

Sindromi paraneoplastiche

Paolo Buracco, Dipl. ECVS
Prof. ordinario, Clinica Chirurgica
Veterinaria
Università di Torino

Sindromi paraneoplastiche

Effetto a distanza di un tumore non correlato a sede e dimensioni del tumore primario o delle sue metastasi

Alcune causate da produzione e rilascio in circolo di ormoni da parte di tumori endocrini o di altri polipeptidi secreti da t. non endocrini

Ruslaner D., Page R., Vet Clin North Am, 1995

Sindromi paraneoplastiche

- Possono comparire **prima**, durante o dopo il rilievo del tumore primario
- Scompaiono in genere con il trattamento del tumore primario
- Se ricompaiono → indice di ricomparsa di tumore e/o mts
- Più note nel cane
- Possono essere più letali del tumore stesso e talvolta rappresentano delle **emergenze**

Sindromi paraneoplastiche

- **Endocrine**
 - Ipercalcemia
 - Ipoglicemia
 - Tireotossicosi
 - Ipercatecolaminemia
 - Inappropriata secrezione ADH
 - ACTH ectopico
- **Ematologiche**
 - Trombocitopenia
 - CID
 - ipergammaglobulinemia
 - leucopenia/leucocitosi
 - Policitemia/anemia
 - Iperistaminemia

Sindromi paraneoplastiche

- **Gastroenteriche**
 - Cachessia
 - Enteropatia proteino-disperdente
 - Ulcere gastroduodenali
- **Neurologiche**
 - Myastenia gravis
 - Neuropatia periferica
- **Varie**
 - Osteopatia ipertrofica
 - Febbre
 - Leucocitosi
- **Cutanee**
 - Alopecia
 - Arrossamento
 - Dermatofibrosi nodulare
 - Eritema necrolitico migrante
 - Dermatite esfoliativa

Cachessia

- Perdita di peso progressiva (muscolo e grasso) nonostante un adeguato apporto calorico
- **Nel digiuno si perde solo grasso**
- Eziologia complessa (anoressia, maldigestione, nutrienti "rubati" dal tumore all'ospite, perdite con versamenti, dismetabolismi, disendocrinie, etc)
- **La somministrazione di calorie NON arresta la cachessia**



Gastroenteriche

Cachessia neoplastica

• perdita di peso → sopravvivenza più breve e minor resistenza alle terapie

• perdita di appetito → perdita di olfatto e gusto; accompagnata ad aumentato consumo di energia a riposo

• debolezza



Gastroenteriche

Cachessia neoplastica

Cause??

Non associata a

- ✓ Durata della malattia
- ✓ Stadio clinico della malattia
- ✓ Tipo istologico



Gastroenteriche

Cachessia neoplastica

Cause??

Alterato metabolismo di

- ✓ carboidrati
- ✓ proteine
- ✓ lipidi



Gastroenteriche

Carboidrati

- Le cellule tumorali metabolizzano il glucosio mediante la glicolisi anaerobia
- producono **lattato**
- l'organismo deve trasformarlo in glucosio spendendo energia



Gastroenteriche

Carboidrati

- 1 mole glucosio → 1 mole lattato
- = +2 moli ATP
- 1 mole lattato → 1 mole glucosio
- = - 6 moli ATP

→ il tumore acquista energia mentre l'organismo ne perde



Gastroenteriche

Carboidrati

- elevati livelli ematici di insulina e lattato in soggetti oncologici
- i valori non migliorano nemmeno dopo remissione della malattia
- meglio **non somministrare** fluidi contenenti **lattato o glucosio**

Gastroenteriche

Proteine

- Il tumore impiega **aminoacidi** per produrre energia
 - diminuzione proteine circolanti
 - alterazione risposta immunitaria
 - alterazioni gastro-enteriche
 - rallentata guarigione delle ferite e dei danni da radiazione

Gastroenteriche

Proteine

Una dieta con una moderata quantità di proteine altamente biodisponibili è indicata nei soggetti con cancro

Gastroenteriche

Lipidi

Diminuisce la lipogenesi
Aumenta la lipolisi

Gastroenteriche

Lipidi

Le cellule tumorali hanno difficoltà ad utilizzare i grassi, l'ospite no



Diete ricche di grassi possono essere utili in animali con cancro

Gastroenteriche

Cachessia neoplastica

- ✓ Peggiora la qualità di vita
- ✓ Peggiora la risposta alle terapie
- ✓ Diminuisce la sopravvivenza



Gastroenteriche



Incoraggiare l'animale ad alimentarsi spontaneamente o utilizzare la nutrizione enterale prima che compaia la cachessia migliora le possibilità di successo



Endocrine

Ipercalcemia

Endocrine

- Calcio > 12 mg/dl
- Produzione ectopica PTH o PTH-rp
- Mts ossee litiche
- Prostaglandine (PGE)
- Osteoclast-activating factor (OAF)
- IL-1, TNF- β

Ipercalcemia

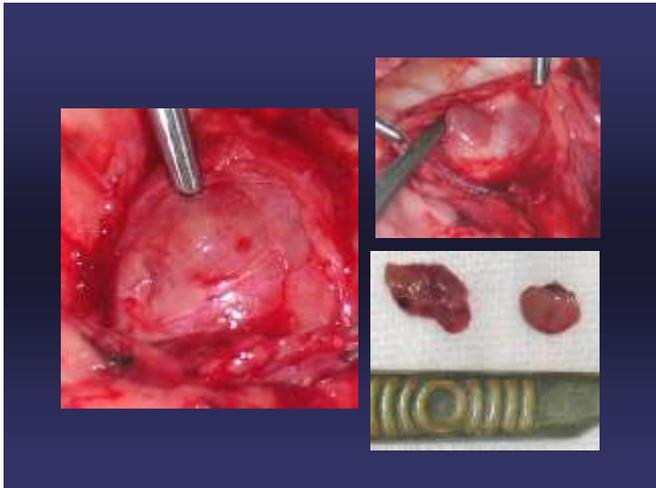
Endocrine

• Associata a

- Linfoma (++) mediastinico
- Adc sacchi paranasali
- Mieloma multiplo
- K tiroideo
- Tumori ossei
- Timoma, SCC, t. mammari, adc pancreas, FSA, t. paratiroide, adc nasale, MM







Endocrine

Ipercalcemia

- $Ca \text{ corretto (mg/dl)} = Ca \text{ (mg/dl)} - \text{albumina (g/dl)} + 3,5$
- **Dd con**
 - Errori lab
 - Insuff. renale acuta
 - Ipervit. D
 - Ipoadrenocorticismo
 - Iperparatiroidismo primario
 - Patologie granulomatose

Calcemia > 18 mg/dl → emergenza medica!

Endocrine

Ipercalcemia

• Segni clinici

- pu/pd (diabete insipido nefrogeno)
- debolezza
- anoressia
- vomito
- ipertensione
- depressione
- bradicardia
- iperazotemia

Endocrine

Ipercalcemia

• Terapia

- NaCl ev (2,5-5 ml/kg/h)
- Furosemide 2-4 mg/kg bid/tid
- Corticosteroidi? Solo **DOPO** la diagnosi!!
- Calcitonina
- Bifosfonati (alendronato, pamidronato, etidronato)
- Plicamicina (o mitramicina)

ENDOCRINOPATIE

- Iper tiroismo: gatto (+++), cane



Endocrine

Ipoglicemia

• Meccanismo d'azione

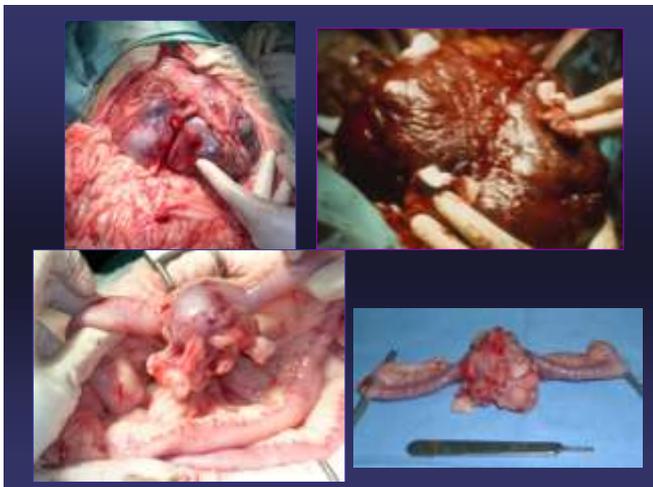
- Produzione ectopica insulina
- Attività insulino-simile non sopprimibile
- IGF I e II-simile
- Somatomedina
- Eccessivo utilizzo del glucosio dal tumore
- Massiccia infiltrazione neoplastica del fegato

Endocrine

Ipoglicemia

• Cause

- Insulinoma → Insulina alta
 - K epatocellulare/epatoma
 - Colangiocarcinoma
 - Linfoma
 - Emangiosarcoma
 - Leiomioma/leiomioma intest., fegato, stomaco
 - Melanoma orale
 - Plasmocitoma
 - Mieloma multiplo
 - Adc. di ghiandole salivari
- Insulina bassa



Endocrine

Ipoglicemia

• Dd

- Ipadrenocorticismo
- Denutrizione/digiuno
- Sepsi
- Disfunzioni/necrosi epatiche
- Errori di laboratorio
- Overdose di insulina
- Ipopituitarismo
- Carenza di GH
- Shunt porto-cava
- Malattie glicogenetiche genetiche
- Eccessivo esercizio
- Uremia

Endocrine

Ipoglicemia

• Sintomi

- sintomatologia intermittente (glic < 40 mg/dl)
 - crisi convulsive
 - debolezza
 - collasso
 - atassia
- Se l'insorgenza è lenta o cronica → no segni clinici anche con glicemia = 20 mg/dl

Endocrine

Ipoglicemia

• Segni clinici

- l'insulina aumenta con il pasto → peggioramento ipoglicemia
- talvolta anche polineuropatia periferica

Endocrine

Ipoglicemia

• Diagnosi

- Ipoglicemia + insulina elevata → **INSULINOMA**

Rapporto insulina/glucosio

$$\frac{[\text{insulina sierica (IU/ml)}] \times 100}{[\text{glucosio sierico (mg/dl)} - 30]}$$

se > 30 → insulinoma (?)



Endocrine

Ipoglicemia

• Diagnosi - insulinoma

- segni clinici
- contemporaneo rilievo di ipoglicemia e insulinemia normale o elevata ($\geq 5-20$ mUI/ml)
- esame ecografico addome → spesso noduli piccoli e difficili da visualizzare
- rx torace → rare mts
- laparotomia esplorativa

Endocrine

Ipoglicemia

- i noduli possono essere **multipli**
- possibili mts a fegato e/o linfonodi → asportare se possibile



Endocrine

Ipoglicemia

• Terapia - insulinoma

- asportazione chirurgica
- sopravvivenza media >1 anno se ritorno a euglicemia (ma mts compaiono sempre!!)
- prima della chirurgia:
 - pasti piccoli e frequenti
 - prednisone (0,5 mg/kg bid)
 - sol. glucosata 5% se necessario



Endocrine

Ipoglicemia

• Complicanze postop.

- pancreatite → fluidoterapia aggressiva, analgesici, antiemetici (mortalità 10%)
- diabete mellito transitorio
- controllare ipoglicemia con dieta e prednisone postop.

Endocrine

Ipoglicemia

• Terapia

- Diazossido → 5-30 mg/kg os bid
 - può aumentare lievemente la glicemia, ma costoso e con effetti collaterali gravi
- Somatostatina e analoghi (octreotide)??
- Streptozotocina → 10-20 mg/kg ev
 - azione specifica su pancreas
 - molto nefrotossico

Endocrine

Ipoglicemia

• Fattori prognostici - insulinoma

- Età → se giovani, sopravvivenza + breve
- Insulinemia → + è alta più breve è la sopravvivenza
- Stadio clinico → se tumore confinato al pancreas → sopravvivenza più lunga

ENDOCRINOPATIE

- ADH
- Cushing (centrale, periferico)
- Eventuale produz. ectopica ACTH
- Ipergastrinemia: gastrinoma (Zollinger-Ellison)

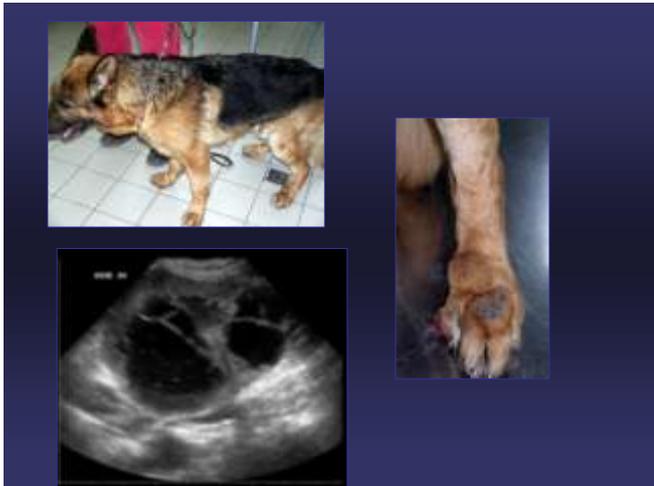


Cutanee

Cutanee

Dermatofibrosi nodulare

- Noduli cutanei multipli, a lenta crescita
- Su arti (testa e tronco)
- Sindrome ereditaria, autosomica dominante
- Pastore tedesco
- Associata a
 - Cisti o cistadenocarcinoma renale
 - Anche leiomioma uterino (se femmina)

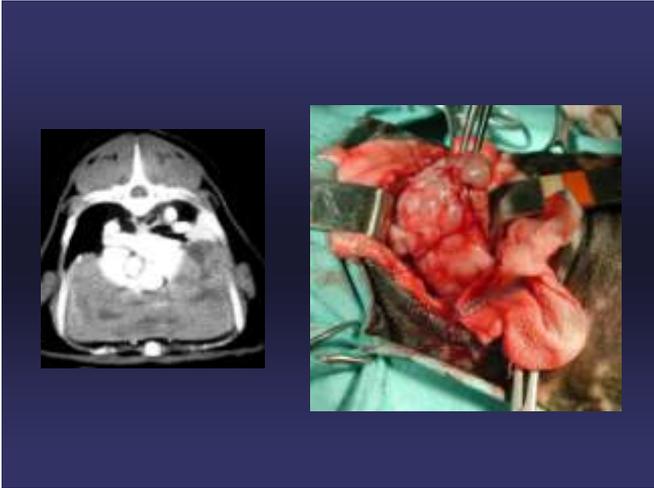


Cutanee

Dermatite esfoliativa felina

- Associata a timoma
- Migliora dopo escissione del t. primario





Cutanee

Sindrome da femminilizzazione

- **Sertolioma** (seminoma)
- Aumento sintesi estrogeni
 - alopecia bilaterale simmetrica
 - iperpigmentazione
 - ginecomastia
 - iperplasia prepuzio
 - metaplasia squamosa prostata
 - anemia non rigenerativa
 - trombocitopenia



Ematologiche

Ematologiche

Trombocitopenia /patia

• Meccanismo d'azione

- - eccessiva distruzione plt (immunomediata)
- aumentato consumo/sequestro
- diminuita produzione

- Sintomatica solo se $< 10-20.000 \text{ plt}/\mu\text{l}$

Ematologiche

Trombocitopenia /patia

• Cause

- Secondaria a chemioterapia
- Malattie linfoproliferative (58%)
- Sertolloma (e seminoma)
- T. della granulosa dell'ovaio
- Mastocitoma
- T. mammario
- Emangiosarcoma
- Adc nasale
- FSA



Ematologiche

CID

- Trombocitopenia
- APTT prolungato
- FDP elevati
- Fibrinogeno diminuito
- Riduzione AT-III

• Cause

- Emangiosarcoma
- K infiammatorio mammella
- K tiroideo
- K addominali

Ematologiche

CID

- **Forma compensata, cronica**
 - No sintomi clinici
 - Più frequente associata a tumori
- **Forma acuta, scompensata**
 - Sanguinamento

la presenza di CID può rappresentare un fattore prognostico negativo

Ematologiche

Gammopatie monoclonali

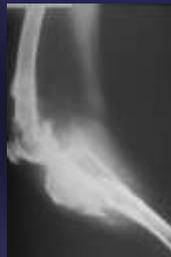
- Secrezione eccessiva di immunoglobuline o loro subunità da parte di plasmacellule neoplastiche
- Banda **monoclonale** a **picco stretto**
 - - anoressia
 - pu/pd
 - dimagrimento
 - alterazione coagulazione
 - sindrome da iperviscosità
 - proteinuria di Bence-Jones

Ematologiche

Gammopatie monoclonali

• Cause

- mieloma multiplo (IgG, IgA)
- plasmocitoma extramidollare – raro
- linfoma (B)
- leucemia delle plasmacellule
- leucemia linfocitica cronica
- macroglobulinemia di Waldenström (IgM)



Ematologiche

Gammopatie monoclonali

- **DD**
 - FIP
 - Ehrlichia
 - leishmania
 - gastroenterocol. plasmoc.
 - piodermiti croniche
 - amiloidosi

Ematologiche

Gammopatie monoclonali

- **Diagnosi**
 - elettroforesi e immunoelettrof. proteica
 - biopsia midollare
 - esame urine e elettroforesi
 - altri esami per ricerca neoplasia primaria

Ematologiche

Anemia

- **Meccanismi**
 - patologia cronica
 - a. emolitica immuno-mediata
 - da perdita acuta/cronica
 - a. emolitica microangiopatica
 - iperestrogenismo

Ematologiche

Anemia

• Patologia cronica

- normocitica normocromica
- alterato metabolismo Fe
- eritrociti a vita breve
- diminuita risposta midollo osseo
- t. disseminati o metastatici

Ematologiche

Anemia

• Conseguente a chemioterapia

- Moderata in veterinaria (hct 28-32%)
- Sufficiente interrompere trattamento
- No reticolociti circolanti

Ematologiche

Eritrocitosi (policitemia)

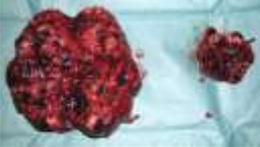
- Molto rara
- Per eccessiva produzione eritropoietina (diretta o da ipossia renale)
- Conseguente a
 - t. renali
 - linfoma
 - t. epatici
 - t. ovarici
 - FSA nasale
 - TVT
 - feocromocitoma, leiomioma uterino, leiomiomasarcoma intestinale



Endocrine

Ipercatecolaminemia

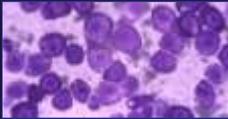
- **Da feocromocitoma**
 - Rilascio di epinefrina e norepinefrina
 - Iperensione
 - Tachicardia
 - Debolezza
 - Collasso
 - Sintomatologia non costante → difficile la diagnosi

Ematologiche

Iperistaminemia

- **Da mastocitoma e gastrinoma**
 - stimolazione recettori H_2 gastrici →
 - Aumento secrezioni acide
 - Danno vascolare
 - Ipermotilità
 - Ulcere gastroduodenali
 - No correlazione tra istaminemia e stadio clinico, grado istologico, dimensioni



Ematologiche

Iperistaminemia

- **Da mastocitoma e gastrinoma**
 - Trattare con
 - Cimetidina 5 mg/kg os, tid
 - Difendramina 2 mg/kg os tid
 - Sucralfato
 - Non manipolare troppo il tumore!!
 - Granuli di istamina ++ in forme poco differenziate
 - Granuli di eparina ++ in forme differenziate

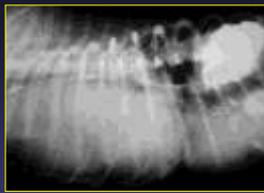


Neurologiche

Myastenia gravis

Neurologiche

- Associata a **timoma**
- Osteosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma cutaneo non epiteliotropo
- Anticorpi anti-recettori per ACh
 - debolezza muscolare +/- grave, intermittente
 - intolleranza all'esercizio
 - disfagia
 - megaesofago
- Regressione rapida dopo asportazione timoma
- Utile prednisone 2 mg/kg/die



Sindromi paraneoplastiche

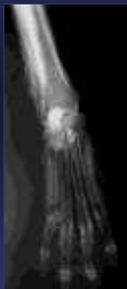
- Segni neurologici (non per diretta aggressione neoplastica → es. insulinoma, linfoma)



Varie

Osteopatia ipetrofica

- Proliferazione periostale disto-proximale lungo la diafisi di ossa lunghe in risposta a patologie neoplastiche e non
 - tumori polmonari primari e metastatici
 - timoma
 - rhabdomyosarcoma vescica
 - t. esofagei
 - osteosaroma
 - K renale papillare
 - K ovarico



Osteopatia ipetrofica

Varie

- > debolezza e dolorabilità arti
- > arti caldi, edematosi, dolenti

• Diagnosi

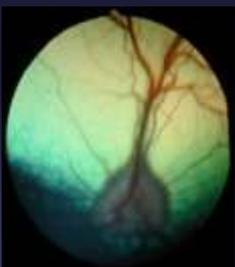
- Rx arti (++ distale)
- Rx torace
- rx/ecografia addome
- ++ razze grandi

• Terapia

- rimozione causa
- prednisone 1-2 mg/kg/die
- analgesici







Febbre

Varie

- Associata a molti tumori
 - Linfoma, mieloma multiplo, leucemie, mastocitoma, t. intracranici, t. epatici
 - rilascio **citochine** (IL-1, IL-6, TNF- β , interferone) → liberazione **prostaglandine**
- Escludere le cause di febbre (infezione, ecc.) prima di pensare a sindrome paraneoplastica

Sindromi paraneoplastiche

- **Leucocitosi** → fattori di produzione tumorale
- **Coagulopatie**: tumori epatici, mastocitoma, LPD, etc
- **Sangue occulto nelle feci**: mastocitoma (ipersecrezione gastrica), tumori dell'apparato GE
- **Pancitopenia**: da iperestrogenismo
