

K. Haupt¹, L. Appeltshauer², M. Weihrauch¹¹Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Ulm, Deutschland²Neurologische Universitätsklinik Würzburg, Würzburg, Deutschland

Autoimmune Nodo-/Paranodopathie eines 26-jährigen Patienten

Auflösung des Neuro-Quiz aus DGNeurologie 5/2022

Dieser Beitrag beinhaltet die Auflösung des Neuro-Quiz aus DGNeurologie 5/2022: Haupt K et al (2022) Autoimmune Nodo-/Paranodopathie eines 26-jährigen Patienten. DGNeurologie 5: <https://doi.org/10.1007/s42451-022-00466-3>.

Die Erstvorstellung des 26-jährigen Patienten erfolgte notfällig aufgrund progredienter Gefühlsstörungen. Der Patient berichtete, seit 2 Wochen an zunehmenden Gefühlsstörungen in Form von Kribbelmissempfindungen, aber auch Gefühlsminderung an beiden Armen und Beinen zu leiden. Sonstige Symptome waren nicht zu eruieren. Ein vorausgegangener Infekt sei dem Patienten nicht erinnerlich. Sonst sei der Patient gesund, er habe keinerlei Vorerkrankungen und nehme keine Medikamente ein.

In der klinischen Untersuchung zeigten sich eine kraniokaudale Reflexabschwächung mit Areflexie der unteren Extremitäten, eine strumpfförmige bzw. handschuhförmige Hypästhesie der Beine und Fingerspitzen sowie ein breitbasig ataktisches Gangbild bei normaler Pallästhesie.

Laborchemisch ergaben sich keine Auffälligkeiten, insbesondere bestand kein B-Vitamin-Mangel (Vitamin B₁₂, Holotranskobalamin, Vitamin B₆ und Vitamin B₁). Eine MRT (Magnetresonanztomographie) der Neuroachse erbrachte einen altersentsprechenden Normalbefund. Neurophysiologisch kam es im Verlauf zu einer Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit der Nn. surales, einer Abnahme der Amplitude des Muskelsummenaktionspotenzials und einer Zunahme der distal motorischen Latenz der Nn. peronei bei initial unauffälligen Werten sowohl in der Elektroneurographie, den F-Wellen sowie den SSEP (Tab. 1). In der Liquordiagnostik zeigte sich eine diskrete zytalbuminäre Dissoziation mit einem Liquoreiweiß von 564 mg/l, sodass mit der Verdachtsdiagnose einer Variante des Miller-Fisher-Syndroms eine Therapie mit i.v. Immunglobulinen begonnen wurden. Gangliosidantikörper sowie auch MAG-Antikörper waren negativ, hier gingen die Befunde kurze Zeit nach Beginn der Therapie mit i.v. Immunglobulinen ein.

Redaktion

J. Becker, Essen

F. Hoffmann, Halle (Saale)

DGNeurologie

<https://doi.org/10.1007/s42451-022-00467-2>

Angenommen: 14. Juli 2022

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Unter der Therapie mit i.v. Immunglobulinen kam es zu einer raschen Besserung der Beschwerden innerhalb weniger Tage mit wieder auslösbaren Reflexen der unteren Extremitäten und einem deutlichen Rückgang der Missempfindungen sowie einer nahezu vollständigen Normalisierung des Gangbildes.

Etwa 10 Tage nach Beendigung der Therapie mit i.v. Immunglobulinen kam es jedoch zur Verschlechterung der Symptomatik mit wieder nahezu dem identischen klinischen Bild wie bei Aufnahme. Daher wurde die Entscheidung für eine Plasmapherese getroffen, auch hierunter kam es zu einem prompten Ansprechen, mit erneuter Zunahme der Symptomatik wenige Tage nach Abschluss der Therapie.

Tab. 1 Verlauf der Medianus- und Tibialis-SSEP sowie NLG des N. suralis bds. und der dmL des N. peroneus auf der linken Seite

	20.07.2021	02.08.2021	19.08.2021
Medianus-SSEP N20	Re 20 ms, Li 20 ms	Re 20 ms, Li 20 ms	Re 20 ms, Li 20 ms
Tibialis-SSEP P40	Re 43 ms, Li 42 ms	Bds. nicht sicher reproduzierbar	Re 54 ms, Li 52 ms
NLG N. suralis	Re 52 m/S, Li 48 m/s	Re 59 m/s, Li 47 m/s	Re 45 m/s, Li 39 m/s
N. peroneus links dmL	4,7 ms	Li 5,8 ms	Li 6,8 ms

NLG Nervenleitgeschwindigkeit, SSEP Somatosensibel evozierte Potentiale, dmL distal motorische Latenz

► **Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose? Welche weitere Diagnostik würden Sie veranlassen?**

In der erweiterten Labordiagnostik zeigte sich ein positiver Titer für Antikörper gegen Neurofascin-186 (1:320) und Neurofascin-155 (1:320).

Differenzialdiagnose, Therapie und Diskussion

Die Vorstellung des Patienten erfolgte mit rasch progredienten Gefühlsstörungen. Klinisch zeigten sich eine kraniokaudale Reflexabschwächung mit Areflexie der unteren Extremitäten, eine strumpfförmige Hypästhesie der Beine und Fingerspitzen sowie ein breitbasig ataktisches Gangbild.

Mit dem Verdacht auf eine atypische Form des Miller-Fisher-Syndroms wurde eine Therapie mit i.v. Immunglobulinen begonnen. Auf diese zeigte sich die Symptomatik zunächst rasch regredient, nach Beendigung der Therapie kam es jedoch wieder zu einem Rückfall der Symptomatik. In der erweiterten Differenzialdiagnostik zeigte sich ein positiver Antikörpertiter gegen Neurofascin-186 (1:320) und Neurofascin-155 (1:320).

Mit Nachweis des Pan-Neurofascin-Antikörpers konnte die Diagnose einer autoimmunen Nodo-/Paranodopathie gestellt werden.

Tatsächlich liegen meistens keine unterschiedlichen Antikörper vor, vielmehr handelt es sich um einen Pan-Neurofascin-Antikörper, also einen Antikörper gegen ein Epitop, welches sowohl auf der Isoform Neurofascin-186, Neurofascin-155 als auch Neurofascin-140 vorkommt. Allerdings wurde im gegenständlichen Fall keine Epitopanalyse durchgeführt.

Inflammatorische Polyneuropathien zählen zu den häufigsten erworbenen Immunneuropathien und zeigen ein breites klinisches Bild. Ebenso zeigt sich ein heterogenes Ansprechen auf die verschiedenen immunmodulatorischen Therapieoptionen [3]. Paranodale Antikörper können dabei in einer kleinen Subgruppe, ca. 10%, der betroffenen Patienten, nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten zeigt sich meist eine unzureichende Kontrolle des Krankheitsprozesses durch i.v. Immunglobuline [2, 7, 10].

Diese paranodalen Antikörper greifen dabei die Bestandteile des Ranvier-Schnürrings am axonal-glialen Übergang an, sodass sich bei dieser Autoimmunneuropathie histologisch eine Störung der Struktur der Nervenzelle in diesen spezifischen Bereichen nachweisen lässt. Es zeigt sich hauptsächlich eine axonale Schädigung. Klassische histologische Zeichen der Demyelinisierung lassen sich nicht nachweisen, jedoch zeigt sich in der Nervenzufpräparation eine ultrastrukturelle Schädigung der Schnürringe, sodass von einer gemischten Schädigung auszugehen ist [4, 6].

Neuere Studien konnten hierbei zeigen, dass es zu unterschiedlich schweren klinischen Verlaufsformen von Nodo-/Paranodopathien kommt. Beschrieben werden hierbei Pan-Neurofascin-Seropositivität vom IgG3-Typ und Seropositivität von Neurofascin 155 vom IgG4-Typ. Verschiedene Schweregrade der Erkrankung korrelieren dabei auch gut mit dem Titer der Neurofascinantikörper [11]. Schwierig – v.a. in der Frühdiagnostik – sind häufig heterogene Befunde in der neurophysiologischen Diagnostik; so finden sich zwar häufig verzögerte F-Wellen und eine Zunahme der distal motorischen Latenz, jedoch sind diese Veränderungen – v.a. in der

Frühphase der Erkrankung – auch nicht bei allen Patienten nachweisbar [12]. Gegebenenfalls könnte die Nervenbildgebung mittels MRT hier die Diagnose erleichtern, Jun-ichi Kira et al. konnten bei Anti-Neurofascin-155-positiven Patienten eine deutliche Verdickung der lumbalen Nervenwurzeln im MRT nachweisen [12]. Allerdings war auch bei unserem Patienten eine entsprechende Verdickung der Nervenwurzeln in der MRT-Bildgebung nicht nachweisbar.

Das Vorliegen der Pan-Neurofascin-IgG3-Isoform ist häufig mit einem fulminanten Krankheitsverlauf assoziiert. Nach einem dem Guillain-Barré-Syndrom ähnlichen Beginn kommt es rasch zu Tetraparesen, Hirnnervenausfällen und einer Beatmungspflichtigkeit. In der Literatur werden Fälle bis hin zum Locked-in-Syndrom beschrieben. Das Ansprechen auf i.v. Immunglobuline ist meist schlecht [5, 9].

Neurofascin-155-IgG4-seropositive Immunneuropathien treten gehäuft im Alter zwischen 20 und 30 Jahren auf und zeigen einen subakuten Verlauf. Klinisch präsentieren sich häufig eine gemischt sensorisch-zerebellare Ataxie, ein stark ausgeprägter Tremor und eine Schwäche der distalen Extremitäten [9].

Wie in der Literatur beschrieben, zeigte auch der hier beschriebene Patient eine subakut progrediente Neuropathie mit einer Stand- und Gangataxie mit initial zwar gutem Ansprechen der Beschwerden auf i.v. Immunglobuline, allerdings mit einem raschen Symptomrückfall nach Beendigung der Therapie. Paresen fehlten bei unserem Patienten, sind allerdings bei Kollektiven von Patienten mit einer Pan-Neurofascin-Nodo-/Paranodopathie häufig zu finden. Vielleicht ist das Fehlen der Paresen im gegenständlichen Fall durch die noch niedrigen Antikörpertiter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie der „energischen“ Immuntherapie mit i.v. Immunglobulinen sowie der Plasmapherese zu erklären.

Klinisch kam es unter Therapie mittels i.v. Immunglobulinen bzw. Plasmapherese zu einer Remission der Gefühlsstörungen und der sensorischen Ataxie. Nach Beendigung der Therapie erfolgte innerhalb weniger Tage wieder eine rasche Zunahme der Klinik. Somit wurde, nach Bestimmung der Seropositivität der Antikörper gegen Neurofascin 186 und Neurofascin-155, die Indikation für eine immunsuppressive Therapie gestellt. In Anbetracht des jungen Alters und des bestehenden Kinderwunsches des Patienten und der guten Verträglichkeit fiel die Entscheidung auf Rituximab.

» **Diagnose: Immunneuropathie, Verdacht auf autoimmune Nodo-/Paranodopathie**

Unter Rituximabtherapie zeigen sich bei einem Großteil der Patienten auch mit teils schweren Krankheitsbildern positive Verläufe und eine langfristige Krankheitsstabilisierung [1, 8].

Vor der Zweitgabe der Induktionsdosis mussten aufgrund einer erneuten Progredienz der Klinik bei unserem Patienten noch einmalig i.v. Immunglobuline verabreicht werden. Nach der Zweitgabe von Rituximab zeigte sich dann eine anhaltende Stabilisierung des klinischen Befundes, der Patient ist aktuell beschwerdefrei, nodo-/paranodale Antikörper waren in der Verlaufskontrolle nicht mehr nachweisbar.

Fazit für die Praxis

Der vorliegende Fall zeigt, dass eine Bestimmung nodaler-paranodaler Autoantikörper zur raschen Diagnosefindung und damit Einleitung einer geeigneten Immuntherapie sehr sinnvoll sein kann. Im Falle eines untypischen Verlaufes, wie z. B. junges Erkrankungsalter, einem raschen Einsetzen der Symptomatik, fulminantem Verlauf, ausgeprägter sensibler Ataxie oder Tremor sowie einem unzureichenden Ansprechen auf Standardtherapien wie i.v. Immunglobuline, sollte insbesondere an eine Autoimmunneuropathie mit paranodalen Antikörpern gedacht werden. In diesen Fällen sollte auch zeitnah eine Therapie mit Rituximab begonnen werden, um ein weiteres Voranschreiten der Erkrankung und Behinderung zu verhindern.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Haupt, L. Appeltshauer und M. Weihrauch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Chaganti S, Hannaford A, Vucic S (2022) Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: a systematic review. *Neuromuscul Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.05.013>
2. Cortese A, Lombardi R, Briani C et al (2019) Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7(1):e639. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000639>
3. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F et al (2019) Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90:125–132
4. Doppler K, Appeltshauer L, Wilhelmi K et al (2015) Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:720–728
5. Fehmi J, Davies AJ, Walters J et al (2021) IgG1 pan-neurofascin antibodies identify a severe yet treatable neuropathy with a high mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92:1089–1095
6. Koike H, Kadoya M, Kaida KI et al (2017) Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:465–473
7. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R et al (2017) Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 13:533–547
8. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J et al (2015) Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e149
9. Stengel H, Vural A, Brunder AM et al (2019) Anti-pan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 6(5):e603. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000603>
10. Vural A, Doppler K, Meinl E (2018) Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. *Front Immunol* 9:1029
11. Querol L et al (2021) Clinical and laboratory features in anti-NF155 Autoimmune Nodopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001098>
12. Jun-ichi Kira et al (2019) Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. *Neurochem Int* 130(November):104360

Korrespondenzadresse

Dr. M. Weihrauch
Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie
Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm, Deutschland
marcweihrauch@bundeswehr.org