

Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen des ZNS

Bei malignen Tumorleiden (Mamma-Carcinom, Prostata-Carcinom, kleinzelligem Bronchuskarzinom (SCLC) u.a.) kann es zu paraneoplastischen neurologischen Krankheitsbildern kommen: z.B. Enzephalomyelitis des Hirnstamms, des Kleinhirns oder des limbischen Systems, Kleinhirndegeneration, Stiff-Person-Syndrom. Die neurologischen Symptome treten in diesen Fällen meist schleichend auf, manchmal noch vor Diagnosestellung des Primärtumors. Es konnte gezeigt werden, dass im Rahmen dieser Syndrome oft hochspezifische, neuronale Autoantikörper auftreten. Diesem Nachweis kommt ein hoher, positiver, prädiktiver Wert zu: werden diese Antikörper bei einer neurologischen Abklärung festgestellt, muss eine Tumorsuche eingeleitet werden.

In den letzten drei Jahrzehnten wurde bewiesen, dass bis zu 50% der paraneoplastischen Syndrome (PNS) in Verbindung mit Antikörpern (onkoneurale Antikörper) stehen, die sowohl gegen Tumorantigene als auch gegen Antigene intrazellulärer, neuronaler Zielstrukturen des Zentralnervensystems (ZNS) gerichtet sein können. Diese Entdeckung legt nahe, dass die PNS immunvermittelt sind. Die Präsenz oder die Abwesenheit dieser Antikörper im Serum und Liquor und ihr Typ definieren verschiedene Subtypen dieser Syndrome. Die Antikörper können darum auch für die Diagnostik von Tumoren hilfreich sein, da sie oft im Zusammenhang mit bestimmten Tumoren auftreten. Manchmal sind sie bereits vor dem Manifestwerden des Primärtumors nachweisbar.

Anti-Hu Antikörper (ANNA-1)

Anti-Hu Antikörper wurden nach dem Patienten benannt, bei dem sie entdeckt wurden. Andere hingegen nannten diese Antikörper *anti-neuronal nuclear antibody-1* oder ANNA-1. Sie sind gegen das „neuronale nuclear Antigen Hu“ gerichtet, das in allen neuronalen Nuklei des ZNS, in den Zellen der Spinalganglien und weniger stark im Zytoplasma dieser Zellgruppen exprimiert wird. Hu Proteine sind eine Familie von vier RNA-bindenden Proteinen, deren drei (HuB, HuC und HuD) nur im ZNS gefunden werden. Die Präsenz des Anti-Hu Antikörpers kann mit der paraneoplastischen Enzephalomyelitis (PEM) oder mit der paraneoplastischen sensiblen Neuropathie (PSN) assoziiert sein. Bei 80% der Patienten mit hohen Anti-Hu Antikörpern Titern kann ein *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) diagnostiziert werden. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Patienten mit akuten oder subakuten PEM oder PSN auf die Präsenz von Hu Antikörper geprüft werden sollten. Bei positivem Nachweis muss

mittels bildgebenden Verfahren ein SCLC gesucht werden. Auch wenn der erste Befund negativ ausfällt, kann sich der Primärtumor erst Monate später manifestieren.

Anti-Ri Antikörper (ANNA-2)

In Verbindung mit Brustkrebs wurde ein spezifischer antineuraler, nukleärer Antikörper bei Patientinnen mit paraneoplastischem Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom gefunden. Dieser Antikörper wurde Ri genannt und ähnelt immunohistochemisch dem Hu Antikörper, da er mit allen neuronalen Nuklei des ZNS reagiert. Dieser Antikörper wird auch ANNA-2 genannt (*anti-neuronal nuclear antibody-2*). Ri Antikörper erkennen das Nova-Protein. Dieses Protein ist ein RNA-bindendes Protein und scheint eine Rolle in der post-migratorischen Reifung der Neuronen zu spielen.

Anti-Yo Antikörper (PCA-1) und Anti-Tr Antikörper

Das erste Mal wurden Antikörper gegen das Zytoplasma von Purkinjezellen bei einem Patienten mit Kleinhirndegeneration und Hodgkin Syndrom festgestellt. Dieser Antikörper wurde Anti-Yo oder PCA-1 genannt. Es ist mit der paraneoplastischen Kleinhirndegeneration (PKD) assoziiert und wurde auch bei Brust-, Eierstock-, Gebärmutter- und Eileiter-Krebs festgestellt. Die Antikörper sind gegen das zytoplasmatische CDR2 Protein (*cerebellar degeneration-related protein 2*) gerichtet, das in Purkinjezellen und ihren assoziierten Tumoren zu finden ist. Die PCA Antikörper, die bei Hodgkin-Syndrom-assoziiierter PKD gefunden werden, reagieren mit einem unbekanntem zytoplasmatischen Purkinjezellen-Antigen und werden Anti-Tr Antikörper genannt.

Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen des ZNS

Antikörper	Neurologische Krankheitsbilder	Häufige assoziierte Tumore
Anti-Hu (ANNA-1)	Enzephalitis (Hirnstamm, Kleinhirn, limbisches System); sensible Neuropathie	SCLC Neuroblastom, Prostata-Ca
Anti-Ri (ANNA-2)	Ataxie mit oder ohne Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Mamma-Ca SCLC
Anti-Yo (PCA-1)	subakute Kleinhirndegeneration	Ovarial-Ca Mamma-Ca, Uterus-Ca
Anti-Tr (PCA) (Purkinjezellen)	langsam progrediente Kleinhirndegeneration	M.Hodgkin
Anti-CV2 (CRMP5)	Enzephalomyelitis, Kleinhirndegeneration, Chorea, sensible Neuropathie	SCLC Thymom
Anti-Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom Enzephalomyelitis	Mamma-Ca SCLC
Anti-Ma-1	Enzephalitis (Hirnstamm, Kleinhirn)	SCLC, verschiedene
Anti-Ma-2/Ta	Enzephalitis (Hirnstamm, limbisches System)	Seminom
PCA-2	Enzephalitis, Kleinhirndegeneration	Mamma-Ca, Ovarial-Ca, SCLC
GAD II	Stiff-Person-Syndrom	Bronchus-Ca, Mamma-Ca

* SCLC= Kleinzelliges Bronchial-Ca

Analytik

4515 **Antineuronale-Antikörper**
(Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Yo, Anti-PCA-2
Anti-Tr, Anti-CV2, Anti-Ma, Anti-Ma-2,
Anti-Amphiphysin, GAD II)

TP 538.00

5ml Serum