

B SEJT PATOLÓGIÁVAL TÁRSULÓ RITKA KÓRKÉPEK KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉSE A NEUROLÓGIÁBAN

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Szóts Mónika

Klinikai Idegtudományok

Témavezető: Prof. Dr. Illés Zsolt

Doktori Iskola és Program vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika



PÉCS
2016

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések	4
1. Bevezetés	7
2. Ellenanyag mediált ritka neurológiai kórképek	8
2.1 Irodalmi áttekintés	8
2.1.1 <i>Paraneoplasziás neurológiai kórképek</i>	8
Bevezetés	8
Epidemiológia	9
Patogenezis	9
Klinikum	10
Diagnózis	11
Terápia	17
2.1.2 <i>Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek</i>	19
Bevezetés	19
NMDAR encephalitis	20
VGKC encephalitis (LGI1, Caspr2, contactin-2)	21
GABA _B R encephalitis	23
Egyéb ellenanyag mediált encephalitisek	24
2.2 Az LGI1 encephalitis vizsgálata	26
2.2.1 <i>Az LGI1 encephalitis természetes klinikai lefolyásának vizsgálata</i>	26
Célkitűzések	26
Betegek	26
Megbeszélés	29
2.2.2 <i>Az LGI1 encephalitis prospektív multimodális MRI vizsgálata</i>	32
Bevezetés	32
Célkitűzések	32
Betegek és módszerek	33
Eredmények	37
Megbeszélés	46
2.3 A GABA_BR encephalitis klinikai megközelítése	50
Célkitűzések	50
Betegek	50
Megbeszélés	54
3. Intravascularis lymphoma és a központi idegrendszer	58
3.1 Irodalmi áttekintés	58
3.1.1 <i>A lymphomákról általában</i>	58

3.1.2 Központi idegrendszert érintő lymphomák	59
Primer központi idegrendszeri lymphomák	59
Szekunder központi idegrendszeri lymphomák	60
Intravascularis lymphomatosis	60
3.2 Az intravascularis lymphoma klinikai és patológiai jellemzése	64
Célkitűzések	64
Betegek	64
Megbeszélés	67
4. Tézisek: az új eredmények összefoglalása	70
5. Függelék	71
Irodalomjegyzék	72
Publikációk jegyzéke	88
Szcientometriai adatok	94
Köszönetnyilvánítás	95

Rövidítések

ABC	activated B cell; aktivált B sejt
ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination; Addenbrooke kognitív vizsgálat
AchR	acetylcholine receptor
ADC	apparent diffusion coefficient; becsült diffúziós koefficiens
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
Caspr2	contactin-associated protein 2
CT	computed tomography; komputertomográfia
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma; diffúz nagy B sejt lymphoma
DPPX	dipeptidyl-peptidase-like protein-6
DTI	diffusion tensor imaging; diffúziós tenzor képalkotás
DWI	diffusion weighted imaging; diffúzió súlyozott képalkotás
EBV	Epstein-Barr vírus
FA	frakcionált anizotrópia
FACS	fluorescence-activated cell sorting; fluoreszcencia aktivált sejtválogatás és analízis
FBDS	faciobrachial dystonic seizure; faciobrachialis dystoniás görcs
FDG-PET	¹⁸ F-Fluro-deoxi-glükóz pozitron emissziós tomográfia
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
GABA_BR	γ-aminobutyric acid B receptor
GAD	glutamate decarboxylase
GCB	germinal center B cell; centrum germinativum B sejt

GFAP	glial fibrillary acid protein
GluR	glutamate receptor
Glx	glutamin/glutamát
GlyR	glycine receptor
HS	hippocampalis szklerózis
IgG	immunglobulin G
Ins	myo-inositol; mio-inozitol
IVIG	intravénás immunglobulin
IVL	intravascularis lymphoma
KIR	központi idegrendszer
LDH	laktát dehidrogenáz
LE	limbicus encephalitis
LGI1	leucine-rich glioma-inactivated 1
MD	mean diffusivity; átlagos diffuzivitás
mGluR	metabotróp glutamate receptor
MMSE	Mini-Mental State Examination; Mini-Mental State vizsgálat
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRI	magnetic resonance imaging; mágneses rezonancia képalkotás
MRS	mágneses rezonancia spektroszkópia
mRS	módosított Rankin skála
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor
OGP	oligoclonalis gammopathia

PCR	polymerase chain reaction; polimeráz láncreakció
PKIRL	primer központi idegrendszeri lymphoma
PNS	paraneoplasias neurológiai szindróma
SCLC	small cell lung cancer; kissejtes tüdőrák
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; vazopresszin túltermelés szindróma
TBSS	Tract-based spatial statistics
tCho	total choline; teljes kolin
tCr	total creatine; teljes kreatin
tNAA	total N-acetylaspartate; teljes N-acetilaszpartát
UH	ultrahang
VGCC	voltage-gated calcium channel; feszültségfüggő kalciumcsatorna
VGKC	voltage-gated potassium channel; feszültségfüggő káliumcsatorna
We	Westergren; vörösvértest-süllyedés

1. BEVEZETÉS

A ritka betegségek prevalenciája az Európai Unió területén nem több, mint öt eset előfordulását jelenti 10000 lakosra vetítve (1). Becslések szerint 5000 és 8000 közé tehető az ekként definiált kórképek száma. A lakosság 6-8%-át érinti valamely ide sorolható betegség az élete során: ez alapján egyedül az Európai Unió területén 27-36 millió ember szenved ritka betegségben (1). A leggyakrabban genetikai etiológiával, rosszindulatú daganatos betegséggel állunk szemben, de ide sorolhatóak egyes kongenitális malformációk, autoimmun, toxikus vagy infektív betegségek is (1). A klinikumban az alacsony esetszámból adódó tudás/gyakorlat hiányossága a diagnózis és terápia késlekedéséhez, téves voltához vagy hiányához vezet, befolyásolva ezzel a beteg életkilátásait és későbbi életminőségét.

Jelen dolgozat olyan ritka kórképeket tárgyal neurológiai szempontból – klinikai és diagnosztikai újdonságokat részletezve –, melyekkel leginkább esetbemutatók vagy kis esetszámú kutatások szintjén találkozni az irodalomban: a pontos előfordulási gyakoriságukra vonatkozó adatok korlátozottak. A dolgozat két fő betegségcsoportot érint. (i) Az utóbbi években leírt, intenzív kutatás tárgyát képező autoimmun limbicus encephalitisek közül az LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1) encephalitis és a GABA_BR (γ -aminobutyric acid B receptor) encephalitis klinikai és képzőképző feldolgozásával foglalkozunk, az első, általunk diagnosztizált magyarországi betegeket is dokumentálva. (ii) Hazánkban elsőként több intravascularis lymphomában szenvedő beteg klinikai, szövettani és immunhisztokémiai adatait elemeztük, az eredményeket a nemzetközi adatok tükrében értékeltük. Mindkét betegségcsoportra érvényes, hogy a betegség felismerése kulcsfontosságú: adekvát terápiával a prognózis javítható vagy a kórkép gyógyítható, ennek elmaradása azonban letális következményekkel járhat.

2. ELLENANYAG MEDIÁLT RITKA NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK

2.1 Irodalmi áttekintés

2.1.1 Paraneoplasias neurológiai kórképek

Bevezetés

A paraneoplasias neurológiai kórkép nem a tumor vagy a metasztázis direkt hatásának vagy az onkológiai terápiának a következménye, hanem olyan autoimmun betegség, melynek alapja a molekuláris mimikri. A tumor ellen iniciált, de a saját idegrendszeri struktúrával is keresztreakáló immunválasz okozza a neurológiai tüneteket. A daganat által expresszált ektópiás antigén fiziológias körülmények között csak a neuronális szövetekben található meg (2). A tumor ellen generált celluláris (T sejt mediált) és humorális (ellenanyag mediált) immunválasz a neuronális, strukturálisan azonos vagy hasonló antigén ellen is effektor választ indukál, és ez felelős a neurológiai tünetekért. A tumor specifikus ellenanyagok és a citotoxikus T sejtek önmagukban nem okoznak idegrendszeri károsodást, csak ha a paraneoplasias antigént expresszáló kompartmentbe jutnak, pl. átjutnak a vér-agy gáton, és ott a neuron által expresszált onkoneurális antigénnel reaktiválódnak (2). Az ellenanyagok oki szerepe azonban pontosan nem tisztázott, ezért több kórkép esetében a citotoxikus T sejt válasz kóroki szerepét hangsúlyozzák: (i) a betegek egy része ugyan rendelkezik patológiásnak tartott ellenanyagok magas titerével, de tumor nem igazolható; (ii) a paraneoplasias szindrómában szenvedő betegek egy részénél a típusos klinikai kép és tumor ellenére sem detektálhatóak ellenanyagok; (iii) a tumor mellett az ellenanyag megjelenhet alacsony titerben, de a klinikai kép nem alakul ki (2); (iv) a klasszikus paraneoplasias betegségekben az ellenanyagválasz valószínűleg a citotoxikus T sejt válasz miatt roncsolt sejtekből felszabaduló intracelluláris antigén ellen generálódik, így nem vesz részt a patogenezisben, viszont biomarkerként az okkult tumort jelezheti. Az idegrendszer bármely része érintett lehet, centrális, perifériás és autonóm tüneteket okozva. A paraneoplasias szindróma a daganat diagnózisát az esetek közel kétharmadában megelőzi, ezért a szindróma felismerésének jelentősége és ismerete alapvető fontosságú: egy okkult daganat korai diagnózisát jelentheti (3, 4). A korai diagnózis az immunterápia gyors bevezetéséhez is szükséges, ennek hiányában a klasszikus paraneoplasias kórképekben irreverzibilis, súlyos maradványtünetek alakulnak ki. A diagnózishoz három entitás logikai összekapcsolása szükséges: (i) a klinikai szindróma ismerete és felismerése; (ii) a szindrómához

leggyakrabban kapcsolódó ellenanyag vizsgálata, mely a szindróma diagnózisát támogatja, illetve eredményezi; (iii) a leggyakrabban asszociált daganat kutatása, illetve negativitás esetén a nemzetközi irányvonalnak megfelelően ismételt tumorkutatás akár négy évig (5). Az első paraneoplasias esetet a 19. században írták le (6), azóta – főként napjainkban – folyamatosan bővül mind a kórképek, mind az ellenanyagok tárháza (3).

Epidemiológia

A paraneoplasias neurológiai szindrómák (PNS) pontos előfordulási gyakorisága – ritka betegségekről lévén szó – nem ismert. A prevalencia ráadásul betegségfüggő is, pl. neuroblastoma, kissejtes tüdőrák (SCLC) esetén 2-3%, thymoma, szklerotikus myeloma esetén 20-30%. Összességében 0,5-1% a munkaképtelenséget eredményező PNS előfordulása a daganatos betegekben (3, 7).

Patogenezis

A tumor ellen elsősorban $CD8^+$ citotoxikus T sejt válasz indul be, részben az ősi immunitás sejtjeinek (NK sejtek) támogatásával. A $CD8^+$ T sejtek receptora a tumoron az MHC I molekulával kapcsolt antigéneket ismeri fel, és a tumorsejt lízisét indukálja citotoxikus molekulákon keresztül. A felszabaduló tumor antigéneket antigén prezentáló sejtek mutatják be a $CD4^+$ helper T sejteknek (Th) a lokális nyirokcsomókban (2). Az antigén által aktivált $CD4^+$ Th sejtek részben B sejteket aktiválnak, melyek így képesek tumor antigének hatékony felismerésére, és azok ellen antitesteket termelnek. Az ellenanyagok azonban keresztreagálnak neurális struktúrákkal; amennyiben felszíni antigének ellen termelődnek, komplement révén egyrészt azok lízisét okozzák, az adott molekulák metabolizmusában hoznak létre változást és a molekulák eltűnését eredményezhetik, vagy kompetitíven gátolják a targetmolekulák kapcsolódását azok ligandjával (2). Az aktivált $CD4^+$ T sejtek is keresztreagálnak neurális antigénekkal a központi idegrendszerben (KIR), és ott gyulladásos környezetet teremtenek. A neurális antigéneket felismerő $CD8^+$ T sejtek a tumorsejtekhez hasonló idegsejt pusztulást indukálnak. A gyulladásos környezet B sejtek belépéséhez és lokális ellenanyag-termeléshez is vezet. Ez magyarázhatja a liquor oligoclonalis gammopathiáját (OGP) és az emelkedett immunglobulin G (IgG) szintézist, illetve a kórképek egy részében a liquorban kifejezettebb antineurális ellenanyagszintet.

Klinikum

PNS gyanúját keltik a következő adatok: (i) dohányzás, malignitás a családi anamnézisben, 50 évnél idősebb életkor, (ii) szubakut kezdet, multifokális tünetek (centrális és perifériás); (iii) egyéb okkal nem magyarázható neurológiai tünetek; (iv) fokális, terápia rezisztens, újkeletű epilepszia; (v) a liquorban gyulladásos eltérések, magas összfehérje tartalom vagy OGP önmagában; (vi) MRI (mágneses rezonancia képalkotás) eltérés, mely PNS-val összeegyeztethető; (vii) egyéb paraneoplasziás manifesztációk, pl. cachexia, anorexia, lát (3).

A paraneoplasziás neurológiai kórképek három fő csoportra oszthatóak a daganattal való társulás gyakorisága szerint:

1. Klasszikus PNS-ban a szindróma daganattal való asszociációja olyan gyakori, hogy amennyiben a jellegzetes ellenanyag is jelen van, a definitív diagnózis felállítható a tumor hiányában is, és annak rendszeres kutatása kötelező: a betegeket félévente négy évig a leggyakrabban asszociált daganat irányába vizsgálni kell (5). Az adott klinikai szindrómára jellegzetes daganatot kell elsősorban keresni, így egy nem típusos tumor diagnózisa esetén („melléklet”) tovább kell kutatni a jellegzetesebb daganatot (pl. cerebelláris degeneráció esetén ovárium vagy emlőkarcinómát) (8). A korai diagnózis ezekben az esetekben különösen fontos, mivel gyors immunterápia hiányában irreverzibilis károsodás jön létre még a daganat teljes gyógyulása esetén is. Ennek háttérében a $CD8^+$ citotoxikus T sejt válasz áll: az e csoportba tartozó kórképekben az antigén intracelluláris. Ebből adódóan e betegségekben nem az ellenanyag eltávolítás (plazmaferezis), hanem ciklofoszfamid alkalmazása és az antigénforrás eltávolítása, azaz a daganat adekvát kezelése az elsődleges cél (3). Az e csoportba sorolható betegségeket az *1. táblázat* sorolja fel (8).

2. A nem-klasszikus PNS esetén a daganattal való asszociáció nem olyan szoros, mint az előző csoportban (*1. táblázat*) (2). Ezért a definitív paraneoplasziás diagnózis felállításához mindhárom entitás (szindróma, ellenanyag, tumor) jelenléte szükséges.

1. táblázat. Klasszikus és nem-klasszikus paraneoplasziás neurológiai szindrómák felosztása lokalizáció szerint (8)

	Klasszikus paraneoplasziás szindróma	Nem-klasszikus paraneoplasziás szindróma
Központi idegrendszer	Encephalomyelitis Limbicus encephalitis Szubakut cerebelláris degeneráció Opsoclonus-myoclonus szindróma	Agytörzsi encephalitis Opticus neuritis Daganat-asszociált retinopathia Melanoma-asszociált retinopathia Stiff-person-szindróma Nekrotizáló myelopathia Motoneuron betegség
Perifériás idegrendszer	Szubakut szenzoros neuropátia Krónikus gastrointestinalis pseudoobstructio	Akut szenzomotoros neuropátia (Guillain-Barre-szindróma, brachialis neuritis) Szubakut/krónikus szenzomotoros neuropátia Neuropátia és paraproteinaemia Neuropátia és vasculitis Akut pandisza autonómia
Neuromuscularis junkció vagy izom	Lambert-Eaton myastheniás szindróma Dermatomyositis	Myasthenia gravis Szerzett neuromyotonia Akut nekrotizáló myopathia

3. A kórképek egy része tumorral társul, de előfordulhat tumor nélküli autoimmunitás keretében is. E betegségeket a felszíni antigének ellen termelődő ellenanyagválasz okozza. E csoport az utóbbi évek intenzív kutatási eredményeiből adódóan a paraneoplasziás kórképek újragondolását és paradigmaváltását eredményezte a patomechanizmus, a diagnosztika és a terápia szempontjából egyaránt. Az ellenanyagok egy része nem sejtpusztulást, hanem funkciózavart okoz a felszíni antigén – mely rendszerint transzmisszióban fontos molekula – eltűnése, leregulálása által; ebből adódóan döntő a patogén ellenanyag mielőbbi eltávolítása plazmaferézissel. Részletesen az „Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek” fejezetben foglalkozunk a kórképekkel.

Diagnózis

- **Onkoneurális antitestek:** A klasszikus felosztás a paraneoplasziás antitesteket két csoportba osztotta. A jól meghatározott onkoneurális antitestek rutin immunhisztokémiai módszerekkel könnyen azonosíthatóak, a tumor-asszociáció nagyon gyakori, és jól jellemzett (klasszikus) neurológiai szindrómával társulnak (8). A leggyakoribb jól meghatározott onkoneurális antitestek az anti-Hu (ANNA1), az anti-Yo (PCA1), az anti-CV2 (CRMP5), az anti-Ri (ANNA2), az anti-Ma2 (Ta) és az anti-amphiphysin antitest. Jól

karakterizált antitest jelenléte neurológiai tünetek esetén azonnali tumorkutatást, és negativitás esetén követést igényel, hiszen tumor hiányában is definitív a diagnózis. Érdeemes a leggyakoribb antitesteket együtt meghatározni, mivel kombinálódhatnak, és szűkítik a lehetséges tumorok körét (3). Az antitestek nomenklatúrájában alkalmazzák a lokalizációs elnevezést, vagyis hogy az ellenanyag milyen neurális struktúrát fest immunhisztokémiailag (pl. anti-Purkinje cell cytoplasmic antibody, APCA vagy PCA). A másik lehetőség, hogy azon személy monogramját tüntetik fel, akinél először észlelték az ellenanyagot (pl. anti-Yo). Sokszor a két elnevezést együtt említik (2). A részlegesen jellemzett antitestek (pl. anti-Tr, ANNA3, PCA2, Zic4, mGluR1) asszociálódhatnak tumorról, de az összefüggés nem olyan szoros, mint az előző csoportnál (8, 9, 10). Az onkoneurális antitestek egy része paraneoplasias szindróma mellett autoimmun szindrómában is kimutatható [pl. anti-VGCC (feszültségfüggő kalciumcsatorna), anti-AchR (acetylcholine receptor), anti-VGKC (feszültségfüggő káliumcsatorna), nAchR (nikotin acetylcholine receptor)] (2).

Az utóbbi évek kutatása a daganatokkal és idegrendszeri kórképekkel társuló ellenanyagok új megközelítését, és ezzel kapcsolatban a diagnosztika és a terápia szemléletváltását eredményezte. E felosztás szerint célszerű az antigén lokalizációja alapján osztályozni az antitesteket. Így megkülönböztetünk intracelluláris, sejtfelszíni és szinaptikus proteinek ellen termelt antitesteket, melyek gyakran vagy ritkán társulnak daganattal. A jól karakterizált onkoneurális antitestek intracelluláris antigének ellen termelődnek. E felosztásnak a terápia szempontjából is jelentősége van, mivel a sejtfelszíni/szinaptikus struktúrák ellen termelt antitest mediált folyamatok jobban befolyásolhatóak, és prognózisuk sokkal jobb. A sejtfelszíni antigének ellen termelődő ellenanyagok kimutatására új diagnosztikus eljárást, a sejt-alapú esszét (CBA) dolgozták ki: transzfektált sejtek nagy denzitásban, a teljes (konformációs) antigént expresszálják (11).

Intracelluláris antigének:

- nukleáris, nukleoláris: Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), ANNA3, Ta (Ma2), Ma1, ZIC4
- neuronális vagy muscularis citoplazmatikus: Yo (PCA1), Tr, PCA2, GAD67 (glutamate decarboxylase), Gephyrin, CARP8, TG6 (TGM6), ENO1, striatális izom (Titin, Ryr1), preszinaptikus struktúrák: GAD65, amphiphysin
- gliális: CV2 (CRMP5, POP66, oligodendrocyták), Bergman (AGNA, SOX-1), ENO1

Sejtmembrán antigének:

- feszültség- vagy ligandfüggő struktúrák
 - ionotróp csatornák és receptorok: AchR (felnőtt, foetalis, alpha3, M1-típus), NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor): NR1 és NR2, AMPAR (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor): GluR1 és GluR2 (glutamate receptor), Ca-csatorna (P/Q-típus), GlyR-alpha1 (glycine receptor), DPPX (DPP6, dipeptidyl-peptidase-like protein-6, Kv4.2)
 - metabotróp csatornák és receptorok: D1-5, GABA_BR1, GABA_BR3, mGluR1 (metabotróp glutamate receptor), mGluR5, 5HT2A, 5HT2C
- egyéb membránstruktúrák: AQP4 (aquaporin-4/astrocyta), MuSK (muscle specific kinase), Caspr2 (contactin-associated protein 2), MOG (myelin oligodendrocyta glycoprotein), lyso-GM1, ENO1, IgLON5 és neurexin-3-alpha (adhézió, szinapszis képzés), GFAP (glial fibrillary acid protein) (vér-agy gát, sejt-sejt kommunikáció)

Extracelluláris antigének:

- LGI1 (12)

A legfontosabb szindrómák, az antitestek és a tumorok közti összefüggéseket a 2. táblázat foglalja össze (5).

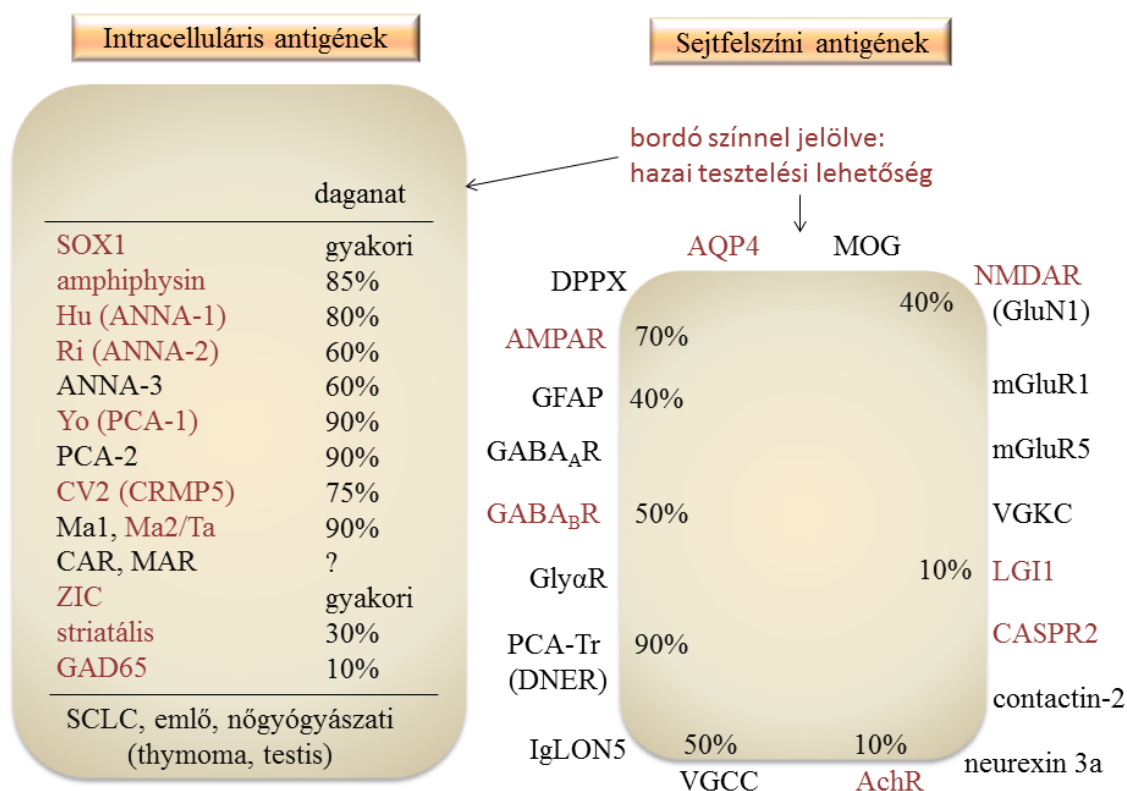
2. táblázat. Paraneoplasziás neurológiai szindrómák leggyakoribb antitest és tumor asszociációi (Titulaer és mtsai, 2011, módosításokkal) (5)

Neurológiai szindróma	Antitest	Tumor
Encephalomyelitis/ Limbicus encephalitis	anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-GAD, anti-Ri, anti-amphiphysin, anti-NMDAR, anti-VGKC, anti-LGI1, anti-Caspr2, anti-GABA _B R, anti-AMPA, anti-GlycR, anti-mGluR1, 5, anti-DPPX, anti-IgLON5, anti-neurexin-3α, anti-GFAP	SCLC, heretumor, thymoma, neuroblastoma, prostatatumor, emlőtumor, Hodgkin lymphoma, gastrointestinalis tumor, myeloma, melanoma
Cerebelláris degeneráció	anti-Yo, anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-Ri, anti-Tr, anti-GAD, anti-VGKC, anti-mGluR1, anti-NMDAR	ováriumtumor, emlőtumor, SCLC, Hodgkin lymphoma, thymoma
Agytörzsi encephalitis/opsoclonus-myoclonus szindróma	anti-Ri, anti-Ma2, anti-Hu, anti-amphiphysin	emlőtumor, ováriumtumor, heretumor, SCLC, neuroblastoma
Encephalitis, pszichiátriai tünetek, dyskinesisek, autonóm instabilitás	anti-NMDAR, anti-neurexin-3α	ovárium teratoma, here teratoma, SCLC
Neuromyotonia	anti-VGKC (anti-Caspr2)	thymoma, SCLC
Lambert–Eaton-szindróma	anti-VGCC	SCLC
Myasthenia gravis	anti-AchR	thymoma
Szubakut szenzoros neuropátia	anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin	SCLC, emlőtumor, ováriumtumor
Szubakut autonóm neuropátia	anti-gAChR, anti-Hu	SCLC, thymoma
Stiff–person-szindróma Karcinómával asszociált retinopathia	anti-amphiphysin, anti-GAD anti-recoverin	emlőtumor, SCLC SCLC, endometrium karcinóma

GAD: glutamate decarboxylase; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; VGKC: feszültségfüggő káliumcsatorna; LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1; Caspr2: contactin-associated protein 2; GABA_BR: γ-aminobutyric acid B receptor; AMPAR: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GlycR: glycine receptor; mGluR: metabotróp glutamate receptor; DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6, Kv4.2; GFAP: glial fibrillary acid protein; SCLC: kissejtes tüdőrák; VGCC: feszültségfüggő káliumcsatorna; AchR: acetylcholine receptor; gAChR: ganglion acetylcholine receptor

Az ellenanyagok tumorra való asszociációjának gyakoriságára vonatkozólag is rendelkezésre állnak adatok (1. ábra).

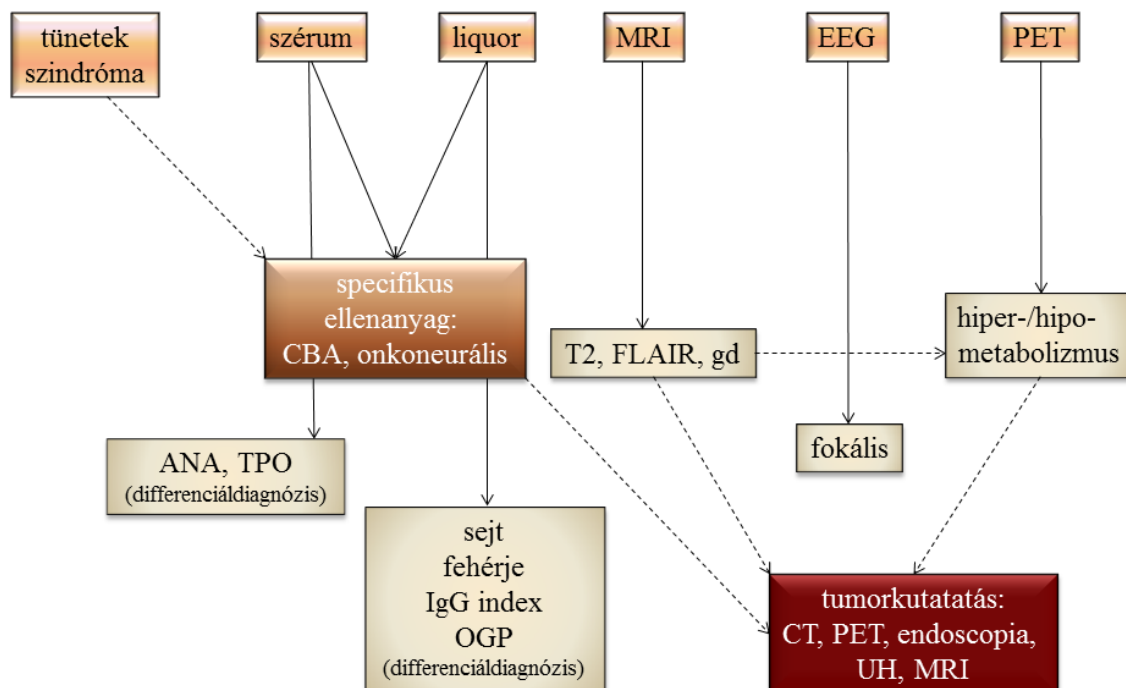
1. ábra. Intracelluláris, valamint sejtfelszíni/szinaptikus antigének elleni immunreakció és tumor asszociáció valószínűsége



- **Tumormarkerek:** a fentebb részletezett onkoneurális antitesteken kívül szükség lehet az ún. tumormarkerek (nem antineurális ellenanyagok) meghatározására, mely egyes szervek daganataira jellemzőek. A klasszikus tumormarkerek közül magas a prediktív értéke, szenzitivitása pl. a neuron specifikus enolase-nak (NSE), mely SCLC-s betegekben 65%-ban emelkedett. Ennél érzékenyebb marker a progastrin-releasing peptide (ProGRP), mely SCLC-s esetek 77%-ában fordul elő. A CA-125 ovárium karcinómák 86%-ában mutatható ki. Éretlen teratómában az alpha-fetoprotein (AFP) 50%-ban, nem-seminoma típusú heredaganatban a β -hCG (humán chorio-gonadotropin) és AFP szint 80%-ban emelkedett (13).

- **Liquor:** Központi idegrendszeri kórképek kétharmadában kóros a liquorlelet: enyhe pleiocytosis, enyhe összfehérje emelkedés, intrathecalis IgG szintézis a jellemzőek, OGP előfordulhat (14). A sejtek nagyobb része celluláris immunmechanizmusra utaló T sejt, a pleiocytosis néhány héten belül eltűnhet. Tumorsejt nem jellemző. Az autoimmun eredetű kórképekben is hasonló eltérések lehetnek, így ez PNS-től nem differenciál (2). Az ellenanyag meghatározása a liquorban elengedhetetlen, az alacsony szérumszintű antitest téves negatív eredményt adhat.
- **Electromyographia/izombiopszia:** Dermatomyositis, polymyositis esetén lehet kóros.
- **Képalkotó vizsgálatok:** Központi idegrendszeri PNS gyanúja esetén kontrasztanyaghasználatos MRI végzendő, mely az esetek több mint felében pozitív (15). Limbicus encephalitis (LE) esetén a temporomediális struktúrákban T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) súlyozott képeken jelintenzitás fokozódás, ödéma jellemző. Az esetek 60%-ában bilaterális az elváltozás (15). A laterális temporalis lebeny és insula érintettsége nem típusos, ugyanakkor a bazális ganglionok területén is előfordulhat jelintenzitás eltérés (16). Egyes régiók foltos kontrasztanyag halmozása is jellemző lehet. (15). Tumorkutatásra mellkasi és hasi CT (komputertomográfia) indokolt. FDG-PET (18F-Fluoro-deoxy-glükóz pozitron emissziós tomográfia) 39%-ban pozitív lehet, amennyiben egyéb módon nem igazolható a tumor (3, 17). Mammográfia és nőgyógyászati vizsgálat (ovárium, uterus) javasolt, különösen PCA1, ANNA2 és amphiphysin antitestek jelenléte esetén. Transzvaginális ultrahang (UH) indokolt ovárium karcinóma kutatásakor. Izom MRI dermato/polymyositist támogathat. Heretumor gyanújakor, 40 év alatti férfiaknál UH vizsgálat szükséges negatív anti-Ma2 eredmény ellenére is (3). Paraneoplasziás szindróma gyanújakor négy éven keresztül félévente a tumorkutatás kötelező (CT, PET-CT, kismedencei MRI, here UH ismétlése a szindrómától és az ellenanyagtól függően) (2. ábra) (5, 18).

2. ábra. Diagnosztikus algoritmus intracelluláris és sejtfelszíni/szinaptikus antitest mediált központi idegrendszeri kórképek gyanúja esetén (Linnoila és mtsai, 2016, módosításokkal) (18)



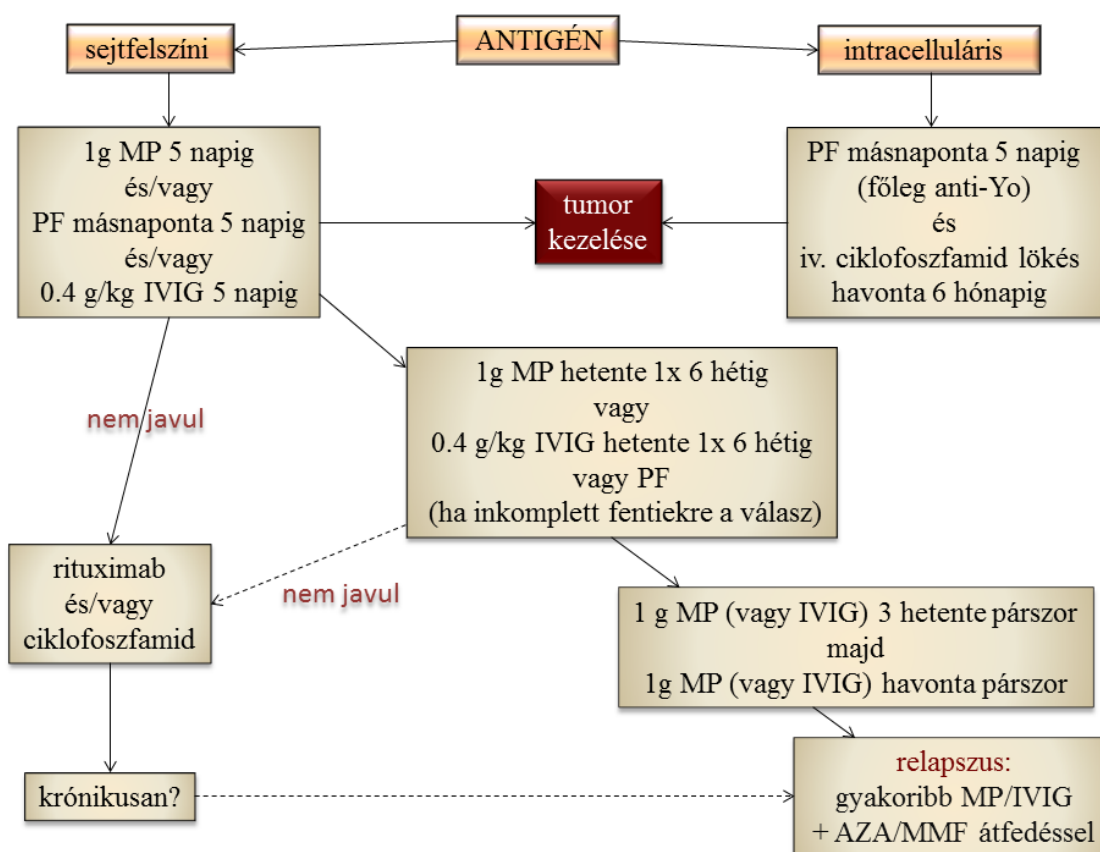
CBA: sejt-alapú esszé; gd: gadolínium; ANA: antinukleáris antitest; TPO: thyroid peroxydase; OGP: oligoclonalis gammopathia

Terápia

A terápia része a daganat eltávolítása, az onkológiai kezelés, az immunterápia és a szupportív terápia (3. ábra). Az immunterápiára vonatkozólag nem léteznek evidencia alapú ajánlások, és elsősorban az antigén lokalizációja döntő. Sejtfelszíni antigén esetén plazmaferezissel kombinált metilprednizolon lökésterápia, majd a szteroid lökés fokozatos leépítése szükséges hónapokon keresztül. Akut terápiás válasz hiányában rituximab vagy ciklofoszfamid, míg relapszuskor három évig krónikus immunszuppresszió (pl. azatioprin, mikofenolát mofetil) javasolt. Az intravénás immunglobulin (IVIG) terápiával szemben a plazmaferezis preferált az akut stádiumban az egyéb gyulladásos faktorok eltávolítása céljából. Intracelluláris antigén esetén metilprednizolon lökés, majd T sejtekre is ható

ciklofoszfamid javasolt hat hónapig. Főleg anti-Yo szindrómában a betegek egy részében a plazmaferezis hatásos lehet, de az intracelluláris antitestekkel járó szindrómák döntő részében az ellenanyag eltávolítása csekély hatással jár. Ezekben az esetekben a mielőbbi ciklofoszfamid terápia onkológussal konzultálva fontos a gyorsan progrediáló, súlyos maradványtünetekkel járó szindróma megállításában (18).

3. ábra. Terápiás algoritmus intracelluláris és sejtfelszíni/szinaptikus antitest mediált központi idegrendszeri kórképek gyanúja esetén (Linnoila és mtsai, 2016, módosításokkal) (18)



MP: metilprednizolon; PF: plazmaferezis; IVIG: intravénás immunglobulin; AZA: azatioprin; MMF: mikofenolát mofetil

2.1.2 Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek

Bevezetés

Az újonnan felfedezett sejtfelszíni vagy szinaptikus – a szinaptikus jelátvitelben és plaszticitásban szerepet játszó – proteinek ellen termelt ellenanyag mediált folyamatok kevésbé asszociálódnak tumorral (19), terápiás befolyásolhatóságuk és prognózisuk lényegesen jobb. Az antitestek megismerésével számos betegség más megvilágításba került, illetve gyógyíthatóvá vált, ilyenek pl. korábban vírusos encephalitisnek, szokatlan lefolyású skizofréniának gondolt kórképek (20). Bevezetésre került „az autoimmun szinaptikus encephalopathiák” fogalma (19). Az új kórképek főbb immunológiai jellemzői: (i) az epitópok extracellulárisak, (ii) az antigénnel transzfektált sejtekben kimutatható az antitest kötődés, (iii) az antitestek megváltoztatják az antigén struktúráját vagy funkcióját, (iv) az antitestek hatása az esetek jelentős részében reverzibilis, (v) farmakológiai és genetikai modellekkel, az antigén károsításával az adott klinikum reprodukálható (20). Egyelőre nem teljesen világos, hogy a nem paraneoplasziás esetekben mi indukálja az antitest termelődését. Az sem tisztázott, hogy miért csak bizonyos idegrendszeri régiók jönnek szóba célpontként (21). Az, hogy az antitestek hogyan jutnak el a központi idegrendszeri struktúrákhoz, szintén kutatás tárgyát képezi: a vér-agy gáton fiziológiás esetben csak a keringő immunglobulinok kevesebb mint egy százaléka jut át. Ennek ellenére a betegek szérumban és liquorában is kimutatható a legtöbb esetben az antitest, sőt, intrathecalisan magasabb az antitest titer, mint az a szérumból várható lenne. Mindezek a periférián kezdődő, zajló immunválasz intrathecalis expanziójára utalnak. Az egészséges populáció kis százalékában és egyes neuropszichiátriai betegek szérumban klinikum nélkül is megtalálhatóak ezek az antitestek (21-23). Az NMDA, AMPA, GABA_B receptor ellen generált IgG1 és IgG3 ellenanyagok sejt kultúrában csökkentik a receptor mennyiségét, mivel a bivalens ellenanyagok két molekula keresztkötésére képesek, melyet internalizáció követ (19). A myasthenia gravis és neuromyelitis optica kórképekben észlelt IgG1/IgG3 ellenanyag mediált komplement aktiváció a fenti betegségekre nem jellemző, destrukció nem következik be (19). Az antigénmoduláció jelensége jelen tudásunk szerint reverzibilis, in vitro az ellenanyag eltávolítása után megszűnik. Ezzel, és a komplement aktiváció hiányával függhet össze, hogy bár súlyos tünetekkel járó, de terápiásan befolyásolható kórképekről van szó (19). Mindezeket tovább árnyalja, hogy egyetlen tanulmány szerint immunhisztokémiai módszerekkel három VGKC (1/3 eset LGI1 pozitív)

eset biopsziás/autopsziás feldolgozása során (gyrus dentatus) az immunglobulinok mellett komplement aktivitást is igazoltak. Ez annak tükrében is meglepő, hogy LGI1 encephalitisben a szérumban komplementet nem aktiváló IgG4 ellenanyagokat találni (24, 25). Az immunterápia alkalmazása azonban ebben a betegségben is prompt pozitív hatással jár.

A pontos incidencia, prevalencia nem ismert. Egy 410 beteg szérumát és liquorát elemző vizsgálat szerint paraneoplasias vagy autoimmun encephalitis gyanújakor az esetek kb. 67%-ában igazolható NMDAR encephalitis. Második helyen, 7%-os gyakorisággal a VGKC encephalitis áll [2010-es adatok, e kórképet azóta a VGKC-hoz szorosan asszociált antigének (VGKC-komplex) szerint részletesebben definiálták, ld. később], harmadik helyen 5%-os gyakorisággal anti-GAD65 encephalitist bizonyítottak szerológiaiilag. Az esetek kevesebb mint 4%-ában tudtak AMPAR és GABA_BR1 elleni antitestet kimutatni (26). Az abszolút számadatokra vonatkozólag kevés közlemény áll rendelkezésre. Az NMDAR encephalitis incidenciája Dániában 0,33/100000/év, az LGI1 encephalitis megjelenése 0,1/100000/év (12). Hollandiában ez utóbbi éves előfordulása 0,83/100000/év, mely a Creutzfeldt–Jakob-szindróma és a Lambert-Eaton myastheniás szindróma incidenciájával egyezik (27). Az alábbiakban azokat az encephalitiseket foglalom össze, melyeknél a sejt felszíni vagy extracelluláris idegsejtstruktúrák ellen termelődnek ellenanyagok. Ezek közül is a leggyakrabban előforduló NMDAR, illetve a dolgozat fő témájául szolgáló LGI1, valamint GABA_BR encephalitist tárgyalom részletesebben.

NMDAR encephalitis

A 2007-ben történt felfedezése óta előfordulási gyakorisága megelőzte a korábban vezető szerepet betöltő vírusos encephalitiseket a 30 év alatti betegpopulációban (28, 29). Fiatal nőbetegek kórképe (median 23 év; range 5-76 év) (12), de egyre több a gyermekkori és fiúkban észlelt eset is (28, 30-32). Ismeretlen eredettel vagy paraneoplasias szindróma részeként jelenhet meg. Ez utóbbi általában ovarialis teratoma (20-50%) (33), mely NMDAR-t expresszáló, immunválaszt indukáló neurális szövetet tartalmaz. Az ellenanyag az NMDAR NR1 alegysége ellen intrathecalisan termelődő IgG, így 100%-ban kimutatható a liquorból, 90%-ban a szérumból (12). Az ellenanyagok a receptorok keresztlinkettségét, majd internalizációját hozzák létre, mely számbeli csökkenésükhöz vezet

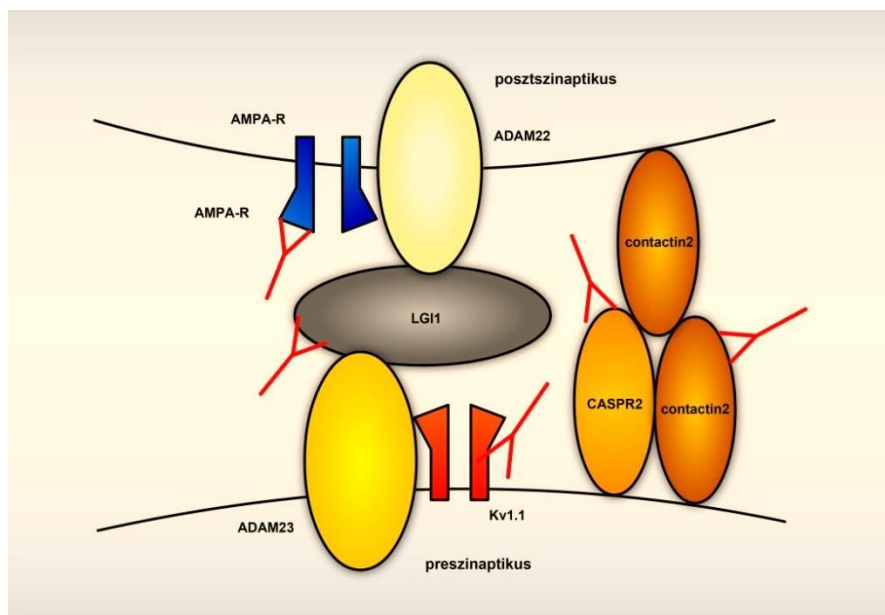
(12). Típusos NMDAR encephalitisben kezdetben pszichiátriai tünetek, kognitív zavar, epilepsziás roszullétek, majd orofaciális dyskinesis, végtag, törzs dystonia, autonóm zavarok, hypoventillatio, kóma alakulhatnak ki (12). Néhány esetben monoszimptomás a kórkép, pl. pszichózis vagy epilepszia uralja a klinikumot (34, 35). A koponya MRI gyakran negatív, vagy nem specifikus T2/FLAIR jelintenzitás fokozódást mutat, a temporomediális régió is érintett lehet (33). A liquorban kezdetben pleiocytosis, később OGP jelenhet meg (33). A betegség mortalitása 13%, immunterápia alkalmazásakor 9% (30). Egy nagyobb tanulmány szerint a betegek 50%-a reagált az első vonalbeli szerekre (szteroid, plazmaferezis és/vagy IVIG). A másik 50% csoportban a betegek egy része (37,5%) másodvonalbeli szereket kapott (ciklofoszfamid, rituximab), ők jó kimenetellel gyógyultak, ellentétben a terápiában nem részesülő (12,5%) csoporttal. A terápia megkezdése után hónapok telhetnek el a felépülésig. A betegek kb. negyedében fellépő relapszus esélyét az immunterápia csökkentette (30, 36).

VGKC encephalitis (LGI1, Caspr2, contactin-2)

Korábban feszültségfüggő káliumcsatorna (VGKC) encephalitisként tárgyalt esetek (37), valójában azonban az antitestek nem a csatorna, hanem az ahhoz szorosan asszociált proteinek (LGI1, Caspr2, contactin-2) ellen termelődnek. Az LGI1 egy transzszinaptikus állványprotein (4. ábra). Az extracelluláris, szekretált LGI1 a preszinaptikus ADAM23 fehérjét köti a posztzinaptikus ADAM22 molekulához. Az ADAM22-LGI1-ADAM23 kötéssel transzszinaptikus fehérjekomplex jön létre, mely a preszinaptikus káliumcsatornát (Kv1.1) és a posztzinaptikus AMPA-receptor-állványt is magába foglalja, ezáltal az AMPA receptor mediált szinaptikus jelátvitelt szabályozza. Az LGI1/ADAM molekulákat a hippocampus gátló interneuronjai expresszálják, deficiens működésük során a következményes AMPA-diszfunkció a hippocampus izgalmát okozhatja (19, 25). Az LGI1 megtalálható még az amygdalában, a nucleus caudatusban, a hypothalamusban, a thalamusban, a cerebrális cortexben, az occipitalis pólusban és a cerebellumban (12). Az LGI1 gén mutációja autoszomális domináns temporalis lebeny epilepsziát okoz (38, 39). Az LGI1 tumorszupresszor génként is szerepet játszhat, miután gliomákban csökkent expresszióját találták (40).

Az LGI1 encephalitis az időskori autoimmun LE-ek leggyakoribb okaként szerepel (41).

4. ábra. Az LGI1 mint transzszinaptikus állványfehérje a VGKC-komplexen belül. Az ADAM22 és ADAM23 ellen külön jelenleg nem ismert ellenanyag (42)



Férfi predominancia a jellemző, 11%-ban társul tumormmal (pajzsmirigy, tüdő) (43). Spektrumbetegségről van szó. A betegség indulásakor az először e kórkép kapcsán leírt autoimmun epilepszia szindróma tünetei jelentkezhetnek, mely az esetek mintegy 70%-ában megelőzi a LE kifejlődését (44): ez a faciobrachialis dystoniás görcs (FBDS) pár másodpercig tartó féloldali, arcon, karon, alsó végtagon megjelenő dystoniform mozgás, melynek corticalis/subcorticalis eredete egyelőre nem tisztázott, valószínűleg mindkét mechanizmus szerepet játszik benne (45). Naponta akár több százszor is megfigyelhető. Immunterápia hiányában az FBDS-t LE követheti: memóriazavar, viselkedésbeli változás, neuropszichiátriai tünetek, epilepszia alakulhatnak ki. Iktális bradycardiát és piloerekción is leírtak (46, 47). Ötvenhét beteg vizsgálata alapján hyponatraemia 60%-ban mutatható ki (SIADH – vazopresszin túltermelés szindróma), mely figyelemfelhívó laboreltérés. A nátriumszint a lefolyás során azonban fluktuálhat, és sokszor a fiziológiás alsó tartományban helyezkedik el. Az esetek mintegy egyharmadában magasabb a liquor összfehérje tartalom, egyötödében pleiocytosist találtak (43). Koponya MRI az esetek több mint felében ábrázol T2/FLAIR temporomediális jelintenzitás fokozódást (33, 43). Az EEG diffúz lassulást vagy epilepsziára típusos jeleket detektálhat (43). A kezelésre ugyanazok érvényesek, mint egyéb autoimmun vagy paraneoplasias szindrómában. Amennyiben tumor azonosítható, annak sebészi, onkológiai kezelése indokolt. Az

NMDAR encephalitisszel ellentétben a betegek szinte azonnal reagálnak az immunterápiára, napokon belül jelentős javulás érhető el állapotukban (42). Az első irodalmi adatok monofázisos betegségre utaltak, alacsony relapszus rátával, az újabb eredmények szerint az esetek kb. harmadában relapszál a kórkép (25, 27). Bár a korai immunterápia alkalmazása jó prognózist eredményez, a legtöbb betegnél funkcionális/kognitív károsodás mérhető a későbbiekben (25, 27).

Az LGI1 encephalitisszel ellentétben a Caspr2 az agyban (hippocampus, cerebellum) és a perifériás idegrendszerben egyaránt előfordul, és kritikus szerepe van a VGKC-komplex juxtaparanodális megjelenésében a mielinizált axon mentén. Az anti-Caspr2 ellenanyagok a káliumcsatornák számbeli csökkenéséhez vezetnek. Klinikailag Morvan-szindróma (izomgörcsök, fáradtság, pruritusz, hiperhidrózis, inszomnia, delírium) és neuromyotonia alakulhat ki; gyakran társul thymomával (48). A Morvan-szindrómás, Caspr2 pozitív betegek 75%-ában LGI1 antitest is kimutatható (49), az esetek kb. 30%-ában azonban csak LGI1 elleni antitest azonosítható (50).

A contactin-2 ellen termelt ellenanyagok sokkal ritkábbak, általában Caspr2 ellenanyaggal együtt jelennek meg (51). Önálló szindrómával egyelőre nem hozhatóak összefüggésbe.

Egy újonnan felfedezett kórképben az antitestek a sejtfelszíni, feszültségfüggő káliumcsatornával (Kv4.2) asszociált protein, a DPPX ellen termelődnek. Egy 20 beteg adatait feldolgozó tanulmány az agytörzsi érintettséget hangsúlyozta, diszautónia jelenik meg hólyagfunkció zavar, gastrointestinalis motilitás zavarok (fogyás), kardiális vezetési zavar formájában (52).

GABA_BR encephalitis

A GABA a központi idegrendszer fő gátló neurotranszmittere, így a neuronális aktivitás befolyásolásában kitüntetett szerepet játszik. A GABA_A receptor ionotróp, önmagában ioncsatornaként funkcionál, míg a GABA_B receptor metabotróp, azaz közvetítő rendszer segítségével, G-proteinnel társulva működik. A preszinaptikus GABA_B receptorok a kalciumcsatornák gátlása, a kalciuminflux akadályozása által, illetve a rektifikáló káliumcsatornák aktiválódása és a preszinaptikus tüzelés frekvenciájának csökkentése révén vezetnek gátláshoz (19). A posztzinaptikus GABA_B receptorok a káliumcsatornák nyitását indukálják, így hiperpolarizációt, lassú gátló posztzinaptikus potenciált eredményeznek (53). Fontos szerepet játszanak a nagy aktivitású hálózati állapotok

időtartamának csökkentésében, és gátolják a túlzott szinkronizációt (19). Legnagyobb mennyiségben a hippocampusban, a thalamusban és a cerebellumban expresszálódnak (54). A GABA_B receptor polimorfizmusok temporalis lebeny epilepsiával társulhatnak (55). A GABA_BR encephalitisről szóló első közlemény 2010-ben jelent meg, 15 beteg adatait ismertették (26). Bár az antitestek a komplementet aktiváló IgG1 alosztályba tartoznak, a komplement mediálta citotoxicitás egyelőre kérdéses. Az NMDAR encephalitisszel ellentétben nem a receptorok száma csökken, hanem valószínűleg szinaptikus diszfunkció jön létre, a gátló hatás blokkolódik (56). Klinikailag a betegek nagy részében LE tünetei jelentkeznek (85%), legfőképp epilepszia, memóriazavar, zavartság, viselkedészavar (56). A diagnosztikában az előzőekhez hasonlóan a szerológia (liquorból is kötelező) (26) és a koponya MRI (temporomediális struktúrákra kell koncentrálni) játszik kitüntetett szerepet. Az LGI1 encephalitisszel ellentétben gyakran társul daganattal, elsősorban SCLC-rel, ezért a daganatkutatás tumor hiányában négy évig félévente ismétlendő (5). SCLC-hez társuló neurológiai tünet (elsősorban encephalitis) esetén, amennyiben anti-Hu ellenanyag nem mutatható ki, GABA_BR ellenanyagot célszerű keresni (57). A kezelés sebészi, onkológiai és első-/másodvonalbeli immunterápiából áll.

A GABA_AR encephalitis klinikuma hasonló a GABA_BR encephalitishez, gyakran (42%) anti-GAD65-tel asszociálódik, ekkor a LE mellett Stiff-person-szindróma is kialakul (12).

Egyéb ellenanyag mediált encephalitisek

Az AMPA receptor encephalitisben a GluR1 és GluR2 alegységek ellen termelődik ellenanyag. Tíz beteg összefoglaló vizsgálata alapján: az esetek 70%-ában paraneoplasziás szindrómáról van szó, a LE tünetei mellett nystagmus, inszomnia, letargia, járási ataxia jelenhetnek meg (12, 58). A terápia ellenére gyakori a relapszus (12).

Az anti-GlyR-alpha1 encephalomyelitisben a glycine receptor – az idegrendszer második legelterjedtebb gátló receptora – ellen termelődik ellenanyag. Spektrumbetegség, legsúlyosabb formája a progresszív encephalomyelitis rigiditással és reflex myoclonussal (PERM) (28). Az esetek döntő többségében (58%) relapszáló a kórkép (12).

A dopamin alapvető központi idegrendszeri neurotranszmitter, öt dopamin receptor különíthető el. Az anti-D2 receptor-pozitív esetekben klinikailag dystonia, oculogyriás

krízis, parkinsonizmus, chorea, agitáció, szorongás, pszichózis, alvászavarok jelentek meg. Az esetek 50%-ában ábrázolt az MRI bazális ganglion léziót. Spontán is javulhat (59).

A mGluR1 és mGluR5 ellen termelt ellenanyagokat tudtak igazolni Hodgkin lymphomás és tumormentes betegeknél. Klinikailag cerebelláris ataxia, pszichiátriai tünetek, kognitív és memóriazavarok jelentkezhet. Csupán öt beteget tárgyal az irodalom, igen ritka kórképek (60, 61).

Az IgLON5 egy neuronális sejt adhézíós protein. Az ellene termelt antitestek valószínűleg szekunder módon képződnek egy primer neurodegeneratív betegség talaján. Parasomnia, obstruktív alvási apnoe stridorral, dysphagia, agytörzsi tünetek alakulhatnak ki (62).

A neurexin-3 α egy, a szinapszisok képzésében résztvevő sejt adhézíós fehérje. Az ellene termelt ellenanyagok okozta klinikai kép lázzal, fejfájással, gastrointestinalis tünetekkel, zavartsággal és epilepsziával jár. Az NMDAR encephalitishez hasonló módon orofaciális dyskinesia és respirációs elégtelenség léphet fel (63).

Az astrocyta által termelt GFAP ellen termelődő ellenanyagokat írták le a közelmúltban, mely periventricularis, nodularis, pontszerű vagy radiális kontraszthalmozást okoz a koponya MRI képen, klinikailag encephalomyelitis jellemzi (64).

2.2 Az LGI1 encephalitis vizsgálata

2.2.1 Az LGI1 encephalitis természetes klinikai lefolyásának vizsgálata

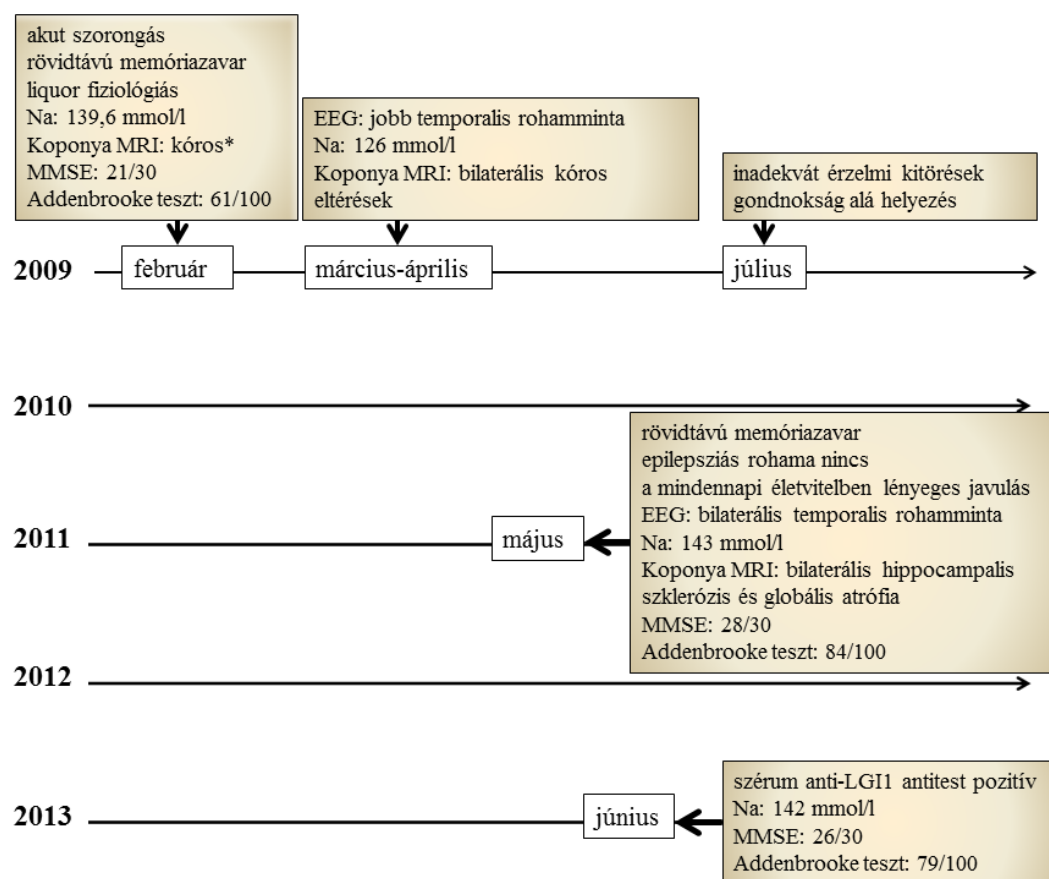
Célkitűzések

Az LGI1 LE a többi antitest mediált szindrómától eltérően viszonylag jóindulatú (27, 43, 65). Ezt szem előtt tartva tettük fel a kérdést, vajon spontán gyógyulási hajlam állhat-e a benignus lefolyás hátterében. Retrospektív módon áttekintettük azokat az immunszuppresszívummal nem kezelt LE gyanús betegeink anyagát, ahol az etiológiára nem derült fény. Két esetben merült fel a klinikum alapján LGI1 LE lehetősége. Sejt-alapú esszé (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország) a szérumban 36 és 53 hónappal a betegség indulása után kimutatta az LGI1 ellenanyagot. Ezt követően feldolgoztuk e két eset klinikumát, és megvizsgáltuk a kórkép hosszútávú lefolyását immunterápia nélkül: e két eset elsőként mutatta az LGI1 LE természetes lefolyását.

Betegek

#1. Az 50 éves férfi beteget 2009 februárjában akut pszichiátriai tünetek és memóriazavar miatt vizsgálták neurológiai osztályon (5. ábra). Az Addenbrooke kognitív vizsgálat (ACE) szerint demencia volt igazolható (61/100 pont) (demencia határérték <83/100 pont), EEG-vel alátámasztott komplex parciális epilepsziás rohamok jelentkeztek. A liquor fiziológiás volt, a koponya MRI-t negatívnak leletezték, de utólag elemezve két oldali temporomediális ödémát észleltünk. Paraneoplasziás szindróma gyanúja miatt (3. táblázat) onkoneurális antitest meghatározás történt negatív eredménnyel, laborjaiban ugyanakkor feltűnő volt a hyponatraemia jelenléte. A két hónapos kontroll MRI kifejezett globális és hippocampalis atrófiát mutatott (6a. ábra). Három hónappal később mentális állapota miatt gondnokság alá került. 2011-ben – bár memóriazavarra panaszkodott –, klinikailag rohammentes volt, a mindennapi életvitelhez szükséges egyszerűbb feladatokat elvégezte. Neuropszichológiai eredménye jelentősen javult, a koponya MRI felvételeken azonban diffúz atrófia és bilaterális hippocampalis szklerózis (HS) ábrázolódott. Két évvel később, 2013-ban szérum LGI1 antitest meghatározás történt pozitív eredménnyel (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország), liquor mintavételbe a beteg nem egyezett bele. ACE teszt szerint ekkor enyhe demenciája volt, és bár otthoni feladatait ellátta, rövidtávú memória károsodása miatt dolgozni nem tudott.

5. ábra. *LGII encephalitis* beteg spontán klinikai lefolyása öt évig követve

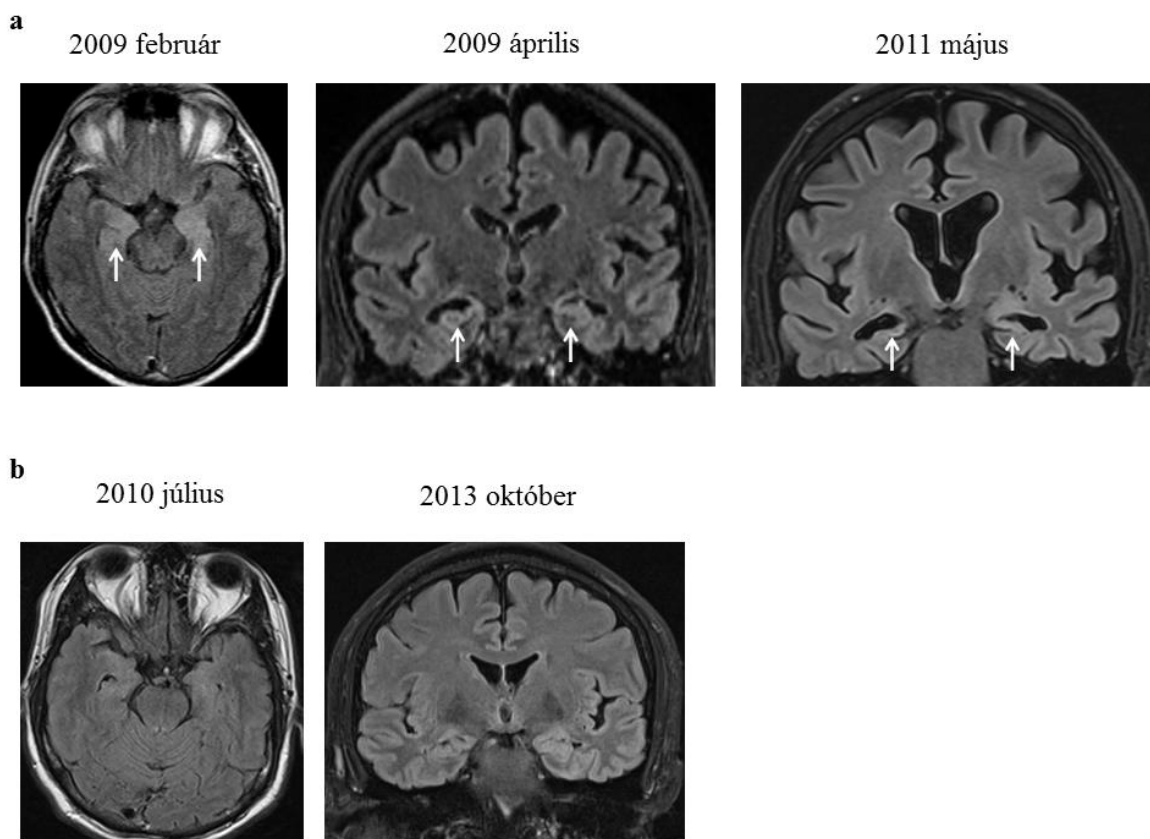


* az MRI képek újraértékelése során; MMSE: Mini-Mental State vizsgálat

3. táblázat. Az *LGII encephalitis* természetes kimenetele betegeinknél

	<i>Első beteg</i>	<i>Második beteg</i>
Kezdeti diagnózis	paraneoplasziás limbicus encephalitis	encephalitis
Követés (hónap)	53	36
Karnofsky index	70/100	90/100
Rohamszám	0/24 hónap	0/24 hónap
Antiepileptikum	karbamazepin	0/24 hónap
Addenbrooke kognitív vizsgálat	79/100	84/100
Figyelem/orientáció	90%	100%
Memória	60%	71%
Szógördülékenység	57%	57%
Nyelvhasználat	100%	100%
Vizuospaciális képességek	100%	100%
Mini-Mental State vizsgálat	26/30	27/30
MRI/atrófia	+	–
Hippocampalis szklerózis	+	–

6. ábra. Két LGII encephalitis, immunterápiában nem részesülő beteg MRI követése

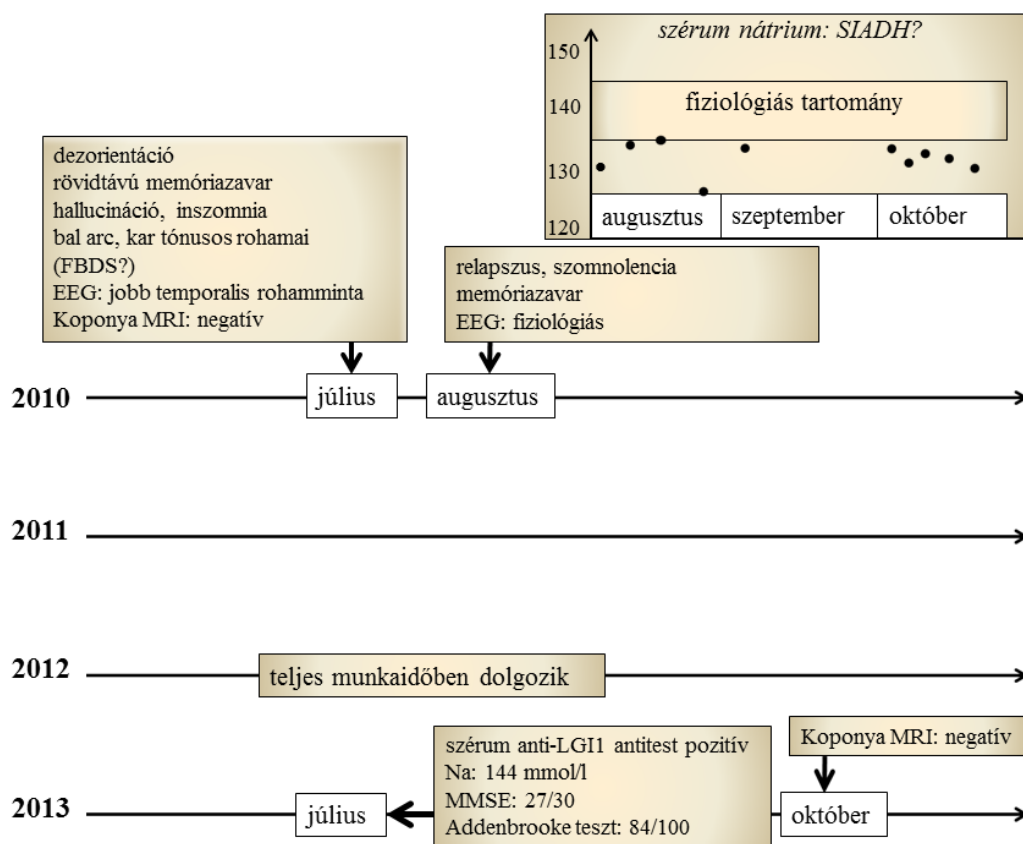


a. Huszonhét hónapos MRI követés. A FLAIR-súlyozott axiális képeken (0,5 T) bilaterális hippocampalis ödéma látható (akut fázis, 2009) (nyilak). Két hónappal későbbi FLAIR-súlyozott coronális képek (3,0 T), globális atrófiával és bilaterális hippocampalis atrófiával, jelintenzitás fokozódással (nyilak). Két évvel később FLAIR-súlyozott 3,0 T MRI képek, kifejezettebb atrófia és hippocampalis szklerózis (2011) (nyilak). **b.** Harminckilenc hónapos MRI követés. FLAIR-súlyozott axiális 1,5 T MRI, melyen nem látható eltérés (akut fázis, 2010). FLAIR-súlyozott coronális 3,0 T MRI kép három évvel később eltérés nélkül.

#2. A 48 éves férfi beteg 2010 nyarán szubakut memóriazavar miatt került felvételre. Feltűnőek voltak bal karján és arcán pár másodpercre, naponta többször megjelenő tónusos túlmozgásai (7. ábra). Encephalitist feltételezve indult kivizsgálása (3. táblázat). Rutin liquorvizsgálata és koponya MRI negatív volt (6b. ábra). Az EEG-n látható jobb temporalis elektrográfias rohamminta miatt antiepileptikum adásában részesült. Az észlelt súlyos, permanens hyponatraemiát SIADH-ként értékeltük. A következő hónapokban hallucinációk, memóriazavar progressziója alakult ki, családjá körében töltötte e periódust, specifikus terápiát nem kapott. Ezt követően lassú, spontán javulás következett be állapotában, az antiepileptikum szedését 2011-ben abbahagyta. 2013-ban a beteggel

felvettük a kapcsolatot, LGI1 antitest meghatározás történt szérumból pozitív eredménnyel (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). A liquorban LGI1 antitestet nem tudtunk kimutatni. Neuropszichológiai vizsgálata 84/100 pontot igazolt (ACE). Szérum nátriumszint fiziológiás volt, EEG-je epilepsziás eltérést nem jelzett. Kontroll koponya MRI-n patológiás eltérés nem ábrázolódott. A beteg teljes értékű életet él, dolgozik.

7. ábra. LGI1 encephalitises beteg spontán klinikai lefolyása három évig követve



FBDS: faciobrachialis dystoniás görcs; SIADH: vazopresszin túltermelés szindróma; MMSE: Mini-Mental State vizsgálat

Megbeszélés

Az LGI1 LE természetes, hosszútávú lefolyására irodalmi adat eddig nem állt rendelkezésre, csupán VGKC pozitív gyermekkori eseteknél számoltak be spontán javulásról. Eseteinket retrospektív módon azonosítottuk a típusos klinikai és vizsgálati

leletek alapján (66). A két LGI1 LE esetünk a kórkép leírása előtt egy évvel, illetve a szindróma nemzetközi ismertetésének évében indult.

A klinikai adatok feldolgozása során megállapítható, hogy bár mind a kognitív funkciók, mind a pszichiátriai tünetek, illetve az epilepszia spontán javulása bekövetkezett, kismértékű kognitív deficit hosszútávon mérhető volt mindkét betegnél (3. táblázat). Az első betegnél több neuropszichológiai teszt is készült, eredményei csak az első két évben javultak. Mindkét esetben az ACE részfeladatainak értékelése során a memória és szögördülékenység feladatokban teljesítettek leggyengébben, mely alapján a kognitív rehabilitáció ezen feladatokra történő fókuszálását hangsúlyozzuk természetes lefolyás esetén. A legújabb adatok szerint az immunterápiában részesülő nagyobb betegpopuláció követése során is csak az esetek mintegy harmadában érhető el teljes javulás, kb. 60% nem éri el az eredeti állapotot, illetve kognitív deficittel gyógyul (25). Szintén új irodalmi eredmény, hogy az immunterápiával kezelt betegeknél is krónikus térbeli tájékozódási zavart igazoltak, illetve sok beteg apátiáról tett említést hosszútávon (27).

A második betegnél három évvel a betegség indulásához képest a liquorban antitest nem volt kimutatható, mely támogatja azt az elméletet, miszerint egy – a vér-agy gátat érintő – noxa jelenléte szükséges a betegség indukálásához. Ismert tény ugyanakkor LGI1 encephalitisben, hogy a szérumban perzisztálhatnak az ellenanyagok a klinikai javulás ellenére, egyéb ellenanyag mediált kórképekhez hasonlóan (25). Egyes tanulmányok szerint kb. 8%-ban csak a liquorban mutatható ki antitest, melynek hátterében feltételezések szerint a mérhető küszöb alatti szérum titer szerepel (25). Mindezeket figyelembe véve az egyéb autoimmun LE-ekhez hasonlóan az LGI1 encephalitisben is fontos mind a szérum, mind a liquor antitest meghatározása.

A korai immunterápia alkalmazása kiemelendő, annak ellenére, hogy mind az immunterápiában nem részesülő betegeinknél, mind a fentiekben említett kezelt nagyobb betegpopulációnál az esetek többségében funkcionális/kognitív deficit maradt vissza több éves követés során (25). A kognitív rosszabbodás bekövetkezte ugyanakkor immunterápiával megakadályozható a korai FBDS stádiumban (67). Egyes feltételezések szerint a gyulladásos folyamat prompt megállításával az MRI-n látható hippocampalis szklerózis és atrófia mértéke is valószínűleg csökkenthető.

Összefoglalva, az irodalomban először tárgyaltuk az LGI1 encephalitis spontán lefolyására vonatkozó klinikai adatokat. Vizsgálatunk alapján egyes esetekben a betegség jóindulatú,

monofázisos lefolyást mutat, bár enyhe funkcionális/kognitív deficit azonosítható több évvel az induláshoz képest. A spontán javulási hajlam szerepet játszhat az immunterápia mellett észlelt, viszonylag gyors javulásban a többi új ellenanyag mediált encephalitis szindrómával szemben.

2.2.2 Az *LGI1 encephalitis* prospektív multimodális MRI vizsgálata

Bevezetés

Az előző fejezetben tárgyalt eseteink az LGI1 LE benignus lefolyását szemléltetik. Ugyanakkor egyik betegünkénél a spontán klinikai javulás ellenére globális agyi atrófia és hippocampalis szklerózis alakult ki, mely alapján felvetettük, hogy az LGI1 encephalitis az agy egészét érintő betegség lenne, és nem LE-ről van szó.

Egyes irodalmi adatok szintén globális érintettséget sugallnak. Koponya MRI vizsgálatok alapján a temporomediális T2 jelintenzitás fokozódás mellett extratemporalis T2 hiperintenzitás is előfordulhat LGI1 encephalitisben (44). A korai FBDS stádiumban jellemző lehet a putamen, a nucleus caudatus, a globus pallidus és a mediális prefrontális kéreg érintettsége (67-69). A FBDS-t követő egy év múlva teljes agyi és hippocampalis térfogatcsökkenést mértek egy tanulmány szerint (67). A striatumban glükóz hipermetabolizmus lehet jellemző a korai szakaszban (69, 70), de metabolikus eltérések mérhetőek a későbbi LE során is a bazális ganglionokban, a cerebellum területén, a precentrális gyrusban, illetve a temporalis és occipitalis lebenyekben (44, 71).

Fentiek alapján egy nemzetközi, prospektív MRI vizsgálatot terveztünk, mely az agy globális és regionális volumenét, struktúráját és metabolizmusát vizsgálta. A vizsgálatot a kórkép ritka volta miatt magyar és dán betegekkel végeztük.

Célkitűzések

A dolgozatban három kérdés megválaszolását tűztük ki célul:

1. A betegség klinikai lefolyása során ismételt konvencionális MRI szekvenciák *vizuálisan* értékelve mutatnak-e változást, ha igen, ez kapcsolatba hozható-e a klinikummal és segítenek-e a patomechanizmus jobb megértésében.
2. Azonosíthatóak-e struktúrális és metabolikus változások a prospektív MRI vizsgálattal, amelyet a konvencionális szekvenciák mellett *további szekvenciákkal és post-processing feldolgozással* egészítünk ki.
3. Amennyiben azonosíthatóak multimodális MRI eltérések, ezek prediktívek-e a betegek egy részében észlelhető kognitív károsodásra és a rosszabb prognózisra. Ehhez az MRI vizsgálatokat *rövid- és hosszútávú klinikai paraméterekkel korreláltattuk*.

Betegek és módszerek

Kilenc beteg (négy nő és öt férfi) vett részt vizsgálatunkban, akiknél 2009 februárja és 2013 júliusa között LGI1 encephalitist diagnosztizáltak. LGI1 ellenanyag valamennyi betegnél jelen volt a szérumban, és egy beteg kivételével a liquorban is (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). A három magyar beteget a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurológiai Osztályán kezeltük, hat beteg diagnosztizálására Dániában került sor (Odense University Hospital, Odense, Neurológiai Klinika és Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Koppenhága, Neurológiai Klinika). A tanulmány prospektív MRI részében kilenc magyar, életkorra és nemre adaptált kontroll személyt vizsgáltunk (átlagéletkor: $62 \pm 13,4$ év).

Kognitív és funkcionális képesség felmérő skálák felvételére került sor a betegség kezdeti szakaszában (Mini-Mental State vizsgálat: MMSE és módosított Rankin skála: mRS), a betegség klinikailag súlyos, előrehaladott fázisában $2,4 \pm 1,5$ hónappal a tünetek indulását követően és $23,4 \pm 7,6$ hónappal a betegség kezdetétől számítva. Az ACE teszt elvégzésére szintén $23,4 \pm 7,6$ hónappal a betegség indulását követően került sor. A magyar és dán etikai engedélyek beszerzését követően végeztük el a vizsgálatot.

Mágneses rezonancia képalkotás

Az akut MRI vizsgálatokra a klinikai kivizsgálás keretében került sor a betegség indulását követő egy hónapon belül. A prospektív MRI vizsgálat a klinikai kezdethez képest $33,1 \pm 18$ hónappal készült, melynek metodikáját “A prospektív képalkotás multimodális analízise” részben ismertetjük.

Akut fázis MRI képalkotása. Az akut fázisban készült MRI axiális, coronális T2-súlyozott turbo spin echo, axiális és coronális FLAIR, sagittális T1-súlyozott turbo spin echo, három dimenziós T1-súlyozott Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) és single-shot diffúzió súlyozott spin-echo képeket tartalmazott.

A prospektív képalkotás multimodális analízise. A tanulmány prospektív részében azonos protokollok szerint két centrumban (Pécs és Hvidovre) készültek az MRI vizsgálatok. A hat dán beteg vizsgálatára a Dán Mágneses Rezonancia Kutatási Központ – Funkcionális és Diagnosztikus Képalkotás és Kutatás Központjában (Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Dánia) került sor Siemens Magnetom® Verio™ 3T teljes test szkennerek és 32-csatornás fejtekeres alkalmazásával (Siemens, Erlangen, Németország). A

három magyar beteget a Pécsi Diagnosztikai Központban vizsgáltuk Siemens Magnetom® Trio™ MRI készülékkel, 12-csatornás fejtekerccsel. Mindkét MRI készülék ekvivalens grádiens rendszerrel felszerelt (45 mT/m, slew rate: 200 T/m/s), illetve egyező software verzióval rendelkezik (syngo® MR B17). A vizsgálati protokoll egy három-dimenziós magas felbontású T1-súlyozott MPRAGE szekvenciát tartalmazott 1 mm-es izotrópikus felbontással, az MR-alapú volumetriához és regisztrációs célra (TR/TI/TE=2530/1100/3,37 ms; kibillentés szöge=7°; vételi sávszélesség=200 Hz/pixel; 176 „gap nélküli” sagittalis szelet; mátrix=256x256). Axiális (TR/TE=6000/78 ms; kibillentés szöge=120°; vételi sávszélesség=220 Hz/pixel; 43 szelet; 0,4 mm gap; felbontás=0,7x0,7x4 mm³), ferde axiális (TR/TE=3000/96 ms; kibillentés szöge=120°; vételi sávszélesség=220 Hz/pixel; 17 szelet; 1,2 mm gap; felbontás=0,8x0,8x4 mm³) és ferde coronális (TR/TE=3000/96 ms; kibillentés szöge=120°; vételi sávszélesség=220 Hz/pixel; 17 szelet; 1,2 mm gap; felbontás=0,7x0,7x4 mm³) két-dimenziós T2-súlyozott turbo spin echo képek készítésére is sor került (a ferde szeletek merőlegesek és párhuzamosak voltak a hippocampus hossz tengelyével). Ezenkívül két-dimenziós FLAIR szekvenciákat tartalmazott a vizsgálati protokoll ferde coronális szelet orientációval (TR/TE/TI=5000/95/1800 ms; kibillentés szöge=130°; vételi sávszélesség=287 Hz/pixel; 34 szelet; 1,2 mm gap; felbontás=0,9x0,9x4 mm³), valamint az alább részletezett single-voxel proton mágneses rezonancia spektroszkópiát (MRS) és diffúziós tenzor képeket (DTI).

Az MRS 1D PRESS szekvencia alkalmazásával készült (TR/TE=2000/30 ms; kibillentés szöge=90°; „chess” vízelnyomás; vektorméret=1024; delta frekvencia=-2,7 ppm; sávszélesség=1200 Hz; átlagok=80). A fehérállományi voxel a jobb centrum semiovaléban került mérésre, mérete 15x15x15 mm³ volt, míg az occipitomediális szürkeállományban mért voxel mérete 20x15x20 mm³ volt. Az automatikus iteratív térhomogenizálást követően manuális térhomogenizálásra is sor került a nem elnyomott víz FWHM (félérték szélesség) értékének csökkentése céljából (bevételi kritérium <25 Hz szürkeállomány esetén, <20 Hz fehérállományi voxel esetén). Minden mért voxel után egy gyors referencia vízjelmérés következett azonos szekvencia paraméterekkel és térhomogenizálással, kivéve a vízelnyomást, melyet ezekben a mérésekben nem alkalmaztunk.

A DTI képek készítésekor egy két-dimenziós single-shot diffúzió súlyozott spin-echo Echo Planar Imaging (EPI) szekvencia került alkalmazásra (TR/TE=10100/91 ms; 70 axiális szelet; szeletvastagság=2 mm; gap nélkül; FOV=208x256 mm²; mátrix=128x128; vételi

sávszélesség=1562 Hz/pixel; EPI faktor=104). Harminc irányban használtunk diffúzió súlyozó grádienseket, 900 s/mm^2 b-érték mellett, valamint egy volume került lemérésre diffúzió súlyozó grádiens alkalmazása nélkül (B_0 kép).

Adatfeldolgozás

Az akut és követéses MRI vizsgálatok vizuális feldolgozása. A globális corticalis atrófia mértékének és jelenlétének értékelésekor egy kvalitatív mérőskála került alkalmazásra (0-3 érték) (72). A hippocampust és temporalis lebenyt érintő atrófia mértékének meghatározása a Scheltens-skála alapján (0-4 érték) (73), az amygdala és a corpus mamillare atrófiájának megítélése ugyanabban a vizsgálatban a két oldal közti összehasonlítás alapján történt (jelen van vagy nincs jelen).

A T1-súlyozott MRI képek volumetriás analízise. A nagyfelbontású T1-súlyozott MPRAGE képeket a Freesurfer Morfometriai Protokoll irányelvei szerint nyertük, majd a volumetriához szükséges szegmentáció a Freesurfer 5.3 programcsomag felhasználásával történt (74, 75). A procedura során minden főbb lépés ellenőrzésre került; a Talairach transzformáció, az agyi extrakció, valamint a fehérállomány és a pialis felszín szegmentációjának verifikációja. Szükség esetén korrekciót végeztünk. A szegmentáció eredményeként parciális térfogat korrigált volumenek kerültek meghatározásra az alábbi struktúrák esetében: nucleus caudatus, putamen, pallidum, agytörzs, hippocampus, amygdala, accumbens régió, corpus callosum, cerebelláris szürke- és fehérállomány, valamint a teljes nagyagyi fehérállomány és a teljes szegmentált agytérfogat, melyek a beteg és kontroll személyek közötti statisztikai elemzés alapjául szolgáltak.

Diffúziós Tenzor Képpalkotás és TBSS (Tract-based spatial statistics) analízis. A diffúzió-súlyozott képek eddy-áram és fejmozgás korrekcióját a referencia képhez (B_0) történő affine regisztrációval végeztük el. A diffúziós képek BET-tel történt agyi extrakciója után a FMRIB diffúziós eszköztár alkalmazásával a frakcionált anizotrópia (FA) és az átlagos diffuzivitás (MD) képeit hoztuk létre a diffúziós tenzor modell minden egyes voxelre történő illesztésével (76, 77). Az FA és MD adatok voxel-alapú kiértékelését a FMRIB Software Könyvtár (FSL) részét képező TBSS v1.2 alkalmazásával végeztük (78). Először minden alany FA képe nonlinearis módon FNIRT alkalmazásával koregisztrációra került az FMRIB58_FA standard atlással (79). Ezután a normalizált átlag FA képek esetében egy voxel szélességben kijelölésre került a nagyobb fehérállományi pályák középvonala (szkeleton). A kapott átlag szkeleton küszöbértéke $FA > 0,2$ -ben került meghatározásra. A

szkeleton adatok voxel-szintű statisztikai analízise a “Statisztikai analízis” alfejezetben lesz részletezve a későbbiekben.

További analízis céljából kinyertük a szkeleton átlagos FA és MD értékeit a TBSS analízis munkafolyamata során. Továbbá bináris maszkokat képeztünk azon voxelekből (FA és MD esetében is), amelyeknél a két csoport között (beteg és kontroll) szignifikáns különbséget találtunk.

MR spektroszkópia. A T1-súlyozott MPRAGE képek szövettípus szegmentációjára (szürkeállomány, fehérállomány, liquor) az FSL FAST software-jének felhasználásával került sor (80). Az MRS voxelek bináris maszkjának létrehozása az MPRAGE képek natív koordinátarendszerében a Gannet software alkalmazásával történt (81). A spektroszkópiás voxelek átlagos liquor tartalmának kiszámítása a FAST felhasználásával készült liquorképek és az *fsstats* programmal a voxelek bináris maszkjai alapján történtek. A spektroszkópiás adatok Tarquin (ver. 4.3.6) segítségével kerültek kiértékelésre a következő paraméterekkel: $TE_1=10,8$ ms; Dinamikus korr. ref. jelek: 1H, NAA, Cr, Cho, Lip; Water cutoff=45 Hz; Referencia jelek: 1H, NAA, Cr, Cho, Lip; Auto fázis, Auto referencia, Eddy Áram Korrekció; Internal basis set=1H Brain+Glth; Víz koncentráció=35880 mM a fehérállomány és 43300 mM a szürkeállomány esetében, víz attenuáció=0,7; $\lambda=0,2$; kezdeti $\mu=0,001$ (82). Az MRS voxelen belüli normalizált frakció mint $f_{\text{fehérállomány}}+f_{\text{szürkeállomány}}+f_{\text{liquor}}=1$ írható le, a liquor korrigált metabolikus koncentráció a $C=C_0 \times 1/(1-f_{\text{liquor}})$ képletből számítható ki, ahol a C_0 a nem korrigált metabolit koncentráció, az f_{liquor} az átlag liquor frakciót jelöli az MRS voxelen belül. A következő metabolitok liquor-korrigált koncentrációja került kiszámításra minden MRS voxelben: teljes N-acetilaszpártát (tNAA), teljes kolin (tCho), teljes kreatin (tCr), mio-inozitol (Ins) és glutamin/glutamát (Glx).

Statisztikai analízis

A TBSS analízis során voxel-szintű statisztikai elemzés került alkalmazásra a szkeletonizált adatokon permutáció-alapú non-parametrikus teszt segítségével (83). Az eredményeket $p<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsak, többszörös összehasonlításra korrigálva a TFCE (threshold-free cluster enhancement) módszerrel (84). Minden más statisztikai elemzés az SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) felhasználásával készült. A volumetria analízis során a csoportok közti összehasonlításhoz többszörös lineáris regressziós modelleket használtunk, ahol a szegmentált agyi struktúrák volumene, mint

függő, a csoporttagság (beteg/kontroll), az életkor és a teljes intracranialis volumen, mint független változó szerepeltek. Ugyanez a statisztika módszer volt használatos az MR spektroszkópia során a betegek és a kontrollok közti különbség megállapítására, ahol a szürke- és a fehérállomány liquor-korrigált metabolit koncentrációja, mint függő, az életkor, a csoporttagság, mint független változó szerepeltek. A többszörös lineáris regresszió előfeltételeiként az alábbi tulajdonságokat ellenőriztük: a linearitás, a reziduálisok normalitása, a kiugró értékek, a hibák függetlensége, a homoscedasticitás és a multi-kollinearitás. A folyamatos skálán mért klinikai jellemzők és a szegmentált struktúrák volumene vagy a liquor-korrigált metabolit koncentráció közti összefüggés számítása részleges korreláció (partial correlation) alapján történt, életkorra és teljes intracranialis volumenre vagy életkorra kontrollálva. Szignifikancia $p < 0,05$ esetén állt fenn, a többszörös összehasonlítás korrekcióhoz Benjamini-Hochberg eljárás került alkalmazásra, ahol $q = 10\%$ volt.

Eredmények

Klinikai adatok. A diagnózis felállításakor a betegek átlagéletkora $59,9 \pm 14,5$ év volt (4. táblázat). Nyolc betegnél alakult ki epilepszia, míg status epilepticus egy esetben sem. Minden beteg kapott antiepileptikum kezelést. Hét beteg részesült immunterápiában az akut szakaszban, melynek a kortikoszteroid minden esetben részét képezte, és öt esetben plazmaferézissel, egy alkalommal IVIG kezeléssel került kiegészítésre. Krónikus, $15,2 \pm 8,0$ hónapon keresztül folytatott immunszuppresszáns kezelésben hat beteg részesült. Az MMSE szerinti kognitív képességek 24 hónappal a betegség kezdetét követően (median 27; range 21-30) öt pontos javulást mutattak $2,4 \pm 1,5$ hónappal az indulást követően mérhető súlyos, előrehaladott klinikai stádiumhoz képest (median 22; range 10-28) (ponthatárok ld. *Függelék*). A mRS segítségével értékelt funkcionális képességekben szintén azonosítható volt a javulás (a súlyos, előrehaladott állapotban mért median érték 4; range 3-5, míg $23,4 \pm 7,6$ hónapnál mért median érték 2; range 0-3) (pontszámok ld. *Függelék*). Kognitív károsodás jeleit öt beteg mutatta a 24 hónapos kontroll során az ACE teszt alapján.

4. táblázat. Az LGI1 encephalitisben szenvedő betegek klinikai jellemzői

Jellemzők	Betegszám, átlag és median értékek
Demográfiai adatok	
Betegek száma	9
Életkor a betegség kezdetekor (év) (átlag±SD)	59,9±14,5
Nem (férfi/nő)	5/4
Klinikai tünetek (betegszám)	
Faciobrachialis dystoniás görcs	5
Temporalis lebeny epilepszia	8
Epilepsziára típusos jel az EEG-n	7
Status epilepticus	0
Memóriakárosodás	
Mini-Mental State vizsgálat kezdetben – median (range)	25 (21-30)
Mini-Mental State vizsgálat a súlyos stádiumban ^a – median (range)	22 (10-28)
Mini-Mental State vizsgálat a 24 hónapos kontroll során – median (range)	27 (21-30)
Addenbrooke kognitív vizsgálat <83 pont a 24 hónapos kontroll során	5
Funkcionális képességek	
Módosított Rankin skála kezdetben – median (range)	3 (1-4)
Módosított Rankin skála a súlyos stádiumban ^a – median (range)	4 (3-5)
Módosított Rankin skála a 24 hónapos kontroll során – median (range)	2 (0-3)
Laboratóriumi eltérések (szérum)	
Nátriumszint <136 mmol/l	8
LGI1 antitest	9
Egyéb autoimmun antitestek	0
Terápia	
Az immunterápia indítása (hónap a kezdettől) (átlag±SD)	1,8±1,4
A per os immunterápia ideje (hónap) (átlag±SD)	15,2±8,0
Immunterápia alkalmazása (betegszám)	7
Szteroid kezelés	7
Plazmaférezis	5
Intravénás immunglobulin	1
Egyéb immunszuppresszív szer (ciklofoszfamid, azatioprin)	4
Antiepileptikum adása	9
Tumor	0

^a2,4±1,5 hónap a betegség indulását követően; SD: standard deviáció; EEG: elektroencefalográfia; LGI1: leucin-rich glioma-inactivated 1

MRI jellemzők a LE akut stádiumában. A diagnosztikus MRI felvételeket nyolc betegnél sikerült utólag beszerezni (5. táblázat). A FLAIR képeken hippocampus hiperintenzitás ábrázolódott mind a nyolc esetben (bilaterális n=3). Hét betegnél igazolódott hippocampus hiperintenzitás a T2-súlyozott felvételeken (bilaterális n=2); négy beteg kapott kontrasztanyagot, egy esetben volt kontrasztanyag halmozás. Hét esetben a hippocampus ödémáját észleltük a FLAIR és diffúzió súlyozott képek (DWI) alapján (bilaterális n=2). Az amygdala ödémáját öt esetben (bilaterális n=2), míg a temporalis cortexét két esetben figyeltük meg (temporomediális cortex és temporopolaris cortex). Extratemporalis léziót egy esetben sem találtunk. Globális corticalis atrófia már a betegség kezdetén fennállt hat betegnél (enyhe n=3, mérsékelt n=2, súlyos n=1). Temporalis lebeny hangsúlyú corticalis

atrófia öt betegnél ábrázolódott. Néhány esetben a hippocampus (n=3), a corpus mamillare (n=3) és az amygdala (n=1) atrófiája is azonosítható volt.

5. táblázat. Az akut és követéses MRI vizsgálatok vizuális értékelése az LGII encephalitises betegeknél

	<i>Akut MRI</i>	<i>Követéses MRI</i>
A betegség kezdetétől számított idő (hónap) (átlag±SD)	≤1	33,11±17,97
Atrófia		
Globális corticalis	6/8 (75%) ^a	9/9 (100%)
Temporalis lebeny	5/8 (63%)	8/9 (89%)
Hippocampus	3/8 (38%)	9/9 (100%)
Corpus mamillare	3/6 (50%)	6/9 (67%)
Amygdala	1/8 (13%)	2/9 (22%)
Ödema		
Hippocampus	7/8 (88%)	3/9 (33%)
Amygdala	5/8 (63%)	1/9 (11%)
Temporalis cortex	2/8 (26%)	1/9 (11%)
Extratemporalis	0/8 (0%)	0/9 (0%)
Hippocampus		
T2 hiperintenzitás	7/8 (88%)	6/9 (67%)
FLAIR hiperintenzitás	8/8 (100%)	7/9 (78%)
T1 kontrasztanyag halmozás	1/4 (25%)	na
DWI/ADC jelintenzitás változás	4/6 (67%)	6/9 (67%)
Hippocampalis szklerózis	1/8 (13%)	8/9 (89%)

^abetegszám/rendelkezésre álló adat (százalék); FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; DWI: diffúzió súlyozott képalkotás; ADC: becsült diffúziós koefficiens; na: nem adekvát

Az akut és követéses MRI leletek vizuális összehasonlítása. Az akut szakban készült MRI felvételeket vizuális módon összehasonlítottuk a követéses (33,1±18 hónappal a betegség kezdetéhez képest készült) MRI felvételekkel (5. táblázat). A hippocampus ödéma már csak három esetben volt jelen. Ezek közül egy betegnél amygdala és temporalis cortex ödéma is látható volt. T2-súlyozott képeken hat esetben perzisztált a hippocampus hiperintenzitás (bilaterális n=1), FLAIR képeken hét betegnél (bilaterális n=3). A DWI/ADC (becsült diffúziós koefficiens) képek változatlanul hippocampus eltérést mutattak az esetek kb. kétharmadában (67%). A kilenc betegből nyolcnál jelent meg HS (bilaterális n=3), valamennyi betegnél kialakult hippocampus (bilaterális n=4) és globális corticalis atrófia.

Hosszútávú volumetria eltérések (33.1±18 hónappal a betegség kezdetét követően). A betegeknek mindkét oldalon nagyobb oldalkamrájuk volt a kontrollokhoz képest, mely a szignifikáns mértéket csak a jobb oldalon ért el. A teljes szegmentált agytérfogat szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoporthoz képest. Ahogy a 6. táblázatban látható, a limbicus rendszeren kívüli számos területen igazolódott szignifikáns volumenredukció.

6. táblázat. Betegek és kontroll csoport közötti szignifikáns volumencsökkenést mutató régiók LGII encephalitisben

Anatómiai régió	oldal	p érték	t érték
oldalkamra	J	0,006	3,210
teljes szegmentált agyi volumen (kamrák nélkül)		0,009	-3,194
agytörzs		<0,001	-4,525
thalamus	J	0,049	-2,156
n. accumbens	B	0,021	-2,590
hippocampus	J	0,012	-2,870
corpus callosum középső posterior		0,020	-2,635
corpus callosum centrális része		0,021	-2,611
cerebelláris cortex	B	0,031	-2,391
cerebelláris cortex	J	0,017	-2,704
cerebelláris fehérállomány	J	0,035	-2,330
nagyagyi fehérállomány	B	0,015	-2,770
nagyagyi fehérállomány	J	0,011	-2,922

A pozitív t érték nagyobb strukturális volument jelent a betegekben. Kor és teljes intracranialis volumenre korrigált adatok. A félkövér **p értékek** túléltek a Benjamini–Hochberg többszörös összehasonlítás korrekciót, ahol $q=10\%$. J: jobb; B: bal

A klinikai jellemzőket a volumetriás adatokkal összevetve, a következőkben találtunk összefüggéseket: a kezdeti mRS érték negatív korrelációt mutatott a cerebelláris cortex, illetve pozitív korrelációt a cerebelláris fehérállomány térfogatával ($p=0,002$ $r=-0,932$ és $p=0,018$ $r=0,842$), többszörös összehasonlításra korrigálva. Az ACE teszt $23,4\pm7,6$ hónappal a betegség kezdete után a putamen ($p=0,004$ $r=0,911$) és az amygdala ($p=0,042$ $r=0,773$) volumenével pozitívan korrelált, bár az FDR korrekció után a korreláció csak a putamenben maradt szignifikáns. A mentális javulás – melyet a legalacsonyabb és $23,4\pm7,6$ hónappal a kezdet után mért MMSE érték segítségével számoltunk ki – a putamen volumenével korrelált ($p=0,025$ $r=0,816$), az összefüggés azonban nem maradt szignifikáns a többszörös összehasonlítás korrekcióját követően (7. táblázat).

7. táblázat. A klinikai adatok és a szegmentált struktúrák volumene közötti szignifikáns korrelációk LGII encephalitises betegeknél

<i>mRS a betegség indulásakor</i>	
cerebelláris cortex	$p=0,002$ $r=-0,932$
cerebelláris fehérállomány	$p=0,018$ $r=0,842$
<i>ACE teszt (24 hónapos kontroll)</i>	
putamen	$p=0,004$ $r=0,911$
amygdala	$p=0,042$ $r=0,773$
<i>MMSE javulás^a</i>	
putamen	$p=0,025$ $r=0,816$

Kor és teljes intracranialis volumenre korrigált. mRS: módosított Rankin skála; ACE: Addenbrooke kognitív vizsgálat; MMSE: Mini-Mental State vizsgálat. ^aa legkisebb és $23,4 \pm 7,6$ hónappal a betegség indulásához képest mért MMSE közti különbség. Az FDR korrekciót túlélő szignifikáns különbségek dőlt betűvel.

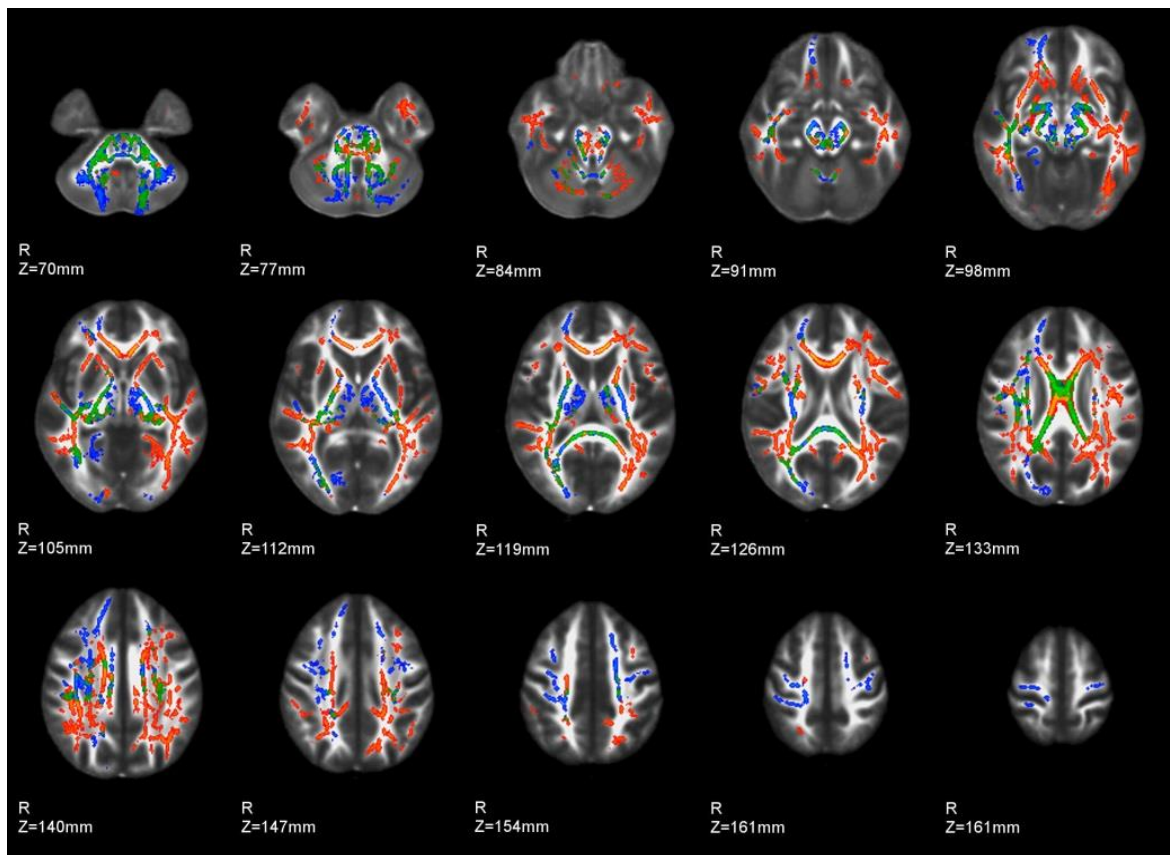
Hosszútávú fehérállományi mikrostrukturális elváltozások ($33,1 \pm 18$ hónappal a betegség kezdetét követően). Az FA analízis a betegeknél (korrigált $p < 0,05$) kiterjedt redukción igazolt a teljes cerebelláris és cerebrális fehérállományban (8. táblázat). A következő területek mutattak magas szignifikanciát (korrigált $p < 0,01$): a lemniscus mediális, a superior és inferior cerebelláris pedunculus, a híd kereszteződő pályái, a corticospinalis pályák, a corona radiata elülső része, a fornix, a capsula interna retrolenticularis, anterior és posterior része, a corpus callosum genu, splenium és test része, a posterior thalamus radiáció és a fasciculus longitudinalis superior (8. ábra).

8. táblázat. A frakcionált anizotrópia során a beteg és kontroll csoport közötti szignifikáns különbségek LGI1 encephalitisben

Szignifikáns különbségek (korrigált $p < 0,05$) FA során					
ID	Agyi terület	p	x	y	z
1	Corpus Callosum test	0,004	3	13	20
	Corpus Callosum Splenium B	0,004	-5	-32	21
	Superior Corona Radiata J	0,004	29	-7	21
	Fornix/Stria Terminalis B	0,004	-32	-16	-11
	Sagittalis Stratum B	0,004	-40	-43	-8
	Anterior Corona Radiata J	0,004	14	33	-9
	Fasciculus Longitudinalis Superior J	0,004	36	-55	18
	Superior Corona Radiata B	0,004	-25	-16	26
	Corpus Callosum Splenium J	0,004	20	-38	28
	Anterior Corona Radiata B	0,004	-17	40	-2
	Forceps Major B	0,004	-22	-84	9
	Capsula Interna J (retrolenticularis rész)	0,004	38	-32	2
	Corticospinalis pálya B	0,008	11	-39	-34
	Fasciculus Longitudinalis Inferior B	0,008	-30	-66	-9
	Corticospinalis pálya J	0,008	-4	-20	-27
	Fasciculus Longitudinalis Inferior J	0,008	44	-12	-12
	Cerebrális Pedunculus B	0,008	-13	-21	-19
	Inferior Fronto-occipitalis Fasciculus J	0,01	27	-76	2
	Uncinatus Fasciculus B	0,01	-6	16	-9
	Fasciculus Longitudinalis Superior B	0,018	-51	-10	21
	Középső Cerebelláris Pedunculus J	0,047	29	-55	-41

ID: klaszter index; p : p érték a lokális maximumnál, klaszterenként; az x -, y - és z -értékek a lokális maximumok MNI térben mm-ben megadva; több lokális maximum is feltüntetésre került, amennyiben a klaszter egynél több anatómiai területet fed le. FA: frakcionált anizotrópia; J: jobb; B: bal

8. ábra. A fehérállományi szkeleton Tract-based spatial statistics analízise LGII encephalitises betegek és kontrollok közötti összehasonlítással



A piros/sárga színek szignifikáns (korrigált $p < 0,05$) különbséget ábrázolnak frakcionált anizotrópia kiértékelése során a betegek ($n=9$) és a korban/nemben illesztett kontroll csoport között ($n=9$). A kék/világoskék színek szignifikáns (korrigált $p < 0,05$) különbséget jelölnek az átlagos diffúzitás elemzése során a beteg és az illesztett kontroll csoport között. Az átfedő területeket zöld szín jelöli. A szkeletonizált régiók a jobb láthatóság kedvéért utólagosan megvastagításra kerültek.

Az MD analízis a betegek és kontrollok közti kiterjedt – egész cerebelláris és cerebrális fehérállományt érintő – különbségeket igazolt, e különbség statisztikailag szignifikáns (korrigált $p < 0,05$) (9. táblázat, 8. ábra) volt az FA analízishez hasonló módon. Kivételt képezett a capsula interna elülső része, a corpus callosum elülső egyharmada és genu része.

Az FA szignifikánsan alacsonyabb, míg az MD magasabb volt a betegeknél a kontrollokhoz képest az előzőekben ismertetett struktúrákban.

9. táblázat. Az átlagos diffuzivitás során a beteg és kontroll csoport közötti szignifikáns különbségek LGII encephalitisben

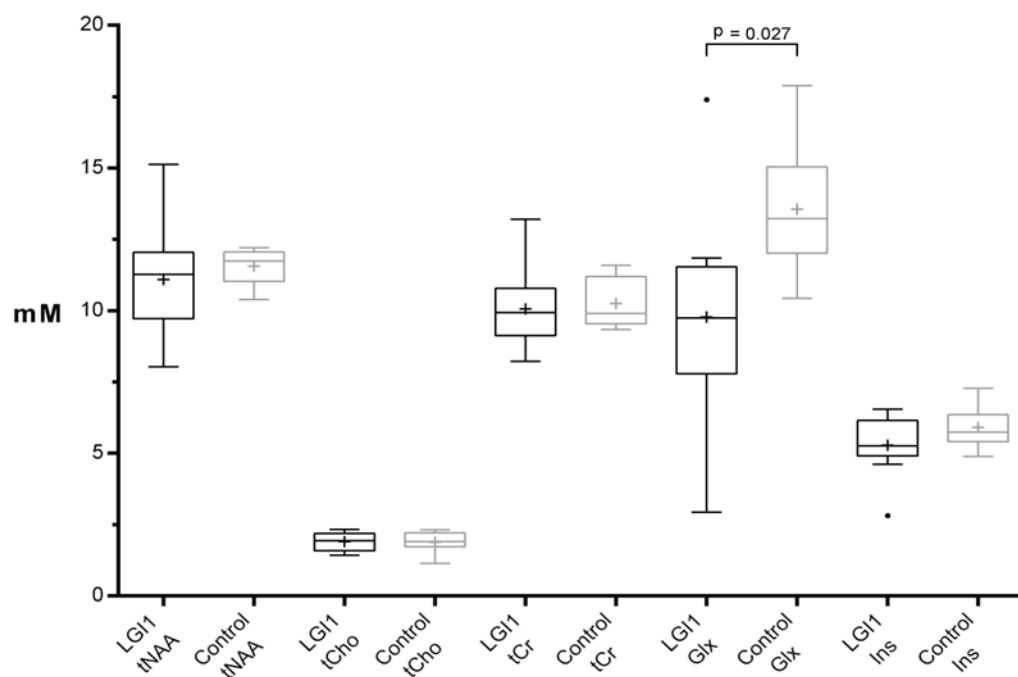
Szignifikáns különbségek (korrigált $p < 0,05$) MD során					
ID	Agyi terület	p	x	y	z
1	Corticospinalis pálya B	0,023	-22	-65	-36
	Superior Corona Radiata J	0,023	28	-21	33
	Corticospinalis pálya J	0,023	31	-62	-36
	Pontin kereszteződő pálya	0,023	3	-31	-36
	Középső Cerebelláris Pedunculus B	0,023	-22	-45	-39
	Középső Cerebelláris Pedunculus J	0,023	23	-42	-39
	Superior Cerebelláris Pedunculus B	0,023	-8	-49	-30
	Superior Cerebelláris Pedunculus J	0,023	9	-47	-31
	Capsula Interna J (retrolenticularis rész)	0,025	33	-24	1
	Fasciculus Longitudinal Superior J	0,025	39	-10	28
	Cerebrális Pedunculus J	0,025	15	-21	-5
2	Corpus Callosum Splenium B	0,039	-2	-39	11
	Corpus Callosum test B	0,039	-6	-28	23
	Corpus Callosum Splenium J	0,039	14	-38	25
	Forceps Major J	0,042	20	-81	15
	Forceps Major B	0,042	-19	-47	14
	Posterior Thalamicus Radiatio J	0,042	30	-63	17
	Fasciculus Longitudinal Superior J	0,042	23	-66	32
	Corpus Callosum test J	0,042	8	-8	27
	Fasciculus Longitudinal Superior B	0,042	-27	-31	41
	Sagittal Striatum J	0,042	38	-47	-7
	Inferior Fronto-occipitalis Fasciculus J	0,042	20	-92	-2
3	Forceps Major B	0,049	-16	-88	-1
4	Inferior Fronto-occipitalis Fasciculus B	0,049	-15	-83	-8
5	Forceps Major B	0,049	-21	-90	-2
6	Forceps Major B	0,049	-21	-86	6

ID: klaszter index; p : p érték a lokális maximumnál, klaszterenként; az x -, y - és z -értékek a lokális maximumok MNI térben mm-ben megadva; több lokális maximum is feltüntetésre került, amennyiben a klaszter egynél több anatómiai területet fed le. MD: átlagos diffuzivitás; J: jobb; B: bal

Az átlag FA érték (átlag $\pm$ SD) a teljes FA szkeletonból számítva $0,40\pm 0,01$ volt az egészséges kontrolloknál, $0,37\pm 0,02$ az LGII betegeknél. Az átlag MD érték (átlag $\pm$ SD) $0,83\pm 0,03\cdot 10^{-3}\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ és $0,86\pm 0,03\cdot 10^{-3}\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ volt. Életkorral kontrollált lineáris regresszió analízis során szignifikáns csoport különbségek igazolódtak mind az FA, mind az MD átlag értékekben ($p < 0,001$ $t = -5,445$ és $p = 0,03$ $t = 2,557$, többszörös összehasonlításra korrigálva).

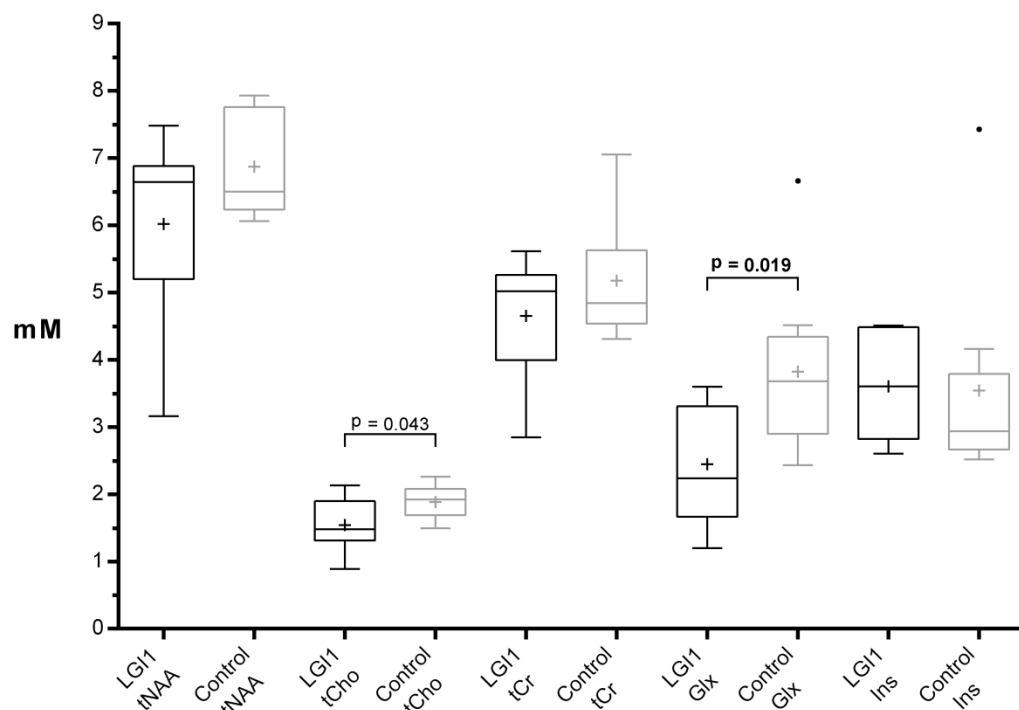
Hosszútávú metabolikus változások a szürke- és fehérállományban (33,1±18 hónappal a betegség kezdetét követően). Single-voxel proton MRS során szignifikáns különbséget mértünk a liquor-korrigált occipitomedialis corticalis glutamin/glutamát koncentrációban a betegek és a kontroll csoport között. A betegeknél alacsonyabb volt a glutamin/glutamát koncentráció a vizsgált szürkeállományi voxelben ($p=0,03$, $t=-2,445$) (9. ábra). A fehérállományban mért teljes kolin és glutamin/glutamát koncentráció alacsonyabb volt a betegek csoportjában ($p=0,043$, $t=-2,210$ és $p=0,02$, $t=-2,627$) a jobb centrum semiovale területén (10. ábra). Fenti értékek közül csak a fehérállományi voxelben mért csökkent glutamin/glutamát koncentráció maradt szignifikáns a többszörös összehasonlítás korrekciót követően.

9. ábra. Single-voxel occipitomedialis szürkeállomány MR spektroszkópia a betegek és a kontroll csoport között LGII encephalitisben



Liquor-korrigált metabolikus koncentrációk kerültek ábrázolásra. A Whisker-ek a Tukey módszer szerint kerültek meghatározásra (standard másfeles interkvartilis távolsággal). A vízszintes vonalak a median értéket, a plusz jel az átlagot jelenti, míg a doboz az interkvartilis tartományt mutatja (25-75%). A feltüntetett különbség ($p=0,027$) nem élte túl az FDR korrekciót. tNAA: teljes N-acetilaszpartát; tCho: teljes kolin; tCr: teljes kreatin; Ins: mio-inozitol; Glx: glutamin/glutamát

10. ábra. Single-voxel fehérállományi MR spektroszkópia a betegek és a kontroll csoport között LGII encephalitisben



Liquor-korrigált metabolikus koncentrációk kerültek ábrázolásra. A Whisker-ek a Tukey módszer szerint kerültek meghatározásra (standard másfeles interkvartilis távolsággal). A vízszintes vonalak a median értéket, a plusz jel az átlagot jelenti, míg a doboz az interkvartilis tartományt mutatja (25-75%). A félkövéren feltüntetett p érték ($p=0,019$) túlélt az FDR korrekciót. tNAA: teljes N-acetilaspartát; tCho: teljes kolin; tCr: teljes kreatin; Ins: mio-inozitol; Glx: glutamin/glutamát

A súlyos, előrehaladott klinikai állapotban mért mRS érték ($2,4 \pm 1,5$ hónap után a betegség kezdetétől számítva) negatívan korrelált a liquor-korrigált teljes kreatin és teljes glutamin/glutamát koncentrációval az occipitomediális szürkeállományban ($p=0,03$ $r=-0,765$ és $p=0,03$ $r=-0,763$), de egyik érték sem maradt szignifikáns a többszörös összehasonlítás FDR korrekciót követően.

Megbeszélés

Tanulmányunkban (i) MRI eltéréseket kerestünk vizuálisan LGII encephalitisben betegeknél a betegség kezdetétől számított egy hónapon belül készült vizsgálatok során; (ii) prospektív multimodális MRI eltéréseket értékeltünk vizuálisan és számítógépes

analízissal $33,1 \pm 18$ hónappal a betegség indulása után; (iii) az MRI adatokat klinikai eredményekkel vetettük össze a betegség különböző stádiumaiban.

Vizsgálatainkkal az LGI1 encephalitis patomechanizmusára, kezdeti diagnosztikájára, lefolyására, az alkalmazott terápia hatására és a prognózisra vonatkozó adatokat kerestünk képalkotó eljárással és feldolgozással.

A legjellemzőbb vizuálisan azonosítható eltérés az LGI1 encephalitis akut stádiumában a hippocampus ödéma és a T2/FLAIR jelintenzitás fokozódás volt eseteinkben is, korábbi LE leírásoknak megfelelően (44, 85, 86). Vizuálisan extratemporalis léziót nem találtunk (44). A betegség kezdetén a FLAIR felvételeken megjelenő hippocampalis jelzavarból később minden esetben hippocampus atrófia alakult ki; a FLAIR képek a T2-súlyozott képeknél szenzitívebbnek bizonyultak e szempontból. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint a radiológiai progresszió hátterében mind perzisztáló gyulladás, mind epilepsziás aktivitás tünetképző szerepe feltételezhető VGKC/LGI1 encephalitis esetén (85). A 100%-ban megjelenő hippocampus atrófián túl három betegünkben a klinikai remisszió ellenére évek múlva is hippocampus ödémát találtunk, mely a perzisztáló autoimmun mechanizmust támogatja. Ezt az akár évekig fennálló hippocampus ödéma jelenlétét egy korábbi – különböző autoimmun etiológiájú LE-eket vizsgáló – tanulmány is felvetette már (86). Mind a nyolc betegnél, akinek epilepsziája volt, később megjelent a HS. Ebből feltételezhető, hogy a progresszív temporomediális morfológia megjelenésében az autoimmunitás mellett az epilepszia is szerepet játszik, bár az epilepsziás fókusz és a HS oldalisága nem mutatott összefüggést.

A követéses MRI során készült volumetria a teljes szegmentált agytérfogóban, de szubrégióként a fehérállományban, a corpus callosumban, a hippocampusban, a n. accumbensben, az agytörzsben és a cerebellumban is térfogatcsökkenést igazolt. A kiterjedt térfogatcsökkenés az antitestek globális szövetkárosító hatásának lehet a következménye, de mint a limbicus struktúrákkal asszociált régiókban, szekunder mechanizmussal kialakult térfogatcsökkenés lehetősége is felmerül. A volumenredukció szövettani háttere nagy valószínűséggel atrófia. Az MRI-vel talált atrófiás régiók lokalizációja megegyezik egy korábbi immunohisztokémiai tanulmányban leírt LGI1 eloszlással. Ebben a vizsgálatban a hippocampusban, a neocortexben, a thalamusban és a cerebellumban találtak prominens LGI1 festődést (67, 87). A cerebrális atrófia megjelenése

VGKC encephalitis betegeknel korábban már leírásra került, az adatokat vizuális analízis során nyerték (37).

Az FA analízisünk kiterjedt cerebrális és cerebelláris fehérállományi integritás károsodást mutatott a kontrollokkal történő összehasonlítás során. Annak ellenére, hogy a betegeknel extratemporalis eltérés sem az akut, sem a későbbi felvételeken vizuálisan nem került azonosításra, a multimodális MRI vizsgálat kifejezett frontális axonális károsodást jelzett, lokalizációját tekintve legjellemzőbben a corona radiatában, a capsula interna elülső részében, valamint a corpus callosum elülső egyharmadában. A frontális területeken LE-ben megjelenő MRI eltérésekre vonatkozó irodalmi adatok szegényesek: VGKC encephalitisben diffúziós gátlást írtak le egy esetben (88), a frontális régiók FLAIR hiperintenzitását és diffúziós gátlását egy másik esetben (89), míg T2 jelintenzitás fokozódást találtak az insularis cortex elülső részén, az inferior frontális gyrusban és a frontális operculum területén egy harmadik esetben (90). Néhány alkalommal frontotemporalis demenciának megfelelő tünetekkel kezdődött a VGKC encephalitis, szintén hangsúlyozva a frontális lebeny érintettségét (91, 92).

MR spektroszkópia során alacsonyabb fehérállományi glutamin/glutamát koncentrációt igazoltak adataink a kontroll csoporthoz képest. A szürkeállományi voxelek hasonló adataiban is megjelent ugyanez a tendencia, azonban az eltérés a többszörös összehasonlítás korrekciója után nem szignifikáns. Egy nemrég megjelent tanulmányban „mellékletként” az apátia gyakori előfordulására panaszkodtak hosszútávon az LGI1 encephalitis betegek (27). Csökkent glutamin/glutamát koncentrációt találtak korábban Alzheimer-kóros és major depresszióban szenvedő betegeknel (93-95). Bár betegeinket hangulatzavar irányába nem vizsgáltuk, eredményeink felvetik a betegségben neurotranszmitter változás következtében fellépő hangulatváltozás lehetőségét. A globális atrófia kialakulása alapján a tNAA érték csökkenését vártuk, és bár a tendencia mind a szürke-, mind a fehérállományban azonosítható volt, a változás statisztikailag nem volt szignifikáns. Betegeink átlagos életkora 60 év volt, lehetséges, hogy az életkorból eredő amúgy is csökkent tNAA érték maszkolhatta el az encephalitis kapcsán kialakult tNAA csökkenést.

MRI eredményeinket klinikai adatokkal is korreláltattuk, mely utóbbiakat a betegség kezdetén, a súlyos, előrehaladott klinikai szakaszban ($2,4 \pm 1,5$ hónappal a betegség kezdetét követően), illetve a kétéves kontroll során nyertük. A betegség indulásakor mért

mRS érték negatívan korrelált a cerebelláris szürkeállománnyal. Hasonló összefüggés LGI1 encephalitisben ez idáig nem volt ismert, egy tanulmányban NMDAR encephalitises betegek cerebellumát vizuálisan értékelve, az irreverzibilis cerebelláris atrófia rossz klinikai végkimenetellel társult (96). Az ACE teszt a 24 hónapos követés során pozitívan korrelált a putamen volumenével. A putamen aktív szerepet játszik az epizódikus memóriában, a kategória szerinti besorolásban és a tanulásban (97). A frontális areákból kap inputot, illetve a frontális cortex és striatum közti kapcsolat kognícióban betöltött szerepe szintén ismert tény (98, 99). Ezeken túl a putamen subcorticalis struktúrákkal, így a hippocampusszal is összeköttetésben áll a tanulás folyamata során (100).

Összefoglalva legfontosabb megfigyeléseinket:

- (1) Az LGI1 encephalitisre jellegzetes a korai immunterápiától függetlenül kialakuló globális agyi atrófia, azaz nem körülírt LE-ről van szó.
- (2) A betegségre jellemző limbicus struktúrális elváltozásokon túl a frontális régiók, a bazális ganglionok és a cerebellum is érintett; az eltérések a kognitív és funkcionális diszfunkciók fenntartásában szerepet játszhatnak.
- (3) Az MR spektroszkópiával talált csökkent fehérállományi glutamin/glutamát koncentráció leginkább neuroinflammációból adódhat. A tNAA csökkenés tendenciája direkt neuronális károsodás lehetőségét veti fel, azonban ez statisztikailag nem volt igazolható.

Tanulmányunknak korlátja, hogy mindössze kilenc beteg adatait tudtuk feldolgozni, hasonlóan ezzel a ritka betegséggel foglalkozó egyéb tanulmányok alacsony esetszámaihoz (66, 70). Hogy az alacsony esetszám miatt a statisztikai elemzés során a fals negatív eredmények számát alacsonyan tartsuk, de a fals pozitívitást is kontrolláljuk, a Benjamini-Hochberg korrekció q értékét 10%-ra állítottuk. Az akut stádiumban különböző intézményekben eltérő protokollok szerint készült MRI felvételeket értékeltünk, mely az összehasonlítást megnehezítette. A prospektív MRI vizsgálatok két centrumban készültek, de mindenben megegyező szoftverekkel, harmonizált protokollokkal. Az analízist egyetlen centrumban végeztük.

2.3 A GABA_BR encephalitis klinikai megközelítése

Célkitűzések

A GABA_BR encephalitis az autoimmun encephalitisek között is elenyésző számban fordul elő. Ebből adódóan az irodalmi adatok – bár folyamatosan bővülnek – korlátozottak, szegényesek. E fejezetben GABA_BR encephalitises betegek klinikai adatainak részletes áttekintése, feldolgozása kapcsán célunk volt új – eddig nem közölt – jellegzetességek feltárása, melyek hatással lehetnek a diagnosztika és terápia alakítására. Továbbá olyan faktorokat kerestünk, melyek a betegség prognózisában is szerepet játszhatnak. A betegség ritkasága miatt a nemzetközi vizsgálatban magyar és dán betegeket adatait dolgoztuk fel retrospektív módon, és egyidejűleg az első magyar eseteket is közöltük.

Betegek

#1. A 67 éves hipertóniás férfi előzményében erős dohányzás és ischaemiás stroke szerepelt. 2013 szeptemberében napok alatt kialakuló tájékozatlanság, memóriazavar, kifejezett indítékszegénység miatt került neurológiai osztályra. MMSE szerint 21/30 pontot teljesített. TSH vizsgálat készült fiziológiás eredménnyel, koponya CT vascularis encephalopathiát ábrázolt. Panaszait vascularis demenciaként értékelték. Otthonában további progresszió következett be, „perceberré” vált. Kb. hat hét múlva memóriazavara spontán javulni kezdett, egyszerűbb feladatokat önállóan kivitelezett, bár fáradékonysága perzisztált. Kórházi kezelésére amnéziás volt. 2013 novemberében memória szakrendelésen jelentkezett. Ekkor MMSE pontszáma 26/30 volt. ACE teszt során 80/100 pontot teljesített, mely enyhe demenciára utalt. Rutin laboratóriumi paraméterek, szérumban B12 szint, EEG, liquorvizsgálat (sejtszám, összfehérje, elektroforézis) fiziológiás eredménnyel zárultak. Koponya MRI a bal oldali hippocampus atrófiáját és szklerózist ábrázolta a két évvel korábbi MRI vizsgálatához képest (10. táblázat, 11. ábra). Autoimmun encephalitis és onkoneurális antitestek (amphiphysin, CV2, Ma2, Ri, Yo, Hu) meghatározására került sor; a szérumban és a liquorban GABA_BR ellenanyag volt jelen (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). Tumor antigének (CEA, AFP, PSA, CA19-9) meghatározása, mellkasi és hasi CT negatív eredménnyel zárultak. PET-CT a bal parotis mellett kóros lágyrészhalmazást írt le, kétszer történt célzott mintavétel negatív eredménnyel. Neuropszichológiai kontrollok folyamatos javulást jeleztek (ACE 85/100). Tekintettel a kognitív funkciók jelentős spontán javulására, immunterápia adására nem került sor. Tizennyolc hónappal az első tünetek megjelenését

10. táblázat. A GABA_BR encephalitis esetek klinikai jellemzői

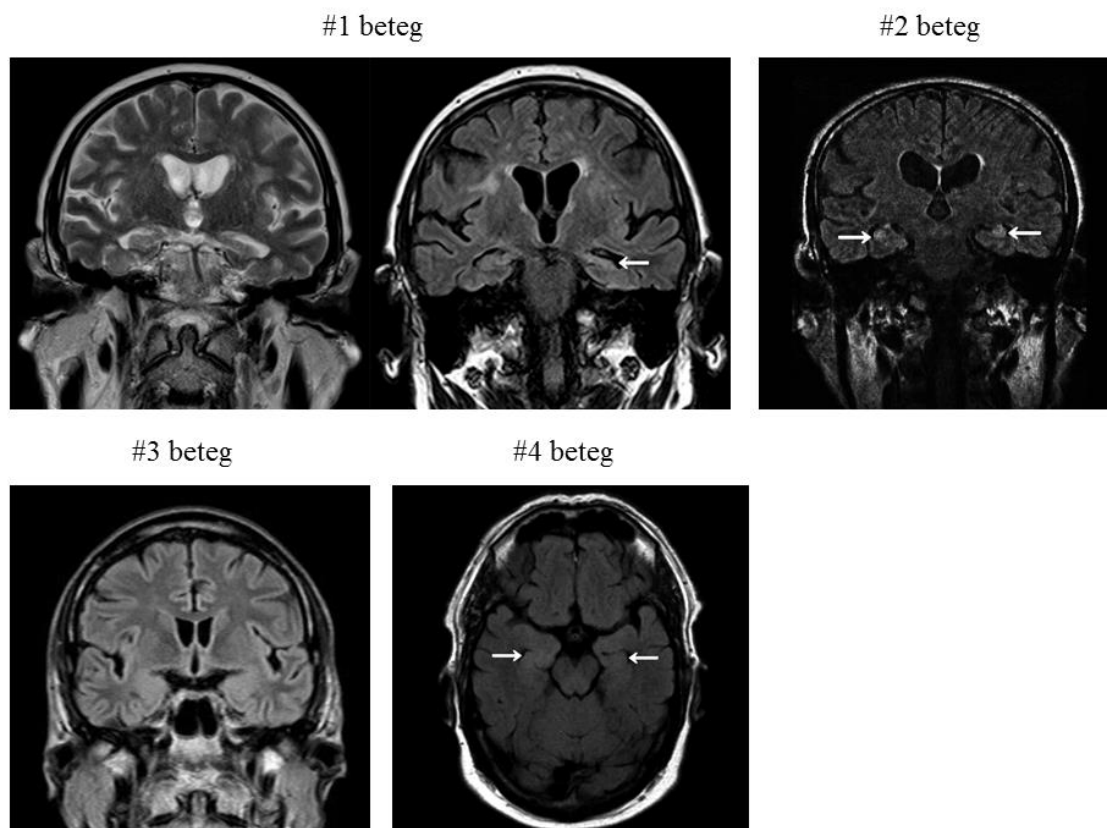
	<i>Első beteg</i>	<i>Második beteg</i>	<i>Harmadik beteg</i>	<i>Negyedik beteg</i>
Demográfia				
életkor (év)	67	82	62	60
nem	férfi	férfi	férfi	férfi
Dohányzás	+	–	+	+
Klinikum				
zavartság	+	–	+	+
memóriazavar	+	+	+	+
epilepszia	–	+	+	+
Képkeltő				
koponya MRI	HC FLAIR hiperint/atrófia	HC FLAIR hiperint	fiziológiás	mtemp FLAIR hiperint
mellkasi/hasi CT	fiziológiás	nt	megnagyobbodott mediast nycs generalizált hipo- metabolizmus (agy); mediast nycs hipermetabolizmus	tüdő térfoglalás, hasi áttét
PET-CT	kontroll: bilat mtemp hipomet (agy); mediast/retroperit nycs hipermet	nt	bilat corticalis és temporalis hipo- metabolizmus (agy)	
Vér				
nátrium (mmol/l)	fiziológiás	130,8 (<135)	fiziológiás	fiziológiás
GABA _B R At	+	+	+	+
onkoneurális At	–	nt	–	–
egyéb At	nt	nt	–	–
Liquor				
protein (g/l)	0,3 (<0,45)	0,36	<0,45	<0,45
sejt (10 ³ /μl)	0 ly (<5)	15 ly	105 ly	0 ly
OGP	–	nt	+	+
GABA _B R At	+	+	+	+
EEG				
lassulás	–	+ diffúz	FIRDA	–
ETP	–	+	–	–
Biopszia/citológia	SCLC	nt	SCLC	SCLC
Terápia				
antiepileptikum	–	+	+	+
IVIG	–	–	–	+
plazmaferézis	–	–	+	–
szteroid	–	+	+	+
kemoterápia	+	–	+	+
Kognitív funkció	MMSE 21/30 (<24) ACE 80/100 (<83)	nt nt	nt nt	MMSE 24/30 nt
Halálozás (hónap)	– (34)	3	1,5	22

A laboratóriumi paraméterek és teszt ponthatárok referencia tartománya zárójelben. MRI: mágneses rezonancia képkeltés; HC: hippocampus; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; hiperint: hiperintenzitás; CT: komputertomográfia; PET: pozitron emissziós tomográfia; bilat: bilaterális; mtemp: mediotemporalis; hipomet: hipometabolizmus; mediast: mediastinalis; retroperit: retroperitonealis; nycs: nyirokcsomó; hipermet: hipermetabolizmus; nt: nem történt; GABA_BR: γ-aminobutyric acid B receptor; At: antitest; OGP: oligoclonalis gammopathia; ly: lymphocytá; EEG: elektroencefalográfia; ETP: epilepsiára típusos potenciál; FIRDA: frontális intermittáló ritmusos delta aktivitás; SCLC: kisgyógytűdőrák; IVIG: intravénás immunglobulin; MMSE: Mini-Mental State vizsgálat; ACE: Addenbrooke kognitív vizsgálat

követően a szérumban a GABA_BR ellenanyag perzisztált. Ismételt FDG-PET-CT-n megnagyobbodott mediastinalis és retroperitonealis nyirokcsomók ábrázolódtak fokozott

tracer aktivitással. Az ugyanakkor elvégzett agyi PET-CT vizsgálat kétoldali temporomediális hipometabolizmust detektált. Transzbronchiálisan nyert nyirokcsomó citológia SCLC-t igazolt. A beteg kemoterápiában részesült, a dolgozat írásakor a túlélés 34 hónap.

11. ábra. A $GABA_B R$ encephalitis esetek koponya MRI vizsgálata



#1 beteg: A T2-súlyozott coronális MRI felvételen fiziológiás hippocampalis régiók láthatóak (bal). Két évvel később a FLAIR-súlyozott coronális MRI felvételen bal hippocampus jelintenzitás fokozódás és atrófia (nyíl) (jobb). #2 beteg: Az újraértékelés során a FLAIR-súlyozott coronális MRI felvételen bilaterális hippocampus jelintenzitás fokozódás látható (nyilak). #3 beteg: A FLAIR-súlyozott coronális MRI felvétel jelintenzitás eltérés nélkül. #4 beteg: A FLAIR-súlyozott axiális MRI felvételen bilaterális temporomediális jelintenzitás fokozódás figyelhető meg (nyilak). MRI: mágneses rezonancia képalkotás; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery

#2. A 82 éves, nem dohányzó férfi kórelőzményében myocardialis infarktus szerepelt. 2013 végén halmozott, jobb oldali végtagokon induló motoros, másodlagosan generalizálódó epilepsziás rohamok miatt került neurológiai osztályra. A pszichésen rendezett páciensnek neurológiai góctünete nem volt. A laborleletek közül kezdetektől – az antiepileptikus terápiát megelőzően is fennálló – alacsony, perzisztáló nátriumszint emelendő ki (<135 mmol/l). Koponya MRI készült, mely leírás szerint életkornak

megfelelő volt (10. táblázat, 11. ábra). Az interiktális EEG diffúz corticalis léziót, egy alkalommal bal féltekei indulású, generalizálódó rohammintát jelzett. A liquort enyhe pleiocytosis ($15/\text{mm}^3$, döntően lymphocyták) jellemezte. Karbamazepin (600 mg/nap – terápiás gyógyszer szint), per os levetiracetam (3000 mg/nap) és két hétig adagolt parenterális szteroid (40 mg/nap metilprednizolon iv.) mellett is ismétlődtek epilepsziás rohamai, kóráig súlyosbodó tudatzavar alakult ki. Parenterális levetiracetam, diazepam és fenitoin adásában részesült, felületessé váló légzése miatt endotracheális intubációra, intenzív osztályos kezelésre szorult. Kilenc napos asszisztált lélegeztetést követően fokozatosan éberré vált, epilepsziás rohamainak száma jelentősen redukálódott. Mentális hanyatlás jelei mutatkoztak. Per os karbamazepin és levetiracetam adásában részesült folyamatosan. Kontroll MRI az előzőhöz képest változatlan volt. Mellkas felvétel, kismedencei és hasi UH történt negatív eredménnyel. A perzisztáló hyponatraemia miatt a szérumból és liquorból autoimmun encephalitis ellenanyag meghatározásra került sor néhány héttel halála előtt, mely GABA_BR antitest jelenlétét mutatta posztmortem (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). A betegség indulása után három hónappal a beteg elhunyt, boncolás nem történt.

#3. A 62 éves dohányos, hipertóniás férfi a jobb oldali arcfélre és felső végtagra lokalizálódó parciális motoros epilepsziás roham, majd ennek szekunder generalizációja miatt került neurológiai osztályra. Negatív koponya CT-t követően ambulánsan 2x750 mg levetiracetam/nap adásában részesült. Visszatérő rohamai miatt ismételt osztályos felvételre került sor. Koponya MRI léziót nem ábrázolt (10. táblázat, 11. ábra). EEG-n frontális, intermittáló, ritmusos lassulás látszott (FIRDA – 2-2,5 Hz). Liquora pleiocytosis jelzett ($105/\text{mm}^3$ lymphocyták), vírusfertőzést (HSV1, HSV2, CMV, EBV, VZV) PCR-rel (polimeráz láncreakció) nem lehetett kimutatni, flow citometria negatívnak bizonyult. Az antiepileptikus kezelés ellenére rohamai rapid kognitív hanyatlás mellett perzisztáltak. Szérum és liquor anti-GABA_BR antitest meghatározása pozitív eredménnyel zárult (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). Egyéb autoimmun vagy onkoneurális antitest nem igazolódott. Generalizált rohamainak száma nem csökkent a nagydózisú, parenteralisan kezdett (1 g metilprednizolon/nap öt napig), lassan leépített szteroid kezelés és plazmaferezis (két naponta tíz napon keresztül) ellenére sem. A rosszulléteket súlyos hypoventillatio és acidózis kísérte (korábban fel nem ismert obstruktív alvási apnoe talaján), mely miatt intenzív osztályos kezelésre szorult. Parenterális fenitoin és valproát iv. adását (3x1000 mg/nap) követően rohamai megszűntek.

Kontroll liquor mintában a pleiocytosis ($85/\text{mm}^3$ lymphocyt) és OGP perzisztált. Teljes test FDG-PET-CT során generalizált agyi hipometabolizmus, mediastinalis nyirocsomókban hipermetabolizmus ábrázolódt. Citológia SCLC-t bizonyított. Kemoterápia mellett a plazmaferézis kezelés folytatódott. Az antitest titer jelentős csökkenése ellenére is súlyos kognitív károsodás maradt vissza, és hat hét múlva infekció következtében a beteg elhunyt.

#4. A 60 éves férfi anamnézisében dohányzás, myocardialis infarktus szerepeltek. 2013 júliusában terápiaerezisztens, generalizált tónusos-klónusos epilepsziás rohamok miatt került neurológiai osztályra. Zavartsága és memóriazavara volt feltűnő egyéb neurológiai gócjel nélkül. Levetiracetam, valproát adásában részesült. Mellkasi CT-n leírt jobb tüdő térfoglalás biopsziája SCLC-t igazolt (10. táblázat). Natív koponya CT negatívnak bizonyult. Liquor mintája sejtmentes volt, fiziológiás összfehérje tartalom mellett OGP jellemezte. A szérumban és liquorban GABA_BR elleni antitest volt kimutatható (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Németország). Egyéb antineurális, onkoneurális antitestek nem igazolódtak. Két alkalommal, egy hónapos intervallummal készült koponya MRI vizsgálat temporomediális, enyhe FLAIR jelintenzitás fokozódást mutatott (11. ábra). Agyi PET-CT generalizáltan csökkent corticalis és temporomediális aktivitást ábrázolt. IVIG és iv./per os szteroid kezelést követően a beteg kognitív funkciói javultak. Per os metilprednizolon és levetiracetam adagolása mellett két éven keresztül nem tértek vissza az epilepsziás rohamok, illetve kognitív állapotában sem következett be progresszió. Huszonkét hónappal a betegség indulását követően metasztatizált tüdőtumor következtében hunyt el.

Megbeszélés

Eseteink a betegség már ismert jellegzetességein kívül néhány – eddig az irodalomban nem tárgyalt – újdonságra hívták fel a figyelmet a GABA_BR encephalitisszel kapcsolatban.

A betegség általában idősebb férfiakban és nőkben alakul ki. Az életkor miatt a demencia, memóriazavar, epilepsziás rosszullétek nem keltik ritka betegség gyanúját (ld. #1 beteg), ugyanakkor a szubakut kezdet és rapid progresszió figyelemfelhívó. Bár a terápiaerezisztens epilepsziás rosszullétek igen gyakoriak (90%) (56), ennek hiányában sem zárható ki a kórkép (#1 beteg). Mivel az epilepszia patogenezisében autoimmun gyulladásos folyamatok is szerepet játszanak, indokolt immunterápia alkalmazása is. Ennek elmaradása rossz prognózist vetít előre (101, 102). Az EEG az esetek 60%-ában pozitív, epilepsziára

típusos jelek gyakrabban fordulnak elő, mint generalizált (aspecifikus) lassulás (56). Súlyos – főleg rövidtávú – memóriazavar alakult ki mind a négy esetben, zavartság lépett fel három betegnél, mely tünetek LE-re utaltak. Fontos, hogy a GABA_BR encephalitis LE nélkül is jelentkezhethet, így egyéb önálló tünetek felléptekor is gondolni kell rá (cerebelláris ataxia, opsoclonus, agytörzsi encephalitis, epilepsziás rohamok) (56, 101, 103-106). Egyes szerzők a GABA_BR kiterjedt anatómiai eloszlása kapcsán a jövőben egyre több „atípusos” klinikum leírását valószínűsítik (56).

Két, eddig az irodalomban nem tárgyalt jellegzetességet találtunk. (i) Az első betegnél a perzisztáló szérum GABA_BR antitestek ellenére a súlyos kognitív memóriazavar spontán és jelentős mértékben javult. Ez a tulajdonság inkább az autoimmun patomechanizmust támogatná a paraneoplasziás etiológiával szemben, ennek ellenére 18 hónappal később SCLC igazolódott. Fentiek okkult tumorról, változó vagy alacsony antigén „telítettséggel” magyarázhatóak. Az eset felhívja a figyelmet arra, hogy spontán javulás ellenére is a GABA_BR encephalitis mintegy másfél évvel előrevetítheti a SCLC megjelenését. Ez tovább erősíti azt az európai szakmai irányelvet, mely szerint négy éven keresztül félévente tumorkutatás szükséges paraneoplasia gyanúja esetén (5). Korábban spontán javulást találtunk két LGI1 encephalitis betegünkönél is (66), akiknél a sok éves követés során sem volt tumor. Az irodalmi adatok alapján azonban ismert, hogy az LGI1 LE ritkán paraneoplasziás (10%), míg a GABA_BR encephalitis az esetek felében daganattal társul. (ii) A második betegnél folyamatosan alacsony nátriumszintet észleltünk már a karbamazepin terápia bevezetése előtt is, melyet eddig az LGI1 encephalitisszel hoztak összefüggésbe (12). Mind az első, mind a második betegnél negatív volt az LGI1 antitest meghatározás. A hyponatraemia ugyanakkor egy paraneoplasziás endokrin szindróma részjelensége (SIADH) is lehet, tovább erősítve a tumorkutatás szükségességét GABA_BR encephalitisben.

A liquor három betegnél mutatott eltérést, mely megfelel az irodalmi adatoknak: az esetek 70-90%-ában találni valamilyen abnormitást. A leggyakoribb eltérés a lymphocytás pleiocytosis, de OGP és/vagy magas összfehérje tartalom is jellemző (26, 56). OGP-t és lymphocytás pleiocytosist találtunk két betegnél, minden esetben fiziológiás volt az agyvíz fehérjetartalma. Megjegyzendő, hogy az a beteg, akinél nem volt liquoreltérés, spontán javult, és hosszútávon túlélte. GABA_BR elleni antitest mindegyik esetben jelen volt a szérumban és a liquorban is. A szérum antitest titere néha igen alacsony lehet, így csak a liquor vizsgálata tekinthető megbízhatónak (26). Korábbi tanulmányok szerint a betegség súlyossága és az antitest titer között nincs összefüggés (26, 106), ezt látszik alátámasztani

az első betegnél perzisztáló antitest jelenléte is. Egyéb intracelluláris vagy sejtfelszíni ellenanyag nem igazolódott egyik betegnél sem, bár asszociáció anti-VGKC, anti-amphiphysin, anti-SOX1, anti-NMDAR, anti-Hu és anti-CV2 antitestekkel leírásra került korábban (56, 107, 108). Az asszociáció paraneoplasziában gyakoribb, illetve mintegy 50%-ban SCLC azonosítható (26, 57, 107, 109). Ez utóbbival olyan szoros az összefüggés, hogy SCLC mellett fellépő LE-ben szenvedő, anti-Hu negatív betegnél a GABA_BR antitest meghatározása a következő lépés. A klinikum a társuló antitest függvényében változhat, pl. NMDAR ellenanyag kapcsán pszichiátriai tünetek kerülnek előtérbe, GAD65 antitest esetén refrakter status epilepticus a jellemző (56).

Három betegnél utalt az MRI zajló patológiára, mely korrelál az irodalmi adatokkal, azaz az esetek csak mintegy egynegyedében, egyharmadában nem mutat eltérést az MRI (26, 107). A temporomediális régió kívül extratemporalis corticalis T2/FLAIR hiperintenzitás, corpus callosum jelintenzitás változás, leptomeningealis halmozás is előfordulhat (26, 56, 109, 110). A második betegnél a képek áttekintése során utólagosan derült fény mindkét oldali hippocampus FLAIR jelintenzitás fokozódására, mely a limbicus struktúrák tudatos és részletes elemzését hangsúlyozza (26), ezzel a diagnózist korán helyes irányba terelve. SPECT (single photon emissziós komputertomográfia) vagy FDG-PET vizsgálatok corticalis, temporalis hipoperfúziót/hipometabolizmust igazolhatnak, akár fiziológias MRI mellett is (111, 112). Hasonló eltéréseket találtunk két beteg agyi PET-CT-je során corticalisan és/vagy bilaterális temporalisan.

A kevés esetszám miatt a lefolyásra vonatkozólag szegényes az irodalom. Az első betegnél bekövetkező terápia nélküli spontán és jelentős kognitív javulásról ez idáig nem történt beszámoló. Három beteg hunyt el, ketten kemoterápia alkalmazását követően. A betegség mortalitása magas, főleg a paraneoplasziás esetekben, a betegek 80%-a azonban jól reagál kezdetben az immunterápiára (28). Kezelés nélkül tartós javulás nem várható, illetve a kezeletlen esetek ez idáig halállal végződtek a rendelkezésre álló adatok szerint (26, 56). Elsővonalbeli szerként parenterális metilprednizolon, plazmaferézis vagy IVIG jön szóba. Másodvonalbeli szerek a rituximab, ciklofoszfamid és a mikofenolát mofetil (56). A hosszútávú prognózist az asszociálódott tumor is meghatározza (56), a betegeket követni kell (5, 20).

Összefoglalva, eseteink a GABA_BR encephalitis rossz prognosztikáját erősítik. A hyponatraemia e kórképnek is jellegzetessége lehet, nemcsak az LGI1 encephalitisnek. A

LE a spontán remisszió ellenére is több mint egy évvel megelőzheti a tumor bizonyítottságát, így az autoimmun etiológiának imponáló esetek is követendők. Idősekben jelentkező terápiaerezisztens, akár statusszal járó epilepsziás rohamok esetén ismert etiológia hiányában erre a kórképre gondolni kell.

3. INTRAVASCULARIS LYMPHOMA ÉS A KÖZPONTI IDEGRENDSZER

3.1 Irodalmi áttekintés

3.1.1 A lymphomákról általában

A lymphoma a reticuloendothelialis és nyirokrendszerből kiinduló daganatok heterogén csoportja. Szolid tumort képezhetnek a szervezetben csaknem bárhol megjelenve, illetve jellemző a máj, lép, csontvelő infiltrációja. A klinikai kép széles spektruma miatt a különböző daganatok csak a malignus sejtek megjelenése, immunhisztokémiai és genotípus szerinti feldolgozása alapján tipizálhatóak. A lymphomák két fő típusát különböztetjük el: a non-Hodgkin lymphomát és a Hodgkin-lymphomát. Biológiai viselkedésük és kezelésük eltérő, így elkülönítésüknek gyakorlati jelentősége van (113). A non-Hodgkin lymphoma kb. 85%-a B sejt, míg kb. 15%-a T sejt (/NK sejt) eredetű.

A lymphoid daganatok néhány fontos alapelve:

- A sejtek gyakran megrekednek a differenciálódás folyamatában, vagy a fiziológiás differenciálódási folyamat egy specifikus fázisának felelnek meg (113). Ez alapján érett vagy prekursor malignus sejteket tartalmazó sejtvonal különíthető el.
- A felnőttkori leggyakoribb lymphomák centrum germinativum eredetűek, vagy ennél a fejlődési stádiumnál későbbi (posztfollikuláris) B sejtekből alakulnak ki. Molekuláris vizsgálatok szerint a legtöbb B sejt lymphomában lejátszódott a centrum germinativum eredetű B sejtekre jellemző szomatikus hipermutáció és az immunglobulin nehézlánc átkapcsolódás. Ez utóbbiak feltételezhetően genetikai instabilitást idéznek elő, ami mutációkhoz vezet. Ezt látszik igazolni, hogy az érett B sejt daganatokban előforduló kromoszóma-transzlokációk gyakran érintik az immunglobulin kódoló régiókat. Az érett T sejtekből sokkal ritkábban keletkeznek lymphomák, a T sejt receptor régiókat érintő kromoszóma-transzlokációk ritkán fordulnak elő, kisebb a genetikai instabilitás (113).
- Valamennyi lymphoid daganat egyetlen transzformált sejtől származik, azaz monoklonális (113).
- A lymphoid daganatok az immunrendszer tumorai, ezért gyakran károsodnak az immunrendszer fiziológiás szabályozó mechanizmusai. Immundeficiencia és/vagy autoimmunitás alakulhat ki. Ugyanakkor örökletes és szerzett immunhiányos

állapotokban sokszor találkozni bizonyos lymphoid daganatokkal (különösen Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzés esetén) (113).

3.1.2 Központi idegrendszert érintő lymphomák

A központi idegrendszert érintő non-Hodgkin lymphomák ritkák. Három úton lehetséges kialakulásuk:

A. Primer központi idegrendszeri lymphoma (PKIRL). Az újonnan diagnosztizált KIR daganatok 4%-áért felelős. Elsősorban a központi idegrendszeri parenchyma érintett. A daganatok 90%-a diffúz nagy B sejtes lymphoma (DLBCL) (114). Az idősebb, 60-70 éves kor a legjellemzőbb, enyhe férfi predomanciával (3:2) (115). Bizonytalan, hogy a fizioiógias lymphocyta lokális malignus transzformációjáról van-e szó vagy szisztémás betegség KIR-t preferáló patológiájáról (116, 117). Az EBV genetikai állományát sikerült kimutatni PKIRL sejtekben (114, 118), az eredmények egy EBV mediálta klonális expanzióra és malignus transzformációra utalnak (119). A lokalizáció alapján lehet agyi, leptomeningealis, vitroretinalis és spinalis, ezeknek megfelelő tünetekkel (120-123). Kontrasztanyagok koponya MRI-n a típusos PKIRL esetek 75-85%-ában multiplex supratentorialis térfoglalás, kontrasztanyagok T1 képeken intenzív homogén halmozás látható (124, 125). Felhívó jel lehet a szérum laktát dehidrogenáz (LDH) emelkedése. A diagnosztikában fontos 8-10 ml liquor FACS (fluoreszcencia aktivált sejtválogatás és analízis) vizsgálata, akkor is, ha a liquor rutin citológia (1 µl) csak egyetlen, fizioiógias sejt jelenlétét mutatja (126). Ez utóbbi negatív eredménye esetén indokolt a többszöri mintavétel (127-129). A definitív diagnosztika a biopsziás szövettani minta mikroszkópikus és immunhisztokémiai feldolgozása. Fontos a szteroid kezelés kerülése az agyi mintavétel előtt. Csontvelő biopszia a szisztémás esetek kizárására indokolt. A szteroid kezelés hatása csak átmeneti (130, 131). Metotrexátot is tartalmazó kombinált kemoterápia hatásosabb az enélkül alkalmazott kezeléseknél (132-134). Leptomeningealis infiltrációnál intrathecalisan adandó. A rituximab, mint anti-CD20 antitest, a legtöbb non-Hodgkin lymphománál a standard terápia része (135). A radioterápia elsőként választandó azoknál, akiknél a kemoterápia kontraindikált, kemoterápiával kombinálva is alkalmazható. Ha a tumor alacsony malignitású, sebészi kezelés is szóbajön radioterápiával (130). Az autológ őssejt transzplantációnak létjogosultsága van az önálló kemoterápiával szemben (135, 136).

B. Szekunder központi idegrendszeri lymphoma. A központi idegrendszeren kívüli lymphoma ad metasztázist a központi idegrendszerbe, mely a lymphomák 1-7%-ában fordul elő. A leptomeningeális forma az esetek kétharmadáért felel, a maradék egyharmad megjelenését tekintve parenchymalis (137).

C. Intravascularis lymphoma (IVL). Az IVL-t 1959-ben Pflieger és Tappeiner írta le Németországban, a betegséget a vascularis endothelium daganatának tulajdonítva (138). 1986-ban Sheibani és munkatársai immunhisztokémiai vizsgálatai alapján bebizonyosodott a malignus sejtek lymphoid eredete, így az angiotrop (intravascularis) nagy sejtes lymphoma elnevezést használták (139). A 2008-ban készült WHO definíció szerint az intravascularis nagy B sejtes lymphoma az extranodalis nagy B sejtes lymphoma olyan típusa, mely az erek, részben kapillárisok lumenére korlátozódik (140, 141). Az egyéb lymphomáktól eltérően nem infiltrálja a nyirokcsomókat és a reticuloendothelialis rendszer szöveteit (142). Az IVL leggyakrabban a B lymphocyták malignus betegsége, de ritkán T vagy NK sejtes patológia is leírásra került (143), ezeket a WHO külön entitásként kezeli (115, 140). Agresszív betegség, mely a diagnózis és terápia késlekedése esetén hamar halálhoz vezet (141).

Epidemiológia: Incidenciája kevesebb mint 1/1000000/év (142). Ennek is tulajdonítható, hogy nagyobb esetszámú tanulmány alig található az irodalomban; kivétel egy 38 beteg anyagát feldolgozó közlemény („Nyugati” forma ld. alább) (144). Enyhe férfi predominancia (1,1:1) és idős kor (median 67 év; range 41-85 év) jellemzi (141).

Patogenezis: Több lehetőséget is feltételeznek annak hátterében, hogy a malignus lymphocyták miért preferálják a vascularis endothelt. Egy elmélet szerint a CD11a és CD49d aberráns expressziójáról van szó. Mindkét adhézíós molekula lehetővé teszi a tumorsejtek számára a CD54-hez (CD11a ligand) és CD106-hoz (CD49d ligand) kapcsolódást, ez utóbbiak az endothelsejtek felszínén expresszálódnak (145). Egy másik teória szerint a malignus sejtek CD29 (β_1 intergrin) és CD54 (ICAM-1) expressziója csökkent. Mindkét molekula jelenléte esszenciális a lymphocyták letelepedésében („homíng”) és a transvascularis migrációban (142, 146). Egy harmadik – a lymphocyták aggregációját segítő – mechanizmus szerint egy G-protein-kapcsolt receptor 9 (CXCR3) és ligandja, az endothelsejteken expresszálódó chemokin ligand 9 aberráns expressziójáról van szó, melyek együttesen vezetnek a lymphocyták migrációjának zavarához (141, 147).

Klinikum: két forma különíthető el:

- „Ázsiai” forma, mely leginkább a Távol-Keleten, Japánban fordul elő (148): sokszervi elégtelenség, hepatosplenomegalia, pancytopenia, haemophagocytás szindróma jellemzi. A típusos IVL-től eltérő módon a reticuloendothelialis rendszer és a csontvelő is érintett. Földrajzi eloszlása miatt genetikai és környezeti faktorok jelentőségét valószínűsítik (142).
- „Nyugati” forma, melyet kután variánsnak is hívnak. A legnagyobb esetszámú közlemény adatai alapján a leggyakoribb tünetek: láz (46%), bőrtünetek (39%), neurológiai tünetek (34%), fájdalom a bőr és hasi szervek érintettségéhez szekunder módon csatlakozva (21%), fatigue (16%), súlyvesztés láz nélkül (11%), gastrointestinalis tünetek (5%), vizelési zavar (5%), kardiális diszfunkció (5%), ödéma (5%), dyspnoe (3%) (141, 144). Vese, tüdő, endokrin szerv infiltráció szintén leírásra került, gyakorlatilag bármely szervben megjelenhet (142).

A két leggyakoribb szervi manifesztáció részletezve:

Bőrtünetek: Sokszor önmagában előforduló klinikai megjelenési forma. Szoliter vagy multiplex léziók jelenhetnek meg: makulopapulózus erupciók, nodulusok, plakkok, tumorok, hiperpigmentált területek, purpurák, fekélyek, infiltratív „peau d’orange”.

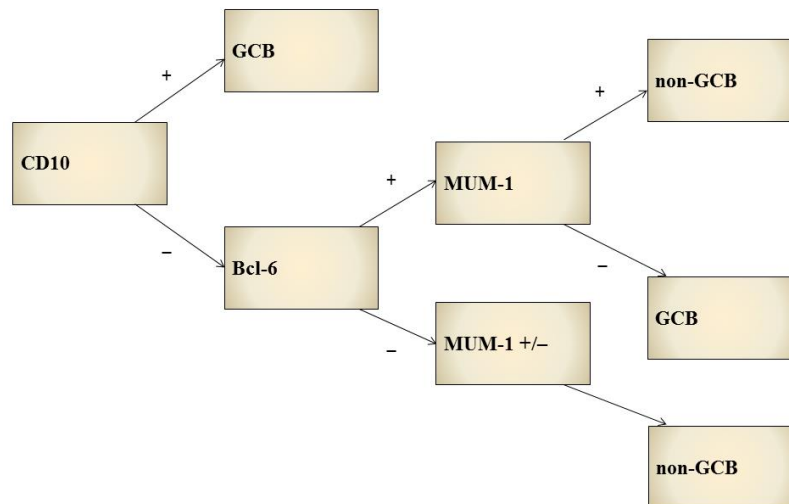
Idegrendszeri tünetek: Önmagában vagy egyéb tünetekkel is előfordulhat. Fokális szenzoros, motoros deficit, az érzékelés zavara, rapid progresszív demencia, görcsök, hemiparesis, dysarthria, ataxia, vertigo, tranziens látásvesztés lehetnek jellemzőek (149-152).

Diagnózis: Fontos, hogy az egyéb lymphomáknál alkalmazott kivizsgálási protokoll téves negatív eredményt adhat!

- Laboratórium: legjellemzőbb az anémia, magas LDH szint és a gyorsult vörösvértest-süllyedés (We) triásza. Thrombocytopenia és leukopenia is előfordulhat (142).
- Képalkotás: központi idegrendszeri tünetek esetén a koponya MRI ritkán negatív. Aspecifikus fehérállományi T2, FLAIR jelintenzitás fokozódás ábrázolódhat, morfológiailag leginkább kisércárosodásra vagy demyelinisatióra utalva. Hasi CT vizsgálattal célzottan mellékvese megnagyobbodást kell keresni, mint gyakoribb extracerebrális manifesztációt (153, 154). FDG-PET-CT további szervi érintettséget igazolhat.
- Liquor: A sejtszám és összfehérje tartalom magasabb lehet. Citológia, FACS és PCR vizsgálatok szükségesek a tipizáláshoz, a lelet sokszor reaktív eredményt ad.

- Biopszia: Célzott biopszia szükséges. KIR tünetek esetén is egy esetleges extracerebrális manifesztáció előnyt élvezhet mintavétel szempontjából. Fontos, hogy a csontvelő biopszia negatív.
- Immunhisztokémia: A molekuláris diagnosztika fejlődése a daganatok tipizálásán túl prognosztikai jelentőséggel bírt a lymphomák esetében. 2002-ben Rosenwald és munkatársai 160 beteg gén expresszió profil analízise alapján három csoportba sorolták a DLBCL-kat: (i) centrum germinativum B sejt típus (GCB), mely fiziológiás centrum germinativumra jellemző géneket expresszál, (ii) aktivált B sejt típus (ABC vagy non-GCB), mely nevének megfelelően aktivált B sejtekre jellemző géneket expresszál és (iii) hármastípusú (type 3) DLBCL, melyben az előző génexpressziók nem igazolhatóak, valószínűleg többféle lymphoma van jelen (155). Lényeges, hogy az első két fő csoport által megjelenített különböző intracelluláris onkogén út a terápiában is felhasználható (156). Eredményeik szerint a Nemzetközi Prognosztikai Indexről függetlenül is megjósolható a génprofil alapján a kemoterápia hatásossága. A GCB és non-GCB csoport ötéves túlélési prognózisa eltérő volt antraciklin alapú kemoterápia mellett: 60% vs. 35% (155). Egy másik tanulmány hasonló következtetésre jutott: R-CHOP terápia után a hároméves túlélés progresszió nélkül 75% vs. 40% (157). Praktikus módszerként – finansziális és elérhetőségi szempontok alapján – a génexpresszió profil jelentős redukciójával algoritmusok kerültek kidolgozásra, melyekkel a daganatsejtek könnyedén besorolhatóak a fenti két csoportba: az egyik első ilyen sémát Hans és munkatársai dolgozták ki (12. ábra) (158-160). Intravascularis lymphomában az expresszált antigének alapján 20%-ban GCB, 80%-ban non-GCB típusú lymphoma különíthető el (161).

12. ábra. Hans algoritmus, mely alapján a diffúz nagy B sejt lymphomák két fő csoportba (centrum germinativum és nem-centrum germinativum csoport) sorolhatóak, a betegség prognózisát is előrevetítve (159)



GCB: centrum germinativum B sejt lymphoma; non-GCB: nem-centrum germinativum B sejt lymphoma

Terápia: IVL-ban randomizált tanulmányokra alapuló terápiás javaslat nem létezik a betegség ritka volta miatt. A median túlélési arány és a terápiára való reagálás rosszabb, mint DLBCL esetén. Számos esetet kezeltek sikeresen antraciklin alapú kemoterápiával és rituximabbal (162-164). R-CHOP terápiával is jó eredményeket értek el „Nyugati” és „Ázsiai” esetekben is (165-167). KIR érintettség fennálltakor agresszívabb terápia, metotrexát, citarabin alkalmazása válhat szükségessé akár intrathecalisan is alkalmazva (168, 169). Autológ őssejt transzplantációval is pozitív tapasztalatokról számoltak be (142, 153, 170-172).

3.2 Az intravascularis lymphoma klinikai és patológiai jellemzése

Célkitűzések

Az intravascularis lymphoma ritka voltát és ebből adódóan az irodalomban szinte csak esettanulmányok szintjén megjelenő közleményeket szem előtt tartva célunk volt – hazánkban először – több beteg klinikai és immunhisztokémiai adatainak részletes feldolgozása, a nemzetközi adatokkal történő összevetése. Olyan labor és képalkotó eltéréseket, a lefolyásra vonatkozó adatokat kerestünk saját beteganyagunkban, melyek a diagnózist a neurológusok számára megkönnyíthetik. Továbbá vizsgáltuk, hogy milyen terápiás opciók lennének hosszútávon optimálisak.

Betegek

#1. Az 53 éves férfi átmeneti afázia, majd progresszív járási ataxia, súlyvesztés, rapid demencia, konvulziók miatt került felvételre. Laborjaiban alacsony hemoglobin, gyorsult We és emelkedett LDH szint volt látható. Multifokális konfluáló corticalis és subcorticalis T2 hiperintenzív léziók ábrázolódtak koponya MRI vizsgálata során, a kontrasztanyagot T1 felvételeken halmozás nélkül (11. táblázat, 13a. ábra). A liquorban sejt-fehérje disszociáció igazolódott. A laboratóriumi leletek, klinikum és koponya MRI alapján IVL gyanúja merült fel. Agyszövet mintavétel történt, mely a feltételezett diagnózist megerősítette. Immunfestéssel a lymphoma ABC fenotípusba volt sorolható (CD20+, MUM1+, Bcl-6+, CD10-) (13b. ábra). EBV RNS in situ hibridizációja negatív eredménnyel járt. A beteg négy hónapos R-CHOP kemoterápiában, majd autológ őssejt transzplantációban részesült. Tizennyolc hónappal a kezelés után tünetmentes volt, követés során több mint kétéves a remisszió.

#2. A 62 éves férfi akut, fájdalmas, felszálló paraparesis miatt került neurológiai osztályra. A klinikum és a liquorban észlelt sejt-fehérje disszociáció alapján Guillain–Barre-szindróma lehetősége merült fel. Laboratóriumi leletek közül anémia és gyorsult We emelendő ki. A beteg állapota rapidan progrediált, vizelet retenció, epilepsziás rohamok alakultak ki, multifokális patológiára utalva. Az elvégzett thoracalis MRI a ThVII csigolya szintjétől kaudálisan intramedullaris T2 jelintenzitás fokozódást ábrázolt, mely longitudinalis transvers myelitist sugallt (13a. ábra). Ismételt liquor mintavétel során eltérés nem igazolódott. Koponya MRI multifokális T2, FLAIR fokozott jelintenzitású corticalis és subcorticalis léziókat mutatott (11. táblázat). Mellkasi és hasi CT negatív volt.

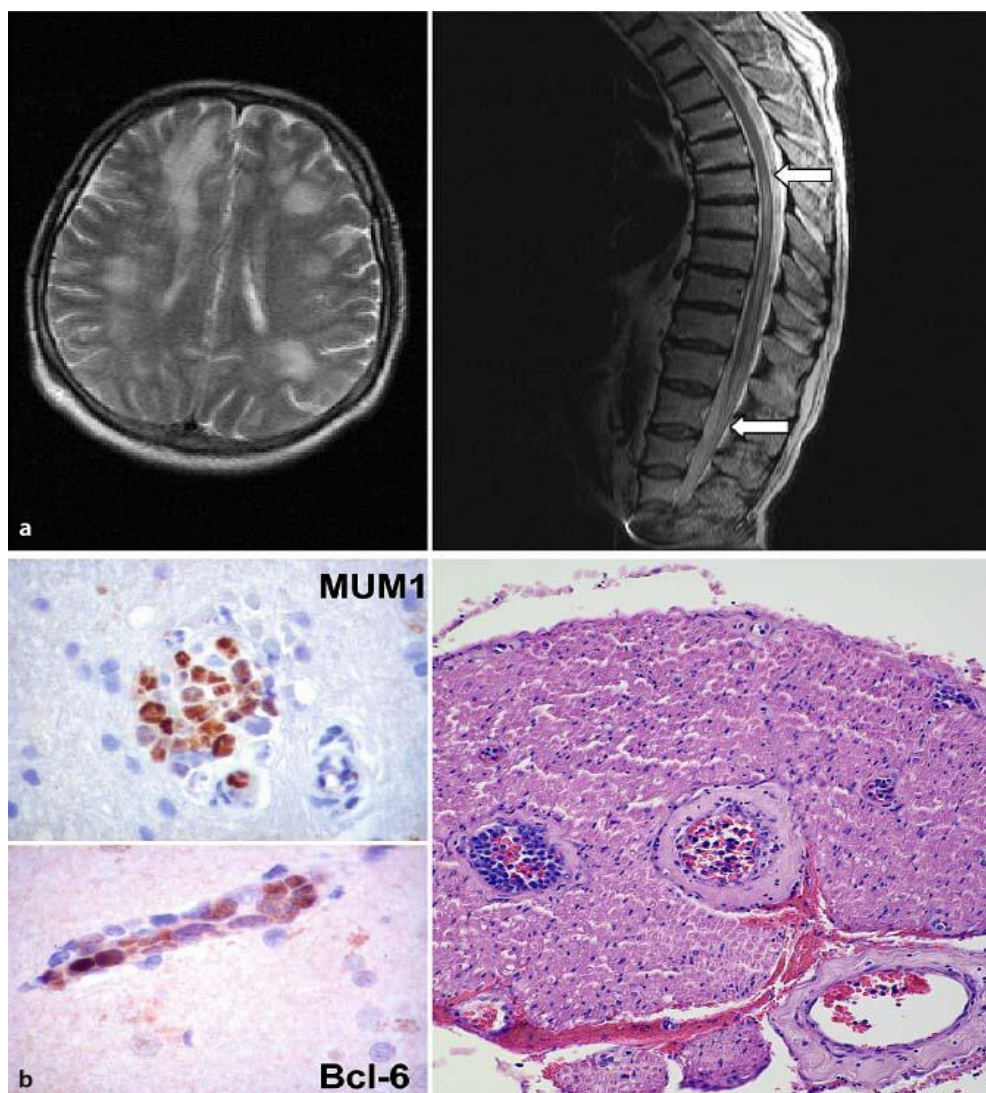
IVL gyanúja miatt agybiopsziára került sor, a szövettan azonban nem hozott eredményt, haemorrhagiás szövetrészeket igazolt. Ötven nappal a tünetek kezdete után a beteg légzési elégtelenség tünetei között elhunyt. Az autopszia megerősítette az IVL diagnózist ABC fenotípussal. EBV RNS negatív volt.

11. táblázat. A három intravascularis lymphomás beteg klinikai és patológiai jellemzői

	<i>Első beteg</i>	<i>Második beteg</i>	<i>Harmadik beteg</i>
Életkor (év)	53	62	46
Nem	férfi	férfi	nő
Liquor			
protein (g/l)	1,0 (<0,45)	0,83/0,33	2,2
fehérvérsejt (10 ³ /μl)	4 (<5)	0	20
Vér			
süllyedés (mm/h)	38 (<10)	180	105
LDH (IU/L)	470 (<420)	283	923
fehérvérsejt (10 ³ /μl)	3,96 (<10)	6,8	11
Hgb (g/l)	98 (120-150)	113	107
Képkeltető			
koponya MRI	multifokális T2	multifokális T2	thalamus T2
gerinc MRI	–	T2	–
hasi CT	–	–	mellékvese tumor
Klinikum			
polyradiculopathia	–	+	–
myelopathia	–	+	–
ataxia	+	–	–
paresis	+	+	+
afázia	+	–	+
epilepszia	+	–	–
demencia	+	–	+
láz, ismeretlen	–	–	+
bőr	–	–	–
Terápia			
szteroid	átmeneti javulás	átmeneti javulás	átmeneti javulás
kemoterápia	CHOP	nt	nt
immunterápia	rituximab	nt	nt
össejt transzplantáció	+	nt	nt
Halálozás (nap)	– (követés 24 hónap)	50	69
Agybiopszia	IVL	nem specifikus	nt
Autopszia	na	IVL	IVL
Perivascularis infiltráció	–	+	+
Parenchymalis infiltráció	–	gerincvelő	–
Agyhártya infiltráció	–	–	–
Gyöki érinfiltráció	–	+	–
Egyéb szervek	na	+	+
Immunhisztokémia			
CD3	–	–	–
CD10	–	–	–
CD20	+	+	+
MUM1	+	+	+
Bcl-6	+	–	–

A laborértékek referencia tartománya zárójelben megadva. LDH: laktát dehidrogenáz; Hgb: hemoglobin; nt: nem történt; IVL: intravascularis lymphoma; na: nem adekvát

13. ábra. Intravascularis lymphomás betegek neuroradiológiai és immunhisztokémiai vizsgálata



a. Az első beteg T2-súlyozott axiális koponya MRI felvételén multiplex konfluáló subcorticalis jelintenzitás fokozódás (bal); a második, Guillain–Barre-szindróma gyanús betegnél ThVII-től kaudálisan intramedullaris T2 jelintenzitás fokozódás (nyilak közti szakasz) (jobb). **b.** Az első beteg CD20+ MUM1+ Bcl-6+ CD10-immunhisztokémiai reakciója, mely aktivált B sejt fenotípusra (ABC) utal (400x) (bal); a második beteg gyöki kisereiben nagy lymphomasejtek láthatóak, mely magyarázta az akut polyradiculopathiát (HE, 100x) (jobb). Th: thoracalis

#3. A 46 éves nőbeteg anamnézisében az osztályos felvételét megelőző hetekben intermittáló láz, pneumonia, átmeneti bal féltekei tünetek szerepeltek. We gyorsult, LDH szintje magas volt (11. táblázat). A liquort sejt-fehérje disszociáció jellemezte. Az első koponya MRI lényegében eltérést nem jelzett. A beteg állapota rosszabbodott, multifokális neurológiai kórjelek alakultak ki. Kontroll koponya MRI (nyolc nappal később) mindkét

thalamusban és a ponsban elmosódott, apró T2 jelintenzitás fokozódást ábrázolt. Ismételt liquorvizsgálata enyhe pleiocytosis mellett emelkedett összfehérje tartalmat mutatott malignus sejtek nélkül. Szteroid lökésterápia átmeneti javulást eredményezett. További kivizsgálás során hasi CT-n megnagyobbodott bal oldali mellékvesét észleltünk, melyet tumorgyanú miatt eltávolítottak. A posztoperatív időszakban általános izomgyengeség, pneumonia, szeptikus sokk alakult ki, és a beteg elhunyt. Az időközben elkészült mellékvese biopszia IVL-t igazolt posztmortem, ABC fenotípussal. EBV RNS nem volt kimutatható.

Megbeszélés

Az IVL ritka volta miatt egy orvos egész praxisa alatt csupán pár beteggel találkozhat. Mivel a „Nyugati” típusú esetek vezető panaszai neurológiai jellegűek (173-175), az ideggyógyászok szerepe a diagnózis felállításában kiemelten fontos; különösen, ha figyelembe vesszük a tényt, hogy az esetek több mint 50%-a autopsziával bizonyított (176). Tanulmányunkban elsőként került sor több hazai beteg anyagának részletes klinikai, immunhisztokémiai feldolgozására, és az irodalom tükrében az eredmények tárgyalására.

Az idegrendszeri klinikum változatos, széles spektrumú. Számos diagnózis születhet kezdetben, akár csak a fenti eseteknél: stroke, TIA, encephalomyelopathia, Guillain–Barre-szindróma, vasculitis, paraneoplasias szindróma, szklerózis multiplex, epilepszia, demencia, organikus pszichoszindróma lehetősége merül fel általában (142, 149, 177-179). A diagnózist nehezíti, hogy az elzáródott erek spontán vagy szteroid kezelés hatására rekanalizálódhatnak (#3 beteg) (11. táblázat), további betegségeket felvetve (pl. encephalomyelitis, sinusthrombosis) (180-184). Az idegrendszeri tünetek kezdeti fluktuációját kezelés nélkül mindig progresszió követi. A Guillain–Barre-szindróma joggal merült fel második betegünkönél az akut kezdet alapján, míg más polyradiculopathias eseteknél szubakutan zajló vagy több hete fennálló folyamatnál gondoltak e diagnózisra (185-188). Szövettanilag radiculomyelopathia igazolódott a gyökök, az idegek és a myelon kis ereinek okklúziójával (13b. ábra). Az IVL kapcsán kialakuló akut polyradiculopathia nem összekeverendő a neurolymphomatosis-sal, mely során a progresszív neuropátia hátterében általában szekunder módon az idegek lymphomás infiltrációja áll, az ereket a lymphomasejtek nem töltik ki, ugyanakkor a liquorban gyakran található malignus sejt (185, 189).

A jellegzetes labor triász (gyorsult We, magas LDH, anémia) két betegünkénél fennállt, a harmadik esetet „csupán” alacsony hemoglobin és magas We jellemezte (11. táblázat). A liquorvizsgálat mindhárom betegnél emelkedett összfehérje tartalmat igazolt, ugyanakkor pleiocytosis csak egy esetben fordult elő, malignus sejteket pedig nem találtunk. Ez utóbbiak keresése nem értelmetlen, mivel ha ritkán is, de lymphomasejtek azonosíthatóak az agyvízben (173, 180, 187).

Mindhárom eset a neuroradiológiai spektrum széles és változó módját támasztja alá (13a. ábra). Ahogy a klinikumban a fluktuáció, neuroradiológiailag a dinamikus morfológia lehet karakterisztikus, az erek aktuális okklúziójától, rekanalizációjától függően (#3 beteg) (190). A kép sokszor aspecifikus, vasculitis, encephalomyelitis kerülhet leírásra (#2 beteg) (181). Az MRI legtöbbször pozitív; ha nem mutat eltérést, a tünetek az erek inkomplett vagy tranzienst elzáródásával magyarázhatóak („TIA mimics”) (154).

A második betegnél – bár a gyanúdiagnózis helyes volt –, agybiopsziával ezt nem sikerült bizonyítani, rávilágítva a kórkép további diagnosztikus nehézségeire. Erre vonatkozólag több magyarázat is létezik, főleg, ha figyelembe vesszük a fő patológiai tulajdonságokat: az erek dinamikus okklúziója/rekanalizációja negatív szövettani eredményezhet, illetve a parenchyma malignus sejtinfiltráció nélküli érintetlen volta „csupán” nekrozishoz vagy haemorrhagiához vezet (173). Mindezt a vizsgálat indikációjának felállításakor mérlegelni kell. Egyéb megoldást keresve a bőr gyakori beszűrődéséről sem szabad megfeledkezni, főleg, hogy egyes adatok szerint valamennyi gyanús elváltozásnál diagnózist adhat a bőrbíopszia (142). Egy későbbi esetünket egészségesnek tűnő bőr random biopsziájával igazoltuk.

Az immunhisztokémiai feldolgozás mindhárom betegnél az ABC fenotípust igazolta (MUM1+, Bcl-6±, CD10-), mely túlélés szempontjából DLBCL esetén rosszabb prognózisú csoport (191). Megfelelnek eredményeink az irodalom szerinti tendenciának, miszerint az IVL betegek 80%-a ebbe a csoportba tartozik (161). Az EBV RNS-t – mely egyéb lymphomáknál gyakran előfordul –, nem tudtuk kimutatni egyik betegünkénél sem.

A terápiára vonatkozólag nem léteznek egységes irányelvek. A rossz prognózis nemcsak a betegség agresszívabb természetéből, hanem a későn felismert diagnózisból is adódhat. Az első betegnél alkalmazott, közlemények szerint effektívnek tartott R-CHOP terápiát követően autológ őssejt transzplantációra került sor, mely 24 hónapos követés során relapszusmentességet biztosított (161, 192). Az irodalomban ez volt a legelső, ilyen

kombinált terápiával kezelt IVL beteg. Az eredmények azonban nem adnak egyértelmű okot a bizakodásra ez utóbbi kezeléssel kapcsolatban, mivel a lehetőségek korlátozottak: a betegek átlagéletkora viszonylag magas, általános állapotuk sem teszi sokszor lehetővé a terápia alkalmazását (174).

Összességében elmondható, hogy a hazánkban elsőként több beteg adatait is részletesen feldolgozó tanulmány a nemzetközi eredményekkel korrelál, illetve azokat tükrözi. „Nyugati” típusú betegeink fluktuáló és széles spektrumú idegrendszeri tüneteket mutattak, szteroid kezelésre átmenetileg javultak. A diagnosztikai eredmények közül kiemelendő a betegségre jellegzetes labor triász jelenléte (gyorsult We, anémia, magas LDH). A liquor és MRI eredmények aspecifikusnak mondhatóak, bár ez utóbbiaknál lényeges a dinamikus morfológiai megjelenés. A szövettan az egyetlen biztos diagnózist adó módszer, azonban amennyiben mód van rá, érdemes extracerebrális, elsősorban kután manifesztációt keresni, a beteget így egy invazívabb beavatkozástól vagy téves negatív eredménytől megkímélhetjük. Az irodalomban elsőként kezeltünk IVL beteget R-CHOP és autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció kombinációjával.

4. TÉZISEK: AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- Az LGI1 limbicus encephalitis egyes eseteiben a betegség természetes lefolyása spontán gyógyuló, monofázisos. Ez részben magyarázhatja, hogy az egyéb ellenanyag mediált encephalitisekkel ellentétben immunterápia mellett a javulás gyors, a prognózis jó.
 - Az MRI felvételek vizuális értékelése alapján a radiológiai progresszió hátterében mind az autoimmun gyulladásos folyamat perzisztálása, mind az epilepszia patogén szerepe feltételezhető.
 - Eredményeink az LGI1 limbicus encephalitises betegek globális agyi atrófiáját, struktúrális és metabolikus változásait igazolják az alkalmazott immunterápiától függetlenül, azaz a kórkép a nevével ellentétben nem „limbicus” encephalitis.
 - A temporalis struktúrák mellett a frontális területek, a bazális ganglionok és a cerebellum károsodása is szerepet játszhatnak a perzisztáló kognitív és funkcionális deficitben.
 - A krónikus metabolikus eltérések a betegek hangulati zavarok irányába történő vizsgálatának szükségességét vetítik előre.
-
- A GABA_BR encephalitis spontán remissziója több mint egy évvel megelőzheti a tumor bizonyítottágát, így az autoimmun etiológiának imponáló esetek is kötelezően követendőek ismételt tumorkutatással.
 - Perzisztáló hyponatraemia jellegzetes lehet GABA_BR encephalitisben is.
 - Az epilepszia hiánya és a fiziológiás liquorlelet benignusabb prognózist sugallhat GABA_BR encephalitisben.
-
- Az intravascularis lymphomás betegeink ABC fenotípus aránya a nemzetközi adatokat tükrözi.
 - Az R-CHOP és autológ őssejt transzplantáció kombinációja bizonyos esetekben jó eredménnyel alkalmazható terápiás opció intravascularis lymphomában.

5. FÜGGELÉK

Mini-Mental State vizsgálat (193)

24-30 pont	fiziológiás kognitív képességek
19-23 pont	enyhe kognitív deficit
10-18 pont	mérsékelt kognitív deficit
≤ 9 pont	súlyos kognitív defivit

módosított Rankin skála (194)

0	tünetmentes
1	enyhe tünetek, nem befolyásolják az életvezetést
2	enyhe fogyatékoság, de a beteg önellátó
3	közepes fogyatékoság, a házi beteggondozást néha igénybe veszi, segítség nélkül jár
4	a házi beteggondozást gyakran igénybe veszi, segítség nélkül képtelen járni
5	éjjel-nappal felügyeletre szorul, ágyhoz kötött, inkontinens
6	halál

IRODALOMJEGYZÉK

1. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. Official Journal of the European Union (2009/C 151/02).
2. Csépany Tünde, Illés Zsolt. Paraneoplasziás idegrendszeri szindrómák. In: Csépany T, Illés Zs, eds. Klinikai neuroimmunológia. Pécs: Matyus-Benten. 2005: 291–326.
3. Kanno S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. Ann Indian Acad Neurol 2012; 15: 6–12.
4. Lachance DH, Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity. In: Kalman B, Brannagan TH 3rd, eds. Neuroimmunology in Clinical Practice. Oxford: Blackwell Publishing. 2008: 210–7.
5. Titulaer MJ, Sofietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2011; 18: 19–e3.
6. Auché M. Des nevrites périphériques chez les cancéreux. Rev Med 1890; 10: 785–807.
7. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic Neurologic syndromes. In: Fauci, Braunwald, Kasper, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill Medical. 2008: 623–7.
8. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes for the Paraneoplastic Neurological Syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1135–40.
9. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 2003; 60: 230–4.
10. Silveira SM, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. N Engl J Med 2000; 342: 21–7.
11. Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, et al. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2010; 67: 1201–8.
12. Somnier FE. Autoimmune encephalitis, History & current knowledge. Version 5.8, April 2016. www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/Autoimmune%20encephalitis%2058.ashx. Utolsó letöltés: 2016. 10. 01.

13. Trauninger Anita. Neurológiai tünetekkel járó paraneoplasztikus kórképek. Digitális tankönyvtár. http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop412A/2011-0094_neurologia_hu/ch07s08.html. Utolsó letöltés: 2016. 07. 27.
14. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 42–5.
15. Gaillard F, Radswiki. Limbic encephalitis. <http://radiopaedia.org/articles/limbic-encephalitis>. Utolsó letöltés: 2016. 07. 27.
16. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1566–70.
17. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. *Arch Neurol* 2010; 67: 322–9.
18. Linnoila J, Pittock SJ. Autoantibody-associated central nervous system neurologic disorders. *Semin Neurol* 2016; 36: 382–96.
19. Illés Zs. A limbicus encephalitisek paradigmaváltásáról az első felismert magyar NMDA-receptor encephalitis eset kapcsán. *Ideggyogy Sz* 2011; 64: 222–8.
20. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179–89.
21. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 103–17.
22. Busse S, Busse M, Brix B, et al. Seroprevalence of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264: 545–50.
23. Dahm L, Ott C, Steiner J, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014; 76: 82–94.
24. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135: 1622–38.
25. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016; 87: 759–65.

26. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67–76.
27. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87: 1449–56.
28. Varley J, Vincent A, Irani SR. Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies: current knowledge and future directions. *J Neurol* 2015; 262: 1081–95.
29. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 899–904.
30. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–65.
31. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–8.
32. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly nonparaneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–67.
33. Irani SR, Vincent A. The expanding spectrum of clinically distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 300–4.
34. Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258: 686–8.
35. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66: 458–64.
36. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77: 996–9.
37. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–12.

38. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1119–28.
39. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 364–7.
40. Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene, LGI1, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998; 17: 2873–81.
41. Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–72.
42. Szóts M, Marton A, Illés Zs, et al. Az LGI1 encephalitis ismertetése egy – hazánkban elsőként diagnosztizált – beteg esetleírása kapcsán. *Ideggyogy Sz* 2015; 68: 279–85.
43. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–85.
44. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892–900.
45. Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309: 68–83.
46. Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, et al. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure* 2014; 23: 670–3.
47. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, et al. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1300–4.
48. Vincent A, Irani SR. Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 277–80.
49. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012; 72: 241–55.
50. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 185–97.
51. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated

- protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–48.
52. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014; 83: 1797–803.
 53. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, et al. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol Rev* 2004; 84: 835–67.
 54. Emson PC. GABA(B) receptors: structure and function. *Prog Brain Res* 2007; 160: 43–57.
 55. Gambardella A, Manna I, Labate A, et al. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 560–3.
 56. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 1500–6.
 57. **Szots M**, Blaabjerg M, Kondziella D, et al. Four cases of GABA_B receptor encephalitis. *Ideggyogy Sz* 2016; 69: 281–7.
 58. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–34.
 59. Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012; 135: 3453–68.
 60. Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: a primary autoimmune disease? *Arch Neurol* 2010; 67: 627–30.
 61. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698–701.
 62. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575–86.
 63. Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 2016; 86: 2235–42.

64. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016 Sep 12. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2549. [Epub ahead of print].
65. Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 2014; 261: 1695–705.
66. **Szots M**, Marton A, Kover F, et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci* 2014; 343: 198–202.
67. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136: 3151–62.
68. Plantone D, Renna R, Grossi D, et al. Teaching NeuroImages: Basal ganglia involvement in facio-brachial dystonic seizures associated with LGI1 antibodies. *Neurology* 2013; 80: 183–4.
69. Boesebeck F, Schwarz O, Dohmen B, et al. Faciobrachial dystonic seizures arise from cortico-subcortical abnormal brain areas. *J Neurol* 2013; 260: 1684–6.
70. Fidzinski P, Jarius S, Gaebler C, et al. Faciobrachial dystonic seizures and antibodies to Lgi1 in a 92-year-old patient: A case report. *J Neurol Sci* 2014; 347: 404–5.
71. Wegner F, Wilke F, Raab P, et al. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *BMC Neurol* 2014; 14: 136.
72. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996; 36: 268–72.
73. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 967–72.
74. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002; 33: 341–55.
75. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004; 23: 69–84.
76. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 2002; 17: 143–55.

77. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23: 208–19.
78. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487–505.
79. Andersson JLR, Jenkinson M, Smith SM. Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2. 2007b.
80. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imag* 2001; 20: 45–57.
81. Harris AD, Puts NA, Edden RA. Tissue correction for GABA-edited MRS: Considerations of voxel composition, tissue segmentation, and tissue relaxations. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42: 1431–40.
82. Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, et al. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy data. *Magn Reson Med* 2011; 65: 1–12.
83. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, et al. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2014; 92: 381–97.
84. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44: 83–98.
85. Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *Am J Neurorad* 2014; 35: 84–9.
86. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380–6.
87. Schulte U, Thumfart JO, Klöcker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49: 697–706.
88. Newey CR, Appleby BS, Shook S, et al. Patient with voltage-gated potassium-channel (VGKC) limbic encephalitis found to have Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) at autopsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25: 5–7.
89. Barajas RF, Collins DE, Cha S, et al. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with anti-voltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia* 2010; 51: 473–77.

90. Kurtuluş F, Yaman A, Biçer Gömceli Y, et al. Two limbic encephalitis cases with potassium channel antibodies. *Neurol Croat* 2014; 63: 1–2.
91. Harrower T, Foltynie T, Kartsounis L, et al. A case of voltage-gated potassium channel antibody-related limbic encephalitis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 339–43.
92. McKeon A, Marnane M, O’Connell M, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy presenting with a frontotemporal dementia-like syndrome. *Arch Neurol* 2007; 64: 1528–30.
93. Antuono PG, Jones JL, Wang Y, et al. Decreased glutamate+glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with (1)H-MRS at 0.5 T. *Neurology* 2001; 56: 737–42.
94. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 193–200.
95. Yüksel C, Öngür D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 785–94.
96. Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, et al. Association of progressive cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 706–13.
97. Ell SW, Helie S, Hutchinson S. Contributions of the Putamen to Cognitive Function. In: Costa A, Villalba E, eds. *Horizons in neuroscience research*. Hauppauge NY: Nova science publishers. 2012: 29–52.
98. Frank MJ, Badre D. How cognitive theory guides neuroscience. *Cognition* 2015; 135: 14–20.
99. van Schouwenburg MR, O'Shea J, Mars RB, et al. Controlling human striatal cognitive function via the frontal cortex. *J Neurosci* 2012; 32: 5631–7.
100. Seger CA, Dennison CS, Lopez-Paniagua D, et al. Dissociating hippocampal and basal ganglia contributions to category learning using stimulus novelty and subjective judgments. *Neuroimage* 2011; 55: 1739–53.
101. Hainsworth JB, Shishido A, Theeler BJ, et al. Treatment responsive GABA(B)-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. *Epileptic Disord* 2014; 16: 486–93.
102. Irani SR, Vincent A. Autoimmune encephalitis – New awareness, challenging questions. *Discov Med* 2011; 11: 449–58.

103. DeFelipe-Mimbrera A, Masjuan J, Corral I, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome and limbic encephalitis associated with GABAB receptor antibodies in CSF. *J Neuroimmunol* 2014; 272: 91–3.
104. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013; 256: 94–6.
105. Kruer MC, Hoeftberger R, Lim KY, et al. Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures: the first pediatric case of γ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity. *JAMA Neurol* 2014; 71: 620–3.
106. Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, et al. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol* 2013; 259: 88–91.
107. Boronat A, Sabater L, Saiz A, et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795–800.
108. Alexopoulos H, Dagklis IE, Akrivou S, et al. Autoimmune encephalitis with GABA_B antibodies, thymoma, and GABA_B receptor thymic expression. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1: e39.
109. Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 965–72.
110. Goldenholz DM, Wong VSS, Bateman LM, et al. Treatment of γ -aminobutyric acid B receptor-antibody autoimmune encephalitis with oral corticosteroids. *Arch Neurol* 2012; 69: 1061–3.
111. Ohta K, Seki M, Dalmau J, et al. Perfusion IMP-SPECT shows reversible abnormalities in GABA(B) receptor antibody associated encephalitis with normal MRI. *Brain Behav* 2011; 1: 70–2.
112. Kim TJ, Lee ST, Shin JW, et al. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABAB encephalitis. *J Neuroimmunol* 2014; 270: 45–50.
113. Aster JC. A vérképző és a lymphoid rendszer. In: Kumar V, Abbas AK, Aster J, eds. *Robbins: A pathológia alapjai*. Budapest: Medicina. 2013: 491–4.
114. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994; 74: 1383–97.
115. Giannini C, Dogan A, Salomão DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73: 478–94.

116. Smith JR, Braziel RM, Paoletti S, et al. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003; 101: 815–21.
117. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E1.
118. Mittra RA, Pulido JS, Hanson GA, et al. Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: a clinicopathologic report. *Retina* 1999; 19: 45–50.
119. Ershler WB, Dunn BK, Longo DL. Lymphoma in other diseases. In: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, et al, eds. *Neoplastic diseases of the blood*. 5th ed. NY: Springer. 2013: 1101.
120. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261–6.
121. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Neurology* 2013; 81: 1690–6.
122. Kluin PC, Deckert M, Ferry JA. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classification of Tumours)*. Lyon: IARC. 2008: 240–1.
123. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB, et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011; 77: 784–91.
124. Ayuso-Peralta L, Ortí-Pareja M, Zurdo-Hernández M, et al. Cerebral lymphoma presenting as a leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 71: 243–6.
125. Jack CR, Reese DF, Scheithauer BW. Radiographic findings in 32 cases of primary CNS lymphoma. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 271–6.
126. Perini GF, Campregher PV, Santos FP, et al. Primary central nervous system lymphoma: what a neurologist/neurosurgeon should know? *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 254–7.
127. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E15.
128. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38: 202–9.

129. Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
130. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007; 110: 1803–14.
131. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4570–4.
132. Ferreri AJ, Reni M., Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58: 1513–20.
133. Shibamoto Y, Ogino H, Suzuki G, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan: changes in clinical features, treatment, and prognosis during 1985-2004. *Neuro Oncol* 2008; 10: 560–8.
134. Joerger M, Huitema AD, Krähenbühl S, et al. Methotrexate area under the curve is an important outcome predictor in patients with primary CNS lymphoma: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis from the IELSG no. 20 trial. *Br J Cancer* 2010; 102: 673–7.
135. Schmitz N. Treatment of primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1360–1.
136. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93: 147–8.
137. DeRosa P, Cappuzzo JM, Sherman JH. Isolated recurrence of secondary CNS lymphoma: case report and literature review. *J Neurol Surg Rep* 2014; 75: e154–9.
138. Pfleger V, Zur TJ. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße (Reticuloendotheliose?). *Hautarzt* 1959; 10: 363–9.
139. Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, et al. Further evidence that “malignant angioendotheliomatosis” is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1986; 314: 943–8.
140. Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC. 2008: 252–3.

141. Orwat DE, Batalis NI. Intravascular large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 333–8.
142. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: The Oncologist's "Great Imitator". *The Oncologist* 2006; 11: 496–502.
143. Wu H, Said JW, Ames ED, et al. First reported cases of intravascular large cell lymphoma of the NK cell type: clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular features. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 603–11.
144. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004; 127: 173–83.
145. Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, et al. Intravascular large cell lymphoma: clinicopathological, immuno-histochemical and molecular genetic studies. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 569–80.
146. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 220–6.
147. Kato M, Ohshima K, Mizuno M, et al. Analysis of CXCL9 and CXCR3 expression in a case of intravascular large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 888–91.
148. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica* 2007; 92: 486–92.
149. Nakahara T, Saito T, Muroi A, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as an ascending cauda equina: conus medullaris syndrome: remission after biweekly CHOP therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67: 403–6.
150. Calamia KT, Miller A, Shuster EA, et al. Intravascular lymphomatosis. A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 249–65.
151. Vieren M, Sciort R, Robberecht W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 33–6.
152. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993; 71: 3156–64.

153. **Szots M**, Szomor A, Kover F, et al. Intravascular lymphomatosis of the nervous system. *J Neurol* 2008; 255: 1590–2.
154. Pusch G, Feher G, Szomor A, et al. Intravascular lymphoma presenting with neurological signs but diagnosed by prostate biopsy: suspicion as a key to early diagnosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: e39–41.
155. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937–47.
156. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015; 125: 22–32.
157. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 2313–23.
158. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012; 26: 2103–13.
159. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–82.
160. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Control* 2012; 19: 204–13.
161. Masaki Y, Dong L, Nakajima A, et al. Intravascular large B cell lymphoma: proposed of the strategy for early diagnosis and treatment of patients with rapid deteriorating condition. *Int J Hematol* 2009; 89: 600–10.
162. Weichert G, Martinka M, Rivers JK. Intravascular lymphoma presenting as telangiectasias: response to rituximab and combination chemotherapy. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 460–3.
163. Takacs I, Eros N, Bene I, et al. Successful treatment of relapse of an intravascular B-cell lymphoma with rituximab-CHOP polychemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83: 608–10.
164. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478–85.

165. Ohno T, Sakamoto T, Mizumoto C, et al. Leukemic and meningeal relapse of CD5+ intravascular large B-cell lymphoma with down-modulation of CD20 after rituximab therapy. *Int J Hematol* 2006; 84: 74–8.
166. Shimizu I, Ichikawa N, Yotsumoto M, et al. Asian variant of intravascular lymphoma: aspects of diagnosis and the role of rituximab. *Intern Med* 2007; 46: 1381–6.
167. Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143: 253–7.
168. Moussouttas M. Intravascular lymphomatosis presenting as posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2001; 59: 640–1.
169. Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with pontine involvement successfully treated with R-CHOP therapy and intrathecal administration: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3363–9.
170. Gleason BC, Brinster NK, Granter SR, et al. Intravascular cytotoxic T-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 290–4.
171. Koizumi M, Nishimura M, Yokota A, et al. Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1101–3.
172. Horváth B, Demeter J, Eros N, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: remission after rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 885–8.
173. Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopolou-Diamantis E, et al. Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 374–7.
174. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, Diagnosis, and Management of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Proposals and Perspectives From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3168–73.
175. Oei ME, Kraft GH, Sarnat HB. Intravascular lymphomatosis. *Muscle Nerve* 2002; 25: 742–6.
176. Fonkem E, Lok E, Robison D, et al. The natural history of intravascular lymphomatosis. *Cancer Med* 2014; 3: 1010–24.

177. Hsu YH, Tseng BY, Shyu WC, et al. Intravascular lymphomatosis mimicking acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21: 93–7.
178. Legerton CW 3rd, Sargent JS. Intravascular malignant lymphoma mimicking central nervous system lupus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 135.
179. Fredericks RK, Walker FO, Elster A, et al. Angiotropic intravascular large-cell lymphoma (malignant angioendotheliomatosis): report of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 1991; 35: 218–23.
180. Beristain X, Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 439–43.
181. Gaul C, Hanisch F, Neureiter D, et al. Intravascular lymphomatosis mimicking disseminated encephalomyelitis and encephalomyelopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 486–9.
182. Lozsadi DA, Wiesmann U, Enevoldson TP. Neurological presentation of intravascular lymphoma: report of two cases and discussion of diagnostic challenges. *Eur J Neurol* 2005; 12: 710–4.
183. Nagayama M, Shinohara Y, Sekiyama S, et al. Intravascular malignant lymphomatosis manifesting clinically as bilateral sudden hearing loss and cytomegalovirus encephalitis. *Neurology* 1994; 44: 1518–20.
184. Kenez J, Barsi P, Majtenyi K, et al. Can intravascular lymphomatosis mimic sinus thrombosis? A case report with 8 months' follow-up and fatal outcome. *Neuroradiology* 2000; 42: 436–40.
185. Viali S, Hutchinson DO, Hawkins TE, et al. Presentation of intravascular lymphomatosis as lumbosacral polyradiculopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1295–1300.
186. Jiang QL, Pytel P, Rowin J. Disseminated intravascular large-cell lymphoma with initial presentation mimicking Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2010; 42: 133–6.
187. Ossege LM, Postler E, Pleger B, et al. Neoplastic cells in the cerebrospinal fluid in intravascular lymphomatosis. *J Neurol* 2000; 247: 656–8.
188. Kivity S, Shalmon B, Sidi Y. Guillain-Barre syndrome: an unusual presentation of intravascular lymphoma. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 137–8.
189. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, et al. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome reemerges. *Neurology* 1992; 42: 1136–41.
190. Di Muzio B. Intravascular lymphoma. Radiopaedia.org.

- <http://radiopaedia.org/articles/intravascular-lymphoma>. Utolsó letöltés: 2016. 07. 24.
191. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; 107: 190–6.
 192. Sawamoto A, Narimatsu H, Suzuki T, et al. Long-term remission after autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 233–4.
 193. Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics* 1991; 46: 54–8, 63, 66.
 194. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–7.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A dolgozat témájához kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. Szöts M, Bors L, Kálmán E, Szapáry L, Illés Zs. Intravascular lymphomatosis: diagnostic problems of a rare disease. Orv Hetil 2007; 148: 749–52.
2. Szöts M, Szomor A, Kover F, Pajor L, Komoly S, Kalman E, Gomori E, Illes Z. Intravascular lymphomatosis of the nervous system. J Neurol 2008; 255: 1590–2.
IF 2.536
3. Szöts M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. J Neurol Sci 2014; 343: 198–202. **IF 2.474**
4. Szöts M, Marton A, Illés Zs, Bajzik G, Nagy F: Az LGI1 encephalitis ismertetése egy – hazánkban elsőként diagnosztizált – beteg esetleírása kapcsán. Ideggyogy Sz 2015; 68: 279–85. **IF 0.376**
5. Szöts M, Blaabjerg M, Kondziella D, Herceg M, Dioszeghy P, Bajzik G, Berki T, Kalman E, Nagy F, Illes Z: Four cases of GABA_B receptor encephalitis. Ideggyogy Sz 2016; 69: 281–7. **IF (2015) 0.376**
6. Szöts M, Blaabjerg M, Orsi G, Iversen P, Kondziella D, Madsen CG, Garde E, Magnusson P, Barsi P, Nagy F, Siebner HR, Illes Z. Global brain atrophy and metabolic dysfunction in LGI1 encephalitis: A prospective multimodal MRI study. J Neurol Sci közlésre benyújtva.

A dolgozat témájához nem kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. Hollódy K, Szöts M. The epidemiology, the clinical characteristics and the associated impairments of bilateral spastic cerebral palsy in south-west Hungary. Brain and Development 1998; 20: 378.
2. Szapáry L, Szöts M, Pál E, Nagy A. Ischemic stroke in young adults. Orv Hetil 2001; 142: 607–10.
3. Szöts M, Szapáry L, Nagy F, Vető F. Familial brain abscess as a complication of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orv Hetil 2001; 142: 2309–12.

4. Szapáry L, Horváth B, Alexy T, Márton Zs, Késmárky G, Szöts M, Nagy F, Czopf J, Tóth K. Effect of vinpocetin on the hemorheologic parameters in patients with chronic cerebrovascular disease. *Orv Hetil* 2003; 144: 973–8.
5. Szapáry L, Szöts M, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Juricskay I, Nagy F, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Tóth K. Effects of cardiovascular risk factors on hemorheologic parameters in cerebrovascular patients. *Orv Hetil* 2003; 144: 1085–90.
6. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szöts M, Pusch G, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Juricskay I, Tóth K. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheológiai jellemzői. *Agyérbetegségek* 2003; 9: 2–7.
7. Szapáry L, Csalódi R, Pusch G, Horváth B, Alexy T, Márton Zs, Késmárky G, Szöts M, Koltai K, Tóth K. A thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. *Agyérbetegségek* 2003; 9: 12–7.
8. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Habon T, Szots M, Koltai K, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004; 18: 165–72. **IF 4,180**
9. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Demeter N, Szots M, Klabuzai A, Kesmarky G, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 1–9. **IF 0,63**
10. Szöts M, Szapáry L. Ritka etiológiájú stroke-kórképek. *Agyérbetegségek* 2005; 2: 8–15.
11. Sapary L, Horvath B, Alexy T, Marton Z, Kesmarky G, Szots M, Nagy F, Czopf J, Toth K. Effect of cavinton on the hemorheological parameters of chronic cerebrovascular patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2006; 106: 47–51. **IF 0,129**
12. Radnai P, Szöts M, Rádai F, Horváth Gy, Varga Cs, Fogas J, Szörényi P, Horváth Z, Bajzik G, Moizs M, Repa I, Nagy F, Vajda Zs. Az akut ischaemiás stroke neurointervenciós kezelésével szerzett kaposvári tapasztalataink. *Ideggyogy Sz* 2015; 68: 252–7. **IF 0,376**

A dolgozat témájához kapcsolódó előadások, posztterek:

1. Szöts M, Szapáry L, Aschermann Zs, Kálmán E. Intravascularis lymphoma központi idegrendszeri tünetei. Fiatal Neurológusok Fóruma, Magyarország, Debrecen, 2002. szeptember 13–14.
2. Szöts M, Szomor A, Kövér F, Pajor L, Komoly S, Kálmán E, Gömöri E, Illes Z. Intravascular large cell lymphoma of the central and peripheral nervous system: clinical and neuropathological characteristics of a rare disease. A Magyar Immunológiai Társaság 36. Vándorgyűlése, Magyarország, Hajdúszoboszló, 2007. október 17–19.
3. Pusch G, Szöts M, Fehér G, Szomor Á, Kövér F, Gömöri É, Illés Z: Az intravascularis lymphoma neuroradiológiája: 4 eset kapcsán. A Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. Kongresszusa, Magyarország, Pécs, 2008. november 6–8.
4. Szöts M, Nagy F, Marton A, Illés Zs. LGI1 encephalitises betegeink esetismertetése. A Magyar Neuroimmunológiai Társaság I. Kongresszusa, Magyarország, Esztergom, 2013. november 8–9.

A dolgozat témájához nem kapcsolódó előadások, posztterek:

1. Hollódy K, Szöts M: The epidemiology, the clinical characteristics and the associated impairments of bilateral spastic cerebral palsy in south-west Hungary. International Child Neurology Congress, Slovenia, Ljubljana, 13–17 September, 1998.
2. Szapáry L, Szöts M, Nagy Á, Melegh B: PLA2 antigen and cerebral ischemia in young adults. 1st Conference of the Central and Eastern European Stroke Society, Hungary, Budapest, 18–20 March, 1999.
3. Szöts M, Szapáry L: Stroke in young adults. 1st Conference of the Central and Eastern European Stroke Society, Hungary, Budapest, 18–20 March, 1999.
4. Szalai F, Szapáry L, Szöts M: Glycosilated hemoglobin levels in patients suffering from stroke. Change of blood sugar levels in first 72 hours following stroke. 1st Conference of the Central and Eastern European Stroke Society, Hungary, Budapest, 18–20 March, 1999.
5. Hollódy K, Szöts M: Cerebrális paresis regiszter Baranya megyében. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 75. éves Jubileumi Nagygyűlése, Magyarország, Budapest, 1999. június 3–5.

6. Szóts M, Szapáry L, Pál E. Fiatalkori ischaemiás stroke. Fiatal Neurológusok 14. fóruma, Magyarország, Székesfehérvár, 1999. október 29–31.
7. Szóts M, Szapáry L, Nagy F, Vető F: Familial brain abscess as a complication of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 32nd International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, Hungary, Baja, 31 August – 2 September, 2000.
8. Szapáry L, Szóts M, Pál E, Nagy Á: Ischemic stroke in the young adults. 32nd International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, Hungary, Baja, 31 August – 2 September, 2000.
9. Bártfay O, Szapáry L, Szóts M: Monitoring the blood sugar level in acute stroke. 32nd International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, Hungary, Baja, 31 August – 2 September, 2000.
10. Szapáry L, Szóts M, Pál E: Fiatalkori ischaemiás stroke. Magyar Ideg és Elmeorvosok Társasága 33. Nemzeti Nagygyűlése, Magyarország, Budapest, 2000. november 16–18.
11. Szóts M, Szapáry L, Szalai F, Bártfay O: A vércukorszint változása akut stroke kapcsán. Magyar Ideg és Elmeorvosok Társasága 33. Nemzeti Nagygyűlése, Magyarország, Budapest, 2000. november 16–18.
12. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, Alexy T, Demeter N, Szots M, Klabuzai A, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances in chronic phase cerebrovascular patients. 11th European Stroke Conference, Switzerland, Geneva, 29 May – 1 June, 2002.
13. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, Alexy T, Szots M, Csalodi R, Klabuzai A, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Effects of low dose acetyl salicylic acid (ASA) and ticlopidine on platelet aggregability in chronic phase ischemic stroke (IS) patients. 11th European Stroke Conference, Switzerland, Geneva, 29 May – 1 June, 2002.
14. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, Alexy T, Kesmarky G, Szots M, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances and platelet aggregation in patients with chronic cerebrovascular diseases. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, Turkey, Antalya, 22–26 September, 2002.
15. Szapary L, Szots M, Horvath B, Marton Zs, Alexy T, Kesmarky G, Klabuzai A, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. The effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in patients with chronic cerebrovascular diseases. 6th

- Congress of European Federation of Neurological Societies, Austria, Vienna, 26–29 October, 2002.
16. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szöts M, Czopf J, Tóth K. Effect of vinpocetine on the hemorheological condition of chronic cerebrovascular patients. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Magyarország, Zalakaros, 2003. április 10–12.
 17. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szöts M, Juricskay I, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Czopf J, Tóth K. Hemorheological parameters and cardiovascular risk factors of stroke. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Magyarország, Zalakaros, 2003. április 10–12.
 18. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szöts M, Koltai K, Czopf J, Tóth K. Short term effect of low dose atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidemia. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Magyarország, Zalakaros, 2003. április 10–12.
 19. Pusch G, Szapáry L, Alexy T, Horváth B, Késmárky G, Márton Zs, Szöts M, Pálfi A, Koltai K, Czopf J, Tóth K. Effects of antiplatelet drugs on platelet aggregability in the secondary prevention of stroke. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Magyarország, Zalakaros, 2003. április 10–12.
 20. Pusch G, Szapary L, Alexy T, Horvath B, Kesmarky G, Marton Zs, Szots M, Czopf J, Toth K. Effects of antiplatelet drugs on platelet aggregation in the secondary prevention of stroke. Congress of the European Federation of Neurological Societies, Finland, Helsinki, 30 August – 2 September, 2003.
 21. Szapary L, Horvath B, Alexy T, Marton Zs, Kesmarky G, Szots M, Koltai K, Czopf J, Toth K. Short-term effect of atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidemia. Congress of the European Federation of Neurological Societies, Finland, Helsinki, 30 August – 2 September, 2003.
 22. Szapary L, Feher G, Koltai K, Horvath B, Alexy T, Marton Z, Kesmarky G, Szots M, Juricskay I, Toth K. Blood viscosity and aging in cerebrovascular patients. 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, France, Paris, 4–7 September, 2004.

23. Szots M, Aschermann Zs, Mike A. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia in subacute disseminated leukoencephalomyelitis. 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, France, Paris, 4–7 September, 2004.
24. Aschermann Zs, Szots M, Szapary L, Luckl J, Szabo I, Gaal V, Hudak S, Kover F. Posttraumatic carotid-cavernous fistula (case-report). 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, France, Paris, 4–7 September, 2004.
25. Szots M, Nagy F, Bone B, Nagy A, Mehes G, Szapary L. Uncommon clinical presentation of Human Parvovirus B19 infection. 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, France, Paris, 4–7 September, 2004.
26. Szöts M, Szapary L, Mike A, Komoly S: Stroke ritka okai. Magyar Stroke Társaság IV. Kongresszusa, Magyarország, Eger, 2005. szeptember 29. – október 1.
27. Szöts M, Nagy F, Kovács N, Vető F, Szapary L, Komoly S. Gyermekkori agytörzsi glioma ritka megjelenési formája - esetismertetés. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése, Magyarország, Szeged, 2005. október 13–15.
28. Nagy F, Szöts M, Faludi B, Illés Zs, Komoly S. 29 éves nő atípusos, visszatérő hypersomniával járó esete. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése, Magyarország, Szeged, 2005. október 13–15.
29. Szapary L, Bóné B, Szöts M, Komoly S. rtPA thrombolysis ritka szövődményeként fellépő fatális alveolaris vérzés. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése, Magyarország, Szeged, 2005. október 13–15.
30. Varga Cs, Tóth L, Szöts M, Nagy F, Oláh T. Komorbiditások koponyaűri lízisek kapcsán. 51. Somogyi egészségügyi napok – Pannon egészségügyi napok, Magyarország, Siófok, 2011. szeptember 2–3.
31. Ménesi R, Szöts M, Nagy F, Gergely M, Shafaamri M, Radnai P. A cerebrovascularis kórképek kezelésének új megközelítése kórházunkban – a neurovascularis team működésének tapasztalatai. Magyar Sebész Társaság 61. Kongresszusa, Magyarország, Szeged, 2012. szeptember 13–15.
32. Sárkány A, Szöts M, Nagy F, Tóth G, Varga Cs. Basilar migraine as a rare cause of unconsciousness. International Conference on Emergency Medicine, Hongkong, Hongkong, 10–15 June, 2014.
33. Fehér M, Szöts M, Horváth L, Szökőcs A, Szabad Á, Horváth Z. Atípusos lokalizációjú en plaque meningeoma. 52. Somogyi egészségügyi napok, Magyarország, Kaposvár, 2014. szeptember 4–5.

SZCIENTOMETRIAI ADATOK

PhD dolgozat téziseihez kapcsolódó közlemények impakt faktora: **5,762**

Kumulatív impakt faktor: **11,077**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni:

Prof. Dr. Illés Zsoltnak, aki tudományos tevékenységemet évek óta felügyeli, támogatja; példaértékű precizitása és szakmai felkészültsége nélkül a dolgozat nem valósulhatott volna meg.

Dr. Orsi Gergelynek munkám fő témájában nyújtott jelentős segítségéért, az LGI1 encephalitiszes betegek MRI vizsgálata során a módszertani és statisztikai rész értelmezéséért.

Prof. Dr. Barsi Péternek az LGI1 MRI képek vizuális elemzéséért, **Prof. Dr. Hartwig R. Siebnernek**, **Dr. Morten Blaabjergnek** és **Dr. Daniel Kondziellának** az LGI1 MRI vizsgálatok értékelésében nyújtott tanácsaikért, **Vincze Anettnek** a limbicus encephalitiszes betegek neuropszichológiai vizsgálatáért.

Prof. Dr. Dóczi Tamásnak, aki engedélyezte az LGI1 encephalitiszes betegek prospektív MRI vizsgálatának elvégzését a Pécsi Diagnosztikai Központban.

Prof. Dr. Berki Tímeának és Intézetének az autoimmun encephalitis gyanús betegeink mindig készséges szerológiai vizsgálataiért.

Prof. Dr. Komoly Sámuelnek és **Dr. Szapáry Lászlónak**, akik mellett a neurológiát megtanulhattam, a tudományos érdeklődést megszerethettem.

Külön köszönetet szeretnék mondani:

Prof. Dr. Repa Imrének, aki motivált a dolgozat megírására, támogatta, hogy munkámat a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban végezhessem.

Prof. Dr. Nagy Ferencnek, aki nélkülözhetetlen szakmai és logisztikai segítséget nyújtott, valamint tanácsokat adott az értekezés írásakor, folyamatos biztatásával nagyban hozzájárult e munka létrejöttéhez.

A **Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurológiai Osztályának, munkatársaimnak** türelmükért, biztatásukért.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm **barátaimnak**, akik végig mellettem álltak és támogattak.