



Hu-D-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Verdacht auf paraneoplastische subakute sensible Polyneuropathie, paraneoplastische Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Myelitis, Rhombenzephalitis, autonome Neuropathie.

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien](#)
- ▶ [Autoantikörper bei peripheren Neuropathien](#)

Immunpathologie

Hu-Autoantikörper zählen zu den sog. anti-neuronukleären Antikörpern Typ 1 (ANNA-1; Hinweise zur Nomenklatur siehe [anti-neuronukleäre Antikörper](#)). Das molekularbiologisch charakterisierte und klonierte korrespondierende Antigen wurde nach den Initialen des Patientennamen Hu, später, nachdem weitere homologe Proteine (HuC/ple 21, Hel-N1 [HuB], Hel-N2) bekannt geworden waren, HuD genannt.

HuD (M_r 41,7 kDa; Chromosom 1p34) gehört zu einer Gruppe RNA-bindender Proteine, die mit Ausnahme von HuR (HuA) ausschließlich in Kernen von Neuronen des zentralen und peripheren (auch autonomen) Nervensystems exprimiert werden. HuD findet sich nicht nur in den Kernen, sondern auch in Granula, Soma und Dendriten der Neuronen. Ein konserviertes HNS-Motiv (Hu nucleocytoplasmatic shuttling) vermittelt den Austausch von HuD zwischen Kern und Zytoplasma. HuD besitzt drei getrennte RNA-bindende Sequenzmotive, die an UA-reiche Elemente in 3'-nicht translatierten RNA-Regionen binden (AREs) und für die Stabilität der mRNA und für deren Translation und Positionierung von Bedeutung sind. Ob HuD sequenzspezifisch RNA bindet und dadurch Spleißprozesse reguliert, ist nicht bekannt. HuD und seine Homologe spielen möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der mRNA-Prozessierung, die bei der Ontogenese der Neuronen und der späteren Aufrechterhaltung des neuronalen Phänotyps von Bedeutung sind.

Außer in Neuronen wird HuD auch in kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die von den ganglionären Kultschitzky-Zellen (enterochromaffine Zellen) der Lunge ausgehen, in Ependymomen, Neurozytomen, Ganglioneuronen und Neuroblastomen exprimiert. Diese extraneuronale Expression ist möglicherweise der entscheidende Schritt für die Aufhebung der Immuntoleranz gegenüber dem neuronalen Protein, in deren Gefolge immunpathogene T- und B-Zellreaktionen zur Schädigung zentraler und peripherer Neuronen und zur Synthese antineuronaler Autoantikörper führen. Ob die Antikörper für die neurologischen Läsionen verantwortlich sind, ist fraglich. Versuche, die Erkrankung im Tierversuch durch passiven Transfer von HuD-Antikörpern auszulösen, schlugen fehl. HuD spezifische autoreaktive CD4⁺ T-Zellen, vermutlich von dem Th-1-Subtyp, könnten mit HuD-Antigenen reagieren, die in der Zellmembran wie z. B. an Neuroblastomen und kleinzelligen Lungenkarzinomen gezeitigt, exprimiert werden und so zytotoxische Reaktionen auslösen. In den perivaskulären Infiltraten der neuronalen Läsionen wurden HuD-spezifische T- und B-Zellen, Makrophagen und Mikroglia nachgewiesen.

Die bei Patienten mit neurologischen Symptomen meist hochtitrigen HuD-Antikörper vom Isotyp IgG richten sich gegen Epitope auf den ersten beiden RNA-bindenden Domänen. Die Antikörper finden sich auch im Liquor cerebrospinalis, eine intrathekale Antikörpersynthese konnte nachgewiesen werden.

Niedrigtitrige Antikörper wurden bei 16 % der Tumorpatienten ohne neurologische Symptomatik nachgewiesen. Bei solchen Patienten war der Tumor bei der Diagnose noch auf den Thorax begrenzt, während über 50 % der HuD-negativen Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits extrathorakale Metastasen aufwiesen. Diese Tendenz sowie die Beobachtung, dass der Tumor bei Patienten mit HuD-Antikörpern und paraneoplastischen neurologischen Symptomen gelegentlich bis zur Autopsie unentdeckt bleibt, lassen vermuten, dass die gegen den Tumor gerichtete



Hu-D-Autoantikörper

Vorkommen

Immunantwort das Tumorwachstum eindämmt. Auch nach einer Immunisierung von Versuchstieren mit HuD zeigte sich eine Wachstumsverlangsamung HuD-positiver Neuroblastome.

Paraneoplastische subakute sensorische Polyneuropathie (Neuronopathie) und Enzephalomyelitis meist in Verbindung mit kleinzelligem Lungenkarzinom (häufiger bei Frauen als bei Männern). Bei Anwesenheit von HuD-Autoantikörpern wird in 83 % der Fälle ein kleinzelliges Lungenkarzinom diagnostiziert. Wesentlich seltener finden sich großzellige Bronchiolarkarzinome, extrapulmonale kleinzellige Karzinome (Darm, Prostata), Neuroblastom, malignes Melanom, Merkelzelltumor, Myxochondrosarkom. Ungeachtet dessen, dass alle bisher dahingehend untersuchten kleinzelligen Lungenkarzinome HuD-Antigen exprimieren, sind paraneoplastische neurologische Syndrome selten (1 : 1000). Die neurologischen Symptome sind unabhängig von der Art des Tumors. Die subakute sensible Polyneuropathie (Deny-Brown Syndrom) ist die häufigste periphere neurologische Manifestation (95 %), daneben finden sich zentralnervöse Störungen (40 %), autonome Neuropathien (30 %), ein subakuter oder progressiver dem Guillain-Barré Syndrom ähnlicher Verlauf (5 %). Die Neuropathie ist entweder sensorisch (70 %), sensomotorisch (25 %) oder rein motorisch (5 %) mit symmetrischem (65 %), asymmetrischem (25 %) oder multifokalem Beginn (10 %). Brennende und stechende Schmerzen werden von 80 % der Patienten angegeben. Häufig findet sich elektrophysiologisch eine Beteiligung der Motorneurone, auch bei fehlenden motorischen Symptomen. Der Verlust der Sensorik führt zu erheblichen Bewegungsstörungen und Ataxien. In unterschiedlichem Ausmaß und in wechselnder Kombination sind Spinalganglien, Rückenmark, Kleinhirn, Rhombenzephalon, Hirnstamm, limbisches System, unteres Motorneuron (II) und autonomes Nervensystem befallen, was sich in der Gesamtheit als paraneoplastische Enzephalomyelitis äußert.

Bei 50 % der Patienten entwickeln sich die neurologischen Symptome vor der klinischen Manifestation des Tumors (Wochen bis Monate; selten bis zu 3,5 Jahren). Die mittlere Überlebenszeit liegt unter einem Jahr. Todesursachen sind eher die respiratorischen und coronarvaskulären Folgen der Dysautonomie als das Karzinom. Bei rechtzeitiger Entfernung des Tumors können sich in Einzelfällen die neuropsychiatrischen Syndrome vollständig zurückbilden.

HuD-Antikörper können auch zusammen mit Calciumkanal-Antikörpern (Kombination von HuD-Syndrom und Lambert-Eaton Syndrom) sowie mit Amphiphysin 1-Antikörpern (bei kleinzelligen Lungenkarzinom) auftreten.