



Prof. Mihail Iosif GAVRILIUC

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE ÎN BOLILE ONCOLOGICE. Sindroamele neurologice paraneoplazice.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN ONCOLOGIE

- ◆ DIAGNOSTICUL DE MALIGNITATE
- ◆ EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ (stadializare, grading, status de performanță)
- ◆ DECIZIA TERAPEUTICĂ – SECVENȚIALIZARE
- ◆ FOLLOW-UP

MECANISMELE COMPLICAȚIILOR NEUROLOGICE ALE NEOPLAZIEI

A. INVAZIE DIRECTĂ PRIMARĂ

B. METASTAZARE

C. COMPLICAȚII NON-METASTATICE

- encefalopatii metabolice
- infecții oportuniste
- boli cerebrovasculare
- complicații ale terapiei
- sindroame paraneoplazice



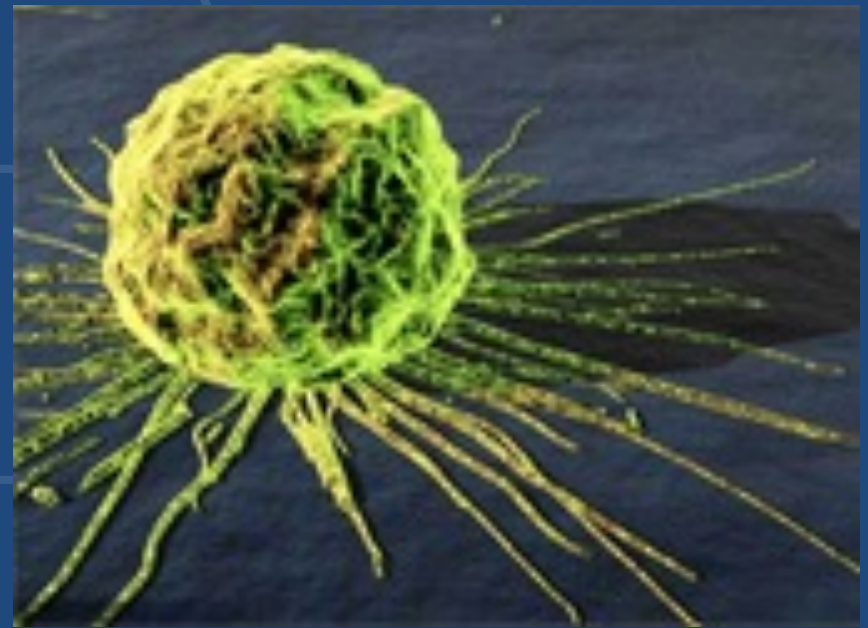
SINDROAMELE NEUROLOGICE PARANEOPLAZICE

(*syn* = același, *dromos* = cale, *para* = alături)

DEFINIȚIE

Reprezintă un grup de semne și simptome asociate cu evoluția bolii canceroase și nu se datorează acțiunii mecanice a tumorii primare, a adenopatiilor sau a metastazelor.

Celula canceroasă



Pot afecta orice parte componentă a sistemului nervos.

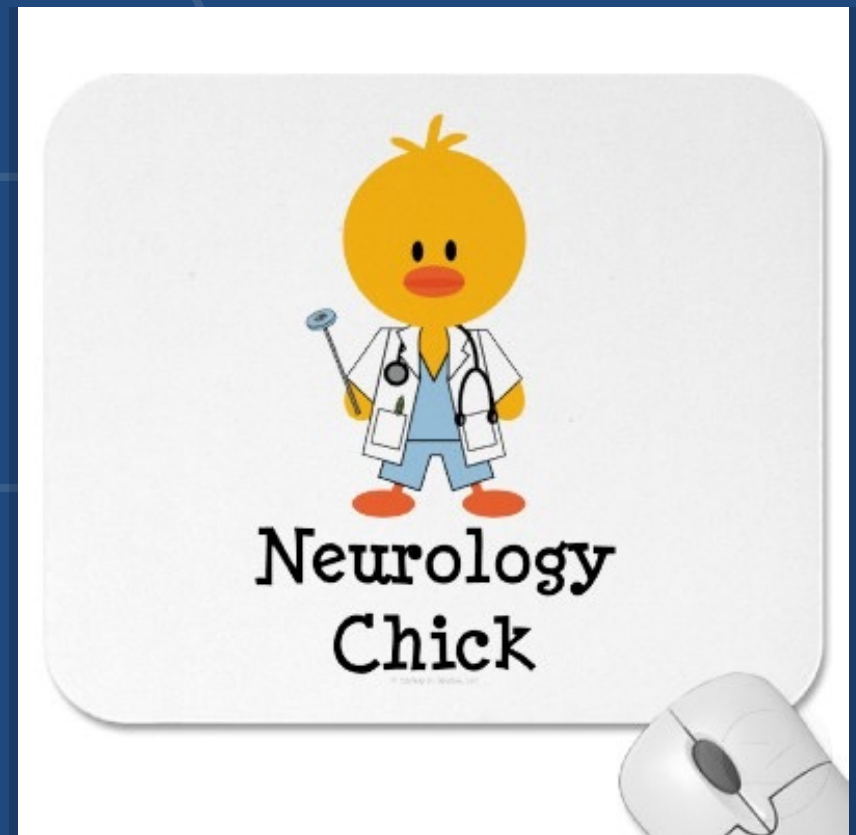
SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

Sunt rare și se manifestă < 1% din pacienții cu cancer, cu toate că datele epidemiologice convingătoare lipsesc.



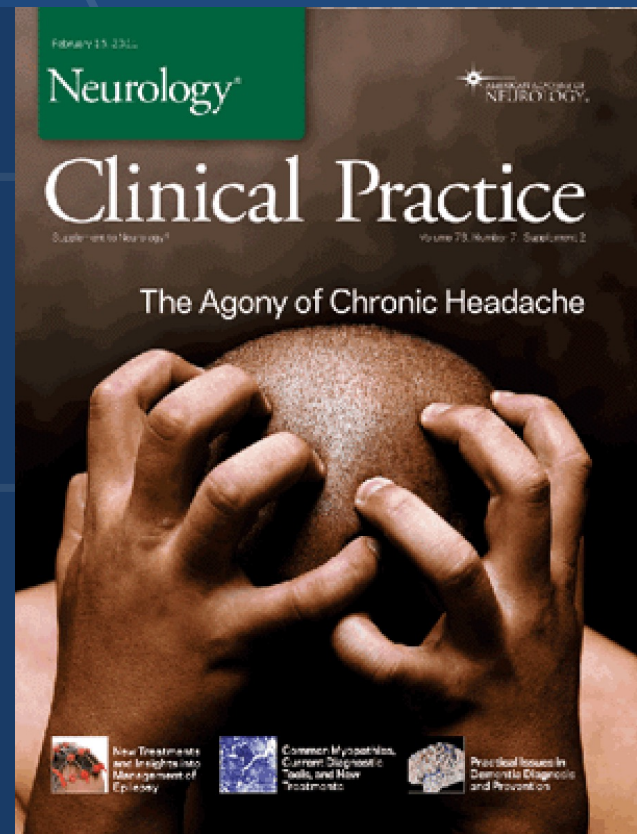
SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

În 60% cazuri preced
diagnosticul de cancer primar.

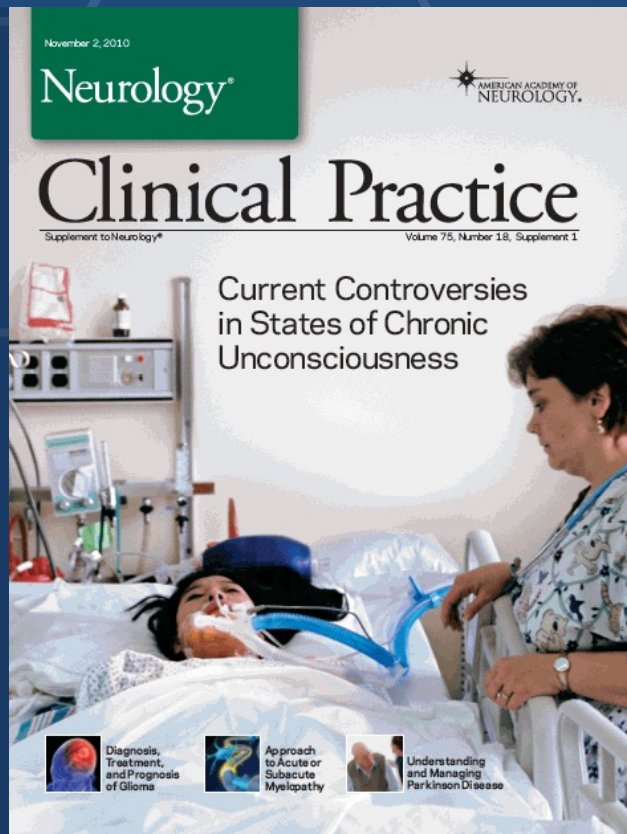


De ce sunt importante sindroamele paraneoplazice?

- pot reprezenta o manifestare precoce a unui cancer, identificarea lor permițând diagnosticul tumorii maligne într-un stadiu incipient și posibilitatea aplicării unui tratament eficient;



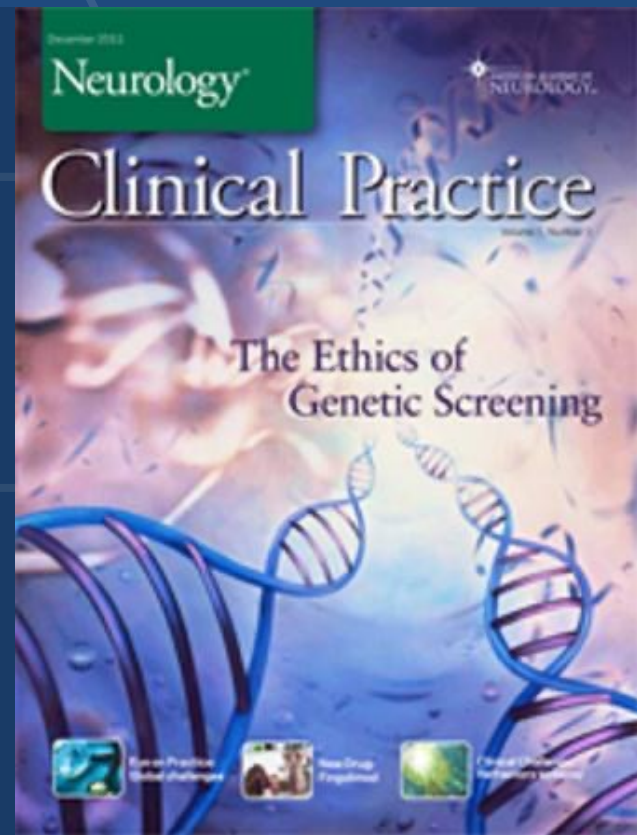
De ce sunt importante sindroamele paraneoplazice?



- pot evolua în paralel cu tumora canceroasă, iar tratamentul eficient al cancerului duce la dispariția simptomelor paraneoplazice;

De ce sunt importante sindroamele paraneoplazice?

- pot fi utilizate ca markeri tumorali pentru a urmări evoluția cancerului sub tratament sau pentru a detecta din timp recidiva tumorii;



SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

SINDROAME EMISFERIALE, DE TRUNCHI CEREBRAL și CEREBEL

Encefalită focală

Encefalită corticală

Encefalită limbică

Encefalită truncală

Disfuncție cerebeloasă

Disfuncție autonomă (vegetativă)

Degenerescenta cerebeloasă paraneoplazică

Opsoclonus-mioclonus

SINDROAME MEDULARE

Mielopatia necrotizantă subacută

Disfuncția neuronului motor

Mielita

Sindromul persoanei rigide („stiff-man”)

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

SINDROAMELE GANGLIONILOR RĂDĂCINILOR MEDULARE POSTERIOARE

Neuronopatia senzitivă paraneoplazică

IMPLICĂRI DE NIVELURI MULTIPLE

Encefalomielita^a, neuronopatia senzitivă, disfuncția autonomă

SINDROAMELE NERVILOR PERIFERICI

Neuropatia senzitivo-motorie periferică subacută și cronică

Vasculita nervoasă și musculară

Neuropatia asociată cu gamopatiile malignizante monoclonale

Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică

Neuropatia autonomă (vegetativă)

^aInclude encefalita corticală, limbică și de trunchi cerebral, disfuncția cerebeloasă, mielita.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

SINDROAMELE JONCTIUNII NEURO-MUSCULARE

Sindromul miastenic Lambert-Eaton

Myasthenia gravis

SINDROAMELE MUSCULARE

Polimiozita/dermatomiozita

Miopatia acută necrotizantă

SINDROAMELE DE AFECTARE A SISTEMULUI VIZUAL

Retinopatia asociată cancerului (CAR)

Retinopatia asociată melanomului (MAR)

Uveita (de obicei în asociere cu encefalomielita)

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

PATOGENIE

MECANISM AUTOIMUN:

există antigenicitate similară a tumorii cu diferite structuri nervoase, răspunsul imun fiind direcționat atât împotriva tumorii cât și a structurilor nervoase.

ANTICORPI PARANEOPLAZICI ANTINEURONALI, SINDROAMELE ASOCIATE ȘI NEOPLAZIILE

ANTICORPUL	SINDROMUL	CANCERUL ASOCIAT
Anti-Hu (ANNA-1)	EMP (inclusiv corticală, limbică, de trunchi cerebral, disfuncția cerebeloasă, mielita), NPS, disfuncția autonomă (vegetativă)	CPCM, alte tumori neuroendocrine
Anti-Yo (PCA-1)	DCP	Cancerul ovarian și alte cancere ginecologice, cancerul de sân
Anti-Ri (ANNA-2)	DCP, encefalita de trunchi cerebral, opsoclonus-mioclonus	Mamar, ginecologic, CPCM
Anti-Tr	DCP	Boala Hodgkin's
Anti-Zic	DCP, encefalomielita	CPCM și alte tumori neuroendocrine
Anti-CV ₂ /CRMP5	EMP, DCP, coreea, neuropatia periferică, uveita	CPCM, timomul, altele

Notă: EMP, encefalomielită paraneoplazică; DCP, degenerescență cerebeloasă paraneoplazică; NPS, neuronopatie paraneoplazică senzitivă; CPCM, cancer pulmonar cu celule mici.

ANTICORPI PARANEOPLAZICI ANTINEURONALI, SINDROAMELE ASOCIATE ȘI NEOPLAZIILE

ANTICORPUL	SINDROMUL	CANCERUL ASOCIAT
Proteinele Anti-Ma ^a	Encefalita limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral (mai rar DCP)	Tumorile testiculare cu celule germinative, cancerul pulmonar, alte tumori solide
Subunitățile Anti-NR1/NR2 ale receptorilor NMDA	Encefalita cu simptome psihiatrice proeminente, accese epileptice, hipoventilație	Teratomul ovarian
Anti-amfifizina	Sindromul persoanei rigide, EMP	Mamar, CPCM
Anti-VGCC ^b	SMLE, DCP	CPCM, limfomul
Anti-AChR ^b	MG	Timomul

^a*Pacienții cu anticorpi Ma2 sunt de obicei bărbați cu cancer testicular. Pacienții cu anticorpi adiționali împotriva proteinelor Ma sunt bărbați sau femei cu tumori solide variate.* ^b*Acești anticorpi pot apărea în asociere sau fără asociere de cancer.*

Notă: EMP, encefalomielită paraneoplazică; DCP, degenerescență cerebeloasă paraneoplazică; NPS, neuronopatie paraneoplazică senzitivă; SMLE, sindromul miastenic Lambert-Eaton; MG, miastenia gravis; VGCC, voltage-gated calcium channel = anti-canale de calciu; AchR, receptor de acetilcolină; CPCM, cancer pulmonar cu celule mici; NMDA, *N*-methyl-D-aspartat.

ANTICORPI PARANEOPLAZICI ANTINEURONALI, SINDROAMELE ASOCIATE ȘI NEOPLAZIILE

ANTICORPUL	SINDROMUL	CANCERUL ASOCIAT
Anti-VGKC ^b	Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică (neuromiotonia), encefalita limbică	Timomul, CPCM, altele
Anti-recoverin	Retinopatia asociată de cancer (CAR)	CPCM și altele
Anti-celule bipolare ale retinei	Retinopatia asociată de melanom (MAR)	Melanomul

^bAcești anticorpi pot apărea în asociere sau fără asociere de cancer.

Notă: VGKC, voltage-gated potassium channel = anti-canale de kaliu; ; CPCM, cancer pulmonar cu celule mici.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

PATOGENIE

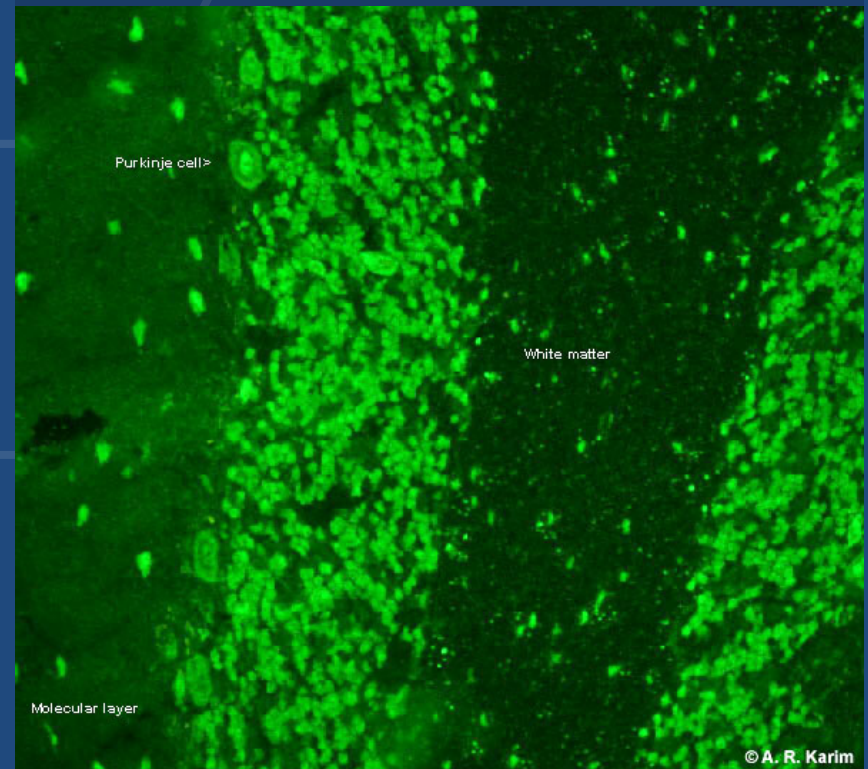
- Hu, Ri, Yo - inițialele primilor pacienți la care s-au descris aceste sindroame
- ANNA - *anti-neuronal-nuclear-antibody*
- APCA - *anti-Purkinje-cell-antibody*
- PCA - *Purkinje-cell-antibody*
- VGCC - *voltage gated calcium channels*
- Anti-CV2/CRMP5 - *against the collapsin response mediator protein (CRMP5)*
- *etc.*

Anticorpi

în sindroame neurologice paraneoplazice

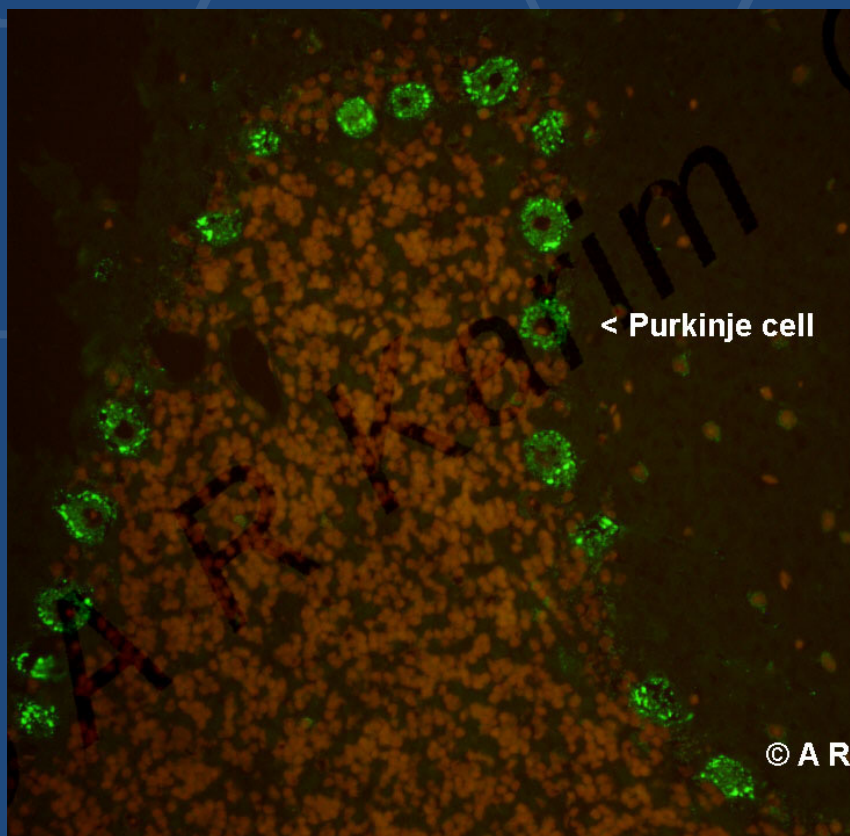
- Sunt anticorpii cei mai frecvent detectați în sindroamele paraneoplazice
- **Sindromul neurologic:** Degenerescenta cerebeloasă, encefalomielita, neuronopatia senzitivă
- **Tumoarea asociată:** Cancerul pulmonar cu celule mici și neuroblastomul

Antocorpi Hu direcționați împotriva neuronilor granulari și Purkinje.



Anticorpi în sindroame neurologice paraneoplazice

Anticorpi Yo (PCA-1)



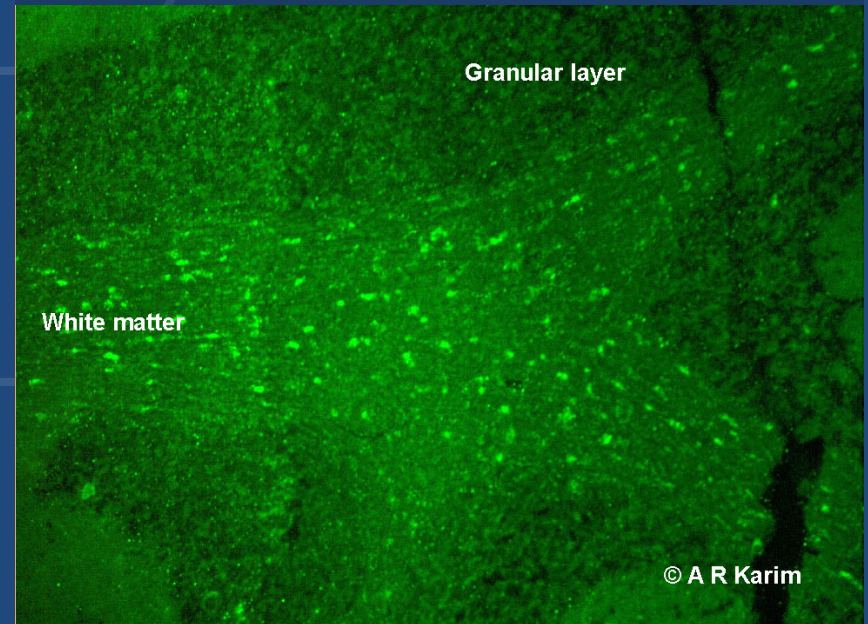
- Anticorpii Yo (numiți și anticorpi anti celule Purkinje tip 1 (PCA-1)) în reacție cu țesut cerebelos de primat cu un inel granular în jurul citoplasmei celulelor Purkinje.

Anticorpi

În sindroame neurologice paraneoplazice

CV2/CRMP5 este o proteină 66 kDa detectată în citoplasma oligodendrocitelor din substanța albă.

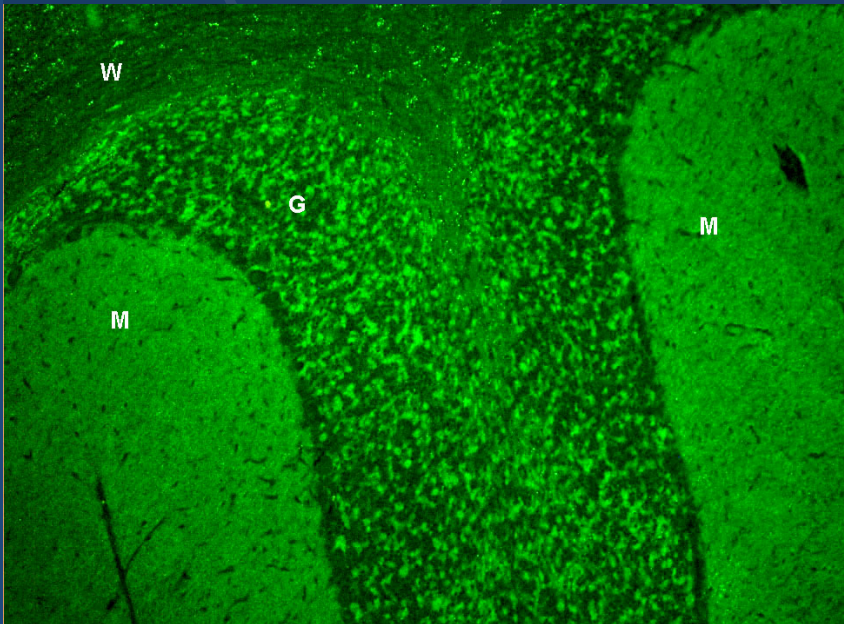
- Inițial acest anticorp a fost numit CV2, actualmente – CRMP5 după proteina sa antigenică (collapsing response mediator protein 5).
- **Sindroamele neurologice:** encefalomielita/neuronopatia senzitivă
- **Tumorile asociate:** Timomul, cancerul pulmonar cu celule mici.



Anticorpi

în sindroame neurologice paraneoplazice

Anticorpi amfifizină



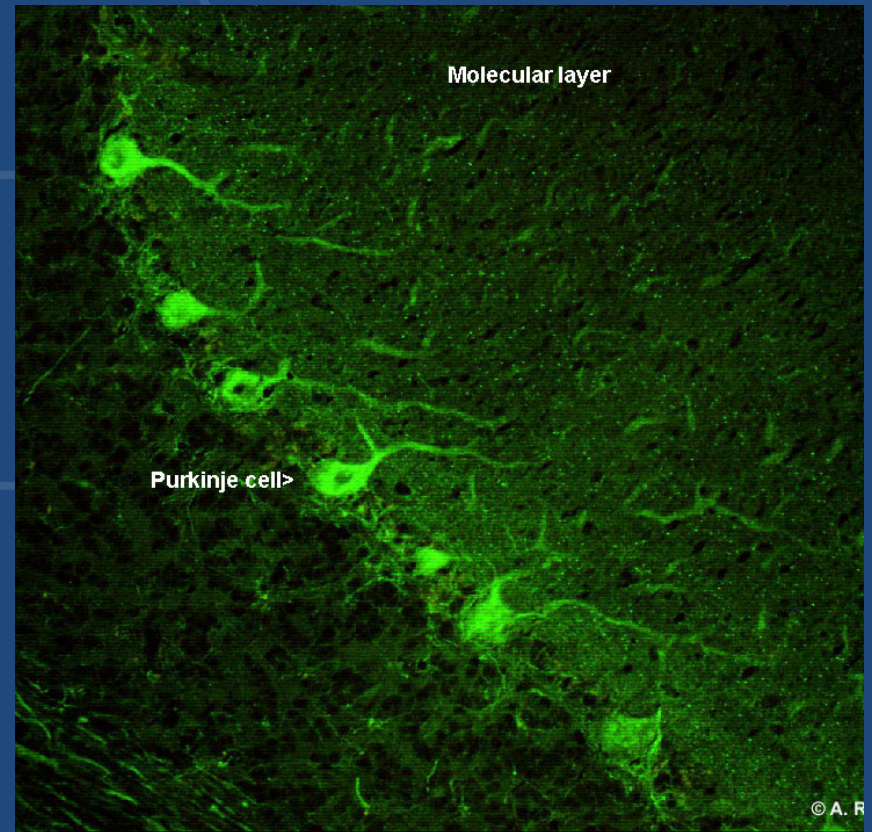
- Amfifizina poate coexista cu Hu, CV2 sau PCA-2.
- **Manifestări clinice:** sindromul persoanei rigide (5%), encefalomielita.
- **Tumorile asociate:** Cancerul pulmonar cu celule mici și cancerul de sân.

Anticorpi

În sindroame neurologice paraneoplazice

Cerebel de primat: **Anti-Tr** IgG colorează citoplasma și dendritele celulelor Purkinje.

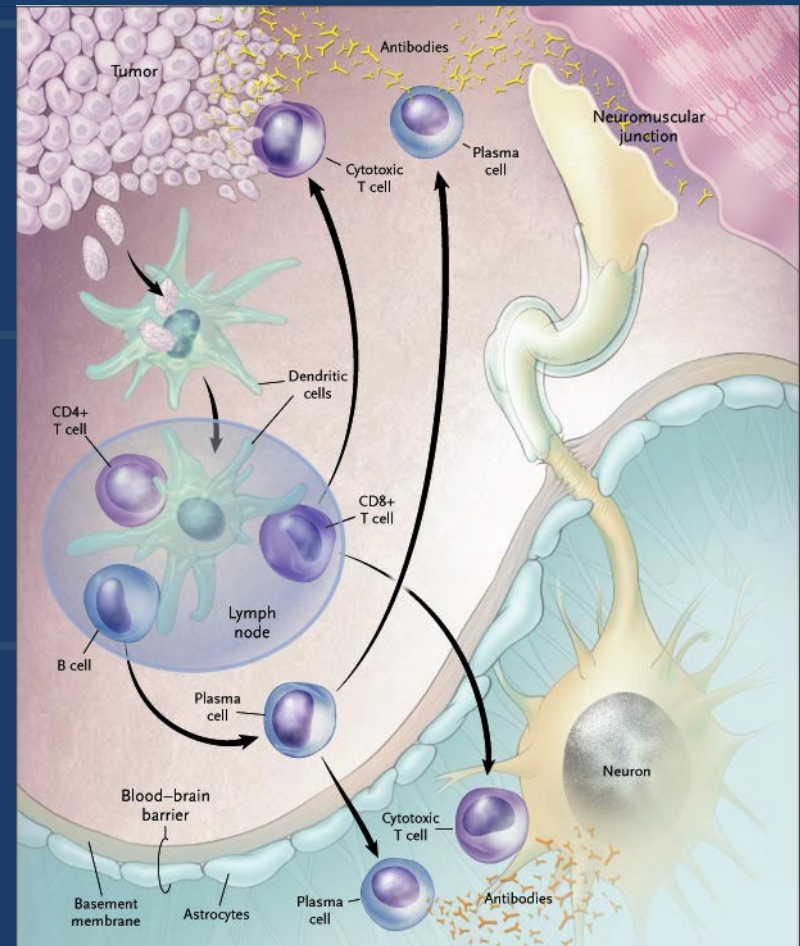
- **Tumoarea asociată:** maladia Hodgkin's. **Sindromul neurologic:** Degenerescenta cerebeloasă.



SINDROAMELE PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS

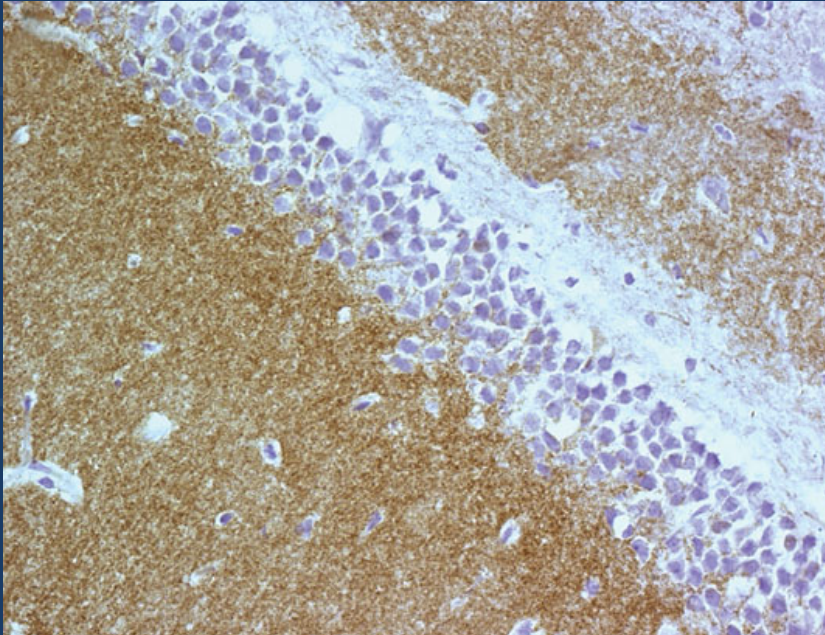
PATOGENIE

În afara agresiiei cu autoanticorpi (imunitatea umorală), sistemul nervos este atacat și de celulele T CD4+ și CD8+ (imunitatea celulară), provocând activizarea microgliei, glioză, și pierdere neuronală de diverse proporții.



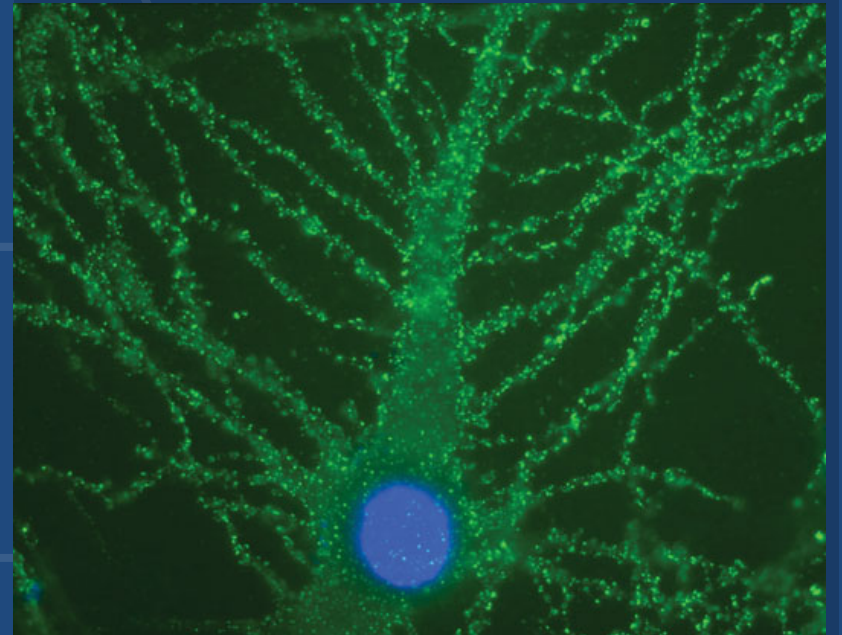
Anticorpi împotriva subunităților NR1/NR2 ale receptorilor NMDA la un pacient cu encefalită paraneoplazică și teratom ovarian

A



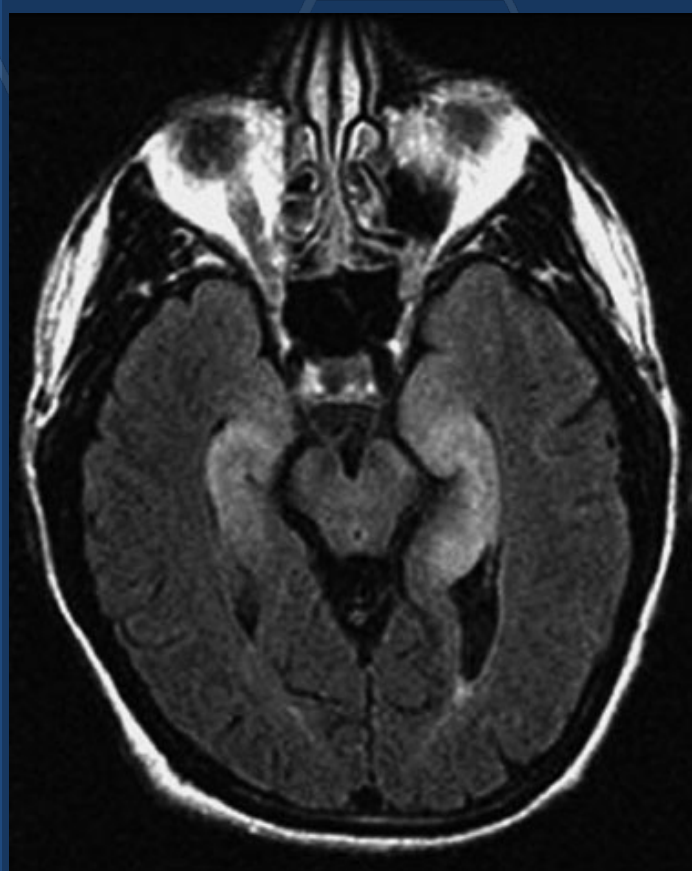
Secțiune de girus dințat al hipocampusului de șobolan marcat imun (colorație brună) cu anticorpi colectați de la pacient. Reactivitatea predomină în stratul molecular, bogat în extremități dendritice.

B



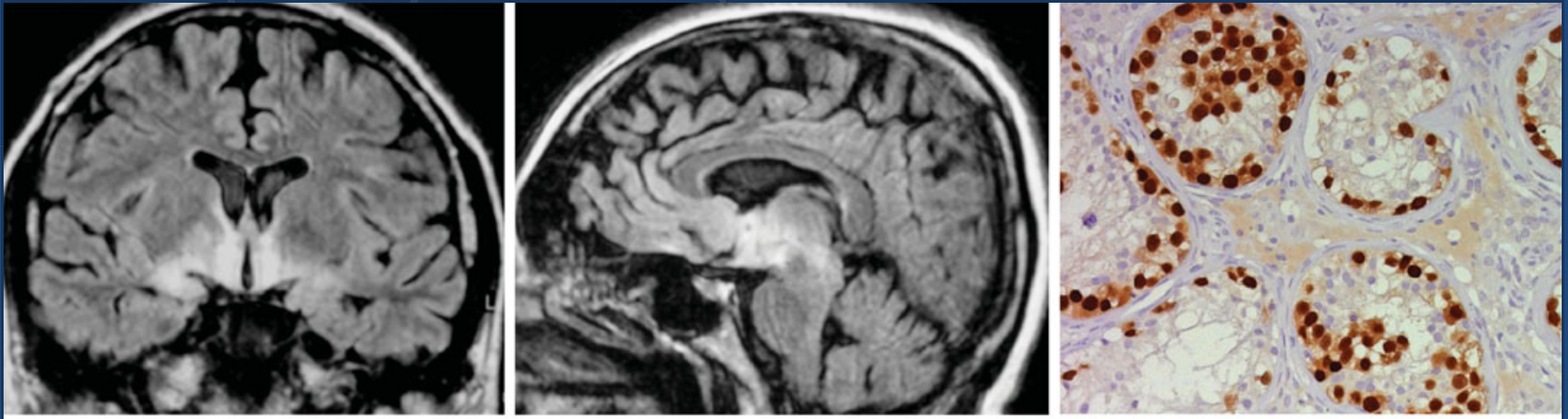
Reacția anticorpilor împotriva neuronilor hipocampusului; culoarea verde intensă marcată imun este datorată concentrației de anticorpi împotriva subunităților NR1/NR2 ale receptorilor NMDA.

**Secvență RMN *FLAIR* (Fluid-attenuated inversion recovery) a
unui pacient cu encefalită limbică și anticorpi împotriva
canelor de potasiu**



Hiperintensitate anormală a porțiunii mediale a lobilor temporali.

RMN cerebral și preparatul morfologic al pacientului cu encefalită asociată cu anti-Ma2 anticorpi



A

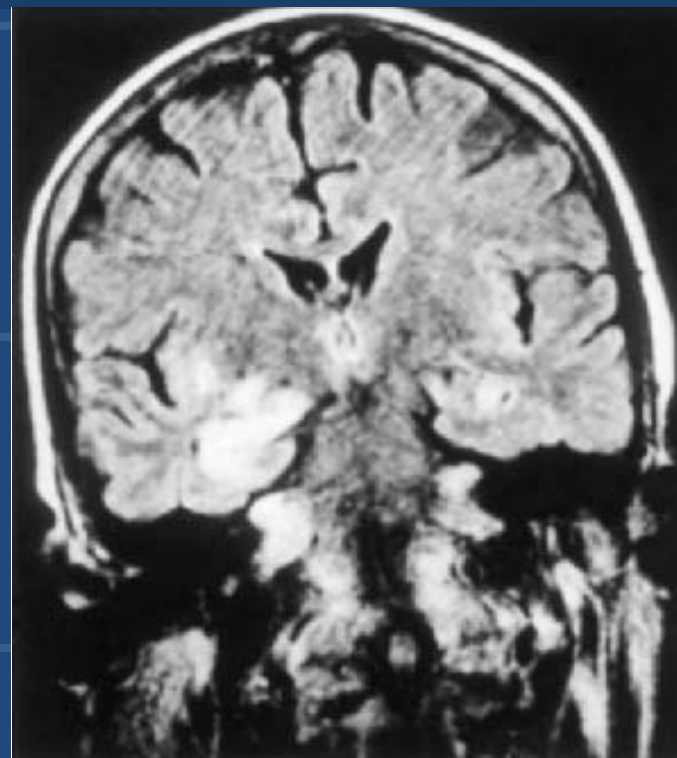
B

C

Secvențele A și B reprezintă secvențe RMN în regim *FLAIR* (fluid-attenuated inversion recovery) care demonstrează hiperintensități anormale în porțiunile mediale ale lobilor temporali, hipotalamus și porțiunea superioară a trunchiului cerebral. **Secvența C** reprezintă o secțiune după orhiectomie incubată cu un marker specific (Oct4) pentru tumori cu celule germinale. Celulele pozitive (colorate în brun) corespund neoplasmului intratubular cu celule germinale.

ENCEFALOMIELITA ȘI ENCEFALITA FOCALĂ PARANEOPLAZICĂ

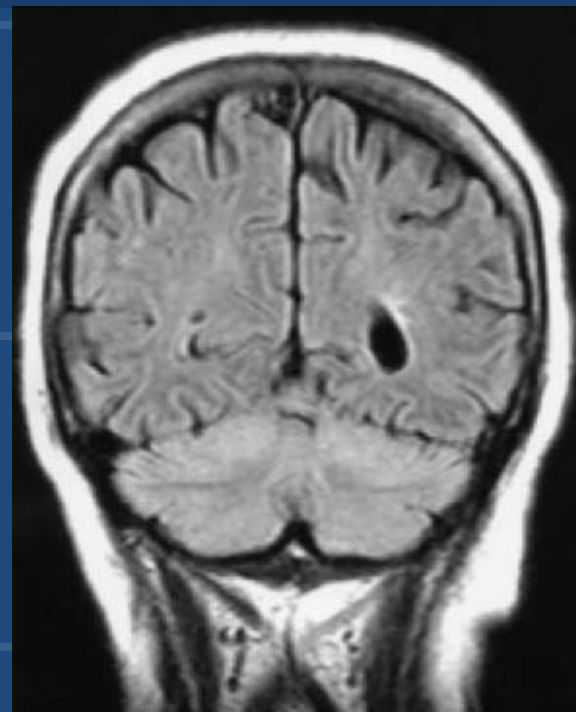
Pacienții respectivi sunt femei de vârstă tânără care manifestă o combinație de simptome psihiatrice, accese epileptice, diskinezii, stupoare și hipoventilație.



Secvență RM coronară FLAIR la o femeie cu „encefalită limbică” paraneoplazică asociată cu cancer pulmonar și o pleiocitoză moderată, dar fără careva autoanticorpi. Sunt implicați hipocampusul și regiunile adiacente. Examenul morfologic al acestor sectoare a relevat o glioză cu infiltrații inflamatorii minime.

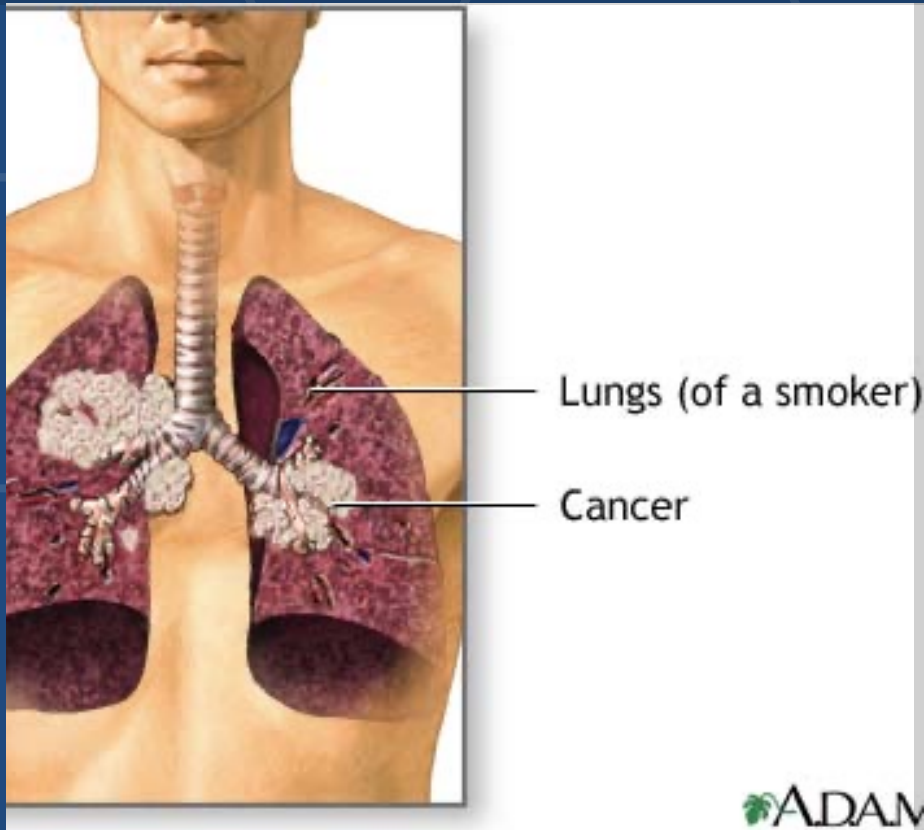
DEGENERESCENTA CEREBELOASĂ PARANEOPLAZICĂ

În stadiile inițiale examenul RMN este normal; mai târziu, se constată o atrofie cerebeloasă.



Degenerescență cerebeloasă parenchimotoasă. Examenul RMN constată o captare subtilă de gadolinium de către cortexul cerebelos.

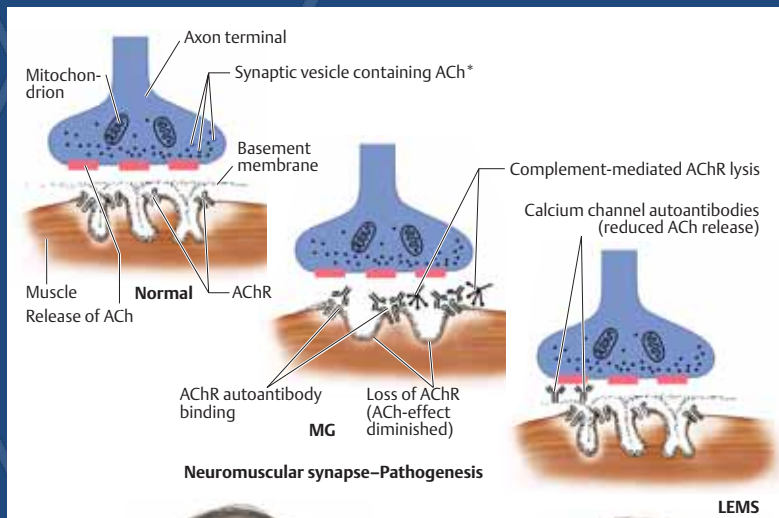
DEGENERESCENTA CEREBELOASĂ PARANEOPLAZICĂ



Neoplazia „responsabilă” este CPCM, cancerul de sân și ovarian, limfomul Hodgkin’s.

SINDROMUL MIASTHENIC LAMBERT-EATON

Este cauzat de autoanticorpi direcționați împotriva tipului P/Q de canale de calciu ai terminațiilor nervoase motorii, care pot fi depistați ~85% din pacienți cu SMLE prin metoda de analiză radioimună.



SINDROMUL MIASTHENIC LAMBERT-EATON

La jumătate dintre pacienții cu LEMS va fi diagnosticat cancerul pulmonar cu celule mici în mai puțin de doi ani.

Amplitude reduction (decrement from 1st to 5th stimulus)

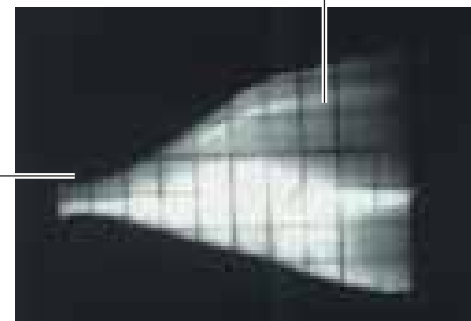


Repeated low-frequency stimulation (3 Hz, trapezius m., MG)

* ACh = acetylcholine

Repetitive nerve stimulation

Increase in amplitude (increment > 3.5 times higher than baseline)



Low starting amplitude

Repeated high-frequency stimulation (20 Hz, abductor digiti quinti m., LEMS)

Criteriile de diagnostic ale sindroamelor neurologice paraneoplazice

Sindrom neurologic paraneoplazic definit

1. Sindrom *clasic* și cancerul care s-a dezvoltat în decurs de 5 ani de la diagnosticarea sindromului neurologic.
2. Sindrom *non-clasic* care s-a rezolvat sau s-a ameliorat după tratamentul cancerului fără imunoterapie concomitentă și imposibilitatea sindromului de a se rezolva prin remisiune spontană.
3. Sindrom *non-clasic* cu anticorpi onconeuronali (bine sau prost cunoscuți) și cancerul care s-a dezvoltat în decurs de 5 ani de la diagnosticarea sindromului neurologic.
4. Sindrom neurologic (*clasic* sau *non-clasic*) cu anticorpi onconeuronali bine cunoscuți (anti-Hu, Yo, CV₂, Ma2 sau amfifizină) și lipsa cancerului.

Sindrom neurologic paraneoplazic posibil

1. Sindrom *clasic*, lipsa anticorpilor onconeuronali, lipsa cancerului dar cu un risc mare de a-l avea.
2. Sindrom neurologic (*clasic* sau *non-clasic*) cu anticorpi onconeuronali parțial cunoscuți și lipsa cancerului.
3. Sindrom *non-clasic*, anticorpi onconeuronali și prezența cancerului în decursul a 2 ani de la stabilirea diagnosticului.

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–1140.

SINDROAMELE NEUROLOGICE PARANEOPLAZICE

CLASICE și *NON-CLASICE*

<i>CLASICE</i>	<i>NON-CLASICE</i>
Sistem nervos central	
Encefalomielita Encefalita limbică Degenerescenta cerebeloasă subacută Opsoclonus-mioclonus	Encefalita truncală Nevrita optică Retinopatia asociată cu cancer Retinopatia asociată cu melanom Sindromul persoanei rigide („stiff-man”) Mielopatia necrotizantă subacută Disfuncția neuronului motor
Sistem nervos periferic	
Neuronopatia senzitivă subacută	Neuropatia senzitivă acută Sindromul Guillain-Barré Nevrita brahială Neuropatia senzitivo-motorie periferică subacută și cronică Neuropatia și paraproteinemia Neuropatia cu vasculită Neuropatia autonomă
Joncțiune neuro-musculară și mușchi	
Sindromul miastenic Lambert – Eaton Dermatomiozita	Myasthenia Gravis Neuromiotonia dobândită Miopatia acută necrotizantă

*Batalia lui
Alexandru*



Albrecht
Altdorfer

1529