抗Yo抗体阳性的副肿瘤性小脑变性研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/725.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplasticneurologicalsyndromes,PNS)是指由肿瘤引发的远隔神经系统损害的症候群。而副肿瘤性小脑变性(paraneoplasticcerebellardegeneration,PCD)是累及中枢神经危害最大也最易鉴别的PNS。PCD与自身免疫关系密切，目前累计报道有近30种不同的自身抗体与PCD有关，包括抗Yo抗体，抗Tr抗体、抗Hu抗体和抗Ma抗体等。而其中抗Yo抗体(抗浦肯野细胞胞浆抗体1，PCA-1)阳性的病例占了所有病例近50%。

目前对PCD的亚型分类尚有争议，根据临床表现和免疫学分类将之分为单纯型PCD和复合型PCD，其中单纯型PCD根据免疫学特征可分为：抗Yo抗体阳性的PCD、非抗Yo抗体阳性的PCD、无抗体的PCD。其中抗Yo抗体阳性的PCD(paraneoplasticcerebellardegenerationofanti-Yoantibody)是指患者的血清中可以检测出抗Yo抗体的PCD，是PCD的主要亚型。由于PCD在临床上罕见，目前关于PCD的大多数临床文献仍然是病例报告，因此本文的目的是总结抗Yo抗体阳性的PCD的发病机制，临床表现，治疗方案的选择及预后等。

1.抗Yo抗体的发现及其与肿瘤的关联

上个世纪70年代，TROTTER等第一次在PCD患者血清中检测出能与小脑Purkinje细胞起交叉反应的抗体。后来证实此类抗体中有一种仅与小脑Purkinje细胞起反应，于是将这种特异性结合Purkinje细胞的抗体命名为抗Yo抗体。目前发现超过90%的小脑共济失调且合并抗Yo抗体阳性患者最终被检测出肿瘤，其绝大多数是乳腺癌和卵巢癌，偶有肺癌、霍奇金病等。而肿瘤患者并发抗Yo抗体阳性的PCD非常罕见。MONSTAD等的一项回顾调查发现其557例卵巢癌患者和253例乳腺癌患者中抗Yo抗体的阳性率分别为2.3%和1.6%，而抗-
Yo抗体阳性患者中仅有12%的患者并发PCD。

2.抗Yo抗体阳性的PCD的临床表现

抗Yo抗体阳性的PCD通常表现为亚急性小脑变性的症状，主要临床表现是躯干和四肢的小脑性共济失调，持续数周到数月不等。如出现构音障碍、眼球震颤、复视等提示脑干受累，没有任何干预措施的情况下，症状在6个月内达到高峰患者常伴有认知功能障碍，尤其是记忆力减退，但随之而来的构音障碍使得很难对认知损害确诊。

在抗Yo抗体阳性的PCD早期，颅脑的磁共振成像多无异常。18F-FDGPET-CT可以显示小脑的平均代谢率减低。但是，也有个案报道抗Yo抗体阳性的PCD早期小脑半球的MRI信号广泛异常。

3.诊断

目前学界的共识是把PCD归入经典的副肿瘤性综合征，其诊断一般是基于欧洲神经系统副肿瘤综合征协会(ParaneoplasticNeurologicalSyndromeEuronetwork)2004年提出了新的PNS诊断标准，如果满足下列条件之一要考虑PCD的可能：①有典型的亚急性小脑变性症状(小脑症状持续时间在12周以内，除老年性生理性小脑萎缩外，无小脑萎缩的MRI表现，排除小脑出血、梗死及转移瘤等)，在其后5年内发生肿瘤;②肿瘤患者出现典型亚急性小脑变性症状(排除小脑出血、梗死及转移瘤等);③有典型或非典型的亚急性小脑变性症状(排除小脑出血、梗死及转移瘤等)，血清伴有特征性的肿瘤神经抗体(抗Yo、抗Hu、CV2、Ri、Ma2等)。

在确诊PCD的基础上，在患者血清或脑脊液中检测出异常滴度的抗Yo抗体，即可诊断为抗Yo抗体阳性的PCD。一般情况下，抗Yo抗体阳性的PCD的诊断早于肿瘤的诊断，极少数病例，在确诊肿瘤5年后出现抗Yo抗体阳性的PCD。

4.抗Yo抗体阳性的PCD病理改变及浦肯野细胞的死亡机制

抗Yo抗体阳性的PCD早期的病理改变表现为血管周围淋巴细胞浸润，小胶质细胞激活与小脑浦肯野细胞层CD8+淋巴细胞的浸润。随着疾病的进展，PCD的病理表现主要为非炎症性的浦肯野细胞大量、快速丢失。抗Yo抗体阳性的PCD的浦肯野细胞死亡的确切机制尚不清楚，可能与CD8+T细胞的激活有关。疾病早期阶段患者脑脊液中高滴度抗体的存在及尸检显示浦肯野细胞选择性的死亡表明二者之间可能有某种关联。最近的重大发现是抗Yo抗体和细胞内抗原结合后可以引起大鼠小脑切片的浦肯野细胞死亡，这其中并不涉及如单核细胞、其他抗体等因素。采用小脑退变相关蛋白2作为靶抗原吸附抗体后，可以阻止浦肯野细胞的死亡,在大量浦肯野细胞死亡之前，没有发现巨噬细胞和单核细胞浸润，这可能表明浦肯野细胞的死亡不是由脑的单核细胞引发的。这些发现可能表明小脑退变相关蛋白2是维持浦肯野细胞存活的重要因子。

另一项研究发现由抗Yo抗体引发的钙稳态调节异常可能是引起浦肯野细胞死亡的初发机制。当来自人和兔血清的抗Yo抗体进入大鼠的小脑切片，钙结合蛋白D28K及P/Q型钙离子通道调节蛋白出现下调，同时浦肯野细胞的树突出现萎缩,可能是抗-Yo抗体和其靶抗原结合引发了细胞内钙信号系统的中断,浦肯野细胞在由于内化了抗Yo抗体而中断了钙信号传导而导致被细胞毒性T细胞和小神经胶质细胞清除。钙依赖的激酶PKCγ，电压门控的钙通道Cav2.1，钙依赖的蛋白酶均被上调导致细胞内的钙水平升高，这可能是触发细胞的死亡的机制。

5.抗Yo抗体致自身免疫反应机制、抗体检测技术、抗体分型、抗体滴度与病程进展相关性研究进展

5.1抗Yo抗体导致自身免疫反应的触发机制

GEBAUER-C采用免疫印迹法发现两条来自浦肯野细胞裂解物的蛋白带可与抗体反应，其中主要的蛋白抗原分子量是62kDa，次要的蛋白抗原分子量是34kDa。其中62kDa的蛋白，即小脑退变相关蛋白2(cerebellardegeneration-relatedprotein2，CDR2)，它是小脑变性蛋白的一个亚型，也是在小脑中高度表达的蛋白质。而34kDa的蛋白抗原在小脑中含量很低。

CDR2在细胞生长和分化中发挥了多重作用,虽然CDR2的mRNA可以在几乎所有的神经细胞中找到，但其表达仅限于小脑浦肯野细胞，部分脑干区域和精原细胞。而在对卵巢和乳腺恶性肿瘤的研究中发现其存在CDR2的过度表达而致免疫耐受被打破的现象，因此，目前一般认为肿瘤导致的CDR2过度表达是导致患者自身免疫反应的触发机制。

5.2抗体检测技术Greenlee和Brashear

在1983年首次报道在PCD患者的血清中检测出高滴度的抗Yo抗体。抗体的检测方法在接下来的几十年一直在改进，SAKAI等在1990年以及FATHALLAH-SHAYKH等在1991克隆了该抗体的靶抗原，为进一步改进抗体检测手段提供了支持。如今，生物素扩增标记、酶联免疫吸附实验和蛋白印迹技术已经成为最重要的抗体检测技术。

5.3抗Yo抗体分型

目前的病例报告最常见的亚型是IgG1型，但在在罕见的病例中，抗体也可能是IgG2、IgG3、IgM或IgA。

5.4抗体滴度与病程进展的相关性

PETERSON等在对22名患者应用了血浆置换疗法后，监测患者的抗体滴度，其中至少6例患者的血清抗体出现了平稳下降，但其临床症状并没有改善，因此认为血清和脑脊液IgG滴度和PCD进程没有相关性。但也有学者认为为评价治疗效果而监测抗体滴度的必要性尚需进一步研究。

6.抗Yo抗体阳性的PCD脑脊液改变

PSIMARAS等报道无论自身抗体有何差异，脑脊液(CSF)异常可见于93%的副肿瘤综合征患者。PSIMARAS等使用PNS欧洲数据库，回顾了2000年至2007之间的PNS患者脑脊液检查结果，其中53例抗Yo抗体阳性的PCD中有51例出现脑脊液异常，包括脑脊液细胞轻微增多，蛋白量增多和(或)出现寡克隆带;白细胞计数的中位数是4/mm3(四分位间距为1~22);脑脊液细胞增多更常见于PCD症状开始后，此时白细胞计数的中位数是5/mm3，而在症状持续3个月后，这一值可以低至2/mm3;患者脑脊液的蛋白量(mg/dL)的中位数可高达54(正常值是15~45)，在症状持续3个月前其值可高达73，而3个月后可降至59。

另外值得一提的是PCD患者CSF细胞计数和蛋白量是个动态变化的过程，并不是总是高于正常值，PSIMARAS等调查的病例中有12%在神经症状初发时有脑脊液白细胞计数和蛋白升高的现象，但在神经系统症状出现3个月后，脑脊液又恢复正常。

7.治疗及预后

7.1治疗措施研究进展

由于PCD病例罕见，难以设计随机对照试验，因此目前报道的对PCD的治疗措施也缺乏循证医学证据。而PCD一般在症状开始后6个月就趋于稳定，因此也很难判断此前的治疗是否有效。美国医疗保健研究与质量局(AgencyforHealthcareResearchandQuality)的建议是尽早开始对原发肿瘤的治疗，这样可以最大程度上使得PCD症状稳定。目前，围绕对抗Yo抗体阳性的PCD的研究尚未发现前景乐观且一致的治疗方法。3份病例最多的治疗抗Yo抗体阳性的PCD的病例报告中主要给予了皮质类固醇激素、血浆置换、输注免疫球蛋白(IVIG)等免疫疗法，但疗效通常不显著。

VERNINO等对4名未发现肿瘤的抗Yo抗体阳性的PCD患者采用血浆置换和环磷酰胺疗法后，有2例患者症状加重，其中1例最终发展为肿瘤。有报道认为血浆置换疗效不佳的原因是肿瘤的存在使得没法完全清除抗原，导致自身抗体可以持续产生。免疫抑制治疗目前尚有争议，有报道认为

在症状开始之处给予免疫抑制治疗可明显控制病情的发展。但也有部分病例报告认为无证据表明早期的免疫抑制治疗有效。

导致这种矛盾的结论的原因可能是：早期确诊的患者中，以病情重者为主，因而对此类患者早期使用免疫抑制治疗疗效不佳，而那些早期症状轻的患者，对早期免疫治疗的反应更好。IVIG可以辅助治疗患者的原发肿瘤，PHUPHANICH等报道IVIG使得3例患者的肿瘤得到了控制，这可能与IVIG抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达有关。

7.2预后

抗Yo抗体阳性的PCD的残疾进展导致<10%的患者可以长期无辅助地步行，大多数病人最终会卧床不起。PETERSON等报告55例患者中4年内死亡19例。而ROJAS等报告34例患者中8年内死亡18例。然而，这些研究因其肿瘤类型各异，因而得出的致死的比例也各异。另外，有研究显示乳腺癌并发抗Yo抗体阳性的PCD的预后较卵巢癌更好。尽早开始治疗对改善疾病的预后很重要，WIDDESS-WALSH等回顾了15例采用IVIG的抗Yo抗体阳性的PCD，发现在症状出现1个月内开始治疗预后最好。

8.总结

抗Yo抗体阳性的PCD目前仍然是临床罕见，且疗效和预后尤其差的综合征。由于存在免疫因素导致的细胞和体液反应，在治疗措施发挥效应前便发生的浦肯野细胞迅速死亡，可能是疗效不佳的主要机制。探索清楚小脑浦肯野细胞死亡的详细机制不仅是我们更深入理解该综合征的关键，也是开发更佳治疗方法的必由之路。免疫治疗虽有争议，但一般认为其对中止和逆转神经功能丧失有重要的价值。更多的临床治疗措施目前均还处于试验性治疗阶段，开展多中心随机对照试验的研究有助于更好地理解和治疗抗Yo抗体阳性PCD，促进该综合征疗效的改善。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发