

**Két ritka neuroimmunológiai kórkép:  
primer központiidegrendszeri vasculitis és neurosarcoidosis**

**Irodalmi áttekintés és saját tapasztalataink**

**Dr. Trauninger Anita  
PTE Neurológiai Klinika**

# VASCULITIS

Multiszisztémás betegségek heterogén csoportja

**Erek falának gyulladása és necrosis jellemzi**

Gyulladás következménye függ:

- erek nagysága, helye, száma

Körülírt károsodás

- aneurysma képződés: ruptura, vérzés

**Szakaszos lesiok** (gyakoribb)

- egész érfal és környezete károsodik: **stenosis, occlusio, ischaemia**

# Vasculitisek classificatioja

2012 Chappel Hill-i konszenzuskonferencia, American College of Rheumatology

## 1. Nagyér vasculitis (LVV)

- Óriássejtes vasculitis (GCA)
- Takayashu arteritis (TA)

## 2. Közepesér vasculitis (MVV)

- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Kawasaki betegség (KD)

## 3. Kisér vasculitis (SVV)

### 3.1. **ANCA** asszociált vasculitis (AAV)

- microscopos polyangiitis (MPA)
- granulomatosis polyangiitis (GPA, korábban Wegener granulomatosis)
- eosinophyl granulomatosis (EGPA, korábban Churge-Strauss betegség)

### 3.2. Immunkomplex kísér vasculitis (IC-SVV)

- anti-GBM betegség (glomerularis basalmembran)
- krioglobulinaemiás vasculitis (CV)
- IgA vasculitis (IgAV, korábban Henoch-Schönlein purpura)
- hipocomplementaemiás urticaria vasculitis (anti-C1q vasculitis)

## 4. Változó méretű erek vasculitise

- Behcet- kór
- Cogan-syndroma

## Vasculitisek classificatioja II.

### 5. Egy szervet érintő vasculitis (SOV)

- cutan leucocytoclasticus angiitis
- cutan arteritis
- **primer központi idegrendszeri vasculitis**
- izolálát aortitis

### 6. Szisztémás betegségekhez társuló (SECUNDER) vasculitisek

- rheumatoid vasculitis
- lupus vasculitis
- sarcoidosis vasculitis
- scleroderma vasculitis
- poly-/dermatomyositis vasculitis
- Sjögren vasculitis

### 7. Feltételezett etiológiájú vasculitisek

- hepatitis B, C vírushoz társuló vasculitis
- syphilishez társuló vasculitis
- gyógyszereszedéshez társuló vasculitis
- tumorasszociált vasculitis
- egyéb vasculitis

# Vasculitisek pathogenesisise

1. keringő **antigén, antitest, aktivált komplement, immunkomplex lerakódik az erek falában**
2. **endothelkárosodás** alakul ki  
kemotaktikus faktorok termelődnek, neutrophilokból és monocytákból álló beszűrődés alakul ki
  - 2.1. **Immunkomplexes reakció:** Henoch-Schönlein purpura, gyógyszerek okozta bőrvasculitis, HBV-PAN, cryoglobulinaemiás vasculitis
  - 2.2. **endothel ellenes antitest:** Takayashu, PAN, Kawasaki betegség
  - 2.3. Infekciók és tumorsejtek által okozott **közvetlen érkárosodás**
  - 2.4. **ANCA**, neutrophilek által közvetített érkárosodás
  - 2.5. Infekcióhoz kapcsolódó szuperantigén-T sejt mediált **granulomatosis gyulladás:** Wegener, Churg-Strauss
3. **Thrombosis**, mivel a gyulladás mechanikai ellenállása a véráramlásra

## Idegrendszert érintő vasculitis diagnosztikája

### Kérdés:

- valóban vasculitis
- idegrendszert érintve: perifériás vagy centrális, kombinált
- primer idegrendszert érintő vagy szisztémás betegség részjelensége
  
- szisztémás vasculitisre gyulladás jellemző: emelkedett We, CRP, fvs és TCT ↑, normochrom anaemia, complement faktorok csökkenése
- primer vasculitisek: c és p ANCA ( NG c-citoplasmicus proteináz 3, p-perinuclearis myeloperoxidáz), cryoglobulin, HCV, HBV
- secunder vasculitisek (elsősorban szisztémás kötőszöveti betegségek): RF, ANA, anti-dsDNS, anti-RNP, anti-SSA, SSB, LA, aCL
- **szövettan** (KIR vasculitis: leptomeninx-cortex-subcorticalis FÁ: **transmuralis gyulladás**), 25% álnegatív  
**definitív vasculitis: érfal sejtes beszűrődése és károsodás**  
valószínű vasculitis: perivascularis gyulladás és axonalis károsodás jelenléte
- KIR-i vasculitis kontrasztos koponya MR, artériás angiográfia  
laesio, ischaemiás- corticalis, subcorticalis, gyakori a kontrasztanyaghalmozás  
KIR-i vasculitis: spirál CT angiographia, angiographia: convexitás feletti erek, intracranialis nagyerek, 200-500 um alatti erek esetén már nem korrekt- 40-90% sensitivitás
- perifériás tünetek: ENG

## Primer központi idegrendszeri vasculitis (primer cerebralis angiitis PACNS)

Kizárólag az **agy ereit érinti**

Ritka, incidencia < 1/2 000 000, 4-5 évtized, enyhe férfi dominancia (7:3)

**Kis** 100-500 um nagyságú **parenchyma és leptomeningealis artériák** főként (vénák, venulák, középnagy artériák)

Klinikai kép:

- subacut kezdetű, progresszív lefolyású (dg 3-6 hónap)
- relapsus remittáló 15%

1. ismétlődő agyi infarctus, gyulladásos liquorlelettel
2. subacut vagy krónikus fejfájás, kognitív hanyatlással, krónikus asepticus meningitissel járhat
3. krónikus meningitis (infekció vagy daganat nem igazolható)

## Primer központi idegrendszeri vasculitis

### Leggyakoribb panasz a fejfájás, melyet kognitív teljesítmény romlása kísér, mely demenciáig romolhat

68, szövettanal igazolt, PACNS beteg

- **fejfájás (58%)**
- kognitív hanyatlás (47%)
- fokális tünetek (32%): aphasia (14%), ataxia (14%)
- látászavar (17%, papilla oedema)
- epilepsia (15%)
- agyidegtünetek (12%)

Azonban első tünet lehet: TIA/ stroke, epilepsia is

Spinalis tünet ritka 5%, thoracalis

Szisztémás tünetek (láz, fogyás, We és CRP↑) csak 20%-ban vannak jelen, secunder vasculitis okainak kutatása szükséges



## Primer központiidegrendszeri vasculitis

Külön csoportok:

- 1. Biopsia+/angiographia-**, kis artériák és arteriolák: kognitív hanyatlás, MR- parenchyma és leptomenigealis halmozás MR-en, Li öfeh ↑, jól reagál immunterápiára, kimenetel jó
- 2. Kifejezett leptomeningealis halmozással járó vasculitis:** akut kognitív zavarral indulhat, angiographia-, szövettan: granulomatosus gyulladás, jól reagál kezelésre, prognózis jó
- 3. Amyloid-bétával asszociált vasculitis (ABRA)**  
epilepsia, subacut kognitív hanyatlás, fejfájás, aphasia, hemineglect  
idősebbek, leptomeningealis halmozás gyakori, intracranialis vérzés, liquor prot ↑, jól reagál kezelésre
- 4. Rapidan progrediáló KIR-i vasculitis:** kétoldali infarctusok, necrotisáló-granulomatosus gyulladás, rosszul reagál kezelésre, fatalis
- 5. Tumorszerű laesioval járó KIR-i vasculitis,** esetek 4%, változó kimenetel
- 6. Intracraniális vérzéssel társuló vasculitis,** 10%, necrotisáló gyulladás, ritkább kognitív érintettség

### Diagnosztika

- **Labor** specifikus eltérés nincs, ANCA lehet pozitív alacsony szintben
- **MR** sensitivitás 100%  
általában supratentoriális, kétoldali subcorticalis és corticalis régiót érintő (de agytörzsi és cerebellaris is ismert), **T2, FLAIR hyperintens, T1 iso-, hypointens gócok és leptomeninxek halmoznak**
- **Angiographia** MR angiographia nem elég érzékeny  
zsírelnyomásos T1 (195x260 um 3T) nagyfelbontású érfal vizsgálaton erek falának halmozása látható  
agyi angiographia a legérzékenyebb (25%)  
spiral CT angiographia hasonlóan érzékeny: **szakaszos szűkület, tágulat** váltakozása  
azonban szövettanilag igazolt esetek 40-70%-ban nem mutat eltérést
- **Liquor** vizsgálat: 80-90%-ban kóros  
emelkedett fehérje (1-2 g/l), pleocytosis (< 150/ul), OGP lehet  
flow cytometriás vizsgálat: lymphoma, meningealis carcinomatosis kizárása

## Primer központi idegrendszeri vasculitis

### Agybiopsia → definitív diagnózis

indokolt, feltételezett esetek 50%-ában más betegség igazolódik

nem domináns frontalis, temporalis lebenyből, kontrasztot halmozó laesioból

**leptomeninx-cortex-subcorticalis fehérállomány**, álnegatív még így is 25%

patológias eltérések:

1. mononuclearis sejtekkel infiltrált granulomák
2. lymphocytás vasculitis
3. necrotisáló vasculitis vérzéssel

érgyulladás-kis leptomengealis erek precapillaris arteriolák- mellett infarctus, vérzés, myelin pusztulás és axondegeneráció

## Primer központi idegrendszeri vasculitis

### Differenciál diagnosztika

syphilis, VZV, lymphoma, neurosarcoidosis, szisztémás vasculitisek, kötőszöveti betegségek

### Kezelés

Remisszió indukció majd fenntartó terápia

- **steroid**: 3-7 napig 1 g/nap metilprednisolon iv, majd 60-80 mg/ nap MP
- **cyclophosphamid** iv 0.75 mg/m<sup>2</sup>, 3x 2 hetente, majd havonta 12 hónapig
- egy év után CP helyett **alacsony kockázatú immunszuppresszáns** kezelés 12-18 hónap:
  - azathioprin 1-2 mg/tskg
  - methotrexat 20-25 mg/ hét
  - mycophenolat mofetil 1-2g /nap

**biológiai terápiák** non responder esetekben elősorban: rituximab, TNF-alfa blokkoló

TCT aggregáció gátló adására nincs evidencia

## 1. beteg (54 éves)

1992-ben 24 éves korábban szédülés, fejfájás, GM rosszullét peripartum időszakban

- koponya MR vizsgálaton periventricularis több gócu fehérállományi károsodás
- steroid kezelés mellett javult

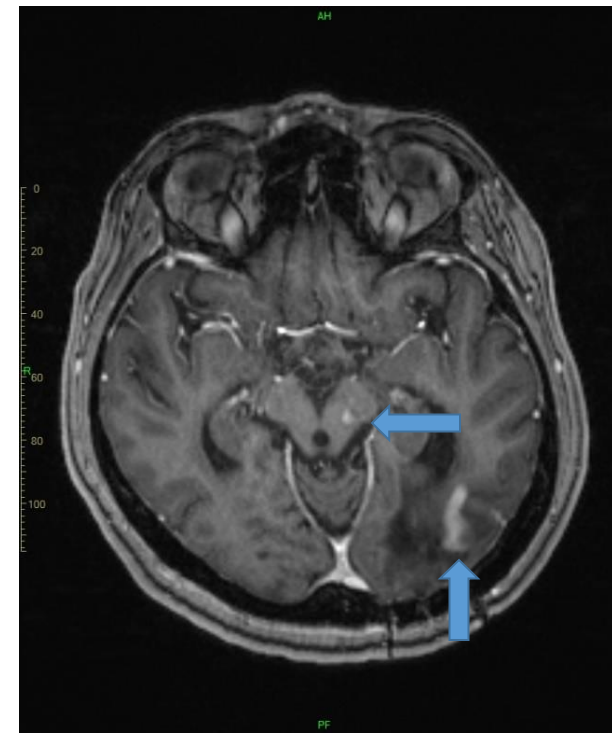
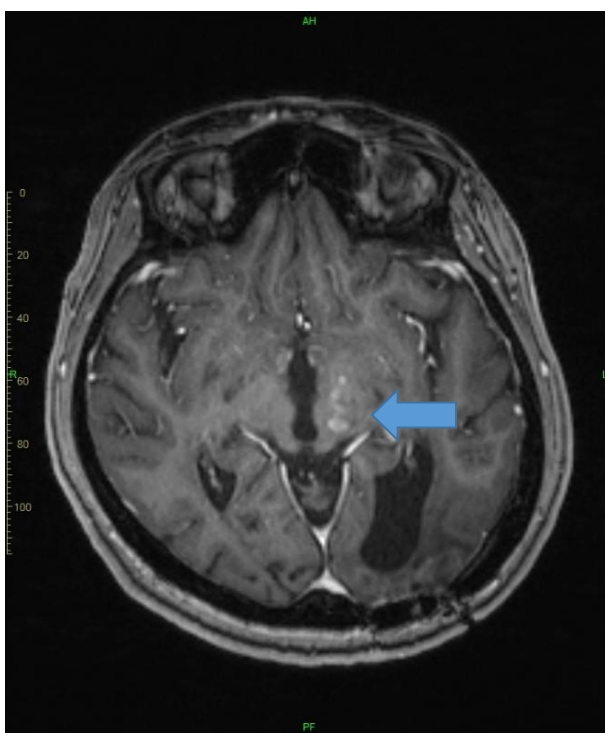
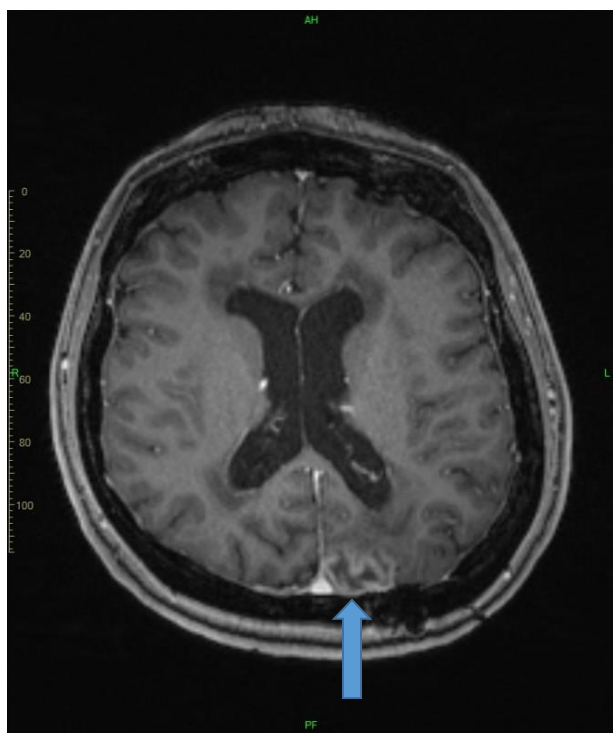
2001- ben 33 éves korában ismét peripartum időszakban

- fejfájás, látászavar, kettőslátás, szótalálási nehezítettség
- koponya MR vizsgálaton kontrasztot halmozó, döntően fehérállományt érintő elváltozások  
hátterében **vasculitis** felmerül
- immunserológia, liquor elfo negatív
- steroid mellett javul

2002 agybiopsia: LC-ás beszűrődés perivascularisan

2010 –ig időszakos beszédzavar megjelenése kapcsán steroid lökésterápiák

- 2010- ben látjuk elő alkalommal klinikánkon beszédzavar, jo-i hemianopia, jo-i enyhe hosszúpályatünetek
- MR bo-i occipitalis lebenyben, törzsdúcokban, mesencephalonban, periventricularisan kontrasztot halmozó, változó méretű, helyenként összefolyó laesiok, melyek a cortexet, subcorticalis fehérállományt és helyenként a leptomeninxeket is érintik
  - liquor öfeh: 1.06 g/l, OGP nincs, immunserologia negatív, We: 32, CRP: 21
  - bőrbioopsia: negatív
  - agybiopsia: perivascularis intenzív LC-ás beszűrődés
  - **primer cerebralis vasculitis**: steroid kezelés mellett javul, azathioprin kezelés indul

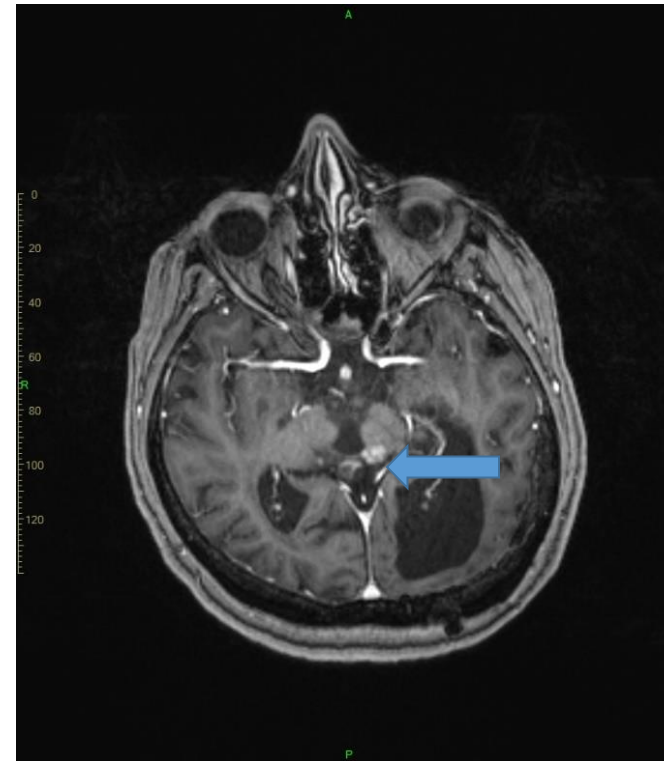
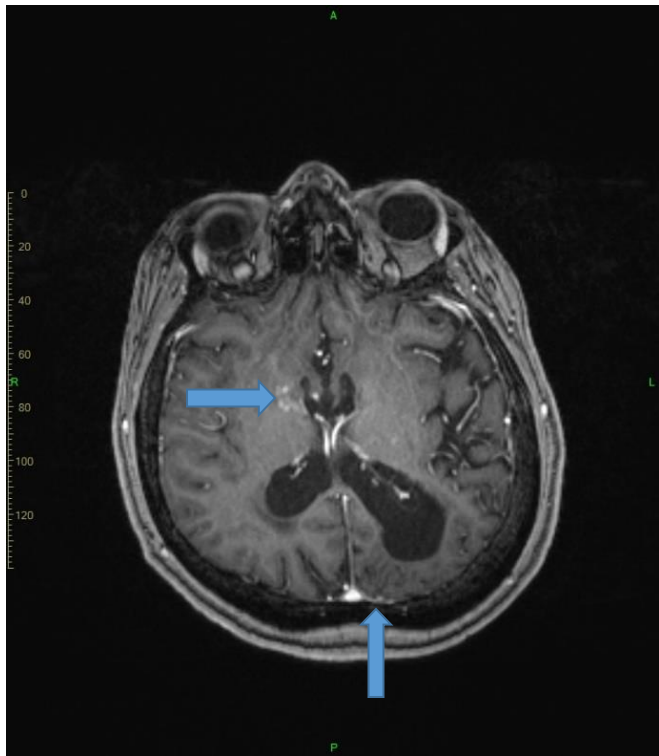


## 2011 azathioprin mellett steroid lassú leépítése, elhagyása

- látászavar és aphasia fokozódása, rövidtávú memória romlása, focalis epilepsiás roszullét
- **cyclophosphamid** kezelés indul, kb. 2 évig
- állapotában romlás nem észlelhető, kontroll MR vizsgálatain progresszió nem észlelhető

## 2013 azathioprin monoterápia mellett ismét rosszabbodás látászavar, aphasia, jo-i hosszúpályatünetek, memória, kognitív teljesítmény romlása

- parenteralis, majd fenntartó per os steroid kezelés mellett javul
- **rituximab** kezelés indul, steroid dózisa csökkenthető, azathioprin 2 mg/tskg
- MR felvételen regresszió észlelhető
- egy alkalommal 2015 dec-ben esedékes rituximab kezelés előtt állapotában rosszabbodás



# NEUROSARCOIDOSIS

Sarcoidosis szisztémás **granulomás** betegség

döntően fiatalok 20-40 év

nőkben gyakoribb

incidencia 20/ 100 000

jellemzője: **non caseosus granuloma**

leggyakrabban tüdő, de szem, szív, vese, csont, ízület

esetek 5-15%-ban neurológiai tünetek (KIR, PIR), 30%-ban neurológiai tünetek vezetnek be

Pathomechanismus nem tisztázott:

- genetikai háttér (ikrekben gyakoribb, családi halmozódás is ismert)
- antigénekre adott **kóros T-sejt válasz** → gyulladásos granuloma, progresszív fibrosis
- Mycobacterium?- bronchoalveolaris lavage-ban Mycobacterium DNS mutatható ki
  
- KIR-i **sarcoidosis leptomeningealis** lokalizációjú, innen terjed agyidegekre, parenchymába
- szövettan: non caseosus epitheloid granuloma, epitheloid sejteket LC gyűrű övezi, majd fibrosis
- diff dg: tbc, lues, gomba, Wegener granulomatosis, lymphoma



# Neurosarcoidosis

## Klinikai kép:

- leggyakoribb lokalizáció: koponyaalap, hypophysis, hypothalamus, agyidegek
- tünet függ a lokalizációtól: **fejfájás, epilepsia, agyidegtünetek főként**
- **agyideg tünetek**
  - 50%-ban: VII recurráló- akár kétoldali,
  - V, VIII- hallásvesztés,
  - 30%-ban II fájdalomtalan progresszív monocularis visuscsökkenés
- polydipsia, polyuria, endocrin zavarok, somnolencia
- progresszív encephalopathia: kognitív hanyatlás, hallucináció, sinus thrombosis, stroke: nagyérfal gyull.
- myelopathia ritka, progresszív extra és intraduralis granulomatosus folyamat
- neuropathia 20%, tünetmentes granulomás myopathia 50%

Általában **már 2 éve** észlelhetők szisztémás tünetek mire idegrendszeri tünet megjelenik

## Neurosarcoidosis

### Diagnosztika:

- koponya MR: **parenchyma laesio T2, FLAIR hyperintens, kontrasztot gyűrűszerűen halmozó**, multiplex supra és infratentorialis, **leptomeningx** többszörös, nodularis vagy diffúz parenchyma felé terjedő kontrasztot halmozó laesioi
- liquor: 70%-ban öfeh ↑, mononuclearis pleocytosis (< 200 sejt/ ul), OGP lehet, ACE 50% ↑, flow cytometriás vizsgálat: **CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> >5**, **liquor s IL2R ↑**- prognosztikai faktor
- serum és vizelet Ca ↑, serum ACE ↑ 50%, We ↑, serum- polyclonalis Ig G, anergias tuberculin reakció
- mellkas CT, FDG-PET CT: bilateralis hilusi lymphadenopathia, diffúz pulmonalis infiltráció
- szövettan: nycs, izom, bőr, sclera, conjunctiva, máj, bronchosopia – **non caseosus epitheloid granuloma**
- NS definitív diagnózisa: idegrendszeri elemből szövettan és egyéb betegség kizárható
- valószínű: szövettannal igazolt szisztémás sarcoidosis+ jellegzetes MR és liquor eltérések

## Neurosarcoidosis

### Kezelés:

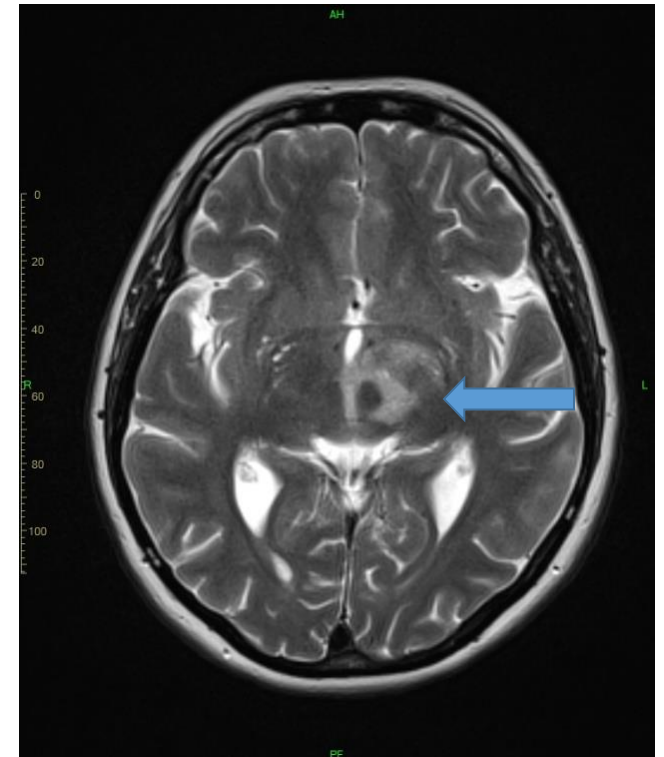
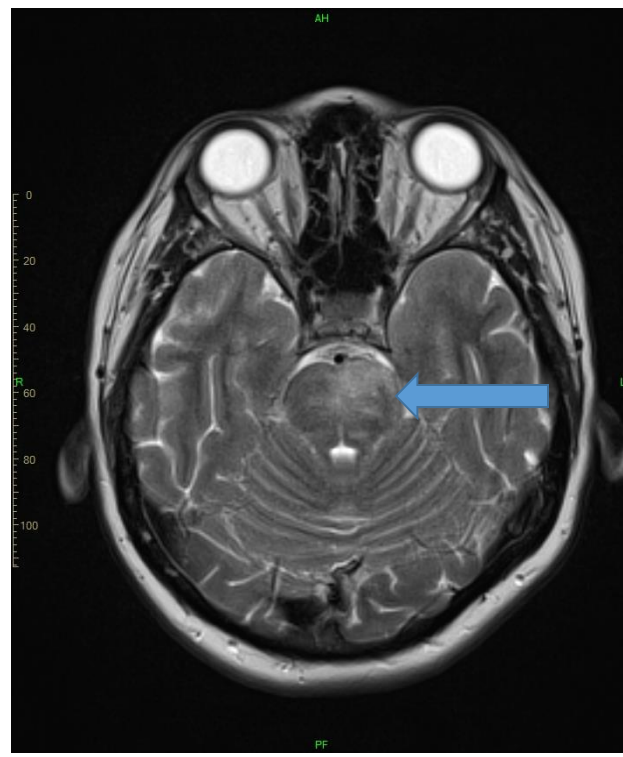
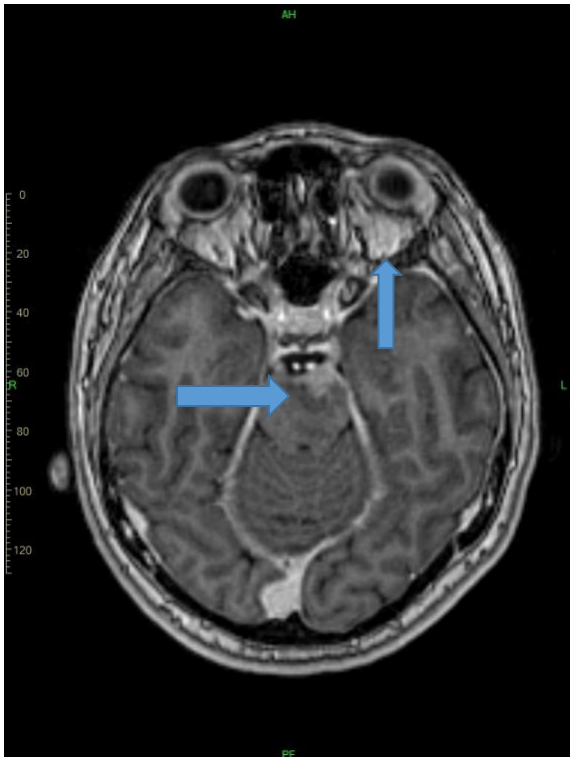
- definitív dg esetén: **steroid** 0.5-1 mg/tskg prednisolon, súlyos esetben MP lökésterápia
- hosszútávú kezelés: steroid dózis csökkentés: methotrexat (20-25 mg/hét), azathioprin (2.2.5 mg/tskg)
- refracter esetben cyclophosphamid, cyclosporin A, mycophenolat mofetil, TNF alfa gátlók közül infliximab

Esetek 10%-a progrediál immunsuppressiv kezelés ellenére is

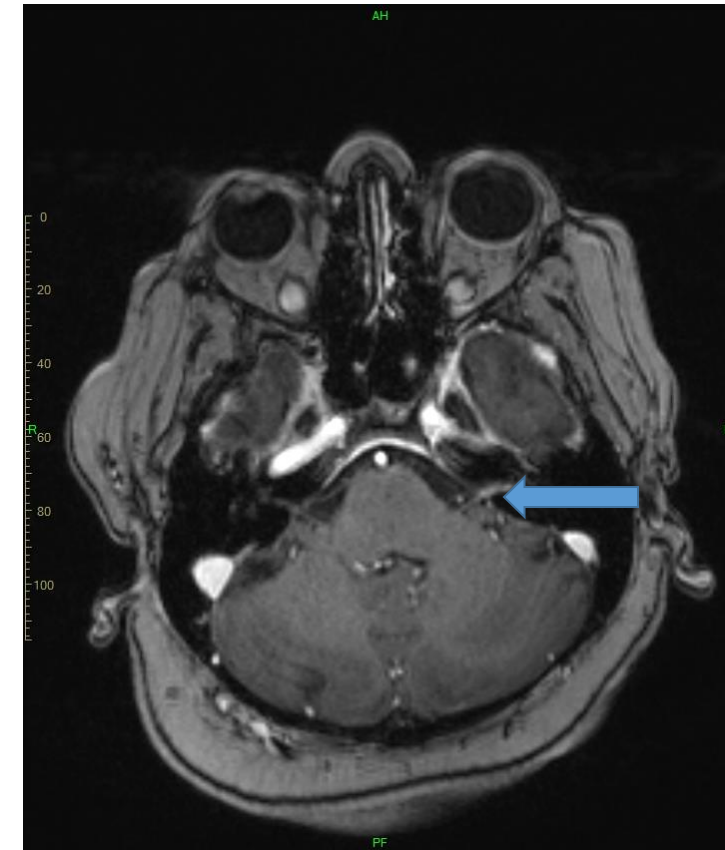
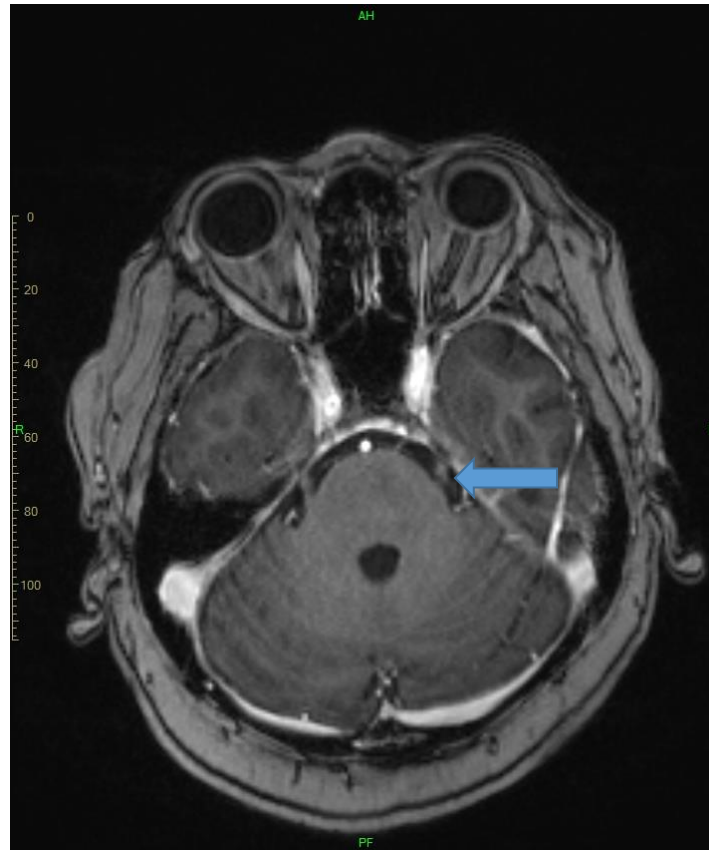
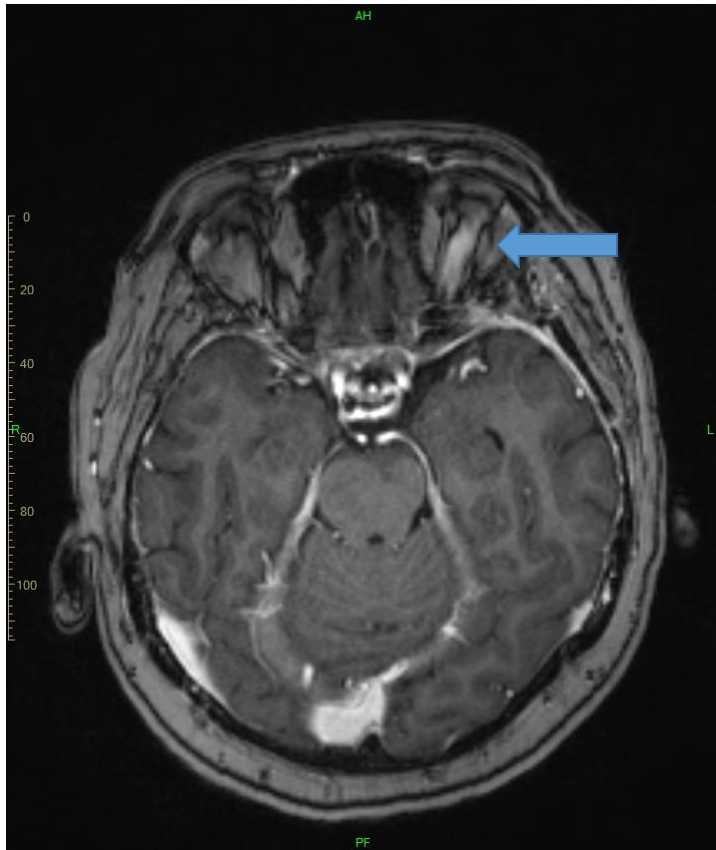
## 2. beteg (50 éves)

2010 máj, 44 éves fejfájás, bal oldali ptosis, bo-i n. oculomotorius részleges paresise

- koponya MR-en bo-i III, V agyideg kontraszthalmozása, orbitában szövetszaporulat, a folyamat a temporalis durán át, az agytörzsbe, diencephalonba terjed
- bo-i III agyideg körüli szövetből és bo-i temporalis meninxből biopsia
- **sarcoidosis**
- mellkas CT, quantiferon teszt, immunserológiai vizsgálatok negatívak- **neurosarcoidosis**



**Steroid** kezelés parenteralisan, majd fenntartó per os kezelés, elhagyás után tünetei regrediáltak, valamint 2011 jan-ban jo-i perifériás facialis paresis jelent meg, steroid kezelés mellett javult ismét 2011 ápr steroid dóziscsökkentés kapcsán kétoldali visus csökkenés  
koponya MR-en mko-n n. opticusok, bo-i n. oculomotorius és trigeminus, vestibulocochlearis is halmoz



**Azathioprin** kezelést gastrointestinalis intolerancia miatt nem lehetett beállítani

**Methotrexat** kezelést májfunkciós értékek emelkedése miatt, kis dózisban 7.5 mg

2011 aug-ban steroid mellett mko-i visus csökkenés fokozódik (0.2, 0.3), nagy dózisú steroid mellett javul

2012 jan Immunológián **cyclophosphamid** iv kezelés indul, eleinte halmozás megszűnik

de megmarad steroid igény és MR-en visszatér agyidegek halmozása (kétoldali II, bo-i III, V, VII, VIII, frontalis dura )

Időközben diabetes mellitus, compressio csigolyatörések, cataracta, cushingoid megjelenés

Változó súlyosságú agyideg tünetek jellemzők

2013 TNF-alfa gátló **infliximab** kezelés indul

2013 máj-ban MR-en ismét agyidegek és bo-n frontalis dura halmozása

2013 dec-ben **rituximab** kezelés indul

2014 máj MR-en agyidegek nem halmoztak steroid dózis csökkentés mellett jo-i III,

2016- nov-ben bo-i III laesio tüneteiben romlás, **rituximab-methotrexat-steroid** kezelés mellett

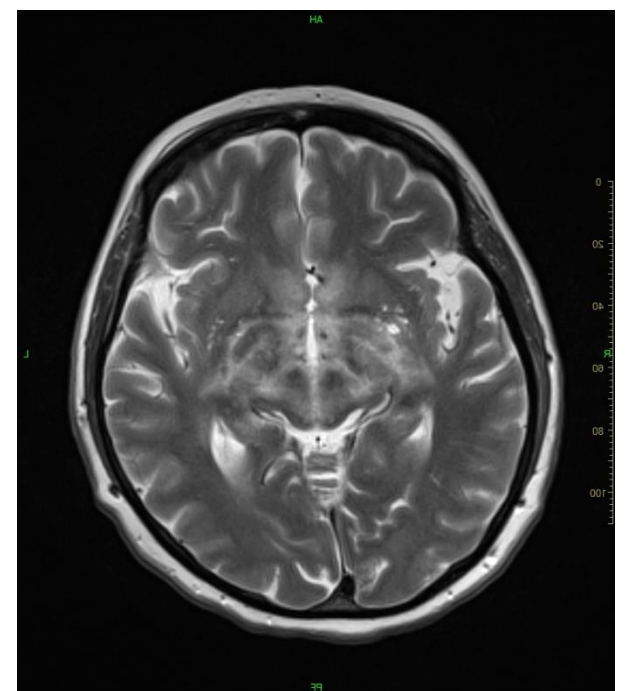
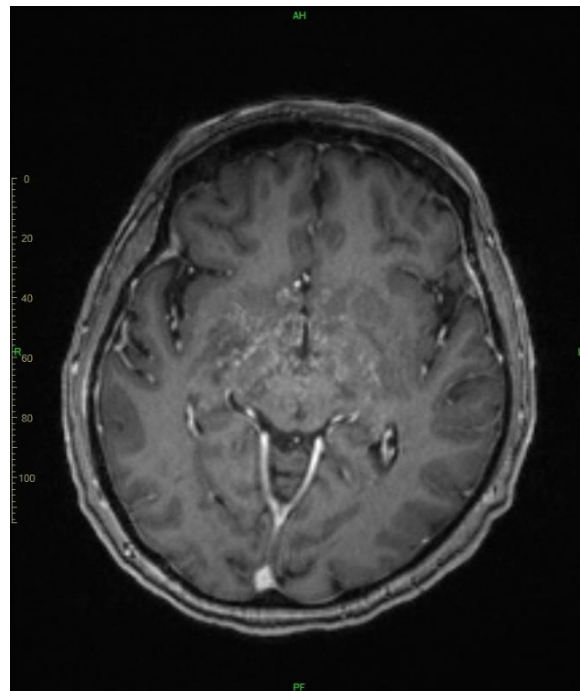
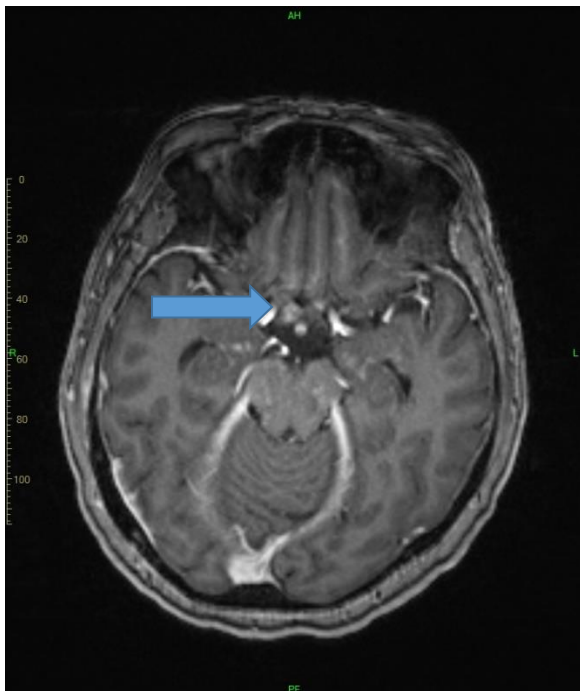
MR-en pons-mesencephalon, temporalis polus laesio mellett, bo-i fronto-temp dura halmoz,  
agyidegek nem

steroid myopathia, enyhe axonalis polyneuropathia-DM, mellkas CT kérdéses intersticiális rajzolat  
felszaporodása

### 3. beteg, 61 éves

2010 nov-ben észleltük első alkalommal (55 éves)

- magatartásváltozás, zavart viselkedés, aluszékonyság
- kétoldali visus csökkenés (évekre visszamenően, progresszív visus 0.1)
- kontr. koponya MR- n. opticusok, chiasma granulomatosus infiltratioja, kétoldali hypotahalamus, törzsdúcok, pons, mesencephalon granulomatosus vasculitisére utaló kép



Szisztémás **sarcoidosisnak** megfelelő kép

labor: We: 52, CRP: 25, se ACE normál

szemészet: szemfenéken sápadt papilla, chorioretinitises hegek, visus mko-n 0.04

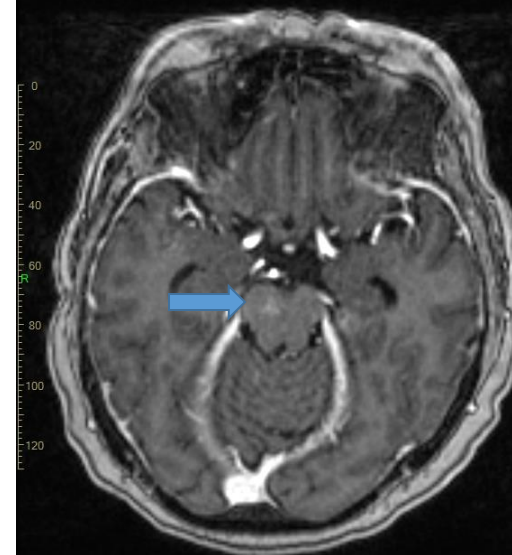
liquor: öfeh: 1.04 g/l, 80 LC/3

**meningeális biopsia: LC-ás beszűrődés, 1 non caseosus granuloma**

mellkas CT: fibrrosis

Steroid kezelés indul, parenteralis, majd 1 mg/tksg per os steroid, azathioprin beállítás

2011 júl teljes regresszió koponya MR-en, visus kisfokban javult mko-n 0.1



2012 márc **steroid** teljes elhagyása, **azathioprin** monoterápia

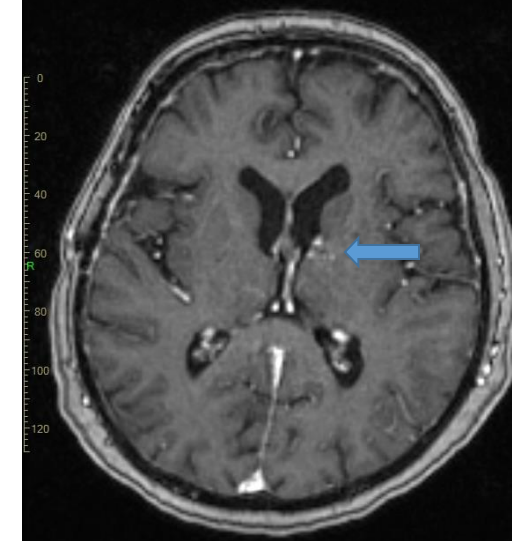
2012 máj We: 60, steroid kezelés indul

okt-ben We: 78, visus romlás (0.07, 4 m fé), aktív chorioretinitises gócok

koponya MR-en a korábbról ismert helyeken a folyamat aktivitása

parenteralis nagy dózisú steroid után javulás

Cyclophosphamid kezelést nem vállalt



2013 ápr mellkas CT fibrosis, micronodulusok – sarcoidosis

**Azathioprin és kis dózisú steroid** (mn 8 mg) állapota változatlan