

Autoimmunenenzephalitis

Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik

Neben den klassischen paraneoplastischen neurologischen Erkrankungen ist in den letzten Jahren eine neue Gruppe von fakultativ tumorassoziierten autoantikörpervermittelten, entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben worden, die als Autoimmunenenzephalitis bezeichnet werden. Aufgrund der typischen mnestischen Funktionsstörungen und psychiatrischen Symptome wurde für diese Erkrankungen auch der Begriff der limbischen Enzephalitis geprägt. Die rasch wachsende Zahl publizierter Fälle in den letzten Jahren lässt vermuten, dass die Autoimmunenenzephalitis einen bedeutenden Anteil der nicht erregerbedingten und bislang mit unklarer Genese eingestuften Enzephalitiden ausmacht ².

Pathophysiologie

Die Pathogenese der autoimmunen Enzephalitis ist durch eine Fehlregulation der Immunantwort mit Bildung von Autoantikörpern gegen neuronale Strukturen charakterisiert. Je nach Lokalisation des neuronalen Zielantigens können Antikörper gegen intrazelluläre Proteine, Oberflächenantigene und intrazelluläre Synapsenproteine unterschieden werden (Abb. 1).

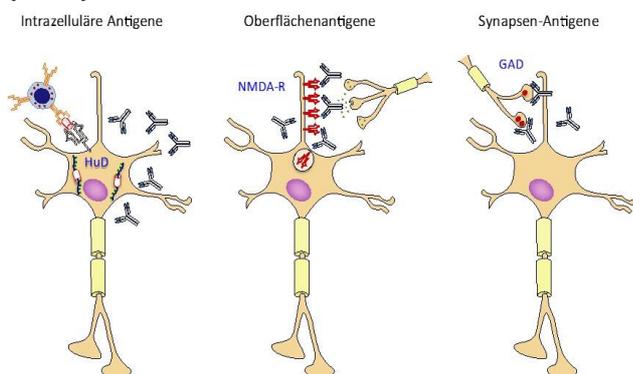


Abb.1 Antigenlokalisation und immunologische Effektormechanismen der autoimmunen Enzephalitis¹

Bei den klassischen paraneoplastischen Syndromen (PNS) führt eine ektope Expression von neuronalen Proteinen im

Antikörper	Tumor	klinische Manifestationen
Anti-Hu (ANNA-1)	Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	Limbische Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Hirnstammzephalitis, Kleinhirndegeneration
Anti-CV2 (CRM P5)	SCLC, Thyron	Wie bei Hu plus Chorea, optische Neuropathie, andere Neuropathien
Anti-Amphiphysin	Brust, SCLC	Stiff-Person-Syndrom, unterschiedliche Neuropathien, Enzephalomyelitis
Anti-Ri (ANNA-2)	Brust, SCLC	Hirnstammzephalitis, Myoklonus
Anti-Yo (PCA1)	Ovarial-, Brust-Karzinom	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration
Anti-Ma2	Testikulär	Limbische Enzephalitis, Hirnstammzephalitis
Anti-Tr	Hodgkin-Lymphom	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration

Abb.2 Klassische paraneoplastische Autoantikörper ^(1,3,4)

Tumorgewebe zu einer Immunreaktion und Entstehung von Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene. Die häufigsten Vertreter sind in Abb. 2 dargestellt. Neben einer humoralen Reaktion kommt es auch zur Aktivierung von autoreaktiven zytotoxischen T-Zellen, die letztlich für die Schädigung und Zerstörung von neuronalen Strukturen verantwortlich sind (Abb. 1). Im Gegensatz dazu treten Enzephalitiden mit Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächen-/Synapsen-Antigene wesentlich seltener auf dem Boden einer Tumorerkrankung auf (Abb. 3). Die häufigste Form ist dabei die anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, die durch Antikörper gegen die NR1 Untereinheit des Glutamat-Rezeptors vom Typ NMDA verursacht wird. Diese Antikörper verursachen anders als bei den PNS durch direkte Interaktion mit ihrem neuronalen Zielantigen pathologische Effekte, ähnlich wie Acetylcholin-Rezeptor Antikörper bei der Myasthenia gravis. Daraus ergeben sich zudem therapeutische Möglichkeiten für eine Immuntherapie.

Klinik

Das heterogene und meist schleichend einsetzende klinische Krankheitsbild sowie eine Vielzahl von möglichen Differentialdiagnosen führen häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Die klinischen Symptome dieser Erkrankungen umfassen Störungen der Gedächtnis-





Antikörper	Tumor	klinische Manifestation
Glutamat-Rezeptor NMDA-R	Ovarial-Teratoma, ca. 50% nicht paraneoplastisch	NMDAR-Enzephalitis, Psychose, Verhaltensstörung, epileptische Anfälle, Dystonie, Bewegungsstörung
Glutamat-Rezeptor AMPA-R	70% SCLC, Brustkrebs, Thymom	Limische Enzephalitis, Psychose
LG11 (VGKC)	meist nicht paraneoplastisch, <20% Thymom, SCLC	Faciobrachiale dystonische epileptische Anfälle, limbische Enzephalitis, Demenz
CASPR2 (VGKC)	Thymom 20-40%	Hypererregbarkeit der peripheren Nerven, Neuromyotonie, Myklonus limbische Enzephalitis (Morvan.S.) Schlafstörungen
GABA-R	50% SCLC, und andere	Limische Enzephalitis, epileptische Anfälle in 80%
Glycin-R	meist nicht paraneoplastisch, M. Hodgkin, Thymom	Progressive Enzephalomyelitis, Stiff-Person Syndrom
<small>AMPA= α-Amino-Hydroxy-5 Methyl-4-isoxazol-Propionsäure; CASPR2= Contactin-assoziiertes Protein-2; GABA= γ-Amino-Buttersäure; LG11= Leucin reiches Gliom-inaktives Protein 1; NMDA= N-Methyl-D-Aspartate; SCLC= small cell lung cancer; VGKC= spannungsabhängige Kaliumkanäle</small>		

Abb.3 Antikörper gegen Oberfläche-Antigene (1,3,4)

und Lernfunktion, neuropsychiatrische Veränderungen und epileptische Anfälle. Weitere Symptome wie motorische und autonome Dysfunktionen können in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Ursache auftreten². Als wichtige Differentialdiagnosen sind die erregerbedingte Enzephalitis, psychiatrische, neurodegenerative und andere Autoimmunerkrankungen abzugrenzen.

Diagnostik

Für die Diagnostik der autoimmunen Enzephalitis ist neben den klinischen Befunden und der Bildgebung der Nachweis neuronaler Autoantikörper im Serum und Liquor wegweisend. Nach internationalen und nationalen Empfehlungen sollten dafür mindestens zwei verschiedene Labormethoden verwendet werden⁵. Neben der Untersuchung von Ratten- und Affenhirnschnitten sowie antigentransfuzierter Zelllinien mittels indirekter Immunfluoreszenz kommen zum Antikörpernachweis Immunoimmunoassays (ELISA, LIA, RIA)

auf Basis rekombinanter Antigene zum Einsatz. Zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität sollte die Bestimmung nicht nur im Serum, sondern auch im Liquor erfolgen, da in einzelnen Fällen die pathologischen Antikörper nur im Liquor nachweisbar sind. Ein positiver serologischer Befund sollte immer eine intensive Tumorsuche nach sich ziehen (siehe Abb. 2 und 3). Ob Verlaufsuntersuchungen der Antikörper-Titer sinnvoll sind, ist noch nicht abschließend geklärt. Jedoch ist für eine Reihe von Autoantikörpervermittelten Enzephalitiden (z.B. anti-NMDA-R) ein Zusammenhang zwischen klinischer Verbesserung und Abfall der spezifischen Titer beschrieben worden³.

Weitere Informationen:

Dr. González, Dr. Meisel

Fachbereich Autoimmundiagnostik

Tel.: +49 (30) 40 50 26- 450

jose-bernardino.gonzalez@laborberlin.com

christian-meisel@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- in den letzten Jahren wurden neue Formen der autoimmunen Enzephalitis beschrieben, die durch Autoantikörper gegen neuronale Oberflächen- bzw. Synapsenantigene verursacht werden & häufig keine onkologische Ursache haben
- bei subakutem Beginn & progredientem Verlauf folgender Symptome: mnestiche Störungen, psychiatrische Auffälligkeiten, epileptische Anfälle sollte differentialdiagnostisch an eine Autoimmunenzecephalitis gedacht werden
- der Nachweis neuronaler Autoantikörper ist wesentlich für die schnelle Diagnosestellung und Einleitung weiterer diagnostischer (Tumorsuche) & therapeutischer (Immuntherapie) Schritte

Literatur

1) Lancaster et al. Nat. Rev. Neurol. 2012; 8: 380-390

2) Prüss, H. Akt. Neurol. 2013; 40: 127-136; 3) Wandinger et al. J Lab Med 2011; 35:329-342

4) Graus et al. Curr Opin Neurol 2012; 25:795-801

5) Bien et al. DGN/AWMF S1-Leitlinie 030-120

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin

Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com

Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Dr. Florian Kainzinger

Redaktion: Dr. Gonzalez-Gonzalez, Dr. Meisel

Veröffentlicht: Berlin, 06. Februar 2015