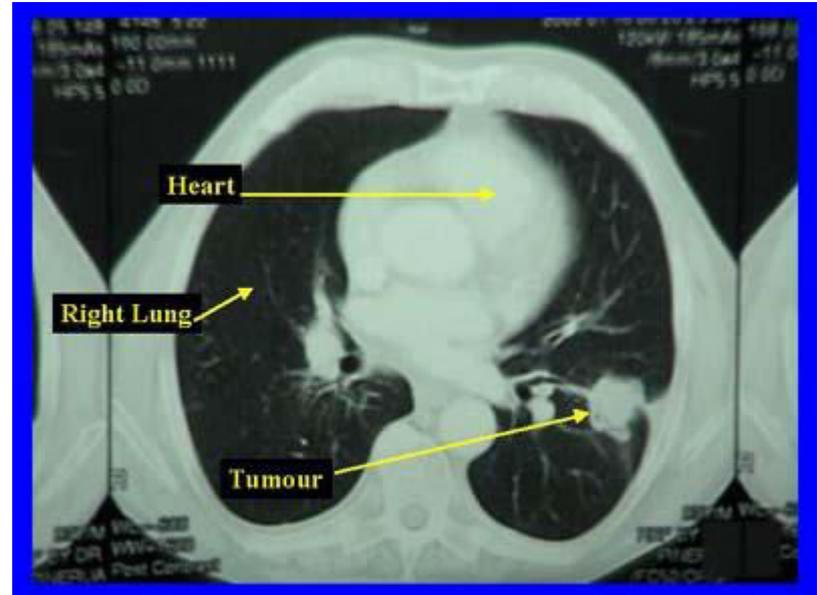
La RM del midollo può mostrare, nei pazienti con gangliopatia sensitiva paraneoplastica, aspecifiche alterazioni di segnale nelle sequenze T2 a livello delle colonne posteriori, segno di degenerazione delle proiezioni centrali dei neuroni delle radici dorsali



Altre indagini di imaging

In pazienti in cui vengono riscontrati anticorpi anti-Hu o altri anticorpi onconeurali, la ricerca del tumore dovrebbe focalizzarsi sul SCLC mediante TC o RMN. In alcuni casi, qualora questo non fosse sufficiente, si può ricorrere a PET-FDG.

Può accadere che tutte queste indagini, volte a ricercare un tumore polmonare occulto, risultino negative: in questi pazienti il workup diagnostico dovrebbe essere ripetuto a distanza di qualche mese e dovrebbe includere la ricerca di altre neoplasie, come il linfoma e il tumore mammario o della prostata.



Gangliopatia sensitiva subacuta - Diagnosi

Bisogna distinguere la neuropatia anti-Hu da:

- Neuropatie, prevalentemente sensitive, che si manifestano come accompagnamento di un tumore sistemico
- La **polineuropatia da agenti chemioterapici**, soprattutto quelli basati sul platino e la vincristina
 - Polineuropatia in corso di sindrome di Sjögren
 - CIDP
 - Vasculite
 - Neuropatie carenziali
 - Eccesso di vitamina B6



Neuropatie da farmaci antineoplastici

Cisplatino, Carboplatino e Bortezomib

- Causano una polineuropatia, prevalentemente sensitiva e dose-dipendente, che esordisce qualche settimana dopo il termine del trattamento in almeno metà dei pazienti
 - I pazienti possono sviluppare acrodinia e alterazioni della colorazione delle dita, nonché (nei casi più severi) atassia sensitiva e pseudoatetosi; sono colpite soprattutto la pallestesia e la propiocezione

Paclitaxel e Docetaxel

- Usati soprattutto nel trattamento dei tumori ovarici; sono inibitori della depolarizzazione dei neurotubuli
- Causano una polineuropatia sensitiva simile a quella provocata dagli agenti contenenti platino

Neuropatie da farmaci antineoplastici

Vincristina

- Usata nel trattamento di leucemie e linfomi
- Spesso il sintomo d'esordio è rappresentato da parestesie; il segno di più frequente riscontro è la perdita dei riflessi achillei. Si verificano poi deficit stenico con coinvolgimento dei muscoli estensori delle dita e del polso e dei dorsiflessori delle dita e del piede (*“foot-drop”*) e perdita delle sensibilità all'esame obiettivo
- Polineuropatia dose-dipendente, che colpisce più severamente gli adulti rispetto ai bambini e coloro con una pre-esistente neuropatia
- La riduzione del dosaggio può migliorare i sintomi neurologici, ma la regressione avviene solitamente nell'arco di alcuni mesi

Neuropatia in corso di sindrome di Sjögren

- Possono manifestarsi polineuropatia sensitiva o gangliopatia sensitiva, oppure meno frequentemente polineuropatia sensitivo-motoria, poliradicoloneuropatia, neuropatia autonoma o mononeuropatia
 - Il quadro polineuropatico di solito esordisce in modo subacuto, manifestandosi con parestesie degli arti inferiori, perdita della sensibilità con atassia sensitiva e abolizione dei riflessi osteotendinei; possono verificarsi anche atonia intestinale, ritenzione urinaria, anomalie pupillari, alterazioni della sudorazione
- Dovrebbe essere sospettata quando la polineuropatia insorge in donne anziane, soprattutto se c'è associazione con *sindrome secca*
- Nel siero di questi pazienti si possono trovare anticorpi anti SS-A o SS-B. La biopsia del nervo può mostrare segni di vasculite necrotizzante e infiltrati cellulari infiammatori. Di solito il liquor non mostra aumento di proteine o della conta cellulare
 - Il trattamento si avvale di prednisone, ciclofosfamide e rituximab

Neuropatie paraneoplastiche – Quadri clinici associati

Altre sedi frequentemente coinvolte nei pazienti con gangliopatia sensitiva possono essere: sistema limbico, cervelletto, tronco encefalico e midollo spinale.

In particolare, l'associazione più frequente è con l'**encefalomielite paraneoplastica (PEM)**: dal 50 fino al 60% dei pazienti con PEM presenta, infatti, la SSN come una delle caratteristiche cliniche predominanti. Altra associazione importante è quella con la **disfunzione autonoma**.

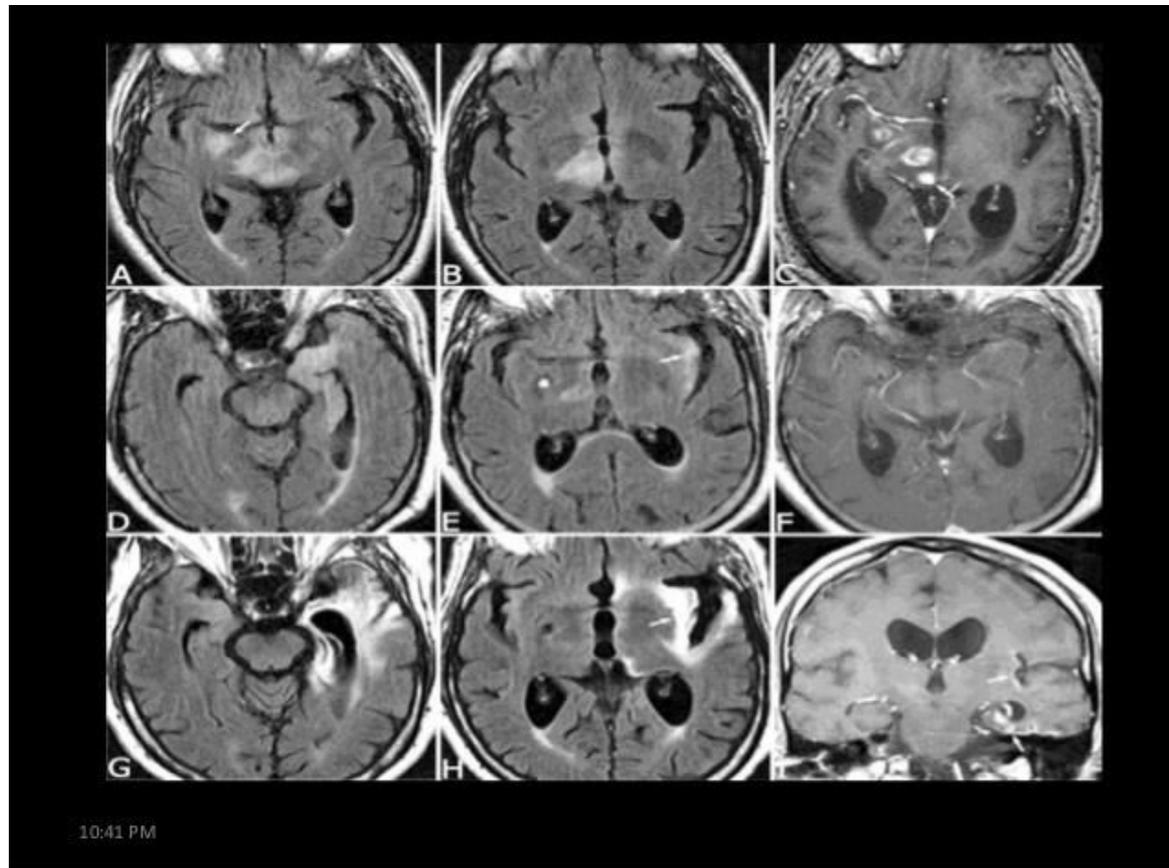
Neuropatie paraneoplastiche – Quadri clinici associati

Encefalomielite paraneoplastica

- Cambiamenti di personalità/umore che si verificano nell'arco di giorni/settimane
 - Severa compromissione della memoria recente (*sindrome di Korsakoff*) con relativa conservazione della memoria remota
- Talvolta possono associarsi agitazione, confusione, allucinazioni e convulsioni
- Quando c'è coinvolgimento del tronco encefalico possono esserci inoltre: vertigini, nistagmo, atassia, nausea, vomito, paralisi oculari e di sguardo

Encefalomielite paraneoplastica

Alle indagini di neuroimaging: la RM encefalo può essere normale, oppure possono esserci alterazioni di segnale a carico dei lobi temporali mediali



Encefalomielite paraneoplastica

- I tumori più frequentemente associati sono: SCLC, carcinoma testicolare, timoma, carcinoma mammario, linfoma di Hodgkin
- Tra gli autoanticorpi i più comuni sono gli anti-Hu, ma è possibile trovare anche anti-Ma1/2, anti-CRMP5, anti-anfifisina etc.
- Una particolare forma di encefalite limbica *reversibile* colpisce donne affette da teratoma ovarico: queste possono sviluppare anomalie comportamentali, convulsioni, deficit della memoria, ipoventilazione centrale e disturbi della coscienza. E' possibile riscontrare anticorpi diretti contro il *recettore NMDA*.
- Dal punto di vista istopatologico, è possibile osservare perdita neuronale, gliosi reattiva, "cuffing" linfocitario perivascolare e proliferazione microgliale

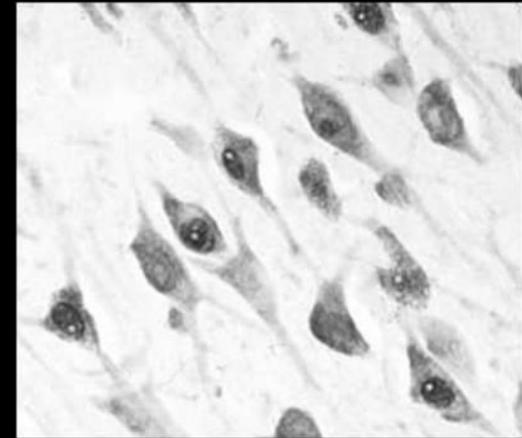


Figure 2: Anti-Hu antibodies reacting with neurons (black staining)

Neuropatie paraneoplastiche – Quadri clinici associati

2) Disautonomia

- In genere si manifesta come componente di altre patologie, quali la sindrome miasteniforme di Lambert Eaton e l'encefalomielite, ma può manifestarsi anche come sindrome isolata. E' determinata dal coinvolgimento del nevrasso a molteplici livelli (ipotalamo, tronco cerebrale, nervi del sistema nervoso autonomo)
- La disautonomia può evidenziarsi come gastroparesi associata a severa costipazione con possibile evoluzione verso una pseudo-obstruzione cronica intestinale, che ne rappresenta la manifestazione clinica più comune. Altri sintomi possono essere: ipotensione ortostatica, alterate risposte pupillari alla luce, assenza di variazioni della frequenza cardiaca con la respirazione, risposta di Valsalva anormale, disaritmie quali bradicardia tachicardia o asistolia, secchezza del cavo orale, disfunzione sfinterica ed erettile
- Possono essere presenti anticorpi anti-recettori ganglionari dell'Ach (descritti anche in assenza di tumore)

3) Altri quadri clinici

Neuropatie sensitivo-motorie: caratteristicamente a distribuzione simmetrica (come per le neuropatie da vasculite) e ad andamento invalidante. Quando c'è positività anticorpale, di solito vi è associazione con SCLC o timomi.

- Un quadro demielinizzante tipo CIDP è stato descritto in pazienti con melanoma, linfoma, mieloma e altri tumori solidi.
- Una polineuropatia simile alla GBS è stata osservata soprattutto in associazione con il linfoma di Hodgkin. Su verosimile base demielinizzante è anche la plessopatia brachiale sempre associata a HL.
- In corso di gammopatie monoclonali maligne può manifestarsi la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteina M, alterazioni cutanee)
- Vista la genesi immunomediata sono ritenuti efficaci prednisone, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina e micofenolato. Alcuni studi suggeriscono che possa essere efficace anche il Rituximab.

Neuropatie paraneoplastiche – Quadri Clinici

Neuropatie motorie:

- Una variante di GBS che si manifesta come sindrome puramente motoria è stata riscontrata con un'augmentata incidenza in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin e occasionalmente in altri tumori.
- E' stato osservato un solo caso di neuropatia motoria multifocale con blocco di conduzione in un paziente con linfoma non-Hodgkin a cellule B (*Garcia-Moreno JM et al, 2004*)
- In corso di HL o carcinoma broncogeno può manifestarsi una neuropatia motoria subacuta con andamento benigno o rapidamente progressivo: in quest'ultimo caso simula la SLA e può portare rapidamente a insufficienza respiratoria o morte; in alcuni casi sono presenti anticorpi anti-Hu. Il meccanismo patogenetico di base è dato dalla deplezione delle cellule delle corna anteriori.

Neuropatie paraneoplastiche – Quadri Clinici

Vasculiti del nervo e del muscolo:

- Neuropatia sensitivo-motoria dolorosa (simmetrica o asimmetrica) distale con grado variabile di ipostenia prossimale
 - Associate solitamente a un aumento della VES
- L'esame istopatologico mostra segni di degenerazione assonale e infiltrati di cellule T che coinvolgono i piccoli vasi di nervi e muscoli
 - Glucocorticoidi e ciclofosfamide spesso determinano un miglioramento neurologico

Ipereccitabilità dei nervi periferici (neuromiotonia o sindrome di Isaacs)

- Caratterizzata dall'attività spontanea e continua delle fibre muscolari a origine dai nervi periferici
- L'associazione più frequente è con il tumore mammario; altri tumori associati sono i timomi benigni e maligni (con o senza miastenia gravis) e il SCLC

Neuropatie paraneoplastiche – Quadri Clinici

- Clinicamente si manifesta con crampi, contrazioni muscolari (fascicolazioni o miochimie), rigidità, ritardo nel rilassamento muscolare (pseudomiopia) e spasmi sia spontanei che evocati (carpali o podalici); i muscoli coinvolti possono essere ipertrofici
- Circa il 33% dei pazienti presenta alterazioni della sensibilità e il 50% iperidrosi. Può esserci coinvolgimento del SNC (Sindrome di Morvan)
- In alcuni pazienti sono presenti anticorpi diretti contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti (VGKC); a differenza della “stiff man syndrome” non sono presenti anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico
 - L'EMG mostra fibrillazioni, fascicolazioni e miochimie
- Va distinta dalla sindrome crampi-fascicolazioni, che all'EMG non presenta scariche miochimiche
 - Fenitoina, carbamazepina e plasmaferesi portano a un miglioramento dei sintomi

Neuropatie paraneoplastiche - Trattamento

Tra i vari tipi di trattamento possiamo considerare:

- Trattamento chirurgico: dovrebbe essere, quando possibile, il trattamento di prima linea
 - Radioterapia
 - Chemioterapia
- Terapie immunomodulanti e altre terapie biologiche (MP ev 1g/die per tre giorni come first-line treatment; IVIG 0.4 g/kg/die; plasmaferesi)
 - Combinazione di vari trattamenti
 - Trattamento di supporto e fisioterapia

Secondo una ricerca svolta dal Cochrane Neuromuscular Disease Group che ha analizzato in modo sistematico quattro database, sono ancora pochi, attualmente, gli studi che esaminano il trattamento delle neuropatie paraneoplastiche e *nessuno di questi è un RCT o quasi-RCT*

Neuropatie paraneoplastiche - Trattamento

Molti di questi studi, inoltre, comprendono anche altre sindromi paraneoplastiche (con coinvolgimento ad esempio del SNC). Nella maggior parte dei casi descritti si trattava di pazienti con anticorpi anti-Hu con gangliopatia sensitiva subacuta associata a carcinoma polmonare, mentre in due studi venivano descritti tumore mammario e linfoma.

Sono stati estrapolati i dati solo da **sei studi**, per un totale di **54 partecipanti** (Anderson 1988; Graus 1994; Keime-Guibert 2000; Peterson 1994; Uchuya 1996; Viala 2008): si tratta di studi non controllati, osservazionali, che hanno valutato l'influenza della terapia immunomodulante sul decorso delle neuropatie paraneoplastiche.

Risultati: 22/54 pazienti (**40.7%**) sono peggiorati 20/54 (**37%**) sono rimasti stazionari e 10/54 (**18.5%**) sono migliorati. Per 2/54 (3.7%) non ci sono informazioni disponibili.

Neuropatie paraneoplastiche - Trattamento

Limiti: studi eterogenei sia per quanto riguarda il tipo di neuropatia che per quanto riguarda il tipo di tumore (SCLC, tumore mammario, linfoma). Inoltre, non è stato possibile isolare l'influenza del trattamento del tumore sull'immunosoppressione. Non ci sono controlli per nessuno di questi studi.

Conclusioni: al momento non ci sono RCT o quasi-RCT per il trattamento delle neuropatie paraneoplastiche su cui basare la pratica clinica.

C'è solo un'evidenza di classe IV per il trattamento immunomodulante (IVIg, plasmaferesi, trattamento con steroidi o chemioterapia)

Neuropatie paraneoplastiche - Trattamento

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Tumours	Notes
Uchuya 1996	Open, not controlled, non-randomised, sequential study	A total of 17 people with peripheral neuropathy. 13 had SSN, four had sensory motor neuropathy	All received IVIg (0.5 g/kg for five days), treatment was repeated every four weeks for three months. IVIg was continued for six months or more in stable or improving participants. Seven participants received chemotherapy before or during treatment with IVIg	One participant improved. Eight participants stabilised. Seven participants worsened. Outcome unknown for one participant	SCLC	Single centre, no control group

<p>Anderson 1988</p>	<p>400 people were screened for antineuronal antibodies. Among the various syndromes, 21 had SSN and 26 had peripheral neuropathies (undefined) Eight anti-Hu antibody positive participants with SSN were treated; the selection procedure was not defined. Not randomised</p>	<p>Eight participants with anti-Hu antibody positive SSN</p>	<p>PE alone: three participants Steroids alone: one participant PE and steroids: three participants PE, steroids and cyclophosphamide: 1 participant</p> <p>Of these participants, six also received additional tumour treatment (cannot be further allocated)</p>	<p>Stable: one participant (treatment with PE only) Worsened: seven participants</p>	<p>SCLC</p>	<p>Single centre, no control group</p>
----------------------	---	--	--	--	-------------	--

<p>Graus 1994</p>	<p>Participants were selected from a database of 81 anti-Hu antibody positive participants. Five participants had an SSN</p>	<p>Five participants</p>	<p>Four participants received chemotherapy, one of them IVIg (0.5 g/kg/day for five days for three months) One participant received IVIg alone.</p>	<p>1) Of the four participants receiving chemotherapy, one improved (chemotherapy alone), the others (one of whom also received IVIg) stabilised 2) One participant received IVIg alone but no tumour was found</p>	<p>SCLC</p>	<p>Single centre, no control group</p>
<p>Peterson 1994</p>	<p>Nine people with breast cancer were selected from a non-described database of patients with breast cancer. The clinical criterion was sensory motor neuropathy, presumably paraneoplastic</p>	<p>Three participants</p>	<p>PE: two participants IVIg: one participant</p>	<p>All participants were treated for cancer (not further specified) Plasmapheresis: one participant improved transiently PE or IVIg, no benefit.</p>	<p>Breast cancer</p>	<p>Influence of tumour treatment is unclear. No scales Single centre, no control group</p>

<p>Keime-Guibert 2000</p>	<p>Retrospective, not randomised, not double-blinded</p>	<p>Nine partic- ipants with SSN and anti-Hu an- tibody, of whom three also had CNS in- volvement</p>	<p>All participants received cycles consisting of: IVIg 0.5g/kg for five days, methylpred- nisolone 1g for three days and CTX 600 mg/m² for one day A mean of four cycles (median three) was deliv- ered to each par- ticipant (range: two to nine)</p>	<p>Five participants were stable, three pro- gressed and one participant was not evaluated</p>	<p>SCLC</p>	<p>No control group</p>
-------------------------------	--	--	---	--	-------------	-------------------------

<p>Viala 2008</p>	<p>Participants were drawn from a consecutive list of patients with lymphoma (150). No randomisation, no double-blinding. 124 were excluded because of drug-induced neuropathy, or paraproteinaemia or other possible causes of neuropathy, or lack of data</p> <p>26 selected for the study, 13 had a demyelinating neuropathy (considered paraneoplastic)</p>	<p>13 participants (five participants prednisone first line treatment and seven participants IVIg) No information on treatment for one participant</p>	<p>Four types of intervention</p> <p>Group 1 (five participants) First line: five participants: prednisone 1 mg/kg/ four weeks then tapering Second line: four participants: two received IVIg, one IVIg and chemotherapy, one chemotherapy alone Third line: three of these four participants: one PE, one IVIg, one chemotherapy Fourth line: the participant treated with PE received fourth-line therapy with chemotherapy</p> <p>Group 2 (seven participants) First line: IVIg, three improved, one stabilised, three worsened Second line: the participant who stabilised</p>	<p>Six patients improved Five worsened One stabilised</p> <p>received chemotherapy as a second-line treatment Two out of three participants who worsened received a second-line treatment: of prednisone plus chemotherapy or chemotherapy alone</p> <p>Group 3 (one participant): chemotherapy only.</p>	<p>Lymphoma</p>	<p>Single centre, no control group</p>
-------------------	---	--	---	---	-----------------	--

Take Home Message

- Spesso i pazienti manifestano i sintomi neurologici prima che venga scoperto il tumore primitivo. Gli anticorpi onconeurali andrebbero ricercati nei pazienti in cui si sospetta una sindrome paraneoplastica
- Di fondamentale importanza sono le indagini radiologiche, quali TC o HRCT per ricercare un SCLC. Se non si trova il tumore, si dovrebbe ricorrere a indagini di terzo livello quali PET-FDG
- Dovrebbe esserci un follow-up a intervalli regolari, ad esempio ogni 6 mesi per 4 anni, nel caso in cui non si trovasse alcun tumore
- La scoperta del tumore e il suo trattamento precoce rappresentano l'approccio migliore per la stabilizzazione del quadro neurologico
 - La terapia immunomodulante ha effetti modesti, soprattutto sull'encefalite limbica e sulla gangliopatia sensitiva



Grazie per l'attenzione!