

achtergrondinformatie

Samenvatting

Voor de pathogenese van de paraneoplastische neurologische syndromen is de hypothese dat ectopische expressie van onconeurale antigenen in de tumor leidt tot een immuunreactie die zich niet alleen op de tumor richt maar ook resulteert in een kruisreactie met dezelfde of gelijksoortige antigenen in het zenuwstelsel. Deze immuunreactie wordt gekenmerkt door hoge titer antistoffen, die geassocieerd zijn met bepaalde tumoren en specifieke neurologische syndromen. Dit maakt accurate diagnose van het neurologische beeld mogelijk met gerichte detectie van de onderliggende maligniteit. Het ziektebeloop van de tumor is bij paraneoplastische syndromen relatief gunstig. Vroege detectie met specifieke auto-antistoffen biedt wellicht de gelegenheid om met anti-tumor behandeling en immuunmodulerende therapie onherstelbaar neuronaal celverlies te voorkomen. Het aanvraagformulier voor de bepaling van paraneoplastische antineuronale antistoffen kunt u downloaden.

SPECIFIEKE ANTISTOFFEN BEPALEN NEUROLOGISCH BEELD EN TUMOR TYPE

De anti-neuronale antistoffen bij paraneoplastische syndromen zijn in tabel 1 samengevat. Iedere antistof definieert een neurologisch syndroom met de bijbehorende tumor. Deze antistoffen kunnen tegenwoordig routinematig worden bepaald. De voornaamste klinische waarde van de antistof bepaling is dat een onverklaard neurologisch beeld als paraneoplastisch gediagnosticeerd kan worden en dat de aard van de onderliggende tumor met enige zekerheid kan worden voorspeld (Tabel 1). De specificiteit van de paraneoplastische antistoffen voor een onderliggende maligniteit is hoog en ligt bij een serum titer $>1:400$ tussen de 80-100% (1). De exacte specificiteit is moeilijk te bepalen omdat de tumor zich in 70% pas in de maanden na het ontstaan van het neurologische syndroom openbaart en soms pas na vele jaren. Ook kunnen de tumoren juist bij paraneoplastische syndromen zo klein zijn dat ze niet gedetecteerd worden. Een uitzondering vormen de anti-VGCC antistoffen bij LEMS (Lambert-Eaton Myasteen Syndroom), die in 40% niet geassocieerd zijn met een tumor (2).

De sensitiviteit (positieve antistof bepaling bij aanwezigheid van onderliggende tumor) van de relatief frequente anti-Hu en anti-Yo antistoffen wordt geschat op 30-40% (1)

Anti-Hu Hoge titers anti-Hu antistoffen zijn onveranderlijk geassocieerd met paraneoplastische encephalomyelitis en/of sensore neuronopathie. Paraneoplastische encephalomyelitis kan klinisch het beeld geven van een limbische encephalitis (subacute geheugenstoornis met

gedragsveranderingen en soms insulten), hersenstam encephalitis, cerebellaire degeneratie, aandoening van de motorische voorhoorn, autonome functiestoornissen of een combinatie hiervan. Indien de encephalomyelitis geassocieerd is met een kleincellig longcarcinoom zijn meestal anti-Hu antistoffen aanwezig. Anti-Hu antistoffen zijn zelden geassocieerd met andere tumoren zoals kleincellig prostaatcarcinoom of sarcoom. In dat geval brengen deze tumoren ook Hu-antigenen tot expressie (3).

Anti-Ri Het syndroom van opsoclonus gaat vaak samen met myoclonus en ataxie. Men schat dat bij ongeveer 20% van de volwassen patiënten met dit syndroom hieraan een maligniteit ten grondslag ligt. Het gaat dan om borstkanker, gynaecologische tumoren en het kleincellig longcarcinoom (4). Opmerkelijk is dat de opsoclonus zowel spontaan als door behandeling kan verdwijnen.

Anti-Yo Paraneoplastische cerebellaire degeneratie is zeldzaam. Niettemin is ongeveer de helft van de subacute niet-hereditaire cerebellaire syndromen paraneoplastisch (5). Anti-Yo is geassocieerd met een ernstig pancerebellair syndroom dat zich in 2/3 van de patiënten manifesteert voor de oncologische diagnose. Aanwezigheid van hoge titer anti-Yo antistoffen pleit sterk voor de aanwezigheid van ovarium of mamma carcinoom (6,7).

Anti-Tr is een karakteristieke antistof die men immunohistochemisch kan herkennen (8). Ongeveer 25% van patiënten met cerebellaire degeneratie bij de ziekte van Hodgkin hebben in het serum auto-antistoffen gericht tegen het cerebellum (9). In tegenstelling tot de andere paraneoplastische neurologische syndromen is hierbij de ziekte van Hodgkin vaak reeds bekend, al of niet in remissie. Een subset van de patiënten met Hodgkin en ataxie heeft de kenmerkende anti-Tr antistoffen.

Anti-mGluR1 auto-antistoffen reageren met de metabotrope glutamaat receptor mGluR1. Anti-mGluR1 antistoffen zijn geassocieerd met cerebellaire degeneratie bij de ziekte van Hodgkin. In vitro blokkeren deze antistoffen de functie van de receptor. Injectie van anti-mGluR1 patiënten IgG in de subarachnoidale ruimte van muizen veroorzaakt ernstige, passagere, ataxie (10).

Anti-Ma2 auto-antistoffen zijn geassocieerd met limbische encephalitis en hersenstam - cerebellaire dysfunctie bij testis carcinoom (11).

Anti-Amphiphysine antistoffen zijn oorspronkelijk beschreven bij patiënten met stiff-man syndroom en borstkanker (12). Stiff-man syndroom wordt gekenmerkt door rigiditeit van de rompmusculatuur met gesuperponeerde hevige en pijnlijke spasmes, die verdwijnen tijdens de slaap. "Stijfheid" kan ook onderdeel zijn van paraneoplastische encephalomyelitis en is dan vaak geassocieerd met andere sensibele, cerebellaire of

pyramidebaanstoornissen. Ook hierbij kunnen anti-amphiphysine antistoffen aanwezig zijn (13).

Anti-VGCC Ongeveer 60% van de patiënten met LEMS hebben een kleincellig longcarcinoom (14). Klinisch wordt LEMS gekenmerkt door proximale spierzwakte, spierpijn, moeheid en autonome stoornissen. Het EMG toont toename van de aanvankelijk lage amplitude van de spieractiepotentialen bij herhaalde hoogfrequente stimulatie en na willekeurig aanspannen van de spier. Antistoffen tegen het P/Q type VGCC zijn in 90% van de LEMS patiënten aanwezig, zonder of met maligniteit (2). Een apart syndroom is de combinatie paraneoplastische cerebellaire degeneratie met kleincellig longcarcinoom zonder of met LEMS. Ongeveer de helft van deze patiënten heeft hoge titer anti-Hu antistoffen (15). Van de Hu-negatieve patiënten heeft 36% antistoffen tegen P/Q type VGCC.

Therapie

Voor de meeste paraneoplastische neurologische syndromen bestaat geen standaardbehandeling en men kan uit twee strategieën kiezen. De eerste is het behandelen van de onderliggende maligniteit hetgeen soms resulteert in verbetering van het neurologische beeld. De beste voorbeelden hiervan zijn LEMS en opsoclonus/myoclonus. De tweede benadering is gebaseerd op de autoimmuun hypothese. In individuele gevallen is succes beschreven van immuunsuppressie en -modulatie met corticosteroiden, cyclophosphamide, plasmaferese, intraveneus immunoglobuline (IVIg) of immunoabsorptie. Grotere series laten echter geen overtuigend effect zien van plasmaferese en IVIg (16). Combinatie therapie met intraveneus immunoglobuline, cyclophosphamide en methylprednisolon bleek niet zinvol bij patiënten die reeds ernstig geïnvalideerd waren. Het is mogelijk dat deze intensieve immunotherapie bij nog ambulante patiënten leidt tot stabilisatie (17). In het algemeen is het beloop subacut en wordt in enkele weken een plateau bereikt. De thans beschikbare snelle diagnostiek op aanwezigheid van specifieke auto-antistoffen in het serum van patiënten, maakt het wellicht mogelijk immuunmodulatie met succes toe te passen voordat onherstelbaar neuronaal verlies is opgetreden.

CONCLUSIE

Klinisch is herkenning van paraneoplastische syndromen van belang omdat het doorgaans subacute en ernstige neurologische ziektebeelden betreft. Bij 70% treden deze paraneoplastische syndromen op als eerste teken van een maligniteit. De laatste jaren is gebleken dat de meeste paraneoplastische neurologische syndromen berusten op een immuunreactie die gericht is tegen bepaalde antigenen die in zowel de tumor als in het zenuwstelsel tot expressie komen. Expressie van deze

onconeurale antigenen in de tumor leidt tot een immunreactie die kruisreageert met dezelfde of gelijksoortige antigenen in het zenuwstelsel. De onconeurale antigenen zijn geïdentificeerd met behulp van auto-antistoffen in het serum van patiënten met paraneoplastische syndromen. Deze karakteristieke antistoffen vormen een belangrijk hulpmiddel bij de diagnose van paraneoplastische neurologische syndromen, bij het bepalen van de aard van de onderliggende maligniteit en wellicht voor therapie in een vroeg stadium van de ziekte.

TABEL 1. *Anti-neuronale antilichamen geassocieerd met paraneoplastische neurologische syndromen en bijbehorende tumor*

<i>Antistof</i>	<i>Neuronale expressie</i>	<i>Antigen</i>	<i>Gen</i>	<i>Tumor(en)*</i>	<i>Neurologisch Syndroom</i>
Anti-Hu	Kernen van alle neuronen	35-40 kD	HuD, HuC, Hel-N1, Hel-N2	SCLC*, neuroblastoma*, sarcoma, prostaat	PEM, PSN, PCD, autonoom
Anti-Yo	Cytoplasma van Purkinje cellen	34, 62 kD	CDR34, CDR62	Ovarium*, mamma*, SCLC	PCD
Anti-Ri	Kernen van alle centraal zenuwstelsel neuronen	55, 80 kD	NOVA	Mamma*, Gynaecologisch*, SCLC, blaas	POM
Anti-Tr	Dendrieten en cytoplasma van Purkinje cellen	?	?	Ziekte van Hodgkin	PCD
Anti-mGluR1	Purkinje cellen en hippocampus	mGluR1	mGluR1	Ziekte van Hodgkin	PCD
Anti-CV2	Cytoplasma oligodendrocyten	66 kD	c-22	SCLC*, thymoom*, sarcoom, testis, mamma	PEM, PCD, LEMS

* De meest frequent geassocieerde tumoren; SCLC = kleincellig longcarcinoom; PEM = paraneoplastische encephalomyelitis; PSN = paraneoplastische sensorische neuronopathie; PCD = paraneoplastische cerebellaire degeneratie; POMA = paraneoplastische opsoclonus-myoclonus-ataxie; BE = hersenstam encephalitis; LE = limbische encephalitis; LEMS = Lambert Eaton myasthen syndroom; CAR = carcinoom geassocieerde retinopathie.

VERVOLG TABEL 1. *Anti-neuronale antilichamen geassocieerd met paraneoplastische neurologische syndromen en bijbehorende tumor*

<i>Antistof</i>	<i>Neuronale expressie</i>	<i>Antigen</i>	<i>Gen</i>	<i>Tumor(en)*</i>	<i>Neurologisch Syndroom</i>
Anti-Ma2	Nucleoli en perikarya van neuronen	40 kD	Ma2	Testis, long	BE / LE
Anti-amphiphysin	Synaps	128 kD	Amphiphysine	Mamma, SCLC, ovarium	Stiff-man syndroom, PEM/PSN
Anti-VGCC	Presynaptische neuromusculaire overgang	VGCC, synaptotagmine	MysB, Synaptotagmine	SCLC	LEMS, PCD
Anti-retina	Fotoreceptoren	23, 65 kD	Recoverin	SCLC, melanoom	CAR

* De meest frequent geassocieerde tumoren; SCLC = kleincellig longcarcinoom; PEM = paraneoplastische encephalomyelitis; PSN = paraneoplastische sensorische neuronopathie; PCD = paraneoplastische cerebellaire degeneratie; POMA = paraneoplastische opsoclonus-myoclonus-ataxie; BE = hersenstam encephalitis; LE = limbische encephalitis; LEMS = Lambert Eaton myasthen syndroom; CAR = carcinoom geassocieerde retinopathie.

LITERATUUR

1. Moll JWB, Vecht CJ. Immune diagnosis of paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:71-81.
2. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-1474.
3. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72.
4. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold S, Jr., et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29:241-51.
5. Henson RA, Urich H. *Cancer and the Nervous System*. 1 ed. London: Blackwell Scientific; 1982.
6. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42(10):1931-7.
7. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003 Jun;126(Pt 6):1409-18.
8. Graus F, Dalmau J, Valdeoriola F, Ferrer I, Rene R, Marin C, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997;74(1-2):55-61.
9. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992;42:1938-43.
10. Sillevs Smitt P, Kinoshita A, DeLeeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl J Med* 2000;342:21-27.
11. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340(23):1788-95.
12. Folli F, Solimena M, Cofield R, Austoni M, Tallini G, Fassetta G, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546-51.

13. Dropcho EJ. Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996;39:659-667.
14. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-96.
15. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valdeoriola F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997;120(Pt 8):1279-300.
16. Uchuya M, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre J-Y. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.
17. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, Rene R, Honnorat J, Broet P, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):479-82.