

Paraneoplastische Syndrome

Erkennen und Behandeln

Erhalt der Lebensqualität

Paraneoplastisches Syndrom

> Definition

- Tumor assoziierte Symptome, die nicht durch fokales Wachstum, Metastasen oder Therapie Nebenwirkungen bedingt sind

> Autoimmunerkrankung

- Kreuzreaktion mit Nervengewebe durch von Tumorzellen ektopt exprimierten Antigenen
- Nachweis onkoneuraler Antikörper möglich in Serum und Liquor mit 2 Bestimmungsmethoden (Blot und Histochemie)
- T-Lymphozyten gegen onkoneurale Proteine aktiv

Häufigkeit und Vorkommen

- > In etwa 1 % der Neoplasien
- > Bevorzugt bei Bronchial-, Ovarial- und Mamma-CA,
- > Auch bei Lymphomen und Hodentumoren
- > Selten bei gastrointestinalem Tumor, Prostata-CA, andere Malignome
- > Manifestation meist (bis 5 Jahre) vor, aber auch nach TU-Diagnose

Lokalisation / Antikörper

Paraneoplastische Syndrome	Antikörper
Limbsche Enzephalitis	anti-Hu, anti-Ma / Ta anti-Amphiphysin
Hirnstammenzephalitis	anti-Hu, -Ma, -Ta, -Ri, -Jo anti-Amphiphysin, CV2
Zerebelläre Degeneration	anti-Hu, -Ma / Ta, anti-CV2, anti-Ri, anti-Jo, anti-Amphiphysin
Nervus opticus / Visusstörung	Anti-Hu, anti-CAR
Subakute sensorische / sensomotorische Neuropathie	anti-Hu-AK, anti-CV2, anti-Amphiphysin
Lambert Eaton-Syndrom	Anti-VGCC-AK
Myasthenia gravis	Acetylcholinrezeptor-AK, Titin-AK, Musk-AK

Diagnostik

- > Nur der Antikörper Nachweis ist beweisend
- > Sensitivität der Antikörper i. Serum und Liquor bei 50 bis 60 % aller Patienten
- > Verlaufskontrolle der Antikörper erhöht positive Stichprobe
- > MRT bei ZNS-Störungen
- > Ganzkörper-FDG-PET zur Primäriussuche (B)
- > Liquordiagnostik fakultativ verändert
 - Leichte Pleozytose, Eiweißerhöhung, oligoclonale Banden positiv
- > Elektrophysiologie – Schädigungsnachweis peripheres Nervensystem

Diagnosekriterien

Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork

> Gesichertes Paraneoplastisches Syndrom

- > Ätiologisch nicht anders erklärbare Symptome und Dedektion von spezifischen Antikörpern
- > Typisches paraneoplastisches neurologisches Syndrom innerhalb 5 Jahre vor / nach TU ohne Antikörper
- > Neurologisches Syndrom unklarer Ätiologie ohne AK mit Besserung durch Onkotherapie

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. JNNP 2004;75: 1135- 1140

Diagnosekriterien

Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork



➤ Mögliches Paraneoplastisches Syndrom

- Ätiologisch unklares neurologisches Symptom ohne Antikörper und fehlende Besserung unter Tumortherapie 2 Jahre vor / nach Diagnose
- Typisches paraneoplastisches neurologisches Syndrom ohne Antikörper und ohne Tumornachweis von weniger als 5 Jahren Dauer

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. JNNP 2004;75: 1135– 1140

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

7

Polyneuropathie



- PNP meist sensibel (Typ Denny Brown) oder sensomotorisch
- Beginn asymmetrisch, häufig brennend-schmerzhaft Dysästhesie
- Im Verlauf rasch schwergradig
- Schwerste sensible Ataxie durch Verlust der Propriozeption
- Obere Extremität häufig (früh) mit betroffen
- Cave - autonome kardiale Beteiligung, dann Herzschrittmacherprophylaxe
- Therapie neuropathischer Schmerzen mit Koanalgetika

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

8

Fallbericht



➤ 61jährige Patientin

- Beginn 06/2007 mit Drehschwindel, Spontannystagmus und Gangataxie
- Zerebrales MRT unauffällig
- Liquor mit 27 Zellen / µl, positive oligoclonale Banden
- Anti-Hu-AK 1:1000 erhöht
- Kortison wirkungslos
- Gabapentin symptomlindernd

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

9

Fallbericht



➤ 61jährige Patientin

- Im Verlauf Anti-Hu-AK Anstieg auf 1:5120 bis 11/2008
- Im PET mediastinaler Fokus
- OP mit Histologie: neuroendokriner Tumor
- Rollstuhlpflichtigkeit, massiver Armtremor, Gabapentin wirkungslos, Mylepsinum-Gabe
- Tod 07/2009
- Diagnose: paraneoplastische Kleinhirndegeneration

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

10

Fallbericht



➤ 65jähriger Mann

- 09/09 1. epileptischer Anfall, org. Psychosyndrom, Sprachstörung
- Liquor: Pleozytose mit 30 Zellen / µl
- MRT und EEG o. B.
- Im Verlauf Delir, Fremdaggressivität
- Arbeitsdiagnose: Meningitis ohne Erregernachweis mit Delir
- Im Verlauf EEG-Fokus links temporal
- Psychopathologisch zunehmend ausgeprägte Neugedächtnisstörung und Affektinkontinenz, Impulskontrollstörung, weiter epileptische Anfälle
- Arbeitsdiagnose: Verdacht auf limbische Herdenzephalitis

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

11

Diagnosekriterien limbische Herdenzephalitis



➤ 1 der folgenden Symptome und Fehlen einer nicht anders erklärbaren mediotemporalen Flair-/T2- Signalanhebung

- Neugedächtnisstörung
- Temporallappenepilepsie
- Organische Affektstörung

➤ Klinischer Verlauf Fallbericht

- Symptombesserung unter 500 mg iv. SDH-Therapie tgl.
- Antikörper negativ
- 11/09 MRT mit Hippocampusherd
- 12/09 Sigmaresektion bei High grade Neoplasie, keine Malignität
- 02/10 gesichertes kleinzelliges BC
- 03/10 Delir unter Dexamethason, SDH iv. verträglich

31.03.2010

Dr. Th. Gornowig – Tel.: 02361/601 286 – Fax: 02361/601 289 – E-mail: th.gornowig@reclin.de

12

Therapieoptionen bei limbischer Herdenzephalitis

- > Steroid-Pulstherapie 3 – 5 Tage monatlich
- > Orale Steroid-Langzeittherapie 100 mg tgl.
- > Plasmapherese
- > IVIG
- > Tumortherapie

- > DD: Herpes-Enzephalitis

SIADH Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

- > Führt zu Wasserretention und Verdünnungshyponatriämie
- > Ätiologisch
 - > paraneoplastisch (80% kleinzelliges BC)
 - > akute ZNS-Erkrankungen
 - > medikamentös induziert (Trizyklica, CBZ, OCBZ, Vincristin, Cpp)
 - > pulmonale Prozesse
- > Klinik
 - > Appetitlos, Emesis, Cephalgie, Crampi, HOPS, Epilepsie, Koma
 - > Cave - keine Wasserödeme
- > Labor
 - > Hyponatriämie bis < 110 mmol/l, Urin konz., Plasma-ADH n/erhöht
- > Therapie: Flüssigkeitsrestriktion

Tolvaptan Ein Aquaretikum

- > Zulassung: Hyponatriämie als sekundäre Folge bei SIADH
 - Behandlung stationär, Überwachung Serum-Natrium und Volumen
 - Einnahme morgens unzerkaut
 - Patient muss trinkfähig sein (Dehydrierprophylaxe)
 - Cyp 3A4-Interaktion
 - Nebenwirkungen: Durst 18%, Mundtrockenheit 9%, Pollakisurie 6%
 - Pharmakodynamik - Selektiver Vasopressin V2-Rezeptor-Antagonist
 - Wirkmechanismus: Erhöhte Aquarese mit verringerter Urinosmolalität und erhöhter Serum-Natrium-Konzentration

Tolvaptan

- > Wirkintensität:
 - 15 mg oral bewirkt 3 l Wasserverlust
 - 30 mg oral 5 l Wasserverlust
 - 60 mg oral 8 l Wasserverlust
- > Kontraindikation:
 - Ableitungsstörung der Harnwege
 - Exsikkose ohne Durstgefühl
 - Hyponatriämische Dehydratation
- > Standarddosis 15 mg/d bei paraneoplastischer Genese
- > Diff.diagnose - CSWS

CSWS Zerebrales Salzverlustsyndrom

- > Natriurese > 50 mmol/l durch Freisetzung des atrialen natriuretischen Faktors (ANF)
- > Genese akute ZNS-Erkrankung
 - > SAB, SHT, TU, Meningeosis carc., neurochirurg. OP
- > Therapie mit Na-Substitution, Wasser und Fludrocortison

SIADH versus CSWS

Parameter	SIADH	CSWS
Extrazellulärvolumen	↑	↓
Wasserbilanz	↑	↓
Hautturgor	↑→	↓
Gewicht	↑→	↓
ZVD	↑→	↓
Hämatokrit	↓	↑
Urin-Natriumkonzentration	↑	↑↑
Serumharnsäure, Serumkalium	↓→	→

Weitere paraneoplastische Syndrome



- Opsoklonus-Myklonus-Syndrom
- Retinopathie
- Myelitis
- Autonome Neuropathie
- Chron. intestinale Pseudoobstruktion
- Motoneuronerkrankung
- Stiff-Person-Syndrom
- Myasthenia gravis
- Lambert-Eaton-Syndrom
- Dermato- und Polymyositis

Fazit Paraneoplastische Syndrome



- Diagnostisch am Ball bleiben
- Klinik führt
- wiederholte gezielte Kontrolle der onkoneuralen Antikörper
- ggf. Ganzkörper-FDG-PET-Diagnostik zur Tumorsuche (B)
- Therapie
 - Tumgrundtherapie
 - Symptombezogene Therapien
 - immunsuppressiv
 - Ko-analgetisch
 - zentral membranstabilisierend
 - symptomspezifisch, z. B. Wasserhaushalt