



## Paraneoplastische neurologische Syndrome

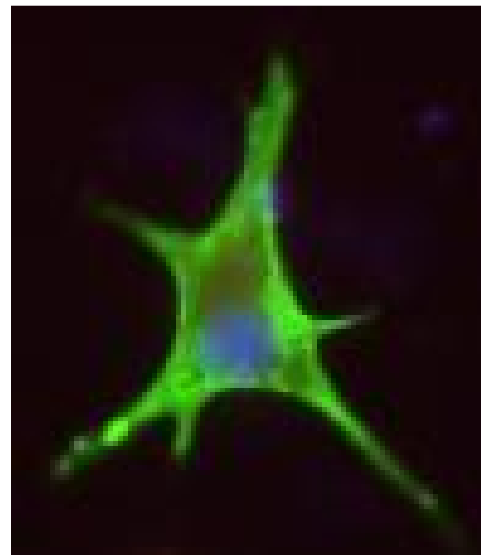
### Antikörper-Nachweisverfahren für das Speziallabor

#### Hintergrund

Patienten mit Tumorerkrankungen können an einer Vielzahl von neurologischen Störungen leiden. Eine mögliche Ursache ist eine Autoimmunreaktion, die am Tumor beginnt und eine Kreuzreaktion mit Neuronen zeigt. Die Bestimmung von Autoantikörper gegen diese neuronalen Antigene spielt eine wichtige Rolle bei der **Differentialdiagnostik** sogenannter paraneoplastischer neurologischer Syndrome. Insbesondere wird die Bestimmung dieser Antikörper zur **Suche nach bestimmten Tumortypen** eingesetzt, wenn bisher noch kein Tumor diagnostiziert wurde.

Selbst wenn die Häufigkeit paraneoplastischer Erkrankungen relativ gering ist (ca. 1% aller Tumorpatienten), ist die **frühzeitige Diagnose** sehr wichtig, um eine entsprechende Therapie dieser Tumoren erfolgreich einleiten zu können.

Mit den unten verfügbaren Dotblot-Tests können die onkoneuralen Autoantikörper gegen folgende **rekombinante Antigene** untersucht werden:



#### Verfügbare Antigene

- HuD, Ri, Yo, Amphiphysin
- Ma-1, Ta, Recoverin

#### Ihre Vorteile

- Neu: Cut-off Kontrolle für Ma, Ta, Recoverin
- Hohe Sensitivität und Spezifität durch rekombinante Antigene
- Einfache Durchführung; automatisierbar
- Fachkompetenz des Herstellers (Ringversuche)
- CE-Kennzeichnung

# Diagnosekriterien für paraneoplastische neurologische Syndrome

Von einer Europäischen Konsensusgruppe (PNS Euronetwork) wurden Diagnosekriterien für die paraneoplastischen neurologischen Syndrome (PNS) erarbeitet. Es wird unterschieden zwischen einem „definitiven“ und einem „möglichen“ paraneoplastischem neurologischen Syndrom (nach Lit. 1):

Definitives PNS	Mögliches PNS
<ol style="list-style-type: none"> <li>Ein klassisches Syndrom und Krebs, der sich innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose der neurologischen Störung entwickelt</li> <li>Ein nicht-klassisches Syndrom, das nach Krebstherapie ohne begleitende Immuntherapie verschwindet oder sich signifikant verbessert, weißt darauf hin, dass das Syndrom nicht auf eine spontane Remission anspricht</li> <li>Ein nicht-klassisches Syndrom mit onkoneuralen Antikörpern (gut oder nicht gut charakterisiert) und Krebs, der sich innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose der neurologischen Störung entwickelt</li> <li>Ein neurologisches Syndrom (klassisch oder nicht) mit gut charakterisierten onkoneuralen Antikörpern (anti-Hu, CV2, Ri, Maz oder Amphiphysin) und keinem Krebs</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ein klassisches Syndrom, keine onkoneuralen Antikörper, kein Krebs, aber ein hohes Risiko einen unerkannten Tumor zu haben</li> <li>Ein neurologisches Syndrom (klassisch oder nicht) mit partiell charakterisierten onkoneuralen Antikörpern und kein Krebs</li> <li>Ein nicht-klassisches Syndrom, keine onkoneuralen Antikörper und Krebs, der innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose auftritt</li> </ol>

Die klassischen paraneoplastischen neurologischen Syndrome sind diejenigen, welche sehr häufig mit Tumoren assoziiert sind:

Syndrome des ZNS	Syndrome des PNS	Syndrome der neuromuskulären Synapse und des Muskels
Limische Enzephalitis, subakute Kleinhirndegeneration, Opsoklonus-Myoklonus, tumorassoziierte Retinopathie, melanomassoziierte Retinopathie, Stiff-person-Syndrom	Subakute sensorische Neuropathie, chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion	Lambert-Eaton-Myastenie-Syndrom, Dermatomyositis

## Bei der Verwendung von Antikörpertests sollte die Immunhistochemie sowie zur Bestätigung ein rekombinanter Westernblot eingesetzt werden (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie).

Im folgenden sind die bisher gut charakterisierten onkoneuralen Antikörper sowie die (momentan noch) nur partiell charakterisierten Antikörper aufgelistet (nach Lit. 1, 3, 4; überarbeitet):

Antikörper (Alternativ-Name)	Anzahl dokumentierter Patienten	Paraneoplastisches neurologisches Syndrom	Häufigste Tumore	Häufigkeit Antikörper-positiver Patienten ohne Tumor	Häufigkeit in Krebspatienten ohne PNS
<b>Gut charakterisierte onkoneurale Antikörper</b>					
Anti-Hu (ANNA1)	> 600	Enzephalomyelitis, sensorische Neuropathie, chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis	SCLC	2%	16%
Anti-Yo (PCA1)	> 200	Kleinhirndegeneration	Ovar, Mamma	2%	1%
Anti-CV2 (CRMP5)	> 100	Enzephalomyelitis, Chorea, sensorische Neuropathie, sensomotorische Neuropathie, chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis	SCLC, Thymom	4%	9%
Anti-Ri (ANNA2)	61	Hirnstamm-Enzephalitis	Mamma, SCLC	3%	4%
Anti-Ma2 (Ta)	55	Limische Enzephalitis, Hirnstamm-Enzephalitis, Kleinhirndegeneration	Seminom, Lunge	4%	0%
Anti-Amphiphysin	20	Stiff-man-Syndrom, verschiedene Syndrome	Mamma, SCLC	5%	0%
<b>Partiell charakterisierte onkoneurale Antikörper</b>					
Anti-Tr (PCA-Tr)	28	Kleinhirndegeneration	M. Hodgkin	11%	0%
ANNA 3	11	verschiedene Syndrome	SCLC	9%	0%
PCA-2	9	verschiedene Syndrome	SCLC	0%	2%
Anti-Zic4	8	Kleinhirndegeneration	SCLC	12%	16%
Anti-mGluR1	2	Kleinhirndegeneration	M. Hodgkin	50%	?
<b>Onkoneurale Antikörper, die bei nicht klassischen PNS auftreten</b>					
Anti-Titin	na	Myasthenia gravis	Thymom	na	na
Anti-Recoverin	na	Retinopathie	Lunge	na	na

## Therapiemanagement der klassischen PNS

Im Rahmen des Europäischen Netzwerks zu paraneoplastischen Erkrankungen (PNS Euronetwork) hat eine Taskforce-Gruppe (EFNS Task force) folgende Richtlinien zum Management der klassischen PNS erstellt (Tabelle überarbeitet nach Lit. 2).

Paraneoplastisches neurologisches Syndrom	Häufigster assoziierter Tumor	Onkoneurale Antikörper	Ansprechen auf symptomatische Therapie	Ansprechen auf Immuntherapie	Ansprechen auf die Tumortherapie
Limbische Enzephalitis	SCLC Hoden Mamma Hodgkin's Thymom	Hu Ma2 CRMP5 Amphiphysin VGKC (nicht spez. für Paraneoplasie)	Ja	Variabel; Ma2- und onkoneurale Antikörper-negative Patienten scheinen am besten anzusprechen	Ja, die Patienten stabilisieren sich oft, wenn frühzeitig therapiert wird
Subakute sensible Neuropathie	SCLC Mamma Ovar Sarkom Hodgkin's	Hu CRMP5	Ja	Selten	Ja, besonders, wenn früh therapiert wird
Subakute Kleinhirn-Degeneration	Ovar Mamma SCLC Hodgkin's	Yo Hu Tr CRMP5 VGCC (nicht spez. für Paraneoplasie)	Ja	Selten	Ja, insbesondere bei Hodgkin's
Opsoklonus/Myoklonus Syndrom	Lunge Mamma Ovar Melanom Histozytom Neuroblastom bei Kindern	Ri Hu Ma2 Amphiphysin Oft keine, besonders bei Kindern	Ja	Gelegentlich bei Erwachsenen, oft bei Kindern	Ja
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	SCLC	VGCC (nicht spez. für Paraneoplasie)	Ja	Ja	Ja
Periphere Nerven-Übererregbarkeit	Thymom SCLC Non-SCLC Hodgkin's Plasmazytom	VGKC (nicht spez. für Paraneoplasie)	Ja	Ja	Ja

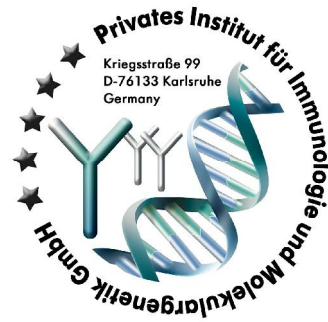
Abkürzungen: SCLC = Kleinzelliges Bronchial-Karzinom; na = nicht angegeben

## Literaturempfehlung

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R.  
Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 Aug; 75 (8): 1135-40
2. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W., Hart IK, Honnorat J, Sillevs Smitt PAE, Verschuuren JJGM and Voltz R, for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork European Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force  
Journal of Neurology 2006, 13: 682-690
3. Voltz R.  
Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen  
Nervenarzt 2002, 73: 909-929
4. Ramjaun, AR, Micheva KD, Bouchelet I, McPherson PS  
Identification and Characterization of a nerve terminal-enriched Amphiphysin isoform.  
J Biol Chem 1997, 272, 26: 16700-16706
5. AWMF online: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Paraneoplastische Syndrome

## Informationen zum Hersteller

- 1981 gegründet
- Hersteller von Immunoblots, Lineblots, ELISA-Tests, Proteinmikroarrays und PCR Assays
- Zertifiziert nach DIN EN ISO 13485 und DIN EN ISO 9001
- Herstellung von CE gekennzeichneten Produkten entsprechend der IVDD Richtlinie 98/79 EG
- Exklusiver weltweiter Vertrieb über Milenia Biotec



## Verfügbare Produkte

Parameter	Artikel-Nr.	Packungsgröße	Preis*
Onconeural Antigens IgG (HuD, Yo, Ri, Amphiphysin)	MKONA 1	24 Tests	759,- EUR
Onconeural Antigens IgG (HuD, Yo, Ri, Amphiphysin)	MKONA Z	8 Tests	302,- EUR
MTR Antigens Blot (Ma-1, Ta, Recoverin)	MKMTR 1	24 Tests	705,- EUR
MTR Antigens Blot (Ma-1, Ta, Recoverin)	MKMTR Z	8 Tests	335,- EUR

\* Alle Preise verstehen sich plus gesetzlicher Mehrwertsteuer in Deutschland

Falls Sie Interesse an den Produkten haben oder weitere Informationen wünschen, senden Sie doch einfach nachfolgende Antwort an:

**Fax-Nummer ++49 (0)641 / 94 8883 – 80**

- Schicken Sie mir bitte die Packungsbeilage von: \_\_\_\_\_
- Ich habe Interesse an einer Austestung von: \_\_\_\_\_

## Adresse

Titel, Name, Vorname	
Institution	
Abteilung	
Straße	
PLZ, Ort	
Tel. / Fax	
e-mail	
Datum, Unterschrift	