

Paraneoplasien

T. Meyer-Heim, M. Stäubli

Einleitung

Die vorliegende Arbeit versucht, eine Übersicht über die häufigsten paraneoplastischen Syndrome (PNS) zu geben. Unter paraneoplastischen Symptomen versteht man eine heterogene Gruppe von Tumorwirkungen, welche weder auf lokales Tumorwachstum noch auf die Metastasierung eines Primärtumors zurückzuführen sind. Zeitlich können die paraneoplastischen Syndrome der Tumormanifestation vorangehen, synchron auftreten und sogar nach erfolgreicher Therapie des verursachenden Tumors persistieren.

Die Angaben über die Häufigkeit der paraneoplastischen Syndrome schwanken zwischen 2 und 15% aller Tumorpatienten [1, 2]. Zu den am häufigsten mit paraneoplastischen Syndromen einhergehenden Tumoren gehören das Bronchus- und das Mammakarzinom sowie Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Die Kenntnis der paraneoplastischen Syndrome kann zur Früherkennung eines Malignoms beitragen.

Die als Fernwirkungen zu verstehenden paraneoplastischen Syndrome können durch verschiedene Mediatoren hervorgerufen werden, bei einer Grosszahl der Paraneoplasien bleibt der Wirkungsmechanismus allerdings unklar. Am besten untersucht ist – weil häufig – die Wirkungsvermittlung durch Hormone und hormonähnliche Substanzen wie z.B. die ektope Bildung von ACTH beim kleinzelligen Bronchuskarzinom oder die Bildung von Peptiden, welche bei Gesunden nicht nachgewiesen werden können (z.B. PTH-related protein). Daneben sind Wirkungsvermittlungen über Immunglobuline, Zytokine, Autoantikörper und durch eine kompetitive Blockade normaler Hormone bekannt.

Im folgenden wird auf einige ausgewählte Manifestationen näher eingegangen.

Kutane paraneoplastische Syndrome

Bisher sind über 30 verschiedene kutane PNS bekannt [3].

Kutane paraneoplastische Syndrome müssen klar von kutanen Metastasen oder einer lokalen Invasion eines Primärtumors abgegrenzt werden. Gemäss Curth [4] müssen folgende Kriterien erfüllt sein, damit von einem kutanen PNS gesprochen werden kann:

- Gleichzeitiges Auftreten von Tumor und Hautmanifestation;
- paralleler Verlauf von Tumor und Hautmanifestation;
- ein spezifischer Tumor ist mit einer spezifischen Hautmanifestation assoziiert;
- die Assoziation zwischen Tumor und Hautmanifestation ist statistisch signifikant.

In der Literatur sind allerdings auch Fälle beschrieben, bei welchen die zeitliche Abfolge von Tumormanifestation und PNS vom postulierten gleichzeitigen Auftreten abweichen.

Acanthosis nigricans

Dieses Syndrom kann einerseits als eigenständiges Krankheitsbild bei Patienten mit Übergewicht oder Endokrinopathien (z.B. polyzystischen Ovarien), andererseits als paraneoplastisches Syndrom in Erscheinung treten. Die klinische Manifestation umfasst eine samtartige Verdickung von hyperpigmentierter Haut mit Prädilektion im Bereich des Nackens, der Leiste und der Axilla. Ebenso kann die Läsion die Lippen und die Wangenschleimhaut betreffen. Im Gegensatz zur benignen Form der Acanthosis sind bei der paraneoplastischen Form oft die Flexorseiten der Finger und Zehen sowie die Fusssohle und Handinnenseite mitbetroffen. Acanthosis nigricans als paraneoplastisches Syndrom tritt vor allem im Erwachsenenalter auf, in 80–90% liegt der Primärtumor abdominal, in 60% liegt ein Magenkarzinom vor [5]. Andere mit einer Acanthosis nigricans assoziierte Neoplasien sind z.B. Uterus-, Leber-, Prostata-, Ovarialkarzinom u.v.a.

Die Hautmanifestation zeigt sich in 60% synchron mit dem Primärtumor. Die Acanthosis nigricans kann aber deutlich vor oder nach Diagnose des Tumorleidens in Erscheinung treten. Insbesondere bei schlanken Erwachsenen mit Neuauftreten einer Acanthosis nigricans muss ein Primärtumor gesucht werden.

Das therapeutische Prinzip besteht in der Behandlung des Primärtumors. Symptomatisch können topische oder systemische Mittel zur Verminderung des Pruritus eingesetzt werden.

Erworbene Ichthyose

Bei der erworbenen Ichthyose kann es sich um ein paraneoplastisches Syndrom handeln. Häufig ist sie assoziiert mit einem Non-Hodgkin-Lymphom oder anderen Malignomen. Eine Xerosis cutis muss abgegrenzt werden.

Symptomatisch werden fetthaltige Salben

Korrespondenz:
Dr. med. Tatjana Meyer-Heim
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstr. 20
CH-8125 Zollikerberg

Tatjana.Meyer-Heim@
spitalzollikerberg.ch

Abbildung 1.
Acanthosis nigricans.



Abbildung 2.
Sweet-Syndrom.



ebenso empfohlen wie allenfalls keratolytische Wirkstoffe. Seifen müssen vermieden werden.

Dermatomyositis

Dieses Krankheitsbild ist charakterisiert durch ein lilafarbenes Exanthem, vor allem im Bereich der Augenlider, Nasenrücken, Wangen, Stirne, Thorax, Ellbogen, Knie und periungual. Bei bis zu 50% der Erwachsenen über 40 Jahre, welche eine Dermatomyositis entwickeln, ist diese assoziiert mit einem Malignom, v.a. mit einem Bronchuskarzinom oder gynäkologischen Tumor. Bei neu aufgetretener Derma-

atomyositis im Erwachsenenalter sollte nach einem Tumor gefahndet werden, allerdings sind die Abklärungen oftmals dadurch erschwert, dass zum Zeitpunkt der Hautmanifestation noch kein Primärtumor fassbar ist.

Sweet-Syndrom

Diese mit hochfebrilen Temperaturen und laborchemischen Entzündungszeichen einhergehende Dermatose ist gekennzeichnet durch blaurötliche, schmerzhaft papulöse oder noduläre, v.a. im Bereich der oberen Extremitäten. Paraneoplastisch am häufigsten anzutreffen ist das Syndrom im Rahmen einer Leukämie und anderen hämatologischen Tumoren, aber auch als paraneoplastisches Syndrom bei soliden Tumoren des Urogenitaltrakts, beim Mammakarzinom und bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Therapeutisch werden Steroide, z.B. initial 60 mg Prednison, täglich mit ausschleichender Dosierung über einige Wochen angewandt.

Obschon das Sweet-Syndrom auch bei immunologischen und infektiösen Erkrankungen auftreten und durch gewisse Medikamente verursacht werden kann, muss es primär als Hinweis für eine zugrundeliegende Tumorerkrankung betrachtet werden. In einer von Bourke et al. veröffentlichten Studie sind bis 18% der Patienten, welche ein Sweet-Syndrom entwickeln, von einem Tumorleiden oder einem prä malignen Zustand betroffen [6].

Hämatologische paraneoplastische Syndrome

Aus dem praktischen Alltag ist die *Tumoranämie* bekannt. Die Ursachen sind vielfältig, sei es die toxische Wirkung der Chemotherapie

tika, okkulte Blutverluste, Hämolysen und Anämie im Rahmen eines Hypersplenismus oder die direkte Infiltration des Knochenmarks durch den Tumor, wobei diese Mechanismen nicht der Definition eines paraneoplastischen Syndroms entsprechen.

Als eigentliches paraneoplastisches Symptom muss eine tumorbedingte Suppression der Erythropoese betrachtet werden. Die Anämie bei chronischen Erkrankungen ist gekennzeichnet durch eine normochrome, normozytäre und hyporegenerative Anämie mit vermindertem Serumeisen und Transferrin-Sättigung bei normalem oder sogar erhöhtem Ferritin-Spiegel. Bislang sind für diese Zytokin-vermittelte Tumoranämie verschiedene Mechanismen postuliert worden. Dabei handelt es sich einerseits um einen myelosuppressiven Effekt von TNF (tumor necrosis factor), Interferon und Interleukin-1. Diese können die Hypoxie-induzierte Erythropoetin-Bildung vermindern. Andererseits wird auch die Lebensspanne der Erythrozyten durch Zytokine herabgesetzt.

Durch eine ektope Produktion von Erythropoetin, wie dies z.B. beim Nierenzellkarzinom bekannt ist, kann auch beim Leberzellkarzinom und beim zerebellären Hämangioblastom eine *Erythrozytose* auftreten. Diskutiert wird neben der gesteigerten Erythropoetin-Bildung auch ein verminderter Abbau des Hormons, wobei die Mechanismen noch unklar sind [7].

Bei einem Drittel der Patienten mit einem soliden Tumor treten *Leukozytosen* ohne Linksverschiebung in Erscheinung. Betroffen sind vor allem Patienten mit Bronchuskarzinom oder Tumoren im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Als Mediatoren sind Granulozyten koloniestimulierende Faktoren (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierende Faktoren (GM-CSF) und Interleukin-6 beschrieben worden. Die Behandlung richtet sich nach dem Primärtumor.

Von *leukämoiden Reaktionen* wird bei Patienten gesprochen, bei welchen das Blutbild einer Leukämie ähnelt, aber der Krankheitsverlauf eine Leukämie ausschliessen kann. Einige Autoren sprechen ab 50 000 Leukozyten pro ml von einer leukämoiden Reaktion, bei anderen wird sie anhand des Anteils der Blasten definiert.

Ursächlich kann dieses Bild durch Infektionen, Intoxikationen, schwere Blutungen/Hämolysen oder auch maligne Erkrankungen verursacht werden.

Ausgeprägte Leukozytosen mit einem grossen Anteil an Neutrophilen können unter anderem beim M. Hodgkin, Bronchuskarzinom und Nennierenkarzinom beobachtet werden.

Leukozytosen mit einer Linksverschiebung und z.T. unreifen Vorstufen ähnlich einer chronisch myeloischen Leukämie sind bei verschiedenen

Tumoren (häufig mit Knochenmetastasen) beschrieben worden.

Blutbilder vergleichbar mit einer chronisch lymphatischen Leukämie können u.a. beim metastasierenden Melanom, Magenkarzinom und Mammakarzinom auftreten [8].

Vor allem beim Bronchuskarzinom und bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts kann zudem eine *Thrombozytose* vorliegen. Postuliert wird eine Vermittlung durch Interleukin-6 und Thrombopoietin [9].

Eine paraneoplastische *Eosinophilie* tritt vor allem bei malignen Lymphomen oder im Rahmen von Leukämien auf. Bei massiver Eosinophilie kann Dyspnoe als Folge einer pulmonalen Infiltration resultieren.

Venöse Thrombosen und disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörungen können im Verlauf einer Tumorerkrankung auftreten oder ihr sogar vorausgehen. Speziell gefährdet für thromboembolische Ereignisse sind immobile Patienten während Chemotherapien und Patienten mit Nierenzell- oder Pankreaskarzinomen. Klassischerweise werden beim Pankreaskarzinom wandernde, rezidivierende Thrombophlebitiden (Thrombophlebitis saltans) beschrieben.

Bei 20–50% der Patienten mit metastasierendem Tumor können autoptisch Thrombosen nachgewiesen werden, klinisch kommt es nur bei 5–15% zur Manifestation einer Thrombose und/oder Blutung [10]. Gemäss Literaturangaben kommt es bei bis zu 7,6% der Patienten mit einer idiopathischen Thrombose (d.h. ohne Risikofaktoren) im Verlauf zu einer Tumormanifestation, bei rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen sogar bei 17% [11]. In anderen prospektiven Studien konnten zum Zeitpunkt einer idiopathischen tiefen Beinvenenthrombose bei 19% der Patienten ohne Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis ein Tumorleiden diagnostiziert werden [12]. Die Frage, welche Untersuchungen bei einer erstmaligen idiopathischen Thrombose (abgesehen von genauer Anamnese, körperlicher Untersuchung, Röntgen-Thorax, Blutbild, Leberfunktionstest, Elektrolyten und Nierenrenentionswerten) vorgenommen werden sollen, ist noch nicht schlüssig beantwortet.

Unabhängig von einer allfällig bekannten Thromboseneigung muss bei einer Rezidivthrombose (insbesondere unter korrekt eingestellter oraler Antikoagulation) ein malignes Leiden ausgeschlossen werden.

Renale paraneoplastische Syndrome

Im Verlauf einer Tumorerkrankung können die Nieren und ableitenden Harnwege in vielfacher Weise in Mitleidenschaft gezogen wer-

den, sei dies durch obstruktive Prozesse, durch Ablagerung von Immunglobulinen, Amyloid, Harnsäure oder durch direkte Schädigung durch Medikamente und Strahlentherapie. Als paraneoplastische Syndrome im engeren Sinn sind einerseits die paraneoplastischen Glomerulopathien, andererseits das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) beschrieben.

Paraneoplastische Glomerulopathien

Die paraneoplastischen Glomerulopathien entsprechen histologisch vornehmlich einer membranösen Glomerulonephritis und fallen klinisch durch eine Proteinurie auf. Die am häufigsten mit einer membranösen Glomerulonephritis assoziierten Tumoren sind das Bronchuskarzinom und Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Eine Ausnahme davon stellt die minimal-change Glomerulonephritis dar, die als paraneoplastisches Syndrom vor allem beim M. Hodgkin und bei einem jüngeren Patientenkollektiv auftritt [13].

Als weitere paraneoplastische Manifestation werden durch Amyloid-Ablagerung verursachte Proteinurien beim nephrotischen Syndrom ebenso wie IgA-Nephropathien beobachtet.

Da in der Literatur bei einer Population von über 60jährigen Patienten die Koinzidenz von paraneoplastisch bedingtem nephrotischem Syndrom und einem malignen Tumor in bis 22% angegeben wird, ist bei neu aufgetretenem nephrotischem Syndrom bei Patienten über 50 Jahren eine Tumorsuche indiziert [14]. Die membranöse paraneoplastische Glomerulonephritis geht in 40% der eigentlichen Tumormanifestation voraus.

Die Therapie richtet sich nach dem Primärtumor; der Verlauf der Glomerulopathie ist abhängig vom histologischen Typ der Glomerulopathie, wobei bei der minimal-change Glomerulonephritis eine Remission häufiger als bei der membranösen Glomerulonephritis eintritt.

Tabelle 1. Übersicht über die am häufigsten durch Paraneoplasien betroffenen Organe und Organsysteme.

Kutane PNS
Hämatologische PNS
Renale PNS
Neurologische PNS
Endokrinologische PNS
Vaskuläre PNS / rheumatologische PNS
Verschiedene PNS (z.B. Fieber, Osteoarthropathie)

Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH)

Dieses bei ZNS-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, endokrinologischen Erkrankungen, aber auch medikamentös induziert auftretende Syndrom kann paraneoplastisch bedingt sein. Kennzeichnende Laborbefunde sind eine Hyponatriämie, evtl. Hyperglykämie und tiefe Serumosmolarität bei erhöhter Urinosmolarität. Die mit der Hyponatriämie assoziierte neurologische Störung kann von milder Verwirrtheit bis zum komatösen Zustandsbild reichen.

Das SIADH wird hauptsächlich beim kleinzelligen Bronchuskarzinom beobachtet, daneben aber auch bei einer Vielzahl anderer Malignome, z.B. beim Dünndarm-, Pankreas- und Kolonkarzinom sowie bei hämatologischen Tumoren wie dem M. Hodgkin.

Therapeutisch kann die Hyponatriämie durch eine ausreichende Wasserrestriktion beeinflusst werden, dabei ist jedoch auf eine graduelle Korrektur der Elektrolytstörung zu achten.

Stauffer-Syndrom

Das Stauffer-Syndrom tritt bei ca. 15% aller Patienten mit einem Nierenzellkarzinom auf. Diese paraneoplastisch bedingte Leberdysfunktion ist bisher nur im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom und einmalig bei einem Leiomyosarkom beschrieben worden [15]. Es geht einher mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der alpha-Globuline, während die Prothrombinzeit und das Albumin erniedrigt sind, ohne dass Lebermetastasen vorliegen.

Neurologische paraneoplastische Syndrome

Neurologische PNS im engeren Sinn treten bei ca. 4–5% aller Tumorpatienten auf. Sie können sowohl das Cerebrum/Cerebellum als auch das Myelon und das periphere Nervensystem betreffen, daneben aber auch als muskuläre bzw. neuromuskuläre Paraneoplasie in Erscheinung treten. Pathophysiologisch spielen vor allem Autoimmunvorgänge eine wichtige Rolle, wie diese bei der Myasthenia gravis und für das Lambert-Eaton-Syndrom bekannt sind. Von den PNS sind die durch Metastasen oder Therapiefolgen verursachten neurologischen Symptome zu unterscheiden.

Lambert-Eaton-Syndrom

Zu den häufigsten neurologischen PNS zählt das Lambert-Eaton-Syndrom. Schätzungsweise 1–2% der Patienten mit einem kleinzelligen Bronchuskarzinom werden davon betroffen, Männer häufiger als Frauen [16]. In einem hohen Prozentsatz kann ein Lambert-Eaton-

Syndrom jedoch auch ohne zugrundeliegenden Tumor auftreten. Pathophysiologisch kommt es zu einer Antikörper-vermittelten präsynaptischen Hemmung der durch Kalzium-Kanäle gesteuerten Acetylcholin-Freisetzung. Das klinische Bild umfasst eine allgemeine Müdigkeit, Myalgien und Schwäche, insbesondere der unteren Extremitäten; eine Ptose sowie autonome Dysregulation (z.B. Mundtrockenheit) können auftreten. Im Gegensatz zur Myasthenia gravis fällt der Tensilon®-Test negativ aus. Laborchemisch können Antikörper gegen spannungsabhängige Kalzium-Kanäle bei 85% der Patienten (Anti-VGCC-AK [anti-voltage-gated calcium channel]) nachgewiesen werden, gelegentlich auch Anti-Hu-Antikörper.

Therapeutisch können Immunsuppressiva eingesetzt werden, zudem gelangen Medikamente wie Guanidin-Hydrochlorid und 3,4-Diaminopyridine zur Anwendung, welche zur Verlängerung des präsynaptischen Potentials führen.

Myasthenia gravis

Eine weiteres PNS, das die neuromuskuläre Übertragung beeinflusst, stellt die Myasthenia gravis dar. Sie tritt nicht nur in Assoziation mit einem malignen Thymom auf, sondern wird auch bei der Thymushyperplasie, beim benignen Thymom, im Rahmen einer Thyreotoxikose oder einer Rheumatoiden Arthritis beobachtet. Im Gegensatz zum Lambert-Eaton-Syndrom findet sich bei repetitiver Stimulation eine belastungsabhängige Muskelschwäche, mit Diplopie, Ptose und Schluckschwierigkeiten, welche nach Verabreichung eines Acetylcholinesterase-Hemmers wie Tensilon® (Edrophoniumchlorid) prompt bessert. Die an den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptoren wirksamen Antikörper können serologisch nachgewiesen werden. Therapeutisch wirksam sind vor allem Cholinesterasehemmer wie Pyridostigmin oder Neostigmin.

Paraneoplastische Neuropathien

Die häufigste neurologische paraneoplastische Manifestation ist die sensomotorische Polyneuropathie. Trotz häufigem Vorkommen sind die pathophysiologisch relevanten Zusammenhänge noch nicht geklärt. Ursächlich werden Immunreaktionen und Vaskulitiden postuliert.

Sensomotorische Neuropathie

Dieses PNS wird bei verschiedenen Tumoren und hämatologischen Malignomen beobachtet. Pathophysiologisch ist die Symptomatik durch eine Degeneration sowohl der Axone als auch des Myelins begründet.

Subakute sensorische Neuropathie (Denny-Brown-Syndrom)

Diese typischerweise mit einem kleinzelligen Bronchuskarzinom einhergehende Paraneo-

plasie nimmt einen über Wochen und Monate progredienten Verlauf mit distal betonten Parästhesien, Schmerzen, eingeschränkter Tiefensensibilität und frühzeitigen autonomen Dysfunktionen. Pathophysiologisch liegt eine Ganglionitis mit sekundärer axonaler Degeneration zugrunde. Serologisch können Anti-Hu-Antikörper nachgewiesen werden [17].

Subakute kortikale zerebelläre Degeneration

Patienten mit einer Kleinhirnbeteiligung im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms fallen durch eine progrediente Ataxie und allenfalls Dysarthrie, Diplopie, Schwindel und Nystagmus auf. Histologisch kommt ein Verlust der Purkinje-Zellen zur Darstellung. Die Symptomatik findet sich gehäuft bei gynäkologischen Tumoren und beim kleinzelligen Bronchuskarzinom. Eine Vielzahl von Antikörpern konnte bisher nachgewiesen werden, darunter Anti-Yo-, Anti-Hu-, Anti-Tr- und Anti-VGCC-AK. (Die Abkürzungen leiten sich in den ersten drei Fällen von den Initialen der ersten Patienten ab.) Im klinischen Alltag sollte bei neu aufgetretener, nicht familiärer Ataxie, nach Ausschluss einer toxischen und infektiösen Ätiologie, eine Neoplasie gesucht werden. Die Kleinhirndegeneration mit nachweisbaren Yo-Antikörpern tritt vor allem im Rahmen eines Ovarial- oder Mammakarzinoms auf, während Tr-Antikörper vor allem bei Patienten mit einer paraneoplastischen Kleinhirndegeneration im Rahmen eines M. Hodgkins auftreten [18].

Die therapeutischen Optionen schliessen eine hochdosierte Steroidtherapie, Immunglobuline oder Azathioprin ein, allerdings sind die Resultate, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener neurologischer Beeinträchtigung, enttäuschend [19].

Auf die nähere Beschreibung weiterer, aber seltener neurologischer paraneoplastischer Syndrome, wie z.B. Stiff-man-Syndrom oder paraneoplastische Enzephalomyelitis, kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Endokrinologische paraneoplastische Syndrome

Diese Gruppe von Paraneoplasien wird in der Praxis wohl am häufigsten angetroffen, so zum Beispiel die paraneoplastische Hyperkalzämie, welche für ca. 40% aller Hyperkalzämien verantwortlich ist.

Grundsätzlich können drei verschiedene Gruppen von Hormonen sezerniert werden: Steroidhormone, Monoamine und Peptid-/Proteinhormone; im Rahmen von paraneoplastischen Syndromen stellen die Peptid- und Proteinhormone die Hauptgruppe dar.

Oftmals unterscheiden sich die von nicht-endokrinen Zellverbänden sezernierten Polypeptide von den ursprünglichen Hormonen in der chemischen Struktur, dies muss allenfalls bei der Diagnostik berücksichtigt werden (z.B. Parathormon-related peptide [PTHrP]). Diese z.T. alterierte hormonelle Aktivität der zirkulierenden Peptide erklärt auch, weshalb die Patienten oftmals oligo- bis asymptomatisch bleiben.

Paraneoplastische Hyperkalzämie

Bei ca. 10% aller Patienten mit bekanntem Bronchuskarzinom wird eine Hyperkalzämie beobachtet, am häufigsten beim Plattenepithelkarzinom. Daneben wird eine Hyperkalzämie aber u.a. auch beim Mamma-, Pankreas- und Nierenzellkarzinom beschrieben. Eine hyperkalzämie Stoffwechsellage kann ohne Nachweis von ossären Metastasen vorliegen, da neben der direkt metastasenbedingten Knochenstruktur noch weitere Mechanismen zur Entstehung einer Hyperkalzämie beitragen. Der eine Mechanismen beinhaltet die ektope Bildung eines mit dem Parathormon verwandten Peptids (PTHrP). PTHrP wird bei Gesunden nicht synthetisiert, jedoch bei 80% der paraneoplastisch bedingten Hyperkalzämie nachgewiesen. Zusätzlich sind gewisse Tumorzellen dazu befähigt, mittels einer osteoklastenaktivierenden Substanz die lokale Knochenresorption zu fördern. Verschiedene Zytokine scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen (z.B. beim multiplen Myelom und beim Mammakarzinom).

Gemäss neueren Studien scheint die Interaktion zwischen Osteoblasten/Stromazellen und Osteoklasten eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Osteoporose, Osteopetrose und ossären Metastasen zu spielen. Dabei konnten wesentlich daran beteiligte Faktoren identifiziert werden, darunter z.B. Osteoprotegerin, ein osteoklasteninhibitierendes Protein und Osteoprotegerin Ligand, ein Zytokin mit Wirkung auf die Osteoklastenstimulation. In kleineren Studien konnten die verschiedenen hohen Spiegel von Osteoprotegerin bei verschiedenen Tumoren nachgewiesen werden. Die genauere Kenntnis der Mechanismen dürfte künftig die therapeutischen Optionen in der Behandlung von verschiedenen metabolischen Knochenkrankungen positiv beeinflussen [20].

Das klinische Erscheinungsbild der Hyperkalzämie umfasst die Symptome Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Obstipation, Polyurie, Polydipsie, Verwirrtheit bis Koma. 3–4 Liter Kochsalzinfusionen/Tag und gleichzeitige Gabe von Furosemid können milde Zustände positiv beeinflussen. Zusätzlich können in regelmässigen Abständen Biphosphonate eingesetzt werden. Für eine schnelle Korrektur empfiehlt sich allenfalls zusätzlich

die Anwendung von Kalzitronin. Steroide scheinen vor allem die Produktion von osteoklastenaktivierenden Zytokinen zu drosseln.

Paraneoplastisches Cushing-Syndrom

Ursächlich liegt dem paraneoplastischen Cushing-Syndrom eine ektope Bildung von ACTH zugrunde. Am häufigsten wird dieses Phänomen beim kleinzelligen Bronchuskarzinom beobachtet, kommt jedoch auch bei anderen Tumoren wie z.B. beim Pankreaskarzinom, beim medullären Schilddrüsenkarzinom und beim Thymuskarzinom vor. Jedes vierte Cushing-Syndrom ist paraneoplastischer Natur [2]. Aus diagnostischer Sicht ist darauf hinzuweisen, dass die ACTH-Spiegel beim paraneoplastischen Cushing-Syndrom meist höher (häufig >200 pg/ml) sind als beim hypophysär bedingten Cushing [7].

Als weitere paraneoplastische endokrine Syndrome bekannt sind auch die Gynäkomastie (Vorkommen vor allem bei Hodentumoren, beim Bronchuskarzinom und beim Karzinoidtumor der Lunge und des Gastrointestinaltrakts), die Akromegalie und die nicht Inselzellbedingten Hypoglykämien, die vornehmlich bei Patienten mit grossen Sarkomen in Erscheinung treten.

Vaskuläre und rheumatologische paraneoplastische Syndrome

Neben der bereits erwähnten hypertrophen Osteoarthropathie ist auch die asymmetrische Polyarthrit, wie sie z.B. beim Mammakarzinom auftreten kann, als Paraneoplasie zu betrachten. Am häufigsten mit rheumatologischen PNS sind hämatologische Malignome vergesellschaftet.

Nicht nur bei malignen, sondern vor allem auch bei benignen (speziell mesenchymalen) Tumoren kann gelegentlich eine onkogene oder tumorinduzierte Osteomalazie (TIO) beobachtet werden. Klinisch klagen die Patienten über Muskel- und Knochenschmerzen. Laborchemisch fallen eine Hypophosphatämie und ein tiefer Kalzitriol-Spiegel sowie eine Phosphaturie auf, während Serumkalzium und Parathormon im Normbereich liegen. Ursächlich postuliert wird ein durch den Tumor sezerniertes alteriertes Peptid (FGF23), welches möglicherweise durch die Nieren nicht abgebaut werden kann und somit eine renale Phosphat-Depletion verursacht. Durch eine Resektion des Tumors kann das Krankheitsbild geheilt werden.

Beim Sjögren-Syndrom zum Beispiel ist häufig in einer späten Krankheitsphase ein Übergang von einer Autoimmunerkrankung in ein Malignom zu beobachten. In der Literatur ist bei Patienten mit einem langdauernden Sjögren-

Syndrom ein 44faches Risiko beschrieben, ein Non-Hodgkin-Lymphom zu entwickeln [21]. Dabei sind bei allen Patienten Antikörper 17–109 nachgewiesen worden.

Eine atypische Manifestation einer Polymyalgia rheumatica (z.B. Alter unter 50 Jahre, BSR unter 40 mm/h, asymmetrisches Befallsmuster und schlechtes Ansprechen auf Steroide) kann Zeichen eines Tumorleidens sein. In der Literatur wird jedoch die Suche nach einem Malignom bei einer Polymyalgia rheumatica nicht empfohlen. Ein länger als 6 Monate persistierendes Erythema nodosum als Ausdruck eines zugrundeliegenden Tumors wurde in einer kleinen Zahl von Fällen beschrieben.

Ein neu auftretendes, häufig asymmetrisches Raynaud-Phänomen kann ebenso Ausdruck einer Paraneoplasie sein. Gemäss Naschitz et al. ist das relative Risiko, an einem malignen Leiden zu erkranken, erhöht bei langdauernder Rheumatoider Arthritis (bei maligner Transfor-

mation Nachweis von monoklonaler Gammopathie), beim Felty-Syndrom, Sjögren-Syndrom, bei systemischer Sklerose, Dermatomyositis, systemischem Lupus erythematoses und Arteriitis temporalis, nicht aber bei Polymyositis oder Polymyalgia rheumatica [21].

Die Bestimmung von Tumormarkern wird wegen niedriger Sensitivität und Spezifität nicht empfohlen.

Varia

Im klinischen Alltag dürfte Fieber eines der häufigsten paraneoplastischen Syndrome sein. Klassischerweise, aber selten, trifft man das Pel-Ebstein-Fieber beim M. Hodgkin an. Auch das Nierenzellkarzinom, das Vorhofmyxom, das osteogene Sarkom und viele andere Tumoren können sich initial unter dem Bild eines ungeklärten Fiebers manifestieren.

Die hypertrophische pulmonale Osteoarthropathie, die oft Ausdruck einer pulmonalen Erkrankung, von zyanotischen Herzvitien oder chronischer intestinaler Erkrankungen ist, kann auch im Sinne einer Paraneoplasie in Erscheinung treten.

Herrn Dr. med. B. Bättig, FMH Onkologie, Zürich, danken wir für die Durchsicht des Manuskripts, Herrn Dr. med. F. Nestlé, Leitender Arzt Dermatologie, Universitätsspital Zürich, für die Illustrationen.

Quintessenz

- Paraneoplastische Syndrome können der Tumormanifestation vorangehen, synchron auftreten oder nach Therapie des Tumors in Erscheinung treten.
- Obschon sich nur bei wenigen Patienten mit einer Tumorerkrankung (schätzungsweise maximal 15%) im Verlauf ein paraneoplastisches Syndrom manifestiert, ist deren Kenntnis von grosser Bedeutung, insbesondere im Rahmen einer allfälligen Tumorfrüherfassung.

Literatur

- 1 Reinhardt F. Paraneoplastische Syndrome in der Neurologie. *Nervenheilkunde* 2001;20:316–20.
- 2 Lamerz R, Hasholzner U, Stieber P, Voltz RD. Paraneoplastische Syndrome. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums* Tumorzentrum München, 2000. S. 26–9.
- 3 Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2000;4:257–62.
- 4 Curth HO. Skinlesion and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, Reese TD, eds. *Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1976. p. 1308–41.
- 5 Bravermann IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med* 2002;18:1–19.
- 6 Bourke JF, Keohane S, Long CC, Kemmett D, Davies M, Zaki I, Graham-Brown RA. Sweet's syndrome and malignancy in the U.K. *Br J Dermatol* 1997;137:609–13.
- 7 Erdmann H. Paraneoplastische Syndrome. *Onkologie* 1984;7 (Suppl.1): 46–54.
- 8 Wintrobe MM, et al. *Clinical Hematology*. Eighth edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981. p.1312–6.
- 9 Kaser A, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98:2720–5.
- 10 Goldsmith GH. Hemostatic changes in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001;73:151–6.
- 11 Pandroni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128–33.
- 12 Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *BMJ* 2001;323:704–5.
- 13 Thüric C, Zenhäuser R, Marti HP, Landtwing B. Auswirkungen von malignen Tumoren auf die Niere. *Therap Umsch* 2002;59:131–7.
- 14 Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56:355–77.
- 15 Fraisse TC, Damigny A, di Castri A, de Wazieres B, Fourcade J. *Rev Med Interne* 2001;22:1116–8.
- 16 Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 2002;102:475–86.
- 17 Lovblad KO, Boucraut J, Steck AJ. Paraneoplastic subacute sensory Denny-Brown neuropathy or anti-Hu syndrome: a classical paraneoplastic syndrome. *Rev Med Suisse Romande* 1995;115:421–6.
- 18 Kaiser R. Paraneoplastische neurologische Syndrome. Diagnostische und pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern. *Nervenarzt* 1999;70:688–701.
- 19 Keime-Guibert, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479–82.
- 20 Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001; 7:613–35.
- 21 Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43–55.