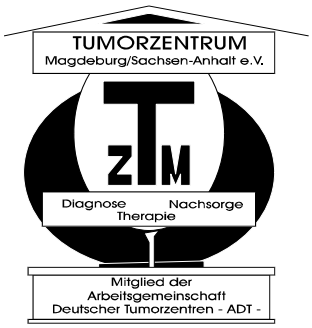


**Schriftenreihe des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.**

# Paraneoplastische Syndrome

**Vorträge zur Fortbildungsveranstaltung am 3. November 1999**

**Heft 14**

# Schriftenreihe des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

**Weitere Hefte dieser Reihe:**

- Diagnostik und Therapie kolorektaler Tumoren
- Klinisch-onkologische Einrichtungen des Universitätsklinikums
- Strahlentherapie aktuell - Bewährtes und Neues
- Diagnostik und Therapie maligner Lymphome
- Perspektiven der Psychoonkologie
- Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie von hirneigenen Tumoren
- Grenzen und Perspektiven der Immun- und Gentherapie in der Onkologie
- Jahresbericht des Tumorregisters Magdeburg 1997
- Klinisch-onkologische Versorgung im Regierungsbezirk Magdeburg
- Sozialleistungen für Krebspatienten
- Therapie des Tumorschmerzes
- Bronchialkarzinom- Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie
- Jahresbericht des Tumorregisters Magdeburg 1998

**Herausgeber:**
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg • Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44 • 39120 Magdeburg
Telefon: (0391) 67-15955
Telefax: (0391) 67-15931

1. Auflage 1999

**Herstellung:**
Druckerei H. Lohmann
Markt 23 • 39435 Egeln

Nachdruck nur mit Genehmigung des Tumorzentrums Magdeburg/ Sachsen-Anhalt e.V.

# Tumorzentrum
# Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

# Paraneoplastische Syndrome

Vorträge zur Fortbildungsveranstaltung
am 3. November 1999

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Astrid Franke
Direktorin der Klinik für
Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Mit freundlicher Unterstüzung der Firmen:
AMGEN GmbH und Novartis Pharma GmbH.

# Geleitwort

zur Fortbildungsveranstaltung des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. am 3. November 1999 zum Thema

**„Paraneoplastische Syndrome“**

Wir haben dieses Thema gewählt, weil es zum einen mehrere Fachgebiete betrifft und zum anderen die Symptome oftmals in einer Notfallsituation auftreten.

Fernab vom Tumor oder seiner Metastasen können maligne Tumoren Krankheitserscheinungen hervorrufen, die nicht unmittelbar mit der bösartigen Geschwulsterkrankung in Verbindung zu stehen scheinen, wohl aber mit ihr assoziiert sind.
Diese Gruppe von Tumoren assoziierten Krankheitsbildern wird unter dem Begriff „Paraneoplastische Syndrome“ zusammengefasst.
Per definitionem werden sie nicht direkt vom Tumor oder seinen Metastasen hervorgerufen, sondern vielmehr indirekt durch vom Tumor freigesetzte Signalstoffe, wie z.B. Hormone oder Zytokine, durch Autoimmunmechanismen oder durch weitere, heute noch nicht geklärte Mechanismen induziert. Auf diese Weise können unterschiedliche nephrologische, neurologische, dermatologische, hämatologische und endokrinologische Krankheitsbilder hervorgerufen werden.
Meist verlaufen diese Symptomkomplexe mit den Tumorerkrankungen parallel. Sie können aber auch dem morphologisch fassbaren Tumorgeschehen zeitlich vorausgehen, so dass bestimmte anamnestische Angaben und klinische Symptome als Ausdruck einer Tumorfernwirkung richtungsweisend für die Entdeckung eines malignen Tumors sein können.
Es konnten Referenten aus verschiedenen Fachgebieten gewonnen werden, die dieses komplexe Thema vorstellen.

Magdeburg, im November 1999

Prof. Dr. med. Astrid Franke
Direktorin der Klinik für Hämatologie /Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Vorsitzende des Vorstandes

# Inhaltsverzeichnis


| | Seiten |
|---|---|
| Endokrinologische paraneoplastische Syndrome<br>H. L e h n e r t | 3 |
| Hämatologische paraneoplastische Syndrome<br>G. M ü l l e r, A. F r a n k e | 11 |
| Paraneoplastische Syndrome der Niere<br>M. M o e s e n t h i n | 17 |
| Neurologische paraneoplastische Syndrome<br>H. L i n s | 21 |
| Cutane Paraneoplasien<br>H. G o l l n i c k | 25 |
| Verzeichnis der Referenten | 38 |

# Endokrinologische paraneoplastische Syndrome

H. L e h n e r t

Die inappropriate, dass heißt letztendlich nicht-physiologisch geregelte Sekretion von Peptidhormonen, ist eine der häufigsten Ursachen für ein paraneoplastisches Syndrom. Die Produktion eines Hormones durch Tumorgewebe, respektive auch die Bildung von Hormonvorstufen und ontogenetisch „alten“ Hormonen simuliert das Vorliegen einer endokrinen Erkrankung. Hier bestehen eine Reihe von gemeinsamen Eigenschaften, die ein paraneoplastisches endokrines Syndrom kennzeichnen. Zum einen ist die Sekretion der Hormone durch extraglanduläres Gewebe (Tumorgewebe) in der Regel nicht supprimierbar und unterscheidet sich hierdurch von einer regulierten Hormonproduktion. Die Tumorzellen verfügen aufgrund ihrer Dedifferenzierung nicht über die zellulären Prozesse, die für die Regulation der Bildung und Freisetzung von Hormonen verantwortlich sind. Eine Ausnahme von dieser Regel scheint die ektope Bildung von ACTH zu sein. Zum zweiten werden aufgrund einer anfänglich eher ineffizienten Hormonbildung die klinischen Symptome erst mit zunehmender Tumormasse und damit auch zu einem späten Krankheitszeitpunkt evident. Hieraus folgt auch, dass häufig nur inkomplette prozessierte Hormone gebildet werden, so dass die „übliche“ serologische Diagnostik hier versagt. Schließlich bilden eine Reihe von Tumoren unter physiologischen Bedingungen nicht relevante Hormone, die dann die Aktivität des genuinen Hormons simulieren. Dies ist in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

| |
|---|
| ⇒ Die Hormonsekretion ist selten supprimierbar |
| ⇒ das Entstehen einer klinischen Symptomatik ist assoziiert mit einem fortgeschrittenen Stadium der Malignität |
| ⇒ die konventionelle endokrine Diagnostik versagt häufig, insbesondere die Messung von Hormonen als Tumormarker für nicht-endokrine Tumoren |
| ⇒ ein dem eigentlichen Peptid verwandtes Hormon vermag die klinische Symptomatik zu simulieren |

Tab. 1: Prinzipielle Kennzeichen paraneoplastischer endokrinologischer Syndrome

Noch kein eindeutiger Konsens besteht hinsichtlich der Pathogenese einer endokrinologischen paraneoplastischen Symptomatik. Eine Hypothese ist die sogenannte Dedifferenzierungshypothese, der eine retrograde Differenzierung von Tumorzellen zugrunde liegt, so dass häufig fetale Proteine (z.B. alpha- Fetoprotein oder CEA) gebildet werden, die normalerweise in reifen Zellen in dem Ausmaße nicht gefunden werden. Eine ähnliche Dedifferenzierungshypothese gilt auch für eine Reihe von Hormonen, da so vorstellbar wird, dass Hormonvorstufen oder genetisch verwandte Hormone wie zum Beispiel IGF-2 oder das Parathormon-related petide gebildet werden. Es ist aber ähnlich vorstellbar, dass auch die Proliferation neoplastischer Zellen zu einer klonalen Expansion einiger Zellen führt, die weiterhin über das zelluläre System zur Bildung dieser Peptidhormone verfügen. Möglicherweise spielt auch eine für Tumorgewebe typische Interaktion von Zellzyklus- regulierenden Substanzen

und der Transduktion von Genen für die Bildung von Hormonen eine relevante Rolle.

Zahlreiche paraneoplastische Syndrome sind beschrieben worden; die wesentlichen sind in der folgenden Tabelle genannt.

⇒ Tumorhyperkalzämie
⇒ inappropriale ADH-Sekretion (SIADH)
⇒ ektope ACTH und CRF-Sekretion
⇒ Tumorassoziierte Hypoglykämie
⇒ ektope Produktion von Wachstumshormon-Releasing-Hormon und HCG
⇒ tumorassoziierte Erythrozytose (Erythropoetin- Mehrproduktion)

Tab. 2: Paraneoplastische endokrinologische Syndrome

Im Folgenden soll auf vier der wesentlichen o.g. paraneoplastischen Syndrome kurz eingegangen werden.

## 1. Tumorhyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie repräsentiert die häufigste endokrine paraneoplastische Problematik eines malignen Tumors; sie wird bei ca. 5 % aller Tumormanifestationen gefunden. Die Inzidenz beträgt - in Abhängigkeit von der untersuchten Population - zwischen 10 und 20 %; daher ist bei hospitalisierten Patienten die Tumorkalzämie die häufigste Ursache, bei ambulanten Patienten folgt sie an zweiter Stelle hinter dem primären Hyperparathyreoidismus. Die häufigsten Ursachen, respektive zugrunde liegenden Tumoren, sind in der Tabelle 3 genannt.

| | |
|---|---|
| Lunge | ca. 25 % |
| Mamma | ca. 20 % |
| Plasmozytom | ca. 10 % |
| Tumoren der Kopf- und Halsregion | ca. 8 % |
| Tumoren des urogenitalen Traktes | ca. 8 % |
| Oesophagus | ca. 6 % |
| gynäkologische Tumoren | ca. 5 % |
| Lymphome | ca. 4 - 5 % |
| Andere | ca. 10 % |

Tab. 3: Ursachen der Tumorhyperkalzämie

In der Mehrzahl der Fälle, nämlich 80 %, liegt der Hyperkalzämie eine Tumorproduktion des Parathormon-related peptide (PTH-rP) zugrunde. Aufgrund seiner PTH-ähnlichen Struktur und der Bindung an einen gemeinsamen Rezeptor sind die laborchemischen wie auch klinischen Veränderungen weitgehend identisch mit dem pri-

mären Hyperparathyreoidismus. Entsprechend findet sich neben der Hyperkalzämie eine Hypophosphatämie aufgrund des phosphaturischen Effektes dieses Peptids wie auch eine Hyperkalziurie. Die Serumkonzentration des intakten Parathormon ist deutlich supprimiert, auch die Spiegel von 1,25 - Dihydroxycholecalciferol.
Die Hyperkalzämie wird hierbei entweder durch die Parathormon-ähnlichen Wirkungen auf den Knochen verursacht, wie auch durch eine direkte osteolytische Wirkung über eine Aktivierung von Osteoklasten in unmittelbarer Nachbarschaft von Knochenmetastasen. Insbesondere bei Bronchial- und Nierenzellkarzinomen entsteht die Hyperkalzämie humoral über die Parathormon-ähnlichen Wirkungen, da diese auch ohne Hinweis für eine vorliegende Knochenmetastasierung entstehen kann. Ein weiterer und nicht zu vernachlässigender Grund für das Entstehen von einer Hyperkalzämie ist eine Mehrsekretion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol; dieses wird vor allem bei Patienten mit einem Lymphom beobachtet. Ähnlich wie bei der Sarkoidose liegt hier eine erhöhte extrarenale Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol vor. Therapeutisch hat dies Konsequenzen, da diese von der Hyperkalzämie auf die Gabe von Glukokortikoiden gut anspricht. Schließlich entsteht eine Hyperkalzämie bei osteolytischen Läsionen durch eine Mehrsekretion von Knochen-abbauenden Zytokinen, insbesondere Interleukin 1, Tumor-Nekrosefaktor, Interleukin 6 und TGF.

Aufgrund dieser geschilderten Zusammenhänge ist die Diagnose einer Tumorhyperkalzämie einfach zu stellen; eine Hyperkalzämie bei niedrigen Werten von Parathormon ist die wegweisende Konstellation. Die Therapie folgt im wesentlichen den medikamentösen Grundsätzen der Therapie der Hyperkalzämie bei einem Hyperparathyreoidismus, im Vordergrund stehen Rehydrierung, Gabe von Schleifendiuretika, Calcitonin und vor allem von Bisphosphonaten. Insbesondere die intravenöse Gabe von Pamidronat in einer Dosis von 60 - 90 mg je nach Klinik alle zwei bis drei Monate hat sich hier als sehr effektiv erwiesen. Wie oben erwähnt, spielt auch die Gabe von Glukokortikoiden eine bedeutsame Rolle, so bei Patienten mit einer Hyperkalzämie im Rahmen eines Plasmozytoms oder Lymphoms.

## 2. Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion (SIADH)

Die tumorbedingte Sekretion von ADH (Vasopressin) führt zu den typischen Zeichen der Wasserintoxikation mit einer verminderten Serumosmalalität, einer Hyponatriämie und erhöhten Urinosmolalität. Bei Natriumwerten unter 120 mmol/l entstehen gravierende klinische Probleme, beginnend mit einer Somnolenz bis hin zur Bewußtlosigkeit, Koma und Krämpfen. Eine Hyponatriämie mit Werten unter 110 mmol/l weist eine Mortalität von 20 - 30 % auf. Die häufigste Ursache für ein SIADH ist ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, gefolgt von anderen neuroendokrinen Tumoren wie beispielsweise Karzinoiden, oder auch kleinzelligen Karzinomen von Cervix und Prostata. Seltenere Ursachen sind Plattenepithelkarzinome der Kopf- und Halsregion, Colonkarzinome und Lymphome. Wie oben erwähnt, sind die typischen biochemischen Zeichen eine ausgeprägte Hyponatriämie und ein konzentrierter Urin. Die ADH-Konzentrationen im Serum sind zum Teil exzessiv erhöht. Die molekularen Grundlagen der Erkrankung sind heute noch nicht endgültig aufgeklärt; da neuroendokrine Vorläuferzellen dieser Tumoren (z.B. Bronchialzellen) auch ADH-Immunreaktivität zeigen, muß man hier möglicherweise mehr von einer exzessiven eutopen als ektopen Sekretion ausgehen. Die Paraneoplasie ist letztendlich Ausdruck der fehlenden physiologischen Regulation der ADH-Sekretion, die angesichts der Hyponatriämie und Plasmaexpansion nicht supprimiert wird. Möglicherweise tragen DNA-Rearrangements oder transaktivierende Faktoren, die im malignen

Gewebe exprimiert werden, dazu bei, dass die Genpromotoren für das Hormon aktiviert werden.

Bei jedem hospitalisierten Patienten muß bei einer Hyponatriämie in erster Linie an ein SIADH gedacht werden; diese stellt auch gleichzeitig die häufigste Ursache für eine Hyponatriämie bei diesen Patienten dar. Die therapeutischen Optionen bestehen in erster Linie in der Gabe von hypotoner Kochsalzlösung (3 - 5 %), begleitet der Gabe von Schleifendiuretika. Diese simultane Gabe führt dazu, dass es nicht weiter zu einer Volumenexpansion kommt. Von größter Bedeutung für die Therapie ist eine langsame Anhebung der Serum-Natrium-Werte, mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,5 mmol/l/Std., bis die Natriumkonzentration im Serum etwa 120 - 125 mmol/l erreicht. Ein rascheres Anheben der Natriumkonzentration birgt die hohe Gefahr der zentralen pontinen Myelolinolyse.

## 3. Ektope ACTH-Produktion

Der ektope ACTH-produzierende Tumor ist die zweit- bis dritthäufigste Ursache für einen Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom). Häufigste Ursache ist der klassische Morbus Cushing, das ACTH-produzierende Hypophysenadenom, mit etwa 80 % der Fälle. In 10 - 20 % befindet sich eine ektope ACTH-Produktion. Dies läßt sich häufig aufgrund der klinischen Symptomatik unterscheiden, die bei der ektopen ACTH-Produktion sehr viel ausgeprägter und rasch progressiv ist. Leitsymptom ist hier vor allem eine ausgeprägte Hypokaliämie (siehe auch unten). Die Tabelle vier nennt die häufigsten zugrunde liegenden Tumorarten.

| | |
|---|---|
| Kleinzelliges Bronchialkarziom | ca. 45 % |
| Thymuskarzinoide | ca. 15 % |
| Bronchialkarzinoide | ca. 10 % |
| Inselzell-Tumor | ca. 10 % |
| andere Karzinoid-Tumoren | ca. 10 % |
| Andere | ca. 5 - 10 % |

Tab. 4: Tumoren mit ektoper ACTH-Bildung

Bei der ektopen ACTH-Produktion finden sich deutlich höhere ACTH-Werte, als dies beim Hypophysenadenom der Fall ist. Beim adrenalem Hypercortisolismus ist die ACTH-Produktion ja supprimiert. Im Dexamethason-Test, der die führende diagnostische Maßnahme darstellt, sind die Cortisolwerte, wie auch die ACTH-Werte, nicht supprimierbar. Im Stimulationstest mit Corticotropin-Releasing-Hormon kommt es in 80 - 90 % der Fälle nicht zu einem ACTH-Anstieg, der für das Hypophysenadenom typisch ist. Wie oben erwähnt, findet sich in der Mehrzahl der Fälle eine ausgeprägte Hypokaliämie; diese ist Ausdruck einer begleitend auftretenden verminderten Aktivität der 11-beta-Dehydrogenase, die für die renale Metabolisierung von Cortisol zu Cortison verantwortlich ist. Aufgrund des relativen Mangels an Enzymaktivität kommt es daher zu einer ausgeprägten mineralocortikoiden Wirkung von Cortisol.

Pathogenetisch liegt dieser ektopen ACTH-Produktion die Mehrsekretion des Vorläufer-Moleküls Proopiomelanocortin (POMC) zugrunde; die POMC-mRNA wurde mittels in situ Hybridisierung in der Mehrzahl der Tumoren gefunden. Da die POMC-Prozessierung inkomplett ist, finden sich bei diesen Patienten häufig im Tumorgewebe wie auch serologisch Split-Produkte mit zum Teil sehr unterschiedlicher biologischer Aktivität.

Wenn irgendmöglich, ist die Therapie chirurgisch, bis zur Operation respektive auch palliativ ist in der Mehrzahl der Fälle eine adrenolytische Therapie sinnvoll. Diese erfolgt in erster Linie mit Ketokonazol und Metyrapon. Bei hierdurch induzierter Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgt eine begleitende Therapie mit Hydrocortison.

## 4. Tumorassoziierte Hypoglykämie

Kennzeichen dieses paraneoplastischen Syndromes ist in erster Linie eine Nüchtern-Hypoglykämie, die nicht Ausdruck eines organischen Hyperinsulinismus (z.B. Insulinom) ist. Hierfür sind in über 50 % zum Teil sehr große, langsam wachsende mesenchymale Tumoren verantwortlich. In erster Linie sind dies Fibrosarkome, Rhabdomyosarkome, Mesotheliome. Desweiteren sind hier hepatozelluläre Karzinome und Karzinoide verantwortlich, nur selten Leukämien, Leukosen und Lymphome. Bedeutsam ist auch, dass mehr als ein Drittel dieser Tumoren retroperitoneal gelegen ist.
Wesentliche Ursache ist nach heutigem Kenntnisstand eine Mehrsekretion von Insulin-Like-Growth Factor (IGF-2). Bei diesen Tumoren finden sich die Serumkonzentrationen von IGF-2 deutlich erhöht, dies ist in erster Linie Ausdruck einer veränderten Prozessierung und erhöhter Bioverfügbarkeit. Eine große Fraktion von IGF-2, sowohl im Tumor wie im Serum, findet sich als sogenanntes Big-IGF-2, und liegt mit einem deutlich höheren Molekulargewicht vor. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit für und Bindung an die peripheren Rezeptoren deutlich erhöht, da es an einen kleineren 50 kD-Komplex gebunden ist; im Gegensatz hierzu findet sich normalerweise eine Bindung von IGF-2 an einen 150 kD-Komplex. Diese erhöhte IGF-2-Bindung an den oben genannten Komplex führt zu einer deutlich höheren Affinität und Stimulation des Insulinrezeptors. Folge ist eine erhöhte periphere Glukoseutilisierung und Suppression der hepatischen Glukoseneubildung.

Therapie der Wahl ist auch hier die chirurgische Resektion, da selbst eine inkomplette Tumorentfernung auch zu einer Besserung der hypoglykämischen Symptomatik führt. Möglichst sollte sich eine Chemotherapie anschließen.

Tumorerkrankungen stellen damit eine wesentliche Ursache für paraneoplastische endokrinologische Syndrome dar, so dass sowohl bei soliden Tumoren wie bei (wenngleich seltener) Erkrankungen des Knochenmarkes an die mögliche Entwicklung dieser oben genannten klinischen Probleme stets gedacht werden muss.

# Hämatologische paraneoplastische Syndrome

G. M ü l l e r und A. F r a n k e

## Einleitung

Paraneoplastische Syndrome (PNS) stellen Symptomenkomplexe mit parallelem Verlauf zu einer Tumorerkrankung aber ohne unmittelbare Verbindung zu dieser dar. Sie werden indirekt hervorgerufen durch vom Tumor freigesetzte Hormone und Zytokine, Autoimmunmechanismen oder weitere bisher noch nicht geklärte Prozesse.
Paraneoplastische Syndrome können dem morphologisch fassbaren Tumorgeschehen zeitlich vorausgehen und so eine Bedeutung für die Krebsfrüherkennung haben oder aber, wie häufiger zu sehen, in fortgeschrittenem Tumorstadium auftreten. Unter spezifischer Tumortherapie können sich diesbezüglich Veränderungen abzeichnen.

Epidemiologische Aussagen sind speziell zu den hämatologischen PNS kaum möglich, da diese sehr vom Untersucher und von der Definition eines PNS abhängen. Wichtig ist die diffentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber direkten Tumorwirkungen bzw. Metastasenwirkungen sowie sekundären Folgeerscheinungen wie Infektionen und Folgen der Tumortherapie.

Im Bereich der Hämatologie zeigen sich Paraneoplastische Syndrome in allen drei Zellreihen (Erythropoese, Granulopoese, Megakaryopoese) und im plasmatischen Gerinnungssystem.

**Übersicht:**

| Angriffsort | Wirkung |
|---|---|
| Erythropoese | Polyglobulie<br>Tumorassoziierte Anämie ("Anämie einer chron. Erkrankung")<br>Autoimmunhämolytische Anämie<br>Mikroangiopathische hämolytische Anämie<br>Aplastische Anämie (pure red cell aplasia) |
| Granulopoese | Leukozytose<br>Leukozytopenie |
| Megakaryopoese | Thrombozytose<br>Thrombozytopenie |
| Gerinnungssystem | Tiefe Beinvenenthrombose<br>Thrombophlebitis migrans<br>Disseminierte intrvasale Koagulation (DIC)<br>Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis |

## 1. Tumorassoziierte Anämie

Die tumorassoziierte Anämie stellt eine Form einer „Anämie einer chronischen Erkrankung“ dar und ist relativ häufig bei den verschiedensten vorwiegend soliden Tumoren anzutreffen. Inzidenz und Ausmaß der Anämie nehmen mit der Tumorprogression zu. Charakteristisch ist ein erniedrigtes Serumeisen mit erniedrigter Eisenbindungskapazität sowie einem erhöhten Serumferritin. Im Knochenmark zeigt sich eine normale Zellularität mit normalem oder erhöhten Eisengehalt. Anhand der Erythrozytenindizes kann die vorliegende Anämie als normochrom und normozytär bzw. hypochrom und mikrozytär klassifiziert werden.

Pathophysiologisch liegt eine verminderte Antwort der endogenen Erythropoeitinregulation zu Grunde, so dass in jüngster Zeit therapeutische Ansätze in der Gabe von rekombinantem humanen Erythropoeitin gesehen werden. Bei ausgeprägter Anämie muss die Gabe von Erythrozytenkonzentraten folgen.

## 2. Aplastische Anämie (pure red cell aplasia)

Dieses relativ seltene paraneoplastische Phänomen tritt bei ca. 50 % aller Patienten mit Thymomen auf. Kasuistische Beschreibungen liegen weiterhin von Adenokarzinomen aus dem Bereich des Magens und der Mammae sowie von T-lympho- proliferativen Erkrankungen vor. Nachgewiesen wurde ein Fehlen des Knochenmark-erythropoeitins sowie spezielle Antikörper gegen Erythropoeitin der Klasse IgG, was eine isolierte Aplasie der Erythropoese zur Folge hat. Neben der kausalen Therapie der zu Grunde liegenden Tumorerkrankung besteht die Möglichkeit der immunsuppressiven Behandlung mit Cyclophosphamid oder Cyclosporin A.

## 3. Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Eine AIHA ist in 10 – 20 % der Fälle mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert sowie aus Einzelbeschreibungen auch bei Karzinomen von Nieren, Lunge, Mamma, Ovarien und des GIT bekannt. Charakteristisch ist eine schwere Anämie mit Splenomegalie, positivem Coombstest, erniedrigtem Haptoglobin sowie Splenomegalie und erhöhtem freiem Hämoglobin im Serum. Sowohl Wärme- als auch Kälteantikörper können nachgewiesen werden. Sofern die vorliegende autoimmunhämolytische Anämie mit einer Immunthrombozytopenie vergesellschaftet ist, spricht man vom seltenen Bild des Evans-Syndroms. Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen tumorspezifische Maßnahmen, ggf. ist symptomatisch die Splenektomie in Erwägung zu ziehen.

## 4. Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA)

Die MAHA ist vorwiegend mit mucinproduzierenden Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes assoziiert und tritt in der Hälfte der Fälle bei Patienten mit Magenkarzinom auf. Seltener ist diese Anämieform mit Karzinomen des Bronchialsystems, Pankreas, Prostata, Mamma, Ovarien und Lebertumoren vergesellschaftet. Diagnostisch wegweisend ist ein schwere hämolytische Anämie mit negativem Coombstest und dem Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blutausstrich. Zu Grunde liegend ist eine Invasion von Tumorzellen, die Endothelläsionen zur Folge haben. Es kommt zu Ablagerungen von Thrombozyten und Fibrin im Gefäßsystem. Durch die daraus resultierenden Veränderungen in der Mikrostrombahn kommt es

zur mechanischen Fragmentation der Erythrozyten sowie zur Aktivierung der Thrombozyten und der plasmatischen Gerinnung (DIC). Klinisch stehen die Bilder der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (Morbus Moschkowitz) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) im Vordergrund.
Die effektivste Behandlung stellt auch hier die Therapie der malignen Grundkrankheit (Hormon- oder Chemotherapie) dar. Heparin allein ist im Gegensatz zur MAHA nichttumoröser Genese oft ineffektiv. Generell ist die Prognose allerdings als ungünstig zu bewerten.

## 5. Paraneoplastische Polyglobulie

Eine Polyglobulie findet sich in ca. 35 – 50 % der Fälle bei Nierentumoren (Hypernephrom). Seltener wird sie von Tumoren der Leber, des ZNS, Uterus, Nebennieren, Ovar, Lunge und des Thymus beschrieben. Zu Grunde liegen verschiedene teils bereits wissenschaftlich belegte, teils noch hypothetische Mechanismen der Stimulation der Erythropoese. So wird eine paraneoplastische Produktion von Erythropoeitin durch maligne Zellen wie auch die Verstärkung der erythrozytären Differenzierung durch im Tumor gebildete Prostaglandine gesehen. Weitere Rollen spielen die durch den Tumor bedingte direkte oder lokale Hypoxie, die Sekretion eines Tumorfaktors, der die Freisetzung ektopischen Erythropoetins zur Folge hat, Veränderungen des Metabolismus von Erythropoetin durch den Tumor sowie die paraneoplastische Bildung von Androgenen und ACTH mit erythropoetischem Effekt. Eine günstige Beeinflussung dieses Phänomens gelingt durch die operative Entfernung des Primärtumor, bisher wenig befriedigende Daten gibt es zur Chemotherapie.

## 6. Paraneoplastische Leukozytose

Eine Leukozytose findet sich in vielen Fällen bei unbehandelten bzw. rezidivierten Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen sowie im Weiteren bei Bronchial-, Magen- und Pankreastumoren sowie Weichteilsarkomen.

Wichtig ist der Ausschluss reaktiver Leukozytosen, die Inzidenz ist daher nur schwer abschätzbar (Untersuchung für Bronchialkarzinom 29,7 %). In der Regel liegen Leukozytenwerte über 20000 / ml vor. Der Mechanismus beruht auf einer zytokinvermittelten Stimulation der Hämatopoese (G-CSF, GM-CSF erhöht).

Eine Sonderform stellt das SWEET-Syndrom dar, das durch neutrophile Hautinfiltrate (schmerzhafte rotbraune Plaques und Knoten) sowie eine periphere Neutrophilenleukozytose gekennzeichnet ist. Extracutane Manifestationen werden im Bereich der Gelenke, Augen, Nieren und Lunge beschrieben. Dieses Syndrom findet sich vorwiegend bei akuter myeloischer Leukämie, Myelodysplastischen Syndromen, chronischen Leukämien, beim Plasmozytom und bei soliden Tumoren des Urogenitaltraktes.

## 7. Eosinophilie

Eine Eosinophilie wird häufig im Zusammenhang mit Myeloproliferativen Syndromen und dem Morbus Hodgkin sowie ferner bei Bronchial-, Pankreas-, Magen-, Ovarial- und Uterustumoren beschrieben. Auch hier handelt es sich um zytokinver-

mittelte Veränderungen, wobei man von der Produktion eines sogenannten „Eosinophilopoeitin“ durch Tumorzellen ausgeht.

## 8. Paraneoplastische Leukozytopenie

Hier handelt es sich um ein sehr seltenes Phänomen, das in der Regel mit Thymomen sowie vereinzelt mit soliden Tumoren und lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert ist. Wichtig ist der Ausschluss von Therapiefolgen, Medikamentenwirkungen und Infektionen als Ursachen einer Leukozytopenie. Zu Grunde liegt ein immunologischer Mechanismus analog der pure red cell aplasia. In vitro wurde eine inhibitorische Aktivität von leukämischen Blasten und Bronchialkarzinomzellen gegen Progenitorzellen der Granulopoese nachgewiesen, die auch durch Gabe von Wachtumsfaktoren nicht zu überwinden war. Ferner scheinen abnorme T-Zellen in direkte Interaktion mit der Granulopoese zu treten. Eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden oder Alkylanzien kann dieses Phänomen durchbrechen.

## 9. Paraneoplastische Thrombozytose

Eine paraneoplastische Thrombozytose findet sich relativ häufig insbesondere bei NSCLC, Tumoren des GIT, Pleuramesotheliomen, Morbus Hodgkin und NHL. Zytokinvermittelt (Thrombopoeitin, Interleukin 1 und Interleukin 3) finden sich in ca. 30 – 40 % aller unbehandelten Karzinompatienten Thrombozytenwerte über 400000 / ml. Dagegen kommt es relativ selten diesbezüglich zu Komplikationen. Eine symptomatische Therapie ist daher meist nicht indiziert.

## 10. Paraneoplastische Thrombozytopenie

Dieses Phänomen findet sich gelegentlich bei Morbus Hodgkin, immunoblastischen Lymphomen, Bronchialkarzinomen sowie Karzinomen von Mamma, Rektum und Gallenblase. Wichtig ist auch hier die Abgrenzung gegenüber Folgen der Tumortherapie sowie der Ausschluss einer DIC. Die Patienten sind meist symptomatisch und zeigen Petechien, Blutungen oder eine Purpura. In der Regel werden Thrombozytenwerte unter 30000 / ml gemessen. Auch wenn man von einem „ITP-artigen Syndrom“ ausgeht, so ist ein Immunpathomechanismus bisher nicht nachgewiesen worden. Entsprechend ist eine Therapie mit Kortikosteroiden meist erfolglos, so dass eine Splenektomie zu erwägen ist.

## 11. Paraneoplastische Hämostasestörungen

In der Regel ist davon auszugehen, dass solide Tumoren zu thromboembolischen Komplikationen führen ( Bronchial-, Pankreas- und Magentumore) und das hämatologische Systemerkrankungen mit Blutungskomplikationen assoziiert sind (Promyelozytenleukämie). Klinisch manifestieren sich die Hämostasestörungen vorwiegend in vier Bildern:

1. Thrombophlebitis migrans
2. Tiefe Beinvenenthrombose
3. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)
4. Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis

Zu Grunde liegt die Freisetzung prokoagulatorischer, fibrinolytischer oder proteinolytischer Faktoren aus Tumorzellen. Die Inzidenz klinisch manifester Thrombosen liegt bei 5- 15 % der Tumorpatienten, autoptisch werden Thrombosen bei bis zu 50% aller Patienten mit Malignomen gesehen. Hämostasestörungen stellen die zweithäufigste Todesursache nach Infektionen bei Malignompatienten dar. Die diskutierten Mechanismen der Aktivierung des Hämostasesystems bei malignen Erkrankungen sind vielfältig:

- Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus dem Tumor
- Direkte Faktor X-Aktivierung durch Mucin und CPA
- Faktor VII-Aktivierung
- Interaktion zwischen Plättchen und Malignomzellen
- Interaktion zwischen Endothel- und Malignomzellen (Bildung von Tissue-Faktor)
- Freisetzung fibrinolytischer und proteinolytischer Substanzen
- Verminderung von freiem Protein C

Es resultiert eine stimulierte Gerinnungskaskade bei gleichzeitig reduziertem Inhibitorpotential. Hinzu kommen Immobilisation des Patienten, Endothelalterationen durch intravasale Katheter oder durch die antineoplastische Therapie sowie tumorbedingte Gefäßkompressionen. Beim Auftreten idiopathischer Thrombosen insbesondere bei Patienten unter 60 Jahren sollte stets eine Tumorsuche veranlasst werden. In bis zu 10 % der Patienten ergibt sich eine Tumormanifestation in den folgenden zwölf Monaten.

### 11.1 Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)

Relativ häufig findet man eine der DIC-entsprechende Laborkonstellation jedoch ohne klinische Symptomatik. In diesen Fällen ist von einer chronischen DIC auszugehen. Deutlich seltener findet man eine akute DIC mit dem klinischen Bild einer hämorrhagischen Diathese (Promyelozytenleukämie, maligne Paraproteinämie). Charakteristisch ist eine generalisierte Thrombosierung im Bereich der Mikrozirkulation. Es liegen Fibrinpolymerisationsstörungen (Plasmozytom) und Thrombozytenfunktionsstörungen zu Grunde sowie Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren. Laborchemisch findet sich eine Vermehrung von Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukten, D-Dimeren, Fibrinopeptid A und Thrombin-Antithrombin III-Komplexen. Eine symptomatische Besserung gelingt nur in wenigen Fällen durch Behandlung der Grundkrankheit. Meist jedoch ist die Prognose schlecht, da es sich um ein Malignom im Endstadium handelt.

### 11.2 Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis

Eine nichtbakterielle thrombotische Endokarditis ist vorwiegend bei mucinproduzierenden Adenokarzinomen zu finden. Autoptisch wird sie bei ca. 6 % der metastasierten Tumorleiden gesehen, z. B. bei Adenokarzinomen der Lunge in 7,5 % und bei Prostata- und Pankreaskarzinomen in 3 – 4 % beschrieben. Es handelt sich um aseptische endoluminale Vegetationen, bestehend aus Fibrin und Thrombozyten, an den Klappen des linken Herzens. Diese Vegetationen lagern sich auch auf nicht vorgeschädigten Herzklappen an und können zu arteriellen Embolien führen. Ggf. ist eine spontane Rückbildung möglich.

### 11.3 Therapie von paraneoplastischen Thrombosen

Rekanalisiernde Maßnahmen wie die Thrombolyse oder Thrombektomie sind nur selten indiziert, bzw. es bestehen häufig Kontraindikationen.
Initial sollte mit therapeutisch dosiertem Heparin behandelt werden. Anschließend ist eine Langzeitprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten unter Zielstellung einer INR zwischen 2 – 3 ohne größere Blutungsgefahr gegenüber Nicht-Tumorpatienten möglich. Jedoch sollte diese Entscheidung stets individuell und unter Beachtung aller absoluten Kontraindikationen wie blutende Schleimhaut- oder Organtumore, maligne Ergüsse oder Hirntumore erfolgen. Prophylaktisch ist eine niedrigst dosierte Gabe von Warfarin (1 mg = ohne Veränderungen der INR) möglich und führt zur signifikanten Reduktion der Thromboserate. Alternativ zur Langzeitprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten besteht die Möglichkeit der Dauertherapie mit niedermolekularem Heparin (5000 Anti-X-Einheiten 1 x tägl. s. c.). Bei Kontraindikationen muss die Einlage eines Kavaschirms erwogen werden.

# Paraneoplastische Syndrome und Niere

M. M o e s e n t h i n

Ein Zusammenhang zwischen Nierenerkrankungen und paraneoplastischen Syndromen ist grundsätzlich in zweierlei Form möglich: Neoplasien der Niere können Ursache von paraneoplastischen Syndromen sein oder Störungen von Struktur und Funktion der Nieren können infolge unterschiedlichster Malignome auftreten.

Die Beziehung zwischen Tumor und assoziiert auftretenden Störungen ist bei Beteiligung der Nieren oft endokrin bedingt. So geht das Nierenzellkarzinom als häufigster Nierentumor nicht selten mit der Bildung ektoper Hormone einher. Es kann dadurch eine Vielzahl von paraneoplastischen Syndromen auslösen, deren klinisches Erscheinungsbild sehr variabel und vom produzierten Hormon abhängig ist. Als typische Beispiele seien die ektope Produktion von Renin mit resultierender Hypertonie, die tumorbedingte Überproduktion von Erythropoetin mit Polyglobulie oder die ektope Bildung von Glucagon oder Insulin-Varianten mit resultierenden Störungen des Glukosestoffwechsels genannt.
Häufiger noch ist die Niere Zielorgan ektop produzierter Hormone von sehr unterschiedlichen, endokrin aktiven Tumoren. Folge solcher Hormonwirkungen sind meist typische Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts. Das Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion mit ektoper Bildung von ADH und resultierender Hyponatriämie und Hypourikämie, der Mineralocorticoid-produzierende Nebennierenrindentumor mit Hypokaliämie und Hypertonie oder das paraneoplastisch auftretende PTH like peptide als Hyperkalzämieursache sind nur einige der häufigsten Beispiele.

Dies alles sind klassisch hormonell bedingte paraneoplastische Syndrome. Die folgende Übersicht soll sich jedoch auf Malignom-assoziierte, nicht endokrin vermittelte Störungen von Funktion und Struktur der Nieren konzentrieren. Dabei können glomeruläre Erkrankungen, tubulointerstitielle Störungen und seltener auch mikrovaskuläre Veränderungen oder nicht hormonell bedingten Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes auftreten.

## Glomeruläre Erkrankungen

Paraneoplastische, glomeruläre Erkrankungen manifestieren sich mit den typischen Zeichen einer Glomerulopathie. Dies sind eine meist schwere Proteinurie, (häufig als nephrotisches Syndrom mit einer Proteinausscheidung über 3,5 g pro Tag, Ödemen, Hypoalbuminämie und Hyperlipidämie), eine Hämaturie mit nephritischem Sediment oder auch das Neuauftreten einer Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Tumorassoziierte Glomerulopathien treten vorwiegend nach dem 40. Lebensjahr auf und können der erste Hinweis auf das Vorliegen einer Neoplasie sein. So findet sich in dieser Altersgruppe bei Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms eine jährliche Malignominzidenz von 0,8 % [Brueggemeyer et al. 1987]. Die häufigste paraneoplastisch auftretende glomeruläre Erkrankung ist die membranöse Glomerulonephritis. Sie tritt bei älteren Patienten in ca. 20% aller Fälle in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung auf [Zech et al. 1982]. Dabei überwiegen Tumore von Magen, Lunge und Colon, aber auch Mammakarzinom, M. Hodgkin, Melanom, Ösophaguskarzinom und andere sind beschrieben. Die ursächliche Bedeutung der Malignome für die Entwicklung der membranösen Glomerulo-

nephritis ist nicht sicher bewiesen. Deutliche Hinweise auf eine ätiologische Bedeutung geben jedoch die fünffach erhöhte Malignominzidenz bei Patienten mit dieser Form der Glomerulonephritis [Brueggemeyer et al. 1987], der mehrfach beschriebene enge Zusammenhang zwischen Verlauf der Tumorerkrankung und der Entwicklung des nephrotischen Syndroms [Robinson et al. 1984 und andere] und auch der Nachweis von Tumorantigenen im Bereich der Glomeruli betroffener Patienten [Übersicht in Maesaka et al. 1997].

Andere Glomerulopathien sind seltener mit Tumoren assoziiert. Typisch ist noch das gemeinsame Auftreten von Minimal-change-Glomerulopathie und lymphoproliferativen Erkrankungen, insbesondere dem Morbus Hodgkin [Weinstein et al. 1990]. Beim Nierenzellkarzinom wird ein häufiges Vorkommen einer IgA-Nephropathie im Operationspräparat der befallenen Niere beschrieben [Magyarlaki et al. 1999].

Therapeutisch steht bei allen tumorassoziierten Glomerulopathien die Behandlung der Grundkrankheiten im Vordergrund. Spezifische Therapiemaßnahmen wie eine Immunsuppression erfolgen ausschließlich im Rahmen einer gegebenenfalls erforderlichen Chemotherapie des Tumors. Begleitend kann eine Hypertonieeinstellung erforderlich werden. Der Einsatz von Nierenersatzverfahren bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz muß vor dem Hintergrund der individuellen Prognose diskutiert werden.

**Tubulointerstitielle Störungen**

Tubuläre Schädigungen treten im Zusammenhang mit einzelnen malignen Erkrankungen sehr häufig auf und werden durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen verursacht. Sie manifestieren sich meist durch zunehmende Niereninsuffizienz oder Störungen tubulärer Partialfunktionen.

Von besonderer Bedeutung sind das Multiple Myelom und der Morbus Waldenström, die in ca. der Hälfte aller Fälle mit einer Niereninsuffizienz einhergehen [Clark et al. 1999]. Beim Multiplen Myelom sind pathophysiologisch drei Mechanismen bedeutsam: Die klinisch wichtigste Manifestation ist die klassische „Myelomniere“, eine primär tubulointerstitielle Störung, die durch toxische Wirkungen der in großen Mengen glomerulär filtrierten Leichtketten auf das Tubulusepithel und durch Obstruktion des Tubulusapparates durch Präzipitate aus Leichtketten und Tamm-Horsfall-Proteinen bedingt ist. Dagegen stellt die AL-Amyloidose primär eine glomeruläre oder vaskuläre Ablagerung von Leichtkettenfragmenten dar und die Leichtkettennephropathie erscheint als noduläre Glomerulosklerose mit mesangialen Leichtkettenablagerungen, sowie Ablagerungen im Bereich glomerulärer und tubulärer Basalmembranen.
Klinisch bedeutsam sind zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten und die Progression einer Myelomniere. Vorrangig sind Dehydratation, nichtsteroidale Analgetika, Röntgenkontrastmittel, Harnwegsinfektionen und saurer Harn zu vermeiden.
Die Therapie des Multiplen Myeloms ist auch für die Prognose der Niereninsuffizienz von entscheidender Bedeutung. Eine Reversibilität der Nierenbeteiligung ist möglich, wenn bei Therapiebeginn keine ausgeprägten chronisch tubulointerstitiellen Veränderungen und keine Amyloidose vorliegen [Rota et al. 1987]. Ein spezifischer Therapieansatz für die Behandlung der Myelomniere wird mit der Plasmapherese verfolgt. Beim Vorliegen einer sehr hohen Paraproteinämie soll damit die tubuläre Paraproteinlast reduziert und so die Progression der Niereninsuffizienz vermindert werden. Der Erfolg dieser Intervention ist jedoch noch nicht endgültig gesichert

[Moist et al. 1999]. Dagegen ist die Indikation zur Plasmapherese beim Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms unumstritten. Auch der Einsatz der Nierenersatztherapie ist bei gegebener, individueller Prognose etabliert, da das Gesamtüberleben der Patienten unabhängig vom Grad einer vorliegenden Niereninsuffizienz ist [Sharland et al. 1997].

Tumorassoziierte Hyperkalzämien, bedingt durch ein Multiples Myelom bzw. solide Tumoren mit Skelettmetastasen oder durch endokrin aktive Tumore mit ektoper Produktion von Parathormon oder parathormonähnlichen Peptiden können eine hyperkalzämische Nephropathie verursachen. Morphologisch kommt es dabei zu einer Kalzifikation besonders im distalen Bereich des Nephrons und reaktiven entzündlichen Veränderungen im umgebenden Interstitium. Die Therapie beinhaltet die konsequente Behandlung der Hyperkalzämie mit forcierter Diurese, Kortikoiden, Bisphosphonaten, Calcitonin und bei akuter vitaler Gefährdung ggf. auch Hämodialyse.

Eine akute Harnsäurenephropathie kann bei Neoplasien mit hohem Zellumsatz auftreten und ist pathogenetisch primär durch eine Ausfällung im Sammelrohrsystem bedingt. Die Prophylaxe erfolgt durch den Einsatz von Allopurinol, begleitende Flüssigkeitszufuhr und bei Bedarf durch eine Harnalkalisierung.

Neben diesen direkt paraneoplastisch auftretenden Erkrankungen sei wegen der bedeutenden klinischen Relevanz auch auf die häufigen, therapiebedingten tubulointerstitiellen Störungen wie Tumorlysesyndrom und toxische Nephropathie durch Zytostatika hingewiesen.

### Mikrovaskuläre Erkrankungen

Selten werden auch mikrovaskuläre Veränderungen der Nieren im Rahmen von Tumorerkrankungen beobachtet. Eine renale Vasculitis kann im Zusammenhang mit hepatozellulären Karzinomen bei Hepatitis C-Infektion mit Kryoglobulinämie, aber auch Assoziationen mit Lungentumoren und Lymphomen vorkommen. Eine thrombotische Mikroangiopathie im Sinne eines Hämolytisch urämischen Syndroms tritt meist als Komplikation einer Chemotherapie z.B. mit Mitomycin oder Cisplatin auf, kann aber selten auch unabhängig von einer Therapie bei myeloproliferativen Erkrankungen, Prostata-, Magen- oder Pankreaskarzinom beobachtet werden [Maesaka et al. 1997].

### Störungen von Wasser- und Elektrolyt-Haushalt

Neben klassisch endokrinologischen Wasserhaushalt- und Elektrolytstörungen werden sehr selten im Zusammenhang mit Malignomen des Thorax und Zentralnervensystems auch Störungen beobachtet, die unabhängig von dem Vorliegen ektoper Hormone aufzutreten scheinen. Typisch ist das Vorliegen von Hyponatriämie und Hypourikämie. Diese Konstellation entspricht dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, jedoch unterscheidet sich die Charakteristik der renalen Harnsäureexkretion [Maesaka et al. 1990].

## Literatur:


1. Brueggemeyer CD, Ramirez G: Membranous nephropathy: a concern for malignancy. Am J Kidney Dis 1987 Jan;9(1):23-6

2. Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Blood Rev 1999 Jun;13(2):79-90

3. Maesaka JK, Batuman V, Yudd M, Salem M, Sved AF, Venkatesan J: Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. Clin Nephrol 1990 Apr;33(4):174-8

4. Maesaka JK, Mittal SK, Fishbane S: Paraneoplastic syndromes of the kidney. Semin Oncol 1997 Jun;24(3):373-81

5. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogany I, Fazekas A, Sukosd F, Nagy J: Renal Cell Carcinoma and Paraneoplastic IgA Nephropathy. Nephron 1999 Jun;82(2):127-130

6. Moist L, Nesrallah G, Kortas C, Espirtu E, Ostbye T, Clark WF: Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series. Am J Nephrol 1999;19(1):45-50

7. Robinson WL, Mitas JA 2d, Haerr RW, Cohen IM**:** Remission and exacerbation of tumor-related nephrotic syndrome with treatment of the neoplasm. Cancer 1984 Sep 15;54(6):1082-4

8. Rota S, Mougenot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaitre V, Michel C, Mignon F, Rondeau E, Vanhille P, Verroust P, et al: Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. Medicin 1987 Mar;66(2):126-37

9. Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, Gibson J, Tiller DJ: Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. Am J Kidney Dis 1997 Dec;30(6):786-92

10. Weinstein T, Chagnac A, Gafter U, Zevin D, Gal R, Djaldetti M, Levi J: Unusual case of crescentic glomerulonephritis associated with malignant lymphoma. A case report and review of the literature. Am J Nephrol 1990;10(4):329-32

11. Zech P, Colon S, Pointet P, Deteix P, Labeeuw M, Leitienne P: The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. Clin Nephrol 1982 May;17(5):232-6

# Neurologische paraneoplastische Syndrome

H. L i n s

Neurologische Symptome in Form von Schmerzen, Paresen, Anfällen oder Bewußtseinsstörungen sind häufige Komplikationen von Primärtumoren außerhalb des Nervensystems. Hauptursache sind hierbei Metastasen oder eine meningeale Tumorzellaussaat. Während dies beispielsweise bei ca. 40% aller Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen auftritt, sind paraneoplastische neurologische Syndrome mit 0,5 – 3% wesentlich seltener. Bedeutsam für die Diagnostik ist der Nachweis bestimmter Antikörper (in der Regel im Patientenserum, nicht im Liquor), wohingegen deren pathogenetische Bedeutung bislang nur für das Lambert-Eaton-Syndrom, die Neuromyotonie und die tumorassoziierte Retinopathie belegt ist.

Hinsichtlich der Nomenklatur werden für einige Antikörper zwei Systeme parallel verwendet: Memorial Sloan-Kettering (Anti-Hu usw.) und Mayo (APCA-1 usw.). Mit einigen Ausnahmen sind die jeweiligen Antikörper weder spezifisch für einen bestimmten Tumor noch für ein einzelnes Syndrom. Bislang wurden die folgenden Antikörper charakterisiert:

| Antikörper | Klinisches Syndrom | Auftreten bei |
|---|---|---|
| anti-Hu = ANNA-1 | subakute sensorische Neuropathie, subakute zerebelläre Degeneration, Limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Myelitis, autonome Neuropathie | kleinzelliges Broca >> großzelliges Broca > andere Kleinzeller > Neuroblastom |
| anti-Ri = ANNA-2 | subakute zerebelläre Degeneration, Opsoklonus-Myoklonus | Mamma-Ca, Broca, medulläres SD-Ca, M.Hodgkin, Ovarial-Ca, Uterus-Ca, Blasen-Ca, Neuroblastom |
| anti-Yo = APCA-1 | akute/subakute zerebelläre Degeneration, Polyneuropathie | Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Endometrium-Ca |
| anti-Tr | subakute zerebelläre Degeneration | M.Hodgkin |
| anti-Titin | Myasthenia gravis | Thymom |
| anti-Recoverin (anti-CAR) | Nachtblindheit, Amaurosis | kleinzelliges Broca >> großzelliges Broca, duktales Mamma-Ca, Endometrium-Ca |
| anti VGCC (voltage gated Ca-channel) | Lambert-Eaton-Syndrom | kleinzelliges Broca, Blasen-Ca, Rektum-Ca, SD-Ca, Ovarial-Ca, Lymphom |
| anti VGKC (voltage gated K-channel) | Neuromyotonie | kleinzelliges Broca, Thymom |
| anti-Amphiphysin | Stiff-man-Syndrom | kleinzelliges Broca, Mamma-Ca, Thymom, Colon-Ca, M.Hodgkin |
| anti-Ma | Hirnstammenzephalitis/Zerebellitis | Mamma-, Colon-, Parotis-Ca |
| anti-Ta | Limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis | Hodentumor |
| anti-CV-2 | cerebell. Degeneration, lim. Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Opticusneúritis, Uveitis u.a. | kleinzelliges Broca, Uterussarkom, malignes lymphoepithelialeS Thymom |

Tabelle nach Kaiser, 1999

## Klinische Syndrome

Nach topographischen Aspekten lassen sich die folgenden neurologischen Syndrome differenzieren:

### Subakute Kleinhirndegeneration

Entwicklung über Tage bis Wochen dann Stabilisierung auf dem Niveau einer schweren Ataxie (meist mit Gehunfähigkeit), Auftreten meist ohne Kopfschmerz oder Fieber. Im MRT erst mit mehrmonatiger Latenz nachweisbare Atrophie, im Liquor allenfalls geringe entzündliche Veränderungen. Auftreten vor allem mit anti-Yo bei gynäkologischen Tumoren

### Enzephalomyelitis

- Limbische Enzephalitis
  Affektive und neuropsychologische Störungen, Verwirrtheitszustände, Psychose, Anfälle. Häufig Assoziation mit anti-Hu, anti-Ta, -Tr, -CV-2
- Rhombenzephalitis (Hirnstamm)
  Schwindel, Übelkeit, Augenbewegungsstörungen. Hauptsächlich mit anti-Hu und –Ri.
- Myelitis
  schlaffe Paresen, Faszikulationen

### Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom

spontan "tanzende" Augen in alle Richtungen in Verbindung mit Myoklonien des Rumpfes und der Extremitäten, bei Kindern in bis zu 50%, bei Erwachsenen bis zu 20% tumorassoziiert. Meist anti-Ri positiv. Unterschiedliche Verläufe, teilweise Remission nach Tumorentfernung/unter Zytostase

### Subakute sensorische Neuropathie

brennende Par- oder Dysästhesien der distalen Extremitäten und/oder schwere Ataxie

### Autonome Neuropathie

Gefahr eines Herz- oder Atemstillstands (daneben Obstipation, Blasenentleerungsstörung, Hyperhydrosis). Oft in Verbindung mit anderen paraneoplastischen Syndromen

### Neuromyotonie (Isaacs-Syndrom)

Gleichzeitig Steifigkeit und Schwäche der Extremitätenmuskulatur, häufig mit CK-Erhöhung, teils mit profusem Schwitzen. Diagnose im EMG. In ca. 20% tumorassoziiert (vor allem kleinzellige Broca, Thymom), häufig anti-VGKC nachweisbar

### Stiff-person-Syndrom

vermehrte Steifigkeit vor allem der axialen und der proximalen Extremitätenmuskulatur, "brettharte" Verspannung, verschwindet im Schlaf. Bei Paraneoplasie Nachweis von Amphiphysin-Ak.

### Lambert-Eaton-Syndrom (LES), Myasthenia gravis

Belastungsabhängige Muskelschwäche. Differentialdiagnose zwischen beiden Syndromen im EMG (repetitive Stimulation). LES in 50 – 70% mit Tumoren (90% kleinzelliges Broca), Myasthenie nur in < 15% mit Thymom. Bei LES anti-VGCC oder anti-Hu, bei Thymom-assoziierter Myasthenie häufig anti-Titin

## Allgemeines

- Paraneoplastische Syndrome manifestieren sich häufig vor einer eigentlichen Tumordiagnose (bei M.Hodgkin mit anti-Tr häufiger erst im Verlauf)
- Paraneoplastische Syndrome können den Verlauf des Grundleidens prognostisch verschlechtern, es sind aber auch positive Assoziationen beschrieben (anti-Hu positve vs. anti-Hu negative Broca)
- der Nachweis entsprechender Autoantikörper gelingt nicht immer

## Therapie

Kein Standardregime. Sofern möglich Tumorentfernung, hierdurch teilweise Besserung (z.B. bis zur vollständigen Beseitigung der neuropsychiatrischen Symptome bei limbischer Enzephalitis, vereinzelt sogar Spontanremissionen). Meist Kombination mit immunmodulatorischer/-suppressiver Therapie (Corticoide, Immunglobuline, Cyclophosphamid, Plasmapherese, Immun-adsorption). Ansprechen im Einzelfall nicht vorhersehbar.

### Deutschsprachige Übersichten

1. Kaiser R (1999). Paraneoplastische neurologische Syndrome. Nervenarzt 70: 688-701 (192 Literaturangaben!)

2. Faustmann PM (1998). Paraneoplastische Syndrome. In: Brandt Th, Dichgans J,Diener HC (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, Kohlhammer, 3 Aufl. 1998, 735-44

# Cutane Paraneoplasien

H. G o l l n i ck

Verschiedene Erscheinungen an der Haut können auf der einen Seite Ausdruck eines internen Malignoms im Sinne einer direkten Beteiligung an der Haut sein, z.B. durch Auftreten von Metastasen, oder auf der anderen Seite sich als Ausdruck eines paraneoplastischen Geschehens bei einem internen malignen Prozeß vorausgehend oder parallel bemerkbar machen. Im weiteren Sinne sind in Zusammenhang mit dem Thema auch Genodermatosen mit malignem Potential als auch Umweltkarzinogene zu nennen, die cutane Veränderungen mit malignem Charakter hervorrufen können.

Die rechtzeitige Erkennung einer cutanen Paraneoplasie ist unter den Gesichtspunkten der Diagnostik und der Therapie eines extracutanen Tumor- bzw. Lymphomleidens wichtig. Zum einen können Hautzeichen und Dermatosen das Auftreten der malignen Erkrankung als erste anzeigen und damit Gelegenheit für eine rasche Diagnose geben, bevor B-Symptome oder serologische Marker erkennbar werden, zum anderen können cutane paraneoplastische Erkrankungen entstellend sein und mit einer erheblichen zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität neben der Konfrontation der Diagnose eines internen Tumors den Patienten zusätzlich belasten.

Ein Arzt sollte sich ständig vergegenwärtigen, daß diskrete oder prominente cutane Zeichen oder multiple Symptome mit internen benignen oder malignen Erkrankungen assoziiert sein können. Mehr als 50 unterschiedliche Erkrankungszustände malignen oder benignen Charakters sind als Hautmarker einer nicht primär cutan gebundenen malignen Erkrankung identifiziert worden. Eine eindeutige Assoziation mit einem Malignom ist immer dann gegeben, wenn eine cutane Metastase mit einem primären internen malignen Tumor korreliert, die Beziehung ist jedoch weit schwieriger, wenn es sich um eine gutartige Hauterkrankung handelt, die mit einer malignen extracutanen Neoplasie assoziiert ist.
In diesem Zusammenhang ist es daher notwendig, verschiedene Kriterien aufzustellen:
eine echte Beziehung zwischen einem internen Tumorleiden und einer Hautveränderung existiert dann, wenn

1. die Hauterkrankung ausgesprochen selten ist,
2. diese mit einem inneren Malignom zusammen auftritt,
3. die zwei Bedingungen häufig miteinander gemeinsam auftreten,
4. der Beginn der beiden Phänomene gleichzeitig ist,
5. der klinische Ablauf sich ähnlich verhält,
6. die cutane Erscheinung mit der Vernichtung des Tumors regredient ist.

Bei genetischer Prädisposition ist jedoch ein gemeinsames Vorkommen der drei letzten Bedingungen nicht Voraussetzung.
Legt man diese Prämissen zugrunde, sind allerdings nur wenige definierte Hauterkrankungen bzw. Hauterscheinungen eindeutig im Zusammenhang mit einer malignen internen Erkrankung zu sehen. Da sich die Haut nur im Sinne spezieller, wieder-

kehrender Muster in einer oder in gemischter Morphe äußern kann, können solche Veränderungen auch bei anderen benignen Zuständen gesehen werden. Daraus ergibt sich, daß das klinische Wissen hinsichtlich der Häufigkeit solcher Hautveränderungen im Zusammenhang mit malignen Prozessen besser evaluiert werden muß. Dieses gelingt leider nur schwer, da solche Hautzeichen vom Nichtfacharzt häufig übersehen und/oder einem dermatologischen Fachkollegen nicht vorgestellt werden. Schätzungen gehen davon aus, daß etwa 10 % extracutaner maligner Prozesse mit Hautzeichen einhergehen. Leider sind in der nicht-dermatologischen und dermatologischen Literatur eine Unzahl von zufälligen Assoziationen von Nicht-Dermatologen als Kasuistiken beschrieben, die eher zu einer Verwirrung geführt, denn zu einer soliden Statistik beigetragen haben.

Bevor die eigentlichen ‘Cutanen Paraneoplasien’ anschließend beschrieben werden sollen, möchte ich kurz die Häufigkeit gesicherter Beteiligungen der Haut im Rahmen von internen Tumorerkrankungen aufzeigen. Geschlechtsspezifische Unterschiede beruhen auf Variationen in der Häufigkeit der wichtigsten internen Krebse. Bei Männern wird beim Lungenkrebs in 24 %, beim Kolonkarzinom in 19 % und bei mukösen Plattenepithelkarzinomen in 12 % eine Metastasierung in die Umgebung oder entfernt an anderen Körperstellen beobachtet. Bei Frauen findet sich in 69 % beim Brustkarzinom, beim Kolonkarzinom in 19 % - wie bei Männern - und beim Ovarialkarzinom in 4 % eine regionale oder distante Metastasierung in das Organ Haut. Dabei haben Metastasen die Eigenschaft, stark vaskularisiert zu sein und einen knotigen, gut durchbluteten, rötlichen bis blau-violetten Knoten zu bilden, der relativ rasch wächst. Der obere Stamm und die Kopfhaut sowie das Gesicht sind häufig betroffen.

Genodermatosen, die mit internen malignen Erkrankungen prinzipiell assoziiert sein können, sind von eigentlichen cutanen Paraneoplasien abzugrenzen. Mit ihnen verbunden ist jedoch eine erhebliche Wahrscheinlichkeit, eine maligne Entartung zu entwickeln:

**Genetische Erkrankungen und Genodermatosen mit Entartungspotential**

| Genodermatose | Anteile in Prozent mit maligner Entwicklung |
|---|---|
| • primäre Immundefizienz-Krankheiten | |
| - Ataxia teleangiectasia | 10-20 % |
| - Wiskott-Aldrich-Syndrom | 5-12 % |
| - Allgemeine variable Immundefizienz | 10 % |
| - Schwere kombiniertes Immundefizienz | 5 % |
| - Bruton's γ-Globulinämie | 5 % |
| • Gastrointestinales Polyposis-Syndrom | |
| - Gardner-Syndrom | 50-100 % |
| - Peutz-Jeghers-Sydrom | 3-30 % |
| • Cowden's Disease | 35 % |
| • Muir-Torre-Syndrom | 100 % |
| • Howel-Evans-Syndrom | 95 % |
| • Multiple endokrine Neoplasie Typ III | 85 % |
| • Syndrome mit Chromosomeninstabilität | |
| - Bloom's-Syndrom | 25-30 % |
| - Dyskeratosis congenita | 15-20 % |
| - Adulte Progerie | 10-15 % |
| - Fanconi-Anämie | > 10 % |
| • Naevoides Basalzellkarzinom-Syndrom | < 20 % |
| • Neurofibromatosen | 3-15 % |
| • Hämochromatose | 7 % |

***Cutane paraneoplastische Dermatosen***

Die Häufigkeit, mit der bestimmte benigne Dermatosen in Assoziation mit einer internen malignen Erkrankung auftreten, lassen nicht eine zufällige Assoziation annehmen. Allerdings ist bei den meisten Fällen eine direkte kausale Wirkung und Ursachenrelation mit dem Primärtumor nicht zu führen. Oft handelt es sich um zirkulierende humorale Faktoren, sezernierte Produkte der malignen Neubildung mit cutaner

Tropie oder aber Veränderungen von Bestandteilen der Basalmembran mit konsekutivem Antigen-Mimickri und Autoreaktion mit der dermo-epidermalen Grenzzone, Zell-Zell-Kontakten oder Zellmembranbestandteilen.

**Paraneoplastische Dermatosen**

- Neuroendokrine Syndrome
  - nekrolytisches migratorisches Erythem (o)
  - Cushing-Syndrom (f)
  - Karzinoidsyndrom (o)
- Akrokeratosis Bazex (o)
  - Erythema gyratum repens (o)
- Hypertrichosis lanuginosa (o)
- Acanthosis nigricans maligna (o)
- Zeichen nach Leser-Trélat (f)
- Palmare Akanthose (f)
- Koagulopathien (f)
- Multizentrische Retikulohistiozytose (f)
- Erworbene Ichthyose (f)
- Cutane und sekundäre Amyloidose (f)
- Dermatomyositis(f)
- Kryoglobulinämie (f)
- Erythrodermie (f)
- Sweet-Syndrom (f)
- Cronkhite-Canada-Syndrom (f)
- Clubbing
- Bullöses Pemphigoid (f)
- Cutis laxa acquisita (f)
- Herpes zoster generalisatus (f)
- Scleroderma adultorum (f)
- Sklermyxödem Arndt-Gottron (o)
- Subcorneale Pustulose (f)
- Thrombophlebitis altans et migrans (o)

o = obligat / f = fakultativ

***Fakultative cutane Paraneoplasien***

Fakultative paraneoplastische Syndrome an der Haut sind eine heterogene Gruppe von Dermatosen und Hautzeichen, die überdurchschnittlich häufig auf ein malignes Grundleiden zurückschließen lassen, jedoch auch unabhängig als Zeichen bzw. als Hauterkrankung eigenständig auftreten können. Die Konsequenz daraus ist, daß unnötige und teure Untersuchungen, die darüber hinaus den Patienten unnötig belasten, zu vermeiden sind. Solche unspezifischen, eher seltenen tumorassoziierten Dermatosen sollten von solchen mit hohem Tumorrisiko einhergehend unterschieden werden. Jedoch tragen solche eher selten tumorassoziierten Dermatosen das Risiko in sich, daß in der Längsschnittverfolgung der Erkrankung nicht rechtzeitig oder regelmäßig genug nach einem Tumor gefahndet wird.

## Seltene tumorassoziierte Dermatosen und Hautsymptome

- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Erythema anulare centrifugum sine et cum pustulatione
- Erythema exsudativum multiforme
- Pruritus sine materia
- Prurigo-Krankheit
- Urtikarielle Exantheme
- Multiple seborrhoische Keratosen
- Sweet-Syndrom
- Vaskulitiden

Unspezifische Veränderungen an der Haut - die histologische Abkunft des Tumors nicht widerspiegelnd -, die sehr oft mit Leukämien oder Lymphomen verbunden sind, gibt die folgende Tabelle wieder:

| | |
|---|---|
| Petechien | Blässe |
| Purpura | Ichthyose |
| Pruritus | Erythrodermie |
| Bullöse Reaktion | Erythema nodosum |
| Erythema multiforme | Sweet-Syndrom |
| Pyoderma gangränosum | Leukozytoklastische Vaskulitis |
| Pigmentveränderungen | Alopecia maligna |
| Akanthosis nigricans | Weitere Haar- sowie Nagelveränderungen |
| Urticaria | Phlebitiden |
| Dermatomyositis | |

### *Dermatoviszerale Fehlbildungssyndrome mit erhöhtem Karzinomrisiko*

Von 250 Erbkrankheiten mit Disposition zur Malignität zeigen 50 dieser häufig autosomal dominant vererbten Syndrome eine Hautbeteiligung oder betreffen die Haut ausschließlich.
Solche erblichen Fehlbildungssyndrome betreffen primär unterschiedliche Zellspezies, wie epidermale Basalzelle, Haarentwicklungskeim, Endothel, Melanozyten und Adnexorgane der Haut.

## Fehlbildungssyndrome mit Hautbeteiligung und erhöhter Tumorbereitschaft

| Krankheitsbild | Hautsymptome | Assoziierte Neoplasien |
|---|---|---|
| Basalzellnaevus-Syndrom | Basaliome<br>Epidermoidzysten | ZNS-Tumoren, bes. Medulloblastom |
| Birt-Syndrom | Fibrofollikulome<br>Trichodiskome | Magen-Darm-Karzinome<br>Schilddrüsenkarzinom |
| Bloom-Syndrom | teleangiektatisches Erythem (Gesicht, Unterarme, Photosensibilität) | akute myeloische Leukämie<br>maligne Lymphome, viszerale Karzinome |
| Carney-Syndrom | Lentigines<br>Naevi coerulei | Myxome (Herz)<br>Mamma-Karzinom |
| Chédiak-Higashi-Syndrom | partieller Albinismus<br>Hypopigmentierungen<br>Hyperhidrosis | maligne Lymphome |
| Cowden-Syndrom | papillomatöse Mundschleim-hautveränderungen<br>Trichilemmome<br>Palmoplantarkeratosen | Schilddrüsenkarzinom<br>Mammakarzinom |
| Fanconi-Syndrom | Pigmentanomalie | Leukämien |
| Gardner-Syndrom | Epidermoidzysten<br>Pilomatrixome<br>Fibrome<br>Lipome | Kolonkarzinom<br>Nebennierenkarzinom<br>Schilddrüsenkarzinom |
| Hornstein-Knickenberg-Syndrom | perifollikuläre Firbrome<br>Fibromata pendulantia | Kolonpolypen (benigne)<br>Kolonkarzinom |
| Howel-Evans-Syndrom | Palmoplantarkeratosen | Ösophaguskarzinom |
| Neurofibromatose Typ I | Café-au-lait-Flecke<br>Lentigines<br>Neurofibrome<br>Iris-Hamartome (Lisch-Knötchen) | Neurofibrosarkome<br>Meningeome<br>Sonstige Neoplasien des ZNS<br>Phäochromozytome<br>akute Leukämien |
| Neurofibromatose Typ II | Café-au-laite-Flecke<br>Neurofibrome | Akustikusneurinome |
| Peutz-Jeghers-Syndrom | Lentigines (Pigmentflecke) | intestinale Polypen (benigne)<br>Ovarialkarzinom |
| Torre-Muir-Syndrom | Keratoakanthome<br>Talgdrüsenneoplasien (Adenome, Karzinome, Hyperplasien) | viszerale Karzinome<br>häufige Kolonkarzinome |
| Wiskott-Aldrich-Syndrom | Purpurea, Ekzem, Pyodermien, Virusinfektionen der Haut | maligne Lymphome<br>Hirntumoren |

nach Voigtländer & Maaßen 1995, Dermatologie und Innere Medizin, Hippokrates-Verlag Stuttgart

Im folgenden sollen ausgewählte Beispiele cutaner Paraneoplasien kurz skizziert werden.

### *Neuroendokrine Syndrome*

*Cushing-Syndrom*

Die klinischen Zeichen und Symptome des Cushing-Syndroms sind häufig von den hypophysenabhängigen Cushing-Erscheinungen nicht zu unterscheiden:
Hyperglykämie, Myopathie, Hyperpigmentierung, Ödem, Hypertension und Gewichtsabnahme. Die ektope Produktion von Kortikotropin geht weniger mit einer Stammfettsucht, Striae und Mondgesicht einher und zeigt eine geringere Häufigkeit bei Frauen als bei der Cushing-Erkrankung. Vor allem die verstärkte Hyperpigmentierung abrupter Beginn und rasche Progression sprechen für ektope Syndrome. Man sieht diese Veränderungen am häufigsten mit ektoper Produktion von Kortikotropin beim kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Karzinoid, aber ebenso bei Neuralrohr-Tumoren, Pankreaskarzinom, medullärem Schilddrüsenkarzinom und auch bei Thymom.

*Carcinoid-Syndrom*

Diese Tumoren, ausgehend von den Amin Precursor Uptake Decarboxylation Cells (APUD), sind ubiquitär im Körper verteilt und können zahlreiche biologisch aktive Peptide produzieren. 85 % treten im Gastrointestinaltrakt, etwa 10 % in der Lunge und anderen Organen auf. Eine vorübergehende Rötung im Kopf- und Nackenbereich, Teleangiektasien, Zyanose, Pellagra-ähnliche Schuppung oder Cushing-Syndrom-ähnliche Zeichen treten auf.

*Nekrolytisches migratorisches Erythem*

Diese sehr typische cutane Hauterscheinung begleitet Glucagon-sezernierende Alphazelltumoren des Pankreas. Neben einem anulären Erythem findet sich eine epidermale Nekrolyse, die histologisch Ähnlichkeiten mit einem Zinkmangel haben kann. Am häufigsten findet sie sich im Bereich der Nates, Leiste, Perineum, Oberschenkel und distalen Extremitäten. Die verkrusteten, serpenginösen Veränderungen können mit einer serpenginösen Syphilis oder oberflächlichen Formen des Pyoderma gangränosum (Dermatitis ulcerosa) verwechselt werden. Nur die Histologie erlaubt eine Differenzierung. In der Regel haben 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Metastasierung.

*Bazex-Syndrom*

Diese 1965 von Bazex im Zusammenhang mit einem Karzinom des Sinus pyriformis erstmals beschriebene Hauterkrankung wurde vor allem in Frankreich in der Mehrheit bei mittelälteren bis älteren französischen Männern beobachtet. Am häufigsten handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des oberen Respirations- und oberen Gastrointestinaltrakts. Oft war zum Zeitpunkt der cutanen Symptome der Tumor mit üblichen Methoden nicht detektierbar. Der Beginn an der Haut ist häufig asymptomatisch und zeigt nur eine milde Paronychie, später Nageldystrophie, psoriasiforme Plaques an den Fingerrücken, der Glabella und den Helixes. Die Differentialdiagnose zu Genodermatosen, Psoriasis, chronischen Lichtekzemen

der Hände sowie Ablagerungsdermatosen einschließlich Mucopolysaccharidosen und Amyloidosen ist auszuschließen.

*Erythema gyratum repens*

Etwa ein Drittel tritt zusammen mit Lungentumoren, aber ebenso mit Mamma-, Magen-und Ösophaguskarzinom auf. Die figurierten, z. T. urtikariellen Erytheme mit einer sehr feinen Schuppung zeigen ein auffallend baumrindenartiges Muster.

*Hypertrichosis lanuginosa*

Neben der kongenitalen Hypertrichosis lanuginosa ist die acquirierte Form zu differenzieren. Am häufigsten wird die erworbene Form mit Tumoren der Gallenblase, der Lunge und des Kolons beschrieben. Das Auftreten ist in der Regel rasch, kann den ganzen Körper betreffen und lediglich Hand- und Fußsohlen aussparen. Wiederum kann die cutane Manifestation der Detektion des Tumors und von ihm ausgelöster Symptome vorausgehen. Fällt der stimulierende Wachstumsfaktor nach Entfernung des Tumors weg, kann die Hypertrichosis zurückgehen. In der Differentialdiagnose der Hypertrichosis lanuginosa sind provozierende Medikamente wie Cyclosporin, Corticosteroide, Photochemotherapie oder Porphyrie, Malnutrition und maligne und hyperfunktionelle endokrine androgene Produktion abzugrenzen.

*Acanthosis nigricans*

Acanthosis nigricans tritt im Zusammenhang mit benignen und malignen Erkrankungen auf. Derzeit werden folgende Formen unterschieden:

- bei Insulinresistenz
- familiär-idiopathisch
- nicht-familiär idiopathisch
- Syndrom-assoziiert
- Medikamenten-induziert
- bei malignen Grunderkrankungen

Die maligne Form geht am häufigsten mit Adenokarzinomen vor allem des Magen-Darm- und Atemtrakts einher, im weiteren mit endokrinen Tumoren (Carcinoid, Phäochromocytom, Schilddrüse). In 60 % der Fälle treten die Hauterscheinungen parallel mit dem Tumor auf. In einer geringeren Zahl gehen sie der Entdeckung und der Symptomatik des Tumors voraus. Zunächst macht sich eine symmetrische Hyperpigmentierung in den großen Beugen bemerkbar, die dann später mit einer Verdickung der Epidermis einhergeht. Im Endzustand finden sich schmale papillomatöse Hautleisten. Im Gegensatz zu den benignen Formen - wenn diese nicht superinfiziert sind - ist die Erscheinung von Juckreiz begleitet. Verstärkte Leistenbildung findet sich auch in der Mundschleimhaut sowie eine palmoplantare Hyperkeratose. Andere Tumormanifestationen sind das Mamma-, Uterus-, Ovarial-, Prostata- und Lungenkarzinom, seltener lymphoretikuläre Systemerkrankungen. Es wird davon ausgegangen, daß die Tumoren ein dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) ähnliches Substrat mit konsekutiv hyperproliferativem Effekt produzieren.

*Zeichen von Leser-Trélat*

Das plötzliche Auftreten multipler kleiner seborrhoischer Keratosen in einem umschriebenen Bereich wird häufig übersehen. Meist gehen die Veränderungen bis zu einem Jahr der Entdeckung des internen Tumors voraus. Am häufigsten findet sich eine Ursache in Adenokarzinomen des Magens und der Lunge sowie bei hämatopoetischen Erkrankungen. Auch hier wird ein tumorassoziierter Wachstumsfaktor angenommen.

*Acanthosis palmaris*

Bei der Acanthosis palmaris findet sich eine epidermale Akanthose und Hyperkeratose an der Handinnenfläche und der Volarseite der Finger. Lungen- und Magenkarzinome werden gefunden.

*Multizentrische Retikulohistiozytose*

Diese relativ seltene Erkrankung, die mit einer mit speichernden Makrophagen einher gehenden Infiltration der Haut und interner Organe, begleitet von symmetrischer Polyarthropathie, verbunden ist, zeigt gelblich-rötlich schimmernde Papeln, die zu Knoten aggregieren und auch die Schleimhaut befallen können. Meist beginnt die Erkrankung an den Händen, greift auf die Gelenke über und führt zur Einschränkung der Beweglichkeit. Die Arthropathie wird mutilierend und führt zu schwerer körperlicher Entstellung. Später kann sie den gesamten Stamm und das Gesicht befallen. Eine bestimmte Tumorbeziehung existiert nicht.

*Amyloidose*

30 % primärer Amyloidosen sind mit multiplen Myelomen assoziiert, der größere Anteil „idiopathisch“. Sekundäre Amyloidosen mit Ablagerung in der Haut gehen eher mit entzündlichen Erkrankungen einher. Das in der Papillarzone und oberen Dermis abgelagerte amorphe eosinophile Material besteht aus Fragmenten von Leichtketten-Immunglobulinen, die in der Haut, Herz, Zunge, Gastrointestinaltrakt und Nerven abgelagert wird. Die Ummauerung von Gefäßen nimmt diesen die Elastizität, es kommt zu Einblutungen mit Purpura, die vor allem im Gesicht nach Valsalva- Preßversuch prominent werden. Die Ablagerung im Kopfhautbereich führt zur Haarverdünnung und zu umschriebenener bis diffuser Alopecie, Nageldystrophie, Pigmentänderung und letztlich auch bullöser Abhebung der Epidermis.

*Koagulopathien*

Am häufigsten sind thrombotische Ereignisse in den kleinen Gefäßen, die die zu Grunde liegende maligne Erkrankung begleiten. Hierzu gehört auch die superfizielle migratorische Thrombophlebitis, die erstmals 1860 von Trousseau beschrieben wurde. Am häufigsten sind Pankreas-, Lungen-, Magen- und Mammakarzinome. Zum Zeitpunkt der Detektion ist in der Regel der Tumor schon weit entwickelt und schon metastasiert. Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen vor allem im Bereich der Arme sollten sofort zur Suche nach einem versteckten Tumorleiden Anlaß geben. Eine disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC) findet sich in Form einer Purpura, hämorrhagischer Bullae, akraler Zyanose und venösen Thrombosen.

Besonders bei akuter promyelozytischer Leukämie ist die Koagulopathie ein typisches Zeichen.

*Kryoglobulinämie*

Zirkulierende Kryoglobuline gehen mit akraler Zyanose, Purpura, Raynaud-Phänomen, Urtikariavaskulitis, peripheren Ulzerationen bis hin zur Gangrän einher. Monoklonale oder polyklonale pathologische Immunglobulinproduktion oder gemischte Kryoglobuline liegen vor. Kryoglobulinämie tritt jedoch nicht nur im Rahmen einer malignen Grunderkrankung, z.B. bei malignen Lymphomen, auf, sondern bei verschiedenen Infektions- und Autoimmunerkrankungen. Nicht nur der Typ I mit monoklonaler Kryoglobulinproduktion bei multiplem Myelom oder Makroglobulinämie vom Typ Waldenström, sondern auch Typ II-Kryoglobulinämie vom gemischten monoklonalen und polyklonalen Typ kann mit Malignität in 60 % der Fälle gesehen werden. Hierzu zählen Lymphozytenleukämie, B-Zell-Lymphome, Haarzellleukämie und cutane T-Zell-Lymphome.

*Erworbene Ichthyosen*

Die erworbene Ichthyose ahmt das Bild der Ichthyosis vulgaris nach, tritt aber anders als die angeborene Form jenseits des 20. Lebensjahres am häufigsten in höherem Alter auf. Neben einer malignen Erkrankung sind differentialdiagnostisch Cholesterinsenker, Sarkoidose, Hypothyreose, Zink- und Magnesiummangel, Pellagra und Hypervitaminosis A anzuschuldigen. Am häufigsten wird die erworbene Ichthyose mit dem M. Hodgkin zusammen gesehen. Eine prominente Verteilung findet sich an den Hand- und Fußinnenflächen sowie den großen Beugen. Männer sind häufiger als Frauen befallen. Seltener findet sich diese Ichthyose zusammen mit Lungen-, Brust- und Cervixkarzinom. Meistens tritt sie zusammen mit dem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung auf, seltener geht sie dem Neoplasma voraus.

*Dermatomyositis*

In den letzten Jahren wurde durch Längsschnittuntersuchungen die Häufigkeit der Assoziation mit Tumoren mehr herausgestellt, während die Polymyositis offensichtlich ein geringes Risiko hat. Die Häufigkeit einer malignen Grunderkrankung schwankt zwischen 6-60 % in der Literatur, am häufigsten ist die DM mit dem Mamma- und Lungenkarzinom assoziiert.

*Progressive systemische Sklerodermie*

Ebenfalls während der letzten 10 Jahre wurde eine häufigere Assoziation mit malignen Grunderkrankungen festgestellt, wobei jedoch nicht bisher eindeutig herausgearbeitet werden konnte, ob dies nicht eine Folge der langfristigen immunsuppressiven Behandlung der primär autoimmunen Form der PSS ist.

*Cronkhite-Canada-Syndrom*

Bei dieser seltenen erworbenen gastrointestinalen Polypose jenseits des 50. Lebensjahres finden sich neben gastrointestinalen und neurologischen Symptomen Nageldystrophie, Alopecie und Pigmentveränderungen. Hyperpigmentierte Flecken mit bis zu 10 cm Größe verteilen sich an den Extremitäten, Hand- und Fußinnenflächen, im Gesicht und der buccalen Mukosa. Der Haarausfall tritt relativ rasch und generalisiert auf. An den Nägeln findet sich eine Onycholyse und Onychomadese. Primäre Kolonkarzinome finden sich in 14% der Patienten mit diesem Syndrom.

*Knubbelnägel*

Diese ebenfalls sehr seltene Hauterscheinung geht mit einer Weichteilhypertrophie der distalen Phalangen mit symmetrischer Verteilung einher. Die Nägel wachsen gekrümmt, der Paronychium-Nagelwinkel ist vergrößert. Die Knubbelnägel können unabhängig oder auch als Ausdruck einer hypertrophen Osteoarthopathie einhergehen. Bronchialkarzinome und Mesotheliome liegen dem Leiden häufig zugrunde.

*Erythrodermien*

Generalisierte exfoliative Erythrodermien sind nicht nur Ausdruck einer Psoriasis, Atopie, allergischer Kontaktdermatitis, Arzneimittelreaktionen oder Sezary-Syndrom, sondern können auch Ausdruck eines ebenfalls epidermotropen, die Keratinisierung und Entzündung fördernden Substrats einher gehen. Daneben finden sich in einem Drittel der Fälle Keratoderme. Als Ursachen werden der M. Hodgkin, myelodysplastische Syndrome, akute und chronische Leukämie genannt. Die diffuse, nicht exfoliative Erythrodermie geht mit dem Nierenzellkarzinom einher.

*Sweet's-Syndrom*

Diese primär mit akuten Infektionen einhergehende akute febrile neutrophile Dermatose wurde auch im Zusammenhang mit myeloproliferativen Erkrankungen vor allem bei älteren Menschen beschrieben. Sowohl akute myeloische als auch myelomonozytäre Leukämie werden beobachtet.

*Dermatitis ulcerosa*

Die Dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangränosum - keine infektiöse Pyodermie!) kann im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa, M. Crohn und chronischer Polyarthritis beobachtet werden. In einem geringeren Teil werden myeloproliferative Erkrankungen und Paraproteinämien gefunden.

*Autosomal dominant erbliche hamartöse Polyposen*

In diesem Zusammenhang sind zwei Erkrankungen mit typischen Hautveränderungen zu nennen, einmal das Peutz-Jeghers-Syndrom und zum anderen das Cowden-Syndrom. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom finden sich makulöse Hyperpigmentierungen der Lippen- und Mundschleimhaut bei bis zu 50-80 % der Patienten. Die oftmals diskreten Veränderungen zu Beginn der Erkrankung können mit dem

Hauttyp I und Epheliden sowie multiplen aktinischen melanozytären Pigmentnaevi verwechselt werden. Eindeutig ist stets der Befall der Lippenschleimhaut und der Mundschleimhaut.
Beim Cowden-Syndrom finden sich vor allem verruköse Papeln im Gesicht, die histologisch Trichilemmomen entsprechen. Im weiteren finden sich kopfsteinpflasterartige Papillome an der Gingiva und Mundschleimhaut sowie einzeln stehende und aggregierte keratotische Papeln an Händen und Füßen.

*Paraneoplastische bullöse Dermatosen*

Erst 1990 wurde der paraneoplastische Pemphigus vulgaris als autoimmune mukotane Erkrankung assoziiert mit einer Neoplasie herausgestellt. Die Autoantikörper mit Bindung an Desmosomen zeigen im Immunoblot Banden bei 250 kD, 230 kD, 210 kD und 190 kD. Ein 250 kD-Polypeptid komigriert mit Desmoplakin 1, welches als Protein in allen Desmosomen epithelialer Auskleidungen gefunden wird. Das 230 kD-Antigen komigriert mit dem Antigen des Bullösen Pemphigoids. Diese Form des Pemphigus ist insbesondere behandlungsrefraktär im Bereich der oralen Mucosa und der Lippen sowie Konjunktiven. Gleichzeitig findet sich Blasenbildung an Hand und Fußsohlen mit Imitation eines Erythema multiforme. Möglicherweise ist in der Vergangenheit das Erythema multiforme in Assoziation mit malignen Grunderkrankungen fehlinterpretiert worden und muß heute zum Teil dem paraneoplastischen Pemphigus vulgaris zugeordnet werden. Offensichtlich geht diese bullöse paraneoplastische Dermatose am häufigsten mit malignen Lymphomen einher. Ebenso wurde sie bei einem Thymom und wenig differenzierten neurogenem Sarkom gefunden.

*Paraneoplastische gemischte bullöse Dermatose*

Auch im Zusammenhang mit dieser bullösen Eruption an der Haut wird die Produktion von pathologischen Autoantikörpern gegen Interzellulärsubstanz, vor allem produziert als Paraprotein im Rahmen von malignen B-Zell-Lymphomen, gesehen.

*Vaskulitiden*

Eine Assoziation zwischen Krebs und Vaskulitis ist häufig aber oft nur kasuistisch beschrieben worden. Am häufigsten findet sich eine cutane Vaskulitis im Zusammenhang mit myeloproliferativen Syndromen. Ebenso wurden auch solide Tumoren gefunden. Die kausale Relation ist dabei schwierig zu beweisen, zwei pathogenetische Wege werden diskutiert. Neben zirkulierenden Immunkomplexen im Rahmen von Autoantikörperbildung gegenüber Tumorbestandteilen können auch pathologische Eiweiße gebildet werden, die in die Zirkulation gelangen, oder aber umschrieben Tumorzellen als Komplexe abgeschwemmt und lokalisierte Erscheinungen hervorrufen.

**Referenzen**

1. Bork, K. , Hoede, N. (1983) Hautveränderungen bei malignen Erkrankungen. Internist 24: 321-328

2. Curth, H. O. (1976) Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade, R., Gumport, S.L., Poplin, eds. Cancer of the skin. Philadelphia: W.B. Saunders: 1308-1341

3. Hagedorn, M. (1994) Kutane Neoplasien. In: Onkologie der Haut, Hrsg. J. Petres, J. Kunze und R.P.A. Müller. Grosse-Verlag, Berlin

4. Herzberg, J.J. (1980) Cutane paraneoplastische Syndrome der Haut, 1. Aufl. Straube-Verlag, Erlangen

5. McLean, D.I. , Haynes, H.A. (1999) Cutaneous manifestations of internal malignant diseases. In: Dermatology in General Medicine (eds. Freedberg et al) McGraw-Hill: pp.2106-2120

6. Shelley, W.B. (1974) Cutaneous signs of internal malignant disease. Prim. Care 5: 263-280

7. Sigurgeirsson, B. (1992) Skin disease and malignancy. Acta Derm. Venereol. (Stockh.), Supp. 178

8. Thiers, B. H. (1986) Dermatologic manifestation of internal cancer. CA Cancer J. Clin. 36: 19-25

9. Voigtländer & Maaßen (1995) Dermatologie und Innere Medizin, Hippokrates Verlag Stuttgart

## Referenten

Prof. Dr. med. Astrid Franke
Direktorin der Klinik für Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Prof. Dr. med. H. Gollnick
Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Prof. Dr. med. H. Lehnert
Direktor der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dr. med. H. Lins
Klinik für Neurologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. C.-W. Wallesch

Dr. med. M. Moesenthin
Klinik für Nephrologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. H. Neumann

Dr. med. G. Müller
Klinik für Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktorin: Prof. Dr. med. A. Franke