

# 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 ( <i>n</i> = 100)	Survivors ( <i>n</i> = 55)	Nonsurvivors ( <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

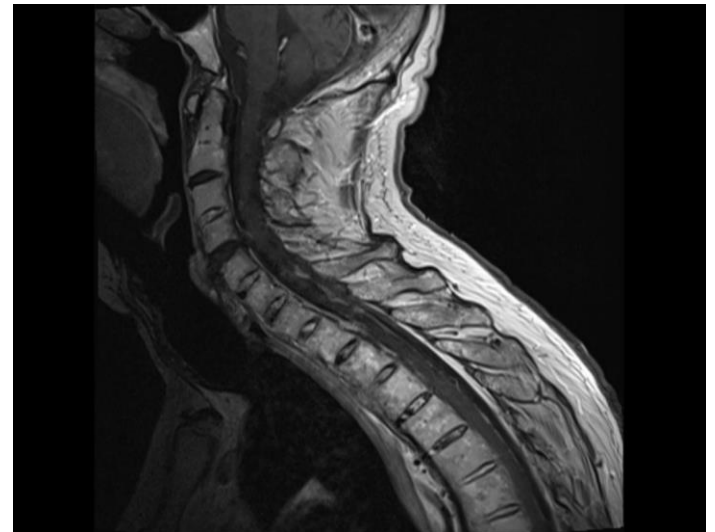
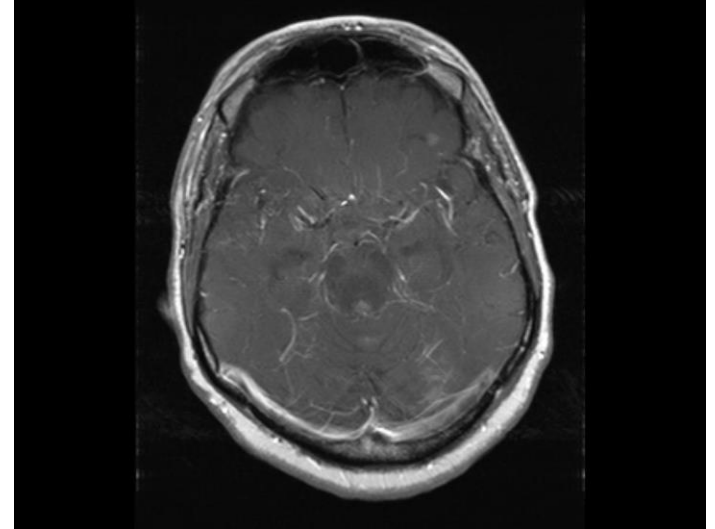
Steroid myopathy

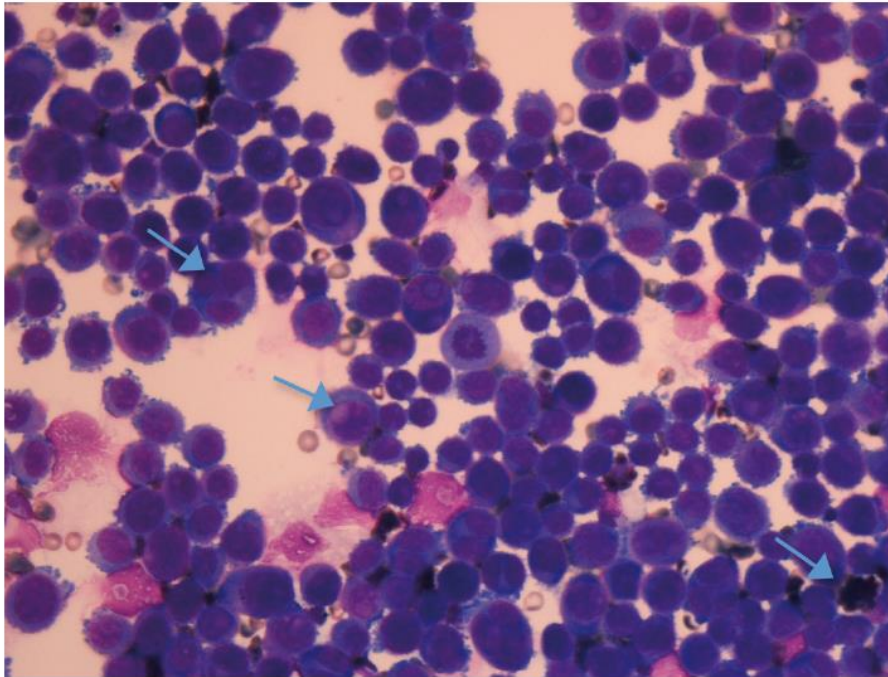
Cord compression

---

# 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

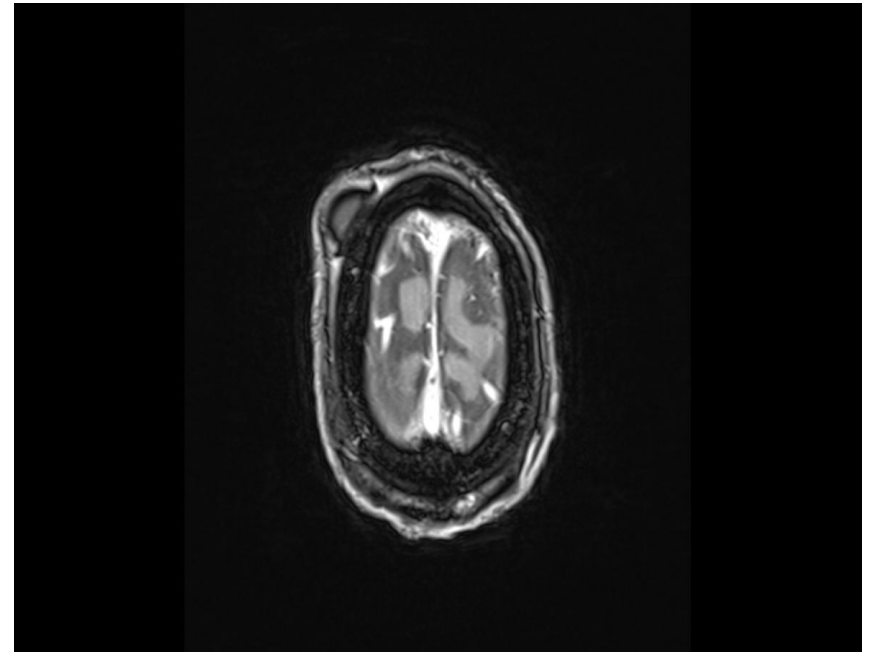




**FIGURE 3** Analyse cytologique du liquide céphalorachidien d'un patient ayant un mélanome avec des métastases leptoméningées. Coloration au MGG, grossissement x400. Pigments de mélanine, cellules multinucléées, noyaux volumineux.

# 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>

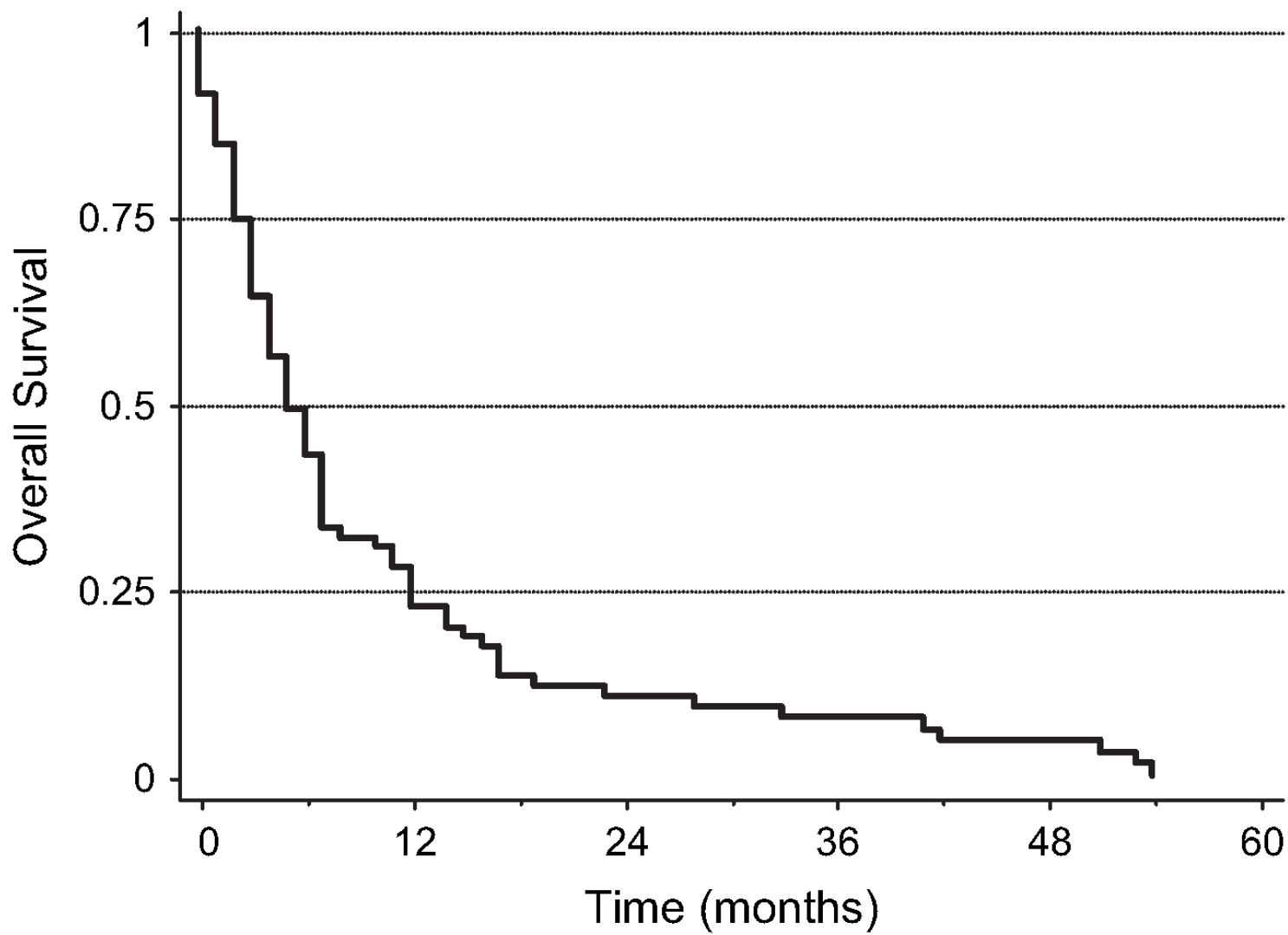
<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; <sup>2</sup>University Paris Descartes, Paris

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.*

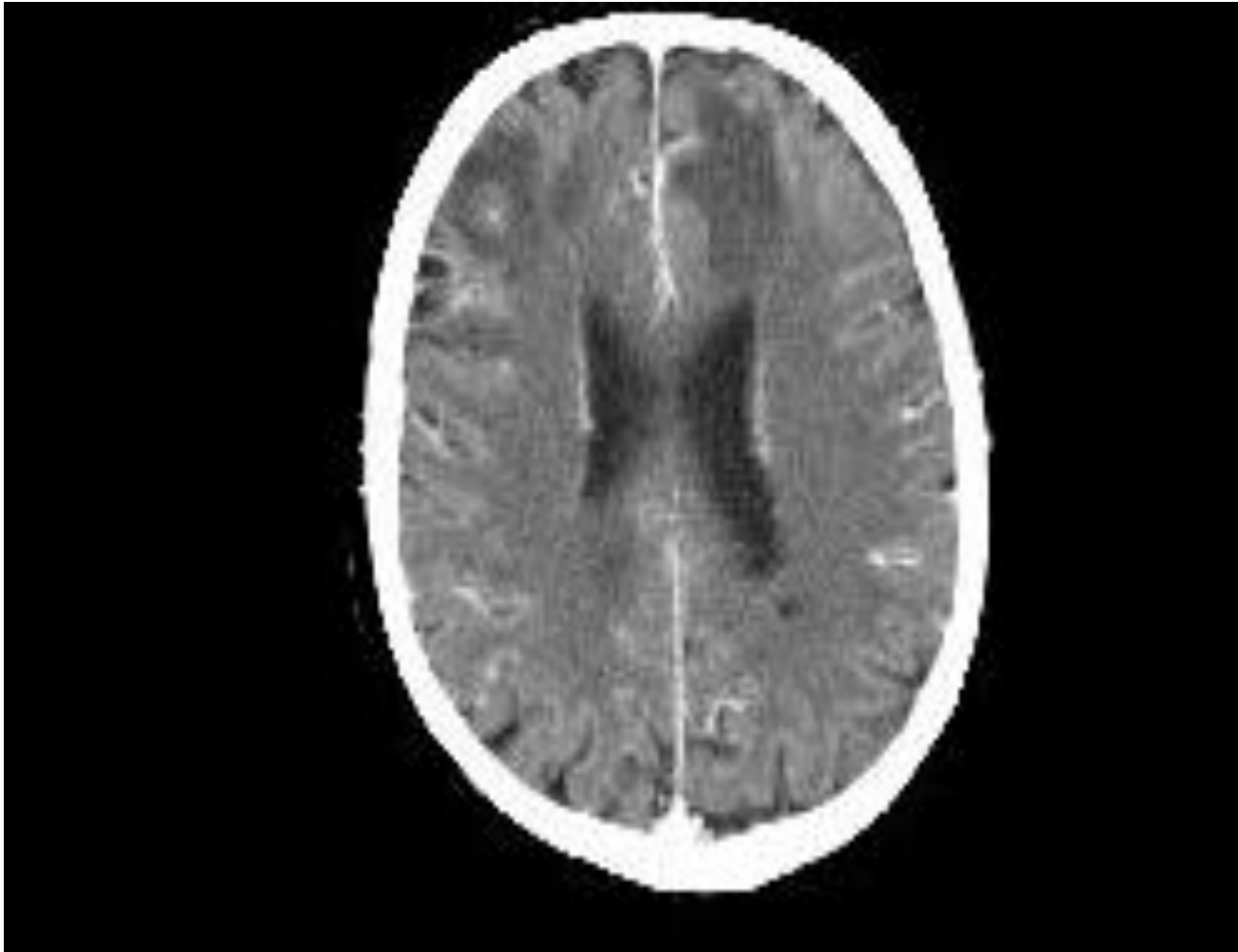
**Tableau 1** Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné

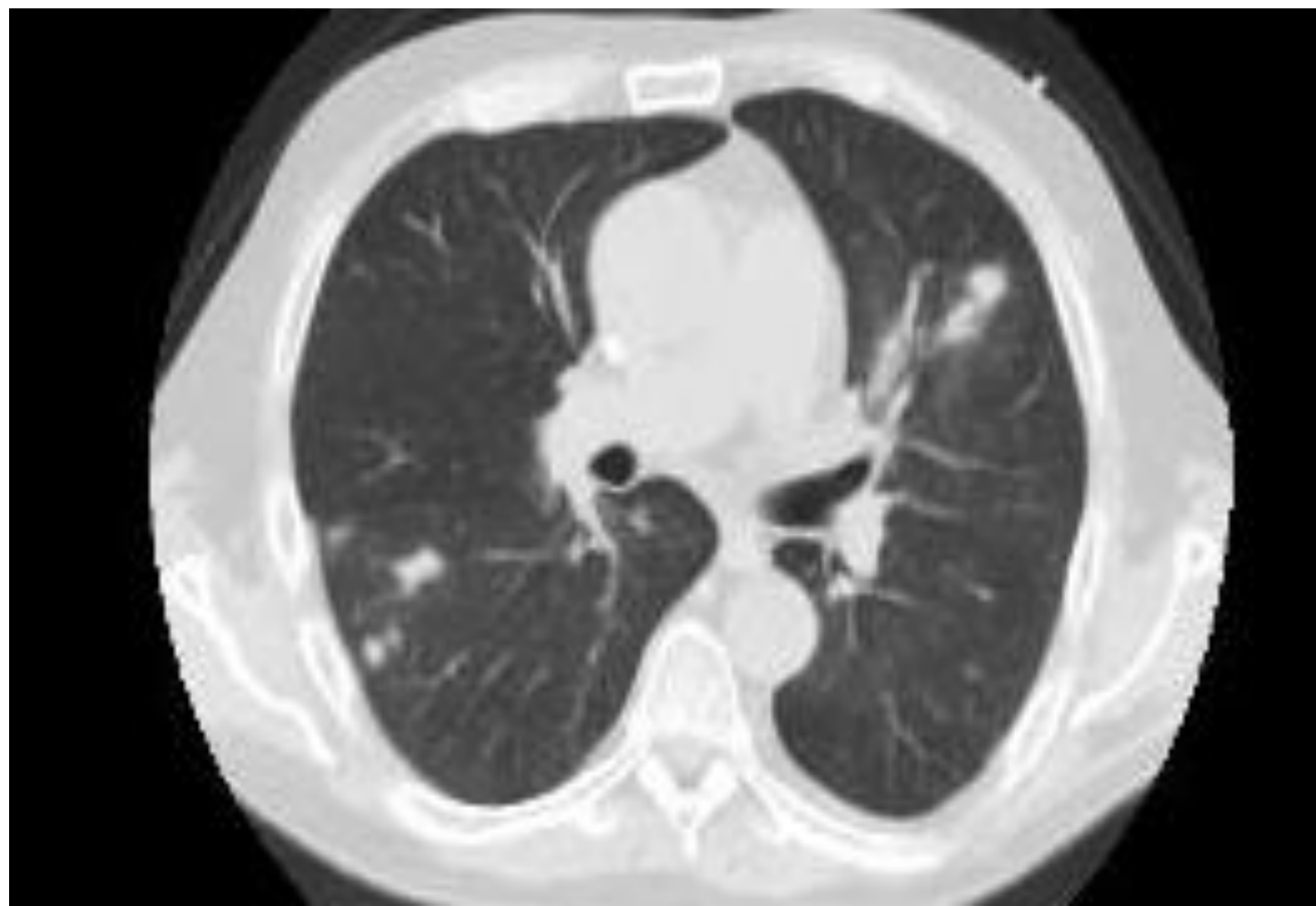
<b>Tableau clinique</b>	<b>Produit incriminé</b>	<b>Incidence (%)</b>
<b>Encéphalopathie aiguë</b>	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
<b>Syndrome cérébelleux</b>	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 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)

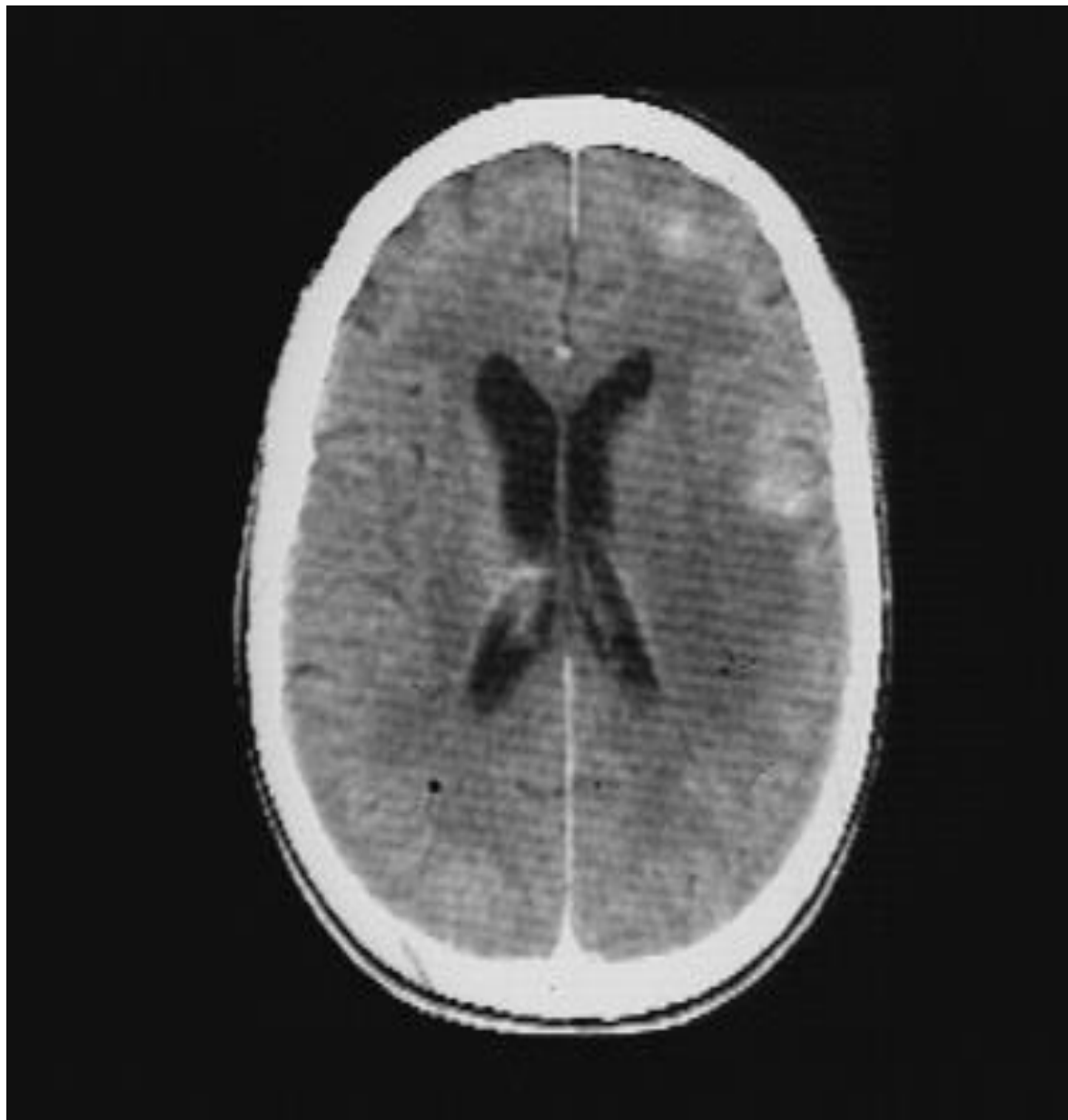
# *Aspergillose cérébrale*





# *Toxoplasmose*







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

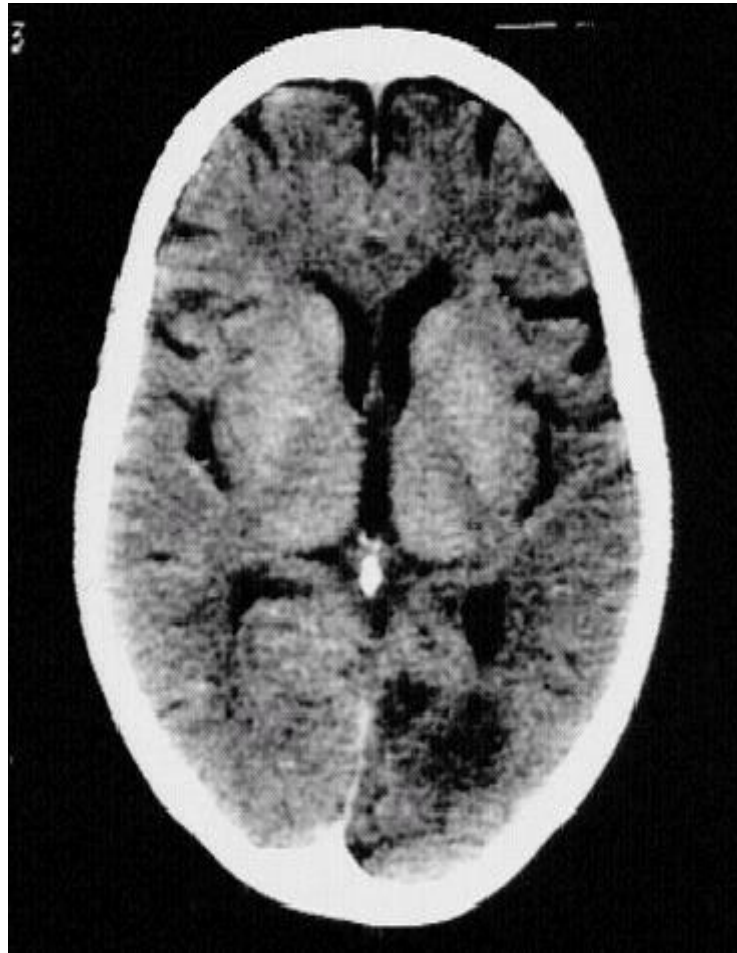
due au  
polyomavirus JC



# 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*



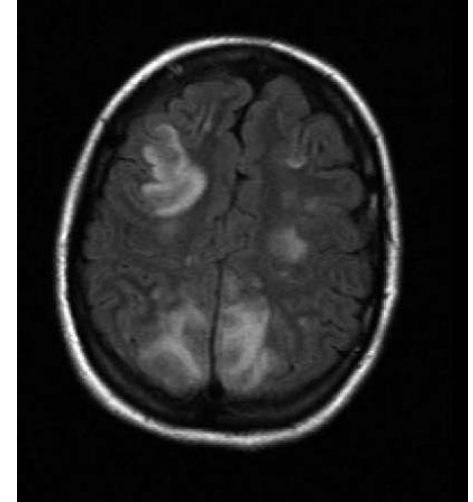
# Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

- **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]

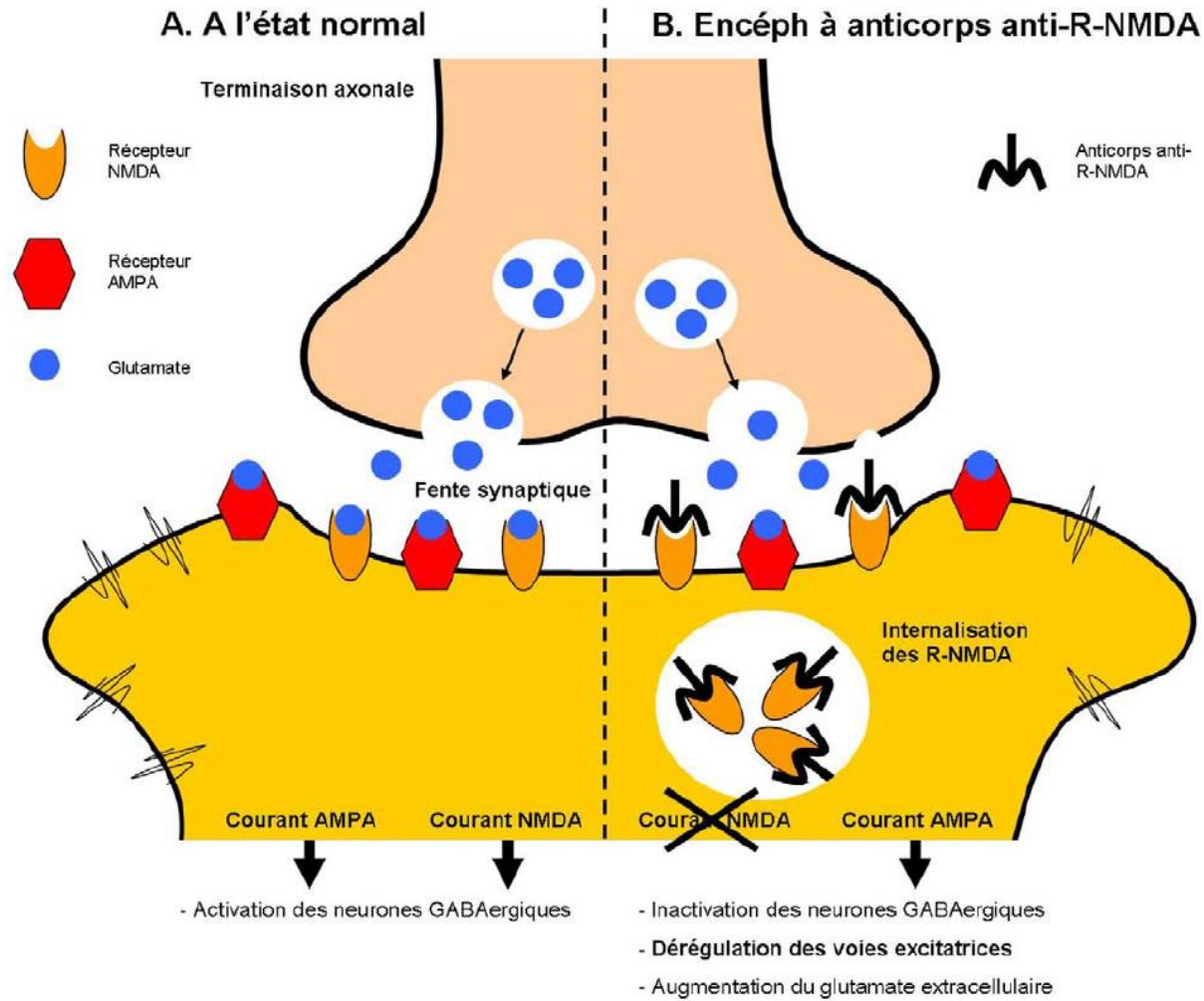
# Les syndromes paranéoplasiques neurologiques

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

	<b>Classique</b>	<b>Non classique</b>
Cerveau, nerfs crâniens et rétine	Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Encéphalomyélite Opsoclonus-myoclonus	Encéphalite du tronc cérébral Névrite optique Rétinopathie associée à un cancer Rétinopathie associée à un mélanome
Moelle épinière		Syndrome de l'homme raide Myélite, myélopathie nécrosante, Syndrome du motoneurone
Jonction neuromusculaire	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Myasthénie
Nerfs périphériques ou muscle	Neuropathie sensitive Neuromyotonie acquise Pseudo-obstruction intestinale Dermatomyosite	Neuropathie sensitivomotrice, neuropathie à paraprotéine, neuropathie avec vascularite Neuropathie autonome, polymyosite 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 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. 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. <sup>b</sup> Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface. Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps. 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

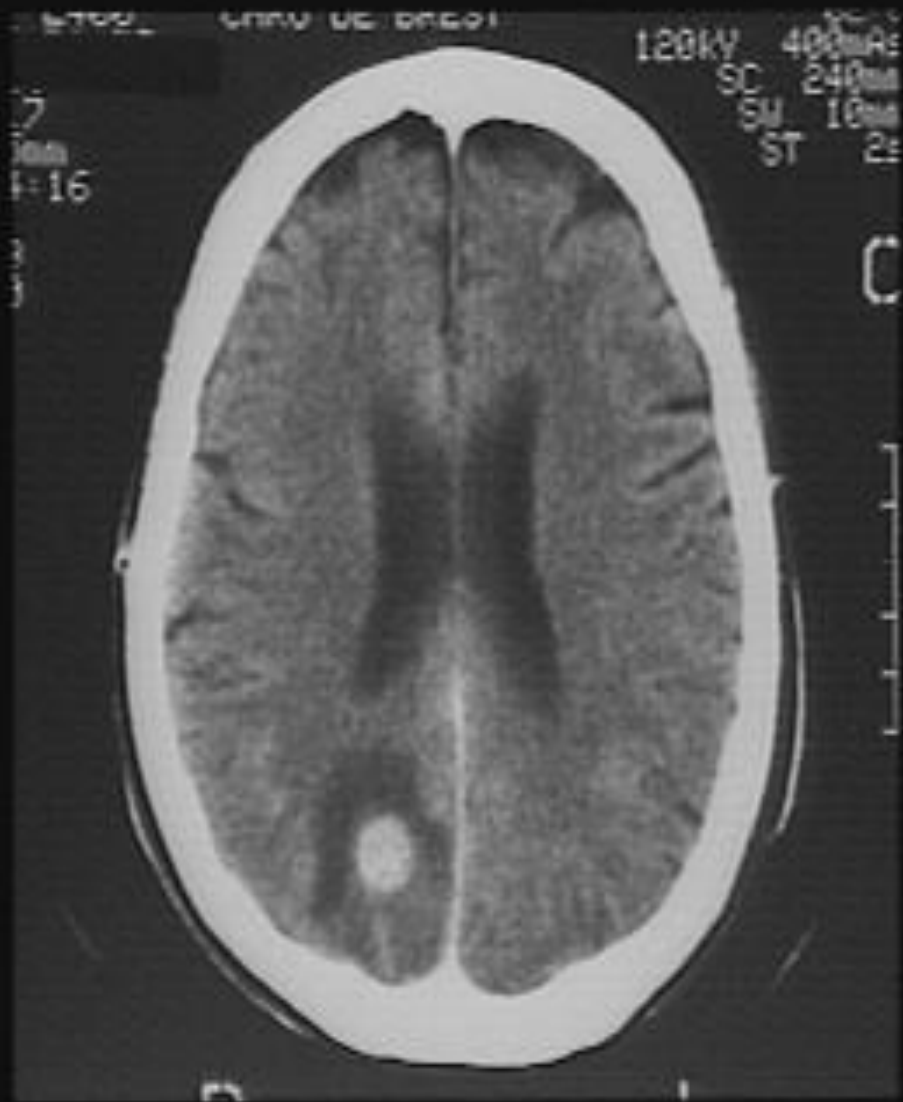
Drug	Target	Cancer indications	Frequency of grade 3–4 nirAEs in clinical trials (%) <sup>a</sup>	Main nirAEs described in case reports	Classical PNSs described as nirAEs
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma	0.8	Polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome, myasthenia, myelitis and myositis, encephalitis and aseptic 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

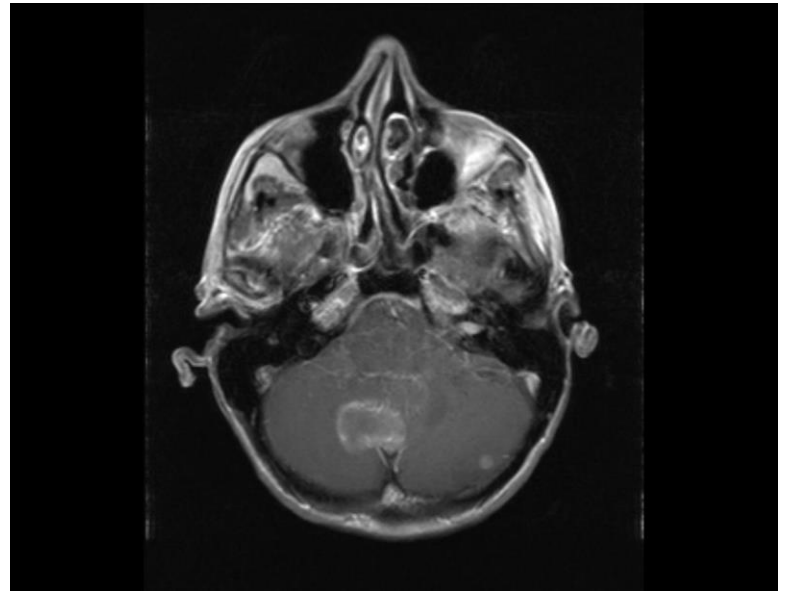
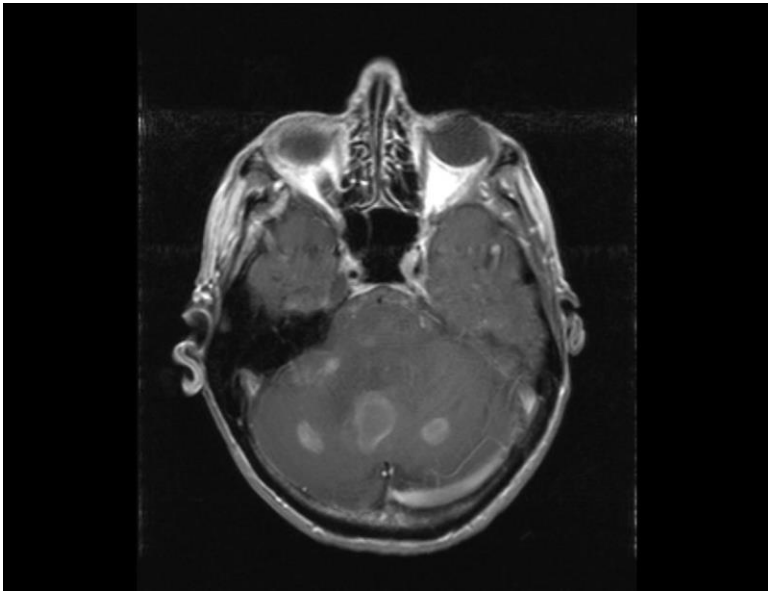
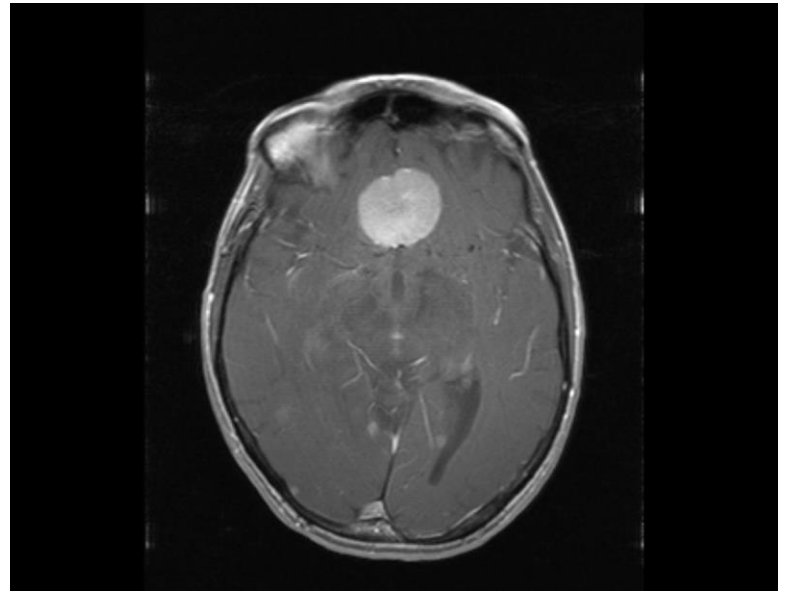
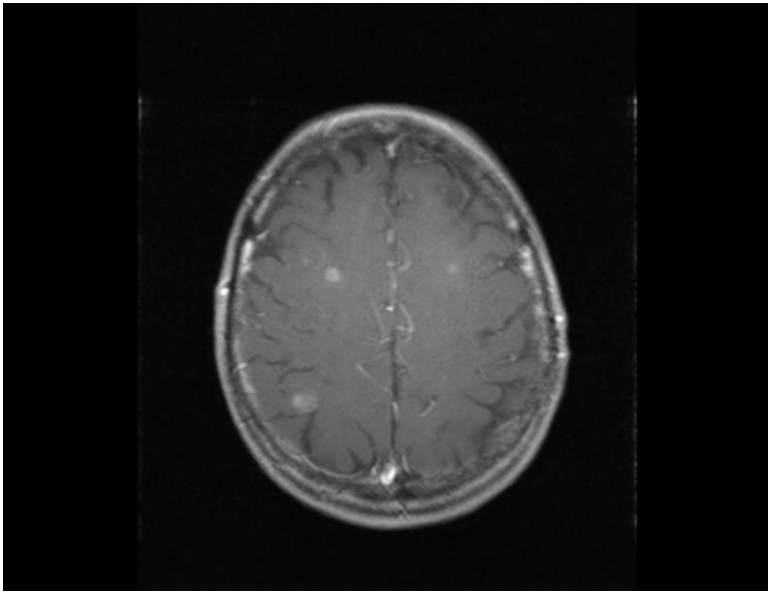
# Principes

- 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



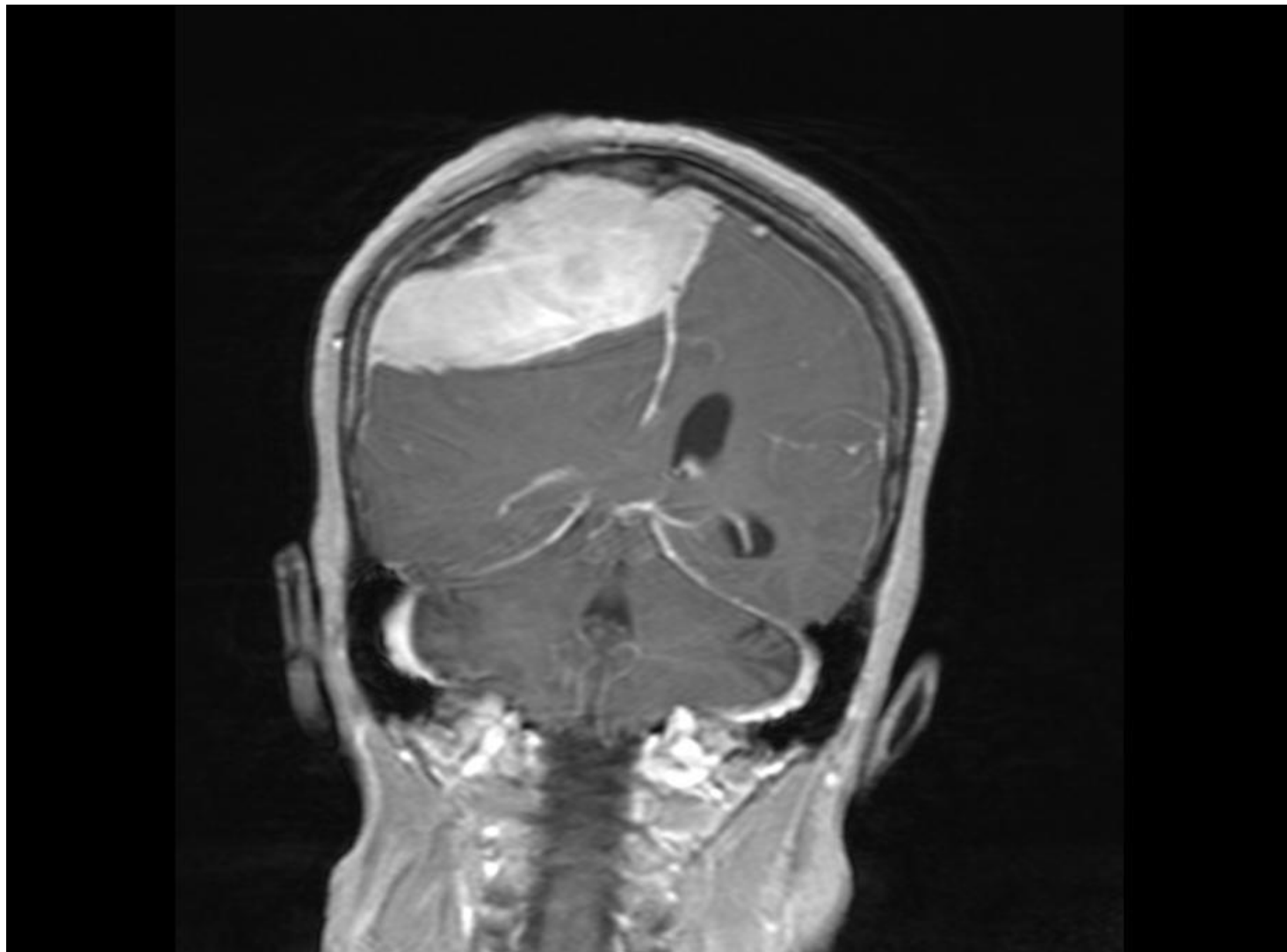


# Hypertension intracrânienne et engagement cérébral



# Tableau clinique

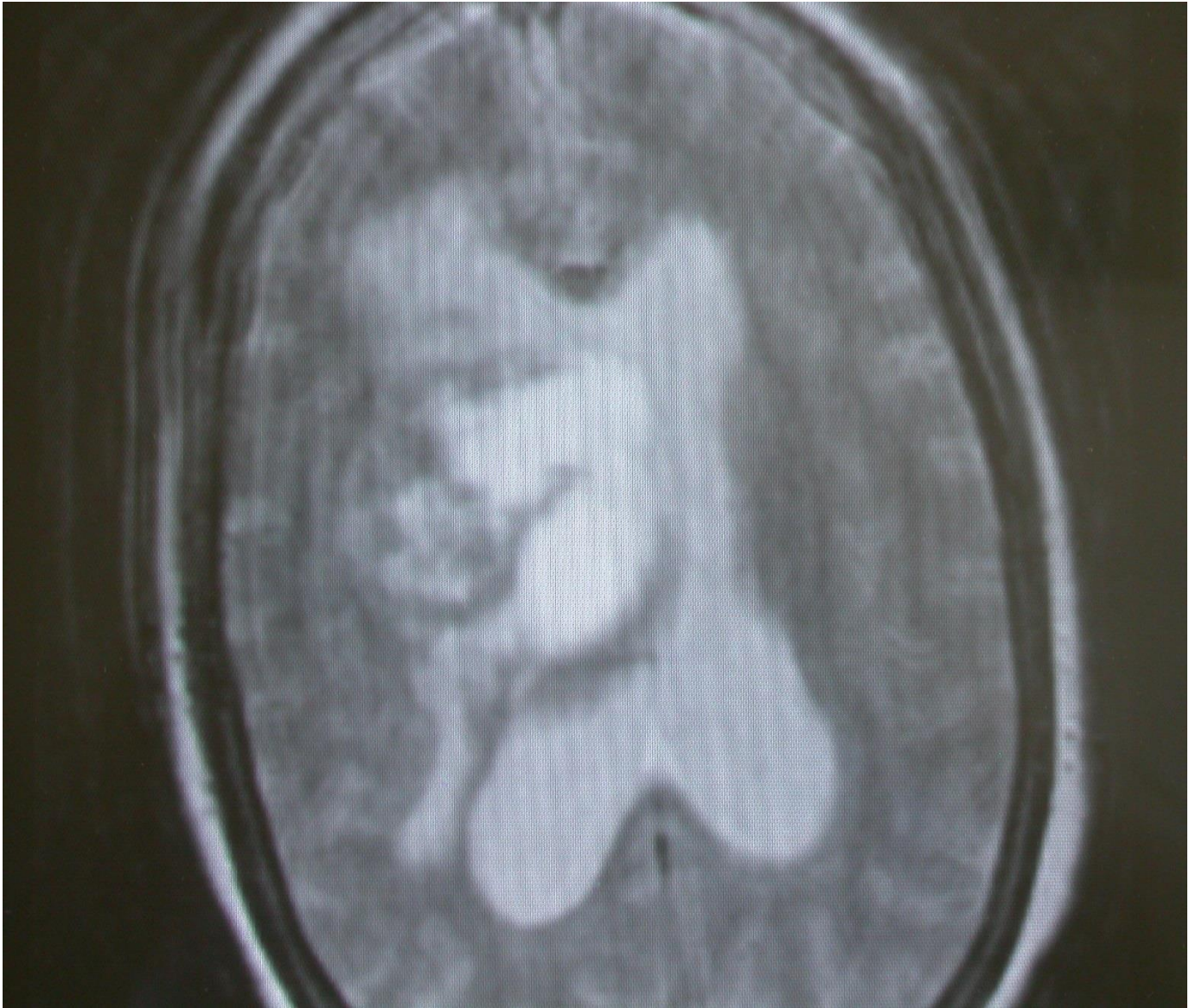
- céphalées ( ↑ par toux, efforts de défécation)
- vomissements (sans effort, en jet)
- Acouphènes
- troubles visuels (diplopie via atteinte nerf VI, ↓ AV), éclipses visuelles (déclenchées par le fait de se pencher en avant)
- troubles du comportement (désintérêt, bradypsychie)
- tableau de démence (sujet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

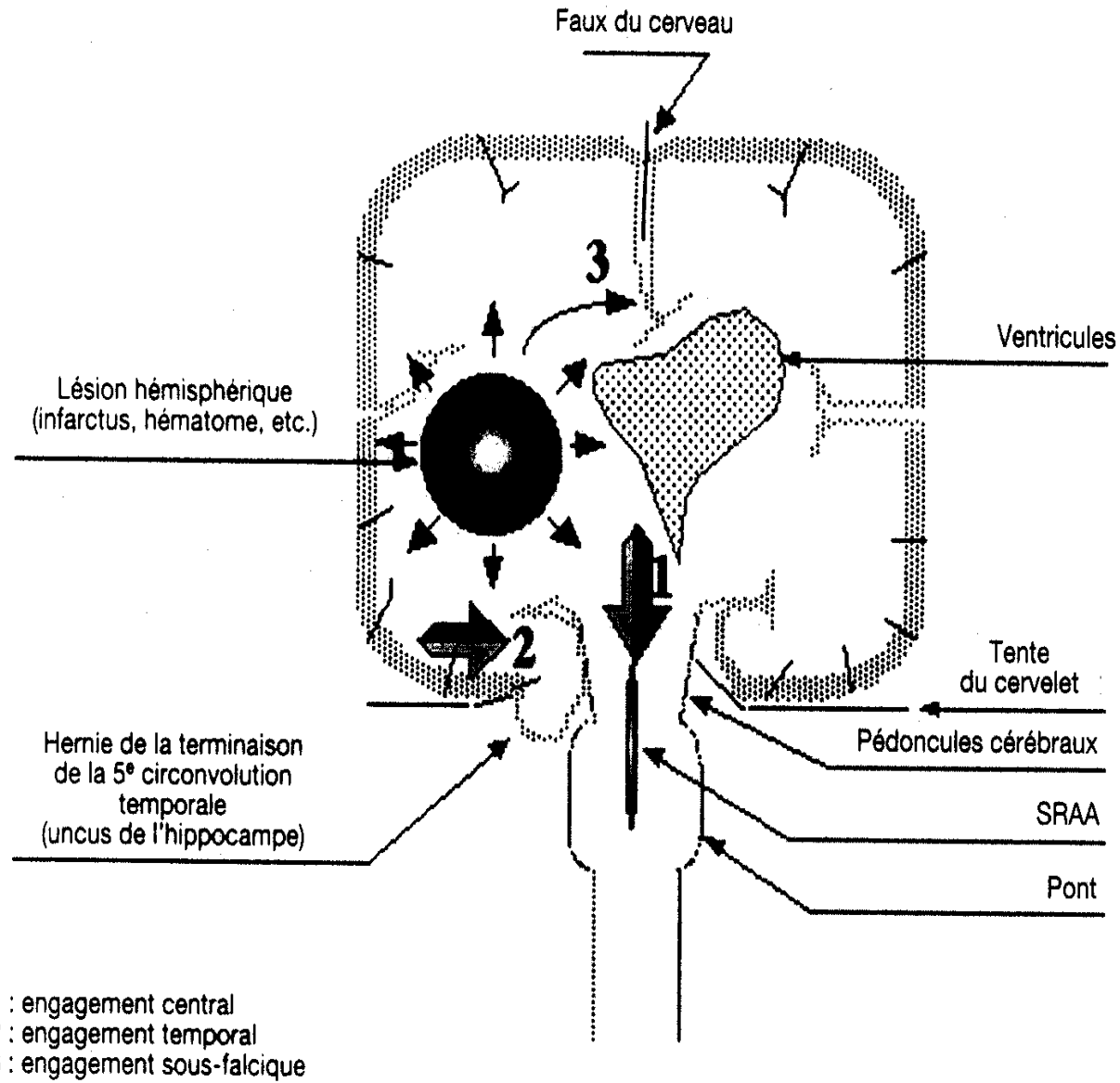


Myélome multiple

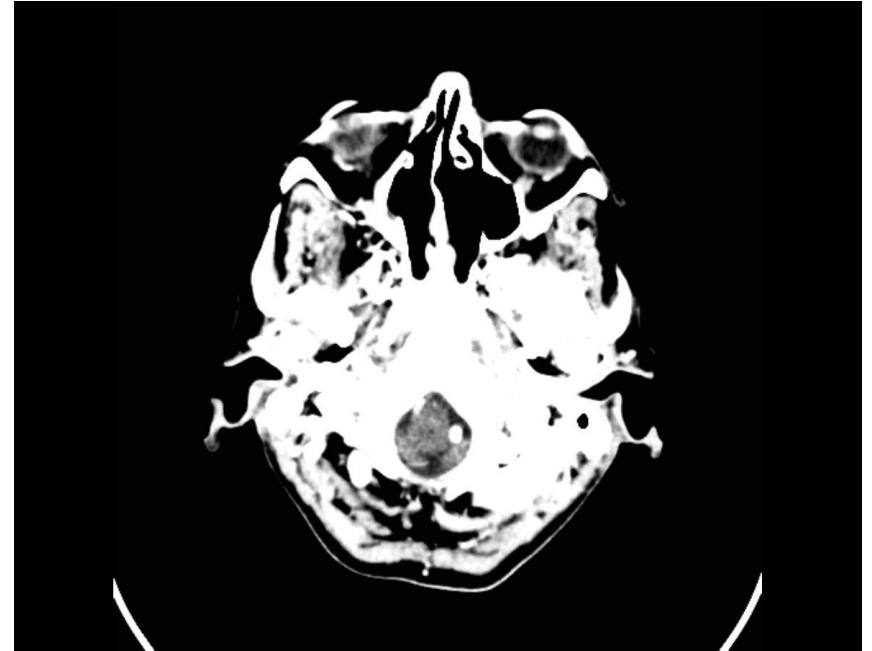
# Complications

- 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

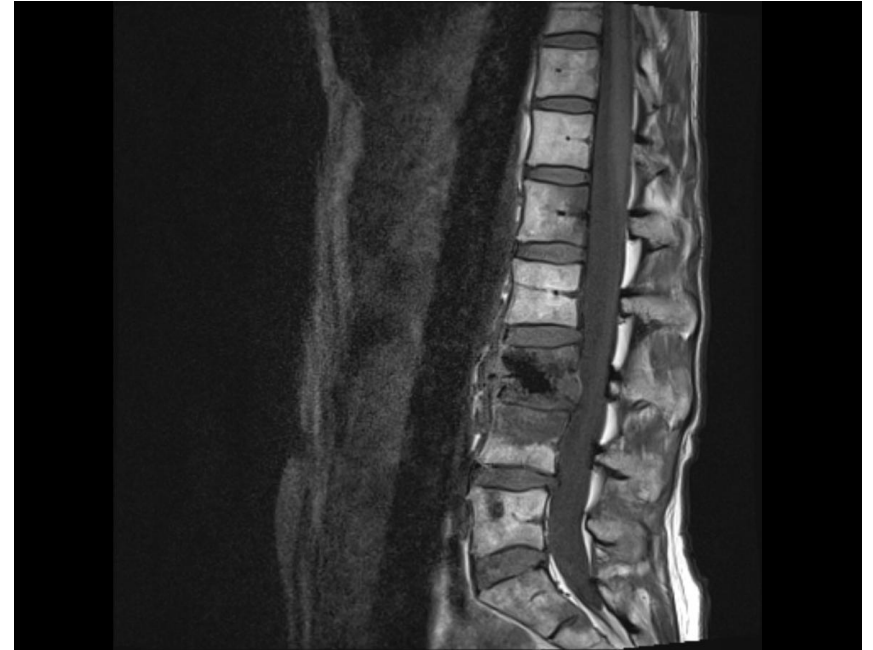
- épidurite carcinomateuse : de loin la cause la plus fréquente chez le cancéreux
- infection (ostéomyélite)
- traumatisme : tassement ostéoporotique, hématome
- arthrose cervicale sévère
- hernie discale

# 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)