

Labordiagnostik
Paraneoplastischer
Neurologischer Syndrome

Dr. med. Detlef Becker

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Institut für Labormedizin

Komplikationen von Tumorerkrankungen

Durch Tumorwachstum und Metastasierung bedingte Komplikationen und Folgezustände

Nicht durch Metastasierung und Tumorwachstum bedingte Komplikationen und Folgezustände

- Therapienebenwirkungen
- Infektionen
- Metabolische Störungen
- Mangelzustände
- **Paraneoplastische Syndrome**

Paraneoplastische Syndrome

- Unabhängig vom Tumorwachstum
- Unabhängig von der Metastasierung
- Folge der Bildung von Signalstoffen oder Proteinen durch Tumorzellen
und / oder
- Folge der Reaktion des Immunsystems auf Antigene von Tumorzellen

Paraneoplastische Syndrome

- Entstehung häufig vor Manifestation der Tumorerkrankung
- Beeinflussung des Tumorwachstums
- Beeinflussung der Lebensqualität des Tumorpatienten

Paraneoplastische Syndrome

Mediatoren

- Interleukine (IL-1, IL-6)
- TNFalpha
- Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF)
- Hormonähnliche Proteine bzw. Peptide
- Hormonrezeptor-blockierende Proteine
- Antikörper
- Zytotoxische T-Lymphozyten

Paraneoplastische Syndrome

Geschichte

- 1888** Hirnsymptome ohne morphologische Grundlage bei Karzinom-Patienten (H. Oppenheim)
- 1919** Kleinhirn-Degeneration bei Brustkrebs (B. Brower)
- 1934** „Enzephalomyelitis“ bei Tumorerkrankungen (J. G. Greenfield)
- 1965** Antineuronale Antikörper (P. C. Wilkinson et al.)
- 1982** „Paraneoplastische Syndrome“ (R. A. Henson und H. Ulrich)

Paraneoplastische Syndrome

- Störung des Mineral- und Elektrolytstoffwechsels
- Hypoglykämie
- Anämie
- Erythrozytose, Thrombozytose
- Störung der Hämostase
- Störung des endokrinen Gleichgewichts
- **Störung der Funktion des Nervensystems**

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Geringgradige neuromuskuläre Störungen treten bei Patienten mit Neoplasien häufig auf (ca. 40% bei SCLC)

Das bezeichnet man nicht als Paraneoplastisches Neurologisches Syndrom (PNS).

PNS sind schwere Tumorbegleiterkrankungen.

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Charakteristika:

- Akuter / subakuter Beginn
- Zunahme der Symptome über Woche und Monate
- anschließende Stabilisierung
- Der Tumor ist zum Zeitpunkt des Auftretens meist unbekannt.
- Schwere neuromuskuläre Funktionsstörungen
- PNS sind in der Regel nicht tumorspezifisch.
- Assoziation mit Antikörpern, die im Blut und im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden können.

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Zentralnervensystem

Enzephalomyelitis
(PEM)
Sensible Neuropathie
(PSN)
Cerebellare Degeneration
(PCD)
Opsoklonus-Myoklonus

Peripheres Nervensystem

Myasthenie
Myotonie
Stiff-Person-Syndrom
Sensorimotorische Neuropathie
Motoneuronsyndrom

Paraneoplastische Neurologische Syndrome (ZNS)

Enzephalomyelitis

- **Limbische Enzephalitis**
Depression, Angst, Persönlichkeitsveränderung,
Gedächtnisstörung, Halluzinationen
- **Rhombenzephalitis**
Augenbewegungsstörungen, bulbäre u. zentrale Paresen,
Sensibilitätsstörungen im Trigeminusbereich
- **Myelitis**
Schlaffe Paresen, Muskelatrophien, Reflexverluste
- **Autonome Neuropathie**
Störung des vegetativen Nervensystems
- **Sensible Neuropathie**
Missempfindungen, zunehmender Sensibilitätsausfall,
zunehmende symm. Reflexausfälle

Paraneoplastische Neurologische Syndrome (ZNS)

Cerebelläre Degeneration

- Ataxie
- Nystagmus
- Schwindel
- Fehlen von Entzündungszeichen
- Kleinhirnatrophie (MRT)

Paraneoplastische Neurologische Syndrome (ZNS)

Opsoklonus

Myoklonien der Augenmuskulatur

[„dancing eye“]

*(Kurze, ruckartige, oft in Salven
auftretende, nicht willentlich beeinflussbare
Kontraktionen der Augenmuskulatur)*

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Peripheres Nervensystem

- **Myasthenie**
Schwäche vora. der proximalen Muskulatur, schnelle Ermüdbarkeit, Schmerzen, vegetative Störungen
- **Myotonie**
Steifigkeit, Krämpfe und Schwäche vora. der distalen Muskulatur
- **Stiff-Person-Syndrom**
Steifigkeit und schmerzhafte Krämpfe der Rücken und proximalen Extremitätenmuskulatur
- **Sensorimotorische Neuropathie**
- **Motoneuronsyndrom**

Paraneoplastische Neurologische Syndrome
Retinopathie

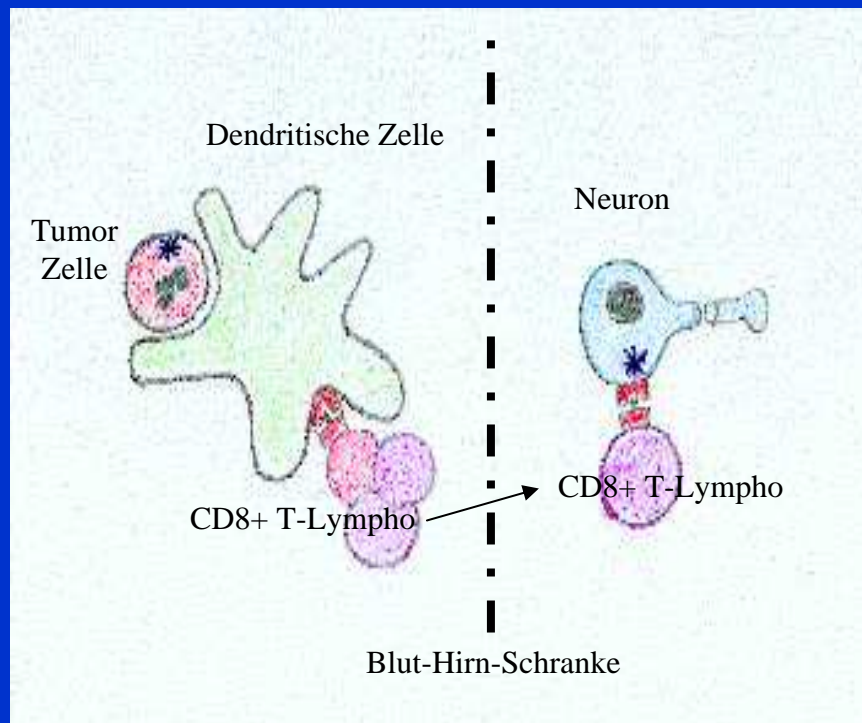
Netzhautatrophie durch
tumorbedingte Autoantikörper

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Pathophysiologie

- Systemisch gebildete AK gegen Zelloberflächen-Antigene des Peripheren Nervensystems
- Intrathekal gebildete AK gegen intrazelluläre Antigene des Zentralnervensystems
gemeinsam mit
- Infiltration zytotoxischer T-Lymphozyten
- Von Tumorzellen gebildete Proteine mit AK-Aktivität

Modell zur Pathogenese der Paraneoplastischen Cerebellaren Degeneration



- Tumorzellen exprimieren cdr2 und MHC-I- und MHC-II-Antigene
- Immunsystem erkennt cdr2 als „FREMD“
- cdr2-spezifische CD8+ T-Lymphozyten werden gebildet
- cdr2-spezifische CD8+ T-Lymphozyten dringen durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS ein
- Neurone exprimieren normalerweise cdr2
- cdr2-spezifische CD8+ T-Lymphozyten erkennen und killen die Neurone

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Assoziation mit Antineuronalen AK

Ein Antikörper – Ein Syndrom

Beispiel: Anti-Titin

Myasthenia gravis

Ein Antikörper – Verschiedene Syndrome

Beispiel: Anti-Amphiphysin

Stiff-Person-Syndrom

Enzephalomyelitis

Verschiedene Antikörper – Ein Syndrome

Beispiel: Anti-Yo

Cerebellare Degeneration

Anti-Tr

Antineuronale Antikörper

Störungen des Zentralnervensystems

- **Cerebellare Degeneration (PCD)**
Anti-Yo Anti-Tr Anti-Ri Anti-CV2
- **Enzephalomyelitis / Sensible Neuropathie (PEM/PSN)**
Anti-Hu Anti-Ta Anti-Ma Anti-CV2
- **Opsoklonus**
Anti-Ri

Antineuronale Antikörper

Störung der Sehfähigkeit

- **AK gegen Recoverin**
CAR = Carcinoma Associated Retinopathia
- **AK gegen Bipolare Retinazellen**
MAR = Melanoma Associated Retinopathia
- **Opsoklonus**
Anti-Ri

Neuronale Antikörper mit gesicherter Tm-Assoziation

AK	Morphologisches Ziel	Ziel-Ag	Tumorassoziation
Anti-Hu	Neuronen-kerne	HuD, HuC, HuB	SCLV, Neuroblastome
Anti-Yo	Zytoplasma von Neuronen	CDR34, CDR62	Ovarial-Ca, Lungen-Ca, Mamma-Ca.
Anti-Ri	Neuronen-kerne	Nova	Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Lungen-Ca, Blasen-Ca
Anti-CV2	Zytoplasma von Oligodendrozyten und Neuronen	CRMP5	SCLC, Thymome
Anti-Amphiphysin	Synapse	Amphiphysin	Mamma-Ca, SCLC
Anti-Ma2	Neuronenkerne	Ma-2	Hodentumore
Anti-Recoverin	Retinale Photorezeptoren, Ganglien	Recoverin	SCLC
Anti-Titin	Skelettmuskel	Titin	Thymome

Neuronale Antikörper ohne eindeutige Tm-Assoziation

AK	Morphologisches Ziel	Ziel-Ag	Tumorassoziation
Anti-VGCC	P/Q Typ-VGCC (präsynaptisch)	?	SCLC
Anti-AChR	Postsynaptisch	Acetylcholin- rezeptor	SCLC

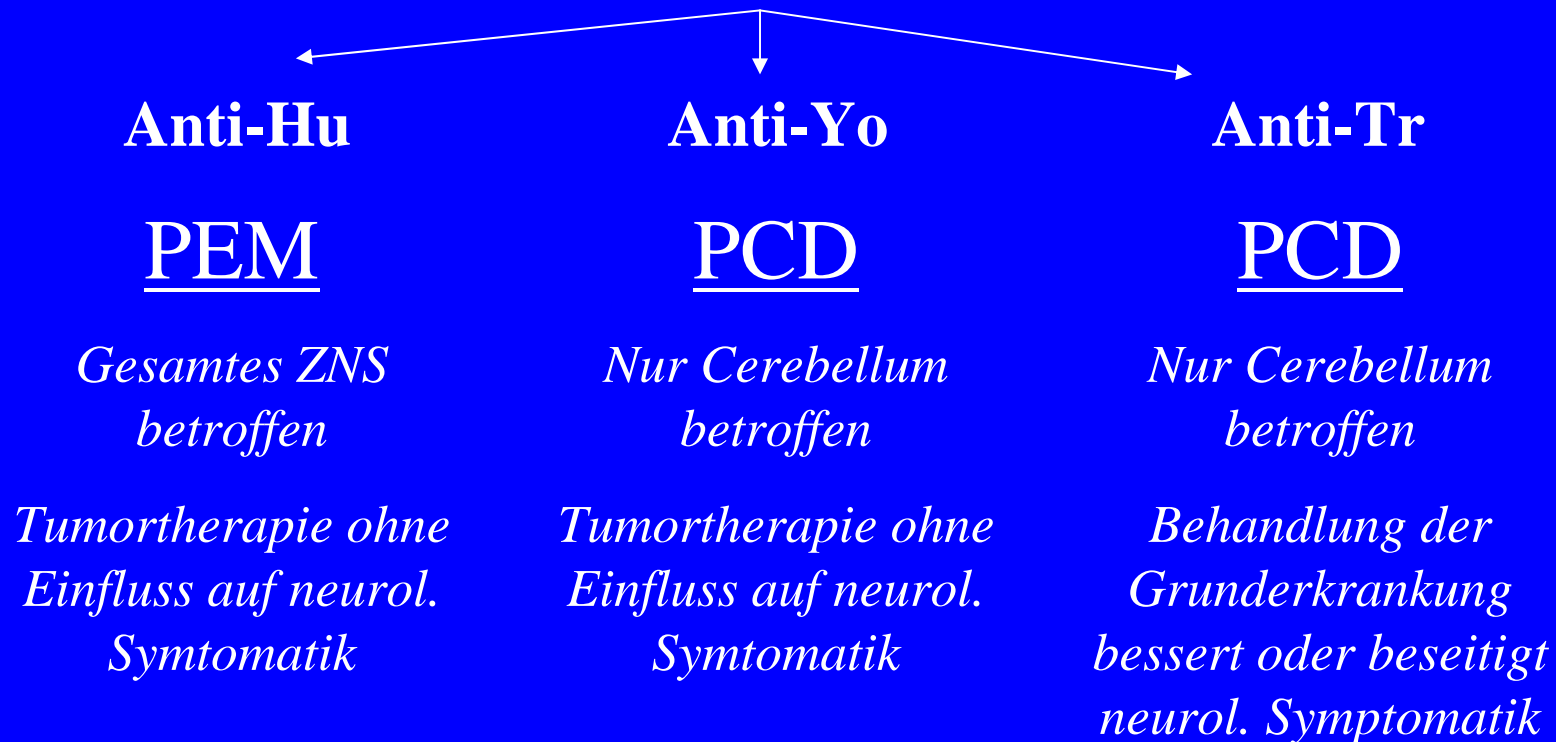
Seltene Neuronale Antikörper mit fraglicher Tm-Assoziation

AK	Morphologisches Ziel	Ziel-Ag	Tumorassoziation
Anti-Tr	Zytoplasma von Neuronen	?	M. Hodgkin
Anti-PCA-2	Zytoplasma von Neuronen	?	SCLC
Anti-Ma-1	Neuronen	Ma-1	Lungen-Ca, andere Ca
ANNA-3	Kern der Purkinje-Zellen	?	Lungen-Ca
Anti-mGluR1	Neuronen	Glutamat-rezeptor	M. Hodgkin
Anti-Zic4	Zellkerne des Cerebellum	Zic4	SCLC
AK gegen bipolare Retinazellen	Bipolare Retina-Zellen	?	Malignes Melanom
Anti-Gephyrin	Neuronen	Gephyrin	?

Antineuronale Antikörper

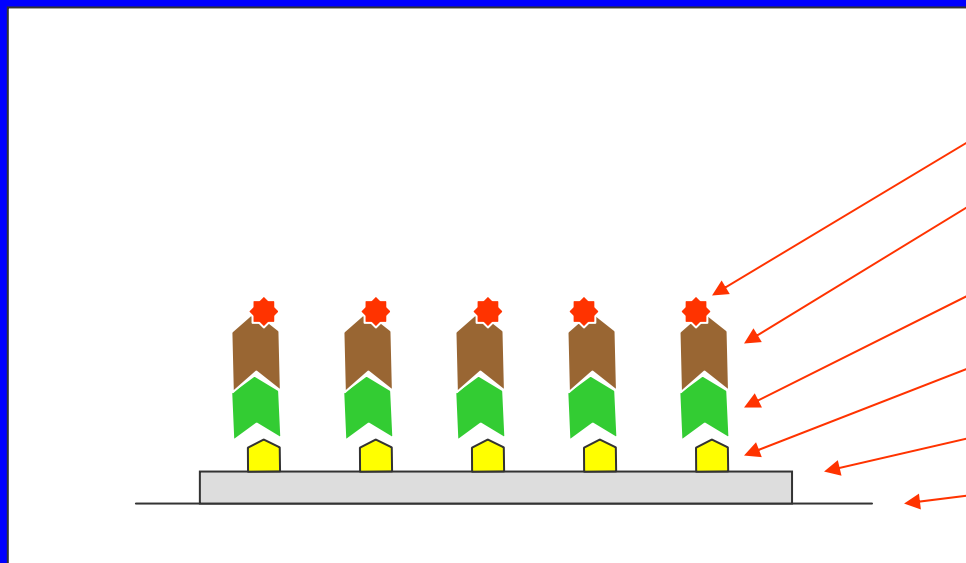
Diagnostische Bedeutung

Cerebellare Dysfunktion



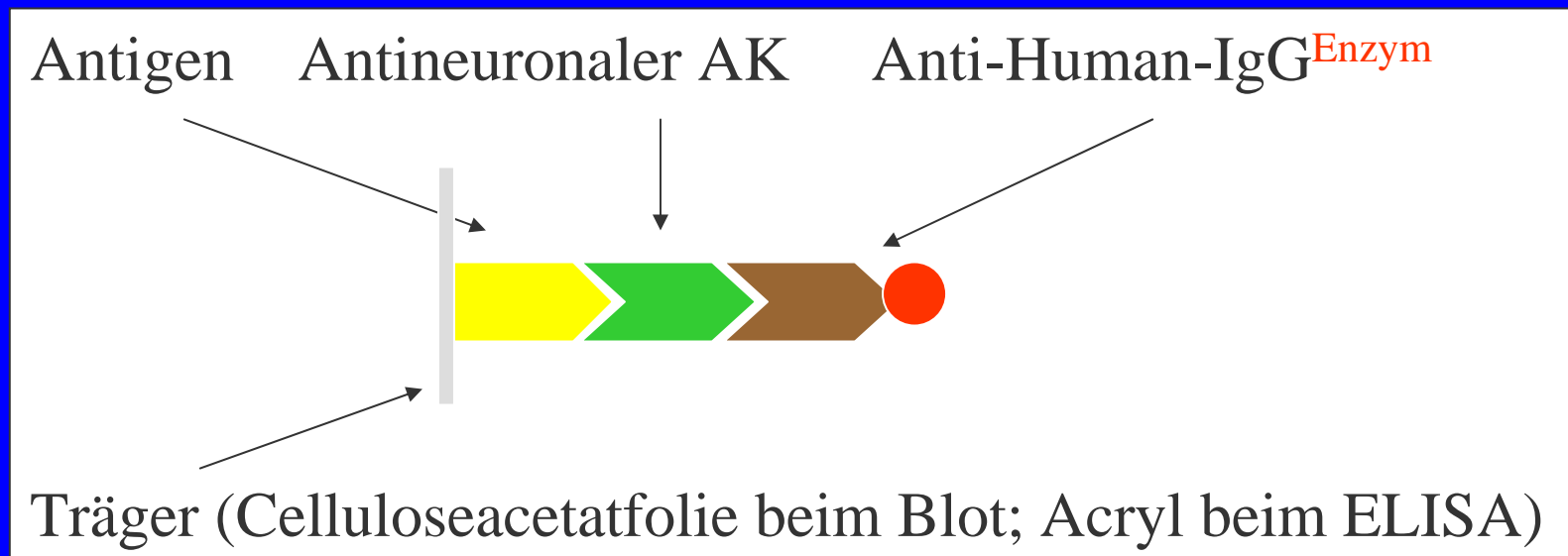
Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Antikörpersuche mittels Indirekter Immunfluoreszenz



- Fluoreszenzfarbstoff
- Anti-Human-IgG
- Anti-Yo-Antikörper (IgG)
- Yo-Antigen
- Kleinhirngewebe
- Objekträger

Paraneoplastische Neurologische Syndrome
*Antikörperbestätigung
mittels
Immunoblot oder ELISA*



Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Diagnosekriterien

Gesichertes PNS

- Klassische Symptomatik + Tm-Nachweis innerhalb von 5 Jahren
- Nichtklassische, therapierefraktäre Symptomatik bei nichtimmunologischer Tumorthherapie
- Nichtklassische Symptomatik + Neuronaler AK + Tm-Nachweis innerhalb von 5 Jahren
- Klassische oder nichtklassische Symptomatik ohne Tm-Nachweis + Neuronaler AK mit gesicherter Tm-Assoziation

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Diagnosekriterien

Wahrscheinliches PNS

- Klassische Symptomatik + erhöhtes Tm-Risiko; kein Tm-Nachweis; kein neuronaler AK
- Klassische oder nichtklassische Symptomatik + Neuronaler AK mit wahrscheinlicher Tm-Assoziation
- Nichtklassische Symptomatik + Tm-Nachweis innerhalb von 2 Jahren; kein Neuronaler AK

Paraneoplastische Neurologische Syndrome

Differentialdiagnostik

- Alkoholismus
- Vitaminmangel (B1, B6, E)
- Medikamente (Antikonvulsiva)
- Infektiöse/postinfektiöse Cerebellitis
- GBS (Miller-Fisher-Syndrom)
- GAD-assoziierte cerebellare Ataxie (IDDM)
- Gliadinassoziierte cerebellare Ataxie (Coeliakie)
- CJD
- HIV-Infektion
- Hirn-Metastasen
- Toxische Wirkung der Chemotherapie

Warum Antineuronale Antikörper untersuchen?

- Tumor-Frühdagnostik
- Differentialdiagnostik tumor- und nicht tumorbedingter neurologischer Erkrankungen
- Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !