

# Les complications neurologiques

# Introduction

- Les complications neurologiques liées au cancer sont nombreuses et variées.
- Elles peuvent donner des signes neurologiques localisés ou un tableau diffus appelé souvent encéphalopathie avec un syndrome confusionnel.

**Stéphane Legriel**  
**Hélène Marijon**  
**Michael Darmon**  
**Virginie Lemiale**  
**Jean-Pierre Bedos**  
**Benoît Schlemmer**  
**Elie Azoulay**

## **Central neurological complications in critically ill patients with malignancies**

**Table 2** Patient characteristics and univariate predictors of hospital mortality

| No. (%) or median (interquartile range)                                 | All patients<br>( <i>n</i> = 100) | Survivors<br>( <i>n</i> = 55) | Nonsurvivors<br>( <i>n</i> = 45) | OR   | 95% CI     | <i>P</i> value |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------|------------|----------------|
| Reason for neurological admission (one or more)                         |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Coma  | 56 (56%)                          | 27 (49%)                      | 29 (64%)                         | 1.88 | 0.83–4.21  | 0.12           |
| Status epilepticus  | 36 (36%)                          | 17 (31%)                      | 19 (43%)                         | 1.69 | 0.74–3.88  | 0.21           |
| Focal sign at presentation  | 35 (35%)                          | 15 (27%)                      | 20 (44%)                         | 2.13 | 0.92–4.92  | 0.07           |
| Encephalopathy  | 31 (31%)                          | 17 (31%)                      | 14 (31%)                         | 1.01 | 0.43–2.36  | 0.98           |
| Seizure without status epilepticus                                      | 12 (12%)                          | 11 (20%)                      | 1 (2%)                           | 0.09 | 0.01–0.74  | <b>0.02</b>    |
| Meningeal symptoms  | 7 (7%)                            | 3 (5%)                        | 4 (9%)                           | 1.69 | 0.36–7.98  | 0.51           |
| Investigations in the ICU   |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Abnormal lumbar puncture ( <i>n</i> = 46)                               | 17 (37%)                          | 6 (11%)                       | 11 (24%)                         | 2.64 | 0.89–7.83  | 0.08           |
| Time from neurological impairment onset to etiological diagnosis (days) | 1 (0–4)                           | 0 (0–2)                       | 1 (0–5)                          | 1.01 | 0.98–1.03  | 0.17           |
| Cause of neurological manifestations (one or more)                      |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Direct CNS involvement  |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Malignant brain infiltration  | 21 (21%)                          | 10 (18%)                      | 11 (24%)                         | 1.45 | 0.55–3.82  | 0.44           |
| Metastases  | 12 (12%)                          | 5 (9%)                        | 7 (16%)                          | 1.84 | 0.54–6.25  | 0.33           |
| Indirect CNS involvement  |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Central nervous system injury   | 56 (56%)                          | 26 (47%)                      | 30 (67%)                         | 2.23 | 0.98–5.04  | 0.05           |
| Drug-related <sup>a</sup>   | 28 (28%)                          | 20 (36%)                      | 8 (18%)                          | 0.37 | 0.15–0.97  | <b>0.04</b>    |
| Vascular <sup>b</sup>   | 20 (20%)                          | 9 (16%)                       | 11 (24%)                         | 1.65 | 0.62–4.43  | 0.32           |
| Metabolic <sup>c</sup>  | 17 (17%)                          | 10 (18%)                      | 7 (16%)                          | 0.83 | 0.28–2.38  | 0.73           |
| Central nervous system infection <sup>d</sup>                           | 9 (9%)                            | 3 (6%)                        | 6 (13%)                          | 2.61 | 0.61–11.12 | 0.19           |
| Undetermined  | 13 (13%)                          | 7 (13%)                       | 6 (13%)                          | 1.05 | 0.33–3.39  | 0.92           |
| Treatments in the ICU   |                                   |                               |                                  |      |            |                |
| Mechanical ventilation  | 60 (60%)                          | 26 (47%)                      | 34 (76%)                         | 3.33 | 1.40–7.90  | <b>0.006</b>   |
| Duration of mechanical ventilation (days)                               | 4 (2–9)                           | 3 (2–5)                       | 6 (3–12)                         | 1.24 | 1.06–1.45  | <b>0.008</b>   |
| Vasoactive agents   | 15 (15%)                          | 3 (5%)                        | 12 (27%)                         | 6.30 | 1.65–24.03 | <b>0.007</b>   |
| Anticancer chemotherapy   | 15 (15%)                          | 7 (13%)                       | 8 (18%)                          | 1.48 | 0.49–4.46  | 0.48           |

**Table 3** Multivariate analysis: independent predictors of hospital mortality

|   | Odds ratio        | 95% CI     | <i>P</i> value |
|---|-------------------|------------|----------------|
| Poor performance status (3 or 4)  | 2.94              | 1.01–8.55  | <b>0.047</b>   |
| Remission of the malignancy   | 0.20              | 0.04–0.88  | <b>0.033</b>   |
| Glasgow Coma Scale score at ICU admission                               | 0.81 <sup>a</sup> | 0.70–0.95  | <b>0.009</b>   |
| Focal sign at presentation  | 3.52              | 1.14–10.88 | <b>0.029</b>   |
| Abnormal CSF  | 5.49              | 1.09–27.66 | <b>0.038</b>   |
| Need for vasoactive drugs   | 6.47              | 1.32–31.66 | <b>0.021</b>   |
| Time from neurological impairment onset to etiological diagnosis (days) | 1.02 <sup>b</sup> | 0.99–1.05  | 0.144          |

# Méningite carcinomateuse

La méningite carcinomateuse est de diagnostic difficile et nécessite une prise en charge thérapeutique rapide afin d'éviter des séquelles neurologiques irréversibles

# Présentations cliniques évocatrices

- signes méningés : exceptionnel !
- signes d'atteinte diffuse et non systématisée du système nerveux périphérique (racines rachidiennes et nerfs périphériques)
- encéphalopathie, troubles de la conscience, troubles neuropsychiatriques
- syndrome de la queue de cheval
- douleurs (céphalées, douleurs radiculaires)

## Symptômes et signes cliniques présents lors du diagnostic de méningite carcinomateuse

| Atteinte du SNC            | Signes                         | %       | Symptômes                         | %       |
|----------------------------|--------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| <b>Cérébral</b>            | - Troubles neuropsychologiques | 27 à 62 | - Céphalées                       | 51 à 66 |
|                            | - Épilepsie, syncope           | 11 à 18 | - Troubles neuropsychologiques    | 26 à 33 |
|                            | - Œdème papillaire             | 11      | - Troubles de la marche           | 27      |
|                            | - Diabète insipide             | 4       | - Nausées, vomissements           | 22 à 34 |
|                            | - Hémiparésie                  | 2       | - Troubles de la coordination     | 20      |
|                            | - Atteinte cérébelleuse        | 15      | - Troubles de la conscience       | 4       |
|                            |                                |         | - Sensations vertigineuses        | 4       |
| <b>Nerfs crâniens</b>      | III, IV, VI                    | 5 à 36  | - Diplopie                        | 20 à 36 |
|                            | II                             | 6 à 19  | - Baisse d'acuité visuelle        | 9 à 10  |
|                            | V                              | 6 à 10  | - Paralyse faciale                | 10      |
|                            | VII                            | 10 à 30 | - Baisse d'acuité auditive        | 10 à 14 |
|                            | VIII                           | 7 à 18  | - Hypoagueusie                    | 4       |
|                            | IX / X                         | 2 à 6   | - Dysphonie, dysphagie            | 2 à 7   |
|                            | XII                            | 5 à 10  | - Vertiges                        | 2       |
| <b>Atteinte médullaire</b> | - Raideur de la nuque          | 9 à 13  | - Déficit moteur                  | 34 à 46 |
|                            | - Faiblesse                    | 73      | - Paresthésies                    | 33 à 42 |
|                            | - Troubles de la sensibilité   | 32      | - Radiculalgies                   | 26 à 37 |
|                            | - Attitudes antalgiques        | 15      | - Douleurs cervicales             | 31 à 37 |
|                            | - Troubles sphinctériens anaux | 5 à 14  | - Troubles sphinctériens vésicaux | 16 à 18 |

(selon Groves, 2008. Réf. 9) **SNC** : système nerveux central.

## **TABLE 2.** Differential Diagnoses

---

Infectious meningitis

Chemical meningitis/arachnoiditis (secondary to intrathecal chemotherapy)

Multiple brain metastases

Paraneoplastic syndrome

    Limbic encephalitis

    Encephalomyelitis

    Paraneoplastic cerebellar degeneration

Intracranial hypotension (secondary to lumbar puncture)

Toxic metabolic encephalopathy

Metabolic or chemotherapy-induced neuropathy

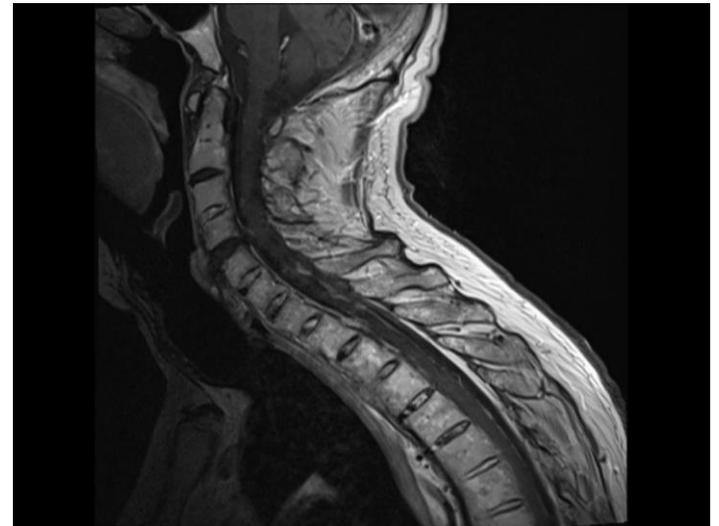
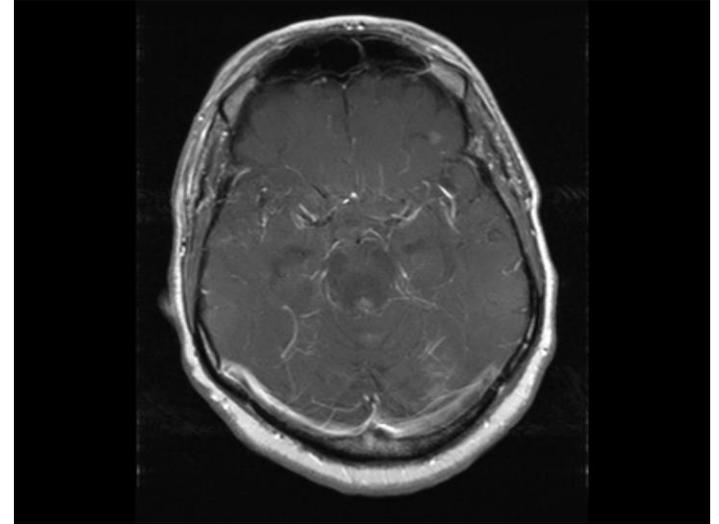
Steroid myopathy

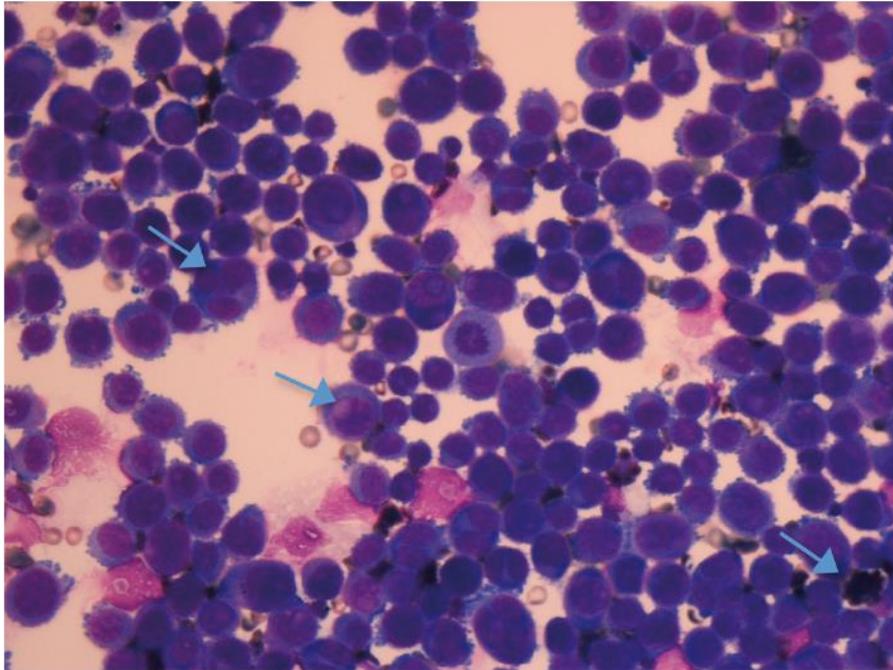
Cord compression

---

# Diagnostic

- examen du LCR (ponction lombaire) :
  - ↑ protéines
  - ↓ glucose (rapport glycorachie/glycémie < 0,5 : faire glycémie concomitante!)
  - présence de cellules néoplasiques
- RMN névraxe (localisation selon symptômes):  
infiltration méningée

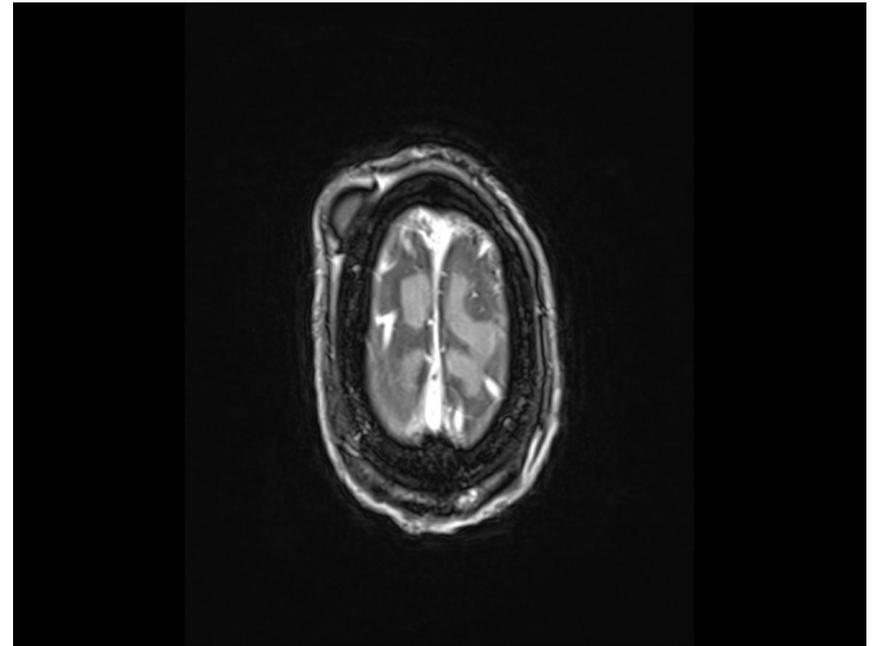




**FIGURE 3** Analyse cytologique du liquide céphalorachidien d'un patient ayant un mélanome avec des métastases leptoméningées. Coloration au MGG, grossissement x400. Pigments de mélanine, cellules multinucléées, noyaux volumineux.

# Traitement

- classique : administration intrathécale (par PL ou réservoir intraventriculaire d'Ommaya) de **méthotrexate** (12,5 mg Ledertrexate SP 2x/sem avec éventuellement administration concomitante d'acide folinique par voie systémique) associée à **l'irradiation** des zones symptomatiques.
- alternatives : thiotepa ou AraC par voie intrathécale
- en cas de réaction méningée à la chimiothérapie : y associer par voie intrathécale une ampoule de dexaméthasone (5mg)



original article

*Annals of Oncology* 21: 2183–2187, 2010

doi:10.1093/annonc/mdq232

Published online 29 April 2010

## **Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis**

H. Gauthier<sup>1</sup>, M. N. Guilhaume<sup>1</sup>, F. C. Bidard<sup>1</sup>, J. Y. Pierga<sup>1,2</sup>, V. Girre<sup>1</sup>, P. H. Cottu<sup>1</sup>,  
V. Laurence<sup>1</sup>, A. Livartowski<sup>1</sup>, L. Mignot<sup>1</sup> & V. Diéras<sup>1\*</sup>

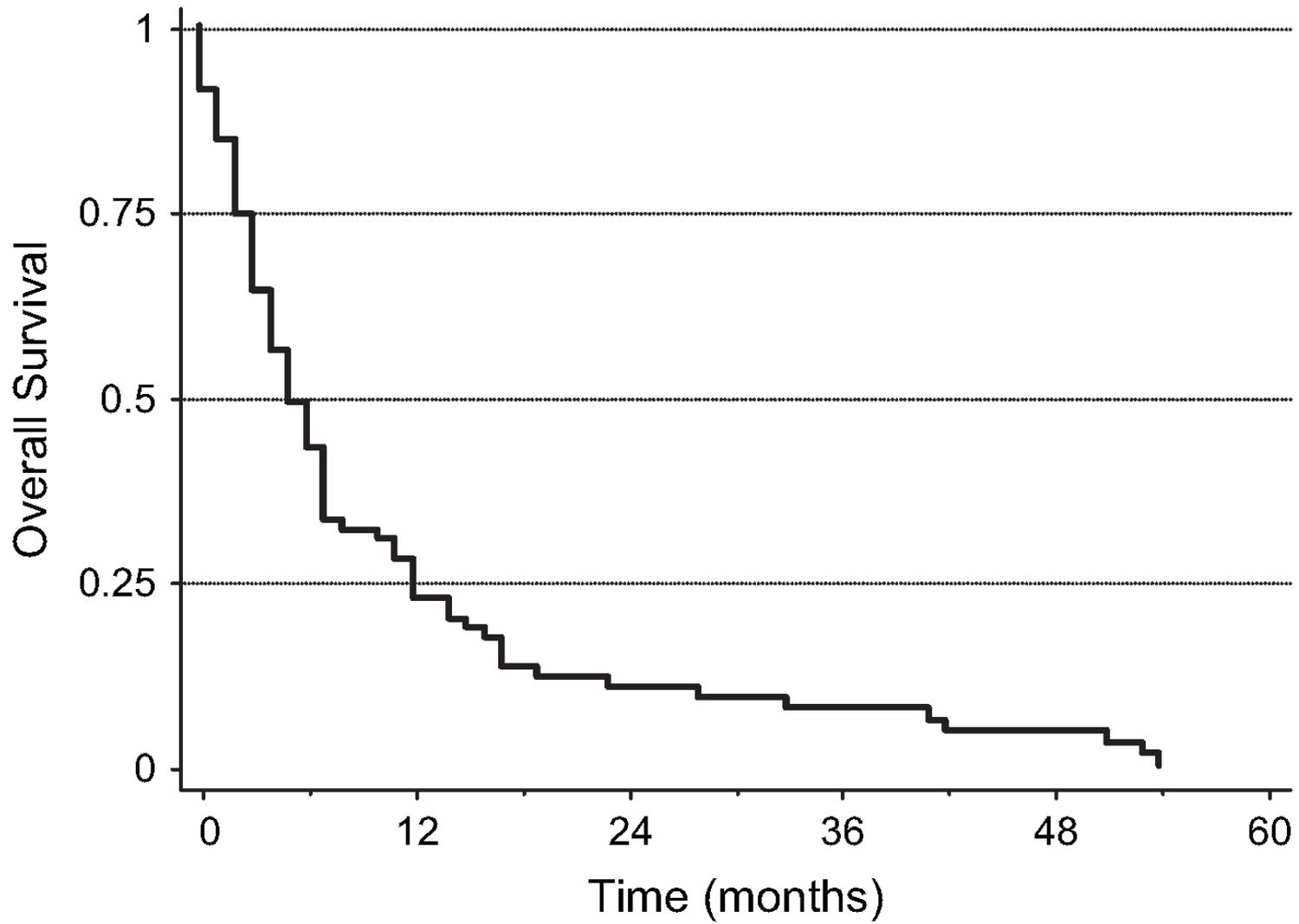
<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; <sup>2</sup>University Paris Descartes, Paris

Neurologic symptoms (at MC diagnosis)

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Headache                | 34 (37) |
| Cranial nerves symptoms | 25 (27) |
| Cerebellar signs        | 24 (26) |
| Nausea–vomiting         | 23 (25) |
| Visual disturbance      | 22 (24) |
| Radicular pain          | 21 (23) |
| Glasgow Coma Scale < 15 | 21 (23) |
| Paresthesia             | 19 (21) |
| Meningism               | 12 (13) |
| Motor deficit           | 11 (12) |
| Dysarthria              | 2 (2)   |

91 patientes

OS of the whole cohort



# Les encéphalopathies

# Tableau clinique

- confusion mentale
- troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma

Les causes sont multiples

# Encéphalopathies métaboliques

- **défaillances organiques** (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, surrénalienne, thyroïdienne...)
- **troubles ioniques** (hyponatrémie, hypercalcémie) ou **glycémiques** (hypoglycémie)
- **causes toxiques** : radiothérapie cérébrale, chimiothérapie (ifosfamide, 5-fluorouracile, cisplatine, corticostéroïdes, méthotrexate, cytosine arabinoside), immunosuppresseurs (cyclosporine), morphiniques.
  - *L'encéphalopathie sur ifosfamide est fréquente et peut se traiter, dans les cas graves, par du bleu de méthylène.*

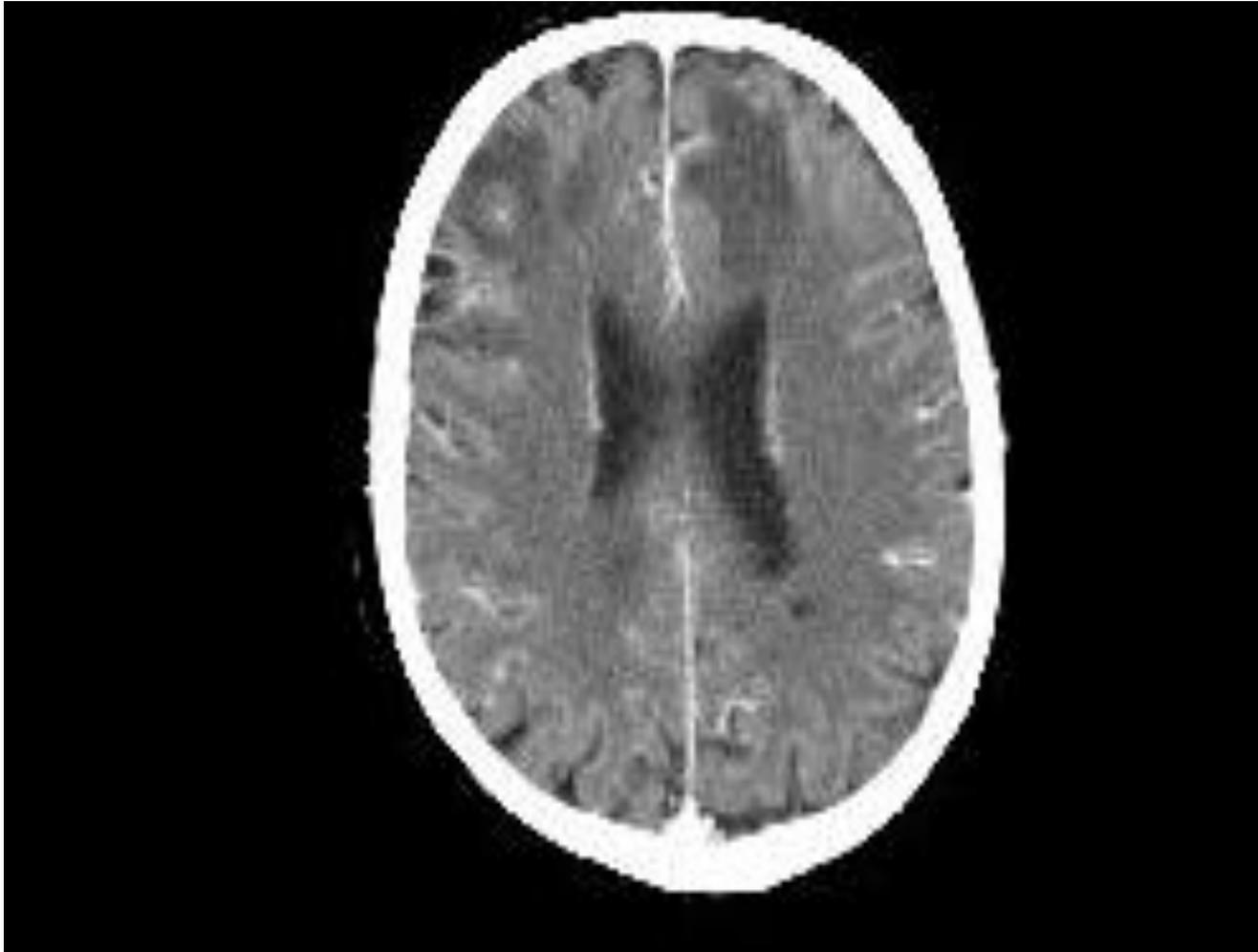
**Tableau 1** Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné

| <b>Tableau clinique</b>              | <b>Produit incriminé</b>  | <b>Incidence (%)</b> |
|--------------------------------------|---|----------------------|
| <b>Encéphalopathie aiguë</b>         | MTX   | 10                   |
|                                      | Ifosfamide  | 10–30                |
|                                      | 5-FU  | 5                    |
|                                      | IL-2  | 4–7                  |
|                                      | IFN   | 7                    |
| <b>Syndrome cérébelleux</b>          | L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes                                 |                      |
|                                      | Aracytine   | 3                    |
| <b>Épilepsie</b>                     | Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine   |                      |
|                                      | Busulfan  | 10                   |
| <b>Accident vasculaire</b>           | Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine  |                      |
|                                      | L-asparaginase  | 5                    |
|                                      | L-asparaginase + MTX  | 10                   |
| <b>Microangiopathie thrombotique</b> | Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel   |                      |
|                                      | Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF  |                      |
| <b>PRES</b>                          | L-asparaginase, bévacizumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine |                      |
| <b>LEMP</b>                          | Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine   |                      |

# Infections du système nerveux central

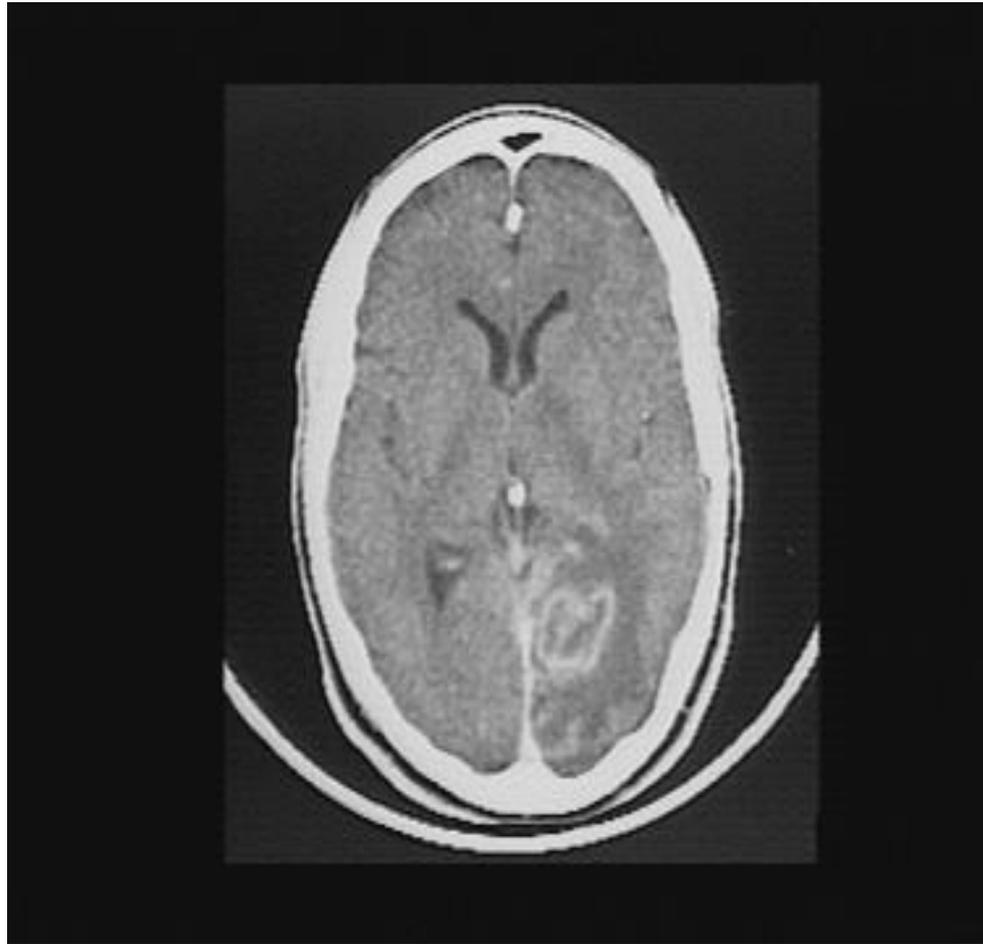
- pas fréquentes
- y penser cependant, surtout en cas de fièvre avec éventuellement des signes focaux
  - méningoencéphalite à *Listeria monocytogenes*
  - méningite à cryptocoque
  - aspergillose cérébrale
  - toxoplasmose cérébrale
  - leucoencéphalite multifocale progressive (généralement due au virus JC)

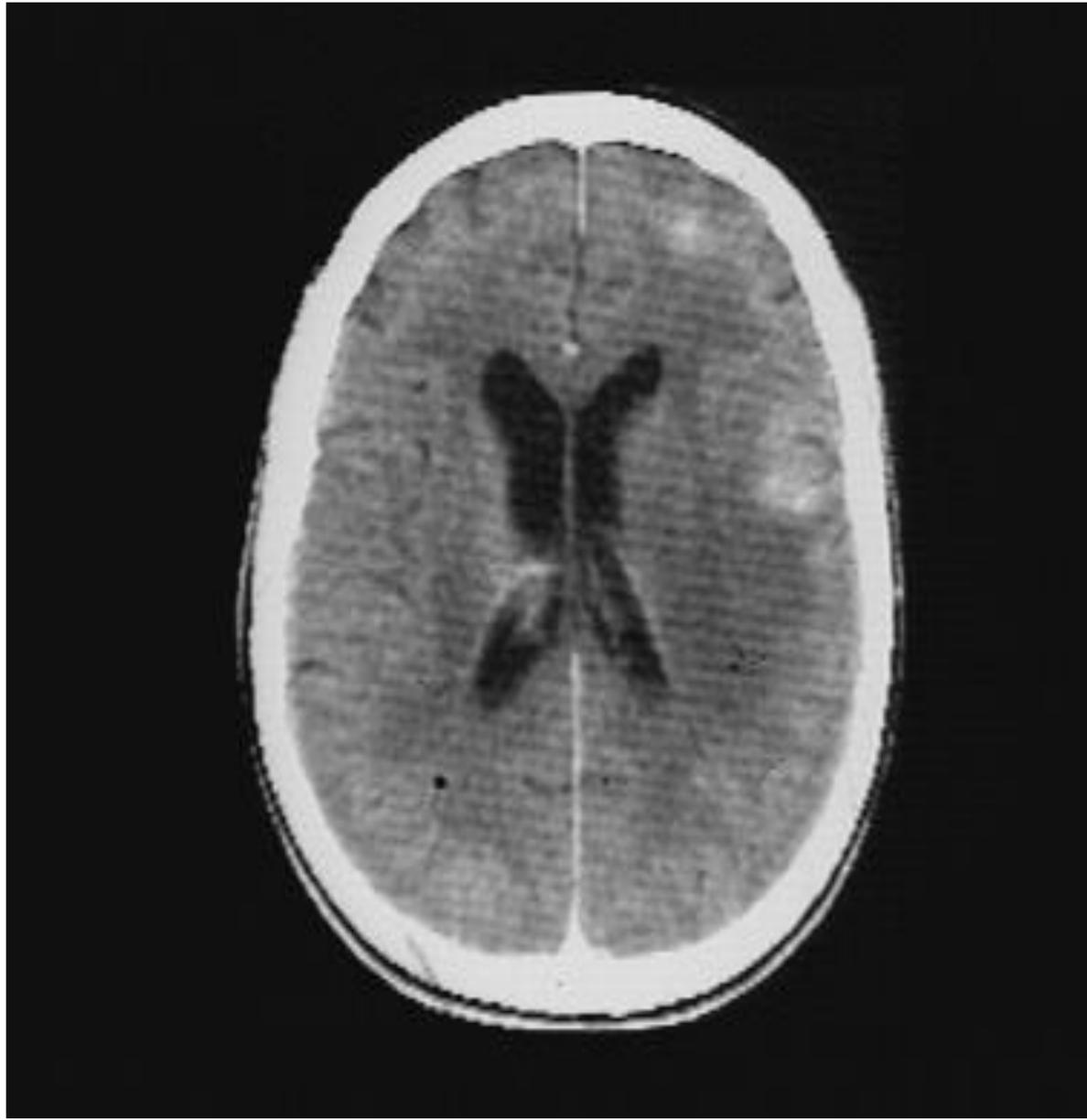
# *Aspergillose cérébrale*





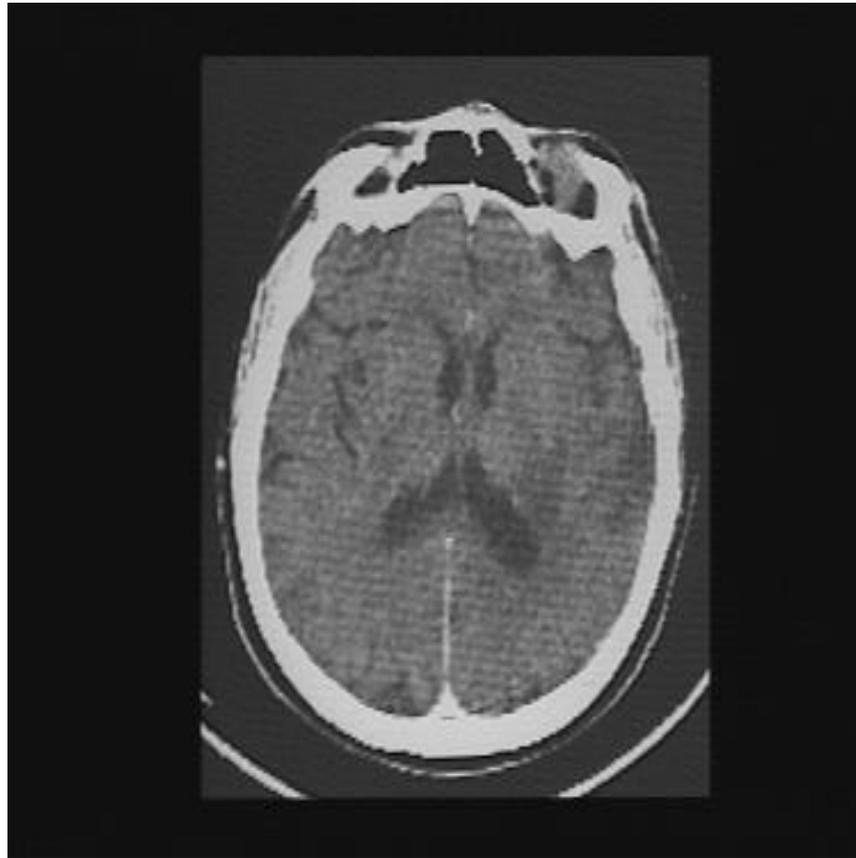
# *Toxoplasmose*





*Leucoencéphalite multifocale progressive*  
(« *LEMP* »)

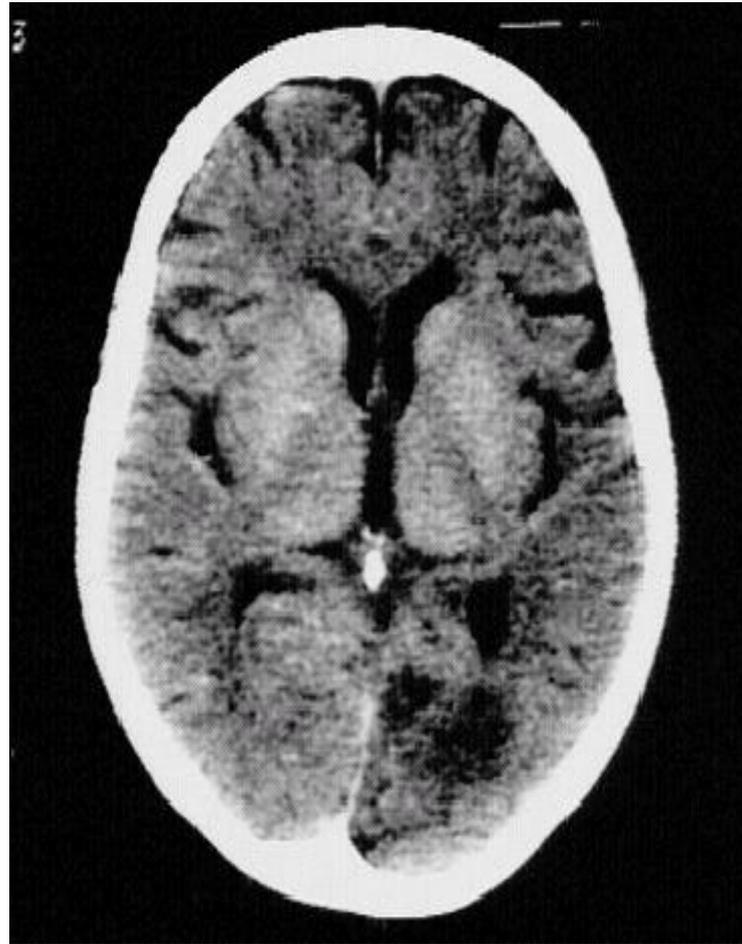
due au  
polyomavirus JC



# Causes hématologiques

- souvent avec signes focaux transitoires :  
syndrome de leucostase, syndrome d'hyperviscosité sanguine, anémie microangiopathique, endocardite marastique
- avec tableau neurologique local sera alors souvent prédominant: thromboses avec infarctus ou hémorragies cérébrales

*Thrombose artère cérébrale postérieure gauche*



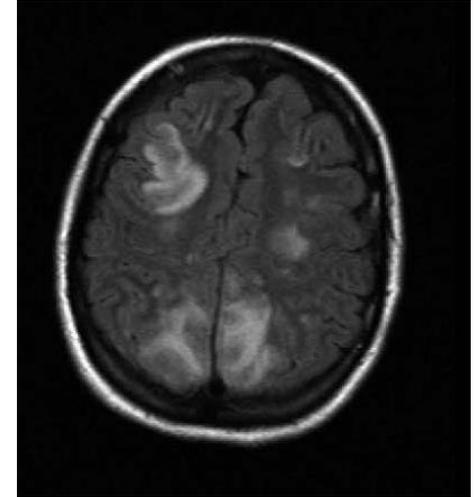
# Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

- **Tableau clinique**

- Convulsions, état de mal épileptique
- Troubles de la conscience
- Nausées et vomissements
- Céphalées
- Troubles visuels : diminution de l'acuité, hallucinations, cécité corticale
- Atteintes focales

- **Manifestations radiologique**

- examen de référence : I.R.M.
- atteinte de la substance blanche, souvent bilatérales, de topographie le plus souvent postérieure mais toutes les aires peuvent être touchées



- **Étiologie**
  - Exposition à des produits toxiques: agent anticancéreux, antiangiogéniques (bévacizumab), cyclosporine
  - Urgence hypertensive
  - Prééclampsie
  - Infection : sepsis, choc septique
  - Maladies autoimmunes
  - Hypercalcémie, hypomagnésémie, etc
- **Pronostic**
  - réversibilité inconstante
  - Possibilité de récurrence (6 %)
  - Mortalité : 15 %
- **Traitement**
  - Symptomatique : antihypertenseurs, support des défaillances organiques, antiépileptiques
  - Étiologique : selon la cause (urgence absolue!)

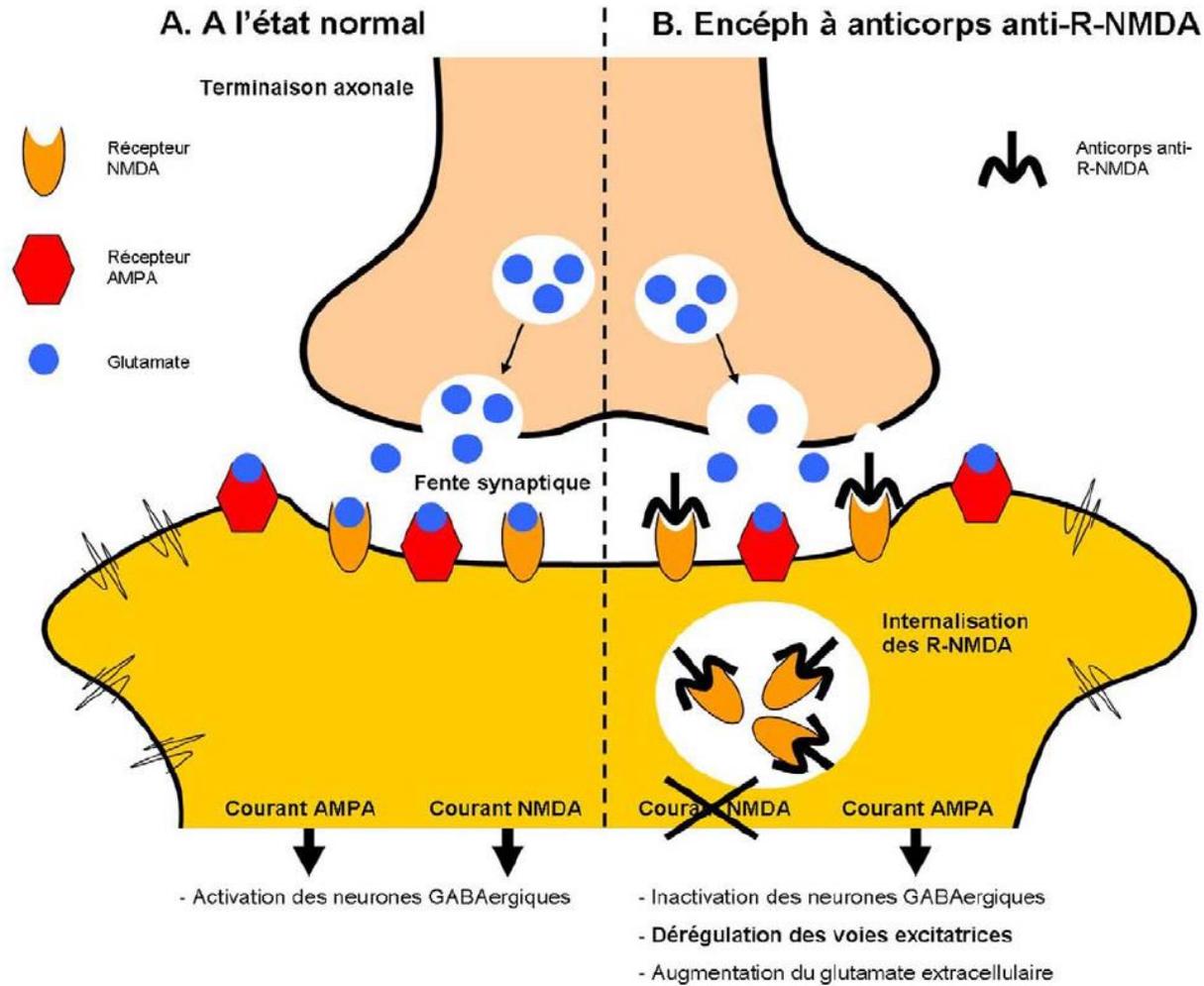
| <b>Tableau 2</b> Liste des agents toxiques rapportés associés avec un PRES |
|--|
| Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons) [8,10,12]                     |
| Agents cytotoxiques  |
| Alkylatants  |
| Cisplatine [14]  |
| Oxaliplatine [15]  |
| Carboplatine [16]  |
| Antimétabolites  |
| Gemcitabine [14]   |
| Cytarabine [17]  |
| Méthotrexate [18]  |
| Antimitotiques   |
| Vincristine [19]   |
| Irinotécan hydrochloride [20]  |
| Autres   |
| L-asparaginase [10]  |
| Antiangiogéniques  |
| Bevacizumab [20]   |
| Sunitinib [21]   |
| Raf kinase inhibiteur BAY 43-9006 [22]                                     |
| Cytokines immunomodulatrices   |
| Interféron alpha [5,23]  |
| Interleukine 2 [24]  |
| Anticorps Monoclonaux  |
| Rituximab (anti-CD20) [25]   |
| Infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) [26]                                       |
| Immunoglobulines intraveineuses [27]                                       |
| Protéine Anti-TNF $\alpha$   |
| Étanercept [28]  |
| Globuline antilymphocyte [29]  |
| Immunosuppresseurs   |
| Anticalcineurine [8]   |
| Cyclosporine A [4,5,7,10,12]   |
| Tacrolimus (FK 506) [5,10,12]  |
| Sirolimus [30]   |
| Corticothérapie forte dose (dexaméthasone et méthylprednisolone)           |
| Transfusion sanguine [31]  |
| Autres agents  |
| Facteurs de croissance leucocytaires [32]                                  |
| Antirétroviraux [33]   |
| Linezolid [34]   |
| Érythropoïétine [35]   |
| Cocaïne [10]   |
| Ephedra sinica (médecine traditionnelle chinoise) [36]                     |
| Produits de contraste intraveineux [10]                                    |
| Lysergic acid amide [37]   |
| Carbamazépine [38]   |
| Caféine intraveineuse [39]   |

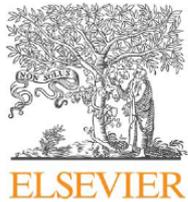
# Les syndromes paranéoplasiques neurologiques

**Tableau 1** Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques

|                                   | <b>Classique</b>  | <b>Non classique</b>  |
|-----------------------------------|---|---|
| Cerveau, nerfs crâniens et rétine | Dégénérescence cérébelleuse<br>Encéphalite limbique<br>Encéphalomyélite<br>Opsoclonus-myoclonus | Encéphalite du tronc cérébral<br>Névrite optique<br>Rétinopathie associée à un cancer<br>Rétinopathie associée à un mélanome                              |
| Moelle épinière                   |   | Syndrome de l'homme raide<br>Myélite, myélopathie nécrosante,<br>Syndrome du motoneurone  |
| Jonction neuromusculaire          | Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton  | Myasthénie  |
| Nerfs périphériques ou muscle     | Neuropathie sensitive Neuromyotonie acquise<br>Pseudo-obstruction intestinale<br>Dermatomyosite | Neuropathie sensitivomotrice, neuropathie à paraprotéine, neuropathie avec vascularite<br>Neuropathie autonome, polymyosite<br>Myopathie nécrosante aiguë |

| <b>Tableau 2</b> Anticorps, syndromes paranéoplasiques et tumeurs associées  |  |   |
|--|--|---|
|  | <b>Syndromes paranéoplasiques</b>  | <b>Cancers associés</b>   |
| Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés   |  |   |
| Anti-Hu (ANNA-1)   | Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse<br>Neuropathie sensitive, Myélite, dysautonomie            | Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs  |
| Anti-Yo (PCA-1)  | Dégénérescence cérébelleuse  | Gynécologique et sein   |
| Anti-Ri (ANNA-2)   | Dégénérescence cérébelleuse, Encéphalite du tronc cérébral, Opsoclonus-myoclonus                         | Sein, gynécologique et cancer pulmonaire à petites cellules                                       |
| Anti-CV2/CRMP5   | Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse, chorée, uvéite, névrite optique, neuropathie périphérique | Cancer bronchique à petites cellules, thymome et autres tumeurs                                   |
| Anti-Ma protéines <sup>a</sup>   | Encéphalite limbique, hypothalamique, tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (moins fréquemment)  | Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides |
| Anti-amphiphysine  | Syndrome de l'homme raide, Encéphalomyélite et myélopathie   | Cancer bronchique à petites cellules et sein  |
| Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés  |  |   |
| Anti-Tr  | Dégénérescence cérébelleuse  | Lymphome de Hodgkin   |
| Anti-Zic4  | Dégénérescence cérébelleuse  | Cancer bronchique à petites cellules  |
| mGluR1 <sup>b</sup>  | Dégénérescence cérébelleuse  | Lymphome de Hodgkin   |
| ANNA-3   | Syndromes variés   | Cancer bronchique à petites cellules  |
| PCA2   | Syndromes variés   | Cancer bronchique à petites cellules  |
| Anticorps présent associé ou non à un cancer   |  |   |
| Anti-NR1/NR2 du récepteur NMDA du glutamate <sup>b</sup>   | Encéphalite limbique   | Tératome (habituellement de l'ovaire)   |
| Anti-VGKC <sup>b</sup> (LGI-1, CASPR2)   | Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques  | Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs                                   |
| Anti-VGCC <sup>b</sup>   | Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton.<br>Dégénérescence cérébelleuse                                 | Cancer bronchique à petites cellules  |
| Anti-AChR <sup>b</sup>   | Myasthénie   | Thymome   |
| Anti-nAChR <sup>b</sup>  | Dysautonomie subaiguë  | Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs  |
| Anti-AMPA <sup>b</sup>   | Encéphalite limbique   | Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs  |
| Anti-GABA-B <sup>b</sup>   | Encéphalite limbique   | Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs  |
| Anti-GlyR <sup>b</sup>   | Encéphalomyélite avec rigidité   | Thymome   |
| Anti-GAD   | Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, épilepsies partielles              | Thymome et autres tumeurs   |
| <sup>a</sup> L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.<br><sup>b</sup> Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.<br>Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps.<br>PCA-1 : Purkinje cell antibody ; ANNA-1 et ANNA-2 : <i>antineuronal nuclear antibodies</i> de type 1 et de type 2 ; CV2 : CRMP5 : <i>collapsin response mediator protein 5</i> ; mGluR1 : <i>metabotropic glutamate receptor 1</i> ; NMDA : <i>N-methyl-D-aspartate</i> ; VGKC : <i>voltage-gated potassium channels</i> ; LGI-1 : <i>leucine-rich glioma inactivated 1</i> ; CASPR2 : <i>contactin associated protein 2</i> ; VGCC : <i>voltage-gated calcium channels</i> ; AChR : <i>acetylcholine receptor</i> ; nAChR : <i>neuronal AChR</i> ; AMPAR : récepteur AMPA du glutamate ; GABA-B : récepteur métabotrope du GABA ; GlyR : récepteur de la glycine ; GAD : <i>glutamic acid decarboxylase</i> . |  |   |





Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

## Lung Cancer

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lungcan](http://www.elsevier.com/locate/lungcan)



### Review

## Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 5: Neurological auto-antibodies, discussion, flow chart, conclusions



Claudine Sculier<sup>a</sup>, Georgiana Bentea<sup>a</sup>, Lucien Ruelle<sup>a</sup>, Bogdan Grigoriu<sup>a</sup>, Michelle Coureau<sup>a</sup>, Julie Gorham<sup>a</sup>, Spyridon Sideris<sup>a</sup>, Stéphane Holbrechts<sup>b</sup>, Jean-Jacques Lafitte<sup>c</sup>, Anne-Pascale Meert<sup>a</sup>, Valérie Durieux<sup>d,e</sup>, Thierry Berghmans<sup>a,e</sup>, Jean-Paul Sculier<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques & Oncologie thoracique Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgium

<sup>b</sup> Service d'Oncologie CHU Ambroise Paré, Mons, Belgium

<sup>c</sup> Université de Lille 2, Belgium

<sup>d</sup> Bibliothèque des Sciences de la Santé, Université libre de Bruxelles (ULB), Belgium

<sup>e</sup> Laboratoire facultaire de Médecine factuelle (ULB), Belgium

**Table 1**

Auto-antibodies in neurological paraneoplastic syndromes

| Antibody  | Antigen  | Type of lung cancer       | Level of evidence                     |
|---|--|---------------------------|---------------------------------------|
| Well characterised onconeural antibodies            |  |                           |                                       |
| Anti-Hu (ANNA1)                                     | HuB (Hel-N1)/ELAVL2, HuC/ELAVL3, HuD/ELAVL4                                      | All (mainly SCLC)         | Prospective and retrospective studies |
| Anti-Yo (PCA1)                                      |  | SCLC                      | 2 case reports                        |
| Anti-CRMP5  | Collapsin response mediator protein (CRMP5/POP66)                                | All (mainly SCLC)         | Retrospective series                  |
| Anti-CV2  | CRMP3  | All (mainly SCLC)         | Retrospective series                  |
| Anti-Ri (ANNA2)/anti- Nova                          | Neuro-oncological ventral antigen (Nova)   | SCLC; NSCLC               | Retrospective study and case reports  |
| Anti-Ma2  | Paraneoplastic Ma proteins (PNMA1)   | All                       | Retrospective studies                 |
| Anti-Ta   | PNMA2  | None                      | Retrospective series                  |
| Anti-amphiphysin                                    | Amphiphysin  | All (mainly SCLC)         | Retrospective studies                 |
| Surface-binding autoantibodies                      |  |                           |                                       |
| Anti-VGCC   | P/Q type voltage- gated calcium channel (VGCC), MysB                             | All (mainly SCLC)         | Retrospective studies                 |
| Anti-LGI1 (ex-anti- VGKC)                           | Protein complex anchoring VGKC (leucine-rich glioma-inactivated 1)               | SCLC                      | Retrospective studies                 |
| Anti- CASPR2 (other ex- anti-VGKC)                  | Protein complex anchoring VGKC (contactin- associated protein- like 2)           | All (rare)                | Case series                           |
| Anti-AMPA; Anti- GluR1/2                            | $\alpha$ -amino-3- hydroxy-5-methyl- 4-isoxazole- propionic acid receptor (AMPA) | All                       | Retrospective studies                 |
| Anti-GABAB R  | GABAB receptor   | All                       | Retrospective studies                 |
| Anti-AChR ( $\alpha$ 3)                             | Nicotinic acetylcholine receptors (AChRs)  | All                       | Retrospective study and case report   |
| Anti-NMDAR  | N-methyl-D- aspartate receptor   | SCLC                      | Case reports                          |
| NMO   | Neuromyelitis optica IgG   | Lung cancer               | Case report                           |
| NMO   | Neuromyelitis optica IgG   | Lung cancer               | Case report                           |
| Partially characterised onconeural antibodies       |  |                           |                                       |
| Anti-Tr (PCA-Tr)                                    |  | Squamous-cell lung cancer | Case report                           |
| Anti-neuronal nuclear autoantibody type 3 (ANNA-3)  | 170-kDa brain protein  | All (mainly SCLC)         | Retrospective study                   |
| PCA2Anti-Purkinje cell cytoplasmic antibody (PCA)-2 | 280-kDa cerebellar protein   | SCLC                      | Retrospective study                   |
| Anti-BRSK2  | BR serine/threonine kinase (BRSK)2   | SCLC                      | Case report                           |
| Anti-Zic  | ZIC2 ZIC4 (derived from zinc fingers of cerebellum)                              | SCLC                      | Retrospective study                   |
| Anti-GAD65 (GAD65A)                                 | Glutamic acid decarboxylase (GAD) 2  | SCLC                      | Case reports                          |
| Antiretinal, Anti-Rc                                | Recoverin  | SCLC                      | Retrospective studies                 |
| Anti-SOX  | Sry-like high mobility group box (SOX)1,2  | SCLC                      | Retrospective studies                 |

Anna-1: Type 1 antineuronal nuclear antibody; SCLC: small cell lung cancer; Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody, Type 1; CRMP-5: collapsin response-mediator protein 5; NSCLC: non small cell lung cancer

## Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors

Francesc Graus<sup>1</sup> and Josep Dalmau<sup>1,2,3\*</sup>

Abstract | Paraneoplastic neurological syndromes (PNSs) comprise a group of disorders that can affect any part of the nervous system in patients with cancer and frequently result from autoimmune responses triggered by the ectopic expression of neuronal proteins in cancer cells. These disorders are rare, although the introduction of immune-checkpoint inhibitors (ICIs) into cancer treatment algorithms has renewed interest in PNSs. ICIs are associated with a considerably increased incidence of immunological toxicities compared with traditional anticancer therapies, including neurological immune-related adverse effects (nirAEs) that can manifest as PNSs. Theoretically, the use of ICIs might increase the risk of PNSs, in particular, in patients with the types of cancer that are most frequently associated with these disorders (such as small-cell lung cancer), emphasizing the importance of their prompt diagnosis and treatment to prevent irreversible neurological deficits. To facilitate the recognition of these disorders in the context of immune-checkpoint inhibition, we provide an overview of PNSs, including the main syndromes, types of neuronal autoantibodies and associated immunological mechanisms. We also review the scenarios in which nirAEs fulfil the criteria for PNSs and examine their frequency and clinical presentations. Finally, we provide recommendations for the prevention and management of PNSs that can occur during ICI therapy.

Table 1 | Neurological toxicities of currently approved ICIs

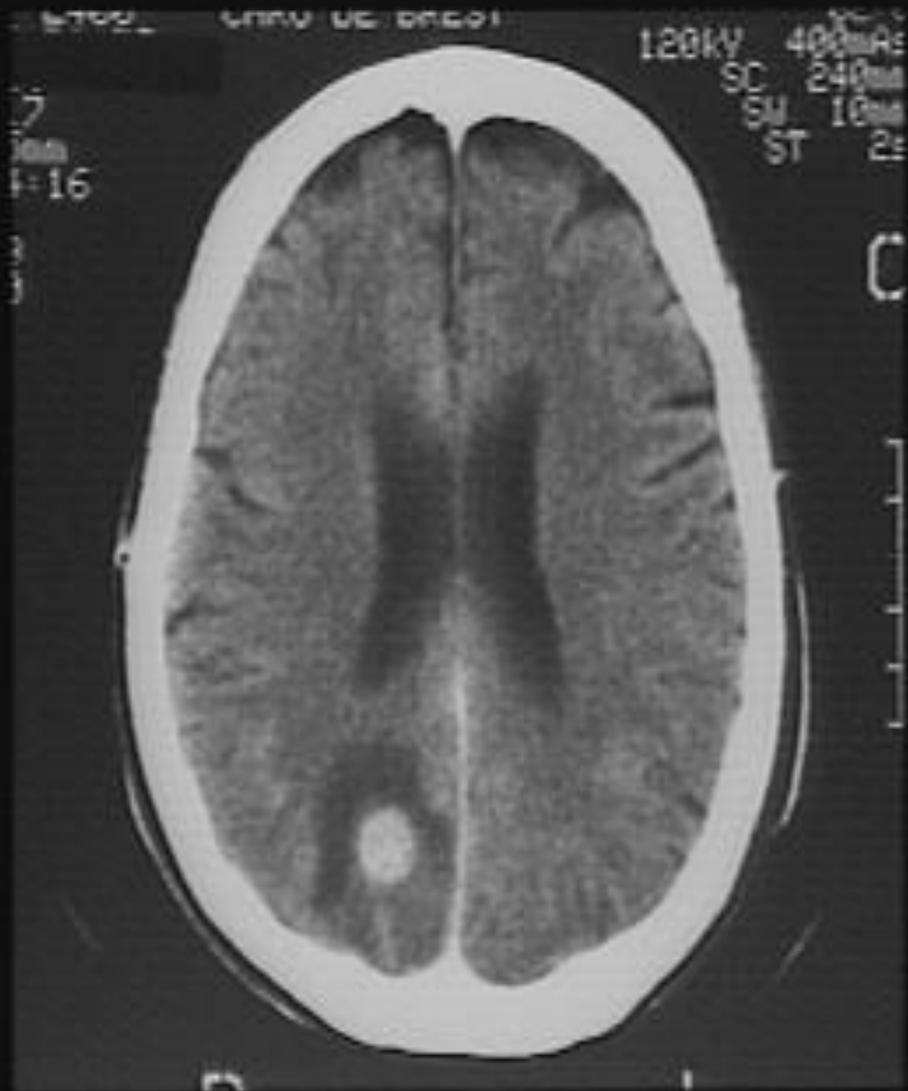
| Drug          | Target | Cancer indications  | Frequency of grade 3–4 nirAEs in clinical trials (%) <sup>a</sup> | Main nirAEs described in case reports   | Classical PNSs described as nirAEs |
|---------------|--------|---|---|---|------------------------------------|
| Ipilimumab    | CTLA-4 | Melanoma  | 0.8   | Polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome, myasthenia, myelitis and myositis, encephalitis and aseptic meningitis                   | Enteric neuropathy                 |
| Nivolumab     | PD-1   | Melanoma, NSCLC, Hodgkin lymphoma, MSI-H/dMMR colorectal cancer and hepatocellular, kidney, bladder and head and neck cancers | 0.4   | Encephalitis, Guillain–Barré syndrome, vasculitis, myasthenia, polyneuropathy, myositis, aseptic meningitis and cerebellar ataxia | Limbic encephalitis                |
| Pembrolizumab | PD-1   | Melanoma, NSCLC, Hodgkin lymphoma, MSI-H/dMMR solid tumours and bladder, gastric and head and neck cancers                    | 0.2   | Myasthenia, motor neuropathy, polyneuropathy, myelitis, myositis, cerebellar ataxia and encephalitis                              | Limbic encephalitis                |
| Cemiplimab    | PD-1   | Cutaneous squamous cell carcinoma   | 0   | Limbic encephalitis   | Limbic encephalitis                |
| Atezolizumab  | PD-L1  | NSCLC and bladder cancer  | <0.1 <sup>b</sup>   | Encephalitis, aseptic meningitis, neuropathy and myositis   | None                               |
| Avelumab      | PD-L1  | Merkel cell and bladder cancers   | 0.3 <sup>c</sup>  | None  | None                               |
| Durvalumab    | PD-L1  | NSCLC and bladder cancer  | <0.2 <sup>d</sup>   | Myositis  | None                               |

CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; ICI, immune-checkpoint inhibitor; MSI-H/dMMR, microsatellite instability high and/or mismatch repair deficient; nirAE, neurological immune-related adverse effect; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1; PNSs, paraneoplastic neurological syndromes. <sup>a</sup>Data collected from REF.<sup>74</sup> or by reviewing clinical trial publications identified in the PubMed database. <sup>b</sup>One case of grade 3–4 neuropathy in 6 clinical trials involving >1,000 patients. <sup>c</sup>One of 53 patients had grade 3–4 myositis and 1 of 249 patients with urothelial cancer developed Guillain–Barré syndrome<sup>102,103</sup> (across 4 trials comprising a total of 654 patients). <sup>d</sup>Two grade 3–4 nirAEs (myasthenia and neuromuscular disorder) reported across 4 clinical trials involving 827 patients; these complications occurred in a trial in which durvalumab was given with the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab<sup>104</sup>.

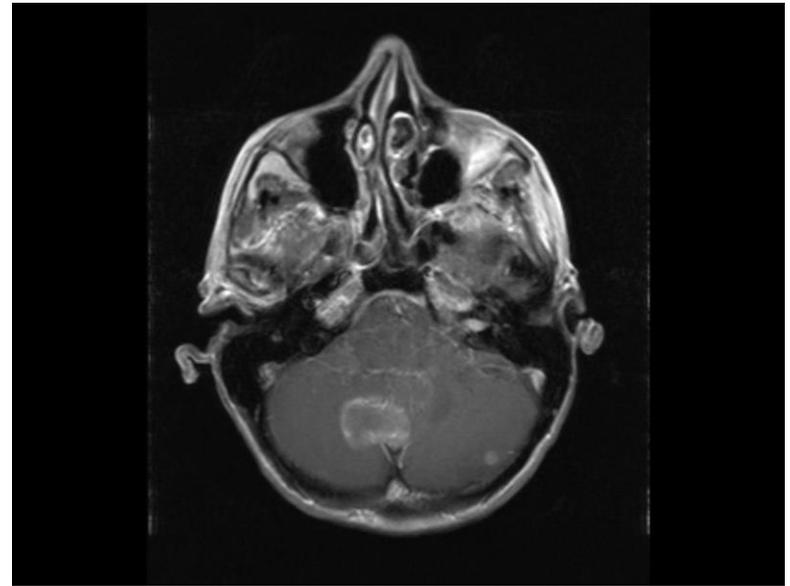
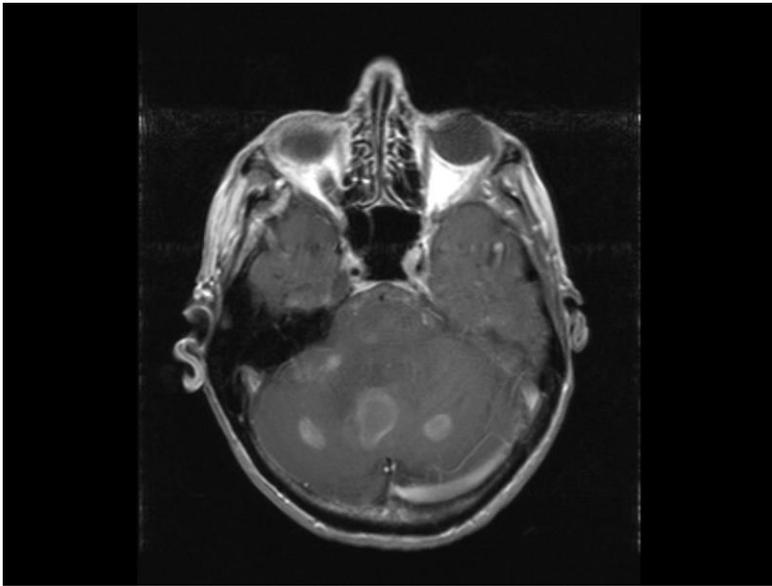
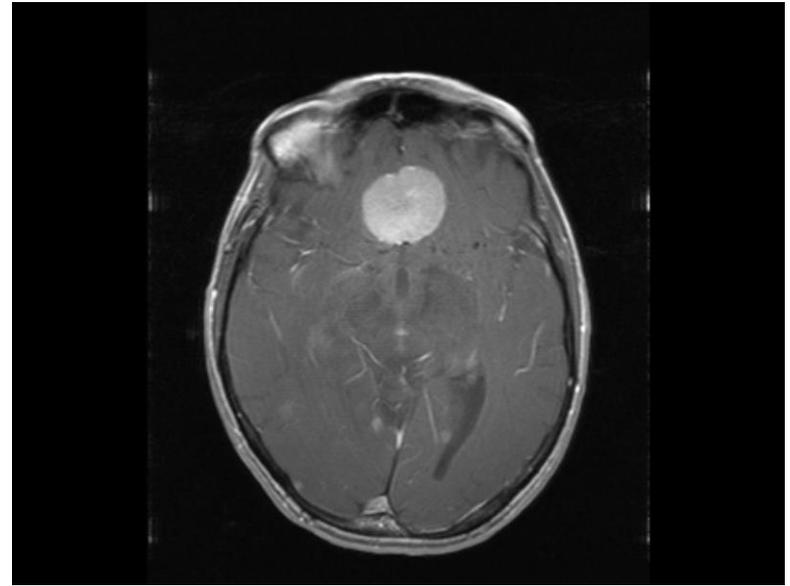
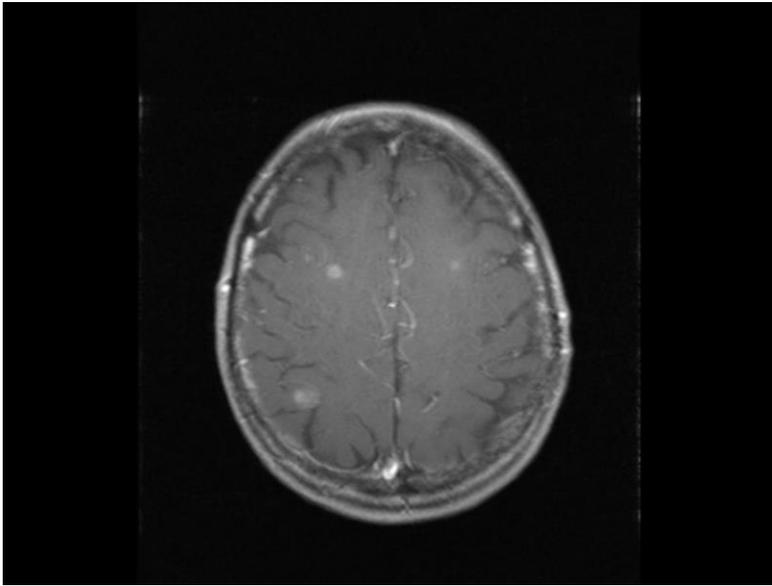
# Les convulsions

# Principes

- peuvent être d'étiologies très variées dont celles causant les encéphalopathies mais sont souvent dues à l'infiltration métastatique du système nerveux central
- Leur abord ne sera guère différent de celui du patient non cancéreux mais, en cas de métastases, l'administration de corticoïdes sera un des éléments clés pour le contrôle de la crise épileptique

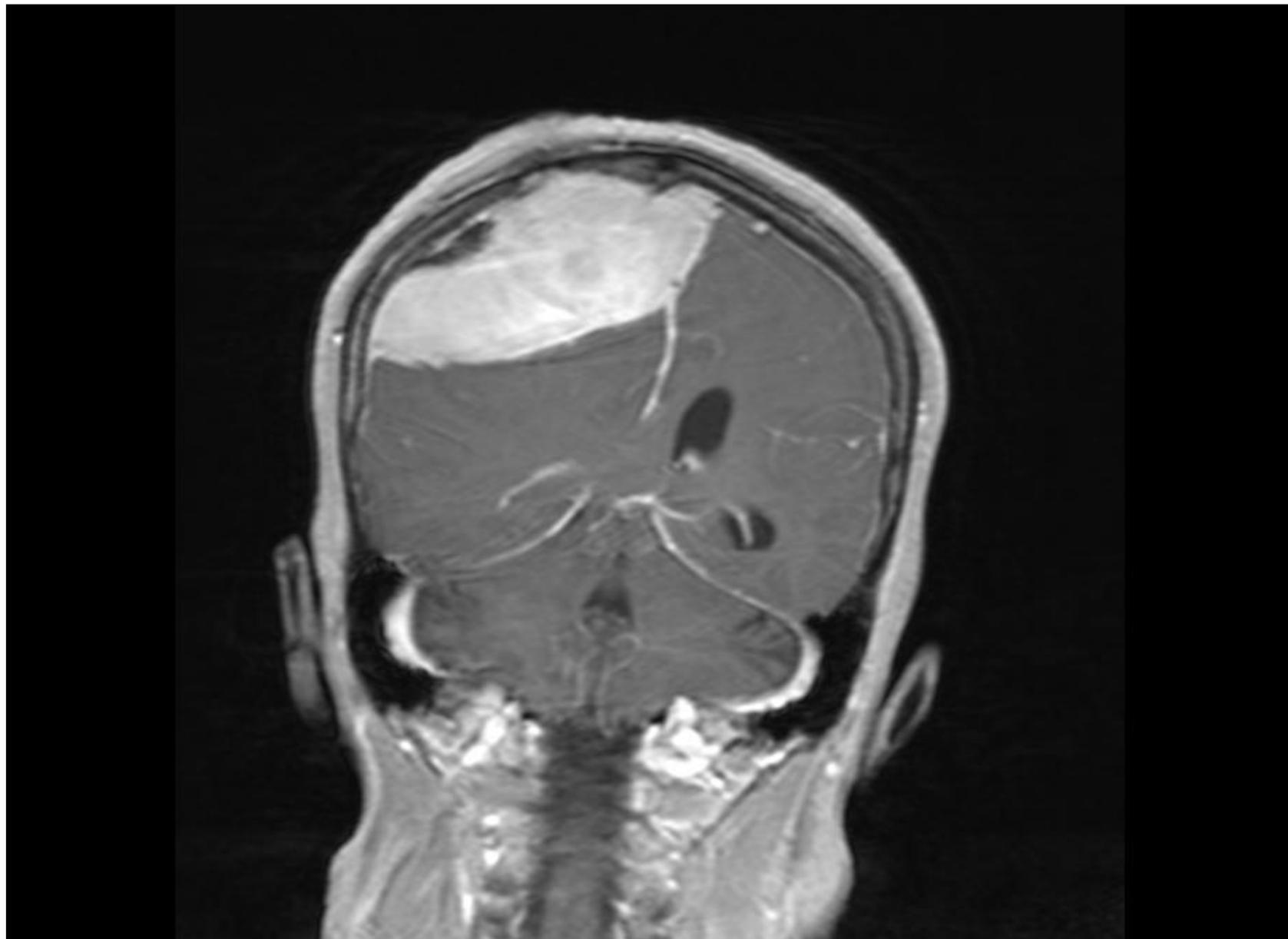


# Hypertension intracrânienne et engagement cérébral



# Tableau clinique

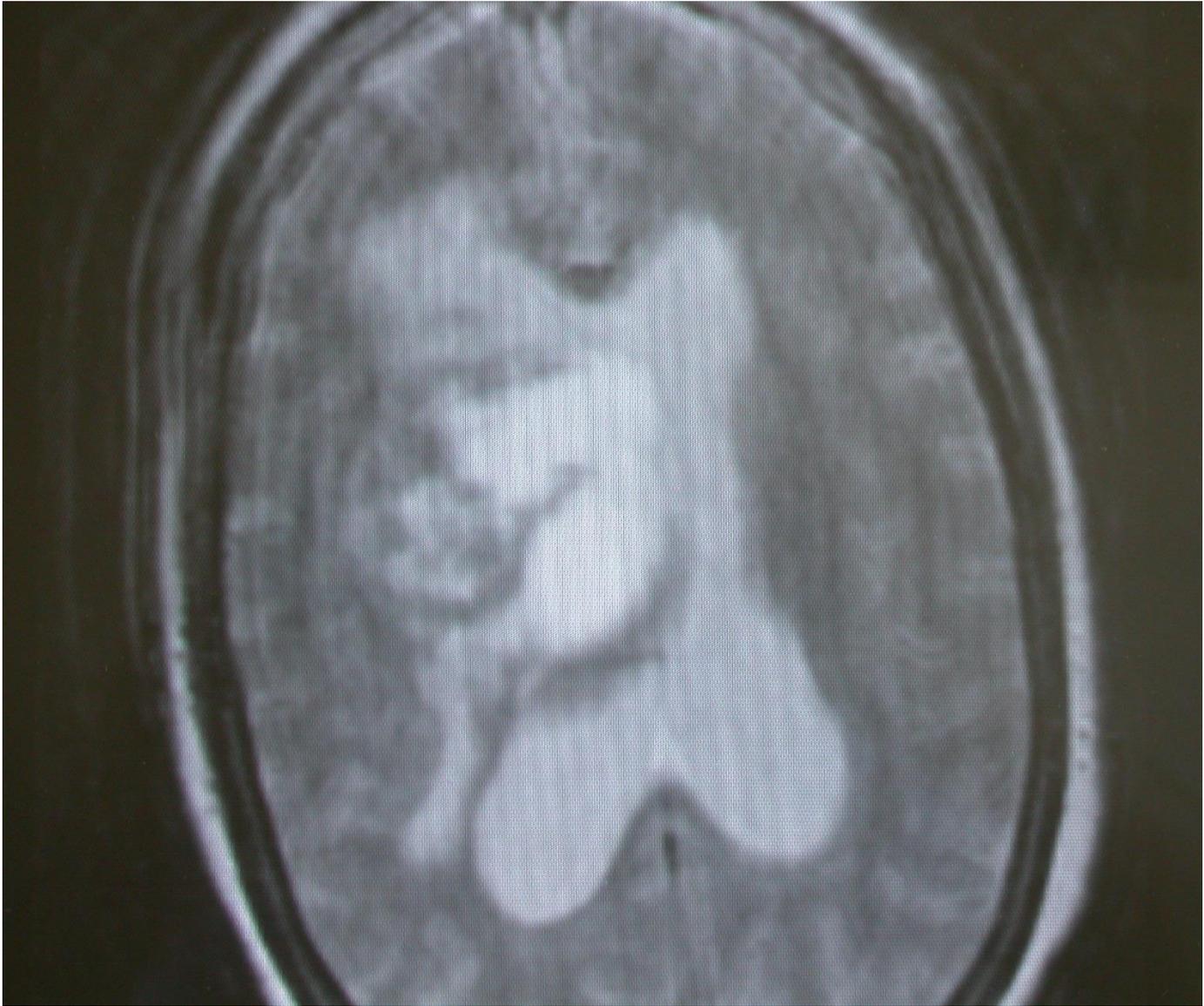
- céphalées ( ↑ par toux, efforts de défécation)
- vomissements (sans effort, en jet)
- Acouphènes
- troubles visuels (diplopie via atteinte nerf VI, ↓ AV), éclipses visuelles (déclenchées par le fait de se pencher en avant)
- troubles du comportement (désintérêt, bradypsychie)
- tableau de démence (sujet âgé)

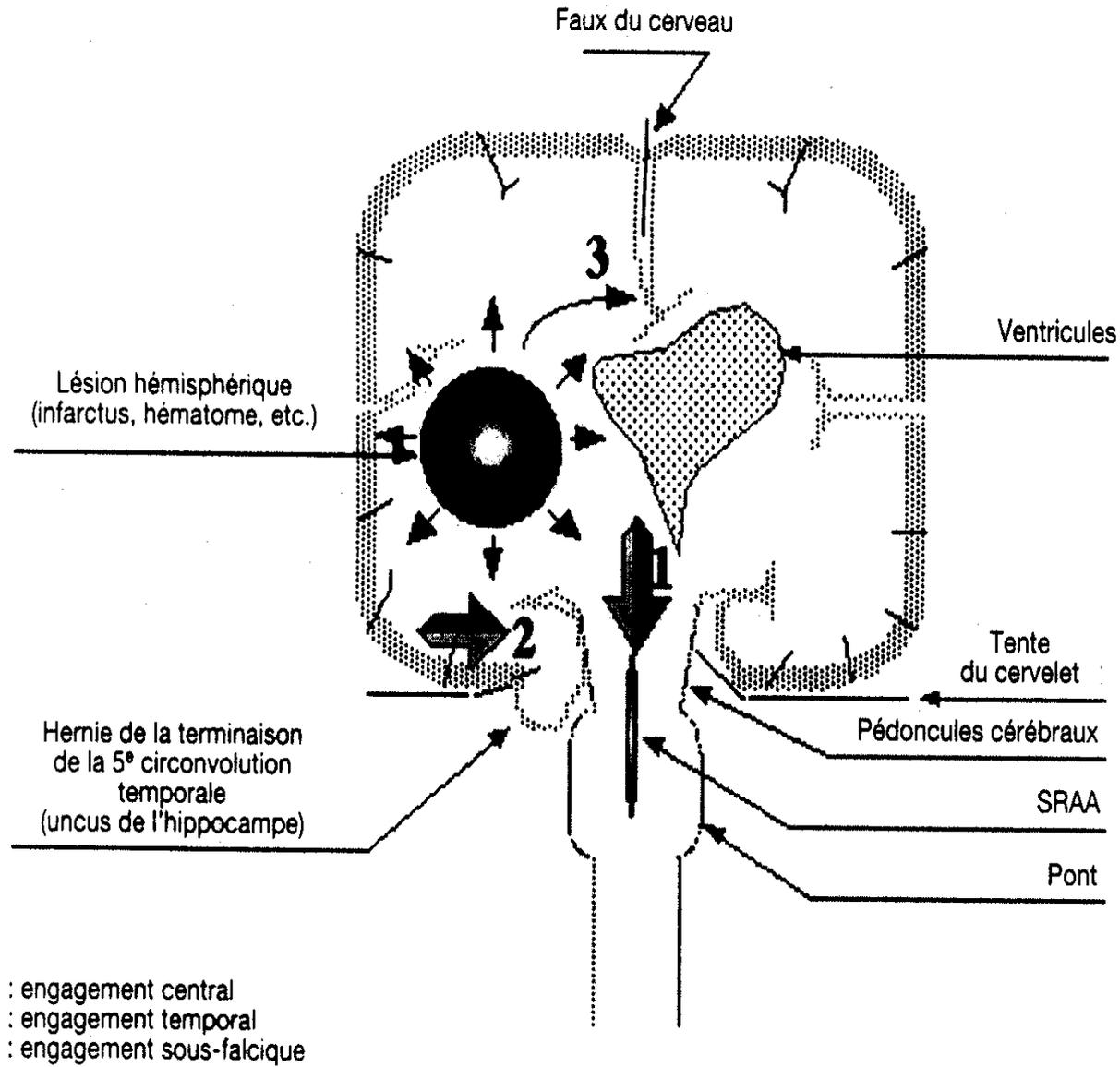


Myélome multiple

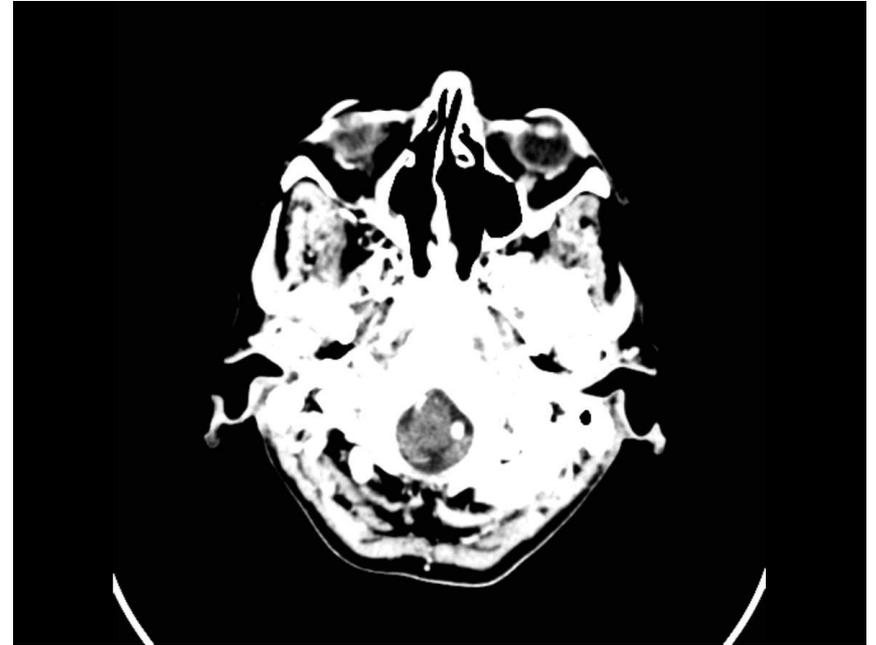
# Complications

- Obnubilation (coma stade I)
- Engagement temporal (mydriase + hémiparésie contralatérale)
- Engagement central (coma)
- Engagement amygdalien (raideur nuque "torticolis", hoquets, bâillements, troubles végétatifs)





# Engagement cérébelleux (hernie amygdalienne)



# Mise au point

- FO : oedème papillaire
- TDM scan ou, mieux, RMN cérébrale : lésion expansive; hydrocéphalie, oedème cérébral (isolé ou associé à une lésion expansive)
- PL : formellement contre-indiquée avant la réalisation de l'imagerie

# Traitement d'urgence

- position semi-assise 30 à 40°, tête droite
- mannitol (solution à 10 ou 20 %) : 5g/10kg en 30 min à répéter toutes les 4 à 6 heures (action rapide mais effet rebond !)
- furosémide : 40 mg i.v. 2x/j
- restriction hydrique
- corticoïdes en cas d'œdème péritumoral : dexaméthasone 4x4 mg/j
- si VMI : hyperventilation ( ↓ PaCO<sub>2</sub> à 25-30 mm Hg)
- maintenir PAM autour de 100 mm Hg
- chirurgie : drainage ventriculaire externe, dérivations internes du LCR, traitement étiologique (à discuter avec le neurochirurgien)

# Compression médullaire

Il s'agit d'une urgence absolue, une moelle comprimée depuis plusieurs semaines pouvant se sectionner subitement par compression médullaire

# Etiologie

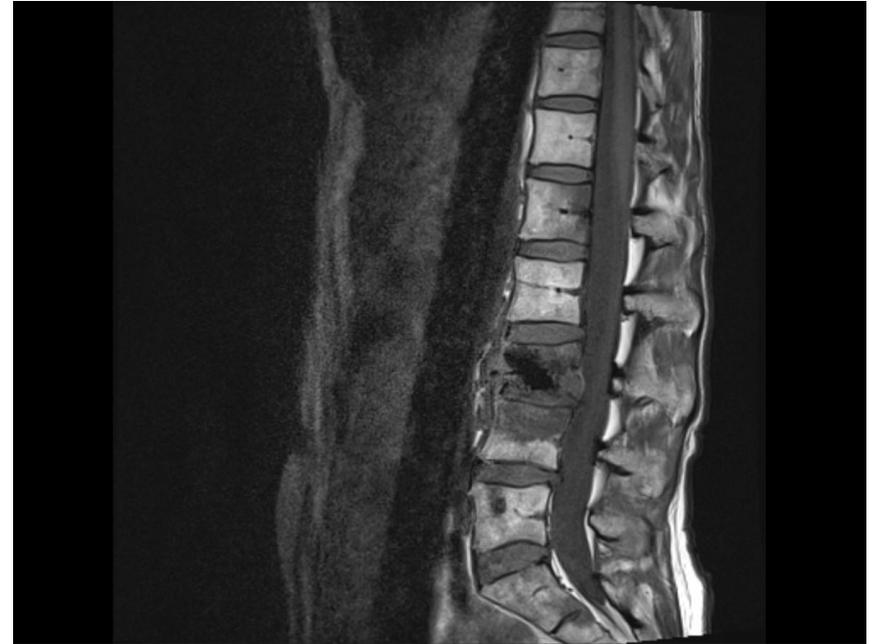
- épidurite carcinomateuse : de loin la cause la plus fréquente chez le cancéreux
- infection (ostéomyélite)
- traumatisme : tassement ostéoporotique, hématome
- arthrose cervicale sévère
- hernie discale

# Tableau clinique

- douleurs radiculaires (! donnent le niveau)
- parésie avec syndrome pyramidal
- hypo- ou anesthésie (niveaux sensitifs)
- troubles sphinctériens
- syndrome de la queue de cheval

# Diagnostic

CT scan ou RMN en précisant le niveau des coups par l'examen neurologique



# Traitement

- corticothérapie (effet antiœdémateux) : bolus i.v. de dexaméthasone (10 mg) puis 4x4 mg/j pendant 3 à 7 jours à réduire progressivement en 2 semaines
- radiothérapie, chimiothérapie ou chirurgie selon le contexte (avis à demander en urgence)