

Paraneoplastische Syndrome

Definition und Bedeutung

Paraneoplastische Syndrome sind indirekte Effekte, die durch die Produkte eines Tumors statt durch den Tumor selbst oder seine Metastasen verursacht werden.

Die Häufigkeit von paraneoplastischen Syndromen bei Tieren ist nicht bekannt.

Die genauesten Beschreibungen von paraneoplastischen Syndromen existieren für den Hund. Das Erkennen von paraneoplastischen Syndromen ist aus verschiedenen Gründen wichtig:

- Paraneoplastische Syndrome können zu einem frühen Zeitpunkt einer Tumorerkrankung auftreten. Daher kann die Erkennung eines paraneoplastischen Syndroms bei einer frühzeitigen Tumorerkrankung helfen.
- Eine Behandlung der metabolischen Abweichungen, die mit paraneoplastischen Syndromen assoziiert sind kann nötig sein, um eine effektive Tumorthherapie zu gewährleisten.
- Die Ausprägung der paraneoplastisch bedingten Abweichungen ist häufig mit dem Schweregrad der Tumorerkrankung assoziiert. Eine Überwachung dieser Abweichungen kann daher hilfreich sein, um ein Ansprechen des Tumors auf eine Therapie bzw. eine Rezidivierung oder Ausbreitung des Tumorgehens festzustellen.
- Paraneoplastische Syndrome selbst können zu schweren klinischen Symptomen und zu Notfällen führen.

Kachexie

Viele Tiere mit einer Tumorerkrankung zeigen einen starken Gewichtsverlust. Bei der so genannten Krebskachexie kommt es zu einer Abnahme von Muskulatur und Fett, während es bei Hungern vor allem zu einer Abnahme des Fettgewebes kommt.

Die Ätiologie der Krebskachexie ist komplex. Entscheidende Faktoren sind unter anderem Anorexie, eine beeinträchtigte Verdauung, Nährstoffbedarf des Tumorgewebes, Verlust von Nährstoffen durch tumorinduzierte Effusionen oder Exsudate sowie eine Reihe von metabolischen oder endokrinen Fehlfunktionen.

Viele humorale Faktoren, wie z.B. Zytokine oder Hormone, tragen zur Krebskachexie bei. Eine zusätzliche Kalorienzufuhr kann die Krebskachexie nicht rückgängig machen.

Endokrinopathien

Neoplasien, die von endokrinen Geweben ausgehen, produzieren die physiologischen Hormone des Ursprungsgewebes. Da der Organismus nur in einem sehr begrenzten Ausmaß in der Lage ist, diese Hormonproduktion zu regulieren, kommt es zu einer Überproduktion an Hormonen.

In endokrinen Geweben, die verschiedene Zelltypen aufweisen (Pankreas, Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüse), geht tumoröses Wachstum üblicherweise nur von einem Zelltyp aus.

In der Tiermedizin sind einige klinisch signifikante paraneoplastische Endokrinopathien bekannt. Zu den häufigen paraneoplastischen Endokrinopathien gehören:

- **Hyperthyreodismus** durch Tumore der Thyreoidea bei der Katze
- **Morbus Cushing** (*Hyperadrenokortizismus*) durch Hypophysentumore oder Nebennierentumore bei verschiedenen Tierarten
- **Hyperkalzämie** durch Tumore der Parathyreoidea
- **Hyperkalzämie** durch ektopische Produktion von Nebenschilddrüsenhormonen und nebenschilddrüsenassoziierten Proteinen durch Neoplasien.

Bei Hunden tritt eine Hyperkalzämie am häufigsten in Assoziation mit Analbeutelkarzinomen auf.

Bei Katzen kann eine Hyperkalzämie mit Melanomen assoziiert sein.

Bei Pferden kann eine Hyperkalzämie mit Plattenepithelkarzinomen assoziiert sein.

Hyperkalzämie zeigt sich klinisch in Form von Muskelschwäche, Herzarrhythmie, Anorexie, Vomitus und Nierenversagen mit Polyurie und Polydypsie.

- **Hypoglykämie**, vor allem durch Insulinome und selten durch andere Neoplasien, wie z.B. durch Lebertumore. Hypoglykämie zeigt sich klinisch vor allem durch neurologische Symptome, da das Nervensystem eine deutliche Glukoseabhängigkeit zeigt.
- **Hypergastrinämie** und **Hyperhistaminose** durch Mastzelltumore, vor allem durch eine systemmische Mastozytose (kutane Mastzelltumore führen nur selten zu systemmischen Symptomen).

Eine Hypergastrinämie kann zu gastroduodenalen Ulzerationen, Abdominalschmerzen, Vomitus und Gewichtsverlust führen. Hypergastrinämie ist auch als Zollinger-Ellison Syndrom bekannt.

Skeletale Syndrome

Bei den skeletalen Syndromen spielen in der Tiermedizin vor allem hypertrophe Osteopathie und Myelofibrose eine Rolle.

- **Hypertrophe Osteopathie** kommt bei Hunden und Katzen vor. Klinisch zeigt sich die hypertrophe Osteopathie durch Lahmheit. Röntgenologisch finden sich umfangreiche, periostale Knochenzubildungen. Die hypertrophe Osteopathie kann mit einer Reihe von Tumoren assoziiert sein, kommt jedoch vor allem im Zusammenhang mit neoplastischen und nichtneoplastischen, raumfordernden Prozessen im Thorax vor. Ätiologisch wird eine Abweichung in der Wachstumshormonproduktion vermutet, ist aber nicht sicher nachgewiesen.
- **Myelofibrose** ist durch ein vermehrtes Wachstum von Fibroblasten im Knochenmark gekennzeichnet. Sie kann mit einer myeloproliferativen Erkrankung oder mit Tumoren in anderen Lokalisationen assoziiert sein. Die Pathogenese der Myelofibrose ist unklar.

Vaskuläre und hämatologische Syndrome

Neoplasien von nichthämatopoetischen Geweben können zu einer Vielzahl von vaskulären und hämatologischen Syndromen, wie z.B. Eosinophilie oder neutrophile Leukozytose, führen. Die Ursache dieser Syndrome ist bislang unklar, aber wahrscheinlich spielen zirkulierende Zytokine eine Rolle.

- **Anämie** wird häufig bei Tieren mit neoplastischen Erkrankungen beobachtet. Die Gründe für eine Anämie sind vielfältig und beinhalten unter anderem chronische Erkrankungen, Knochenmarksinvasion durch Tumore, Blutverlust und Hämolyse.
- **Polyzytämie** wird gelegentlich beobachtet und ist mit einer ektopischen Produktion von Erythropoetin, vor allem bei Karzinomen der Niere, assoziiert.
- **Leukozytose** wird vor allem bei Hunden mit Karzinomen der Lunge oder der Niere beobachtet.
- **Hypergammaglobulinämie** tritt vor allem bei Hunden und Katzen mit multiplem Myelom, primärer Makroglobulinämie und lymphoproliferativen Erkrankungen auf.

• **Thrombozytopenie** wird von ca. einem Drittel der Hunde mit Tumorerkrankungen gezeigt. Die Pathogenese dieses paraneoplastischen Syndroms ist mannigfaltig.

Insbesondere Hämangiosarkome, Lymphome und Melanome können zu einer Thrombozytopenie führen. Eine Thrombozytopenie ist häufig mit einer Neutropenie und Anämie vergesellschaftet.

- **Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)** kann sekundär bei jedem großen Tumor und insbesondere in Assoziation mit hämatopoetischen Tumoren oder Hämangiosarkomen auftreten.
- **Anämie** und **DIC** werden bei Hunden oft in Assoziation mit Hämangiosarkomen beobachtet.
- **Hyperviskositätssyndrom** kann das Ergebnis einer ausgeprägten Produktion von Immunglobulinen sein, z.B. als Folge eines multiplen Myeloms. Das Hyperviskositätssyndrom führt zu einer Störung der neurologischen Funktionen, Herzversagen oder Störung der Blutgerinnung.

Neurologische Syndrome

Paraneoplastische, neurologische Syndrome sind bei Tieren für gewöhnlich mit Hyperkalzämie, Hypoglykämie oder dem Hyperviskositäts-Syndrom assoziiert. Die neurologischen Störungen finden oft in Krämpfen Ausdruck.

Primäre Erkrankungen des peripheren Nervensystems wurden ebenfalls beschrieben.

- **Myasthenia gravis** kann gelegentlich in Assoziation mit mediastinalen Tumoren, wie z.B. Thymomen, auftreten. Der Pathomechanismus der Myasthenia gravis ist eine Störung der Reizweiterleitung an den neuromuskulären Endplatten.
- **Periphere Neuropathie** kann histologisch in zahlreichen Hunden mit Neoplasien gesehen werden. Klinische Symptome sind jedoch selten.
- **Polyneuropathie** tritt selten bei Hunden mit Insulinomen auf.
In der Humanmedizin sind viele neurologische Symptome immunvermittelt. Dies wird auch bei Tieren vermutet.

Kutane Syndrome

Es existieren nur wenige Beschreibungen von kutanen Manifestationen bei Hunden und Katzen.

Unspezifische Symptome wie Rötung, Alopezie, Amyloidose, Pruritus, exfoliative Dermatitis, Vaskulitis, Dermatomyositis oder nekrolytische

Dermatitiden sind mit einer Reihe von Tumoren assoziiert.

Im Folgenden sind die wichtigsten, kutanen paraneoplastischen Syndrome aufgeführt:

- **Feline paraneoplastische Alopezie** zeigt sich als symmetrische, bilaterale Alopezie. Der symmetrische Haarverlust schreitet vom Bauch zum Kopf und den medialen Extremitäten fort. Häufig zeigen betroffene Tiere systemmische Krankheitssymptome. Diese Dermatose wurde in Assoziation mit Pankreaskarzinomen und Gallengangskarzinomen beschrieben.
- **Feline thymomassoziierte, exfoliative Dermatitis** wurde in sechs Fällen von Katzen mit Thymomen beschrieben. Die Läsion ist durch ein diffuses Erythem der Haut mit Exfoliation und Schuppung charakterisiert. Die Läsionen beginnen am Kopf und den Ohrspitzen und breiten sich dann generalisiert aus. Der Pathomechanismus ist unklar.
- **Noduläre Dermatofibrose** ist ein paraneoplastisches Syndrom, das vor allem bei Schäferhunden beschrieben wurde. Es wird vermutet, dass die Erkrankung in einem autosomal dominanten Muster vererbt wird. Die Läsionen bestehen aus multiplen, kollagenen Hautknoten. Die noduläre Dermatofibrose ist mit Zystadenomen oder zystischen Adenokarzinomen der Niere assoziiert. Der Mechanismus der Beziehung zwischen nodulärer Dermatofibrose und zystischen Tumoren der Niere ist unklar.
- **Femininisierungssyndrome durch Hodentumore** werden bei 24 – 57% der Hunde mit Sertolizelltumoren beschrieben. Gelegentlich treten die Syndrome auch in Assoziation mit Leydigzelltumoren oder Seminomen auf. Das Femininisierungssyndrom ist gekennzeichnet durch Gynäkomastie, Attraktivität für andere Rüden, pendelndes Präputium, Penisatrophie, Plattenepithel-metaplasie der Prostata oder Myelosuppression in Kombination mit Hautveränderungen. Die wichtigsten Hautveränderungen sind bilateral symmetrische Alopezie und Verdünnung der Epidermis. Zudem können Änderungen der Fellfarbe, Melanose und präputiale Dermatose auftreten.
- **Oberflächliche nekrotische Dermatitis** ist eine nekrotisierende Hauterkrankung bei Hunden, die mit inneren Erkrankungen assoziiert ist. Die oberflächliche, nekrotische Dermatitis tritt für gewöhnlich in Assoziation mit einer Hepatopathie auf, was zu dem Namen „hepatokutanes Syndrom“ geführt hat. Weiter kann die oberflächliche nekrolyti-

sche Dermatitis auch in Assoziation mit glukagonsezernierenden Tumoren auftreten. Die wichtigsten, dermatologischen Symptome sind Erosionen und Ulzerationen, Alopezie, Exudation, Krusten und Hyperkeratose und Rissigkeit der Pfotenballen.

- **Paraneoplastischer Pemphigus** wurde bislang nur einem Hund mit einem mediastinalen Lymphom beschrieben. Der Hund zeigte erosive und ulzerative Läsionen und kutane, vesikobullöse Läsionen am Kopf, den Extremitäten und dem Rumpf. Der paraneoplastische Pemphigus stellt eine sehr seltene Erkrankung in der Tiermedizin dar.
- **Atrophische Dermatitis (Morbus cushing)** kann bei Tieren mit Hypophysentumoren oder Nebennierenrindentumoren auftreten. Betroffene Tiere zeigen eine Alopezie, dünn erscheinende Haut und oft Hyperpigmentierung.

Literatur:

1. McGavin and Zachary: *Pathologic basis of veterinary disease*, 2007, 4. Auflage, Mosby Elsevier
2. Kessler: *Kleintieronkologie*, 2005, 2. Auflage, Parey
3. Turek: *Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature*, *Vet. Dermatol.* 2003, Dec;14(6):279-96

	Symptom	Assoziierte Tumoren
Systemmisch	Anorexie / Kachexie	Zahlreiche maligne Tumore
	Fieber	Zahlreiche maligne Tumore
Endokrin	Hyperkalzämie	- Malignes Lymphom - Multiples Myelom - Analbeutelkarzinom - Tumore mit Knochenmetastasen - Tumore der Parathyreoidea - Andere Karzinome
	Hypoglykämie	- Insulinom - Lebertumore - Malignes Lymphom - Leukämie
	Hypergastrinämie	- Gastrinom - Mastzelltumor
	Morbus Cushing	- Hypophysentumore - Nebennierenrindentumore
	Thyreotoxikose	
	Hyperhistaminose	
	Hypercatecholaminämie	
	Hyperöstrogenismus	
Skeletal	Hypertrophe Osteoarthropathie (Akropachie)	- Lungentumore (primär oder Metastasen) - Raumfordernde Prozesse im Thorax
	Myelofibrose	
Vaskulär / Hematopoetisch	Leukozytose	- Zahlreiche Tumore
	Thrombozytopenie	- Zahlreiche Tumore
	Erythrozytose	- Nierentumore (primär oder Metastasen)
	Anämie	- Zahlreiche Tumore
	Monoklonale Gammopathien	- Multiples Myelom - Malignes Lymphom - Lymphatische Leukämie
	Disseminierte intravasale Gerinnung	- Zahlreiche Tumore, besonders hämatopoetische Tumore oder Hämangiosarkom
	Leukopenie	
	Thrombozytose	
Neurologisch	Polyneuropathie	- Insulinom
	Myasthenia gravis	- Thymom
	Periphere Neuropathie	
Kutan	Feline paraneoplastische Alopezie	- Pankreaskarzinom oder allengangskarzinom
	Feline exfoliative Dermatitis	- Thymom
	Noduläre Dermatofibrose	- Zystische Nierentumore
	Feminisierung	- Hodentumore
	Oberflächliche nekrolytische Dermatitis	- Hepatopathie - Glucagon-sezernierende Tumore
	Paraneoplastischer Pemphigus	- Mediastinales Lymphom
	Atrophische Dermatitis (Morbus Cushing)	- Hypophysentumore - Nebennierenrindentumore