



DNER-Autoantikörper (anti-PCA-Tr)

| | |
|---------------------|--|
| Akronym | DNER (Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor) |
| Synonyma | Purkinjenzellen (Tr)-Autoantikörper, Trotter-Autoantikörper, anti-Tr |
| Indikationen | ▶ Paraneoplastische Neuropathien (cerebellare Degeneration) bei Morbus Hodgkin |
| Siehe auch | ▶ Autoantikörper bei paraneoplastische Neuropathien |

Neurologische Symptome bei M. Hodgkin sind nicht selten (12 - 36%). Bereits Hodgkin beschrieb 1832 neurologische Symptome bei dem nach ihm benannten Krankheitsbild der Lymphogranulomatose in Form einer granulomatösen Infiltration der Hirnhäute. Am häufigsten sind Querschnittssyndrome, gefolgt von peripheren neurologischen Syndromen, cerebrale Komplikationen sind am seltensten. Sie können grundsätzlich in jedem Stadium der Erkrankung auftreten (Richter und Viele 1976). Die Assoziation des M. Hodgkin mit einer subakuten cerebellaren Degeneration wurde 1963 (Rewcastle 1963), das zusätzliche Auftreten von Autoantikörpern gegen die cerebellaren Purkinjenzellen 1976 (Trotter et al. 1976) beschrieben. Es handelte sich um einen 21-jährigen Patienten mit subakuter cerebellarer Degeneration in dessen Serum sich diese Autoantikörper mit Hilfe des indirekten Immunfluoreszenztests (IIFT) nachweisen ließen. Diese Assoziation von subakuter cerebellarer Degeneration, M. Hodgkin und Autoantikörpern gegen Purkinjenzellen konnte in der Folgezeit mehrfach bestätigt werden (Hammack et al. 1992), wobei auch auf das spezifische Fluoreszenzmuster dieser Antikörper hingewiesen wurde, das sich deutlich von dem der bei Ovariakarzinomen auftretenden Autoantikörper gegen Purkinjenzellen (anti-Yo, anti-PCA1, anti-CDR-62) unterschied. Aus diesem Grunde wurden die Antikörper in der Folgezeit nach ihrem Erstbeschreiber anti-Trotter (anti-Tr) bezeichnet (Graus et al. 1997). Wegen der fehlenden biochemischen Identifikation des Tr-Antigens ließen sich die Antikörper lange Zeit nur mittels immunhistochemischer Methoden (IIFT, Immunperoxidase-Färbungen) an Schnitten von Kleinhirngewebe nachweisen, wo sie eine charakteristische Färbung der Perikarya und der baumförmigen Dendriten der Purkinjenzellen unter Aussparung der Axone hervorriefen (somatodendritisches punktiertes Färbemuster). Die Antikörper reagierten ferner mit den Perikarya der Korb- und Sternzellen im Stratum moleculare, das selbst eine diffuse Färbung aufwies. Die nicht ganz einfache Interpretation der mikroskopischen Bilder verbunden mit einer gewissen Subjektivität des Untersuchers hat in der Vergangenheit den Nachweis dieser Antikörper nicht sonderlich gefördert. Die Identifizierung des Delta/Notch-like epidermal growth factor-related-Rezeptors (DNER) als Zielantigen der anti-Tr-Autoantikörper (de Graaff et al. 2012) und die spätere Bestätigung dieser Befunde (Greene et al. 2014) ermöglichen jetzt einen sichereren und spezifischen Nachweis dieser Autoantikörper (anti-Tr / -DNER) an mit antigenspezifischen immunologischen Methoden.

| | |
|------------------|---|
| Literatur | <p>Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, Honnorat J, Silveis Smitt P, Graus F: Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. <i>Neurology</i> (2003); 60(2): 230 - 234 (PMID: 12552036).</p> <p>Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, Bertolini G, Giometto B; PNS Euronetwork: Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. <i>Neurology</i> (2011); 76(8): 705 - 710 (PMID: 21339498).</p> <p>Chillakuri CR, Sheppard D, Lea SM, Handford PA: Notch receptor-ligand binding and activation: insights from molecular studies. <i>Semin Cell Dev Biol</i> (2012);23(4): 421 - 428 (PMID: 22326375).</p> <p>Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, Hammer C, Borowski K, Begemann M, Lemke S, Rentzsch K, Probst C, Martens H, Wienands J, Spalletta G, Weissen-</p> |
|------------------|---|



DNER-Autoantikörper (anti-PCA-Tr)

born K, Stöcker W, Ehrenreich H: Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* (2014); 76(1): 82 - 94 (PMID: [24853231](#)).

Eiraku M, Hirata Y, Takeshima H, Hirano T, Kengaku M: Delta/notch-like epidermal growth factor (EGF)-related receptor, a novel EGF-like repeat-containing protein targeted to dendrites of developing and adult central nervous system neurons. *J Biol Chem* (2002); 277(28): 25.400 - 25.407 (PMID: [11950833](#)).

Eiraku M, Tohgo A, Ono K, Kaneko M, Fujishima K, Hirano T, Kengaku M: DNER acts as a neuron-specific Notch ligand during Bergmann glial development. *Nat Neurosci* (2005); 8(7): 873 - 880 (PMID: [15965470](#)).

de Graaff E, Maat P, Hulsboom E, van den Berg R, van den Bent M, Demmers J, Lugtenburg PJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt P: Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* (2012); 71(6): 815 - 824 (PMID: [22447725](#)).

Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, Ferrer I, Reñe R, Marin C, Vecht CJ, Arbizu T, Targa C, Moll JW: 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 (PMID: [9119979](#)).

Greene M, Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E: Antibodies to Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* (2014); 71(8): 1.003 - 1.008 (PMID: [249358749](#)).

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(10): 1.938 - 1.943 (PMID: [1407576](#)).

Hanson RL, Muller YL, Kobes S, Guo T, Bian L, Ossowski V, Wiedrich K, Sutherland J, Wiedrich C, Mahke D, Huang K, Abdussamad M, Traurig M, Weil EJ, Nelson RG, Bennett PH, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ: A genome-wide association study in American Indians implicates DNER as a susceptibility locus for type 2 diabetes. *Diabetes* (2014); 63(1): 369 - 376 (PMID: [24101674](#)).

Honnorat J: Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol* (2014); 170(10): 587 - 594 (PMID: [25189679](#)).

Kopan R, Ilagan MX: The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell* (2009); 137(2): 216 - 233 (PMID: [19379690](#)).

Probst C, Komorowski L, de Graaff E, van Coevorden-Hameete M, Rogemond V, Honnorat J, Sabeter L, Graus F, Jarius S, Voltz R, Wildemann B, Franciotta D, Blöcker IM, Schlumberger W, Stöcker W, Sillevius Smitt PA: Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2(2):e68 (PMID: [25745634](#)).

Richter HW, Wiele G: Neurologische Aspekte des Morbus Hodgkin. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Hrsg. Professor Dr. B. Schlegel, Wiesbaden. 82. Kongress (1976): pp 657-659.

Saito SY, Takeshima H: DNER as key molecule for cerebellar maturation. *Cerebellum* (2006); 5(3): 227 - 231 (PMID: [16997755](#)).



DNER-Autoantikörper (anti-PCA-Tr)



Tohgo A, Eiraku M, Miyazaki T, Miura E, Kawaguchi SY, Nishi M, Watanabe M, Hirano T, Kengaku M, Takeshima H: Impaired cerebellar functions in mutant mice lacking DNER. *Mol Cell Neurosci* (2006); 31(2): 326 - 333 (PMID: [16298139](#)).

Trotter JL, Hendin BA, Osterland CK: Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. An immunological study. *Arch Neurol* (1976); 33(9): 660 - 661 (PMID: 962649).

Yamada K, Watanabe M: Cytodifferentiation of Bergmann glia and its relationship with Purkinje cells. *Anat Sci Int* (2002); 77(2): 94 - 108 (PMID: [12418089](#)).