

Serummarker voor glioblastoma multiforme?

Bron: Jung CS, Foerch C, Schänzer A, Heck A, Plate KH, Seifert V, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain* 2007;130:3336-41.

Door: dhr. dr. W.R. van Furth, neurochirurg, Amsterdam

Doel: Het vinden van een serummarker van glioblastoma multiforme (GBM) voor diagnostiek en tumorresponsmonitoring. 'Glial fibrillary acidic protein' (GFAP) is een eiwit dat door astrocyten en neurale stamcellen tot expressie wordt gebracht. Gliale tumoren, zoals het GBM, zijn bijna altijd GFAP-positief. De hypothese is dat GFAP door gliale tumoren, met name het GBM, wordt uitgescheiden in het serum en als diagnostische biomarker gebruikt kan worden.

Methoden: Bij 98 patiënten met een solitaire supratentoriële massa en bij 6 patiënten met multiple cerebrale metastasen werd voordat een neurochirurgische operatie werd verricht serum afgenomen. De serum GFAP-concentratie werd bepaald met behulp van een commercieel beschikbare ELISA en vergeleken met die van 50 gezonde vrijwilligers.

Resultaten: Bij alle patiënten werd op basis van histologie de diagnose gesteld, bij de helft uitsluitend op basis van een stereotactisch biopt. Het serum GFAP was significant hoger bij de 50 GBM-patiënten in vergelijking met de andere patiënten (4 anaplastisch oligodendroglioom, 14 astrocytoma graad III, 13 astrocytoma graad II, 23 metastasen) en in vergelijking met de gezonde vrijwilligers. Bij GBM-patiënten was het mediaan serum GFAP 0,18 µg/l (spreiding 0-5,6 µg/l). Alle gezonde vrijwilligers hadden een serum GFAP van 0. Bij 10 GBM-patiënten was het serum GFAP ook niet detecteerbaar (detectiegrens 0,012 µg/l). Het tumorvolume bij deze 10 GBM-patiënten was significant kleiner. Twee patiënten met een astrocytoma graad II hadden een meetbaar serum GFAP. Een serum GFAP >0,05 µg/l was 76% sensitief en 100% specifiek voor de diagnose GBM in deze groep patiënten met een solitaire supratentoriële massa.

Conclusie: Serum GFAP is een diagnostische biomarker voor GBM.

Commentaar:

Een goede serummarker voor GBM zou een welkome toevoeging in ons diagnostisch arsenaal zijn. In de differentiaaldiagnostiek van het GBM is het nog altijd niet goed mogelijk om zonder weefseldiagnose zekerheid te krijgen, ondanks moderne MRI en nucleaire imagingtechnieken. GFAP is een groot eiwit met een gewicht van 52 kDa, waardoor het niet goed door de bloed-hersenbarrière kan. Verhoogd serum GFAP is waarschijnlijk het gevolg van lekkage van GFAP door gliale cellen (door tumornecrose) en een onderbreking in de bloed-hersenbarrière. Serum GFAP is ook verhoogd bij hersentrauma, intracerebraal hematoom en herseninfarct. Of het serum GFAP ook verhoogd is bij het intracerebraal abces is onbekend, terwijl juist bij die groep patiënten vroegdiagnostiek van groot belang is.

In hoeverre serum GFAP gebruikt kan worden voor evaluatie van tumorrespons is nog volstrekt onduidelijk. Het lijkt aannemelijk dat als bij een GBM-patiënt een verhoogd serum GFAP voor de operatie wordt vastgesteld, dit kan dienen als marker. Mogelijk dat een dergelijke serummarker helpt bij het bepalen van recidivering en meer fundamenteel kan bieden voor het bepalen van het moment van MRI-scanning in de follow-up-periode. De invloed van dexamethason, temozolamide en radiotherapie op GFAP-lekkage is onbekend. Ook lijkt het niet aannemelijk dat serum GFAP gaat helpen bij de lastige diagnostiek van het recidief-GBM bij de patiënt die behandeld wordt met een angiogeneseremmer, zoals bevacizumab (Avastin®). Angiogeneseremmers zorgen ondermeer voor een herstel van de bloed-hersenbarrière. Aankleuring op de MRI, maar ook serum GFAP, is afhankelijk van de lekkage van deze bloed-hersenbarrière en middelen die herstel van de bloed-hersenbarrière bevorderen, maken deze diagnostiek dus minder betrouwbaar.

Standaardisering van de GFAP-bepaling is een ander probleem, maar het lijkt aannemelijk dat in de komende periode hier veel aandacht aan geschonken zal worden.

De rol van limbische encefalitis bij patiënten met temporaal-kwabepilepsie op volwassen leeftijd

Bron: *Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. Neurology 2007;69:1236-44.*

Door: *mw. dr. H.J.M. Majoie, neuroloog, Heeze/Maastricht*

Doel: 'Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis' (TLE-HS) is de frequentst voorkomende diagnose in autopsie- en chirurgische epilepsieseries. TLE-HS openbaart zich gewoonlijk tijdens de kindertijd of adolescentie. Er zijn weinig studies met TLE-HS die zich openbaart op de volwassen leeftijd. De auteurs herkenden een aantal volwassenen met aanwijzingen voor limbische encefalitis (LE), een auto-immuunaandoening die zich manifesteert op volwassen leeftijd en waarvan de auteurs veronderstellen dat dit direct kan leiden tot TLE-HS.

Methoden: Van alle TLE-HS-patiënten die zich presenteerden in het tertiaire centrum binnen 6 jaar nadat epilepsie was ontstaan tussen 1999 en 2005 werd een retrospectieve analyse uitgevoerd van ziektegeschiedenis, klinische en paraklinische bevindingen, MRI van de hersenen, en resultaten van chirurgische behandeling inclusief histopathologie (indien aanwezig).

Resultaten: Achtendertig patiënten werden geïdentificeerd met een gemiddelde leeftijd op het moment dat de epilepsie zich openbaarde van 37,8 jaar. Elf patiënten (24%) werden geclassificeerd als secundaire HS (bijvoorbeeld na hoofdtrauma, febriële aanvallen). Zeven patiënten (11%) werden als idiopathisch geclassificeerd. Negen patiënten (24%) hadden echter een diagnose definitief LE en nog eens 11 patiënten (29%) hadden het typische LE-patroon op MRI met hippocampuszwelling die zich ontwikkelt tot atrofie met continue toename van FLAIR/T2-gewogen signaal. Deze patiënten werden gediagnosticeerd als mogelijk LE. Bilaterale afwijkingen werden meer gevonden in de 2 LE-subgroepen dan in de 2 non-LE-subgroepen (22%; $p=0,025$). Bij 1 patiënt met mogelijk LE werd kort na het openbaren van de ziekte histopathologisch onderzoek uitgevoerd, dat een typische T-celinfiltratie en verlies van hippocampusneuronen liet zien.

Conclusies: TLE-HS kan zich bij volwassenen open-

baren. Ongeveer de helft van de patiënten heeft aanwijzingen voor een auto-immuunproces. Indien dit bevestigd wordt dan zou dit implicaties hebben voor de diagnose, preventie en behandeling.

Commentaar:

Limbische encefalitis (LE) is een ontstekingsreactie in het centrale zenuwstelsel waarbij de mesiotemporale gebieden zijn aangedaan. Het beeld wordt gekarakteriseerd door geheugenverlies, verwardheid, desoriëntatie, karakterveranderingen en epileptische aanvallen. Verder worden neuromusculaire hyperexcitabiliteit en hyponatriëmie beschreven, en worden hyperintense laesies mesiotemporaal op de MRI gezien. LE wordt beschouwd als auto-immuunreactie bij een bestaande maligniteit (kleincellig longcarcinoom, thymoom, en testiscarcinoom) maar kan ook voorkomen als non-paraneoplastische aandoening.

Algemeen wordt verondersteld dat LE wordt veroorzaakt door een antilichaamreactie tegen neuroonaal weefsel, echter definitief bewijs voor de oorzakelijke rol van deze antilichamen is niet voorhanden. Tot nu toe is het niet mogelijk gebleken de ziekte over te dragen op een diersmodel. Ook is niet duidelijk waarom juist de limbische structuren zijn aangedaan.

Bien et al. onderscheiden 3 patiëntengroepen: 1. definitieve LE, 2. mogelijke LE, en 3. niet-immuungemedieerde aandoening. Ongelukkigerwijze worden patiënten met mogelijke LE aan die groep toegewezen mede op basis van MRI-criteria. Weliswaar gaat het hier 'anders dan in de andere groepen' om in de tijd veranderende hippocampale laesies, maar de auteur kan niet uitsluiten dat deze door hem als specifiek veronderstelde veranderingen zich ook hebben voorgedaan in de niet-immuungemedieerde groep. Doordat de gegevens retrospectief verzameld zijn, zijn ze onvolledig. Er zijn geen follow-updata. Kaliumkanaalantilichaamtiteren kunnen na verloop van maanden spontaan dalen. Het is niet duidelijk of de aanvallen de oorzaak of het gevolg van de auto-immuunreactie zijn.

Toch blijft het opmerkelijk dat bilaterale hippocampale sclerose significant vaker voorkomt bij patiënten met mogelijke of zekere LE dan bij patiënten waarbij geen aanwijzingen voor een immuungemedieerde aandoening gevonden werd.