

MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE



Società dei Neurologi,
Neurochirurghi e
Neuroradiologi Ospedaliери

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

DALLA EPIDEMIOLOGIA AI PERCORSI INTERDISCIPLINARI



6-8 aprile 2017
GROSSETO

HOTEL CONFERENCE CENTRE
FATTORIA LA PRINCIPINA
S.P. 158 delle Collacchie, 465
58100 Principina Terra (GR)



LE SINDROMI NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE

Dr.ssa Silvia Casagrande



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DEFINIZIONE

“Sindrome neurologica patogenicamente correlata alla presenza di una neoplasia ma non attribuibile all’invasione diretta del sistema nervoso da parte delle cellule tumorali, né ad effetti endocrini, dismetabolici, tossici o infettivi della neoplasia stessa o del trattamento antitumorale”

Incidenza < 1‰ dei malati oncologici

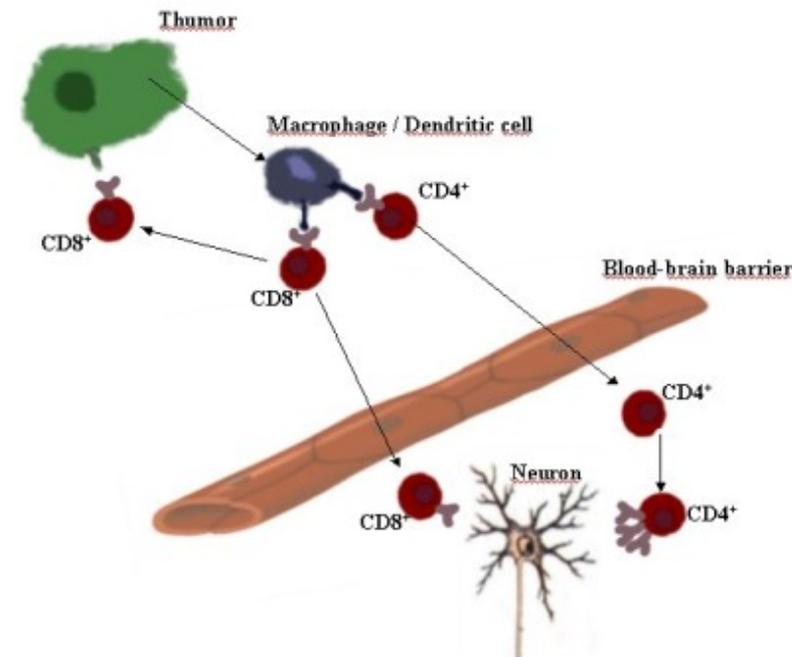
Spesso prima manifestazione della
neoplasia

EZIOPATOGENESI

Anomala attivazione del sistema immunitario verso antigeni self del sistema nervoso

- Espressione da parte del tumore di molecole normalmente espresse da parte del sistema nervoso (cross-reazione)
- Coinvolgimento di un organo responsabile della regolazione immunitaria

- ▶ Antigeni intracellulari (*onconeurali*)
 - ▶ Antigeni di superficie



EZIOPATOGENESI

Il riscontro di anticorpi contro questi antigeni supporta
l'eziologia paraneoplastica del disturbo

ma..

LA PRESENZA DI Ab **NON CONFERMA** L'EZILOGIA PARANEOPLASTICA

- Anticorpi presenti anche in pz neoplastici senza sintomi neurologici
- Anticorpi presenti anche in pz senza neoplasia

▶ Forme NON PARANEOPLASTICHE } *Clinicamente indistinguibili*
▶ Forme PARANEOPLASTICHE }

L'ASSENZA DI Ab **NON ESCLUDE** L'EZILOGIA PARANEOPLASTICA

- Solo nel 60% riscontro di anticorpo specifico

▶ Forme SIERONEGATIVE } *Clinicamente indistinguibili*
▶ Forme SIEROPOSITIVE }

QUADRO CLINICO

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Encefalomielite

Encefalite limbica

Degenerazione cerebellare

Opsiclono-mioclono

Encefalite del tronco encefalico

Sindrome dell'uomo rigido

Epilessia idiopatica

Mielite

SINDROMI CON INTERESSAMENTO OCULARE

Retinopatia associata a tumori

Retinopatia associata melanoma

Neurite ottica

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia sensitiva subacuta

Pseudo-ostruzione cronica Gastrointestinale

Neuropatia sensitivo- motora subacuta/cronica

Neuromiotonia acquisita

Neuropatia autonoma

SINDROMI DELLA GNM O DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Sindrome di Lambert-Eaton

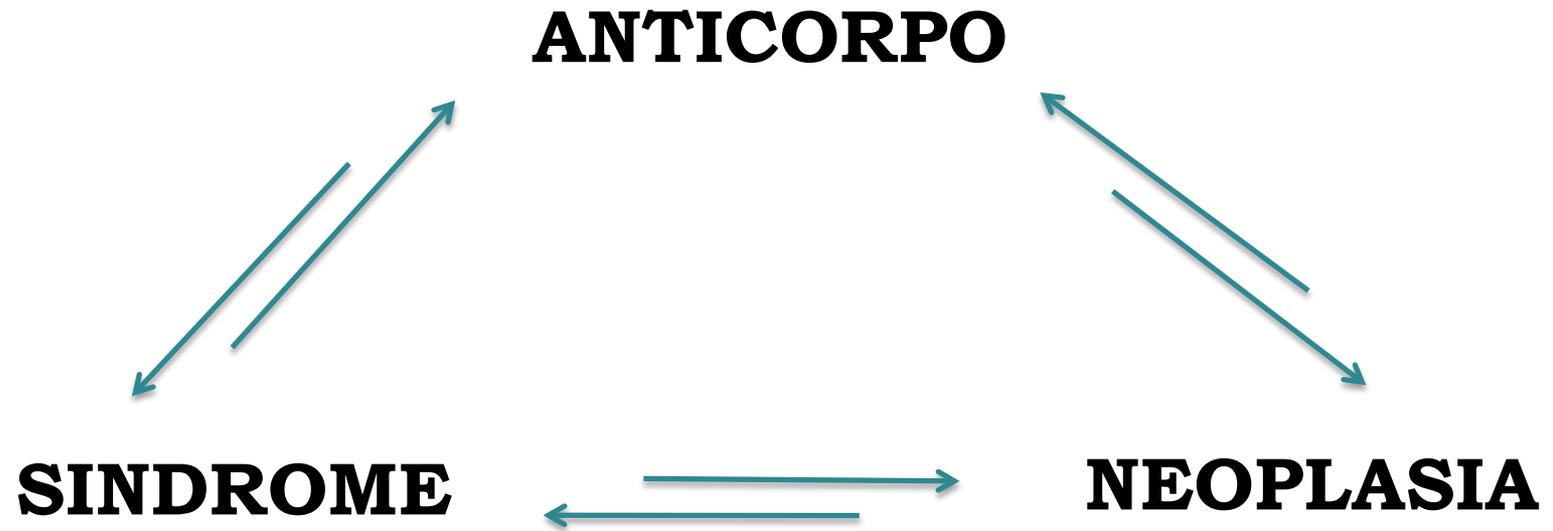
Dermatomiosite

Miastenia gravis

Polimiosite

Miopatia necrotizzante acuta

QUADRO CLINICO



Pochi casi di associazione univoca

CLASSIFICAZIONE

- ▶ Sindromi associate ad anticorpi anti antigeni onconeurali
- ▶ Sindromi associate ad anticorpi anti superficie neuronale

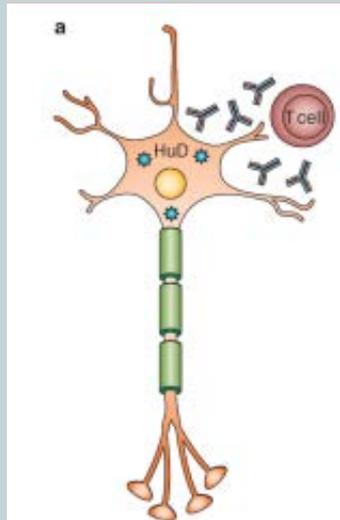
- *Meccanismo immunopatogenetico*
- *Tasso di associazione con neoplasie*
- *Andamento clinico*
- *Risposta terapeutica*

CLASSIFICAZIONE

Ab ANTI ANTIGENI ONCONEURALI

- ▶ +++ paraneoplastici
- ▶ andamento cronico-progressivo
- ▶ scarsa risposta alla terapia

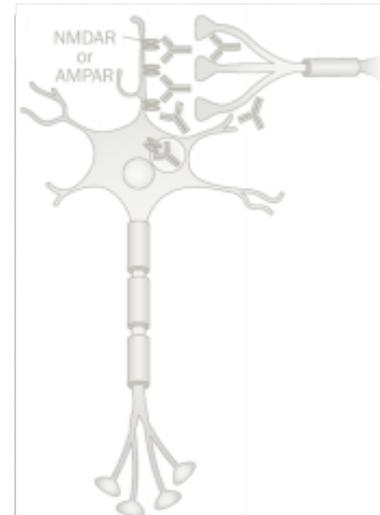
- ▶ risposta cellulo mediata con **DISTRUZIONE** della cellula neuronale



Ab ANTI ANTIGENI DI SUPERFICIE

- ▶ +++ non paraneoplastici
- ▶ andamento recidivante-remittente
- ▶ buona risposta alla terapia

- ▶ Risposta umorale:
 - attivazione del complemento
 - opsonizzazione
 - internalizzazione del recettore (downregulation)



ANTICORPI ANTI ANTIGENI ONCONEURALI

ANTICORPO	TUMORI PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATI	PRINCIPALI SINDROMI ASSOCIATE
Anti-Hu/ANNA-1 (anti neuronal nuclear antibody 1)	-microcitoma polmonare ++ -ca polmonare non a piccole cellule -altri tumori solidi	Neuronopatia sensitiva subacuta Encefalite limbica Encefalomielite paraneoplastica Degenerazione cerebellare
Anti-Yo/PCA-1 (purkinje cell cytoplasmic antibody 1)	●tumore ovarico ●ca mammario	Degenerazione cerebellare
Anti-Ri/ANNA-2	●ca mammario ●tumori ginecologici ●microcitoma polmonare	Opsoclono mioclono Degenerazione cerebellare Encefalite del tronco encefalico
Anti-CV2	●microcitoma polmonare ●timoma	Degenerazione cerebellare Encefalite limbica Encefalomielite paraneoplastica Pseudo-ostruzione gastrointestinale cronica Neuronopatia sensitiva subacuta
Anti-Ma2/Anti-Ta	●tumore testicolare a cellule germinali ●microcitoma ●ca mammario	Encefalite limbica Encefalite del tronco encefalico Encefalomielite
Anti-Amfifisina	●microcitoma polmonare ●ca mammario	Neuronopatia sensitiva subacuta Encefalomielite Sindrome dell'uomo rigido Encefalite limbica

CLASSIFICAZIONE

Ab ANTI ANTIGENI ONCONEURALI

- ▶ +++ paraneoplastici
- ▶ andamento cronico-progressivo
- ▶ scarsa risposta alla terapia

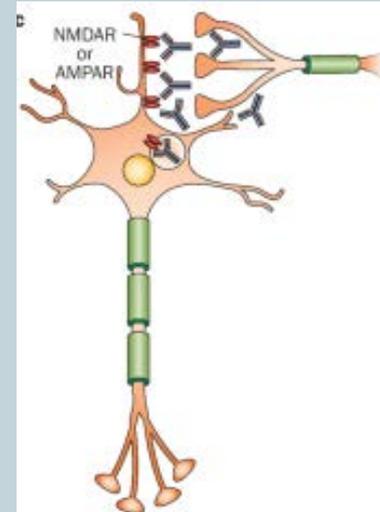
- ▶ risposta cellulo mediata con **DISTRUZIONE** della cellula neuronale



Ab ANTI ANTIGENI DI SUPERFICIE

- ▶ +++ non paraneoplastici
- ▶ andamento recidivante-remittente
- ▶ buona risposta alla terapia

- ▶ Risposta umorale:
 - attivazione del complemento
 - opsonizzazione
 - internalizzazione del recettore (downregulation)



ANTICORPI ANTI ANTIGENI DI SUPERFICIE

ANTICORPO	TUMORI PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATI	PRINCIPALI SINDROMI ASSOCIATE
Anti-AMPA (anti recettore ionotropico AMPA del glutammato)	<ul style="list-style-type: none"> • microcitoma polmonare • ca mammario • timoma 	<p>Encefalite limbica Psicosi atipica</p>
Anti-NMDAR (anti recettore ionotropico NMDA del glutammato)	<ul style="list-style-type: none"> • teratoma ovarico ++ • tumore testicolare a cellule germinali 	<p>Encefalite limbica caratteristica Encefalopatia corticale e sottocorticale</p>
Anti-VGKC-complex: LGI1 leucine-rich glioma inactivated protein1 CASPR2 contactin associated protein 2 CONTACTIN2 (anti proteine associate a canali voltaggio-dip del K)	<ul style="list-style-type: none"> • microcitoma polmonare • timoma 	<p>Neuromiotonia o Sd di Isaac (++)CASPR2 Sindrome di Morvan (++) CASPR2 Crisi distoniche faciobrachiali (++)LGI1 Encefalite Limbica (++)LGI1 Epilessia idiopatica a esordio tardivo (++)LGI1)</p>
Anti- GABA(B)R anti recettore β metabotropico del GABA)	<ul style="list-style-type: none"> • microcitoma polmonare 	<p>Encefalite Limbica</p>
Anti-GlyR (anti recettore ionotropico della glicina)	<ul style="list-style-type: none"> • ca polmonare non a piccole cellule 	<p>Sindrome dell'uomo rigido (più rara) Encefalomielopatia progressiva con rigidità e mioclono-PERM</p>
Anti-mGluR1 (anti recettore metabotropico 1 del glutammato)	<ul style="list-style-type: none"> • linfoma di Hodgkin 	<p>Degenerazione cerebellare</p>
Anti-mGluR1 (anti recettore metabotropico 5 del glutammato)	<ul style="list-style-type: none"> • linfoma di Hodgkin 	<p>Encefalite Limbica</p>
Anti-VGCC (Anti canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo P/Q)	<ul style="list-style-type: none"> • microcitoma polmonare 	<p>Sindrome di Lambert Eaton Degenerazione cerebellare</p>
Anti-AchR (recettori colinergici della giunzione neuromuscolare)	<ul style="list-style-type: none"> • timoma 	<p>Miastenia Gravis</p>
Anti-ngAChR (recettore colinergico nicotinico ganglionico)	<ul style="list-style-type: none"> • microcitoma polmonare 	<p>Neuropatia autonoma</p>

CLASSIFICAZIONE

Ab ANTI ANTIGENI ONCONEURALI

Ab ANTI ANTIGENI DI SUPERFICIE

Ab ANTI GAD

- ▶ localizzazione intracellulare
- ▶ +++ non paraneoplastici
- ▶ andamento recidivante-remittente
- ▶ buona risposta alla terapia

ANTICORPO

Anti-GAD
(anti decarbossilasi dell'acido glutammico)

TUMORI PIÙ FREQUENTEMENTE ASSOCIATI

- Timoma
- Microcitoma
- ca polmonare non a piccolo cellule
- ca mammario
- ca a cellule renali
- altri tumori solidi (pancreas, tiroide etc.)

PRINCIPALI SINDROMI ASSOCIATE

Sindrome dell'uomo rigido
Encefalite limbica
Degenerazione cerebellare
Epilessia idiopatica dell'adulto
Encefalomielopatia progressiva con rigidità e mioclono (PERM)

CRITERI DIAGNOSTICI

PAPER

Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes

d, J Honnorat, P Silveis Smitt,
neoplastic Neurological

Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Encefalomyelite
Encefalite limbica
Degenerazione cerebellare
Opsiclono-mioclono
Encefalite del tronco encefalico
Sindrome dell' "uomo rigido"
Epilessia idiopatica

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia sensitiva subacuta
Pseudo-ostruzione cronica Gastrointestinale
Neuropatia sensitivo-motora subacuta/cronica
Neuromiotonia acquisita
Neuropatia autonomica

SINDROMI DELLA GNM O DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Sindrome di Lambert-Eaton
Dermatomiosite
Miastenia gravis
Polimiosite
Miopatia necrotizzante acuta

SINDROMI CON INTERESSAMENTO OCULARE

Retinopatia associata a tumori
Retinopatia associata melanoma
Neurite ottica

- ESCLUSIONE DELLE FORME DA Ab DI SUPERFICIE

- ▶ Sindr
- ▶ Sindr
- ▶ Sindr
- ▶ Sindr

QUADRO CLINICO

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Encefalomyelite

Encefalite limbica

Degenerazione cerebellare

Opsoclonomiocloni

Encefalite del tronco encefalico

Sindrome dell'uomo rigido

Epilessia idiopatica

Mielite

SINDROMI CON INTERESSAMENTO OCULARE

Retinopatia associata a tumori

Retinopatia associata melanoma

Neurite ottica

SINDROMI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Neuropatia sensitiva subacuta

Pseudo-ostruzione cronica Gastrointestinale

Neuropatia sensitivo- motoria subacuta/cronica

Neuromiotonia acquisita

Neuropatia autonoma

SINDROMI DELLA GNM O DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Sindrome di Lambert-Eaton

Dermatomiosite

Miastenia gravis

Polimiosite

Miopatia necrotizzante acuta

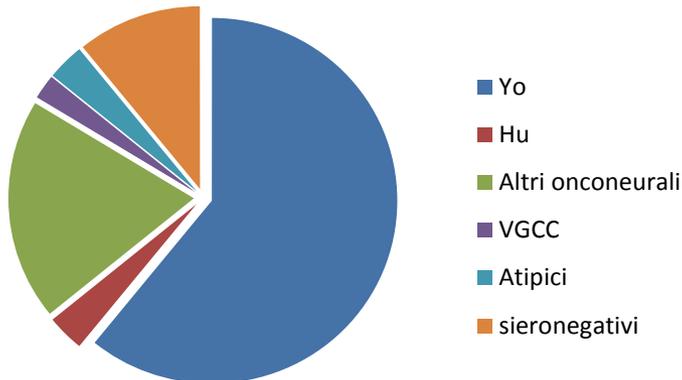
DEGENERAZIONE CEREBELLARE

CLINICA *insorgenza subacuta di*

- ▶ Deambulazione Atassica
- ▶ Altri segni e sintomi di disfunzione cerebellare
+
- ▶ Marcato calo ponderale

LIQUOR

- ▶ 50% pleiocitosi linfocitaria (<50)
- ▶ 50% iperproteinorrachia
- ▶ possibili bande oligoclonali



RM ENCEFALO

- ▶ Negativa inizialmente
- ▶ Atrofia cerebellare tardiva

ENCEFALITE LIMBICA

CLINICA *insorgenza subacuta di*

- ▶ Deficit mnemonici / decadimento cognitivo
 - ▶ Crisi epilettiche
 - ▶ Sintomi psichiatrici
 - ▶ Riduzione dello stato di coscienza
- +
- ▶ Marcato calo ponderale

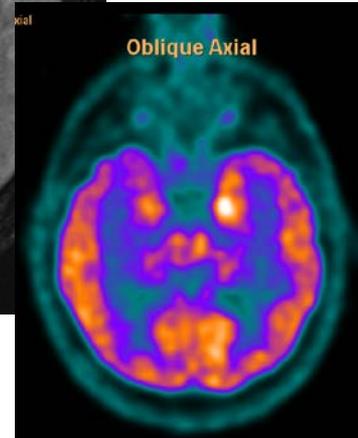
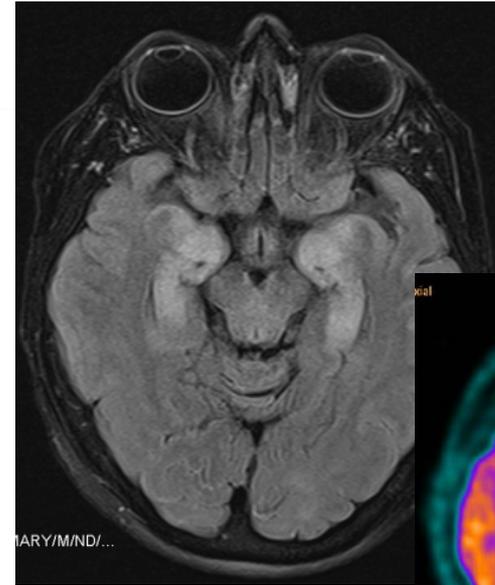
LIQUOR

- ▶ 50% pleiocitosi linfocitaria (<50)
- ▶ 50% iperproteinorachia
- ▶ possibili bande oligoclonali

- Anti-Hu, CV2, Ma2
- Anti NMDAR, LG1/Caspr2, GABA(B)R, AMPAR
- Anti-GAD

EEG

- ▶ alterazioni critiche frontotemporali
- ▶ rallentamento focale o generalizzata



RM ENCEFALO

- ▶ iperintensità temporomesiale
- ▶ atrofia tardiva

PET

- ▶ ipermetabolismo precoce
- ▶ ipometabolismo tardivo

NEURONOPATIA SENSITIVA SUBACUTA

CLINICA *insorgenza subacuta*

ESORDIO ASIMMETRICO

- ▶ Deficit propriocettivo
 - ▶ Atassia sensitiva
 - ▶ Disestesie dolorose
- +
- ▶ Marcato calo ponderale

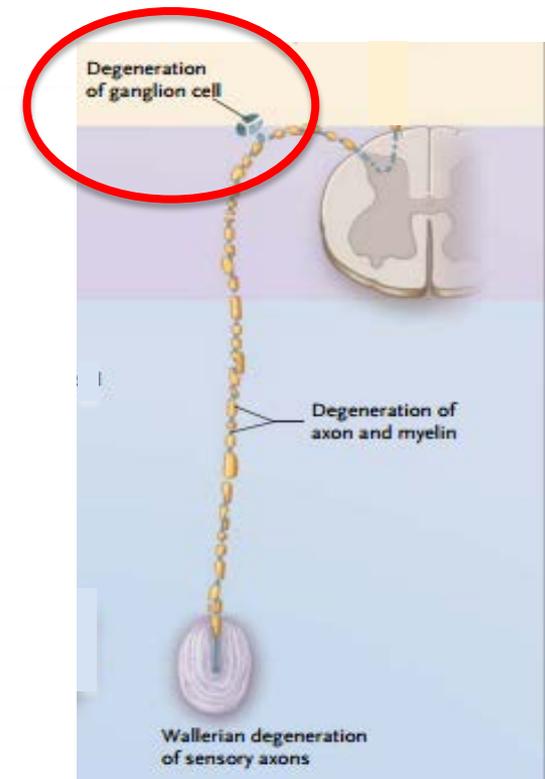
70% Arti Superiori
30% Arti Inferiori

PROGRESSIONE RAPIDA

- ▶ Coinvolgimento di TUTTE le sensibilità
- ▶ 20% disautonomia
- ▶ Risparmio motorio

+++ *anti-Hu*

+++ *SCLC*



LIQUOR

- ▶ 30% pleiocitosi linfocitaria (<50)
- ▶ 65% iperproteinorrachia
- ▶ possibili bande oligoclonali

TERAPIA

NON ESISTE UNA TERAPIA STANDARDIZZATA

▶ ove presente rimuovere/ trattare la neoplasia

▶ CCS ad alte dosi

▶ PRIMA LINEA

-plasmaferesi
- IVIg

▶ SECONDA LINEA

-Rituximab 375/m² monosettimanale x 4 sett
- Ciclofosfamide

FOLLOW UP ONCOLOGICO

→ PET FDG total body
→ PET-TC total body

} Ogni 6 mesi per il primo anno
Ogni anno per i 5 anni successivi

Grazie per l'attenzione

