Wanneer het zenuwstelsel betrokken raakt: toxiciteit en paraneoplastische beelden

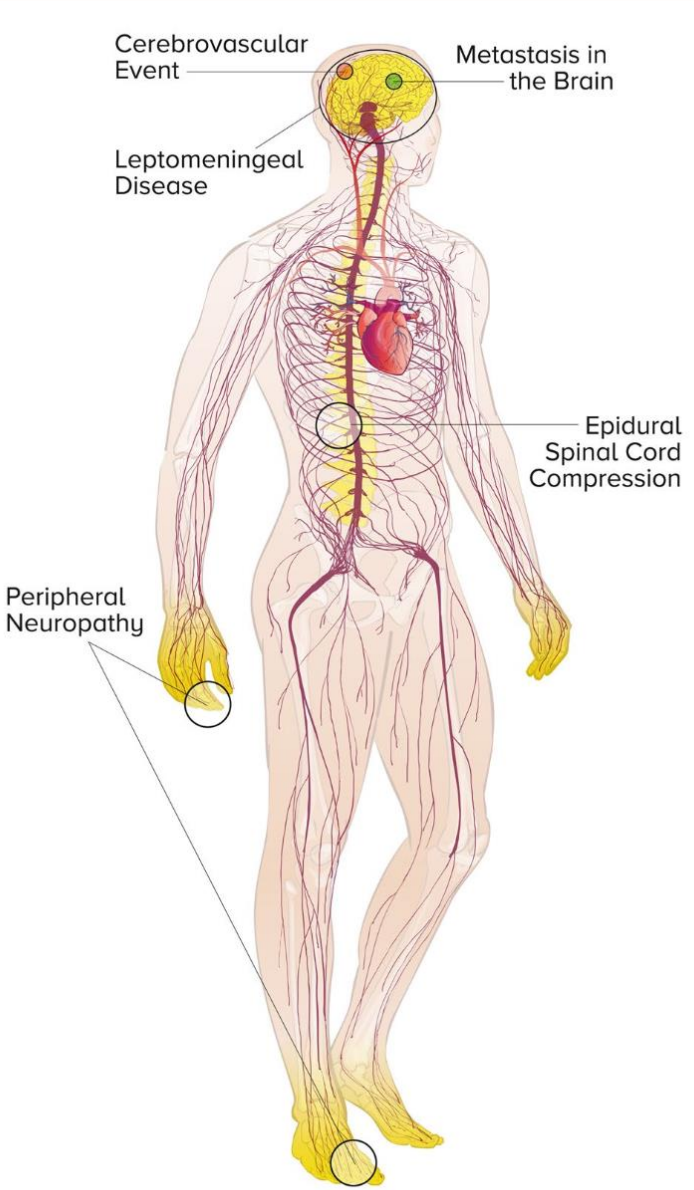
Katrien Sanders

Neuroloog ZAS

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Overzicht

- Metastatische complicaties
  - Hersenmetastasen / epilepsie
  - Leptomeningeale metastase
  - Brachiale plexopathie
  - Epidurale myelumcompressie
  - (Stroke)
- Paraneoplastische syndroom
- Nevenwerkingen therapie
  - Chemotherapie
  - ICI
  - (Bestraling)



Metastatische complicaties

Hersenmetastasen

- 16-20% bij longCA
- S/
    - Vaak asymptomatisch, maar kan neurologische uitval, cognitieve veranderingen, epilepsie
    - Hoofdpijn 40-50%
        - Rode vlag : hoofdpijn bij neerliggen/ ‘s ochtends
- Dx/
    - MRI hersenen met contrast

Epilepsie bij hersenmetastasen

- Frequent – 29% van hersenmetastasen bij longCA
- Herkennen!
  - S/ afhankelijk van locatie hersenmetastase
    - Vaak cloniën arm/been (unilateraal) - kan subtiel
    - Episodische sensorische klachten, fatische stoornissen, verminderd responsief/afwezig, déjà-vu, geur, smakken.
      - Stereotiep, plots begin en einde, recidiverend
    - Soms focaal begin en secundair generaliseren: tonisch-clonische aanval.
    - Twijfel: zinvol filmen!
  - R/
    - Bij aanval: IV benzo's (valium 2mg IV)
    - Opladen anti-epilepticum (Keppra 2g IV over 5min, valproaat 20-30mg/kg over 5 min, diphantoine/vimpat/…)

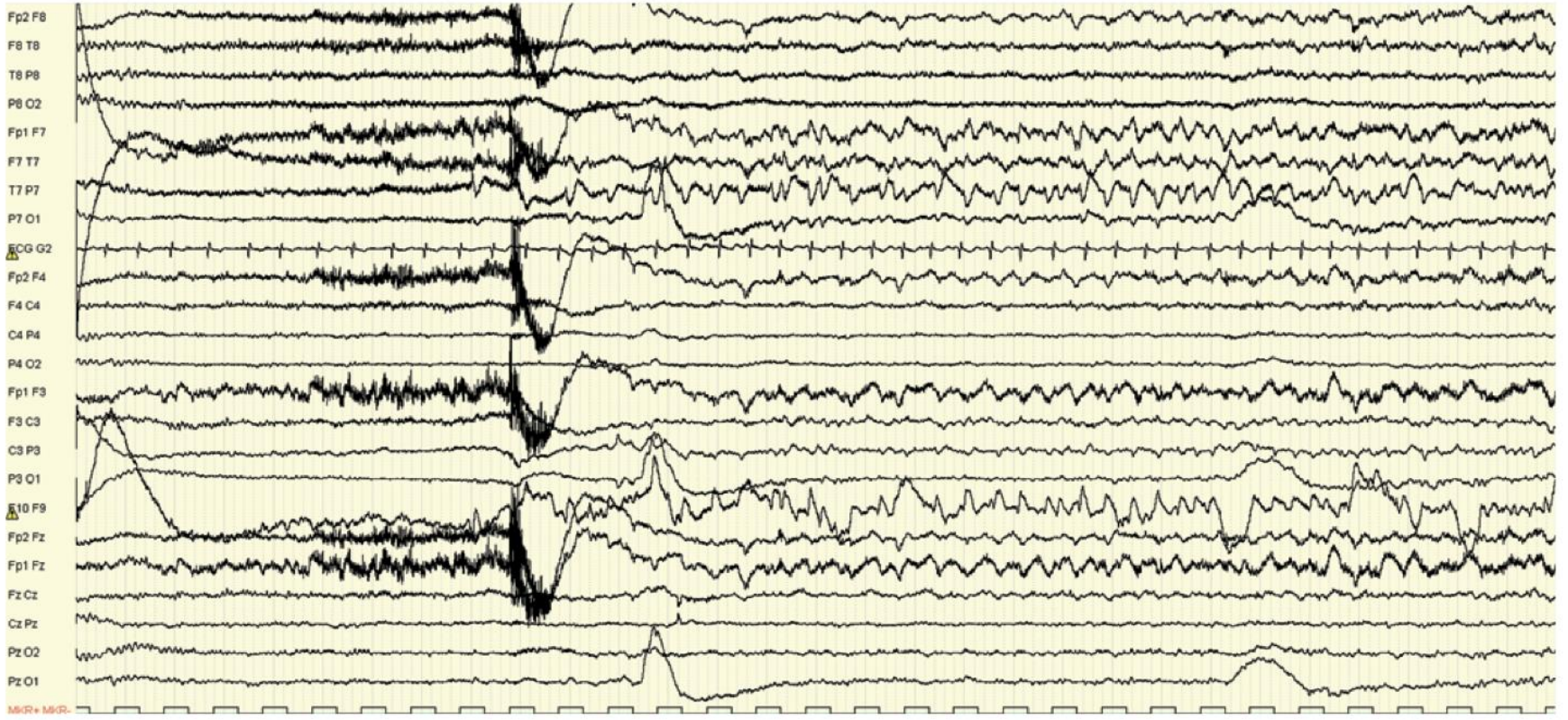
EEG

- EEG – zekerheidsdiagnose voor epilepsie?
  - Enkel als EEG op moment van aanval: ictaal EEG
  - Interictale afwijkingen

- Praktisch: bij mogelijk epileptisch insult : EEG wanneer mogelijk (mag ook dag nadien)

- Zéker indien blijvend suf/verminder reageren/aanhoudend neurologische uitval zonder verklaring: DD status epilepticus
  - Kan ook zonder convulsies = NCSE (niet-convulsieve status epilepticus)
  - = urgentie
  - Soms meerdere EEGs, EEG-monitor.

Ictaal EEG


Fp2 F8
F8 T8
T8 P8
P8 O2
Fp1 F7
F7 T7
T7 P7
P7 O1
ECG G2
Fp2 F4
F4 C4
C4 P4
P4 O2
Fp1 F3
F3 C3
C3 P3
P3 O1
E10 F9
Fp2 Fz
Fp1 Fz
Fz Cz
Cz Pz
Pz O2
Pz O1
MkR+ MkR-

Interictaal EEG

Jargon

- Pieken of piekgolven
- LPD’s = lateralized periodic discharges
    - Kan door epilepsie, maar ook door hersentumor zelf
- Lokaliseren



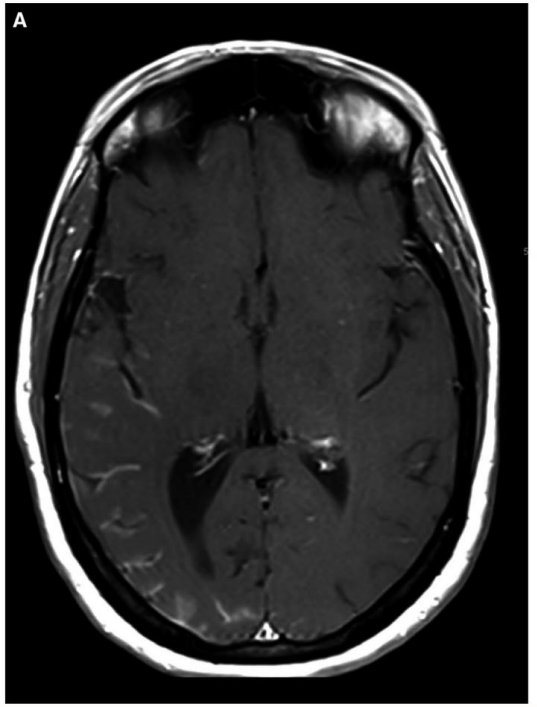
Uitsluiten niet-convulsieve status epilepticus -> EEG!



EEG: continue epileptische activiteit over linker hemisfeer: status epilepticus

Leptomeningeale metastase = meningitis carcinomatosa

- 3-5% bij NSCLC, 2% bij SCLC (2j cumulatieve incidentie 10%)
- Aantasting leptomeningen en CSV – hele neuraxis
- S/
    - Craniale zenuwuitval, hoofdpijn, spinale radiculopathie met motorische zwakte (uitstralende rugpijn), hydrocefalie, veranderde mentale status
    - Klinische Dx: als aantasting meerdere niveaus's.
- Dx/
    - EMG (radiculopathie)
    - LP met APO: lymfocytaire pleiocytose met gestegen eiwit, gedaald glucose, gestegen lactaat
        - Zo groot mogelijke hoeveelheid, tot 3x examinatie (en dan nog 10% vals neg)
        - CSV is meestal abnormaal, ook al negatieve APO.
    - MRI hersenen en wervelzuil met contrast.
- R/ prognostisch ongunstig



Brachiale plexopathie

Etio/

Directe extensie Pancoast tumor of extensie van lymfeklier metastase longCa

Vaak aantasting onderste truncus (C8-T1)

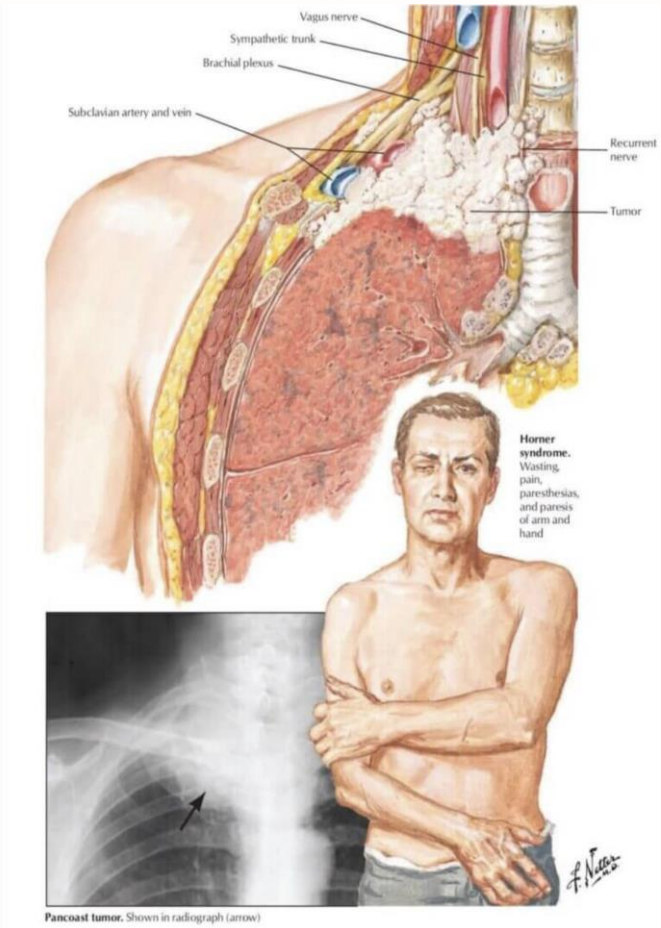
S/

- Pijn nek/schouder -> uitstralend naar arm.
- Gevoelsklachten en parese thv arm
- Horner syndroom (T1)

Dx/

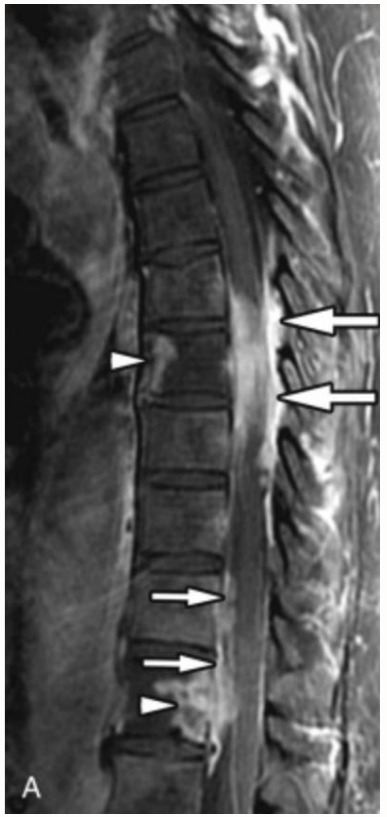
- EMG (onderscheid radiculopathie vs plexopathie)
- MRI plexus brachialis (en cervicale radices)

DD radiatie plexopathie (zz longCA)



Epidurale myelumcompressie door metastase

- LongCA = meest frequente oncologische oorzaak van myelumcompressie (metastase) (25%)
- S/
  - Pijn, gevolgd door sensorisch en motorisch deficit. Darm en blaasdysfunctie pas late complicaties.
  - Cauda equina syndroom
- Dx/ MRI wervelzuil
- R/
  - Spinale instabiliteit inschatten
  - Indien neurologische S/: chirurgische decompressie
  - CS
  - RT indien geen chirurgie mogelijk/palliatief



Stroke bij longCA

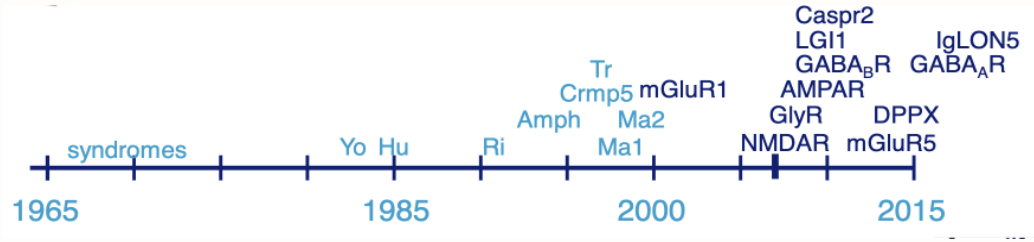
Meer frequent dan bij algemene populatie

- Uitwerking doen naar andere oorzaken – vaak cardio-emboligeen
- Kanker-gerelateerde oorzaken: coagulatieproblemen, cerebrale infecties, marantische endocarditis, toxiciteit van behandeling
- Indien negatieve stroke work-up: hypercoagulabiliteit
- R/ LMW

Paraneoplastisch syndroom

Paraneoplastisch neurologisch syndroom PNS

- = immuungemedieerde aandoening die CZS of PZS kan aantasten in de setting van kanker
  - Niet veroorzaakt door directe weefselinvasie
  - Kanker geinduceerde immuunrespons
    - Immuunsysteem reageert op eiwitten geëxprimeerd door tumor - lijken op neuronale eiwitten - molecular mimicricy
- Zz: <0,5% van patiënten met kanker
- Herkenning = cruciaal – vaak PNS voorafgaand aan Dx kanker
  - Vroeg stadium kanker – opportuniteit snelle behandeling



Paraneoplastisch neurologisch syndroom PNS

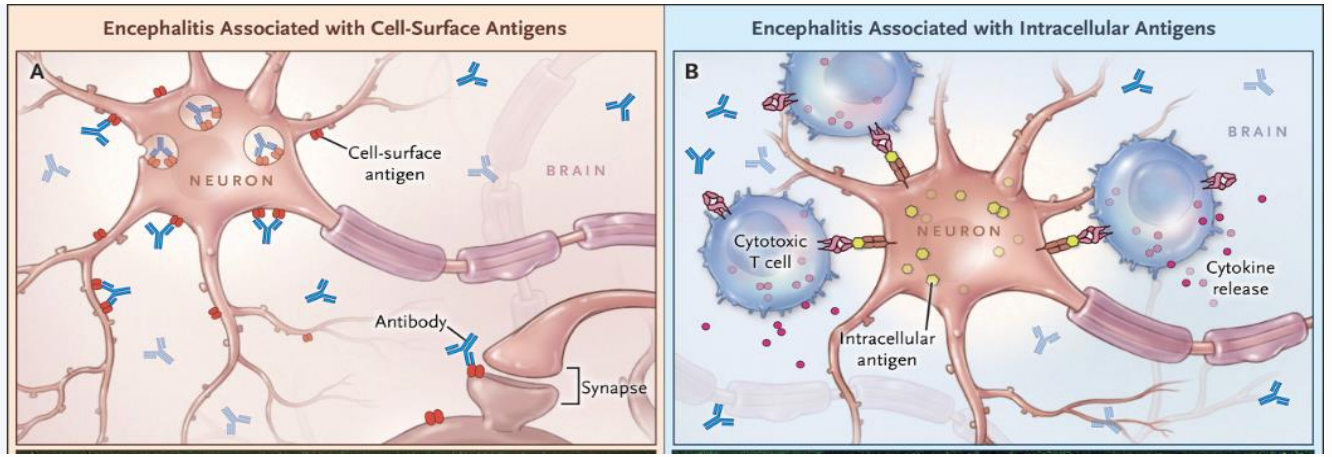
- Meestal SCLC, borstCA, ovariumCA, NSCLC en lymfoom.
- SCLC = meest frequente tumor geassocieerd met PNS
  - 3-5% van SCLC ontwikkelt PNS
  - Betere Px als ook PNS?

Timing

- Gaat in 70% oncologische Dx vooraf
  - Bij anti-Hu: 85%!

Soms recidief PNS na oncologische R/: oncologische relapse of ontwikkeling nieuwe primaire kanker

! ICI kan PNS luxeren/uitlokken



Cell surface Ab

Vb VGCC, GABAb R, AMPA R
Ab wel pathogeen

Minder vaak associatie kanker

Betere respons immuuntherapie

Labo apart aanvragen (auto-immuun encefalitis panel, VGCC)

Intracellulaire antigenen
'onconeurale antigenen'
Vb anti-Hu, anti-Ri, ZIC4, SOX1
Ab zelf niet pathogeen - merker van T-cel gemedieerde ziekte
Vaker geassocieerd kanker

Minder goede respons immuuntherapie

Labo 'paraneoplastische Ab'

Dalmau, NEJM 2018

Intracellulaire antigenen

Table 1 High-Risk Antibodies (>70% Associated With Cancer)

Antibody (alternative name)	Neurologic phenotypes	Frequency of cancer (%)	Usual tumors	Sex, age-related, and other specificities
Hu (ANNA-1)[8]	SNN, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction, EM, and LE	85	SCLC > NSCLC, other neuroendocrine tumors, and neuroblastoma	LE is usually nonparaneoplastic in patients aged <18 y[18]
CV2/ CRMP5[30,e17,40,e41]	EM and SNN	>80	SCLC and thymoma	Patients with an associated thymoma are younger and present more frequently MG and less commonly neuropathy
SOX1[36,e42]	LEMS with and without rapidly progressive cerebellar syndrome	>90	SCLC	Stronger correlation with SCLC than with a particular neurologic presentation
PCA2 (MAP1B) [57,e43,e44]	Sensorimotor neuropathy, rapidly progressive cerebellar syndrome, and EM	80	SCLC, NSCLC, and breast cancer	
Amphiphysin[31,e8]	Polyradiculoneuropathy, SNN, EM, SPS	80	SCLC and breast cancer	Associated antibodies commonly coexist. Patients with isolated antiamphiphysin → women, with breast cancer and SPS
Ri (ANNA-2)[20,26]	Brainstem/cerebellar syndrome, OMS	>70	Breast > lung (SCLC and NSCLC)	Breast cancer in women; lung cancer in men
Yo (PCA-1)[21,e16]	Rapidly progressive cerebellar syndrome	>90	Ovary and breast cancers	Almost all female; in men, antigen expression by tumor should be proven
Ma2 and/or Ma[45,e15,e45]	LE, diencephalitis, and brainstem encephalitis	>75	Testicular cancer and NSCLC	Young men → testicular tumors and isolated Ma2 positivity; older patients → SCLC and both Ma1/2 positivity
Tr (DNER)[22,23]	Rapidly progressive cerebellar syndrome	90	Hodgkin lymphoma	
KLHL11[48-50]	Brainstem/cerebellar syndrome	80	Testicular cancer	Young men

Intracellulaire antigenen

Ab zelf niet pathogeen - merker van T-cel gemedieerde ziekte

Vaker geassocieerd kanker

Minder goede respons immuuntherapie

Cell surface Ab

Table 2 Intermediate-Risk Antibodies (30%–70% Associated With Cancer)

Antibody	Neurologic phenotypes	Frequency of cancer (%)	Usual tumors	Sex, age-related, and other specificities
AMPAR[16,17,e46]	Limbic encephalitis	>50	SCLC and malignant thymoma	Paraneoplastic origin is more likely when other onconeuronal antibodies co-occur
$GABA_BR$[e14,15,e2,e3,e47-e49]	Limbic encephalitis	>50	SCLC	Paraneoplastic cases are more commonly observed in elderly men, smokers, with associated anti-KCTD16 antibodies. Most of young patients are not paraneoplastic
mGluR5[38]	Encephalitis	~50	Hodgkin lymphoma	
P/Q VGCC[e50,e51]	LEMS, rapidly progressive cerebellar syndrome	50 (LEMS; nearly 90 for rapidly progressive cerebellar syndrome)	SCLC	Co-occurrence with N-type VGCC antibodies might be slightly more common in paraneoplastic LEMS[e52-e54]
NMDAR[40,43,44]	Anti-NMDAR encephalitis	38	Ovarian or extraovarian teratomas	Tumor (mostly ovarian teratomas) predominates in female aged between 12 and 45 y (50%). Elderly patients have less frequently tumors (<25%), but usually they are carcinomas. Paraneoplastic cases in children are very rare (<10%)
CASPR2[51,52]	Morvan syndrome	50	Malignant thymoma	CASPR2 should be considered as intermediate-risk antibody only in the setting of Morvan syndrome. When associated with other neurologic syndromes, the risk of cancer is very low.

Cell surface Ab
Ab wel pathogeen

Minder vaak associatie kanker

Betere respons immuuntherapie

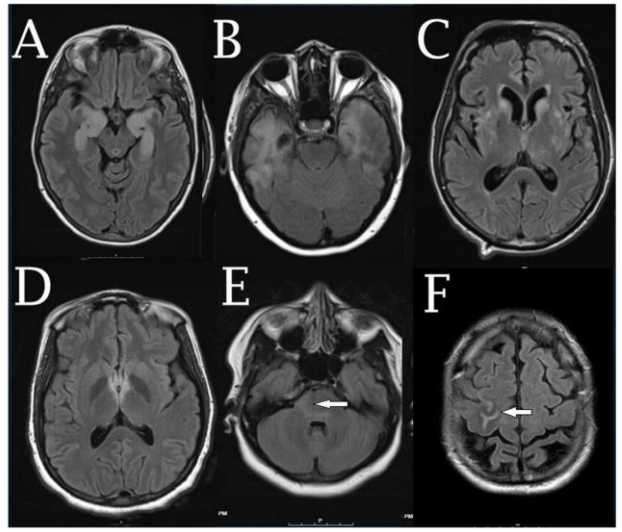
Encefalomyelitis / limbische encefalitis

Subacuut geheugenklachten, amnesie, veranderd gedrag, psychiatrische symptomen. Vaak epilepsie

Criteria definite auto-immuun limbische encefalitis (AIE)

De diagnose kan gesteld worden indien aan alle 4 onderstaande criteria wordt voldaan:

1. Subacuut ontstaan (< 3 maanden) en snelle progressie van geheugenstoornissen, epilepsie of psychiatrische symptomen.
2. Bilaterale afwijkingen op T2/FLAIR voornamelijk mesiotemporaal.
3. Minstens 1 van onderstaande criteria:
   - Liquor: pleiocytose.
   - EEG: epileptiforme afwijkingen/ trage activiteit met betrokkenheid temporaalkwabben.
4. Exclusie van andere oorzaken*



Dx/ anti-GAD65, anti-Hu, anti-AMPA R, anti-amphiphysine

LP: lymfocytaire pleiocytose

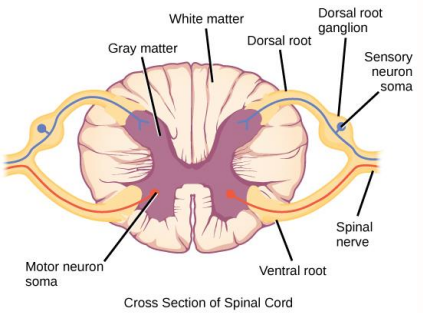
50% van limbische encefalitis: SCLC

Subacute sensorische neuro(no)pathie

Subacute PNP

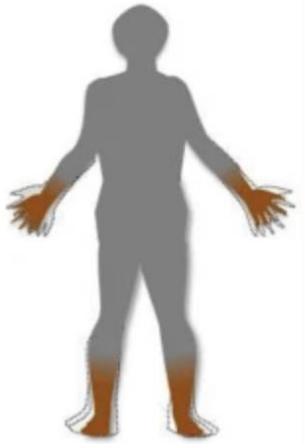
Subacute sensorische neuronopathie/ganglionopathie

Ernstige sensorische neuropathie met gestoorde positiezin: sensorische ataxie – gangataxie.



Dx/

- Anti-Hu, CV2/CRMP5, amphiphysine
- EMG : specifiek patroon – diffuus afwezige SNAP’s
- CSV: pleiocytose

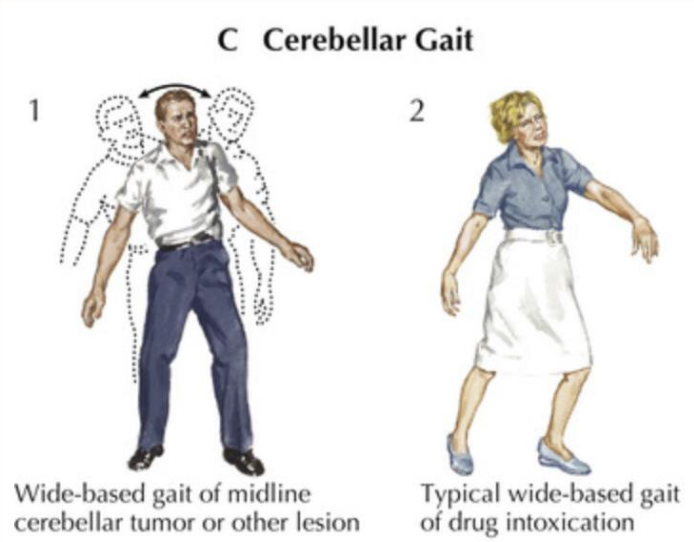


Paraneoplastische cerebellaire degeneratie

Subacute ataxie en gangmoeilijkheden, dysartrie, visusklachten, duizeligheid

Dx/

- Ab: Anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-Ri, anti-Yo, anti-Zic4, VGCC
- MRI hersenen meestal normaal
- CSV: pleiocytose



LEMS – Lambert Eaton myastheen syndroom

S/

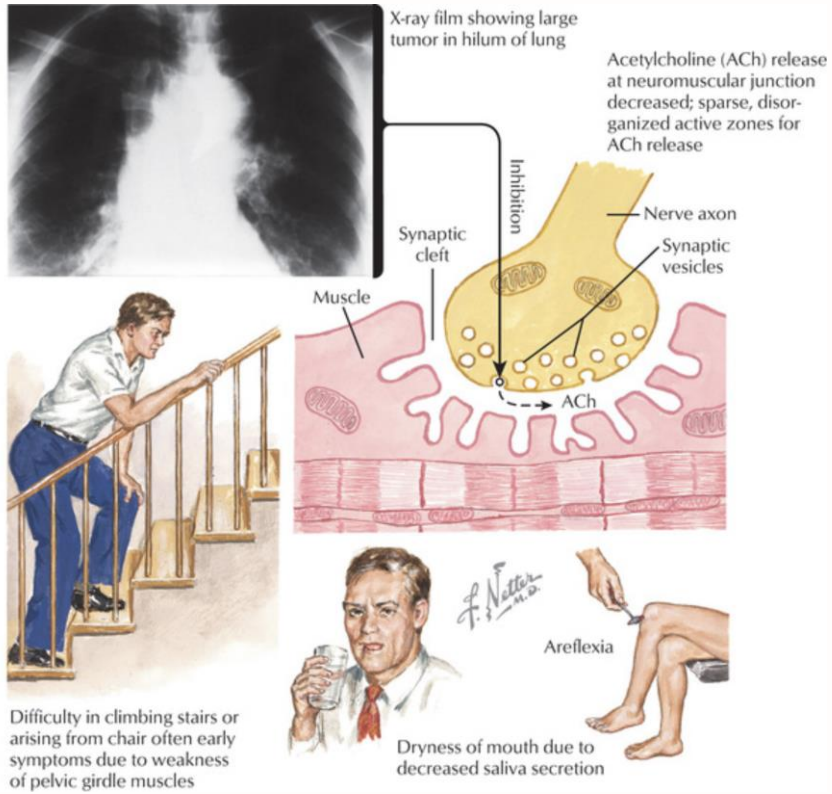
- Progressieve proximale spierzwakte (begint in benen)
  - Klinische zwakte lijkt niet in verhouding met kliniek.
- 90% autonome klachten: droge mond, erectiestoornissen, constipatie
- ! Aspecifieke presentatie: vaak miskend

Dx/

- EMG: decrement én increment repetitieve zenuwstimulatie (RNS)
  - presynaptische neuromusculaire junctiestoornis
- VGCC Ab 90%
- SOX1 Ab: sterk suggestief voor onderliggend SCLC of PNS!

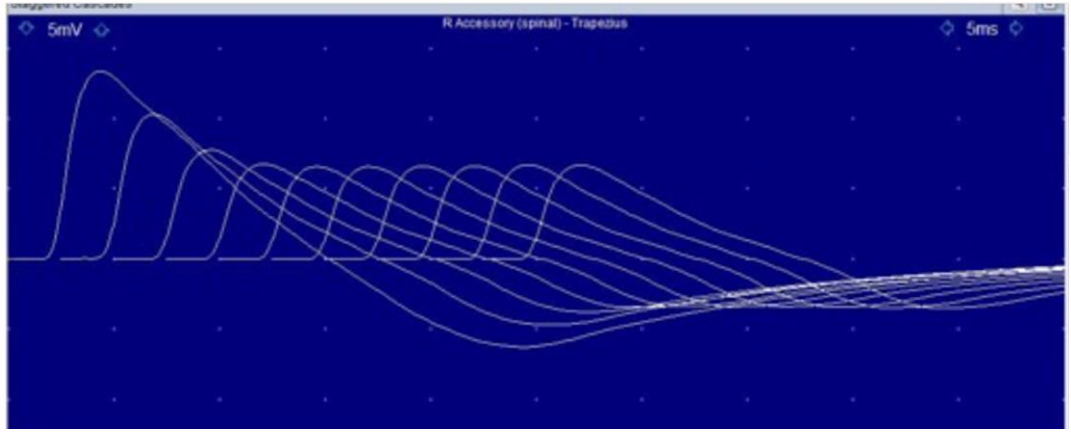
R/

- Symptomatisch: 3, 4 diaminoypyridine
- CS, immuunsuppressie.

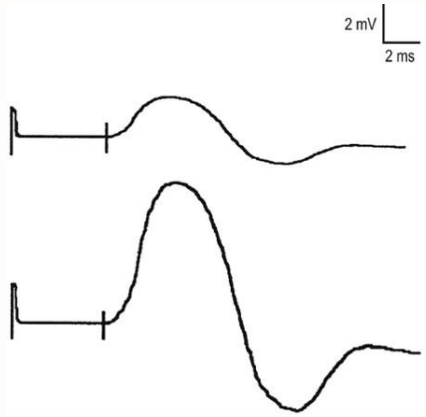


LEMS – EMG met repetitieve zenuwstimulatie

Decrement én increment



Repetitieve stimulatie:
Decrement > 10%



Hoog frequente stimulatie/spieractivatie:
Increment!

R/ aanpak

1e stap = tumor behandeling

Verwijderen van target immuunrespons

Snelle tumorbehandeling: grotere kans op neurologische verbetering of stabilisatie.

Paraneoplastisch beeld: IV methylprednisolon, IVIG, PEX.

2e lijn rituximab

Paraneoplastisch neurologisch syndroom PNS

Verdacht klinisch beeld

- Zoeken naar onderliggende antistof (maar kan ook seronegatief)
  - serum en CSV
- Argumenten voor PNS
  - Typisch klinisch beeld
  - Subacuut
  - Afwijkingen MRI hersenen
  - CSV: pleiocytose
- Onderliggende tumor?
  - Gericht zoeken (2-4j FU)
  - Anti-Hu en VGCC:
    - Tumorscreening: CT thorax/abdomen, indien negatief FDG-PET
    - FU: 2^{e} screening bij negatieve uitslag: na 3m. Vervolgende iedere 6m tot 4j na onset.

Antistoffen bij SCLC zonder neurologische S/

- Anti-Hu Ab bij 16% van SCLC zonder PNS
- Ook VGCC in SCLC zonder PNS

Wilt niet altijd zeggen dat PNS

Onduidelijk of deze patiënten hoger risico op ontwikkelen PNS na ICI

Wanneer denken aan paraneoplastisch syndroom

- Snel progressieve neuropathie/ganginstabiliteit
- Progressieve gedragsverandering/geheugenklachten
- Proximale zwakte
- PNP: Nieuwe of verergerende S/ in patiënt met gekende kanker: ook altijd denken aan paraneoplastisch proces

-> Klinische inschatting neuroloog

Nevenwerkingen therapie

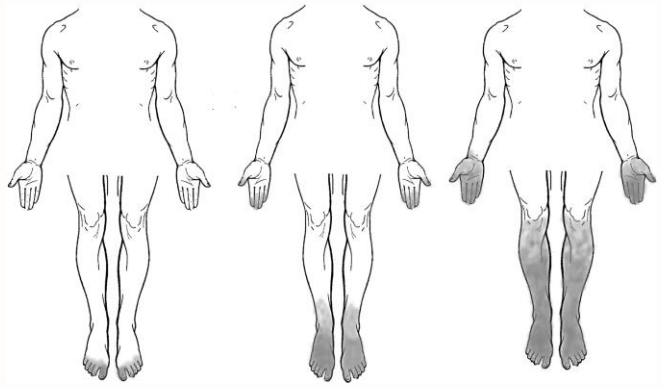
Chemotherapie NE

Chemotherapy induced polyneuropathy (CIPN)

Vooral bij (cis)platinum, vinca-alkaloiden of taxanen.

S/ Sensorische neuropathie- symmetrisch – geassocieerde paresthesiën, pijn, tintelingen. Bij progressie kan ook motorische zwakte (vooral bij taxanen).

Frequent 20-40% - vaak dosislimiterend



Dx/

Klinisch

EMG

Labo: andere etiologie uitsluiten.

R/ Dosisreductie, behandeling uitstellen of onderbreken.

symptomatisch: neuropathische pijn (duloxetine 1e keuze, pregabaline, gabapentine)

Drug	Sensory	Motor	Autonomic
Platinum Cisplatin	30-50%, neuronopathy (large>small fiber). "Coasting". Painful	Normal	Rare
Carboplatin	10-20%, less painful	Normal	Rare
Oxaliplatin	80-90% cold-induced dysesthesia (limbs, mouth, throat) & 30-50% chronic sensory neuropathy + "coasting"	Acute cramps & laryngospasms	Rare
Vinca alkaloids Vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine	30-40%. Sensorimotor. "Coasting"	5-10%, distal weakness	30% Constipation common, OH less common
Taxanes Paclitaxel, docetaxel	40% (10-80%), mild distal. 50%+ P-APS and 30% chronic CIPN	Uncommon (except for myalgais of P-APS)	Rare
Bortezomib	30-40%. mild-moderate. Painful, demyelinating.	5-10% mild distal weakness	Yes
Thalidomide	20-40%. Mild to moderate	Weakness rare	Rare
Cytarabine, Nelarabine	rare	Rare cases of Guillain-barre-like presentations	Rare

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

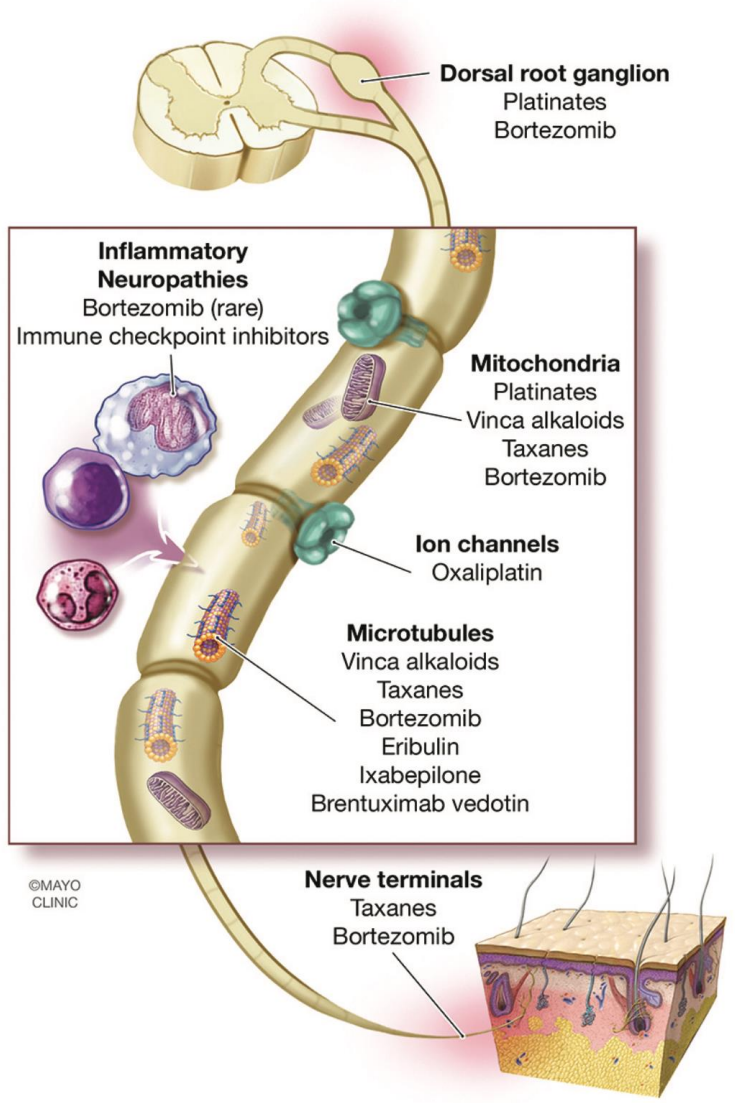
SPECIAL ARTICLE

Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up☆

B. Jordan[1], A. Margulies[2], F. Cardoso[3], G. Cavaletti[4], H. S. Haugnes[5,6], P. Jahn[7], E. Le Rhun[8,9,10,11], M. Preusser[12], F. Scotté[13], M. J. B. Taphoorn[14] & K. Jordan[15], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*, the EONS Education Working Group* and the EANO Guideline Committee*

[1]Department of Neurology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany; [2]European Oncology Nursing Society, Brussels, Belgium; [3]Breast Unit, Champalimaud Clinical Center/Champalimaud Foundation, Lisbon, Portugal; [4]Experimental Neurology Unit, School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; [5]Department of Oncology, University Hospital of North Norway, Tromsoe; [6]Institute of Medicine, UIT — The Arctic University, Tromsoe, Norway; [7]University of Halle, Nursing Research Unit, Halle, Germany; [8]University of Lille, Inserm, U 1192, Lille; [9]CHU Lille, Neuro-oncology, General and Stereotaxic

Drugs (alphabetical order)	CIPN incidence (%)	Therapy-associated risk factors		
		Single dose	Cumulative dose	Threshold dose for increased risk of CIPN Other remarks
Bortezomib **i.v. versus s.c.**	Pretreated patients: Gr 1–4: 53% versus 38% Gr ≥2: 41% versus 24% Gr ≥3 : 16% versus 6% Naive patients: Gr 2: 9% versus 7% Gr 3: 3% versus 1.4%	Relevant	Relevant	>16–26 mg/m²; incidence of CIPN is less with the once weekly application



NE chemotherapie - Platinum

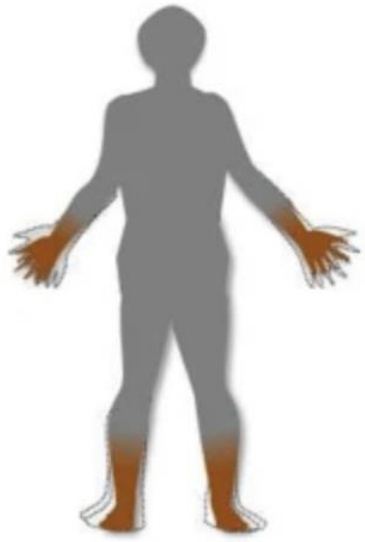
Coasting: Bij 30% progressie PNP tot 3-6m na stop chemotherapie

Sensorische neuronopathie/ganglionopathie bij cisplatinum

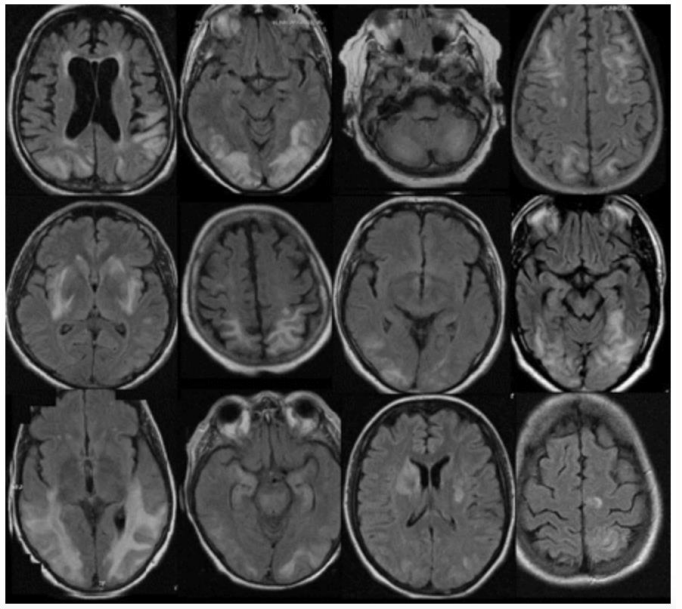
- S/ Ernstige sensorische neuropathie met gestoorde positiezin en vibratiezin: Sensorische ataxie – pseudoathetose

- Dx/ EMG (diffuus afwezige SNAP's - niet enkel lengtedependent)

- DD met paraneoplastische sensorische neuronopathie
  - Onderscheid door LP (pleiocytose CSV bij PNS)
  - Onconeurale Ab: anti-Hu, CV2/CRMP5, amphiphysine
  - PNS snel progressief



PRES – Posterior reversibel encefalopathie syndroom



K/ Subacuut hoofdpijn, encefalopathie, visusklachten, epilepsie

Etio/ vaak geassocieerd met hypertensie, maar ook met chemotherapie (cisplatinum, taxanen, vinca-alkaloiden).

Gemiddeld 8d na start therapie (maar kan tot 2maanden)

Dx/ MRI uitgesproken vasogeen oedeem posterieur (zichtbaar op CT als uitgesproken is).

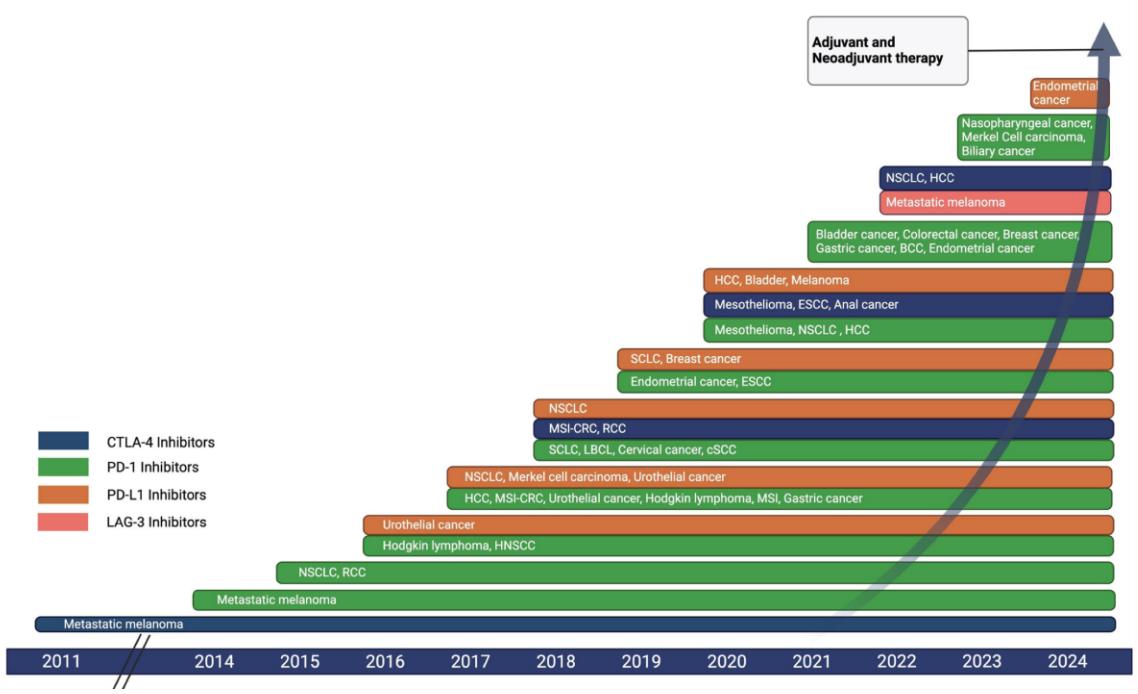
R/ Stop medicatie, reversibel
Hypertensie behandelen

Evt re-challenge: laag risico op recidief.

Immuuncheckpoint inhibitoren (ICI) NE

Immuuncheckpoint inhibitoren (ICI)

Rem wegnemen op normale immuunrespons



- IrAE (Immune-related adverse events)
- Een paraneoplastisch syndroom kan geluxeerd worden door ICI
- Voorafbestaande auto-immune ziekte kan verergeren

Neurotoxiciteit ICI

- Tijdens ICI behandeling en tot 1j na stop R/
  - Meestal < 3 maanden.

- Frequentie neurologische toxiciteit – gelukkig zeldzaam
  - 1-4% bij monotherapie
  - 14% bij combinatietherapie
  - (meer risico als voorafbestaande AI ziekte)

- 20-50% is er ook toxiciteit ander orgaan.

- In context van betere oncologische overleving: Lange termijn iatrogene NE belangrijke functionele impact voor de patient

Neurotoxiciteit ICI

Neurologische IrAE: vaak ernstig (graad 3)

Risico op lange termijn sequellen indien niet adequaat aangepakt in acute fase

Extra moeilijkheid: diverse kliniek (omspant volledige zenuwstelsel)

> 2: orgaanspecialist betrekken

Table 3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade definitions

Grade	Definition
Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Grade 2	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalisation or prolongation of hospitalisation indicated; disabling; limiting self-care ADL†
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	Death related to adverse event

From: Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
†Self-care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications and not bedridden.
ADL, activities of daily living.

Paraneoplastisch syndroom geluxeerd na ICI

Cohorte 109 patienten met PNS (Nassar et. Al):

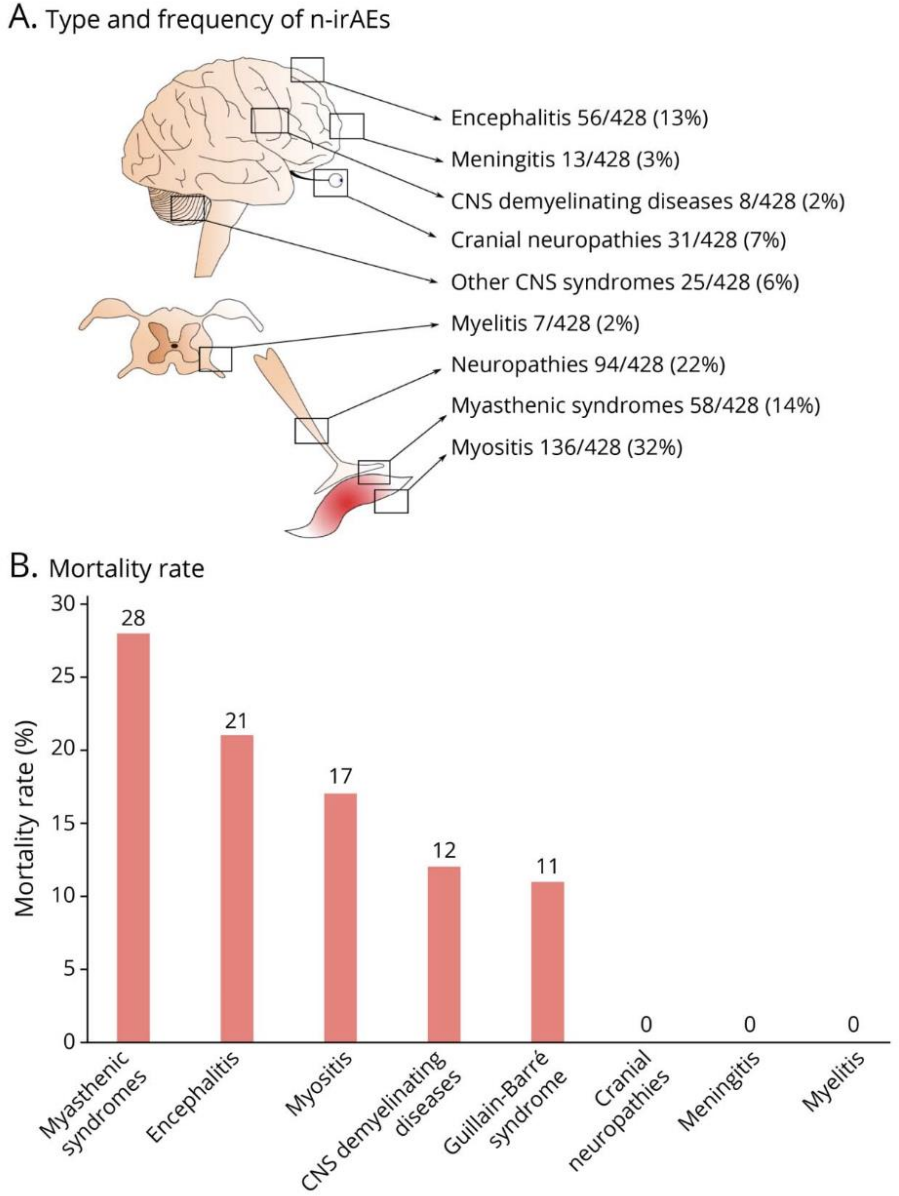
- 29% van patiënten met voorafbestaand PNS ontwikkelde verergering van PNS na start ICI
- Ook ontstaan van PNS na start ICI

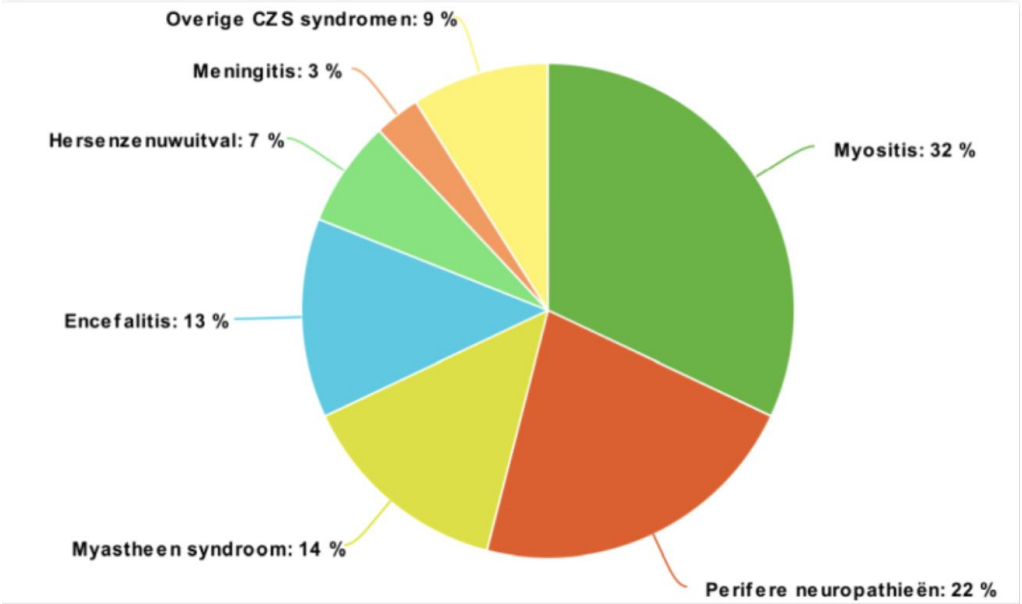
- Bedacht op zijn – klinisch opvolgen!

Bij patient met gekende auto-immuunziekte (vb multiple sclerosis of myasthenia gravis): risico op verslechtering bij start ICI behandeling

Minste risico indien goede ziekte-controle

Figure 1 Type and Frequency of Neurologic Immune-Mediated Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors (A) and Their Mortality Rate (B)





- Toxiciteit PZS frequenter
- Kan ook multifocale inflammatie (vb CZS + PZS)
- Andere auto-immune beelden dan we gewoon zijn (niet zoals klassieke GBS)

BITOX/BSMO immunomanager

Neurologic

Peripheral neurological toxicity

- Uncomplicated Peripheral neuropathy
- Peripheral neuropathy Guillain Barré Syndrome

Central neurological toxicity

- Transversal myelitis
- Encephalitis
- Aseptic meningitis

Muscle pathology

Myositis

Symptom Grade 1

- Mild pain
- Mild muscle weakness
- CK value < 2,5 ULN

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Symptom Grade 2

- Signs of muscle weakness
- Respiratory symptoms
- Swallowing problems (dysphagia)
- Diplopia possible
- CK > 2,5 ULN or elevated troponin

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Myastenia gravis

- Fluctuating muscle weakness (proximal limb, trunk, ocular, e.g. ptosis/diplopia or bulbar)
- Respiratory muscles may also be involved

Fatigability:

- Muscle weakness is induced and aggravated by exercise

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Neurologic

Peripheral neurological toxicity

- Uncomplicated Peripheral neuropathy
- Peripheral neuropathy Guillain Barré Syndrome

Central neurological toxicity

- Transversal myelitis
- Encephalitis
- Aseptic meningitis

Encephalitis: Vaak epilepsie: vaak temporale kwab focale aanvallen (pilo-erectie, geur, déja-vu, smakken)
Gedragsveranderingen, psychiatrische S/

Muscle pathology

Myositis

Symptom Grade 1

- Mild pain
- Mild muscle weakness
- CK value < 2,5 ULN

+ Management escalation pathway
+ Assessment and Investigations

Symptom Grade 2

- Signs of muscle weakness
- Respiratory symptoms
- Swallowing problems (dysphagia)
- Diplopia possible
- CK > 2,5 ULN or elevated troponin

+ Management escalation pathway
+ Assessment and Investigations

Myastenia gravis

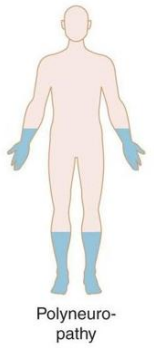
- Fluctuating muscle weakness (proximal limb, trunk, ocular, e.g. ptosis/diplopia or bulbar)
- Respiratory muscles may also be involved

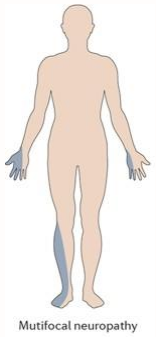
Fatigability:

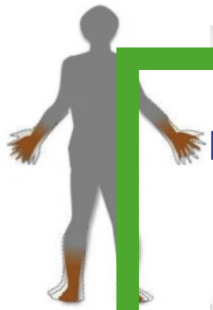
- Muscle weakness is induced and aggravated by exercise

+ Management escalation pathway
+ Assessment and Investigations

Neurologic







Peripheral neurological toxicity

Craniale zenuwuitval, ganglionopathie, mononeuritis multiplex
‘ alles kan’

- Uncomplicated Peripheral neuropathy
- Peripheral neuropathy Guillain Barré Syndrome

Muscle pathology

Myositis

Symptom Grade 1

- Mild pain
- Mild muscle weakness
- CK value < 2,5 ULN

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Symptom Grade 2

- Signs of muscle weakness
- Respiratory symptoms
- Swallowing problems (dysphagia)
- Diplopia possible
- CK > 2,5 ULN or elevated troponin

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Myastenia gravis

- Fluctuating muscle weakness (proximal limb, trunk, ocular, e.g. ptosis/diplopia or bulbar)
- Respiratory muscles may also be involved

Fatigability:

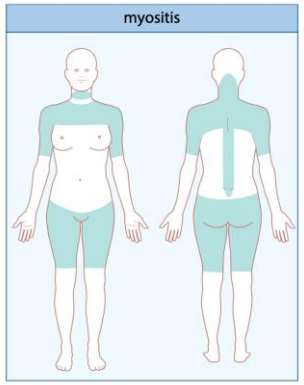
- Muscle weakness is induced and aggravated by exercise

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

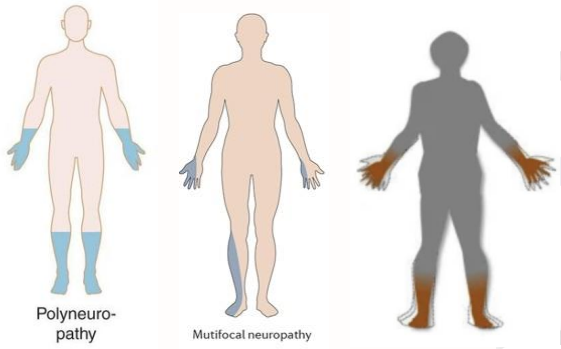
Central neurological toxicity

- Transversal myelitis
- Encephalitis
- Aseptic meningitis



Veralgemeende spierzwakte
Focale myositis met oftalmoparese/dysfagie/..

Neurologic

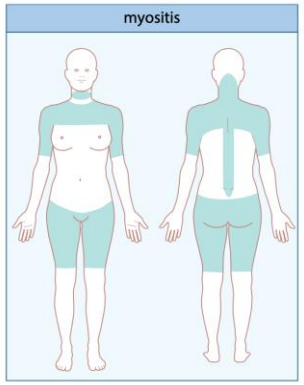


Peripheral neurological toxicity

- Uncomplicated Peripheral neuropathy
- Peripheral neuropathy Guillain Barré Syndrome

Central neurological toxicity

- Transversal myelitis
- Encephalitis
- Aseptic meningitis



Muscle pathology

Myositis

Symptom Grade 1

- Mild pain
- Mild muscle weakness
- CK value < 2,5 ULN

Symptom Grade 2

- Signs of muscle weakness
- Respiratory symptoms
- Swallowing problems (dysphagia)
- Diplopia possible
- CK > 2,5 ULN or elevated troponin

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Myastenia gravis

- Fluctuating muscle weakness (proximal limb, trunk, ocular, e.g. ptosis/diplopia or bulbar)
- Respiratory muscles may also be involved

Fatigability:

- Muscle weakness is induced and aggravated by exercise

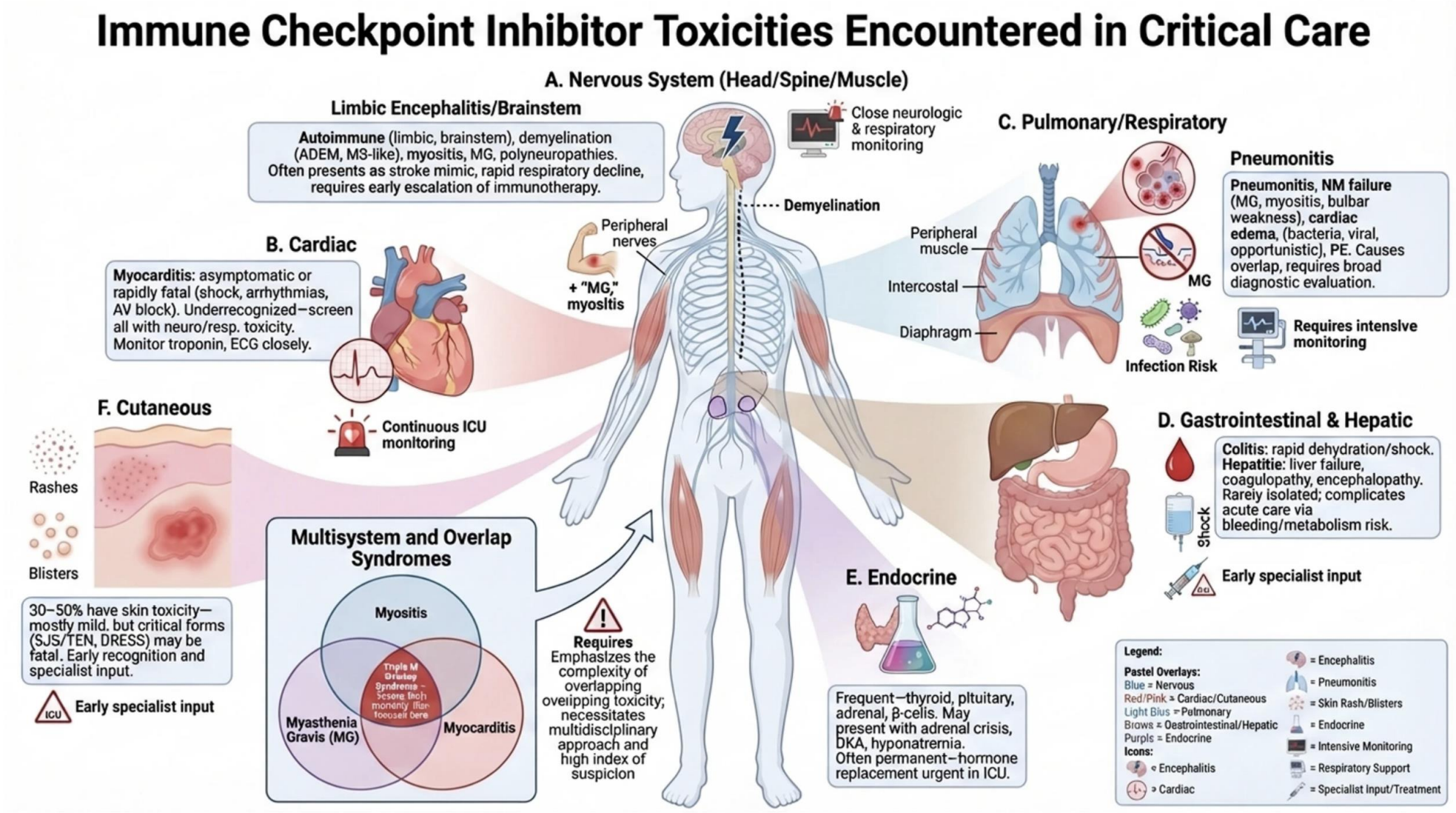
+ Management escalation pathway

+ Assessment and Investigations

Hoe tijdig herkennen?
Subacute beelden snel duidelijk

Milde spierklachten/myositis: laagdrempelig CK's opvolgen!

Sensibele klachten/neuropathie: neurologisch nazicht
Wisselende zwakte: neurologisch nazicht
Diplopie = rode vlag
Unilaterale ptose (kan begin myositis/MG)



Immune checkpoint inhibitor toxicities encountered in critical care

Triple M syndroom

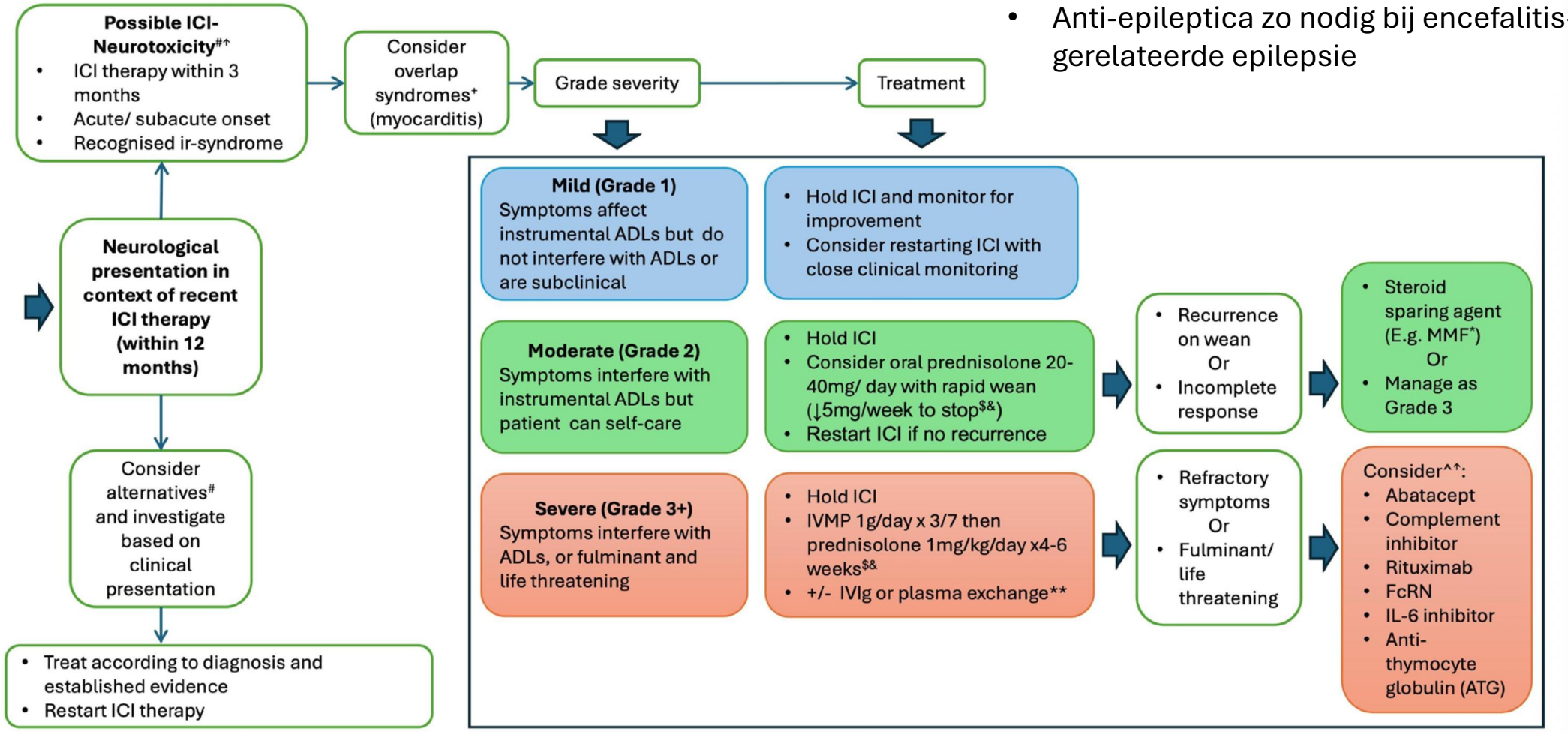
- Overlap myasthenie, myositis, myocarditis
  - Hoeft niet alle 3 aanwezig
    - Als 1 van deze elementen -> zoeken naar de andere
- Mortaliteit 37% (respiratoire insufficiëntie!)
- Dx/
  - AchR Ab (in 70% van ICI-myasthenie)
  - CK's meestal gestegen (opvolgen CK's!)
  - EMG
  - Cardiale monitoring, troponines, ECG
- R/
  - Hoge dosis CS (1mg/kg)
  - Snel PEX , (IVIG)
  - Refractair CS: Cellcept

Dx/

- LP: pleiocytose?
- MRI hersenen
- EEG
- Antistoffen

CZS toxiciteit: meestal afwijkend CSV, in 50% neuronale antistoffen

R/



Symptomatische therapie zo nodig toevoegen

- MG: pyridostigmine/mestinon
- LEMS: 3,4 DAP
- Neuropathische pijnmedicatie
- Anti-epileptica zo nodig bij encefalitis-gerelateerde epilepsie

CS langzaam taperen (lange T1/2 ICI)

Prognose nIrAE

Prognose neurologische NE: nog redelijk goed.

- 40-70% neurologisch herstel
- Mediane duur van herstel: ca. 10 weken

Er was geen slechtere tumorrespons en overleving als ICI werd gestopt

Overleg met neuroloog!



Extra moeilijkheid: diverse kliniek

➔ Ook belangrijke DD : infectieus/tumorprogressie/andere neurologische aandoening/toxiciteit chemo/PRES..

- Gezien zeldzaamheid van ICI-neurotoxiciteit: oudere patiënten met comorbiditeiten – uiteraard frequent ook migraine /radiculopathie/… Onderscheid maken!

➔ Uitermate belangrijk voor beslissing over al dan niet herstarten levensreddende ICI en vermijden van immuunsuppressie

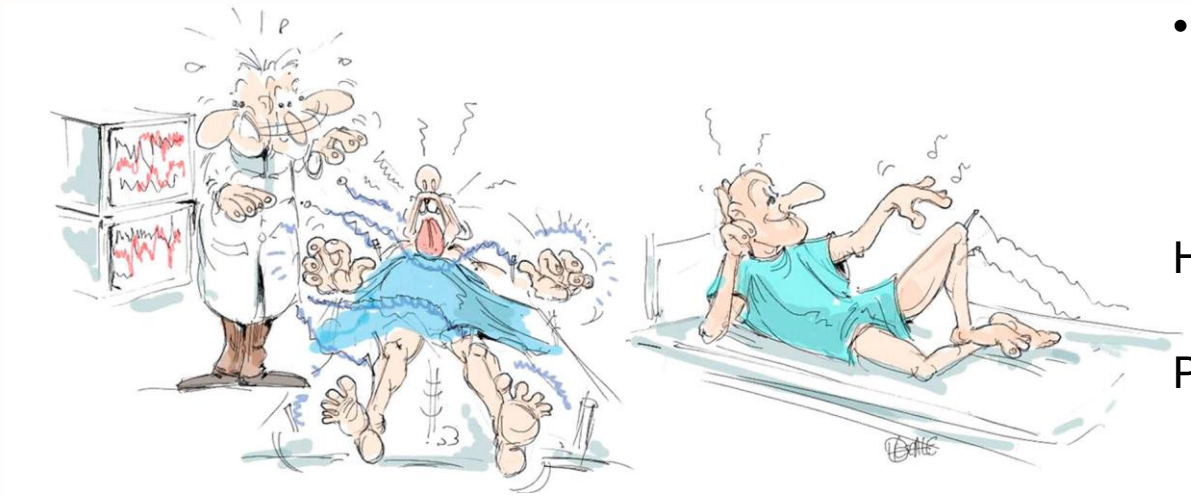
➔ Bij verdenking ICI-related neurotoxiciteit: snelle klinische inschatting door neuroloog

- Vaak blijkt het géén ICI neurotoxiciteit.

ICI-rechallenge na neurotoxiciteit?

- Moeilijke beslissing – genuanceerd
- Afhankelijk van ernst van neurotoxiciteit en respons op behandeling/herstel.
- Bezorgdheid dat re-exposure -> recidief van originele syndroom.
    - Kan in hogere graad zijn en minder makkelijk te behandelen
    - Vooral wanneer residueel deficit was of syndroom niet steroidresponsief was en er nood was aan 2e middel.
    - Indien goede oncologische respons op ICI -> respons mogelijk aanhoudend, zelfs zonder re-introductie van ICI
    - Als nog combinatie andere niet-ICI behandeling, deze verderzetten en geen risico op bijkomende vermijdbare toxiciteit.

Belang van goed EMG



EMG = onderzoeker afhankelijk

- Geen objectieve test, dynamisch onderzoek, afhankelijk van klinische vraag
- EMG mét klinisch nazicht/duidelijke klinische vraag

Hier vaak al relevant:

Polyneuropathie

Type: CIPN – sensorische neuronopathie - demyeliniserend PNP zoals bij Guillain Barré syndroom/IrAE

Neuromusculaire junctiestoornis:

presynaptisch (LEMS) vs postsynaptisch (MG)

Myositis

Plexopathie vs radiculopathie

Brede differentieeldiagnose
Vb patiënt met SCLC R/ chemotherapie + ICI

Subacute verwardheid geheugenklachten, apathie.

DD

- Meningitis carcinomatosa
- Hersenmetastasen (+E?)
- Metabole encefalopathie
- Infectieuze encefalitis
- Stroke/PRES
- Paraneoplastisch syndroom (anti-Hu, …)
- IrAE

Subacute pijn/tintelingen voeten /zwakte distaal

DD

- Meningitis carcinomatosa (polyradiculopathie)
- Compressieve myelopathie
- Paraneoplastische PNP (anti-Hu) of myelitis
- Chemotherapie PNP
- IrAE
- Degeneratieve spinaalkanaalstenose/radiculopathie

Door ziekte zelf of door complicatie?

Take-to-work messages

- Patiënt met hersenmetastasen met paroxismale of fluctuerende symptomen (sensibel, fatisch, aandacht, motorisch): epilepsie staat hoog in de DD

- Denk aan paraneoplastisch beeld bij subacute zwakte, gangmoeilijkheden, polyneuropathie, gedragsverandering.

- Werk samen met neuroloog – snel klinisch nazicht voor richten DD/verdere aanpak bij vermoeden nIrAE.
    - Bij nieuwe zwakte/diplopie/ptose: bedacht MG/myositis - laagdrempelig CK's
    - Onderdeel Triple M?

Vragen?

Bronnen

- Sands JM, Daly ME, Lee EQ. Neurologic complications of lung cancer. *Cancer*. 2020: 126: 4455–4465. https://doi.org/10.1002/cncr.32772
- Barahman M, Shamsaei G, Kashipazha D, Bahadoram M, Akade E. Paraneoplastic neurological syndromes of small cell lung cancer. *Postep Psychiatr Neurol*. 2024;33(2):80-92. doi:10.5114/ppn.2024.141157
- Shah, C., Rajalbandi, R.S., Seshadri, V. *et al.* Triple M overlap syndrome in the intensive care unit: differential diagnosis and management. *Crit Care* **30**, 395 (2026). https://doi.org/10.1186/s13054-026-06106-6
- Nassar AH, El Zarif T, Khalid AB, et al. Clinical outcomes and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and paraneoplastic syndromes. *J Immunother Cancer*. 2024;12(3):e008724. Published 2024 Mar 5. doi:10.1136/jitc-2023-008724
- Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology*. 2015;85(3):235-239. doi:10.1212/WNL.0000000000001721
- Graus, Francesc et al. “Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes.” *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*vol. 8,4 e1014. 18 May. 2021, doi:10.1212/NXI.0000000000001014
- McKevitt, Fiona M. “What neurologists can do for neuro-oncology patients.” *Practical neurology* vol. 23,4 (2023): 303-309. doi:10.1136/pn-2022-003665

Table 2 Prevalence of neuronal antibodies

Neuronal antigen	Antibody prevalence in SCLC patients with PND (n = 24), n (%)	Associated PND (whole cohort = 1 LEMS, 5 SN, 4 LE, 2 PEM, 2 DM, 1 PCD)	Antibody prevalence in SCLC patients without PND (n = 240) n (%)	Antibody prevalence in healthy controls (n = 38), n (%)	*p* Value, Fisher exact test
Intracellular antigens					
SOX2	15 (62.5)	9 LEMS, 3 SN, 3 LE	57 (23.8)	0	0.001[a,b,c]
HuD	10 (41.7)	2 LEMS, 4 SN, 1 LE, 2 PEM, 1 PCD	23 (9.6)	0	<0.001[a,b]
GAD65	1 (4.2)	1 PEM	5 (2.1)	0	NS
Amphiphysin	0 (0)	0	6 (2.1)	0	NS
Ri	0 (0)	0	3 (1.3)	0	NS
CRMP5	1 (4.2)	1 SN	2 (0.8)	0	NS
Ma2	0 (0)	0	2 (0.8)	0	NS
Yo	1 (4.2)	1 DM	1 (0.4)	0	NS
Cell surface antigens					
VGCC (P/Q)	12 (50.0)	10 LEMS, 1 SN, 1 LE	10 (4.2)	0	<0.001[a,b]
VGCC (N)	5 (20.8)	4 LEMS, 1 LE	6 (2.1)	0	<0.007[a,b]
GABAb receptor	3 (12.5)	2 LEMS, 1 LE	7 (2.9)	0	NS
VGKC complex	1 (4.2)	1 LEMS	15 (6.3)	3 (8)	NS
CASPR2	1 (4.2)	1 LEMS	1 (0.4)	0	NS
LGI1	0 (0)	0	0 (0)	0	NS
NMDA receptor	1 (4.2)	1 SN	1 (0.4)	1 (2.6)	NS
SOX2/HuD/ VGCC (P/Q)	21 (87.5) positive for at least 1 of these antibodies	All except 2 DM and 1 LE	69 (28.8) positive for at least 1 of these antibodies	0	<0.001[a]
All antibodies	22 (91.7) positive for ≥1 antibody	All except 1 DM and 1 LE	104 (43.3) positive for ≥1 antibody	4 (10.5) positive for ≥1 antibody	<0.001[a]

Gozzard et. Al 2015