

Sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche sono quelle manifestazioni cliniche che si verificano a distanza dal sito primario di un tumore e dalle sue metastasi.

Circa il 30-50% dei pazienti oncologici ha sindromi paraneoplastiche di varia gravità.

I meccanismi principali all'origine di esse comprendono:

1. sintesi e liberazione di fattori che direttamente o indirettamente causano i sintomi.
2. deplezione di fattori normali la cui mancanza porta alla sindrome paraneoplastica.
3. risposta dell'ospite

Le sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche possono essere:

- di ordine generale: febbre, proteine di fase acuta. etc.**
- di ordine specifico: ematologico, endocrinologico, neurologico, reumatologico, dermatologico, gastroenterologico, renale...**

Le sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche più frequenti sono:

1. febbre
2. anemia
3. trombofilia
4. ipocalcemia
5. ipercalcemia
6. sindromi di tipo endocrino
7. sindromi di tipo neurologico-muscolare

Sindromi paraneoplastiche generalizzate

Febbre

La febbre è dovuta per lo più a liberazione di fattori quali TNF α , IL-1, IL-6 ma anche ad infezioni sconosciute oppure note.

Ad esempio:

-L'adenocarcinoma del rene si accompagna a febbre nel 50% dei casi.

- I linfomi (H. e non H.) e l'epatocarcinoma si associano a febbre nel 40-50 % dei casi.

N.B. La febbre quando non è di tipo settico risponde ai F.A.N.s. e/o agli steroidi.



Cachessia: definizione

Stato morboso caratterizzato da manifestazioni di astenia generale, grave deperimento organico, debolezza fisica e psichica (anoressia mentale).

Si possono differenziare due tipi di cachessia:

- ▶ Esogena
- ▶ Endogena

Cachessia

Patogenesi della cachessia neoplastica

- ▶ Digiuno per: anoressia, astenia, alterazioni dell'apparato digerente
- ▶ Alterazioni del metabolismo: energetico, glicidico, lipidico, proteico, idroelettrolitico, vitaminico
- ▶ Malassorbimento: tumori dell'apparato digerente, tumori non gastroenterici, iatrogeno
- ▶ Maldigestione
- ▶ Patologia d'organo

Alterazioni del metabolismo glicidico

- ▶ Ridotta tolleranza al glucosio
- ▶ Aumentata glicemia a digiuno
- ▶ Aumentata produzione di glucosio a livello epatico
- ▶ Ridotta capacità dei tessuti periferici ad utilizzare glucosio
- ▶ Ridotta risposta all'insulina

Alterazioni del metabolismo lipidico

- ▶ Deplezione lipidica sproporzionata rispetto alla perdita proteica
- ▶ Diminuzione dei grassi totali dell'organismo
- ▶ Aumento della lipolisi
- ▶ Diminuzione della lipogenesi
- ▶ Iperlipidemia
- ▶ Aumento del turnover degli acidi grassi liberi e del glicerolo
- ▶ Diminuzione della concentrazione sierica della lipasi lipoproteica

Alterazioni del metabolismo proteico

- ▶ Aumentato catabolismo proteico muscolare
- ▶ Ridotta sintesi proteica muscolare
- ▶ Aumentata sintesi proteica epatica
- ▶ Riduzione amminoacidi plasmatici totali
- ▶ Aumento turnover proteico totale

Alterazioni del metabolismo idroelettrolitico

Alterazioni elettrolitiche non specifiche sono presenti i caso di:

- ▶ Vomito
- ▶ Fistole enteriche
- ▶ Sindromi da alterata secrezione di ACTH
- ▶ Massiva necrosi tumorale

Mediatori della cachessia neoplastica

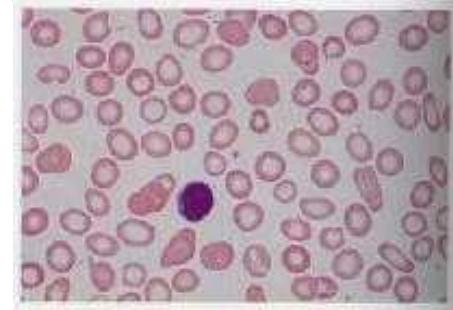
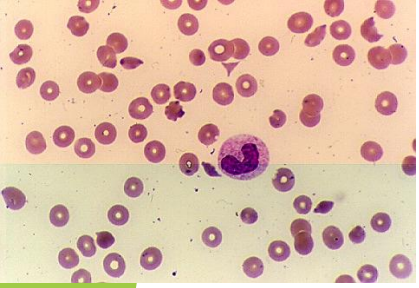
- ▶ TNF- α
- ▶ IL-1
- ▶ IL-6
- ▶ IFN- γ
- ▶ LMF (Fattore mobilizzante i lipidi)
- ▶ PMF (Fattore mobilizzante le proteine)
- ▶ PIF (Fattore inducente la proteolisi)

Effetti dei mediatori della cachessia neoplastica

- ▶ Riducono l'appetito
- ▶ Stimolano il metabolismo basale
- ▶ Stimolano la mobilizzazione di grassi e di proteine dai depositi
- ▶ Riducono l'attività della lipasi lipoproteica adipocitaria
- ▶ Facilitano il rilascio di amminoacidi dal muscolo
- ▶ Stimolano l'attività di trasporto intraepatico di amminoacidi

Sindromi paraneoplastiche ematologiche e coagulative

Anemia



L'anemia è molto frequente in termini di prevalenza. E' in genere di tipo normocitico, normocromico come nelle malattie croniche. Il ferro sierico risulta diminuito o invariato mentre la ferritinemia risulta aumentata o invariata.

Gli agenti più implicati sono il TNFa, IL-1, il TGF.

Anemia emolitica

L'anemia emolitica autoimmune può essere mediata da due tipi di anticorpi:

a) anticorpi “caldi” (IgG), osservati soprattutto in caso di linfomi a cellule B e leucemie. In questo caso l'emolisi è extravascolare, cioè consiste nella fagocitosi a livello della milza;

b) anticorpi “freddi”, responsabili di emolisi intravascolare. Questi anticorpi sono IgM che attaccano la membrana eritrocitaria.

Le manifestazioni cliniche sono correlate all'occlusione dei piccoli vasi: cianosi a orecchie, punta del naso, dita delle mani e dei piedi.

Eritrocitosi

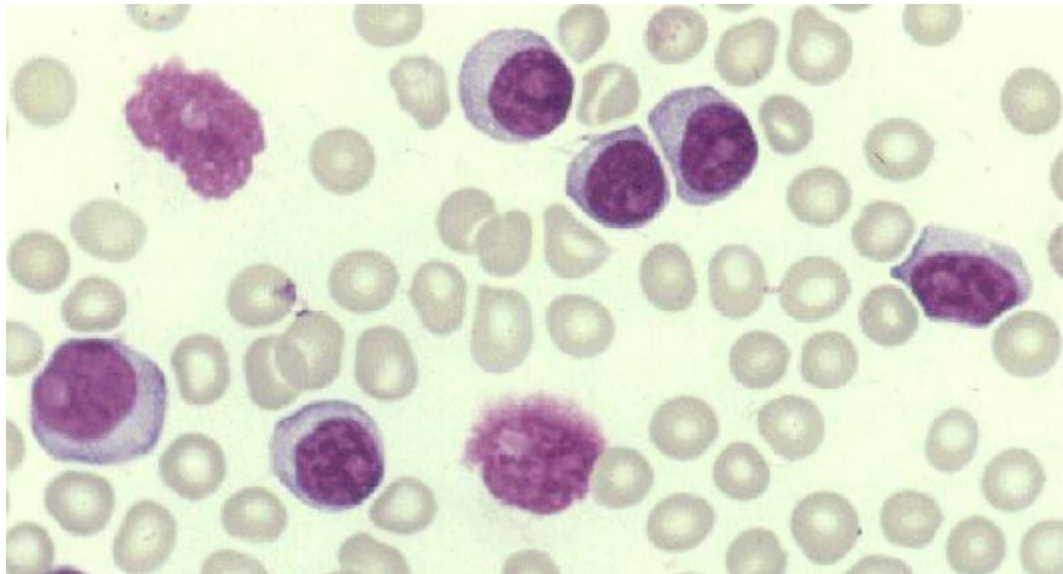
A volte invece alcuni tumori causano eritrocitosi (policitemia) da momento che sintetizzano eritropoietina che è normalmente secreta dai reni. Infatti, i tumori che più frequentemente la sintetizzano sono i carcinomi renali (50%).

La policitemia secondaria viene osservata anche in corso di emangioblastomi cerebellari (20%), adenomi e cisti renali (15%), e nel carcinoma epatocellulare (15%).



Reazione leucemoide

La granulocitosi neutrofila associata ai tumori è dovuta alla produzione da parte delle cellule tumorali di G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), IL-3 (interleuchina 3), e altri fattori di crescita.



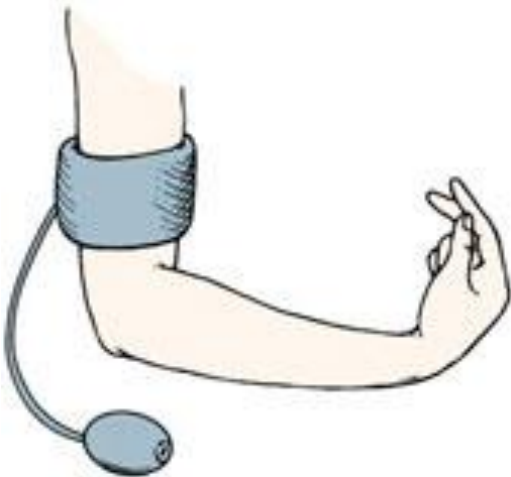
Coagulopatie

Una CID (coagulazione intravascolare disseminata) può complicare il decorso di una neoplasia metastatica, ed è più frequente nei pazienti con leucemia promielocitica acuta e tumori alla prostata.

Fenomeni trombo-embolici

La tromboembolia (migrante) (segno di Trousseau) è caratterizzata, oltre che dalla comparsa in soggetti “non a rischio” e dall’interessamento di distretti non usuali, dalla resistenza ai dicumarolici.

Tale sindrome è particolarmente frequente nella neoplasia pancreatica e in tutti gli adenocarcinomi.



Sindromi paraneoplastiche ormonali

SINDROMI PARANEOPLASTICHE DOVUTE AD ORMONI

Molti tipi di cellule tumorali sono in grado di produrre ormoni. Possono essere sostanze non funzionanti oppure dei precursori con solo in piccola parte l'attività biologica della forma matura dell'ormone.

La produzione di ormoni specifici da parte delle cellule tumorali può essere spiegata dagli eventi di sviluppo e differenziazione che si verificano durante l'embriogenesi.

Il microcitoma polmonare -un tumore che spesso produce degli ormoni (ACTH, ADH, calcitonina, e altri)- prende origine dalle cellule neuroendocrine del sistema APUD (“Amine Precursor Uptake and Decarboxylation”).

Ipercalcemia

L'ipercalcemia è un problema frequente nei pazienti con cancro

Può essere causata da ormoni (vit. D), citochine (IL-6, TGF α e β , TNF α), ma nella maggior parte dei casi l'ipercalcemia paraneoplastica è dovuta alla produzione di PTH-RP (da “**PTH-related peptide**”), una molecola omologa al paratormone (PTH) che induce ipercalcemia aumentando il riassorbimento osseo e diminuendo l'escrezione renale di calcio.

Il PTH-RP che viene prodotto anche da molti tessuti normali (osso, cute, stomaco, cervello, placenta...), con livelli plasmatici non rilevabili. Per questo motivo si ritiene che il PTH-RP non sia un ormone, ma una **citochina**, cioè una molecola che espleta delle funzioni fisiologiche paracrine o autocrine a livello dei tessuti dove viene prodotta.

Ipocalcemia

L'ipocalcemia è una sindrome molto più frequente dell'ipercalcemia, spesso è asintomatica. Il carcinoma midollare della tiroide ad es. può secernere **calcitonina**, un ormone normalmente sintetizzato dalle cellule C della tiroide e che induce ipocalcemia inibendo il riassorbimento osseo e aumentando l'escrezione renale del calcio.

Sintomi:

-Tetania

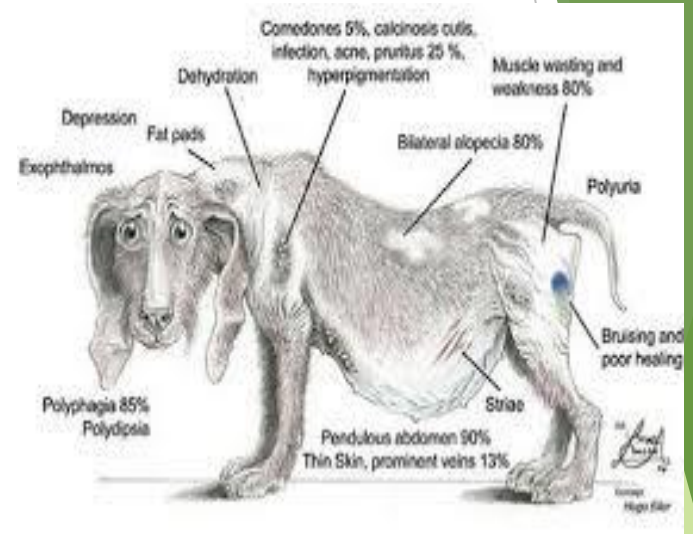
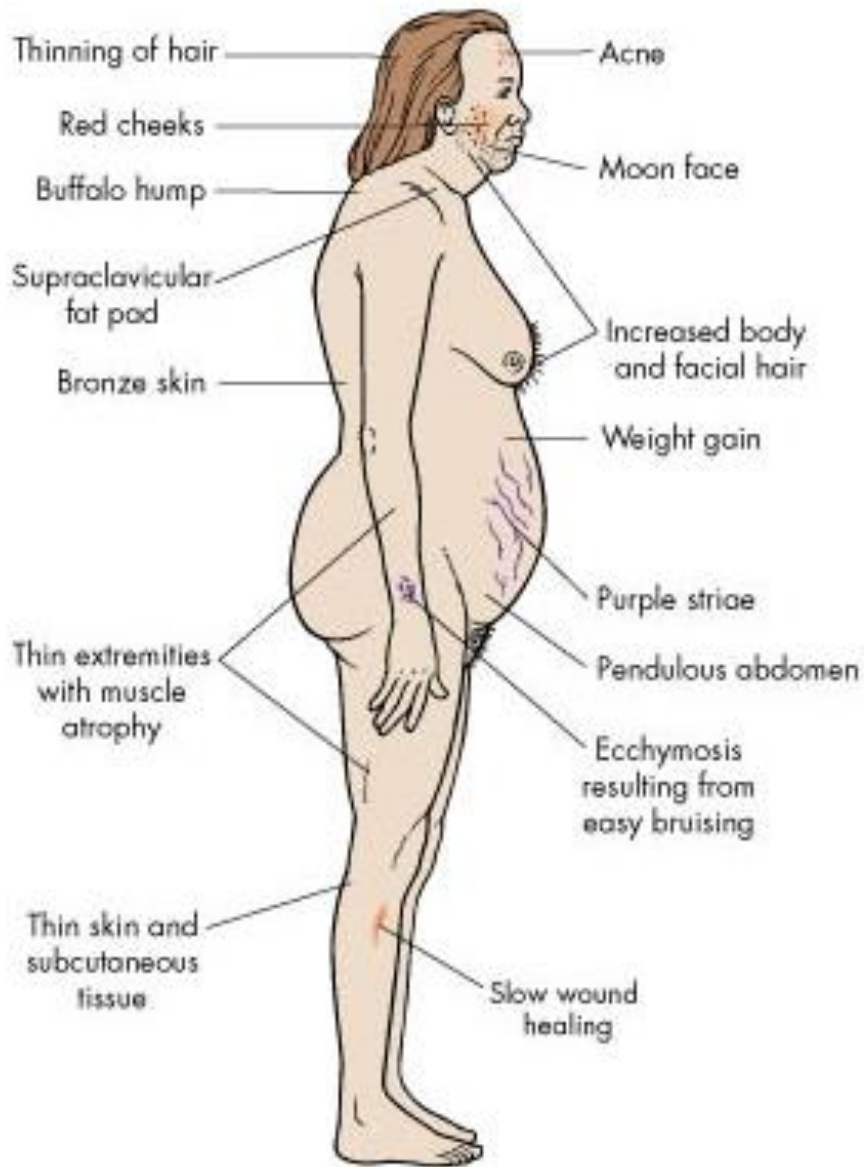
-- iper-riflessività

S. di Cushing

La sindrome di Cushing paraneoplastica è causata dalla secrezione di ormone adrenocorticotropo (**ACTH**); in casi assai rari le cellule tumorali secernono il CRF (“**corticotropin-releasing factor**”) anzichè l’ACTH.

Le manifestazioni cliniche sono: *astenia, perdita di peso, ipertensione arteriosa, iperpigmentazione cutanea, iperglicemia, ipopotassiemia.*

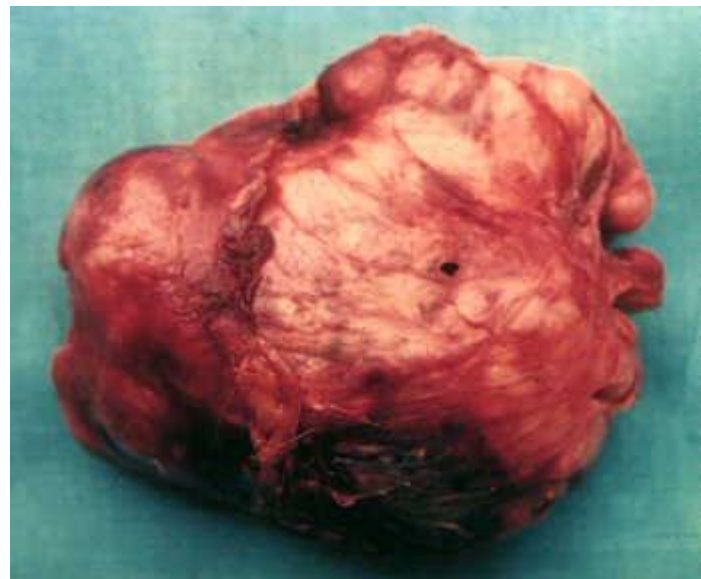
S. di Cushing



Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Miastenia gravis

La miastenia gravis paraneoplastica si sviluppa nel 40% dei pazienti con timoma e frequentemente nel cancro del polmone. Essa è dovuta alla presenza di autoanticorpi diretti contro i recettori postsinaptici dell'acetilcolina, con conseguente blocco della trasmissione neuromuscolare.



Encefalopatia paraneoplastica

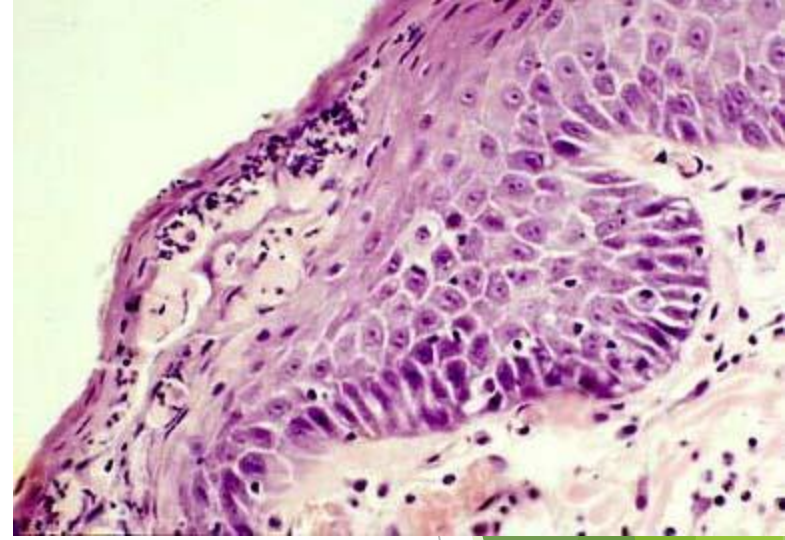
Questa sindrome, che si verifica soprattutto con i microcitomi polmonari e i tumori della mammella, è caratterizzata da demenza e mielopatia. Essa è dovuta a particolari anticorpi chiamati **ANNA** (da “Anti - Neuronal Nuclear Autoantibodies”, tipo 1 e tipo 2), a causa del fatto che reagiscono con un gruppo di proteine contenute nei nuclei dei neuroni.



Sindromi paraneoplastiche a localizzazione cutanea

Pemfigo

Le lesioni bollose cutanee che si osservano nel pemfigo paraneoplastico sono dovute all'azione di autoanticorpi diretti contro la desmoplakina I, una proteina contenuta nei desmosomi (= strutture di giunzione intercellulare) delle cellule epiteliali. Quindi, la comparsa delle bolle è la conseguenza della perdita della normali adesioni intercellulari a livello dell'epidermide.



Altre sindromi cutanee

L'*acantosis nigricans* consiste in una iperpigmentazione vellutata, di colore marrone scuro o nero, a livello di ascelle, aree sottomammarie e pieghe inguinali. Si associa a tumori addominali, specialmente al carcinoma gastrico.

La *malattia di Bowen* è un carcinoma squamocellulare intraepiteliale (in situ). Appare come una placca eczematosa di colore rosso-scuro. Diversi tipi di tumori si associano alla malattia di Bowen.



Altre sindromi cutanee

La *malattia di Paget* è una placca eritematosa, assomigliante ad un eczema, che si sviluppa nelle areole mammarie, nella vulva e in altre aree cutanee.

La malattia di Paget mammaria è quasi sempre associata ad un carcinoma duttale della mammella, mentre la malattia di Paget extramammaria si associa ad un tumore viscerale o degli organi genitali in circa il 50% dei casi.



Altre sindromi cutanee

L'ittiosi è associata ai linfomi di Hodgkin, e si manifesta con placche cutanee a scaglie, simili a scaglie di pesce.

