

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche nel tumore polmonare

Paraneoplastic neurological syndromes in lung cancer

Riassunto

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche sono un insieme eterogeneo di patologie del sistema nervoso, non secondarie alla presenza di metastasi o all'effetto locale del tumore. Il meccanismo patogenetico è di natura autoimmunitaria anche se non ancora completamente compreso. Nel tumore polmonare il tipo istologico più comunemente coinvolto è il carcinoma polmonare a piccole cellule. Il riscontro nel siero e nel liquor del paziente di autoanticorpi, detti anticorpi onconeurali, può avere un ruolo importante nella diagnosi di queste sindromi paraneoplastiche. La presentazione clinica è eterogenea e può coinvolgere sia il sistema nervoso centrale che periferico, oltre che il sistema nervoso autonomo, determinando differenti sindromi cliniche a seconda della sede neurologica coinvolta.

Summary

Paraneoplastic neurological syndromes are a heterogeneous group of nervous system disorder which are not due to metastases or to the local presence of the cancer. Their pathogenic development is autoimmune, although not yet fully understood. In lung cancer, the most commonly involved histotype is small cell lung carcinoma. The detection of antibodies (onconeural antibodies) in the patient's serum and cerebrospinal fluid may play an important role in the diagnosis of these paraneoplastic syndromes. Clinical presentation is heterogeneous and may involve both central and peripheral nervous system, apart from autonomic nervous system, leading to different clinical syndromes depending on the involved neurological location.

Caso clinico

Una donna di 68 anni, fumatrice (40 pack/years) giunge alla nostra attenzione per dispnea da sforzo associata a tosse secca e stizzosa e febbricola da alcune settimane. L'anamnesi è negativa per patologie di rilievo. All'esame obiettivo del torace si riscontrano ronchi all'emittoce destro parzialmente modificabili con i colpi di tosse, al precordio i toni appaiono validi e ritmici. Si evidenzia inoltre la presenza di una voluminosa linfoadenomegalia sovraclaveare destra. La valutazione funzionale respiratoria è nei limiti di norma. La saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente è 96% e la pressione arteriosa 120/70 mmHg. Gli esami ematici evidenziano leucocitosi neutrofila ($16,1 \times 10^3/\mu\text{l}$), un rialzo della proteina c reattiva (19,29 mg/dl), incremento dell'LDH (697 U/l) e dell'enolasi (60,8 ng/ml). Il controllo radiografico del torace mostra la presenza di opacità ilare destra. Nel sospetto di lesione neoplastica viene eseguita una TAC total body che

conferma la presenza di una massa ilare destra con interessamento linfonodale mediastinico (sottocarenale, paratracheale) e sovraclaveare omolaterale, oltre che una lesione surrenalica sinistra (Figura 1). La biopsia del linfonodo sovraclaveare permette la diagnosi di carcinoma a piccole cellule. La paziente viene trattata mediante polichemioterapia con schema cisplatino (75 mg/mq) + etoposide (100 mg/mq), con risposta parziale dopo III cicli e SD (stable disease) al termine del VI ciclo. A distanza di circa un mese dalla sospensione della polichemioterapia compaiono sintomi neurologici quali: ipostenia e parestesie a carico degli arti, instabilità posturale e disturbi della marcia con tendenza alla lateropulsione destra.

Viene eseguita una visita neurologica che riscontra la presenza di sindrome atassica localizzata per lo più a livello del tronco e di una polineuropatia sensitivo motoria con abolizione dei riflessi osteo-tendinei (ROT) e conservazione dei soli riflessi achilleani che risultavano tuttavia ridotti.



Alessandro Marchioni (foto)
Eleonora Casalini
Riccardo Fantini
Mario Bavieri

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia

Parole chiave

Sindromi paraneoplastiche neurologiche • Autoanticorpi • Anticorpi anti-Hu • Carcinoma polmonare a piccole cellule • Neuropatia sensitivo-motoria

Key words

Paraneoplastic neurological syndromes • Autoantibodies • Anti-Hu antibodies • Small cell lung cancer • Sensory motor neuropathy

Ricevuto il 3-4-2013.

Accettato il 20-9-2013.



Alessandro Marchioni
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Policlinico di Modena
Università di Modena e Reggio Emilia
via del Pozzo, 71
41124 Modena
alessandro.marchioni@unimore.it

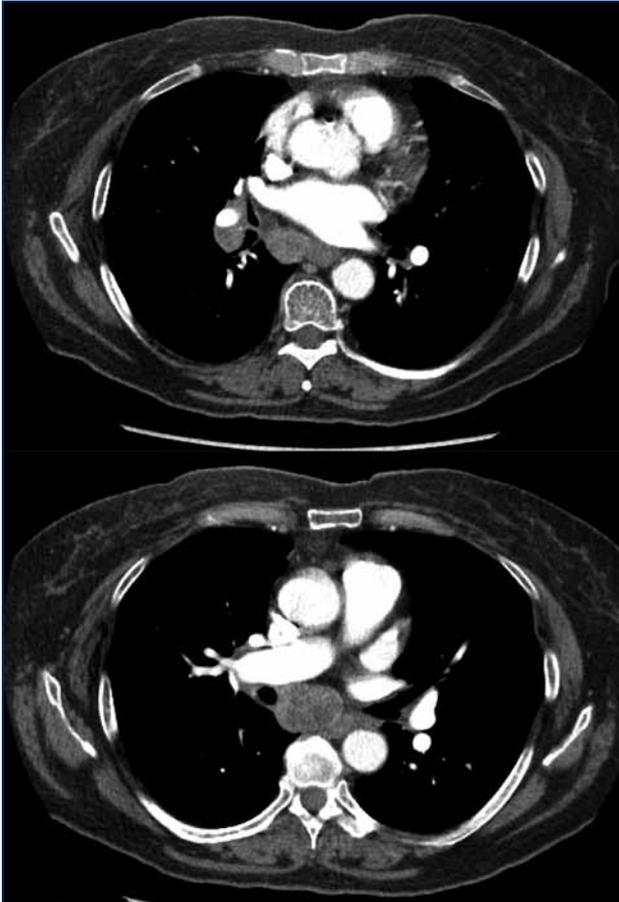


Figura 1. TAC torace: lesione neoplastica ilare destra associata a linfoadenomegalia sottocarenale.

Una successiva elettromiografia confermava la presenza di una polineuropatia sensitivo-motoria mista a carico dei quattro arti. La TC encefalo e la RMN cerebrale e del rachide escludevano la presenza di lesioni primitive o metastatiche così come vasculopatie cerebrali e malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. Gli anticorpi antinucleo (ANA test) sono risultati negativi rendendo improbabile anche la presenza di una connettivopatia.

A circa un mese dalla polichemioterapia compaiono sintomi neurologici quali: ipostenia e parestesie a carico degli arti, instabilità posturale e disturbi della marcia.

Avendo pertanto escluso le cause più comuni correlate ai sintomi neurologici descritti, nel sospetto di sindrome paraneoplastica neurologica si esegue la ricerca degli autoanticorpi onconeurali con riscontro di una positività per gli anticorpi anti Hu (ANNA1). La presenza della sintomatologia neurologica descritta associata a neoplasia polmonare e alla positività per gli anticorpi onconeurali ci ha permesso di formulare la diagnosi di sindrome paraneoplastica neurologica.

Una successiva TC torace di restaging mostra la

progressione della malattia a sede mediastinica. La paziente viene trattata con cicli di IG vena (25 g/die per cinque giorni consecutivi) e inizia un trattamento chemioterapico di II linea con Topotecan (1,5 mg/mq).

Nel sospetto di sindrome paraneoplastica neurologica si esegue la ricerca degli autoanticorpi onconeurali con riscontro di una positività per gli anticorpi anti Hu (ANNA1).

Nonostante il trattamento instaurato, la patologia neurologica progredisce rapidamente a circa un mese dall'esordio, con comparsa di areflessia completa a carico dei quattro arti e a progressiva perdita della capacità deambulatoria, ipostenia di grado 3/5 alla muscolatura intrinseca delle mani e grave ipoestesia statokinestesica distale ai 4 arti, con mancata percezione del movimento di mani e piedi. Compaiono inoltre segni di coinvolgimento del sistema nervoso autonomo quali: dolore e distensione addominale, costipazione, disuria fino all'anuria. Dopo tre cicli di chemioterapia con Topotecan si decide di interrompere il trattamento per riscontro alla TC di restaging di ulteriore progressione della malattia. La paziente è deceduta a distanza di circa 13 mesi dalla diagnosi di carcinoma polmonare a piccole cellule.

Discussione

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche sono un insieme di patologie del sistema nervoso centrale o periferico, non determinate dall'effetto locale del tumore o dalla presenza di metastasi e neppure da cause infettive, metaboliche ed ischemiche. Nonostante siano rare, hanno una notevole rilevanza clinica dal momento che la sintomatologia neurologica può precedere la diagnosi di cancro nel 50-80% dei casi¹.

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche hanno una notevole rilevanza in quanto possono precedere la diagnosi di cancro nel 50-80% dei casi.

I pazienti affetti da tali sindromi potrebbero pertanto rivolgersi in prima battuta allo specialista neurologo non essendoci segni o sintomi sospetti per la natura neoplastica della patologia manifestata. In alcuni casi la diagnosi di cancro viene posta dopo alcuni mesi o addirittura anni dal momento in cui iniziano i sintomi neurologici. L'eziopatogenesi di queste sindromi non è completamente chiarita anche se la frequente associazione con anticorpi specifici diretti verso antigeni espressi sia dal tumore che dal sistema nervoso (anticorpi onconeurali) identificati nel siero e nel fluido cerebrospinale rende verosimile una genesi autoimmunitaria. Nel 1965 Wilkinson e Zeromski identificarono anticorpi che reagivano con i neuroni cerebrali di pazienti affetti da microcitoma del polmone e neuropatia sensoriale².

Tabella I. Sindromi paraneoplastiche associate al carcinoma polmonare. *ANNA: antineuronal nuclear antibody (da Yeung et al., 2011⁵, mod.).

Antigene	Localizzazione cellulare	Sindrome neurologica	Valore diagnostico
• Hu (ANNA1*)	Intracellulare	Encefalite del tronco cerebrale, opsoclonomiocloni, degenerazione cerebellare, neuropatia sensitiva, polineuropatia sensitivo-motoria	Si
• Yo (PCA1)	Intracellulare (cellule del Purkinje)	Degenerazione cerebellare	Si
• Ri (ANNA2*)	Intracellulare	Opsocloni-atassia	Si
• Canali del potassio	Superficie neuronale	Neuromiotonia acquisita	Si
• Canali del calcio tipo P/Q	Giunzione neuromuscolare presinaptica	Encefalite limbica	Si
• CV2 (CRMP5)	Intracellulare	Lambert-Eaton	Si
• Amphiphysin	Intracellulare	Encefalomielite, corea, degenerazione cerebellare, uveite, retinopatia	Si
		Stiff-person syndrome, encefalomielite, neuropatia sensoriale, mielopatia e mioclono	Si

L'ipotesi che i neuroni potessero essere il bersaglio di un attacco autoimmune in corso di patologia tumorale venne successivamente rafforzata nella metà degli anni ottanta, quando alcuni ricercatori iniziarono a descrivere gli anticorpi anti Hu e Yo e la loro associazione con le sindromi neurologiche paraneoplastiche^{3,4}. Nel corso degli anni successivi sono stati identificati numerosi anticorpi a rilevanza clinica nella diagnosi di queste sindromi; la Tabella I riassume le sindromi paraneoplastiche neurologiche associate al tumore del polmone e gli antigeni bersaglio degli autoanticorpi.

L'istotipo responsabile nella quasi totalità dei casi è il microcitoma e l'anticorpo onconeurale di gran lunga prevalente è l'anti Hu.

Per quanto riguarda la patologia tumorale del polmone, l'istotipo responsabile nella quasi totalità dei casi è il microcitoma e l'anticorpo onconeurale di gran lunga prevalente è l'anti Hu (l'acronimo deriva dalle prime due lettere del nome di uno dei primi pazienti identificati con questa patologia)⁵. Le proteine Hu (HuR, HuB, HuC, HuD) fanno parte di una famiglia di proteine intracellulari leganti l'RNA che hanno un ruolo essenziale nella maturazione e funzione dell'RNA stesso, sono implicate nello sviluppo del sistema nervoso, nella plasticità neuronale e nei processi della memoria⁶. Il gruppo di proteine Hu presenta omologia con la proteina ELAV (*embryonic lethal abnormal vision*) della *Drosophila* e pertanto vengono anche chiamate famiglia ELAV. HuD e HuC sono espresse unicamente nei neuroni, HuB ha espressione nelle cellule neurali e nelle gonadi, mentre HuR viene espresso in maniera ubiquitaria. Le cellule di microcitoma possono esprimere una delle proteine Hu (prevalentemente HuD) scatenando una risposta immune con la produzione di anticorpi onconeurali specifici. Il motivo per il quale il sistema immunitario non riconosca come self degli antigeni normalmente presenti nel sistema nervoso centrale non è completamente chiaro, ma è probabile che HuD essendo presente unicamente in cellule protette dalla

barriera emato-liquorale sia in grado di eludere la risposta immune fino a quando non avvenga un'espressione ectopica nel tumore. Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule si rilevano anticorpi anti-Hu nel 20% dei casi anche se non tutti sviluppano una sindrome neurologica. La loro sensibilità e specificità nella diagnosi di sindrome paraneoplastica neurologica è rispettivamente dell'82% e del 99%⁷. Nonostante siano di aiuto nella diagnosi, questi autoanticorpi non sembrano avere ruolo patogeno. I tentativi in modello animale di riprodurre la patologia neurologica mediante immunizzazione attiva o somministrazione di autoanticorpi specifici non hanno avuto successo. Topi immunizzati con HuD ricombinante sviluppano una risposta umorale con elevati titoli di anticorpi anti-Hu senza la comparsa di patologia neurologica⁸. Il ruolo decisivo ai fini dell'insorgenza della patologia neurologica paraneoplastica è probabilmente svolto dall'immunità cellulo-mediata, come suggeriscono alcuni studi sperimentali. Nei pazienti con degenerazione cerebellare paraneoplastica secondaria a neoplasie ginecologiche, con espressione ectopica di proteina Yo (CDR2), sono state identificate cellule CD8+ in grado di determinare lisi delle cellule target che esprimono l'antigene Yo^{9,10}. I pazienti affetti da carcinoma a piccole cellule con sindrome anti-Hu possono sviluppare una risposta cellulo-mediata di due tipi: 1) cellule T CD8+ HuD specifiche con risposta tipica, produzione di IFN-gamma con azione citotossica, 2) cellule T CD8+ HuD specifiche con risposta atipica con produzione di IL-13 e altre citochine TH2, con scarsa attività citolitica¹¹. Il ruolo di questo secondo tipo di cellule CD8+ non è ancora chiaro, ma potrebbe essere un modo di eludere la sorveglianza immunologica da parte del tumore attraverso la produzione di IL4, citochina che può favorire lo sviluppo di questa risposta CD8+ atipica. Questa diversa risposta immunologica può giustificare anche l'eterogeneità dell'andamento clinico nella popolazione di pazienti affetti da sindrome anti-Hu. Uno studio più recente ha indagato la presenza di fattori di rischio genetico allo sviluppo di sindrome paraneoplastica Hu riscontrando un'associazione con HLA-DQ2 e

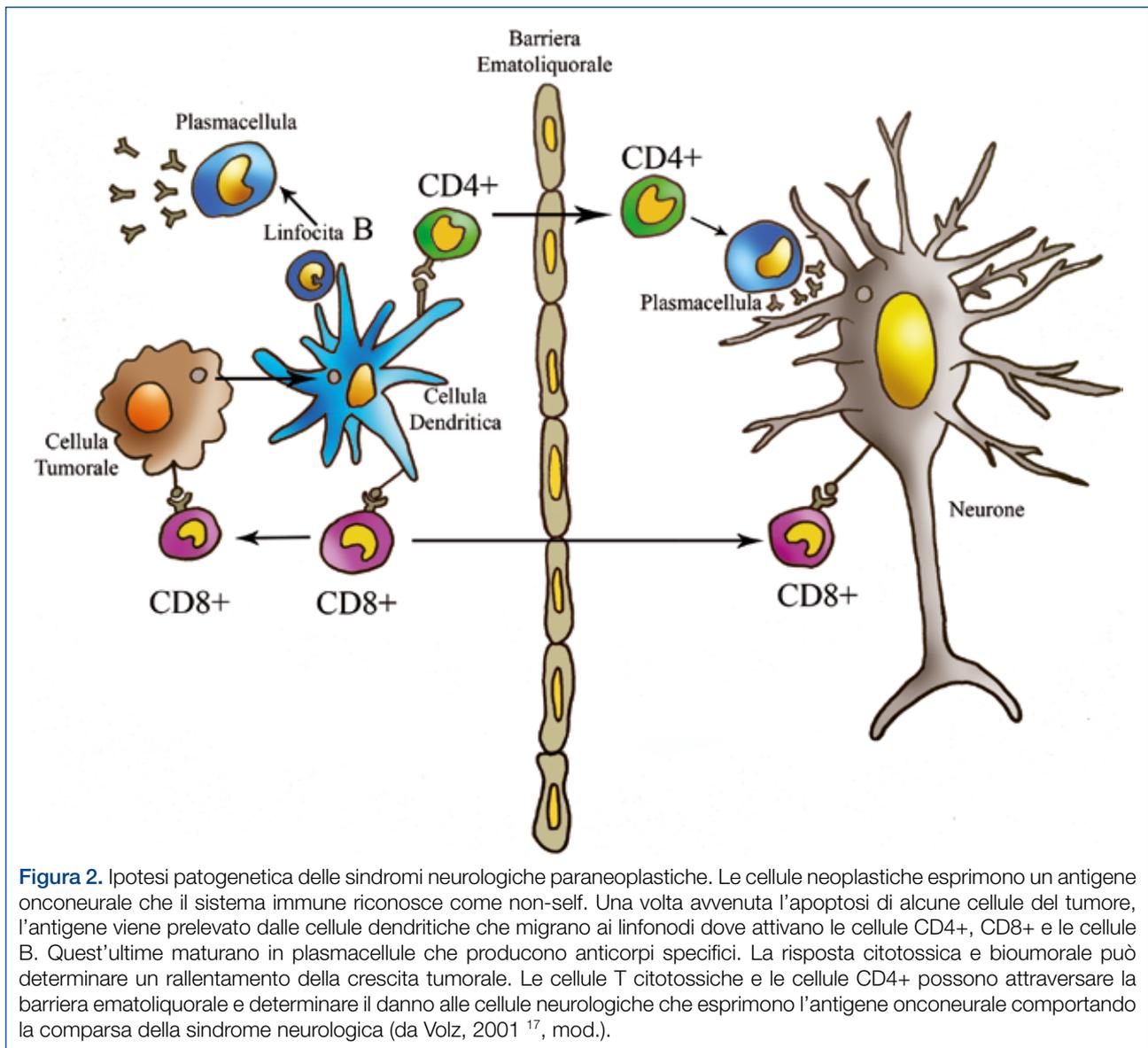


Figura 2. Ipotesi patogenetica delle sindromi neurologiche paraneoplastiche. Le cellule neoplastiche esprimono un antigene onconeurale che il sistema immunitario riconosce come non-self. Una volta avvenuta l'apoptosi di alcune cellule del tumore, l'antigene viene prelevato dalle cellule dendritiche che migrano ai linfonodi dove attivano le cellule CD4+, CD8+ e le cellule B. Quest'ultime maturano in plasmacellule che producono anticorpi specifici. La risposta citotossica e bioumorale può determinare un rallentamento della crescita tumorale. Le cellule T citotossiche e le cellule CD4+ possono attraversare la barriera ematoliquorale e determinare il danno alle cellule neurologiche che esprimono l'antigene onconeurale comportando la comparsa della sindrome neurologica (da Volz, 2001¹⁷, mod.).

HLA-DR3. Questo dato indica il possibile ruolo anche delle cellule CD4+ nella patogenesi di questa sindrome¹². La Figura 2 riassume l'ipotesi patogenetica alla base dei disordini paraneoplastici del sistema nervoso centrale. La risposta autoimmune se da una parte può determinare la sindrome neurologica, dall'altra talvolta permette un migliore controllo della patologia neoplastica. I pazienti affetti da sindrome anti-Hu tipicamente hanno carcinomi a piccole cellule che spesso vengono diagnosticati come malattia limitata rispetto ai pazienti che non presentano una sindrome neurologica paraneoplastica¹³. Inoltre, alcuni case report hanno descritto la remissione spontanea di lesioni polmonari neoplastiche in corso di encefalomielite secondaria a sindrome anti-Hu¹⁴. Per quanto riguarda i criteri diagnostici, un panel internazionale di esperti ha proposto i criteri per stabilire come "definitiva" o "possibile" la sindrome paraneoplastica neurologica¹⁵.

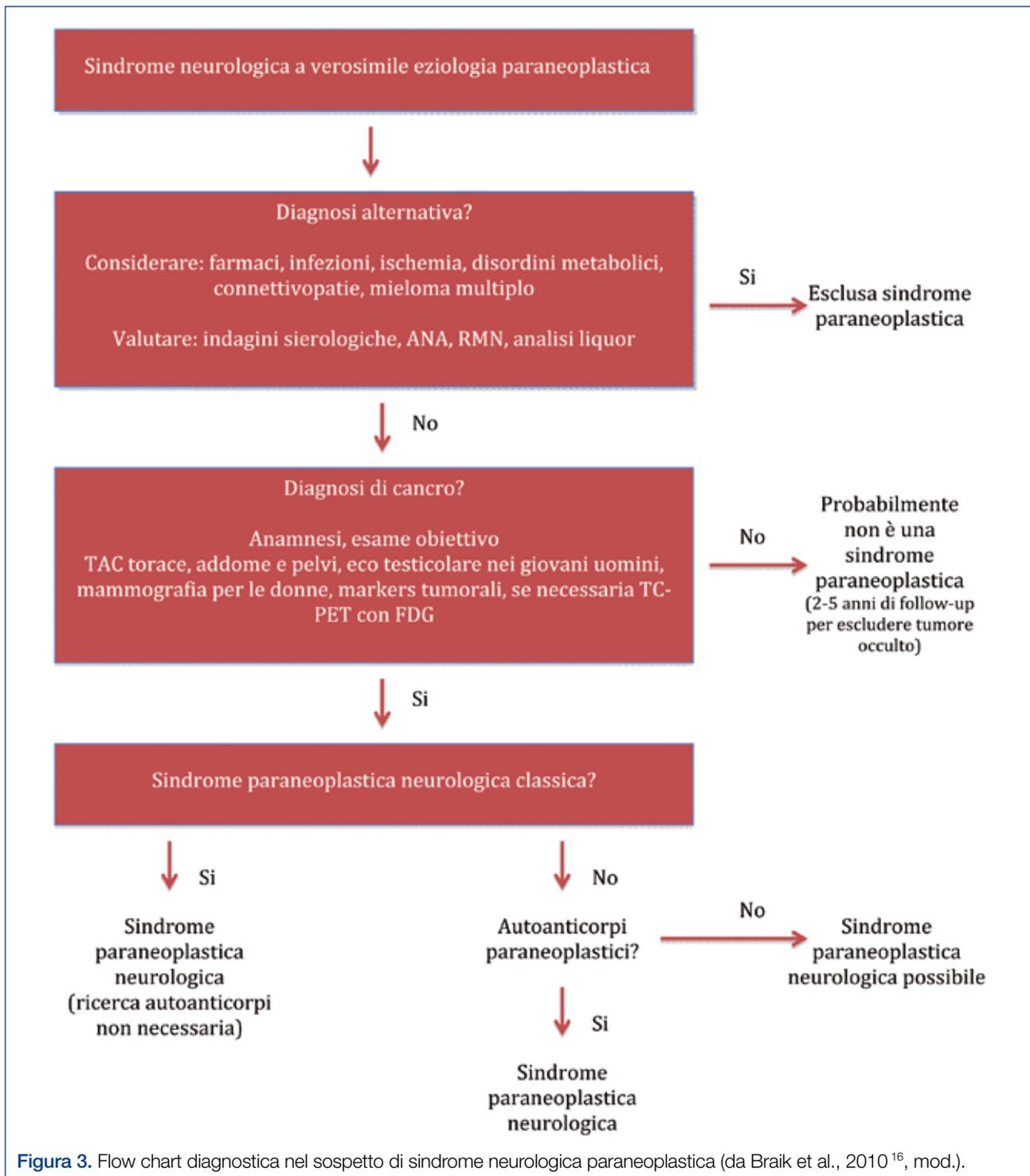
Una diagnosi "definitiva" si basa sulla presenza di una sindrome classica associata al riscontro di neoplasia che si sviluppa entro 5 anni dalla comparsa di sintomi

neurologici. In questo caso non è necessaria la presenza di autoanticorpi per porre la diagnosi. Nel caso il paziente presenti una sindrome neurologica non classica la diagnosi "definitiva" può essere posta solo una volta confermata la presenza di cancro e di autoanticorpi¹⁶.

La Figura 3 mostra la flow chart diagnostica delle sindromi paraneoplastiche neurologiche, mentre la tabella II elenca le sindromi neurologiche classiche e non classiche.

La clinica è piuttosto eterogenea dal momento che può essere interessata qualsiasi area del sistema nervoso sia centrale che periferico.

La clinica è piuttosto eterogenea dal momento che può essere interessata qualsiasi area del sistema nervoso sia centrale che periferico. Le sindromi classiche sono quelle che hanno una più frequente associazione con la patologia neoplastica. Di seguito risumeremo



le caratteristiche delle forme principali. *Encefalite limbica*: ha inizio subacuto con confusione mentale e riduzione della memoria a breve termine; possono essere presenti crisi epilettiche e sintomi psichiatrici quali alterazione della personalità, allucinazioni e depressione¹⁷. Tra i pazienti affetti da questa sindrome il 50% è affetto da microcitoma, la metà dei quali presenta anticorpi anti Hu. *Degenerazione cerebellare*: secondaria all'estensiva perdita delle cellule di Purkinje cerebellari con comparsa subacuta di sindrome atassica. La RMN può essere normale nelle fasi iniziali della malattia, mentre evidenzia atrofia cerebellare in stadio avanzato¹⁸. *Neuropatia sen-*

sitiva: è la forma più comune. Deriva dal danno dei neuroni sensoriali della radice dei gangli dorsali. Inizia con dolore e parestesie a distribuzione asimmetrica a carico prevalentemente all'estremità degli arti, tronco e volto che evolve verso una perdita propriocettiva completa e talvolta si associa ad atassia sensoriale. *Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton*: è un disordine autoimmune della giunzione neuromuscolare che si presenta con astenia prossimale degli arti inferiori spesso associata a sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo. In quasi tutti i pazienti sono presenti anticorpi anti VGCC. Si accompagna sia a neoplasie che a patologie autoimmu-

Tabella II. Sindromi paraneoplastiche neurologiche classiche e non classiche. Il termine classica si riferisce alla frequente associazione con patologia neoplastica (da Braik et al., 2010¹⁶, mod.).

Sindromi classiche
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalomielite • Encefalite limbica • Degenerazione cerebellare subacuta • Opsoclonio-mioclonio • Neuropatia sensitiva subacuta • Lambert-Eaton (sindrome miastenica)
Sindromi non classiche
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalite del tronco cerebrale • Neurite ottica • Retinopatia associata al cancro • Retinopatia associata a melanoma • Stiff person syndrome • Mielopatia necrotizzante • Malattia del motoneurone • Neuropatia sensitivo-motoria acuta • Sindrome di Guillain-Barré • Neurite brachiale • Neuropatia sensitivo-motoria cronica/subacuta • Neuropatia e paraproteinemia • Neuropatia con vasculite

ni. I canali ionici VGCC (voltage-gated calcium channels) tipo P/Q (canali P espressi nelle cellule del Purkinje cerebellari, canali Q situati sulle cellule granulari del cervelletto) si trovano nel versante presinaptico della terminazione nervosa e hanno il compito di permettere l'entrata del calcio a livello intracellulare, operazione necessaria per il rilascio di acetilcolina alla giunzione neuro-muscolare. Gli anticorpi anti VGCC agiscono determinando il cross-linking e la down-regulation dei canali ionici riducendo quindi l'influsso di calcio e il rilascio di acetilcolina.

Nel caso che abbiamo descritto il quadro clinico prevalente è quello di una polineuropatia sensitivo-motoria, che fa parte delle forme non classiche, associata a degenerazione cerebellare. La diagnosi di sindrome paraneoplastica è stata confermata dal riscontro di anticorpi anti Hu. Nonostante la neuropatia sensitiva sia considerata la forma clinica più frequentemente associata alla sindrome anti Hu, studi elettrofisiologici hanno evidenziato come l'interessamento dei motoneuroni sia comune e la polineuropatia sensitivo-motoria costituisca un quadro clinico non di raro riscontro^{19,20}. Un'altra caratteristica peculiare del caso descritto è la comparsa dei sintomi neurologici in una paziente con la diagnosi di microcitoma già stabilita e sottoposta a polichemioterapia. Questo dato contrasta con quanto riportato in letteratura, dove spesso la sintomatologia neurologica precede di mesi e a volte di anni la diagnosi di cancro.

In conclusione, riteniamo sia necessario per lo pneumologo che quotidianamente tratta pazienti oncologici, conoscere questi complessi quadri clinici che devono entrare in diagnosi differenziale con altre cause più comuni di disfunzione neurologica.

Bibliografia

- 1 Braik T, Arthur TE, Telfer M, et al. *Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review.* Am J Med Sci 2010;340:301-8.
- 2 Wilkinson PC, Zeromski J. *Immunofluorescent detection of antibodies against neurones in sensory carcinomatous neuropathy.* Brain 1965;88:529-83.
- 3 Greenlee JE, Brashear HR. *Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma.* Ann Neurol 1983;14:609-13.
- 4 Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. *Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer.* Neurology 1985;35:538-43.
- 5 Yeung SCJ, Habra MA, Thosani SN. *Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes.* Curr Opin Pulm Med 2011;17:260-8.
- 6 Hinman MN, Lou H. *Diverse molecular functions of Hu proteins.* Cell Mol Life Sci 2008;65:3168-81.
- 7 Senties-Madrid H, Vega-Boada F. *Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies.* Isr Med Assoc J 2001;3:94-103.
- 8 Sillevius Smitt PA, Manley GT, Posner JB. *Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice.* Neurology 1995;45:1873-8.
- 9 Albert ML, Austin LM, Darnell RB. *Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration.* Ann Neurol 2000;47:9-17.
- 10 Albert ML, Darnell JC, Bender A, et al. *Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration.* Nat Med 1988;4:1321-4.
- 11 Roberts WK, Deluca IJ, Thomas A, et al. *Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu Syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells.* J Clin Invest 2009;119:2042-51.
- 12 De Graaf MT, De Beukelaar JW, Haasnoot GW, et al. *HLA-DQ2+ individuals are susceptible to Hu-Ab associated paraneoplastic neurological syndromes.* J Neuroimmunol 2010;226:147-9.
- 13 Darnell RB, Posner JB. *Paraneoplastic syndromes involving the nervous system.* N Engl J Med 2003;349:1543-54.
- 14 Byrne T, Mason WP, Posner JB, et al. *Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:276-8.
- 15 Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-40.
- 16 Braik T, Evans AT, Telfer M, et al. *Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review.* Am J Med Sci 2010;340:301-8.
- 17 Voltz R. *Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy.* Lancet Neurol 2001;1:294-305.
- 18 Honnorat J, Antoine JC. *Paraneoplastic neurological syndromes.* Orph j Rare Dis 2007;2:22.
- 19 Koike H, Tanaka F, Sobue G. *Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations.* Curr Opin Neurol 2011;24:504-10.
- 20 Oh SJ, Gurtekin Y, Dropcho EJ, et al. *Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study.* Clin Neurophysiol 2005;116:28-34.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.