



---

# Paraneoplastické autoprotilátky, diagnostický a klinický význam

Ivana Janatková, Miroslav Hind'oš, Karin Malíčková

Klinická imunologie a alergologie – laboratoř

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN & 1.LF UK v Praze



# Paraneoplastické autoantilátky



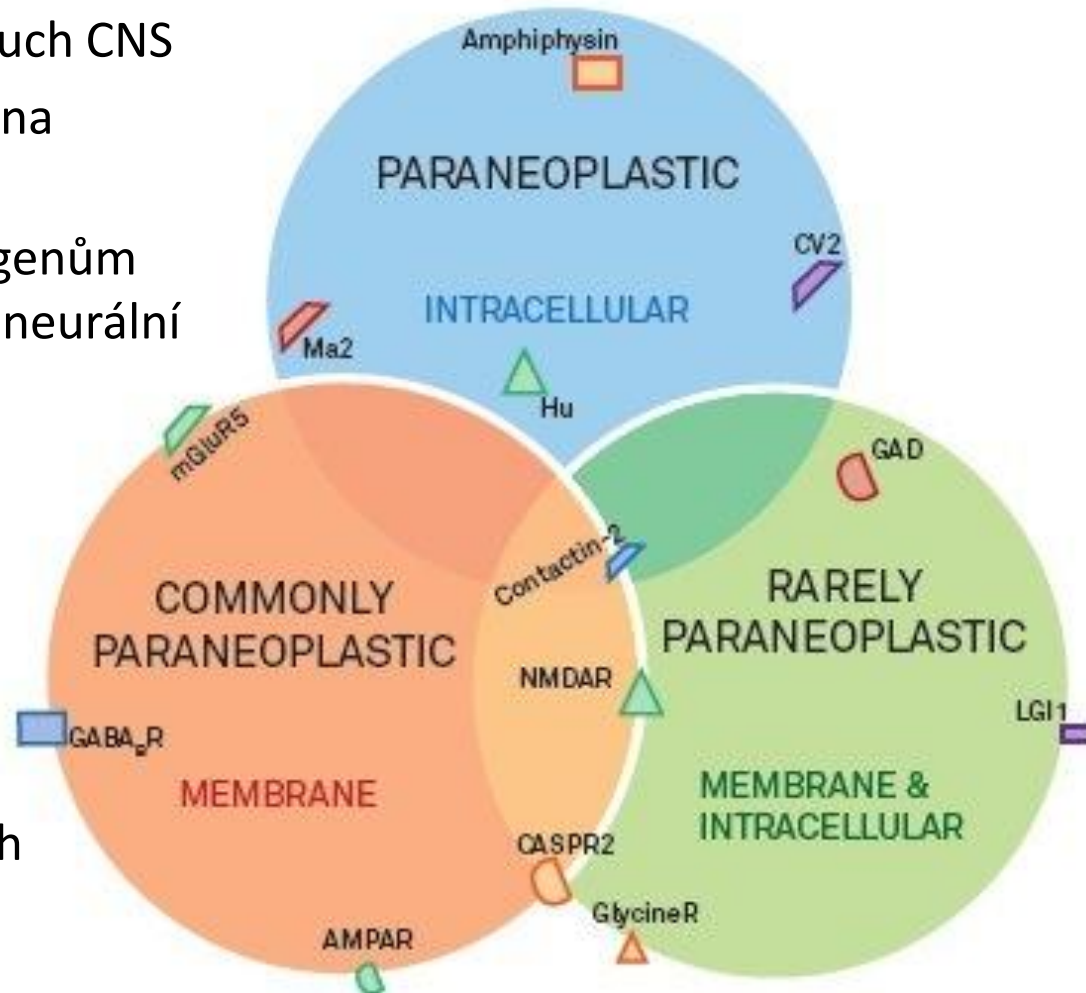
- autoantikóvková odpověď na specifické antigeny Purkyňových buněk a neuronů
- nalézány u paraneoplastických neurologických syndromů (karcinom ovaria 15%, malobuněčný karcinom plic 12%, ca žaludku, prostaty, prsu v nízké frekvenci)



# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS)

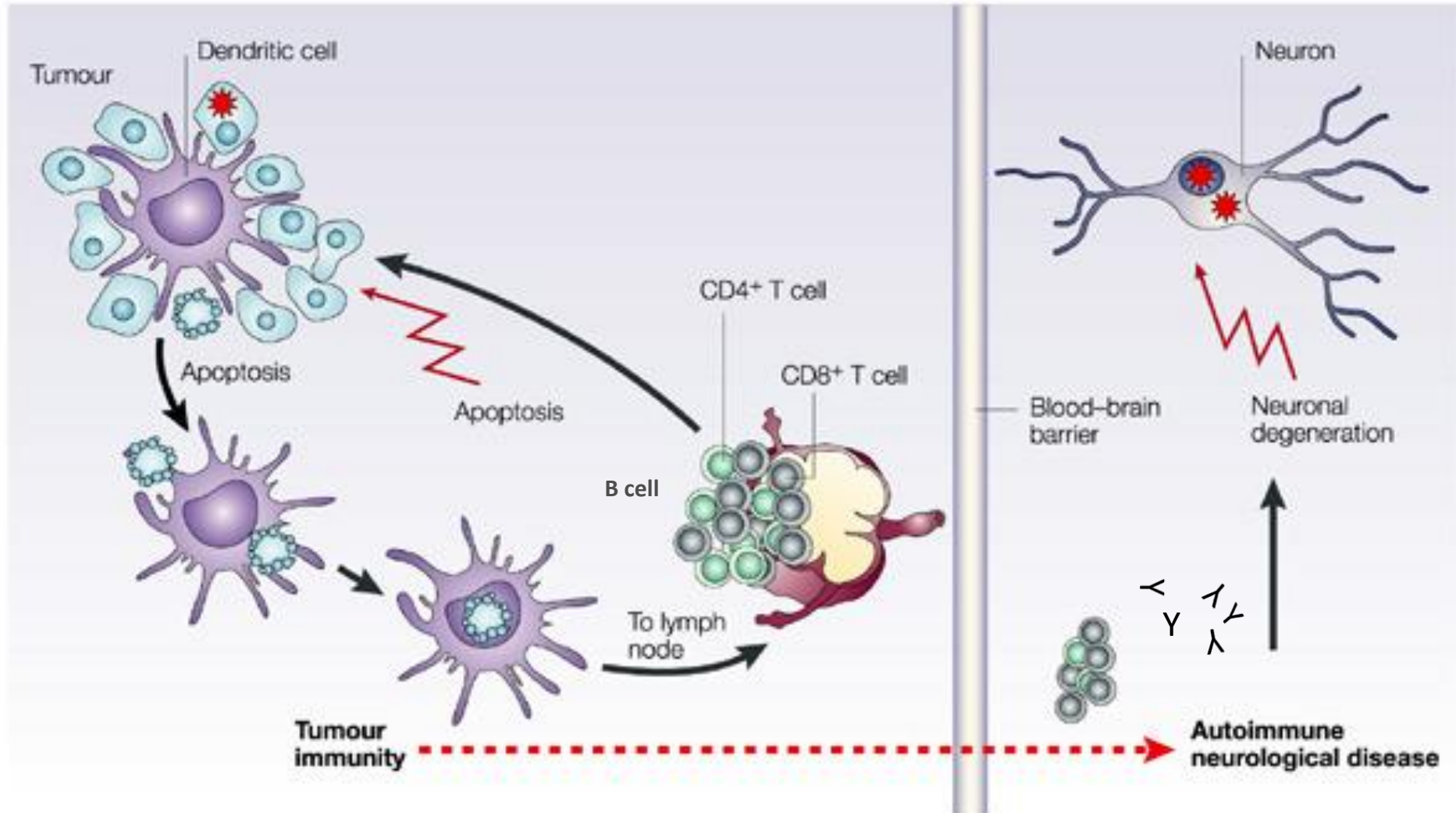


- klinicky různorodá skupina poruch CNS
- nepřímý vliv nádorové nemoci na nervový systém
- protilátky proti neurálním antigenům exprimovaným v tumoru (onkoneurální protilátky)
- protilátky proti intracelulárním antigenům – patologie způsobena cytotoxickými T lymfocyty
- protilátky proti antigenům na povrchu buňky nebo synaptických receptorů: přímá interakce





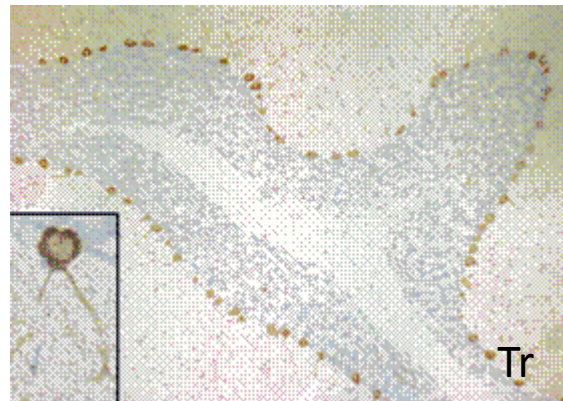
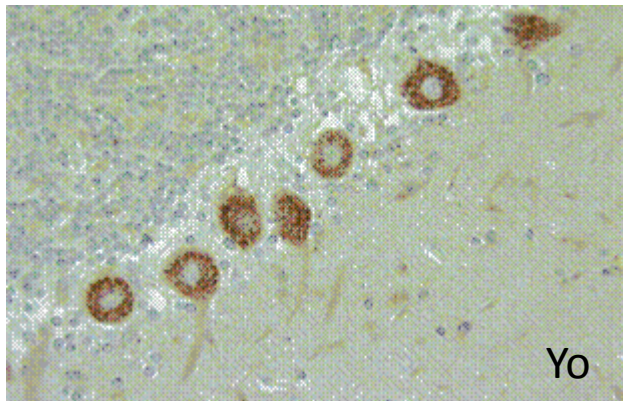
# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS)





## **PCD- paraneoplastická mozečková degenerace**

- častý výskyt, akutní (subakutní) rozvoj příznaků
- těžký mozečkový syndrom
- ataxie, dysartrie, vertigo
- ca ovarií, ca prsu, malobuněčný ca plic, lymfomy
- protilátky : anti-Yo (APCA), anti-Hu (ANNA-1), anti Tr





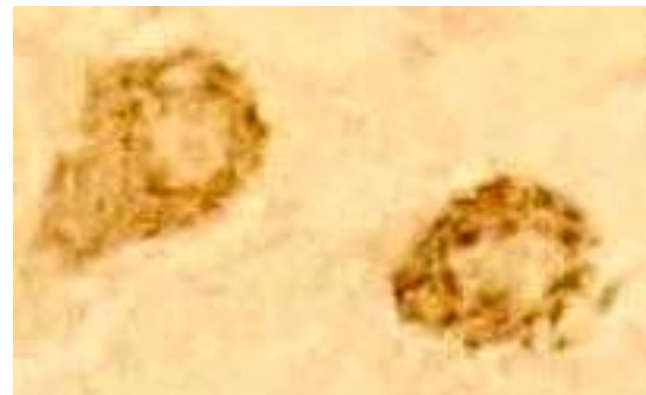


# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY



## Yo-antibody syndrom

- 95 % ženy
- 5.-6. decenium
- gynekologické tumory
- dysartrie, nystagmus, diplopie, periferní motorická a/nebo senzorická neuropatie
- rozvíjí se týdny



cílové antigeny autoprotilátek: proteiny Purkyňových buněk: cdr1, cdr2, leucin-zipper DNA-binding protein, cdr3 a nejspíše i další

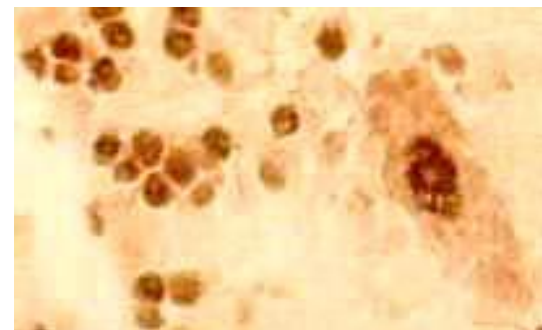


# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY



## Hu-antibody syndrom

- ženy ~ muži
- kuřáci, 6. – 7. decenium
- ca plic
- ataxie, atetoidní pohyby, atypické bolesti, parestezie
- téměř vždy před manifestací nádorové choroby



cílové antigeny autoprotiátek: skupina RNA vázajících proteinů HuC; Hel-N1; Hel-N2; ple21

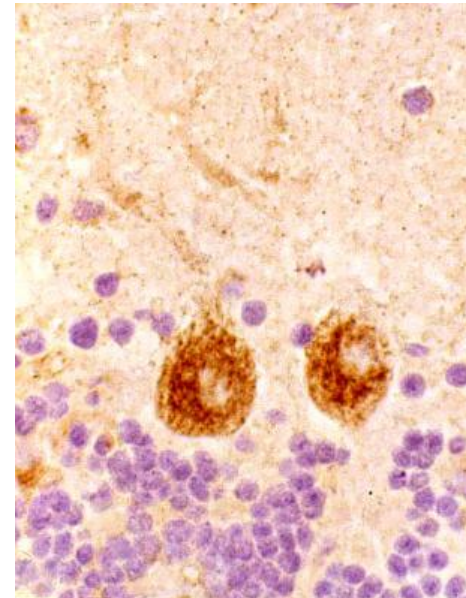


# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY



## Tr syndrom

- muži: ženy 3:1
- Hodgkinova nemoc
- často se malignita nenajde
- ataxie, optická neuritida, svalová slabost až atrofie



cílový antigen autoprotilátek: DNER (delta & notch-like epidermal growth factor-related receptor) v cytoplasmě a na zevním povrchu endoplazmatického retikula Purkyňových buněk



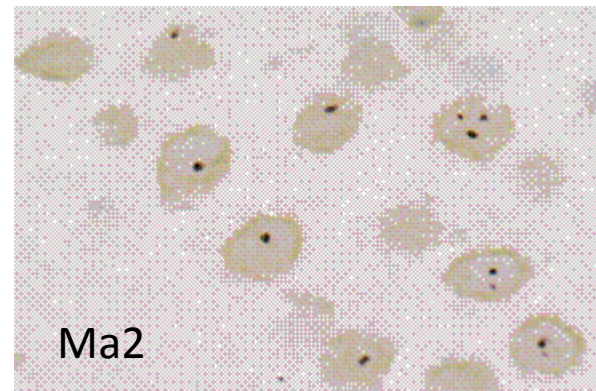


# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY



## Paraneoplastická encefalomyelitida

- záněty v mozku, mozkovém kmeni, míše, gangliích zadních míšních kořenů, nervových kořenech
- limbická encefalitida, postižení I. a II. motoneuronu, mozečková degenerace (až těžký mozečkový sy), kmenová encefalopatie, autonomní dysfunkce
- malobuněčný ca plic





# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY

---



## Opsoklonus/myoklonus

- děti <2 roky, dívky > chlapci
- neuroblastom
- může se projevit i po vyléčení tumoru
- mimovolné pohyby o velké amplitudě, někdy téměř kontinuální záškuby
- Anti-Ri(ANNA-2) protilátky

cílový antigen autoprotiáték: neurofilamenta



# Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) NEJČASTĚJŠÍ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY

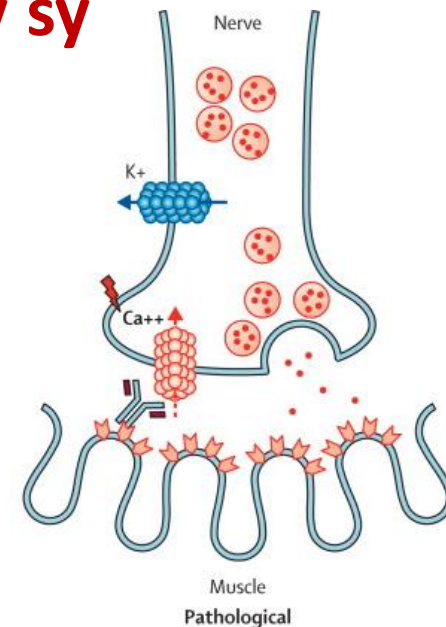


## Lambertův-Eatonův myastenický sy

- malobuněčný karcinom plic
- svalová slabost
- anti P/Q VGCC protilátky

## Paraneoplastický stiff-man syndrom

- karcinom plic, prsu, thymomy
- progresivní svalová ztuhlost, křeče, rigidita (deformity, fraktury)
- protilátky proti amphiphysinu





# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření

---



- nepřímá imunofluorescence (mozeček opic, játra, ledviny a žaludek krys, transfekované buňky)
- Western blot (extrakt z mozečku opic, rekombinantní antigeny)



Autoantibody/ Autoantigen	Detection Substrate	Clinical Associations
Hu (ANNA-1)	Cerebellum and rodent LKS	Small cell lung carcinoma
Yo (PCA-1)	Cerebellum	Breast and lung carcinoma
Ri (ANNA-2)	Cerebellum	Breast and small cell lung carcinoma
Tr (PCA-Tr)	Cerebellum	Hodgkin's disease
Amphiphysin	Cerebellum	Small cell lung carcinoma and breast tumours
CV2 (CRMP5)	Cerebellum	Small cell lung carcinoma and thymomas
PCA2	Cerebellum	Lung malignancies
Ma1, 2(Ta) and 3	Cerebellum and testis	Lung, testis, parotid, breast and colon tumours
MAG	Peripheral nerve	Benign monoclonal paraproteins
Aquaporin-4	Rat/monkey cerebellum, midbrain, spinal cord	Neuromyelitis optica
GAD67	Cerebellum and pancreas	Stiff person syndrome, breast and colon tumours, small cell lung cancer and diabetes
ANNA3	Cerebellum	Small cell lung carcinoma and adenocarcinoma
mGluRI	Cerebellum	Hodgkin's disease
Striational/ titin	Skeletal muscle	Thymoma, myasthenia gravis and lung carcinoma
Zic4	Cerebellum	Small cell lung carcinoma
AGNA	Rat cerebellum	Lambert Eaton myasthenic syndrome
Myocardial	Cardiac muscle	Myocarditis





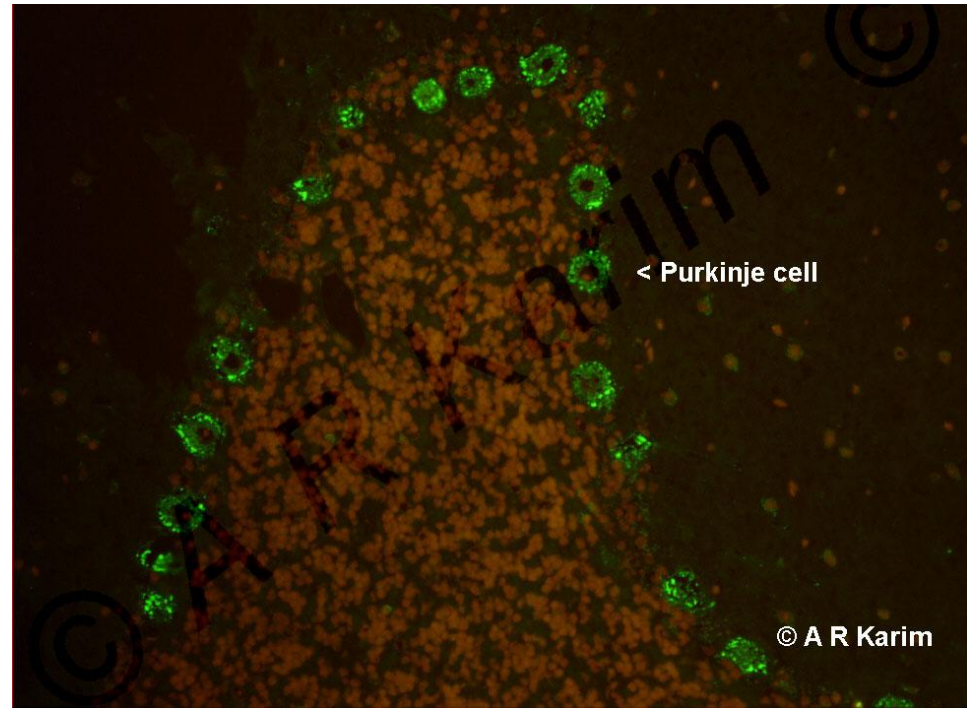
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



### Yo autoprotilátky (PCA-1)

- váží se na povrch ribosomů, granulární endoplasmatické retikulum a Golgiho komplex Purkyňových buněk
- NIF – granulární fluorescence cytoplasmy a jádra Purkyňových buněk





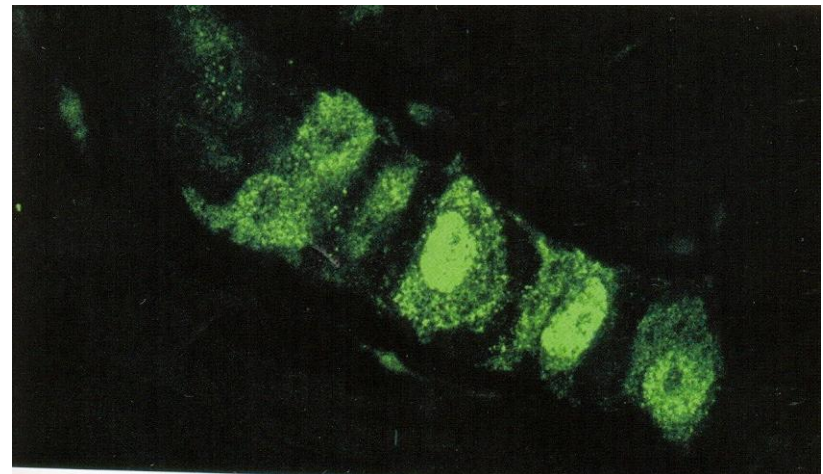
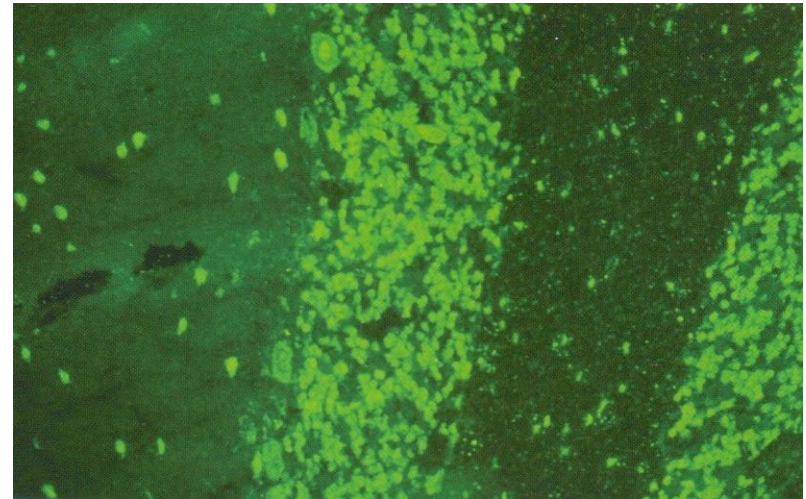
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



### Hu autoprotilátky (ANNA-1)

- Antigeny: rodina podobných proteinů ( HuD,HuC,Hel-N1,Hel-N2)
- NIF na řezech mozečku opic, fluorescence jader neuronů CNS a PNS, cytoplasma zabarvena méně intenzivně,na řezech žaludku IF jader myenterického plexu
- konfirmace western blotem (koincidence s pozitivitou anti-ANA a anti-mitochondriálních protilátek)





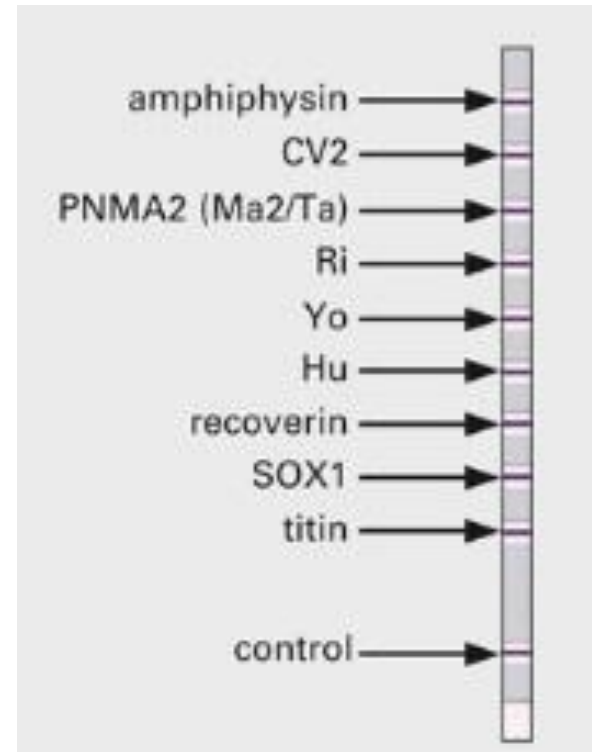
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



### Ri autoprotilátky (ANNA-2)

- antigeny: 2 proteiny ( 50kDa a 80kDa)
- NIF na řezech mozečku, fluorescence jader neuronů CNS, nebarví se jádra neuronů myenterického plexu žaludku, nutná confirmace western blotem







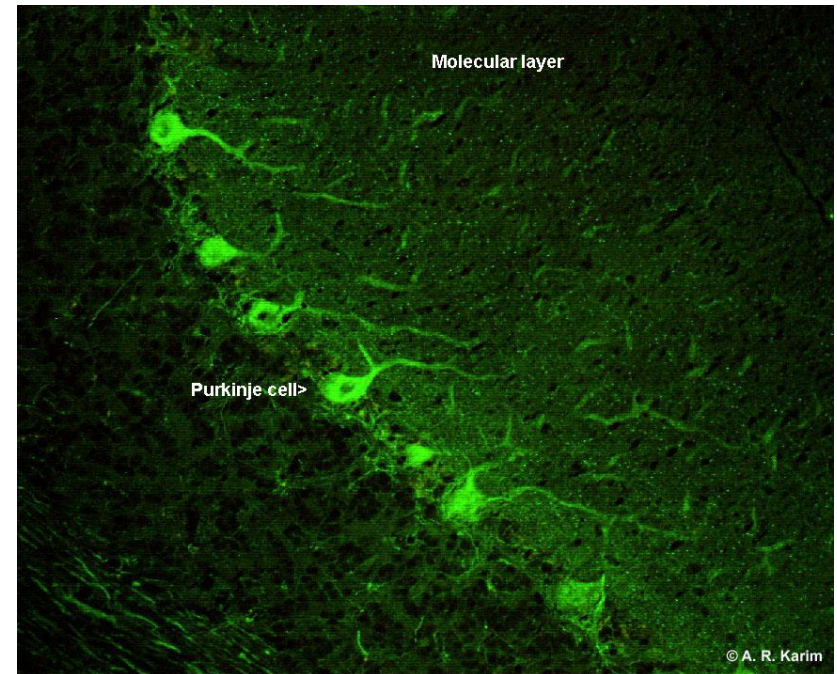
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



## Tr autoprotilátky (PCA-Tr)

- antigenem je protein (konformace epitopu ? )
- NIF – řezy mozečku, fluorescence cytoplasmy Purkyňových b. ( podobné anti-Yo Ab ) a dendritů
- detekce pouze IF, nelze prokázat Western blotem





# Paraneoplastické syndromy

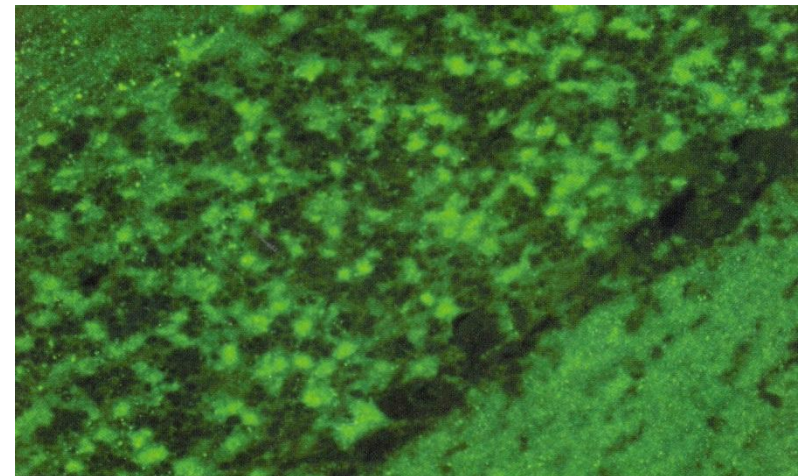
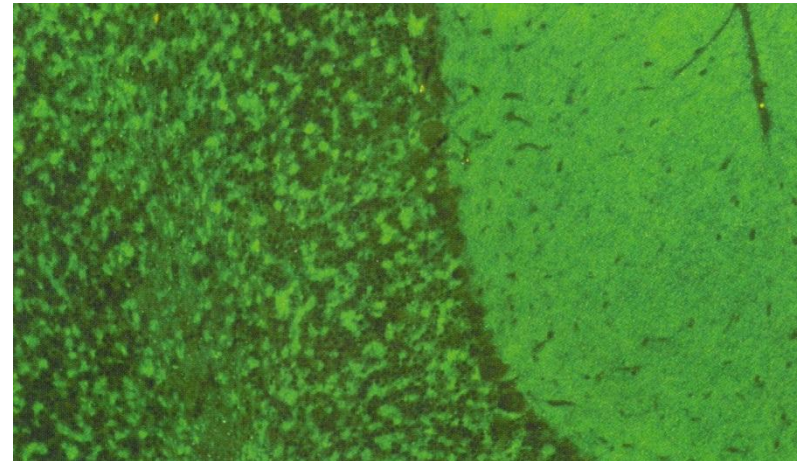
## Laboratorní vyšetření

---



## Protilátky proti amphiphysinu

- antigenem je amphiphysin, 128kDa dimer, nalézán v synaptických vesikulech
- NIF na řezech mozečku, konfirmace western blotem







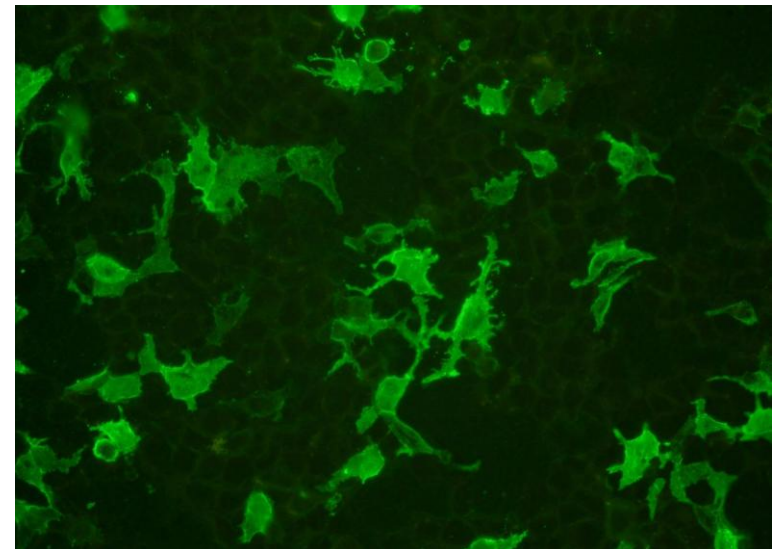
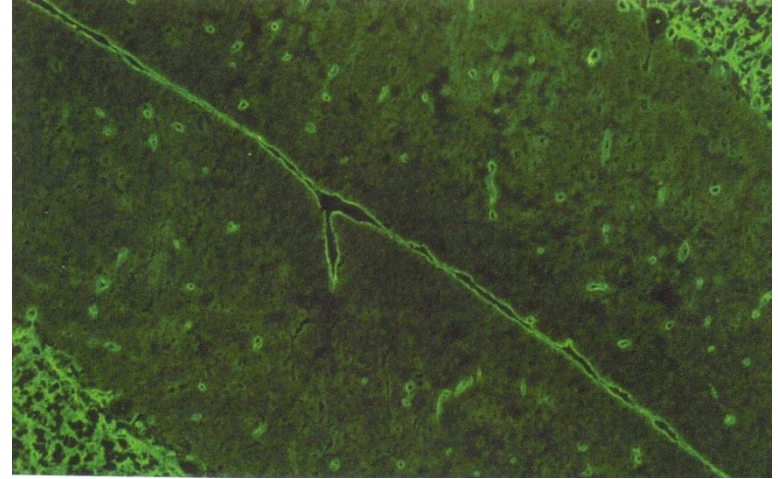
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



## Protilátky proti aquaporinu-4 (NMO-IgG)

- antigenem je transmembránový protein vodního kanálu v CNS
- protilátky jsou specifickým sérovým markerem pro neuromyelitis optica, odlišení od roztroušené sklerózy
- NIF na mozečku opic a na transfekovaných HEK buňkách





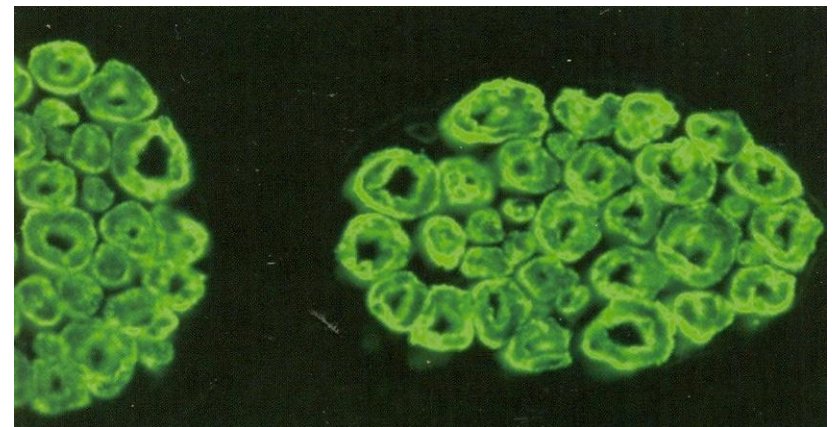
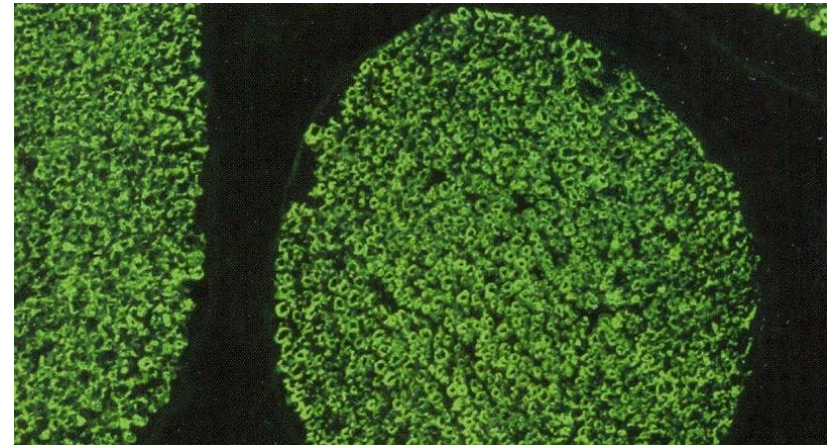
# Paraneoplastické syndromy

## Laboratorní vyšetření



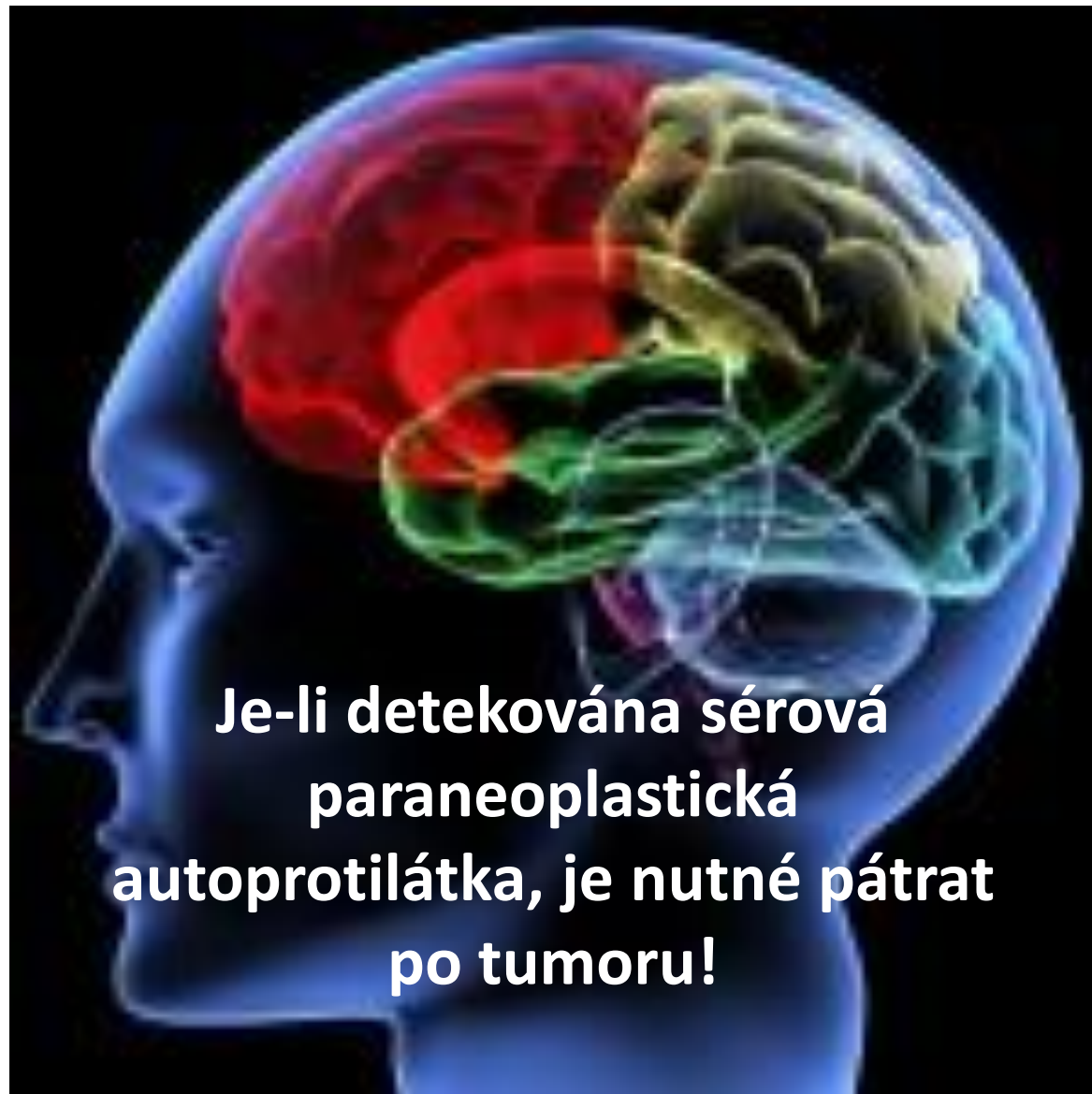
## Protilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem (MAG)

- antigenem je oligosacharidový epitop na myelinu
- protilátky jsou izotypu IgM, asociace s benigním/maligním monoklonálním paraproteinem
- NIF na řezu nervu opice





## TAKE-HOME MESSAGE





# Děkuji za pozornost.

---



THE ECONOMIST JANUARY 27TH 2008