CO₂-induzierte Beatmungspflichtigkeit aufgrund einer SOX1-Antikörper-positiven subakuten axonal-betonten sensomotorische Polyneuropathie

Warum dieser Fall?

Der Fall beschreibt die seltene Ursache einer schweren hyperkapnischen Störung durch eine subakute axonale Polyneuropathie, die zur Beatmungspflichtigkeit führt. Der Verdacht auf ein atypisches Guillain-Barré-Strohl-Syndrom wird nicht bestätigt, die Symptome sind trotz Therapie progredient. Im Rahmen einer umfangreichen Diagnostik wurden SOX-1-Antikörper nachgewiesen. Trotz Vorliegen dieses Paraneoplasie markers kann kein Tumor nachgewiesen werden.

Einleitung

Erworbene hyperkapnische Störungen, die mit einer Beatmungspflichtigkeit einhergehen, haben in der Regel primär pulmonale Ursachen. Differenzialdiagnostisch muss aber auch an Störungen der nervalen Innervation oder des neuromuskulären Übergangs der Atemmuskulatur gedacht werden.

In dem folgenden Bericht soll der seltene Fall einer SOX-1-Antikörper-assoziierten sensomotorischen axonalen Polyneuropathie als Ursache einer Beatmungspflichtigkeit vorgestellt und diskutiert werden.

Fallbericht

Wir berichten über eine 74-jährige Patientin mit subakut aufgetretenem allgemeinem Schwächegefühl, gedrückter Stimmung und ausgeprägter Antriebsarmut, die unter der Annahme einer schweren Depression initial in einem psychiatrischen Fachkrankenhaus aufgenommen wurde. Dort verschlechterte sich die Patientin klinisch sukzessiv, trübte ein und wurde schließlich bei Nachweis einer Hyperkapnie (CO₂ von 110 mmHg) auf unsere Intensivstation verlegt. Klinisch bestanden bei der Patientin neben einer ausgeprägten Hypoventilation und Tachypnoe eine schlaffe beinbetonte Tetraparese sowie distalbetonte Hypästhesien an Armen und Beinen.

Aufgrund der respiratorischen Insuffizienz erfolgte eine endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung. Als ursächlich für die klinische Symptomatik konnte in der elektrophysiologischen Untersuchung eine schwere axonal-betonte sensomotorische Polyneuropathie (Abb. 1) diagnostiziert werden, wobei sich auch eine floride Denervierung in der Zwerchfellmuskulatur sowie in der N. facialis-innervierten Muskulatur fand. Unter dem Verdacht einer immunvermittelten Genese (subakutes axonal betontes Guillain-Barré-Strohl-Syndrom [GBSS – axonale Verlaufsform]) leiteten wir eine 5-tägige Immunglobulintherapie ein. Mehrfache Liquoruntersuchungen ergaben jedoch keine zytoalbuminäre Dissoziation. Bei vorbekanntem, vor 5 Jahren

kurativ behandeltem Adenokarzinom der Lunge erfolgte eine weitere Diagnostik auf Paraneoplasie-Marker, die den Nachweis von SOX-1-Antikörpern erbrachte. Ein Tumorstaging ergab keinen wegweisenden Befund. Eine in der Glukose-PET-CT festgestellte Mehranreicherung im Bereich der Thorakotomienarbe nach Pneumektomie linksseitig wurde zunächst als mögliches Indiz für ein Lokalrezidiv des Adenokarzinoms der Lunge gewertet, eine Biopsie ergab jedoch keinen Anhalt für ein Rezidiv.

Zusammenfassend ordneten wir die beschriebene axonale Polyneuropathie mit Nachweis von SOX-1-Antikörpern als immunvermittelten Prozess ein. Hierfür sprachen auch die Ergebnisse einer Nerven- und Muskelbiopsie, die den Befund

Abb. 1 Dargestellt ist die motorische Neurografie des N. medianus links. Die distale Stimulation zeigt bei noch normaler DML (Normwert <4,2 ms) nur noch ein geringes MAP (Normwert >8 mV). Nach proximaler Stimulation in der Ellenbeuge kommt das MAP nahezu in identischer Konfiguration zur Darstellung, was den axonalen Charakter der Schädigung unterstreicht. Bei einem vorwiegend demyelinisierenden Prozess würde man eine weitere Chronodispersion des MAP nach proximaler Stimulation sowie eine deutliche Reduktion der NLG erwarten. Die F-Wellen waren nicht mehr evozierbar (nicht dargestellt).

einer entzündlich bedingten Neuropathie vom Multiplextyp ergaben. Die Frage, ob die entzündliche Polyneuropathie als paraneoplastischer Prozess zu werten war, konnte mittels der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht abschließend geklärt werden.

Während der stationären Behandlung kam es zu keiner relevanten Besserung der Symptomatik, sodass die im Verlauf tracheotomierte Patientin weiterhin maschinell beatmet werden musste. Daher erfolgte eine weitere Therapie mittels Plasmapherese mit anschließender Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung. Nach 2 Monaten wurde die Patientin erneut in unserer Klinik zur Therapieevaluation aufgenommen. Klinisch hatte sich die Patientin weiter verschlechtert, es zeigten sich eine deutlichen Progredienz der schlaffen Tetraparese sowie eine weiterhin bestehende Beatmungspflichtigkeit. Die Elektroneuro- und myografie bestätigte die klinische Verschlechterung mit nun allseits aufgehobenen SNAP und MAP sowie ubiquitärer flori der Denervierung ohne Hinweis auf Reinnervation. Da unter den bisherigen immunsuppressiven Therapieversuchen keine klinische Stabilisierung erzielt werden konnte, wurde eine intravenöse Stoßtherapie mit Cyclophosphamid im Abstand von ca. 3 Wochen initiiert. Die Patientin wurde in einer außerklinischen Intensivereinrichtung untergebracht. Es wurden halbjährliche Kontrollen des Tumorstaging empfohlen.

Diskussion

Der vorliegende Fall beschreibt eine schwere, mit Beatmungspflichtigkeit einhergehende subakute progrediente axonale Polyneuropathie. Bei den erworbenen Störungen der nervalen Innervation und des neuromuskulären Übergangs gibt es wenige Formen, die eine intensivmedizinische Therapie erforderlich machen können.

Den akuten Polyneuropathien, die aufgrund der raschen Progredienz zu einer Beatmungspflichtigkeit führen können, liegt zumeist ein Guillain-Barré-Strohl-Syndrom zugrunde. Selten kommen Neuropathien durch Erreger (HIV, Diphtherie), Metabolite (akute Porphyrie) oder toxische Noxen (Lösungsmittel, Blei) infrage. Im Rahmen schwerer septischer Krankheitsbilder kann eine Critical-illness-Polyneuropathie ebenfalls Auslöser einer vorwiegend axonalen PNP sein. Bei den neu-

Tab. 1 Paraneoplastische Neuropathien (modifiziert nach [5]).

neurologisches Syndrom	Antikörper	häufige assoziierte Tumore
subakute sensorische Neuropathie	intrazelluläre Antigene: Hu, Amphiphysin, CV2/CRMP5, Ma/Ta	SCLC, Thymom, Lymphom, Keimzelltumor, Mammakarzinom
sensomotorische Neuropathie	intrazelluläre Antigene: Hu, SOX-1, CV2/CRMP5, Ma/Ta, Amphiphysin	SCLC, Thymom, Lymphom
autonome Neuropathie	intrazelluläre Antigene: Hu, Peripherin Oberflächenantigene: ganglionäre AchR	SCLC, Thymom, Lymphom, Blasen-, Mamma-, Prostata- und Rektumkarzinom

romuskulären Erkrankungen steht im intensivmedizinischen Bereich die Myasthenia gravis pseudoparalytika im Vordergrund. Seltene infektiöse Ursachen sind der Botulismus und der Tetanus.

Polyneuropathien in Assoziation mit SOX-1-Antikörpern sind bekannt, jedoch ist dabei bisher kein Zusammenhang mit einer intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen respiratorischen Insuffizienz beschrieben worden.

SOX-1-Antikörper wurden erstmals 2005 bei Patienten mit paraneoplastischen Polyneuropathien und kleinzelligem Lungenkarzinom beschrieben. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch. Hierbei kann eine Reaktion der SOX-1-Antikörper mit den Kernen der in der Purkinje-Zellschicht des Kleinhirns liegenden Bergmann'schen Gliazellen nachgewiesen werden. Aufgrund dieses charakteristischen Reaktionsmusters werden sie als Anti-Glia-Nukleus-Antikörper (AGNA) benannt [1].

SOX-1-Antikörper gehören zu den paraneoplastischen Antikörpern, die nicht mit einem bestimmten klinischen Syndrom assoziiert sind, sondern einem bestimmten Tumor, in diesem Fall dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, zugeordnet werden können [2]. 22–32% der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne begleitendes paraneoplastisches Syndrom haben einen positiven SOX-1-Antikörpernachweis. Eine hohe diagnostische Relevanz besteht bei den paraneoplastischen Formen des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS), wo der serologische Nachweis von SOX-1-Antikörpern in ca. 67% der Fälle gelingt. Da bei idiopathischen Formen SOX-1-Antikörper in der Regel fehlen, können sie somit als diagnostischer Marker zur Identifizierung einer Paraneoplasie herangezogen werden. Die neurologischen Symptome beim LEMS sind zwar antikörpervermittelt, jedoch durch eine Autoantikörper-vermittelte Immunreaktion gegen die $\alpha 1a$ -Un-

tereinheit präsynaptischer, spannungsabhängiger P/Q-Typ-Kalziumkanäle. Den SOX-1-Antikörpern selber wird keine pathophysiologische Bedeutung beigemessen [3, 4].

Bei den paraneoplastischen Neuropathien sind Assoziationen mit mehreren Antikörpern (Tab. 1) beschrieben, u. a. mit SOX-1-Antikörpern.

Die Patienten mit positivem SOX-1-Antikörper-Nachweis haben meist eine vorwiegend sensible Polyneuropathie, wobei sowohl axonale als auch axonal-demyelinisierende Formen beschrieben wurden. Neben dem Vorkommen bei paraneoplastischen Erkrankungen sind SOX-1-Antikörper bei Neuropathien unklarer Genese beschrieben, bei denen ein immunvermittelter Prozess diskutiert wird [6].

Im vorliegenden Fall konnte bisher kein Tumorrezidiv in den Staging-Untersuchungen nachgewiesen werden, sodass eine paraneoplastische Genese der Polyneuropathie bislang nicht gesichert werden konnte. Sollte auch in Zukunft kein Tumor nachzuweisen sein, muss differenzialdiagnostisch – wie in einigen Fällen beschrieben – ein primär immunvermittelter Prozess vermutet werden [6].

Weiterhin ist nicht bekannt, welche pathogenetische Relevanz der nachgewiesene SOX-1-Antikörper bei der Erkrankung besitzt. Im Zusammenhang mit paraneoplastischen Syndromen bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist eine pathogenetische Rolle der Antikörper unwahrscheinlich, da auch bei einem erheblichen Teil der Patienten ohne Nachweis eines paraneoplastischen Syndroms SOX-1-Antikörper vorhanden sind.

Insgesamt sind ein Großteil der paraneoplastischen Antikörper (z. B. Anti-Hu oder Anti-Yo) gegen intrazelluläre Antigene gerichtet und somit wahrscheinlich nur ein Epiphänomen, welches die Diagnose ermöglicht. Ob diese Antikörper in vivo überhaupt in eine lebende Zelle eindringen können, um dort eine Wirkung zu er-

zielen, ist umstritten und eher unwahrscheinlich. Es wird vermutet, dass der eigentliche Schädigungsprozess T-Zell-vermittelt ist [7, 8].

Bezogen auf den vorliegenden Fall ist aufgrund des fehlenden Ansprechens auf die Immunglobulintherapie sowie auf die Plasmapherese davon auszugehen, dass das Vorliegen der SOX-1-Antikörper ebenfalls nur als Epiphänomen anzusehen ist und die Elimination der Antikörper folgerichtig auch zu keiner klinischen Verbesserung führen konnte. Für die klinische Symptomatik sind demnach wahrscheinlich Prozesse verantwortlich, die nicht durch Antikörper unmittelbar vermittelt werden.

Einen weiteren wichtigen Aspekt des vorliegenden Falles stellt die Tatsache dar, dass die initiale Symptomatik in Form von gedrückter Stimmung und Antriebsarmut einer Erkrankung aus dem psychiatrischen Formenkreis zugeordnet wurde. Der Krankheitsverlauf verdeutlicht, dass beim Vorliegen solcher Symptome differenzialdiagnostisch immer auch an das Vorliegen einer neurologischen Störung gedacht werden sollte.

Zusammenfassung

Eine Patientin wird mit schwerer Antriebsarmut und gedrückter Stimmung zunächst unter der Annahme einer schweren Depression behandelt. Im Verlauf manifestiert sich eine respiratorische Insuffizienz mit CO₂-Retention. Auch fallen bei der Patientin eine schlaffe beinbetonte Tetraparese sowie distale Hypästhesien an den Extremitäten auf. Der elektrophysiologische Befund zeigt eine schwere axonale Polyneuropathie mit florider Denervierung in der Zwerchfellmuskulatur. Unter dem Verdacht eines subakuten axonal betonten Guillain-Barré-Strohl-Syndroms erfolgen immunsuppressive Maßnahmen mittels Immunglobulintherapie und Plasmapherese. Trotz Therapie kommt es zu einer Progredienz der Symptomatik. Die umfangreiche Diagnostik erbringt den Nachweis von SOX-1-Antikörpern. SOX-1-Antikörper sind Paraneoplasie marker, die nach bisherigem Wissensstand mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert sind. Die Tumorstaging erbringt allerdings keinen Tumornachweis. Eine Reevaluation ist geplant.

Was lernt man daraus?

Zusammenfassend gibt es nur wenige subakute-akute Polyneuropathien, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führen können. Zumeist ist von einem Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBSS) auszugehen. In dem vorliegenden Fall konnte jedoch letztlich die Diagnose einer SOX-1-AK-assoziierten sensomotorischen axonalen Polyneuropathie gesichert werden, sodass bei atypischen Verläufen eines GBSS oder einem fehlendem Ansprechen der etablierten Therapieverfahren eine erweiterte Diagnostik erfolgen sollte, die auch seltenere Krankheitsentitäten wie z.B. die paraneoplastisch vermittelten Polyneuropathien einschließt.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P et al. Anti-glial nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005; 165: 166–171
- 2 Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19–e3; Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x
- 3 Sabater L, Titulaer M, Saiz A et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924–928
- 4 Titulaer MJ, Klooster R, Potman M et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4260–4267
- 5 Leypoldt F, Wandinger KP, Voltz R. Neues bei paraneoplastischen Syndromen in der Neurologie. *Akt Neurol* 2012; 39: 60–73
- 6 Tschernatsch M, Singh P, Gross O et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 177–180
- 7 Verschuuren J, Dalmau J, Hoard R et al. Paraneoplastic anti-Hu serum: studies on human tumor cell lines. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 202–210
- 8 Vincent A, Honnorat J, Antoine JC et al. Autoimmunity in paraneoplastic neurological disorders. Conference report. *J Neuroimmunol* 1998; 84: 105–109

Hypercapnia-Induced Artificial Respiration Following a Subacute Axonal Sensorimotor Polyneuropathy Staining Positive for SOX-1

Autoren

O. Matz, J. Litmathe, J. Schiefer, M. Lehmann, J. B. Schulz, M. Dafotakis

Institut

Neurologische Klinik, Universitätsklinik, RWTH Aachen, Aachen

Korrespondenzadresse

PD Dr. Manuel Dafotakis

Neurologische Klinik
Universitätsklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
mdafotakis@ukaachen.de

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552693>
Online-Publikation: 30.7.2015
Klin Neurophysiol 2015; 46: 158–160
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 1434-0275

Möchten Sie von einem besonderen Fall aus Ihrer Klinik berichten?

Autorenhinweise finden Sie unter:
<http://www.thieme.de/de/klinische-neurophysiologie/autoren-1869.htm>

Schicken Sie Ihre Beiträge an: k.wessel@klinikum-braunschweig.de.