

Le sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche

Paraneoplastic endocrine-metabolic syndromes

Marco Grandi *, Carla Sacchetti, Stefano Pederzoli, Cinzia Torri, Ilaria Sgarbi, Giovanni Partesotti, Massimiliano Nicolini, Chiara Casarini, Elena Romagnani, Chiara Benatti, Federica Vecchi, Claudio Gollini, Bruno Manni, Giacinto Sirotti, Maria Ernesta Leone, Rita Pasqualini, Antonio Pedrazzi

UOC Medicina Interna (Direttore: Dott. Marco Grandi), Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo, AUSL di Modena

KEY WORDS

Endocrine
paraneoplastic
syndromes
Hypercalcemia
Parathyroid
Hormone-related
Protein (PTHrP)
Inappropriate Secretion
of Antidiuretic
Hormone (SIADH)
Paraneoplastic
Cushing's syndrome

Summary **BACKGROUND** The paraneoplastic syndromes (PS) are characterized by the presence of biochemical alterations, signs and symptoms expressive of cancer distant action into the patient's organism. Sometimes these syndromes can precede the evidence of malignancy even of some years or can correspond to cancer relapse. PS, even being characterized by general symptoms (fever, anorexia, cachexia), may occur with neurological, rheumatological, osteoarticular, vascular, haematological, nephrological and endocrinological/metabolic symptoms; the latter ones are discussed in this article. **AIM OF THE STUDY** Here we will focus on the most common PS: paraneoplastic hypercalcemia, inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and paraneoplastic Cushing syndrome. **CONCLUSIONS** Our work can be useful in the diagnosis and therapeutic management of paraneoplastic syndromes.

Introduzione

La possibilità che una neoplasia si manifesti sul piano clinico con una pluralità di espressioni sintomatologiche ha nelle sindromi paraneoplastiche (SP) il suo paradigma esemplificativo.

Per SP s'intende l'insieme dei segni, sintomi e alterazioni biochimiche non correlati alla massa del tumore o alla presenza di eventuali metastasi, ma espressivi delle "azioni a distanza" che la neoplasia esercita nell'ospite.

Le SP sono relativamente comuni, dal momento che si riscontrano nel 20% dei pazienti neoplastici, indipendentemente dal momento evolutivo della patologia, e nel 75% dei pazienti in fasi particolari della malattia tumorale [1,2]. La comparsa delle manifestazioni paraneoplastiche può precedere la scoperta della neoplasia o può corrispondere a una disseminazione, una recidiva o un'estensione della malattia.

Accanto a una serie di manifestazioni di ordine generale come l'anoressia, la perdita di peso fino alla cachessia e la febbre, sono individuabili SP peculiari di organi e appa-

ti, sintetizzate nelle **Tabb. 1-6 [3]** che riportano anche dati eziopatogenetici e clinico-terapeutici. Tali SP possono essere così classificate:

- SP neurologiche (**Tab. 1**), possibili in oltre il 10% dei pazienti;
- SP reumatologico-osteoarticolari (**Tab. 2**), che si manifestano in oltre il 15% dei pazienti;
- SP dermatologiche (**Tab. 3**), presenti in oltre il 15% dei pazienti;
- SP ematologico-vascolari (**Tab. 4**), anch'esse possibili in oltre il 15% dei pazienti;
- SP nefrologiche (**Tab. 5**), meno frequenti delle precedenti (5%);
- SP endocrino-metaboliche (**Tab. 6**), sicuramente le più frequenti (40%), di cui discuteremo in questo nostro contributo.

I momenti patogenetici delle SP, pur specifici per molte di queste, non sono univoci, sono talora complessi, non soddisfacentemente chiariti e a volte soltanto ipotizzati.

Le teorie patogenetiche della "riattivazione o derepressione dell'informazione genetica" e quella degli "abbozzi embrionali comuni", ipotizzando, da un lato, che la cellula neoplastica possa subire una deregolazione capace di reintrodurre in essa uno stato di pluripotenzialità produttiva e, dall'altro, la migrazione pancorporea di cellule con

* Corrispondenza:

Marco Grandi, Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo, via F. Ruini 2, 41049 Sassuolo (MO), e-mail: m.grandi@ospedalesassuolo.it

caratteristiche citologiche, ultrastrutturali e istochimiche comuni (cellule Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, APUD), giustificano la produzione tumorale ectopica di mediatori chimici e ormoni capaci di simulare sindromi "classiche" sia di iperproduzione sia di ipofunzione [4,5].

Meglio oggettivata è l'ipotesi autoimmune, secondo cui le SP deriverebbero dall'attivazione del sistema immunitario indotta dal contatto tra il mesenchima e le cellule epiteliali o del neuroectoderma invase dal tumore. Questa teoria spiegherebbe diverse sindromi paraneoplastiche, in particolare

Tabella 1 Sindromi paraneoplastiche neurologiche: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi neurologiche	Ipotesi eziopatogenetiche	Anticorpi e tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
Sistema nervoso centrale				
Encefalomielite*	Teoria autoimmune	Anti-Hu; SCLC, tumori ginecologici	Ricerca del tumore (esami strumentali: ecografia, RMN, TAC, PET)	Rimozione del tumore
Encefalite limbica*		Anti-Ma2; testicolo		Terapia immunosoppressiva
Encefalite del tronco		Anti-Hu; anti-Ma2; SCLC		Plasmaferesi
Degenerazione cerebellare subacuta*		Anti-Yo; mammella, ovaio	Ricerca degli anticorpi onconeurali associati (immunoistochimica e western blot su campioni di sangue e di liquor)	Corticosteroidi
Opsoclonio-mioclonio*		Anti-Ri; mammella, ovaio, SCLC, neuroblastoma		Immunoglobuline ev
Retinopatia associata a cancro		Anti-recoverina; SCLC		Anticorpi monoclonali
Sindrome dell'uomo rigido		Anti-amfifisina; mammella, SCLC	Esami specifici per ogni sindrome: TAC, RMN encefalo, EMG, ENG, TAC mediastino, PEM, PESS	
Mielopatia necrotizzante		ANNA-3; SCLC, linfoma di Hodgkin		
Malattia del motoneurone		Anti-Hu; linfomi, leucemie, paraproteinemie		
Sistema nervoso periferico				
Neuropatia sensitiva subacuta*	Teoria autoimmune	Anti-Hu; SCLC, tumori ginecologici		
Neuropatie sensorimotorie subacute/croniche		Anticorpi assenti; linfomi		
Neuropatia e paraproteinemia		Anti-MAG; macroglobulinemia di Waldenstrom, linfomi, mieloma multiplo		
Neuropatia con vasculite		Anticorpi assenti; SCLC, linfomi		
Neuropatie autonome (pseudostruzione gastrointestinale cronica*, pandisautonomia acuta)		Anti-Hu; SCLC		
Giunzione neuromuscolare e muscolo				
Miastenia gravis	Teoria autoimmune	Anti-Ach-R5, anti-titina; timoma		
Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton*		Anti-VGCC; SCLC		
Neuromiotonia acquisita		Anti-VGKC; timoma, SCLC, morbo di Hodgkin		

Nota: * Sindromi classiche.

Legenda: AchR = recettori dell'acetilcolina; ANNA = anticorpi antinucleo neuronale; anti-Hu = anticorpi antinucleo di tipo 1; anti-Ma2 = anticorpi antiproteine neuronali M di tipo 2; anti-Ri = anticorpi antinucleo neuronale di tipo 2; anti-Yo = anticorpi anticellule di Purkinje di tipo 1; EMG = elettromiografia; ENG = elettroencefalografia; MAG = Myelinc Adhesion Glycoprotein; PEM = potenziali evocati motori; PESS = potenziali evocati somato-sensoriali; VGCC = canali del calcio voltaggio-dipendenti; VGKC = canali del potassio voltaggio-dipendenti.

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

neurologiche, nefrologiche e dermatologiche, per le quali è disponibile la documentazione laboratoristica di una serie di autoanticorpi, come specificato nelle tabelle riassuntive.

Sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche

La prima segnalazione di una possibile “secrezione ectopica ormonale” da parte di una neoplasia maligna si deve a Fuller Albright, che nel 1941 descrisse il caso di una frattura “patologica” dell’ileo con associata ipercalcemia in un paziente affetto da carcinoma renale [6]. Da allora, in letteratura si sono succedute numerosissime segnalazioni, che hanno consentito l’identificazione di queste sindromi, come ben sintetizzato nella **Tab. 6**.

Una delle classificazioni ufficiali ancora oggi accettata è quella proposta nel lontano 1974 da Levine e Metz, riportata nella **Tab. 7** [7].

Da un punto di vista eziopatogenetico, accanto alle già citate ipotesi della “riattivazione o derepressione dell’informazione genetica” e degli “abbozzi embrionali comuni”, occorre ricordare quella dell’“iperpressione (nelle cellule tumorali) di geni normali” e quella degli “oncogeni”, secondo la quale la trasformazione tumorale consentirebbe l’attivazione di oncogeni o l’inattivazione di geni oncosoppressori, capaci di determinare una produzione “finalistica” di sostanze con attività ormonale e di fattore di crescita per le stesse cellule neoplastiche [8].

Nella **Tab. 8** sono riportati i criteri universalmente accettati per definire come paraneoplastica l’origine di una sindrome endocrino-metabolica.

Tabella 2 Sindromi paraneoplastiche reumatologiche-ostearticolari: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi reumatologiche-ostearticolari	Ipotesi eziopatogenetiche	Tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
Osteoartropatia ipertrofica	Teoria della riattivazione	SCLC	Clinica, ricerca del tumore (TAC, PET, scintigrafia ossea)	Rimozione del tumore
Porpora di Schonlein-Henoch	Teoria autoimmune	Polmone, prostata, mammella, rene, stomaco, intestino, linfomi	Ricerca degli immunocomplessi nel siero Ricerca del tumore	Rimozione del tumore, immunosoppressori, immunoglobuline ad alte dosi
Osteomalacia oncogenica	Teoria della riattivazione	Tumori mesenchimali, prostata, polmone	Clinica, alterazioni laboratoristiche (Ca, P, vitamina D) Radiografia, scintigrafia ossea (con tecnezio 99m, octreotide), TAC, RMN	Vitamina D, octreotide

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

Tabella 3 Sindromi paraneoplastiche dermatologiche: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi dermatologiche	Ipotesi eziopatogenetiche	Tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
Pemfigo paraneoplastico	Teoria autoimmune	Leucemie, linfomi	Anamnesi, clinica, ricerca del tumore	Rimozione del tumore, steroidi
Acanthosis nigricans	Teoria della riattivazione	Stomaco, intestino, prostata, ovaio, polmone, utero, linfomi	Anamnesi, clinica, ricerca del tumore	Rimozione del tumore
Lupus eritematoso cutaneo	Teoria autoimmune	Carcinomi bronchiali, mammella	Anamnesi, clinica, ricerca del tumore, ricerca degli anticorpi	Rimozione del tumore, idrossiclorochina, steroidi, immunosoppressori, plasmaferesi
Eritema nodoso migrante	Teoria autoimmune	Linfomi	Ricerca degli immunocomplessi circolanti	Terapia antitumorale, ioduro di potassio topico

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

Fra i criteri clinici sono da ricordare:

- il riconoscimento di una sindrome endocrina associata a tumore non endocrino;
- l'assenza di malattia nell'organo endocrino correlato alla SP e la remissione/recidiva della SP con il trattamento/recidiva del tumore.

Fra i criteri laboratoristici, figura la dimostrazione della produzione di mRNA specifico per la SP in questione (**Fig. 1**) [9].

Per il peculiare interesse internistico di alcune SP, ci limiteremo a trattare in modo estensivo l'ipercalcemia paraneoplastica, la sindrome da inappropriata secrezione di or-

mone antidiuretico (SIADH) e la secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo o ACTH (sindrome di Cushing paraneoplastica).

Ipercalcemia paraneoplastica

L'ipercalcemia è sicuramente la manifestazione paraneoplastica più frequente.

Lavori più e meno datati riferiscono che oltre il 10% dei pazienti neoplastici [10,11] possono sviluppare questa alterazione elettrolitica, con punte fino al 15-25% per certi

Tabella 4 Sindromi paraneoplastiche ematologico-vascolari: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi ematologico-vascolari	Ipotesi eziopatogenetiche	Tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
Poliglobulia	Teoria della riattivazione	Rene, fegato, emangiomi cerebellari	Ricerca delle alterazioni laboratoristiche e del tumore	Rimozione del tumore
Coagulazione intravascolare disseminata (CID)	Teoria della riattivazione	Adenocarcinoma stomaco e pancreas, leucemia promielocitica acuta		Rimozione del tumore, terapia sintomatica
Ipereosinofilia	Teoria della riattivazione	Fegato, linfomi		Rimozione del tumore, steroidi
Anemia emolitica autoimmune	Teoria autoimmune	Linfomi, leucemia linfatica cronica		Antiblastici, acido folico, cortisonici, splenectomia, immunosoppressori, plasmaferesi
Trombocitosi, reazioni leucemoidi	Teoria della riattivazione	Rene		Rimozione del tumore, antiblastici, trombocitoferesi
Granulocitopenia, trombocitopenia	Teoria autoimmune	Timomi, linfomi, malattie linfoproliferative T		Rimozione del tumore, antiblastici, fattori di crescita
Trombosi venose	Teoria della riattivazione	Adenocarcinoma pancreas, stomaco e polmone		Rimozione del tumore, anticoagulanti

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

Tabella 5 Sindromi paraneoplastiche nefrologiche: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi nefrologiche	Ipotesi eziopatogenetiche	Tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
Glomerulonefrite membranosa	Teoria autoimmune	Carcinoma a cellule renali	Clinica, ricerca di immunocomplessi, biopsia renale, ricerca del tumore	Rimozione del tumore, antiblastici, terapia di supporto della sindrome nefrosica
Nefropatia a depositi di IgA	Teoria autoimmune			
Glomerulosclerosi focale	Teoria autoimmune			
Sindrome nefrosica da glomerulopatia a lesioni minime	Teoria autoimmune	Leucemia linfatica cronica, morbo di Hodgkin		

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

Tabella 6 Sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche: ipotesi eziopatogenetiche, tumori associati e approccio diagnostico-terapeutico

Sindromi endocrino-metaboliche	Ipotesi eziopatogenetiche	Tumori associati	Approccio diagnostico	Approccio terapeutico
SIADH	Teoria della riattivazione	SCLC, carcinomi testa-collo	Diagnosi di esclusione con pazienti che presentano iponatremia e urine concentrate	Rimozione del tumore Antagonisti ormonali
Sindrome da ipersecrezione di ACTH (sindrome di Cushing)	Teoria della riattivazione	SCLC, carcinoidi bronchiali, ovaio	Valutazione dell'equilibrio acido-base, degli elettroliti, riscontro di elevati valori di cortisolo libero urinario che non si riducono dopo somministrazione di elevati dosaggi di DMX Ricerca del tumore (ecografia, RMN, TAC, PET, scintigrafia)	
Acromegalia da apudomi da altre neoplasie	Teoria degli abbozzi embrionali comuni	Apudomi (tumori pancreatici a cellule insulari, SCLC), mammella, colon, surrene, carcinoidi	Valori sierici di GHRH e IGF-1 Test di soppressione del GH Ricerca del tumore (ecografia, RMN, TAC, PET, scintigrafia)	
Ginecomastia	Teoria della riattivazione	Testicolo, intestino, SCLC	Valori sierici di hCG, estrogeni, obiettività clinico-ecografica testicolare	
Ipoglicemia	Teoria degli abbozzi embrionali comuni	Insulinomi, sarcomi, tumori vascolari	Clinica Ricerca del tumore (ecografia, RMN, TAC, PET, scintigrafia)	
Ipercalcemia maligna	Teoria della riattivazione	Mammella, SCLC, carcinomi testa-collo, rene	Ricerca della PTHrP	
Sindrome di Zollinger-Ellison	Teoria della riattivazione	Gastrinomi, carcinoidi dello stomaco, tumori gastrointestinali, ovaio	Clinica Ricerca del tumore (ecografia, RMN, TAC, PET, scintigrafia)	

Legenda: ACTH = ormone adrenocorticotropo; GH = ormone della crescita; GHRH = ormone rilasciante l'ormone della crescita; hCG = gonadotropina corionica; IGF-1 = Insulin-Like Growth Factor-1; PTHrP = proteina stimolante il recettore del paratormone; SIADH = sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

Fonte: Ketchandja Ngonga GF, et al. Ann Ital Med Int 2005;1:30-41.

Tabella 7 Classificazione delle sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche di Levine e Metz

	Tumori	Ormoni	Sindrome clinica
Gruppo 1 (tumori del neuroectoderma, sistema APUD)	Carcinoidi della porzione cefalica dell'intestino, SCLC, tumori delle cellule insulari, carcinoma midollare della tiroide, timomi epiteliali maligni	ACTH/pro-opiomelanocortina, ADH, gastrina, calcitonina, insulina, glucagone, secretina	Sindrome di Cushing, SIADH, sindrome di Zollinger-Ellison
Gruppo 2 (tumori del mesoderma e dell'endoderma)	Epatoma, colangioma, ipernefroma, tumori di Wilms, adenocarcinomi pancreatici, carcinoma della corticale surrenale, tumori gonadici non germinali, tumori mesodermici e del connettivo, carcinoma polmonare non oat-cell	PTHrP, prolattina, hPL, GH, IGF-1, eritropoietina, hCG, renina	Ipercalcemia, ginecomastia, acromegalia, ipoglicemia
Di transizione (tumori della cresta neurale)	Feocromocitoma, melanoma	Amine biogene, ACTH, calcitonina, glucagone, hPL, PTHrP, eritropoietina	Possono condividere caratteristiche cliniche e secretorie con i gruppi 1 e 2

Legenda: ACTH = ormone adrenocorticotropo; ADH = ormone antidiuretico; PTHrP = proteina stimolante il recettore del paratormone; hPL = ormone lattogeno placentare; GH = ormone della crescita; IGF-1 = Insulin-Like Growth Factor-1; hCG = gonadotropina corionica; ACTH = ormone adrenocorticotropo; SIADH = sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

Fonte: Levine RJ, et al. Ann N Y Acad Sci 1974;230:533-46.

Tabella 8 Criteri diagnostici delle sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche

Criteri clinici

- Riconoscimento di una sindrome endocrina associata a tumore non endocrino
- Elevati tassi ematici/urinari dell'ormone in causa
- Riduzione dei livelli ematici dell'ormone dopo rimozione del tumore
- Recidiva della dosabilità dell'ormone in caso di recidiva tumorale
- Assenza di malattia nell'organo endocrino correlato
- Remissione/recidiva della sindrome con il trattamento/recidiva del tumore

Criteri laboratoristici

- Gradiente dell'ormone fra tumore e vena periferica
- Possibilità di estrazione dell'ormone dal tessuto neoplastico
- Determinazione dell'attività ormonale con test biologici, RIA, immunologici
- Caratterizzazione biochimica del peptide prodotto dal tumore
- Dimostrazione della produzione ormonale in vitro da parte delle cellule tumorali
- Identificazione dell'mRNA ormonale nel tessuto o nelle colture cellulari

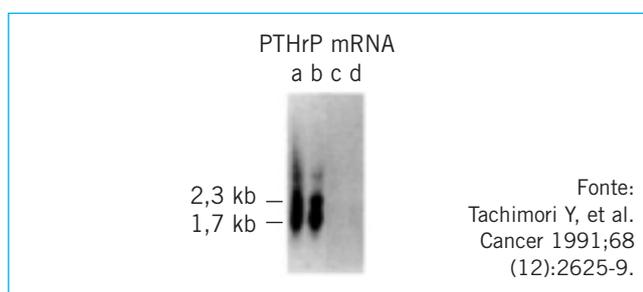


Figura 1 Dimostrazione con metodica Northern Blotting Hybridization (NBH) della produzione di mRNA del PTHrP giustificante l'ipercalcemia tumorale paraneoplastica in pazienti con neoplasia esofagea senza metastasi (a, b) rispetto a quelli (c, d) con localizzazioni ossee

tipi di tumori, come quelli polmonari oat cell (SCLC), quelli della testa-collo e quello della mammella [12].

Nella **Tab. 9** si riportano i segni e i sintomi dello squilibrio elettrolitico che, ovviamente, sono comuni anche alle altre situazioni in grado di determinarlo, sintetizzate nella **Tab. 10**.

Alla base dell'ipercalcemia paraneoplastica vi sono due meccanismi patogenetici spesso associati:

- il meccanismo collegato alla produzione, da parte delle cellule tumorali, del peptide PTH-correlato (PTHrP) [13] che, in modo diretto o mediato da alcune citochine, quali il fattore di crescita tumorale-alfa (TNF- α), l'interleuchina 5 (IL-5), l'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 8 (IL-8), attiva l'azione degli osteoclasti (**Fig. 2**);

Tabella 9 Segni e sintomi dell'ipercalcemia

Generali

- Astenia
- Sopore
- Disidratazione

Renali

- Poliuria
- Nefrolitiasi/nefrocalcinosi
- Riduzione della funzione renale

Gastrointestinali

- Anoressia, nausea, stipsi
- Dolori addominali

Sistema nervoso centrale

- Depressione
- Disturbi cognitivi
- Alterazione dello stato di coscienza
- Psicosi

Sistema cardiovascolare

- Iperensione
- Bradicardia
- Accorciamento dell'intervallo Q-T
- Aumentata sensibilità alla digitale

Tabella 10 Classificazione delle ipercalcemie

PTH-dipendenti

- Iperparatiroidismo primario sporadico
- Iperparatiroidismo/ipercalcemie familiari
 - MEN
 - FHIP, HPT-JT, FHH
- Uremia (iperparatiroidismo terziario)
- Secrezione ectopica paraneoplastica di PTH (rarissima)
- Intossicazione da litio

PTH-indipendenti

- Associate a tumori maligni
- Metastasi osteolitiche
- Paraneoplastiche
- Vitamina D-dipendenti
- Intossicazione da vitamina D
- Produzione ectopica di vitamina D (granulomi, linfomi)
- Da endocrinopatie varie (ipercalcemia di lieve entità)
 - Iperparatiroidismo
 - Insufficienza surrenalica
- Da aumentato turnover osseo
- Milk-alkali syndrome

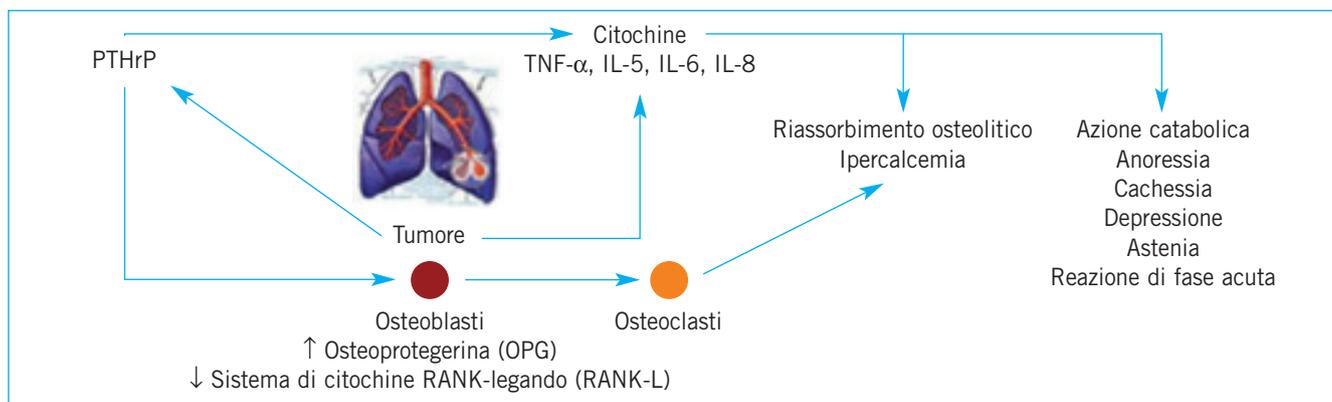


Figura 2 Patogenesi dell'ipercalemia paraneoplastica mediata dal PTHrP che svolge indirettamente anche altre azioni "negative" tumore-correlate

• il meccanismo legato a una produzione paracrina da parte delle metastasi ossee di altre citochine (prostaglandina E, metaboliti attivi della vitamina D), capaci di stimolare direttamente gli osteoclasti [10].

Il PTHrP è dotato di una forte omologia con il PTH nella sua porzione N-terminale, proprietà questa che gli consente di legarsi ai recettori del PTH del rene e dell'osso [13], così da poterne mimare tutti gli effetti biologici.

L'approccio diagnostico all'ipercalemia, anche in un paziente con neoplasia, non è dissimile da quello tradizionale, riassunto nella **Tab. 11**.

Per quanto riguarda il trattamento, è ovvio che solo la rimozione chirurgica o chemioterapica del tumore può avere efficacia "definitiva". Occorre tuttavia intervenire in modo specifico quando i livelli di calcemia siano superiori a 14 mg/dL, limite considerato "pericoloso" per la sopravvivenza, o quando la sintomatologia sia eclatante. Nella **Tab. 12** è riportata sinotticamente la terapia delle "crisi" ipercalcemiche. In cronico, possono essere utilizzati i bifosfonati di ultima generazione (pamidronato, zolendronato) infusi lentamente per via ev ogni 28-30 giorni.

SIADH paraneoplastica

La prima segnalazione di un'alterazione del metabolismo del sodio in pazienti affetti da neoplasie maligne è del

1938 [14]. Nel 1957, grazie a un'intuizione di Schwartz et al. [15], si ipotizzò che tale alterazione fosse secondaria a un'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH), per arrivare poi negli anni Sessanta alla dimostrazione della produzione di ADH da parte del tessuto neoplastico [16] e, negli anni Ottanta, alla possibilità di oggettivare un aumento dell'ADH nel plasma di soggetti con vari tipi di tumore [17].

La sindrome, possibile in una numerosa serie di circostanze cliniche (**Tab. 13**), si caratterizza per la presenza di iponatremia, perdita di sodio con le urine con correlata incapacità a diluirle adeguatamente per la presenza di un aumento dell'ADH inappropriatamente secreto.

Nella **Tab. 14** sono riportati i criteri laboratoristici che caratterizzano la SIADH, che possono essere così sintetizzati:

- iponatremia da diluizione con ridotta osmolarità plasmatica (< 270 mOsm/kg);
- ipoazotemia e ipouricemia, anch'esse diluizionali;
- sodiuria, sempre > 40 mEq/L;
- osmolarità urinaria inappropriatamente elevata rispetto a quella plasmatica;
- normale equilibrio acido-base;
- normale funzione renale, tiroidea e surrenale;
- elevati livelli plasmatici di arginin-vasopressina (AVP).

Inoltre, la SIADH si caratterizza per la mancanza di edemi e l'assenza di segni di ipovolemia.

Tabella 11 Diagnosi differenziale delle ipercalcemie

	PHPT	FHH	HHM	Metast.	MM	Sarcoidosi
Ca	↑	↑	↑	↑	↑	↑
P	N/↓	N/↓	N/↑	N/↑	N/↑	N/↑
PTH	↑	N/↑	↓	↓	↓	↓
PTHrP	ind	ind	↑	ind	ind	ind
1,25D3	↑	N/↑	↓	↓	↓	↑
Ca _u	↑	↓	↑	↑	↑	↑

Legenda: PHPT = iperparatiroidismo primitivo; FHH = ipercalcemia ipocalciurica familiare; HHM = Humoral Hypercalcemia of Malignancy; MM = mieloma multiplo

Tabella 12 Trattamento delle ipercalcemie

Idratazione	125-165 mL/ora (3-4 L/die) di soluzione fisiologica 0,9%
Pamidronato* o zolendronato**	* 90 mg in 500 mL di soluzione fisiologica a 125 mL/ora giorni 1 e 28 ** 4 mg in 250 mL di soluzione fisiologica a 125 mL/ora giorni 1 e 30
Calcitonina	100-200 UI in 100 mL di soluzione fisiologica per soli 3-4 giorni
Furosemide	In base al bilancio idrico, di norma 40-60 mg/die in infusione continua
Metilprednisolone	40-60 mg/die per 5-7 giorni

Tabella 13 Cause di inappropriata secrezione di ADH

Neoplasie maligne
• Carcinoma bronchiale, pancreatico, uretrale, prostatico, vescicale
• Linfoma e leucemia
• Timoma e mesotelioma
Disordini del sistema nervoso centrale
• Traumi, infezioni
• Stroke, emorragie
• Tumori, psicosi acuta
• Porfiria
Da differenziare con la Cerebral Salt Wasting (CWS)
Disordini polmonari
• Tubercolosi
• Polmonite
• Ventilatori a pressione positiva
Molti farmaci inducono secrezione di ADH
Decorso postoperatorio
Dolore intenso
Beer potomania

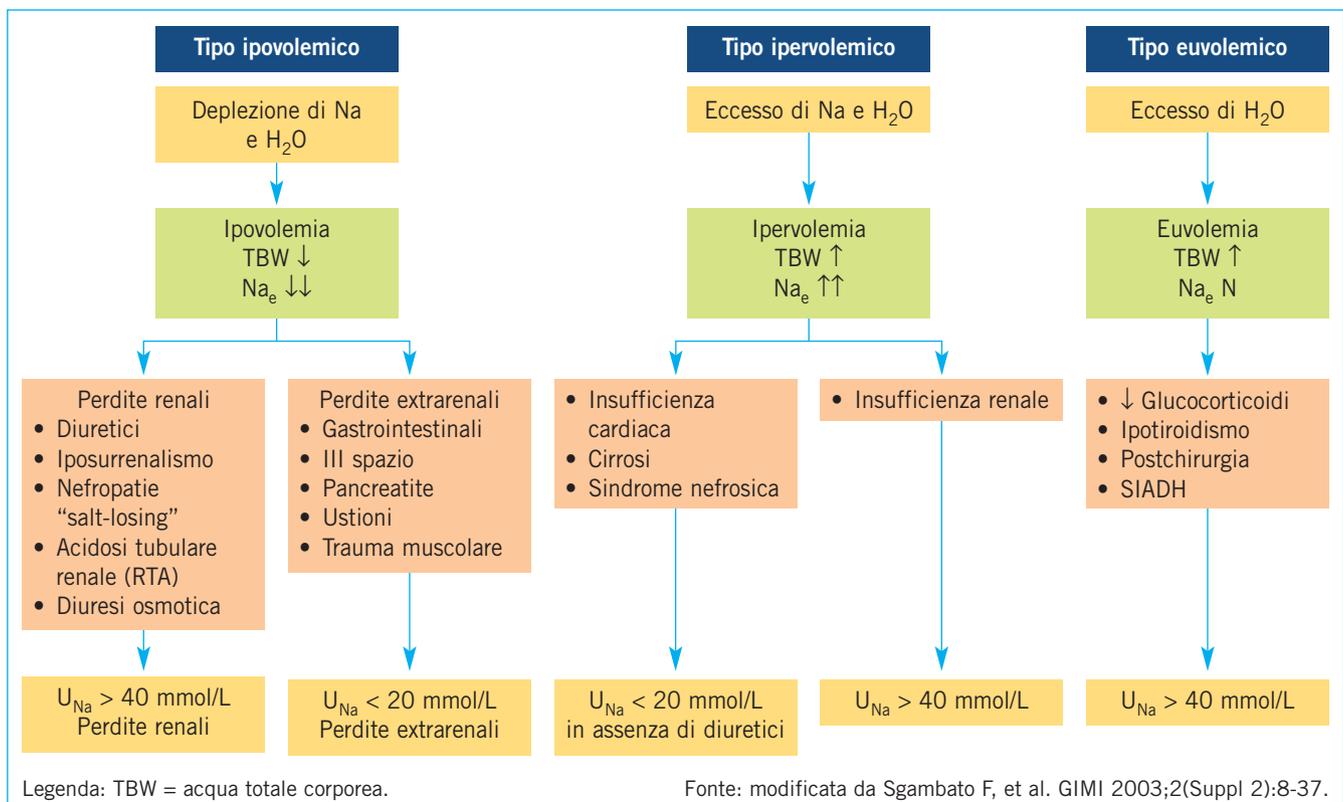
Tabella 14 Criteri laboratoristici della SIADH

• Normale equilibrio acido-base
• Normale funzione surrenalica
• Normale funzione tiroidea
• Normale funzione renale
• Assenza di edemi
• Non utilizzo di diuretici
• Correzione dell'iponatremia con la restrizione idrica
• Osmolarità plasmatica < 270 mOsm/kg
• Osmolarità urinaria > 100 mOsm/kg
• Sodio urinario > 40 mEq/L
• Euvolemia
• Acido urico < 4 mg/dL
• Azotemia < 10 mg/dL

È questa una condizione che si inserisce nella diagnostica differenziale delle patologie in grado di determinare iponatremia (**Fig. 3**) [18] e che si può esprimere con una gradualità di sintomi, soprattutto neurologici, dipendenti dall'intensità dell'iponatremia e dalla velocità con cui si instaura, sintetizzati nella **Fig. 4** [18].

Le neoplasie che maggiormente si accompagnano a SIADH sono il SCLC, nel quale può essere presente in oltre il 10% dei casi, e a seguire i linfomi, le neoplasie del sistema reticolo-endoteliale, i sarcomi, i carcinomi pancreatici e i tumori uro-prostato-vescicali [19].

In acuto, il cardine della terapia è costituito dalla restrizione idrica. Solo in presenza di una sintomatologia neurologica eclatante, associata a livelli di sodio plasmatici < 115-120 mEq/L, è opportuno infondere soluzione fisiologica al 3%, associando un diuretico dell'ansa che aumenta la clearance dell'acqua libera, con le modalità e le precauzioni ben specificate nella già citata, bella ed esauriente rassegna sulle iponatremie di Sgambato e Prozzo [18].

**Figura 3** Nosografia e diagnosi delle condizioni che determinano iponatremia

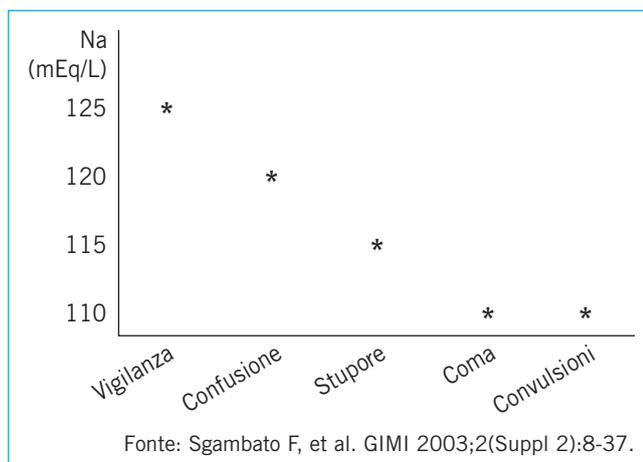


Figura 4 Livelli di sodio e sintomi neurologici

Il trattamento cronico può sostanzialmente avvalersi, peraltro con risultati spesso non eclatanti, della demeclociclina (fino a 1.200 mg in 3-4 dosi/die) e del carbonato di litio (fino a 900-1.200 mg in 3 dosi/die), capaci entrambi di provocare un diabete insipido nefrogenico che può contrastare l'iponatremia diluizionale.

Sindrome di Cushing paraneoplastica

Il primo caso riportato in letteratura di sindrome di Cushing paraneoplastica (SCP) si deve a Brown [20], mentre fu merito di Liddle et al. [21] la dimostrazione di ACTH biologicamente attivo nel plasma e nel tessuto tumorale di un paziente con SCLC, e quindi la definizione della sindrome da secrezione ectopica di ACTH. Anche se rara, è la seconda per incidenza fra le SP endocrine.

Della comparsa di una SCP sono principalmente responsabili i tumori polmonari, specie oat cell (50%); seguono, con circa il 15%, i carcinoidi e i tumori di derivazione dalla cresta neurale (neuroblastomi, feocromocitomi, timomi e il carcinoma midollare della tiroide).

Il quadro sintomatologico della SCP può essere del tutto indistinguibile da quello della classica malattia di Cushing ed è dominato dai segni e dai sintomi dell'ipercortisolismo secondario (Tab. 15), senza che tuttavia si realizzino appieno alcune manifestazioni quali il gibbo e le strie rubre.

Sul piano laboratoristico è caratteristica una concentrazione sierica sensibilmente più elevata, rispetto alla malattia di Cushing, di ACTH, pro-opiomelanocortina (POMC) e di cortisolo. Anche le quote urinarie di cortisolo, 17-idros-

Tabella 15 Segni e sintomi dell'ipercortisolismo

Sistema cardiovascolare
• Pletora
• Edema
• Ipertensione
Apparato muscoloscheletrico
• Miopatia
• Osteoporosi
Sistema nervoso centrale
• Psicosi
Ipotassiemia
Sistema immunitario
• ↑ Suscettibilità alle infezioni
• Mascheramento delle infezioni
Sistema endocrino
• Alterazioni glicometaboliche
Apparato oculare
• ↑ Pressione intraoculare
Cute
• Facies lunare, atrofia, strie
• Ridistribuzione del grasso corporeo
• Prolungata cicatrizzazione delle ferite

sicorticosteroidi, 17-idrossi e 17-chetosteroidi risultano significativamente elevate.

A volte la differenziazione dalla classica forma ipofisaria può risultare molto difficoltosa, tanto che il gold standard diagnostico è rappresentato dalla determinazione dell'ACTH nel sangue derivato dal cateterismo dei seni petrosi inferiori, tecnica appannaggio di pochi Centri italiani. Tuttavia, livelli basali di ACTH > 200 pg/mL, non responsivi al test inibitorio con 2 mg di desametasone ogni 6 ore per 8 dosi, o a quello con somministrazione del farmaco alla posologia di 8 mg alla mezzanotte precedente il giorno dell'esame, possono essere altamente indicativi della secrezione ectopica di tropina. Stabilita la diagnosi di SCP, è necessario localizzare il tumore responsabile della secrezione ectopica. Tale passaggio si avvale di tutta la serie di metodiche di diagnostica per immagine tradizionale e scintigrafica segnalate nella Tab. 16, tratta da un recente contributo di Grossrubatscher e Loli [22], che riporta anche la specificità diagnostica dei vari test laboratoristici.

Appaiono evidenti le difficoltà che si possono incontrare, legate soprattutto alla possibilità che il tumore responsabile della SCP, come nel caso paradigmatico dei carcinoidi

Tabella 16 Test diagnostici nella sindrome di Cushing paraneoplastica: loro specificità

Test	Specificità (%)	Metodica	Specificità (tutte le sedi) (%)	Specificità (tumore occulto) (%)
ACTH basale > 200 pg/mL	62	TAC	69	0
Cortisolo basale > 28 µg/dL	83	RMN	56	0
DMX test ad alte dosi	15	Octreoscan	57	14
Cateterismo seni petrosi inferiori	97	¹⁸ F-FDG-PET	37	0

bronchiali, sia di dimensioni tali da non poter essere localizzato se non dopo molti mesi o anni dalla comparsa della sindrome paraneoplastica.

Come per tutte le SP, anche per la SCP il trattamento di scelta è la rimozione del tumore. In attesa dell'intervento, o se questo non è ipotizzabile, occorre contrastare con la terapia medica gli effetti negativi che il marcato ipercortisolismo può determinare.

Mitotano, ketoconazolo e metopirone sono i farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica comunemente utilizzati, con un'efficacia complessiva nel controllo della sindrome che varia dal 50 al 70% [22]. Va sottolineato che spesso li si somministra in sequenza variabile o in associazione, data la possibilità di un'efficacia parziale o transitoria. In alcuni casi, specie in quelli secondari a tumori neuroendocrini, l'utilizzo singolo, o in combinazione con ketoconazolo, degli analoghi della somatostatina (SS) ha consentito di ottenere risultati positivi, seppur transitori, in oltre il 70% dei casi [23,24]. Per intraprendere questo tipo di approccio vi deve essere la preliminare positività dell'octreoscan, dimostrante la presenza di recettori per la SS nel tumore fonte della secrezione ectopica di ACTH. Analogamente, la positività alla scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide consente l'uso di questo radioisotopo a scopo terapeutico mediante chirurgia radioguidata [25].

Altre sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche

Per finire, un solo accenno alle altre, ben più rare SP endocrino-metaboliche.

Dopo la prima descrizione di Nadler e Wolfer nel 1929 [26], si sono succeduti in letteratura i report di *ipoglicemia paraneoplastica* in pazienti non diabetici, affetti da tumori specialmente di origine mesenchimale e quasi sempre a localizzazione retroperitoneale, ma anche di pertinenza epatica e surrenale [27,28]. La patogenesi dell'alterazione metabolica prevederebbe, in presenza di massiva metastatizzazione epatica, una ridotta glicogenesi e, in sua assenza, la produzione di fattore di crescita insulino-simile (IGF-2) ad azione insulinomimetica da parte delle cellule tumorali "sdifferenziate" [29]. Il trattamento chirurgico, quasi mai possibile, sarebbe d'elezione. Quasi sempre ci si deve accontentare di una modificazione dietetica in senso iperglicemico, con pasti molto frazionati, e della somministrazione, al bisogno e anche prolungata, di soluzioni glucosate ipertoniche. Quasi nullo è l'effetto del glucagone, somministrabile, comunque, nelle sole emergenze ipoglicemiche.

Rarissimo è l'*iperaldosteronismo paraneoplastico*, descritto in associazione a linfomi [30] ma anche a carcinomi ovarici [31] e polmonari [32], con un quadro clinico dominato dai segni e sintomi dell'ipokaliemia e dell'ipertensione.

Molto rara è anche l'*acromegalia paraneoplastica* (< 1%), sempre secondaria alla produzione ectopica di Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), segnalata come possibile sindrome d'accompagnamento di carcinoidi polmonari, neoplasie pancreatiche, SCL e adenomi surrenalici o fa-

centi parte di una sindrome da neoplasie endocrine multiple (MEN) di tipo I [33].

I tumori polmonari e quelli epatici, così come quelli testicolari, possono anche produrre la gonadotropina corionica, capace di determinare nel maschio adulto una *ginecomastia paraneoplastica*.

In ultimo va ricordata l'*osteomalacia oncogenica*, anche essa rara, conseguente alla secrezione, da parte di tumori prostatici, del polmone o del mesenchima, del Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), capace di determinare ipofosfemia/iperosfaturia, aumento delle fosfatasi alcaline con calcio ematico e PTH normali, cui si associa un quadro osseo similosteomalacico (determinato dall'inibizione che il FGF-23 esplica sull'enzima di conversione della 25-idrossivitamina D nella sua forma attiva [34]), che può sfociare in fratture "patologiche".

Bibliografia

- [1] Hall TC. Proceedings: ectopic synthesis and paraneoplastic syndromes. *Cancer Res* 1974;34(8):2088-91.
- [2] Naschitz JE, Abrahamson J, Yeshurun D. Clinical significance of paraneoplastic syndrome. *Oncology* 1989;46(1):40-4.
- [3] Ketchandja Ngonga GF, Ferrari D, Lo Russo L, et al. Sindromi paraneoplastiche: teorie eziopatogenetiche, inquadramento clinico e approccio terapeutico. *Ann Ital Med Int* 2005; 1:30-41.
- [4] Gagel RF. Manifestazioni endocrine dei tumori: secrezione ormonale "ectopica". In: Goldman L, Bennett JC (eds). *Cecil. Trattato di medicina interna*. Roma: Verduci, 2001:1148-52.
- [5] Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24(3):265-8.
- [6] Fuller Albright J. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27461). *N Engl J Med* 1941;225:789-91.
- [7] Levine RJ, Metz SA. A classification of ectopic hormone-producing tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1974;230:533-46.
- [8] Mariotti S, Sammartano L. Paraneoplastic endocrine syndromes. In: Pinchera A, Bertagna XY, Fisher JA, et al (eds). *Endocrinology and metabolism*. London: McGraw-Hill, 2001: 737-56.
- [9] Tachimori Y, Watanabe H, Kato H, et al. Hypercalcemia in patients with esophageal carcinoma. The pathophysiologic role of parathyroid hormone-related protein. *Cancer* 1991; 68(12):2625-9.
- [10] Yendt ER. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleeman CR (eds). *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 2nd Ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1972:401-503.
- [11] Burt ME, Brennan MF. Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. *Arch Surg* 1980;115(6):704-7.
- [12] Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103(2):134-45.
- [13] Philbrick WM. Parathyroid hormone related protein: gene structure, biosynthesis, metabolism and regulation. In: Bilezikian J (ed). *The parathyroid, basic and clinical concepts*. 2nd Ed. San Diego, CA: Academic Press, 2000:31-46.
- [14] Winkler AW, Crankshaw OF. Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. *J Clin Invest* 1938;17(1):1-6.
- [15] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting

- from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23(4):529-42.
- [16] Amatruda TT Jr, Mulrow PJ, Gallagher JC, Sawyer WH. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Demonstration of antidiuretic-hormone-like activity in tumor extract. *N Engl J Med* 1963;269:544-9.
- [17] Kondo Y, Mizumoto Y, Katayama S, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in nude mice bearing a human bronchogenic oat cell carcinoma. *Cancer Res* 1981;41(4):1545-8.
- [18] Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *GIMI* 2003;2(Suppl 2):8-37.
- [19] Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238(2):97-110.
- [20] Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: "diabetes of bearded woman". *Lancet* 1928;1:146-53.
- [21] Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Loder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:283-314.
- [22] Grossrubatscher E, Loli P. La sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH. *Endocrinologo* 2006;7(1):11-22.
- [23] Lamberts SW, Tilanus HW, Klooswijk AI, et al. Successful treatment with SMS 201-995 of Cushing's syndrome caused by ectopic adrenocorticotropin secretion from a metastatic gastrin-secreting pancreatic islet cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(5):1080-3.
- [24] Vignati F, Loli P. Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2885-90.
- [25] Grossrubatscher E, Vignati F, Dalino P, et al. Use of radioguided surgery with [111In]-pentetreotide in the management of an ACTH-secreting bronchial carcinoid causing ectopic Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005;28(1):72-8.
- [26] Nadler WH, Wolfer JA. Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Arch Intern Med* 1929;44:7000-707.
- [27] Anderson N, Lokich JJ. Mesenchymal tumors associated with hypoglycemia: case report and review of the literature. *Cancer* 1979;44(2):785-90.
- [28] Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7(3):462-503.
- [29] Widmer U, Zapf J, Froesch ER. Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growth factor II? *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(5):833-9.
- [30] Mulatero P, Rabbia F, Veglio F. Paraneoplastic hyperaldosteronism associated with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2001;344(20):1558-9.
- [31] Todesco S, Terribile V, Borsatti A, Mantero F. Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(5):809-19.
- [32] Ganguly A, Gribble J, Tune B, Kempson RL, Luetscher JA. Renin-secreting Wilms' tumor with severe hypertension. Report of a case and brief review of renin-secreting tumors. *Ann Intern Med* 1973;79(6):835-7.
- [33] Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3):575-95.
- [34] Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987;59(8):1442-54.