

Antineuronale Antikörper bei Schädigungen des Zentralnervensystems

L. Arlettaz¹, C. Bonvin², E. Dayer¹, Zentralinstitut der Spitäler¹, Spitalzentrum Mittelwallis², Spital Wallis, Sitten

Antineuronale Antikörper sind eine Gruppe von Autoantikörpern, die bei Patienten mit paraneoplastischen oder autoimmunen neurologischen Syndromen zu finden sind. Seit 1983 sind etwa dreissig Antikörper entdeckt worden, die sich alle gegen neuronale Proteine richten. Die mit diesen Antikörpern verbundenen paraneoplastischen neurologischen Syndrome sind selten (weniger als ein Krebspatient von 10'000) [1]. Die Antikörper können bereits mehrere Monate vor Entdeckung des Tumors präsent sein. Nach diesem muss deshalb aktiv gesucht werden. Sie sind auch nachweisbar, wenn überhaupt kein Tumorgeschehen vorliegt, insbesondere bei autoimmunen Enzephalitiden [2, 3].

Klassifikation

Diese Antikörper werden nach den Arbeiten von Lancaster und Dalmau in drei Gruppen eingeteilt [2]. Die **Gruppe 1a** umfasst die gegen intrazelluläre neuronale Antigene gerichteten Antikörper. Bei diesen Antikörpern besteht ein enger Zusammenhang mit der Präsenz von Karzinomen (> 70 %). Die **Gruppe 1b** umfasst Antikörper mit synaptischem intrazellulärem Ziel. In der **Gruppe 2** findet man Antikörper, die sich gegen Membranrezeptoren richten (siehe Tabelle 1).

Physiopathologie

Je nach Art der bei dem Patienten vorhandenen Antikörper scheinen zwei verschiedene physiopathologische Mechanismen zu existieren [3].

Die paraneoplastischen Antikörper der Gruppe 1a, deren Entdeckung fast immer bedeutet, dass eine Krebserkrankung vorliegt, **sind nicht direkt pathogen**. Die damit verbundenen neurologischen Störungen entsprechen T-zytotoxischen lymphozytären Mechanismen. Die neurologische Prognose ist im Allgemeinen verhalten.

Die Antikörper der Gruppen 1b und 2 **sind direkt pathogen**. Diese Antikörper führen zu neurologischen Funktionsstörungen durch Interaktion mit dem Rezeptor, an den sie binden. Die damit verbundenen Syndrome werden als autoimmune Enzephalitiden bezeichnet. Die gleichen Antikörper und Syndrome sind bei Patienten mit oder ohne Tumor zu finden. Diese Krankheiten sprechen gut auf Behandlungen mit Immunsuppressiva an.

Wann wird nach antineuronalen Antikörpern gesucht?

Neurologen suchen fast ausschliesslich bei Patienten mit charakteristischen neurologischen Störungen nach antineuronalen Antikörpern.

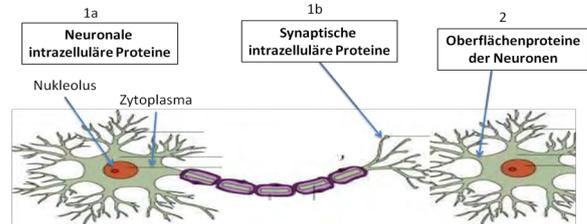
Bei den Antikörpern der Gruppe 1a sind die klinischen Bilder je nach Patienten und Antikörpern sehr heterogen, was den diagnostischen Ansatz erheblich kompliziert [3]. Die Präsenz von Anti-Yo steht z. B. in engem Zusammenhang mit einem Ovarial- oder Mammakarzinom. Das entsprechende paraneoplastische Syndrom ist eine isolierte zerebelläre Degeneration. Das Gleiche gilt für Anti-Tr, der mit Hodgkin-Lymphomen verbunden ist. Bei Vorliegen eines Anti-Ri wird nach einem Ovarial- oder Mammakarzinom oder einem kleinzelligen Bronchialkarzinom gesucht. Die damit verbundenen paraneoplastischen Erkrankungen sind heterogener und umfassen eine zerebelläre Degeneration mit einem Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, einer limbischen Enzephalitis, einer Myelitis oder einer Rhombenzephalitis (siehe Tabelle).

Bei den Antikörpern der Gruppe 2 findet man je nach Präsenz eines dieser Antikörper relativ charakteristische klinische Bilder. Die Anti-NMDR sind z. B. mit einem fortschreitenden Krankheitsbild verbunden, das nacheinander psychiatrische Störungen, anormale Bewegungen, Epilepsie und schliesslich Koma umfasst. Ein Tumor (Ovarialteratom) wird häufig bei Patientinnen zwischen 12 und 45 Jahren festgestellt, ist dagegen aber sehr selten bei jüngeren Mädchen oder erwachsenen Männern. Anti-GABA_BR stehen mit sehr schweren Epilepsien im Zusammenhang.

Schliesslich sind die Antikörper der Gruppe 1b mit einer seltenen Krankheit, dem so genannten „Stiff-Person-Syndrom“ verbunden, bei dem es zu einer Steifheit der Gliedmassen und des Rumpfes kommt. Diese Antikörper können auch zu refraktären Epilepsien führen (siehe Tabelle).

Nachweismethoden

Angesichts der grossen Zahl von Antikörpern und der Heterogenität der mit ihnen verbundenen Erkrankungen ist eine pauschale Suche nach kompletten Gruppen von Antikörpern viel informativer als eine spezifische Suche nach einem bestimmten Antikörper [4].



« Paraneoplastische » Gruppe 1a	« Nicht paraneoplastische » Gruppe 1b und Gruppe 2	
Antikörper		
Hu, Ri, Zic4, Ma1, Ma2/Ta Yo, PCA2, Tr, PKCY, Ca ANNA3, Sox1, CV2/CRMP5	GAD, Amphiphysin, ARHGAP2, Gephyrin	Lgi1, Caspr2, AMPAR, NMDAR, GluR1, GluR5, Homer 3, GABAR B1, GABA(B)R, GlyR, DPPX, Anti-RACH
Beispiele für Erkrankungen im Zusammenhang mit diesen Antikörpern		
- Zerebelläre Degeneration - Enzephalomyelitis - Opsoklonus-Myoklonus- Syndrom - Rhombenzephalitis - Limbische Enzephalitis	- Stiff-Person-Syndrom - Limbische Enzephalitis - Refraktäre Enzephalitis	- Limbische Enzephalitis - Progressive kognitive Störungen - Gedächtnisstörungen - Demenz - Psych. Symptome - Epilepsie - Motorische Störungen

Tabelle : Antineuronale Antikörper und damit verbundene Erkrankungen, adaptiert von RL Hummel

In diesem Sinne werden abhängig von der Lokalisation des Antigens innerhalb der Neuronen mehrere Nachweismethoden für das Screening oder die Identifikation der Antikörper verwendet. Diese Methoden weisen im Allgemeinen mehrere Antikörper in einem oder zwei Schritten nach.

Bei den Antikörpern der Gruppe 1a und 1b [5] wird das Screening mittels einer indirekten Immunfluoreszenz auf Schnitten von Affenkleinhirnen vorgenommen (beim ZIS angewendete Methode). Lokalisation und Erscheinungsbild der Fluoreszenz sind auf das Ziel der Antikörper ausgerichtet. Die Identifikation (Bestätigung) des Zielantigens erfolgt durch Immundot (antineuronaler Dot, Euroimmun, beim ZIS angewendete Methode). Bei diesem Test werden hochgereinigte Antigene auf Teststreifen fixiert. Das Serum (oder die Cerebrospinalflüssigkeit) des Patienten wird auf den Teststreifen inkubiert. Wenn der Patient antineuronale Antikörper besitzt, binden diese das Zielantigen und werden durch eine enzymatische Methode nachgewiesen. Das Labor kann für jeden Antikörper in einem Schritt einen qualitativen Befund (negativ oder positiv) erbringen. Im ZIS werden mit dieser Methode folgende Antikörper nachgewiesen: Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Yo, PCA-Tr, SOX1, Ma2/Ta, Zic4, CV2, GAD, Amphiphysin.

Immunfluoreszenz und Immundot werden für jeden Patienten automatisch durchgeführt.

Die Antikörper der Gruppe 2 sind nicht durch Immunfluoreszenz am Kleinhirn nachweisbar. Für die Suche nach diesen Antikörpern müssen andere Methoden, wie ein ELISA, Westernblot oder Radioimmunoassay, zur Anwendung kommen. Diese Antikörper können auch durch Immunfluoreszenz auf transfizierten Zellen nachgewiesen werden, bei denen es zu einer spezifischen Expression der Proteine von Interesse kommt. Derzeit werden diese Analysen fremdvergeben (Anti-NMDR, Anti-AMPA, Anti-VGKC (LGI1 und CASPR-2), anti-GABA_BR...) [6], werden jedoch zukünftig im ZIS ausgeführt.

Literatur

- [1] Berger B et Al. « Non-classical » paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to « classical » syndromes – More frequent than expected. Journal of the Neurological Sciences 2015 ;352 :58-61
- [2] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nature Reviews Neurology 2012 ;8(7) :380-90
- [3] Höftberger R, Rosenfeld MR and Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. Current Opinion in Oncology 2015 ;27(6) :489-95
- [4] Mayo Clinic : Mayo Medical Laboratories. Encephalopathy, Autoimmune Evaluation. MayoMedicalLaboratories.com
- [5] Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. Continuum (Minneapolis) 2015;21(2):452-475
- [6] Tableau complet des anticorps et des syndromes paranéoplasiques associés, cf. UpToDate®, 2015 Paraneoplastic antibodies.

Kontaktperson

PD Dr. med. Eric Dayer
Dr. med. Lionel Arlettaz, MD, PhD
Dr. med. Christophe Bonvin

eric.dayer@hopitalvs.ch
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
christophe.bonvin@hopitalvs.ch