

Für Ärzte

Neurologischen Komplikationen sind meist multifaktoriell und können die Lebensqualität massiv einschränken. Therapieassoziierte Neurotoxizität, (auch atypische) Infektionen und Rezidiv der Grunderkrankung müssen immer als Differentialdiagnosen bedacht werden. Auch wenn mehrere Ursachen gefunden werden, sollten behandelbare und vermeidbare Ursachen klar herausgearbeitet werden. Spezifische Therapieempfehlungen einer GvHD des Nervensystems gibt es nicht, so dass Patienten analog der entsprechenden Autoimmunerkrankungen oder der GvHD behandelt werden. Neben der spezifischen Therapie profitieren alle Patienten mit neurologischen Einschränkungen von Physiotherapie, ev. auch Ergo- oder Logopädie sowie medikamentöser Therapie.

Peripheres Nervensystem (PNS)

Muskelkrämpfe

- sind bei GvHD sehr häufig; kann direkte Folge der GvHD- als auch mit der GvHD-Therapie assoziiert sein. Auch bei Kindern werden Muskelkrämpfe relativ häufig beobachtet. Allgemeine Katabolie verstärkt die Symptomatik.
- müssen explizit erfragt werden: welche Muskeln? wie oft? wann? aus Ruhe (v.a. nachts)? bei Aktivität? Dauer? Schmerzintensität (visuelle Analogskala)? welche Therapien wurden bisher versucht und wie war der Erfolg?
- Beginnende demyelinisierende Neuropathie oder Myositis können zugrunde liegen.
- Diagnostik: Elektrolyte, insb. Magnesium-Spiegel, Neurographie und Myographie zum Ausschluss einer Myositis (DD: Toxizität durch Calcineurin-Inhibitoren)
- Therapie: ggf. ursächliche Behandlung, Wechsel der immunsuppressiven Therapie in Betracht ziehen; Prophylaxe: Dehnungsübungen (bei Kindern sehr wichtig!), Magnesium (z.B. 1-3x5 mmol/d; bei Kindern meist ohne Effekt), Chinin (z.B. 1-2 Tbl. Limptar N® (cave kardiale Kontraindikationen)), Antiepileptika (Carbamazepin (cave Interaktionen), Gabapentin, Pregabalin), Baclofen, Tolperison...

Immunneuropathien

- sind GvHD-assoziierte Erkrankungen, Häufigkeit 1-2 %, Beginn typischerweise bei Reduktion der Immunsuppression
- Ähnlichkeiten mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS) bzw. Chronisch-Inflammatorisch Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) bei Immunkompetenten, erfüllen bei GvHD die Diagnosekriterien meist nicht.
- Prognose meist gut
- GBS: innerhalb 2-4 Wochen progrediente, symmetrisch aufsteigende Paresen und sensible Ausfälle, 25% Ateminsuffizienz, Areflexie, autonome Beteiligung häufig (cave: Letalität durch Herz-Kreislauf-Störungen), Hirnnervenbeteiligung möglich, Infekt-assoziiert (CMV, Campylobacter und andere); bei Kindern sind (Bauch-) Schmerzen ein häufiges Erstsymptom.
- CIDP: progrediente oder schubartige Paresen distal und proximal, geringe sensible Beteiligung, Areflexie, gelegentlich Ateminsuffizienz oder autonome Beteiligung; kann sowohl cGVHD- als auch Therapie-assoziiert sein (z.B. 2-10 Wochen nach Tacrolimus-Beginn).
- typische Befunde: Neurophysiologie: demyelinisierende Polyneuropathie. Liquor: zytoalbuminäre Dissoziation. LWS-MRT: u.U. Verdickung und KM-Aufnahme der Kaudafasern. Suralisbiopsie meist nicht notwendig, nur bei V.a. Vasculitis oder Amyloidose.
- Differenzialdiagnosen: Diabetes mellitus, toxisch (bei Absetzen des Auslösers Besserung oder keine Verschlechterung), Rezidiv der Grunderkrankung (Meningeosis neoplastica, lokale Kompression, meist Schmerz), selten Erreger, Kompression mehrerer Nerven im Rahmen von Fasciitis, bei Kindern mit nicht-maligner Grunderkrankung eine Symptomatik im Rahmen der Grunderkrankung bedenken (z.B. Noonan-Syndrom).
- Therapie: Immunglobuline (2g/kg über 4-5 Tage, bei GBS meist ausreichend), Plasmapherese; bei CIDP ggf. zusätzlich Immunsuppression (Steroide, Cyclosporine, Mycophenolat Mofetil, Methotrexate, Cyclophosphamid)

Myositis

- GvHD-Äquivalent, Häufigkeit 2-3 % (nach unserer Erfahrung bei Erwachsenen sehr selten, bei Kindern häufiger), Auftreten ca. 3-9 Monate nach allogener Stammzelltransplantation, bei Kindern eher später, öfter nach Absetzen Immunsuppression.
- proximal betonte, schmerzhafte Paresen, meist Polymyositis, selten mit Myokarditis oder Dermatomyositis
- typische Befunde: bei Erwachsenen Serum-CK: 5- bis 50-fach erhöht (korreliert mit klinischem Verlauf); bei Kindern 20% CK falsch negativ, daher CK-Untertypen, LDH, Transaminasen und Aldolase. EMG: myopathisches Muster, Spontanaktivität. Biopsie bei Erwachsenen oft entbehrlich, im Zweifelsfall wegweisend; ggf. zur Planung: MRT, bei Kindern auch geeignet zur Verlaufsbeurteilung.
- Differenzialdiagnosen: medikamentös (z.B. Steroide: schmerzlos, Serum-CK normal, keine Spontanaktivität in EMG), metabolisch (v.a. Hyperthyreose), Fasciitis, Perimyositis
- Therapie wie GvHD (bei Kindern frühzeitig MTX), Kinder: repetitiver Physiostatus mit Gelenkbeweglichkeit; unbedingt Zurückhaltung bei chirurgischer Intervention an Gelenken

Myasthenia gravis

- Häufigkeit < 1 % (in der Regel im Rahmen einer GvHD; bei Kindern häufiger, bei Erwachsenen Rarität), 22-60 Monate nach allogener Stammzelltransplantation, Beginn oft nach Reduktion oder Ende der Immunsuppressiva, verursacht durch Autoantikörper gegen motorische Endplatte (z.B. Acetylcholin-Rezeptoren; cave: bei Patienten

nach allo-HSCT auch ohne Myasthenie nachweisbar), juvenile Myasthenia gravis: präpubertär öfter Asiaten als Kaukasier, oft nur Augen und Spontanremission (auch bei GVHD?)

- belastungsabhängige, proximal betonte, schmerzlose Schwäche der Willkürmuskulatur (z.B. Ptosis, Doppelbilder, Dysarthrie, Dysphagia, Ateminsuffizienz), im Unterschied zu Myasthenie in Normalbevölkerung kein Thyromom
- Therapie: Cholinesterase-Inhibitoren, Steroide, Immunsuppressiva; in Krise: Immunglobuline (1-2g/Kg über 2-5 Tage), Plasmapherese, bei Kinder: Immunglobuline als Second line oft ausreichend

Zentrales Nervensystem (ZNS)

- ZNS-Beteiligung im Rahmen einer GvHD wesentlich seltener als PNS-Beteiligung: Einzelfälle mit Vaskulitis, demyelinisierende Erkrankungen und Encephalitis. Differentialdiagnostisch müssen therapieassoziierte Toxizität oder Infektionen ausgeschlossen werden, da wesentlich häufiger.

Literatur:

Cocito, Romagnolo et al. CIDP-like neuropathies in graft versus host disease. *JPeripherNervSyst* 2015;20(1):1-6.

Finnis, Jayawant. Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective. *AutoimmDis* 2011; Article ID 404101.

Grauer, Wolff et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain* 2010;133(10):2852-65.

Jacobsohn. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *BrJHaematol* 2010;150(3):278-92.

Patienten

Lähmungen, Ungeschicklichkeit der Arme und Beine und Gefühlsstörungen als typische Folge einer neurologischen Komplikation sind teilweise sehr beeinträchtigend. Ursächlich liegt meistens bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation eine Nebenwirkung der Therapie oder eine Infektion vor. Oft finden sich mehrere Ursachen für eine neurologische Komplikation und dies kann zu mehreren Therapieansätzen führen. Auf jeden Fall erfolgt eine Beschwerden-orientierte Behandlung (Krankengymnastik, Ergotherapie, Medikamente u.a.).

Peripheres Nervensystem (PNS)

Muskelkrämpfe

- können bei GvHD Patienten relativ häufig sein.
- Berichten Sie Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt aktiv von Krämpfen. Wichtig ist: welche Muskeln? wie oft? wann? aus Ruhe (v.a. nachts)? bei Aktivität? Dauer? Schmerzstärke? welche Therapien wurden versucht und wie war der Erfolg?
- Können durch Magnesiummangel, Nerven- oder Muskelerkrankungen verursacht sein
- Notwendige Diagnostik: Kontrolle der Elektrolyte (besonders Magnesium-Spiegel), elektrische Untersuchung peripherer Nerven und Muskeln
- In ca. 2/3 „einfache“ Behandlung: Dehnungsübungen + Magnesium (z.B. 1-3x MagnesiumVerla®); 1/3 „schwierig“: Ansprechen unterschiedlich auf Chinin (z.B. Limptar N®), Antiepileptika (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin) und andere

Entzündliche Nervenerkrankungen (Autoimmunneuropathien)

- GvHD-assoziierte Erkrankungen, Häufigkeit 1-2 %, Beginn typischerweise bei Reduktion der immunsupprimierenden Therapie
- Guillain-Barré-Syndrom (GBS): innerhalb 2-4 Wochen symmetrisch fortschreitend aufsteigende Lähmungen und Gefühlstörungen, in 25 % Beatmung nötig, lebensbedrohlich wegen Herz-Kreislauf-Störungen, kann bestimmten Infekten folgen.
- Chronisch-Inflammatorisch Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP): fortschreitende oder schubartige Lähmungen, wenig Gefühlstörungen, selten Beatmung nötig, selten Herz-Kreislauf-Störungen
- notwendige Diagnostik: elektrische Untersuchung peripherer Nerven, Nervenwasserpunktion, gegebenenfalls MRT der LWS, Nerven-Biopsie nur sehr selten nötig
- Differenzialdiagnosen: Diabetes mellitus, toxisch (v.a. Medikamente), Rezidiv der Grunderkrankung, selten Infektionen
- Behandlung: Immunglobuline, Blutwäsche (Plasmapherese), bei CIDP auch Immunsuppression

Entzündliche Muskelerkrankungen (Myositis)

- kann Symptom der GvHD sein; Häufigkeit 2-3 % (nach unserer Erfahrung deutlich seltener), Auftreten ca. 3-9 Monate nach allogener Stammzelltransplantation.
- schmerzhafte Schwäche und Lähmungen der Körperstamm-nahen Muskelgruppen
- Diagnostik: Blutuntersuchungen, elektrische Untersuchung von betroffenen Muskeln, Biopsie oft nicht nötig, eventuell Muskel-MRT
- Zu bedenken: Nebenwirkung von Medikamenten (vor allem bei Cortisontherapie, jedoch meist schmerzlos), Stoffwechselstörungen, entzündliche Erkrankungen
- Behandlung wie GvHD

Störung der Reiz-Übertragung von Nerv auf Muskel (Myasthenia gravis)

- Häufigkeit < 1 % (Rarität, in der Regel im Rahmen einer GvHD), 22-60 Monate nach allogener Stammzelltransplantation, Beginn oft nach Reduktion oder Ende der Immunsuppressiva
- Krankheitsmechanismus: Antikörper gegen motorische Endplatte (Stelle der Übertragung von Nerv auf Muskel)
- Belastungs-abhängige, schmerzlose Schwäche der Willkürmuskulatur (vor allem Körperstamm-nahen Muskelgruppen, z.B. hängendes Augenlid, Doppelbilder, Sprech-, Schluck- oder Atemstörung)
- gut behandelbar: symptomatisch und Immunsuppression

Zentrales Nervensystem (ZNS)

- Eine Beteiligung von Gehirn oder Rückenmark durch eine GvHD ist sehr selten (nur als Einzelfälle beschrieben) und ohne GvHD sehr ungewöhnlich. Therapiebedingte Toxizität oder Infektionen müssen ausgeschlossen werden, da sie wesentlich häufiger sind.