

UZL

Universitäres Zentrum für
Labormedizin und Pathologie

NEWS

Nr. 40

Verbund von Kerninstitutionen für Labormedizin und Pathologie
der Universität und des Universitätsspitals Zürich mit Vertretung von
assoziierten USZ-Speziallabors

**Klinik für Medizinische Onkologie und
Hämatologie** Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. M. G. Manz

Klinik für Immunologie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. O. Boyman

Institut für Klinische Chemie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. A. v. Eckardstein

Institut für Klinische Pathologie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. H. Moch

Institut für Neuropathologie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. A. Aguzzi

Institut für Medizinische Genetik
Universität Zürich
Frau Prof. Dr. A. Rauch

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universität Zürich
Prof. Dr. E.C. Böttger, Prof. Dr. R. Zbinden

Institut für Medizinische Molekulargenetik
Universität Zürich
Prof. Dr. W. Berger

Institut für Medizinische Virologie
Universität Zürich
Frau Prof. Dr. A. Trkola

Speziallabors Verschiedene Kliniken und Institute

Kontaktperson: Dr. med. Dr. Phil II Elisabeth Probst-Müller
Laborleitung, Tel. +41 44 255 12 00
E-Mail: elsbeth.probst-mueller@usz.ch; www.immunologie.usz.ch

USZ Universitäts
Spital Zürich

Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich

Verbesserte Abklärung bei zerebellären Syndromen: Gleichzeitige Bestimmung der Antikörper gegen Yo, Tr/DNER, CARP VIII, Sj/ITPR1 bei Medusa Head Ataxia

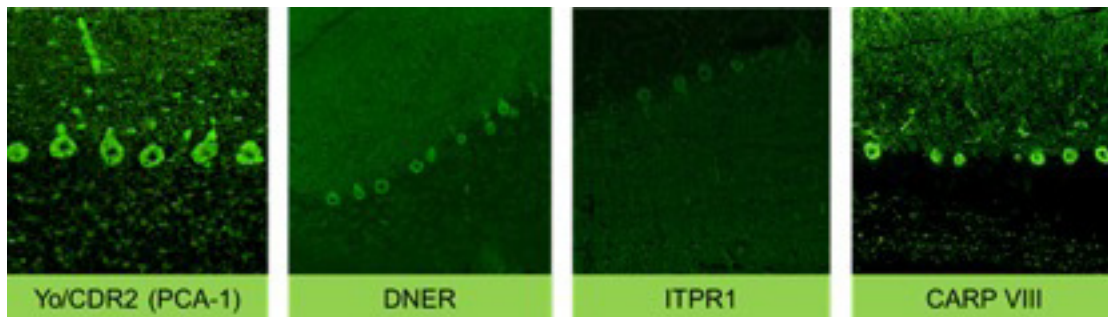
Purkinjenzell-Mosaik: Abklärung einer zerebellären Ataxia/Degeneration



Bei Patienten mit idiopathischer Kleinhirndegeneration ist eine Abklärung auf anti-neuronale Autoantikörper indiziert, da dies einen Hinweis auf ein paraneoplastisches Syndrom geben kann und prognostisch relevant ist. Einige dieser Antikörper haben Zielantigene, die in allen Neuronen vorkommen, z.B. Anti-Hu oder Anti-Ri (enthalten im Test Anti-ZNS/PNS, onkoneuronale Antikörper). Andere Antikörper richten sich gegen Antigene, die vor allem in den Purkinje-Zellen (PC) des Kleinhirns exprimiert werden. In der indirekten Immunfluoreszenz (iIF) auf Cerebellum erinnern diese PCs mit ihrem leuchtenden Soma und den Dendriten an die Medusa mit ihren Schlangenhaaren aus der griechischen Mythologie. Morphologisch lassen sich diese Antikörper kaum unterscheiden, daher verwenden wir transfizierte Zellen, um 4 wichtige dieser AK spezifizieren zu können.

Material: Serum, alternativ auch EDTA-, Heparin- oder Citratblut, und Liquor
Abrechnung: Position je 1194.00 Autoantikörper seltene, qn, erste 2 Parameter, je

à 87 Fr., respektive 1195.00 Autoantikörper seltene, qn, jeder weitere Parameter à 67 Fr. ab dem dritten seltenen Autoantikörper



Bilder dieser Antikörper in der indirekten Immunfluoreszenz auf Cerebellum:

Genauere Angaben zu den vier getesteten Antikörpern:

Anti-Yo/CDR2 (PCA-1):

Dieser Antikörper ist häufig und kommt vor allem bei Frauen vor.

Antigen: CDR2 (cerebellar degeneration-related 2, auch CDR62 genannt, da 62 kDa gross), exprimiert in gynäkologischen Tumoren und im Kleinhirn, im Hirnstamm und in den Hoden. Kreuzreaktion mit ähnlichen Proteinen möglich.

iIF auf Cerebellum: granuläres Zytoplasma der PC, Kern ausgespart, ev. auch noch Dendriten, zudem Färbung von Neuronen tief im Kleinhirn

Pathogenese: Verlust der PC durch Immunprozess infolge der Expression von CDR2 im Tumor, Mechanismen aber noch kontrovers

Symptome: schweres subakutes panzerebelläres Syndrom mit Ataxie, Dysarthrie und Down Beat Nystagmus, ev. auch periphere Neuropathie, Dysphagie, Diplopie, Schwindel

Assoziierte Tumoren: maligne gynäkologische Tumoren, wie Ovar, Mamma, Eileiter, Uterus, Cervix, bei den seltenen männlichen Patienten: Adenokarzinom der Prostata, des Ösophagus, des Magens oder des Darms, Tumor oft klein und noch nicht bekannt, 40% sterben am paraneoplastischen Syndrom, nicht am Tumor.

Anti-Tr/DNER:

3-4 x mehr Männer, im Mittel 61 Jahre (Range 14-75 Jahre)

Antigen: DNER (delta notch-like epidermal growth factor-related receptor) ist das Target der Anti-Tr (da beschrieben durch Trotter et al 1976), transmembranäres Protein im Soma und in den Dendriten der PC und vielen anderen Neuronen, aktiviert den NOTCH1-Pathway (ein proteolytischer Pathway) und vermittelt die Interaktion zwischen PC und Bergmann-Glia während der Entwicklung des Kleinhirns.

iIF auf Cerebellum: granuläres Zytoplasma der PC, Kern ausgespart, proximale Dendriten und feingepunktetes Muster in der Molekularschicht durch Färbung von senkrecht zur Schicht laufenden Ästchen der Dendriten
Pathogenese: Verlust der PC, keine Expression im Lymphom, oft nach einem febrilen Infekt, ev. durch Immundysregulation Produktion dieser Antikörper, die ev. direkt pathogen sind, da sie extrazellulär binden. Nach erfolgreicher Therapie können die Antikörper spontan verschwinden.

Symptome: Meist panzerebelläres Syndrom mit Rumpfataxie und Down Beat Nystagmus, ev. auch extrazerebelläre Symptome, selten auch nur limbische Enzephalitis, vorhergehend ist eine febrile Infektion möglich. Liquor: Pleozytose (12-102 Zellen/ μ l), MRI initial normal, später Atrophie des Kleinhirns
Assoziierte Tumoren: fast nur Hodgkin-Lymphom oder ganz ohne Tumor (ev. einfach nicht gefunden)

Genauere Angaben zu den vier getesteten Antikörpern:

Anti-Sj/ITPR1:

kann auch junge Patienten betreffen

Antigen: ITPR1 (Inositol 1,4,5-Triphosphat Rezeptor Typ 1) ist ein intrazellulärer IP3-Rezeptor auf dem endoplasmatischen Retikulum (ER), wenn stimuliert, entlässt er Kalzium aus dem ER. Mutationen sind mit vererbaren zerebellären Ataxien assoziiert. Er wird bevorzugt in Purkinje-Zellen exprimiert. IP3 ist ein second messenger, der durch die Phospholipase C in einem G-Protein abhängigen Mechanismus produziert wird. Die Stimulation erfolgt, wenn mGluR1 aktiviert worden ist.

iIF auf Cerebellum: Starke Färbung der Somata der Purkinje-Zellen, ihrer Axone und des Dendritenbaums, keine anderen Zellen im Cerebellum angefärbt, keine Färbung der Plexusneuronen im Darm.

Pathogenese: unklar

Symptome: zerebelläre Ataxie

Assoziierte Tumoren: Mamma-Karzinom beschrieben, zudem exprimiert in Leber-, Lungenkarzinomzellen, in Melanomen und Lymphomen.

Anti-CARP VIII:

bis jetzt vor allem ältere Patienten beschrieben

Antigen: CARP VIII (carboic anhydrase VIII, kodiert durch CA8), ist ein Zink-Metalloenzym, das vorwiegend in Purkinje-Zellen exprimiert wird. Es reduziert die Affinität von ITPR1 für IP3. Mutationen sind assoziiert mit spinozerebellärer Ataxie und mentaler Retardierung. iIF auf Cerebellum: Starke Färbung des Zytoplasmas der Purkinje-Zellen, ihrer Axone und des Dendritenbaums,

Pathogenese: unklar

Symptome: Zerebelläre Ataxie, MRI mit Atrophie im Verlauf, Liquor: lymphozytäre Pleozytose, ev. oligoklonale Banden positiv

Assoziierte Tumoren: beschrieben bei Melanom, Ovarialkarzinom, Expression aber auch in Kolon-Karzinom- und Lungenkarzinom-Zellen