

Gäller för: Verksamhet Neurosjukvård

Innehållsansvar: Radu Constantinescu, (radco), Överläkare

Granskad av: Krister Ewaldsson, (chrew), Specialistläkare

Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Giltig från: 2026-02-12

Giltig till: 2028-02-12

Malignitetsscreening vid misstänkt paramalignt neurologiskt syndrom

Denna rutin gäller för

Neurologkliniken Sahlgrenska sjukhuset.

Revideringar i denna version

Uppdatering av tabell 1.

Syfte

Att säkerställa en säker malignitetsscreening vid neurologiska syndrom där paramalignitet misstänks som bakomliggande orsak.

Arbetsbeskrivning

Bakgrund:

Paramaligna/paraneoplastiska neurologiska syndrom, PNS, tros ha immunologisk genes. Hypotesen är att en tumör som *inte* har lokal påverkan på nervsystemet, väcker en immunologisk respons ägnad att bekämpa tumören, men i de fall där tumören uttrycker neurala antigen kan den immunologiska responsen samtidigt riktas mot kroppsegen neural vävnad i centrala och/eller perifera nervsystemet.

Många olika typer av tumörer har beskrivits kunna ge upphov till PNS; vanligast ses koppling till tumörer i lunga (företrädesvis småcellig

lungcancer, SCLC), bröst, ovarier, thymus, och lymfom (i detta sammanhang avses specifik immunologisk reaktion, ej via paraproteinemiskt angrepp).

Tumören kan vara mycket liten vid upptäckt, begränsad till enstaka lymfkörtelmetastas/-er, hypotetiskt till följd av att den immunologiska reaktionen supprimerar dess tillväxt. Ibland krävs upprepad screening för att identifiera orsakande tumör. Det anses avgörande för prognosen att hitta och behandla bakomliggande tumör; utöver att ge immunologisk behandling (v g se PM "Handläggning av akuta/subakuta autoimmuna encefaliter").

Som del i utredning av misstänkta PNS testas för antineuronala antikroppar i serum och likvor [tabell 1 (A, B, C), samt PM "Handläggning av akuta/subakuta autoimmuna encefaliter"]. Antikroppar som benämns "onkoneurala"/"högriskantikroppar" har tydligast koppling till malignitet, är riktade mot intracellulära antigen och är sannolikt ej patogena i sig själva, utan betraktas istället som markörer för en T-cellsmedierad patogen process. Antikroppar mot yt-antigen har mindre tydlig koppling till malignitet, och har i flera fall visats vara i sig patogena, via interaktion med receptor.

I tabell 1 (A, B, C) framgår de vanligaste tumörassociationerna samt association till kliniskt syndrom för respektive antikropp. Obs att risken för, och typen av, underliggande malignitet har tydligare association till specifik antikropp än till specifikt kliniskt syndrom (1-3); i första hand är det fynd av specifik antikropp som bör låtas vägleda screening således.

Denna rutin gäller för patienter med misstänkt PNS, då misstanken har väckts på grund av kliniskt syndrom och/eller fynd av antineuronala antikroppar. Det finns diagnoskriterier för PNS som uppdaterats 2021 (1). För kliniska syndrom definieras s.k. högrisk-fenotyper (f.d. klassiska), med hög risk för bakomliggande malignitet, respektive intermediär-risk-fenotyper. Vid högriskfenotyper bör tumörscreening utföras även i de fall där specifik antikropp inte kunnat påvisas.

Högriskfenotyper är:

- Encefalomyelit
- Limbisk encefalit (LE)
- Snabbt progredierande cerebellärt syndrom
- Opsoklonus-myoklonus
- Sensorisk neuronopati
- Gastrointestinal pseudo-obstruktion (enterisk neuropati)
- Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS)

På motsvarande sätt indelas antineuronala antikroppar i ”högrisk-antikroppar”, där tumörassociation ses hos >70%, ”intermediär-risk-antikroppar” med tumörassociation hos 30–70%, resp ”lågrisk-antikroppar” med tumör hos <30% [tabell (A, B, C)]. EFNS publicerade 2011 rekommendationer för malignitetsscreening vid PNS (1), som upprepas i de uppdaterade diagnoskriterierna (ref 1, table e-2).

För malignitetsscreening vid tillstånd med påvisad lågrisk-antikropp finns inga fasta screeningrekommendationer utan klinisk sannolikhetsbedömning får vara avgörande och med riktad screening beroende på antikroppsfynd.

Helkroppss ¹⁸FDG-PET/CT har påvisat goda PPV (positivt prediktivt värde) och NPV (negativt prediktivt värde) vid screening av patienter med misstänkta PNS; men det är bra att känna till att just för screening av tumörer i ovarier (hos premenopausala kvinnor), bröst och testiklar är det inte en optimal screeningmodalitet och en negativ undersökning utesluter inte malignitet.

Basal screening

Anamnes

- Tidigare malignitet/kirurgi
- Hereditet för malignitet
- Maligna tecken avseende tarm/blåsa/gyn (blödningar)
- Feber, viktnedgång, kakexi, nattlig svettning
- Oförklarlig smärta
- Rökning, alkohol
- Compliance till screening (mammografi, cervix)

Status

Vitalparametrar

Auskultation hjärta, lungor

Inspektion av munhåla och hudkostym

Palpation av:

- Lymfkörtlar (hals, armhålor, ljumskar)
- Thyroidea
- Buk
- Bröst (även hos män)
- Testiklar
- Rectum (inkl prostata hos män)

Provtagning

- B-Hb, ev. järnstatus
- B-TPK, LPK + diff
- S-ALAT, ASAT, ALP, bilirubin + LD
- S-Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Albumin, Kreatinin
- CRP, SR
- S-elfores
- Urinsticka
- ♂: S-PSA
- Ev. F-Hb

Fortsatt screening

1. Riktad screening vid riktad misstanke utifrån anamnes/status/lab alt antikroppsfynd [se tabell 1 (A, B, C)].

- Vid följande situationer rekommenderas i första hand CT thorax, som vid avsaknad av maligna fynd efterföljs av kompletterande screening enligt ”2” nedan:
 - Positivitet för följande antikroppar (anti-) Hu, PCA-2, CV2, GABA-B, VGCC, SOX1 eller recoverin (misstanke om SCLC i första hand)
 - Positivitet för (anti-) CASPR2 eller LGI1 (misstanke om thymom i första hand)
 - Vid Lambert-Eatons myastena syndrom.

- Vid NMDA-R-encefalit hos kvinna <45 år, misstanke om teratom i första hand (förväntas ej ha förhöjt FDG-upptag (1)), screening med:
 - I) gynkonsult med vaginalt ultraljud;
 - II) MR nedre buk/bäcken;
 - III) CT thorax.
- Vid misstanke om bakomliggande bröstcancer pga fynd av anti-PCA2, Amphiphysin, Ri, Yo
 - I) Mammografi**
 - II) MR bröst
 - III) PET/CT, sektionschef skall vidtalas innan PET/CT genomförs
- Vid misstanke om bakomliggande ovarietumör (ej teratom) pga fynd av anti-Yo
 - I) Gynkonsult med vaginalt ultraljud
 - II) MR nedre buk/bäcken eller PET/CT, sektionschef skall vidtalas innan PET/CT genomförs

2. I frånvaro av riktad misstanke, två alternativ, A eller B.*

A.

CT thorax och buk med och utan kontrast

+ för kvinnor: - Gynkonsult inkl vaginalt ultraljud

- Mammografi**

+ för män: - Ultraljud scrotum

- S-AFP, S-β-HCG

Vid fortsatt misstanke om möjlig bakomliggande malignitet trots negativ avbildning:

+ Helkroppss-¹⁸FDG-PET + lågdos CT, sektionschef skall vidtalas innan PET/CT genomförs.

B.

Helkropps- ^{18}F FDG-PET + diagnostisk CT thorax/buk, sektionschef skall vidtalas innan PET/CT genomförs

Vid fortsatt misstanke om möjlig bakomliggande malignitet trots negativ avbildning:

+ för kvinnor: - Gynkonsult inkl vaginalt ultraljud
- Mammografi**

+ för män: - Ultraljud scrotum
- S-AFP, S- β -HCG

Kompletterande utredning

Vid oklara utredningsfynd kompletterande utredning i samråd med resp. organspecialist (lungmedicin, gyn, urolog, bröstkirurg, gastroenterolog, hematolog etc), med t ex MR bröst, MR nedre buk/bäcken, gastroskopi, coloskopi, bronkoskopi, biopsier etc.

UPPREPAD SCREENING

Vid negativ screening; överväg upprepad screening efter 3-6 månader samt efter ytterligare 6-12 månader hos patient med hög risk för bakomliggande malignitet: vid högrisk-fenotyp (vg se ovan), och/eller fynd av högrisk-antikropp (tabell 1A), framför allt vid klinisk progress och/eller dåligt behandlingssvar. Denna upprepade screening kan anpassas beroende på ev specifikt antikroppsfynd, och/eller bör kunna vara mindre omfattande, förslagsvis enligt 2A utan att gå vidare med ^{18}F FDG-PET/CT.

Screening har beskrivits kunna behöva upprepas var 6:e månad upp till 5 år efter insjuknandet för att tumör skulle upptäckas (1) – dock oklart om det behövs vid användande av ^{18}F FDG-PET/CT (8,9).

** Anledningen till att detta PM anger två alternativ för screening är att i vissa fall sker utredningen mer praktiskt eller är redan påbörjad enligt alternativ A (t ex patient med akut/subakut insjuknande som vårdas på NIVA), medan i andra fall kan blir alternativ B mer praktiskt och tidsbesparande. Alternativ B med helkropps-FDG-PET och samtidig diagnostisk CT thorax + buk ger en snabbare utredning som blir mindre kostsam jämfört de fall där man gör först CT thorax+buk och därefter kompletterar med helkropps-FDG-PET+lågdos CT.*

*** Vid mammografi på SU/S görs i samma seans ultraljud med punktion vid misstänkta fynd.*

Tabell 1 (A, B, C): Översikt av antineuronala antikroppar och deras association till malignitet.

A. Högrisk-antikroppar

Antikropp, anti-	Kliniskt syndrom	Cancer hos	Tumörassociation
Hu	Encefalomyelit, sensorisk neuronopati, LE, gastrointestinal pseudo-obstruktion	85%	SCLC, neuroendokrina tumörer, neuroblastom
++Ri	Hjärnstam/cerebellärt syndrom, Opsoklonus-myoklonus-syndrom	>70%	Bröst, SCLC
Yo	Cerebellär degeneration	>90%	Ovarie, bröst, uterus. Hos män övre GI-tumör alt prostata.
Ma2	LE, hjärnstamsencefalit	>75%	Testis (Ma2), SCLC
CV2/CRMP5	Encefalomyelit, sensorisk neuronopati	80%	SCLC, tymom
Amphiphysin	Polyradiculoneuropati, sensorisk neuronopati, Stiff-person syndrome, LE, encefalomyelit	80%	Bröst, SCLC
PCA-2	Snabbt progredierande cerebellärt syndrom, encefalomyelit, sensorisk neuronopati	80%	SCLC, annan lungcancer, bröst
Tr	Snabbt progredierande cerebellärt syndrom	90%	Hodgkins lymfom
Sox1	LEMS ± cerebellärt syndrom	>90%	SCLC

LE: Limbisk encefalit, SCLC: småcellig lungcancer, LEMS: Lambert-Eatons myastena syndrom

B. Intermediär-risk-antikroppar

Antikropp, anti-	Kliniskt syndrom	Cancer hos	Tumörassociation
NMDA-R	NMDA-R-encefalit (psyk. symtom, dyskinesi, ep, autonom instabilitet)	38% (♀46%; ♂6%)	Teratom (96%, varav 2% extraovariella), testis, SCLC
AMPA-R	LE	>50%	SCLC, thymom
mGluR5	Encefalit	50%	Hodgkins lymfom
CASPR-2	Neuromyotoni, Morvans syndrom	50%	Thymom
GABA-B-R	LE	>50%	SCLC (ffa hos äldre, yngre sällan malignitet)
VGCC P/Q-typ	LEMS, snabbt progressivt cerebellärt syndrom	50%	SCLC

C. Antikroppar med låg risk för malignitet

Antikropp, anti-	Kliniskt syndrom	Cancer hos	Tumörassociation
mGluR1	Cerebellär ataxi	30%	Hematologiska
GABA-A-R	Encefalit	<30%	Thymom
CASPR2	LE, neuromyotoni (Isaacs sdr), Morvans sdr	<30%	Thymom
DPPX	Prodromala symptom (diarré, viktnedgång, kognitiv störning) efterföljda av epileptiska anfall, sömnstörning, autonom dysfunktion, mm.	10%	B-cells lymf
GAD65	Stiff-person syndrome, LE, Cerebellär ataxi, epilepsi	<15%	Lunga, bröst, pancreas, thymom
LGI1	LE	<10%	Thymom, neuroendokrina tumörer

Ytterligare antineuronala lågrisk-antikroppar: GFAP, GlyR, AQP4,
MOG – hänvisning till (1).

Referenser, bl a:

1. Graus F et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014.
2. Titulaer MJ, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e13.3. Binks S et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* **2022 Feb;22(1):19-31.**
3. Arino H, Hofberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol* 2015;72:874-881.
4. Sheikhabaei S, et al. Whole-Body 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Paraneoplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *J Nucl Med*, 2017 Jul;58(7):1031-1036.
5. Garcia-Vicente AM. et al 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017 Aug;44(9):1575-1587.
6. Harlos C. et al, 18 F-Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography for the investigation of malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes and negative or indeterminate conventional imaging: a retrospective analysis of the Ontario PET Access Program, with systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.* 2019 August;26(4):e458-e465

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Neurosjukvård

Innehållsansvar: Radu Constantinescu, (radco), Överläkare

Granskad av: Krister Ewaldsson, (chrew), Specialistläkare

Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9906-1676734750-72

Version: 6.0

Giltig från: 2026-02-12

Giltig till: 2028-02-12