

# Paraneoplásiás idegrendszeri kórképek

*Különös tekintettel a limbicus encephalitisekre*

Dr. Nagy Ferenc

Kaposvár

2017

# Paraneoplásiás idegrendszeri kórképek

- A ritka betegségek prevalenciája az Európai Unió területén nem több, mint öt eset előfordulását jelenti 10.000 lakosra vetítve.
- 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.
- A leggyakrabban genetikai etiológiával, rosszindulatú daganatos betegséggel állunk szemben, de ide sorolhatóak egyes kongenitális malformációk, autoimmun, toxikus vagy infektív betegségek is.
- Limbicus encephalitis és intravasculáris lymphoma

# Paraneoplasia jelensége

- A paraneoplasias neurológiai kórkép **nem** a tumor vagy a metasztázis **direkt** hatásának vagy az onkológiai terápiának a következménye
- Autoimmun betegség, melynek alapja a **molekuláris mimikri**.
- A tumor ellen iniciált, de a saját idegrendszeri struktúrával is keresztreagáló immunválasz okozza a neurológiai tüneteket.
- A daganat által expresszált **ektópiás antigén** fiziológiás körülmények között csak a neuronális szövetekben található meg. 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 termelt tumorspecifikus 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.

# Paraneoplázia - kérdések

- 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 paraneoplasiás 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**;
- (iv) a **klasszikus paraneoplasiás** 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 paraneoplasiás szindróma a daganat diagnózisát az **esetek közel kétharmadában megelőzi**, ezért a szindróma felismerésének jelentősége és ismerete alapvető fontosságú: egy okkult daganat korai diagnózisát jelentheti.
- A korai diagnózis az immunterápia gyors bevezetéséhez is szükséges, ennek hiányában a klasszikus paraneoplasiás kórképekben **irreverzibilis, súlyos maradványtünetek** alakulnak ki.

# Paraneoplásia- diagnózis

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**.

Az első paraneoplasiás **neurológiai** esetet a 1890-ben írták le, azóta – főként napjainkban – folyamatosan bővül mind a kórképek, mind az ellenanyagok tárháza.

# Paraneoplásia-epidemiológia

- A paraneoplasiás **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.

# Paraneoplásia- patogenezis

- A tumor ellen elsősorban **CD8<sup>+</sup> citotoxikus T sejt válasz** indul be, részben az ősi immunitás sejtjeinek (**NK sejtek**) **támogatásával**. A CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> helper T** sejteknek (Th) a lokális nyirokcsomókban. Az antigén által aktivált CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> T sejtek is keresztreagálnak** neurális antigénekkal a központi idegrendszerben (KIR), és ott **gyulladásos környezetet teremtenek**.
- A neurális antigéneket felismerő CD8<sup>+</sup> 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.

# Paraneoplasia- klinikum (1)

- **PNS gyanúját keltik:**

- dohányzás,
- malignitás a családi anamnézisben,
- 50 évnél idősebb életkor,
- szubakut kezdet,
- multifokális tünetek (centrális és perifériás)
- fokális, terápia rezisztens, újkeletű epilepszia
- a liquorban gyulladásos eltérések, magas összfehérje tartalom vagy OGP önmagában
- MRI (mágneses rezonancia képalkotás) eltérés, mely PNS-val összeegyeztethető
- egyéb paraneoplasias manifesztációk, pl. cachexia, anorexia, láz .
- **egyéb okkal nem magyarázható neurológiai tünetek**



# Paraneoplasia klinikum (2)

## 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. 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). A korai diagnózis ezekben az esetekben különösen fontos, mivel **gyors immunterápia hiányában irreverzibilis károsodás** jön létre még a daganat teljes gyógyulása esetén is. Ennek hátterében a CD8<sup>+</sup> 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.
- **2. A nem-klasszikus PNS esetén** a daganattal való asszociáció nem olyan szoros, mint az előző csoportban. Ezért a definitív paraneoplasziás diagnózis felállításához mindhárom entitás (**szindróma, ellenanyag, tumor**) jelenléte szükséges.

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

# PNS- klinikum (4)

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, lerégulálása által; ebből adódóan döntő a **patogén ellenanyag mielőbbi eltávolítása plazmaferézissel**.

# PNS - diagnózis

**Onkoneurális antitestek:** A klasszikus felosztás a paraneoplasziás antitesteket két csoportba osztotta.

1. **A jól meghatározott onkoneurális antitestek** rutin immunhisztokémiai módszerekkel könnyen azonosíthatóak, a tumor-asszociáció nagyon gyakori, és jól jellemzett (klasszikus) neurológiai szindrómával társulnak. 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. Érdemes a leggyakoribb antitesteket együtt meghatározni, mivel kombinálódhatnak, és szűkítik a lehetséges tumorok körét.
2. **A részlegesen jellemzett antitestek** (pl. anti-Tr, ANNA3, PCA2, Zic4, mGluR1) asszociálódhatnak tumormmal, de az összefüggés **nem olyan szoros**, mint az előző csoportnál. Az onkoneurális antitestek egy része **paraneoplasziás szindróma mellett autoimmun szindrómában** is kimutatható [pl. anti-VGCC (feszültségfüggő kalciumcsatorna), anti-AchR (acetylcholine receptor), anti-VGKC (feszültségfüggő káliumcsatorna), nAChR (nikotin acetylcholine receptor)]

# PNS- diagnózis (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:
  1. intracelluláris,
  2. sejtfelszíni és
  3. 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.

# Intracellulári 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:

## 1. 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<sub>B</sub>R1, GABA<sub>B</sub>R3, mGluR1 (metabotróp glutamate receptor), mGluR5, 5HT2A, 5HT2C

## 2. 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:

- LIG1 fehérje



# Paraneoplasias neurológiai szindrómák leggyakoribb antitest és tumor asszociációi (1)

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 <sub>B</sub> R, anti-AMPA, anti-Gly $\alpha$ R, anti-mGluR1, 5, anti-DPPX, anti-IgLON5, anti-neurexin-3 $\alpha$ , 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

## Paraneoplasziás neurológiai szindrómák leggyakoribb antitest és tumor asszociációi (2)

Neurológiai szindróma	Antitest	Tumor
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-3 $\alpha$	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	anti-amphiphysin, anti-GAD	emlőtumor, SCLC
Karcinómával asszociált retinopathia	anti-recoverin	SCLC, endometrium karcinóma

# Az ellenanyagok tumorral való asszociációjának gyakorisága

## Intracelluláris antigének

## Sejtfelszíni antigének

bordó színnel jelölve:  
hazai tesztelési lehetőség

	daganat
SOX1	gyakori
amphiphysin	85%
Hu (ANNA-1)	80%
Ri (ANNA-2)	60%
ANNA-3	60%
Yo (PCA-1)	90%
PCA-2	90%
CV2 (CRMP5)	75%
Ma1, Ma2/Ta	90%
CAR, MAR	?
ZIC	gyakori
striatális	30%
GAD65	10%
SCLC, emlő, nőgyógyászati (thymoma, testis)	

	AQP4	MOG	
DPPX			NMDAR (GluN1)
AMPAR	70%	40%	mGluR1
GFAP	40%		mGluR5
GABA <sub>A</sub> R			VGKC
GABA <sub>B</sub> R	50%		LGII
Gly $\alpha$ R		10%	CASPR2
PCA-Tr (DNER)	90%		contactin-2
IgLON5	50%	10%	neurexin 3a
	VGCC	AchR	

# Tumormarkerek

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 teratomában az alpha-fetoprotein (**AFP**) **50%-ban**,

nem-seminoma típusú heredaganatban a  **$\beta$ -hCG** (humán choriogonadotropin) és **AFP** szint **80%-ban** emelkedett.

# *Liquor PNS-ban*

Központi idegrendszeri kórképek ***kétharmadában kóros a liquorlelet:***

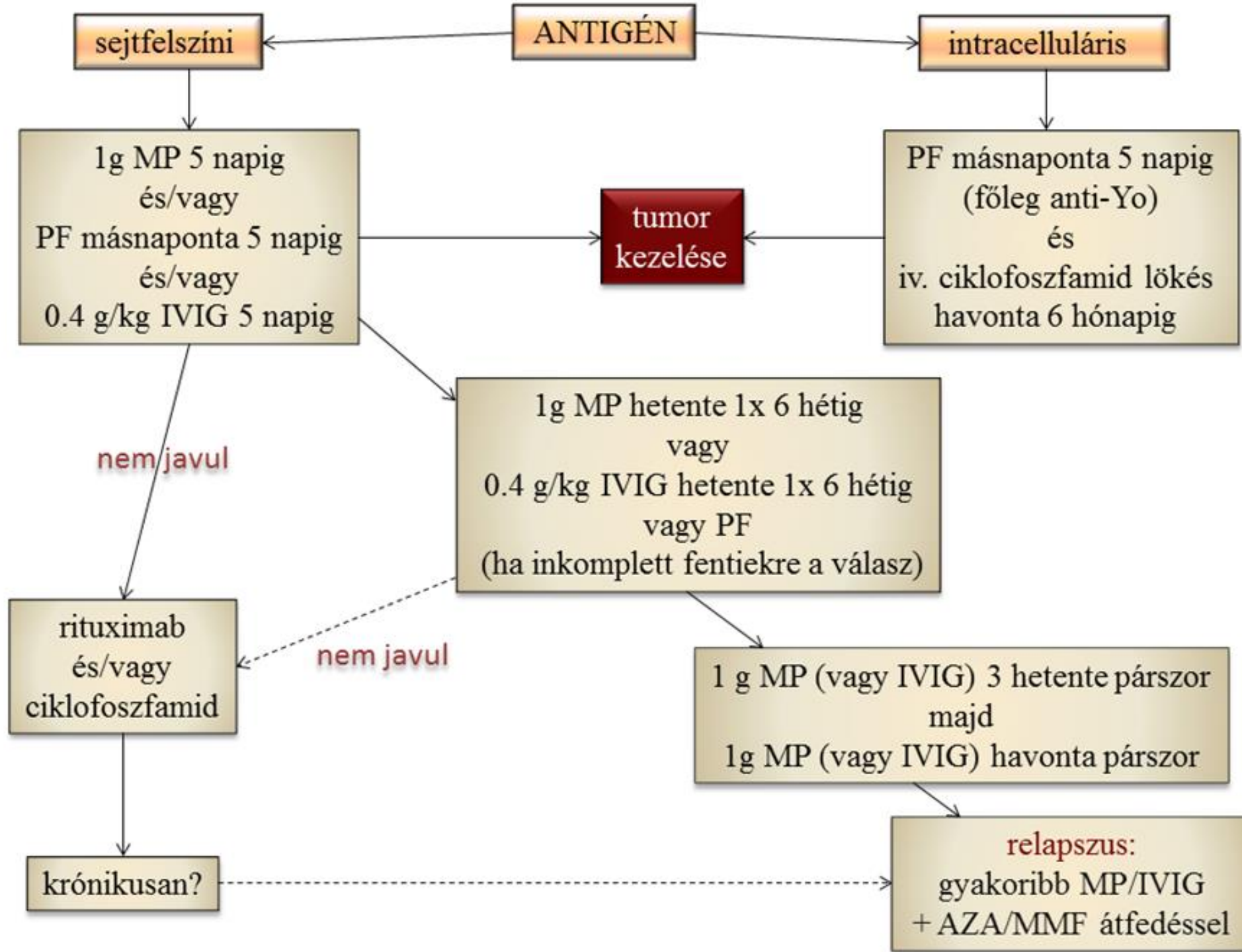
1. enyhe pleiocytosis,
  2. enyhe összfehérje emelkedés,
  3. intrathecalis IgG szintézis a jellemzőek,
  4. OGP előfordulhat.
- A sejtek nagyobb része celluláris immunmechanizmusra utaló T sejt, a pleiocytosis néhány héten belül eltűnhet.
  - **Tumorsejt nem jellemző.**
  - Az autoimmun eredetű kórképekben is hasonló eltérések lehetnek, így ez PNS-tól nem differenciál .
  - ***Az ellenanyag meghatározása a liquorban elengedhetetlen,*** az alacsony szérum antitest titer téves negatív eredményt adhat.

# Képkötő vizsgálatok PNS-ban

- Központi idegrendszeri PNS gyanúja esetén **kontrasztanyagos koponya MRI** végzendő, mely az **esetek több mint felében pozitív**.
- 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. A laterális temporalis lebeny és insula érintettsége nem típusos, ugyanakkor a bazális ganglionok területén is előfordulhat jelintenzitás eltérés.
- Egyes régiók foltos kontrasztanyag halmozása is jellemző lehet.
- Tumorkutatásra mellkasi és hasi CT (komputertomográfia) indokolt.
- FDG-PET (18F-Fluro-deoxi-glükóz pozitron emissziós tomográfia) **39%-ban pozitív lehet**, amennyiben egyéb módon nem igazolható a tumor.
- 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 .
- Paraneoplasziás szindróma gyanújakor ***négy éven keresztül félévente a tumorkutatás kötelező*** (CT, PET-CT, kismedencei MRI, here UH ismétlése a szindrómától és az ellenanyagtól függően)

# PNS-Terápia

- A terápia része a **daganat eltávolítása**, az **onkológiai kezelés**, az **immunterápia** és a **szupportív terápia**.
- 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





# Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek

- a szinaptikus jelátvitelben és plaszticitásban szerepet játszó – proteinek ellen termelt ellenanyagok (kevésbé asszociálódnak tumorra)
- Az antitestek megismerésével számos ***betegség más megvilágításba került, illetve gyógyíthatóvá vált, ilyenek pl. korábban vírusos encephalitisnek, szokatlan lefolyású skizofréniának*** gondolt kórképek
- Bevezetésre került „**az autoimmun szinaptikus encephalopathiák**” fogalma

# Az új encephalitis kórképek főbb immunológiai jellemzői:

- (i) az epitópok extracellulárisak,
- ii) az antigénekkal 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

**Egyelőre nem teljesen világos, hogy a nem paraneoplasziás esetekben mi indukálja az antitest termelődését**

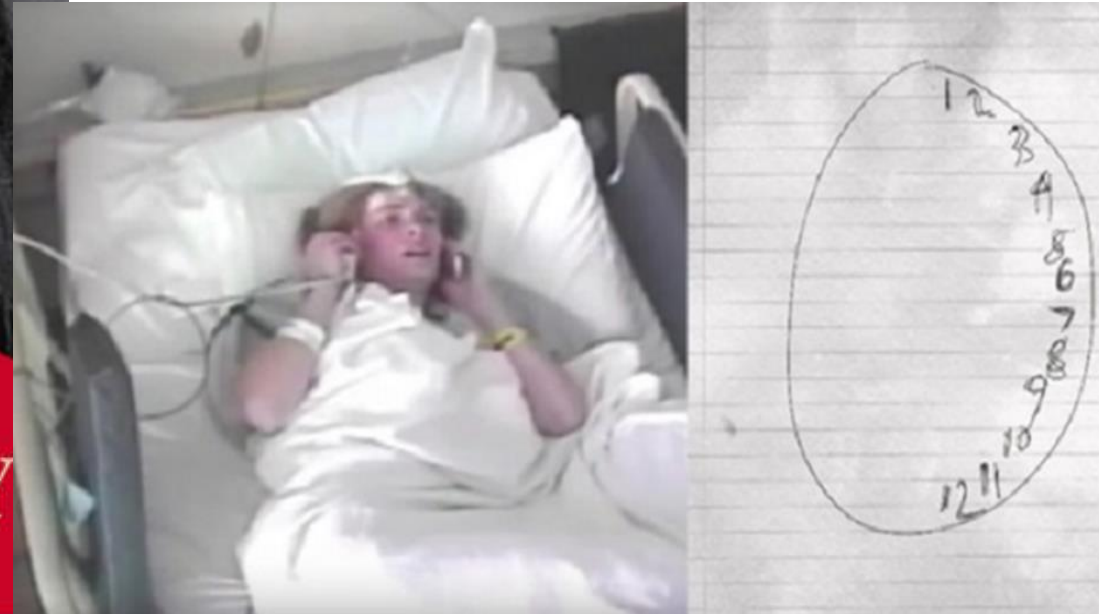
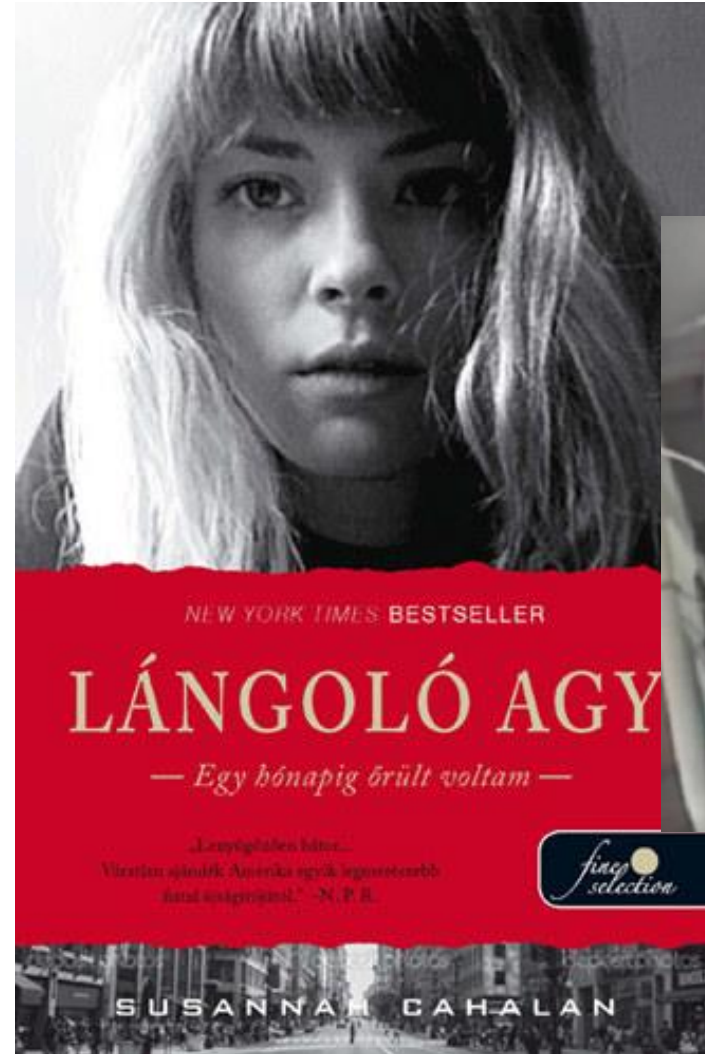
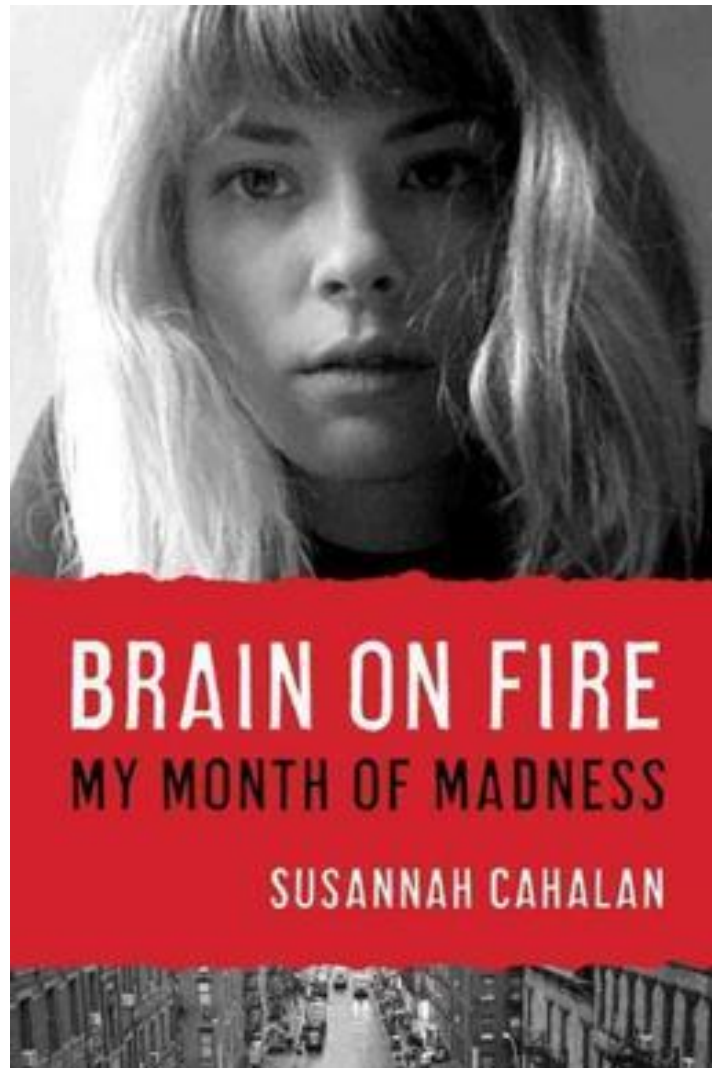
# Az új encephalitis kórképek főbb immunológiai jellemzői:

- a betegek szérumában és **liquorában** is kimutatható a legtöbb esetben az antitest, sőt, intrathecalisan magasabb az antitest titer, mint az a szérum titerből várható lenne.
- Az egészséges populáció kis százalékában és egyes **neuropszichiátriai betegek** szérumában klinikum nélkül is megtalálhatóak ezek az antitestek.
- Az NMDA, AMPA, GABA<sub>B</sub> receptor ellen generált IgG1 és IgG3 ellenanyagok sejtkultúrában csökkentik a receptor mennyiségét
- A myasthenia gravis és neuromyelitis optica kórképekben észlelt IgG1/IgG3 ellenanyag mediált **komplement aktiváció** a fenti betegségekre **nem jellemző**, destrukció nem következik be.
- Az antigénmoduláció jelensége jelen tudásunk szerint **reverzibilis**, in vitro az ellenanyag eltávolítása után megszűnik. Ezzel, és a komplement aktiváció hiányával függhet össze, hogy terápiásan befolyásolható kórképekről van szó. ( 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. )

# Az új encephalitis kórképek- epidemiológia

- A pontos incidencia, prevalencia nem ismert.
- Egy 410 beteg szérumát és liquorát elemző vizsgálat szerint paraneoplasziás vagy autoimmun encephalitis gyanújakor az esetek kb. 67%-ában igazolható NMDAR encephalitis.
- Második helyen, 7%-os gyakorisággal a VGKC encephalitis áll
- harmadik helyen 5%-os gyakorisággal anti-GAD65 encephalitist bizonyítottak szerológiailag.
- Az esetek kevesebb mint 4%-ában tudtak AMPAR és GABA<sub>B</sub>R1 elleni antitestet kimutatni.
- Az NMDAR encephalitis incidenciája Dániában 0,33/100.000/év, az
- LGI1 encephalitis megjelenése 0,1/100.000/év. Hollandiában ez utóbbi éves előfordulása 0,83/1.000.000/év, mely a Creutzfeldt–Jakob-szindróma és a Lambert-Eaton myastheniás szindróma incidenciájával egyezik.

# Az új encephalitis kórképek-NMDAR encephalitis



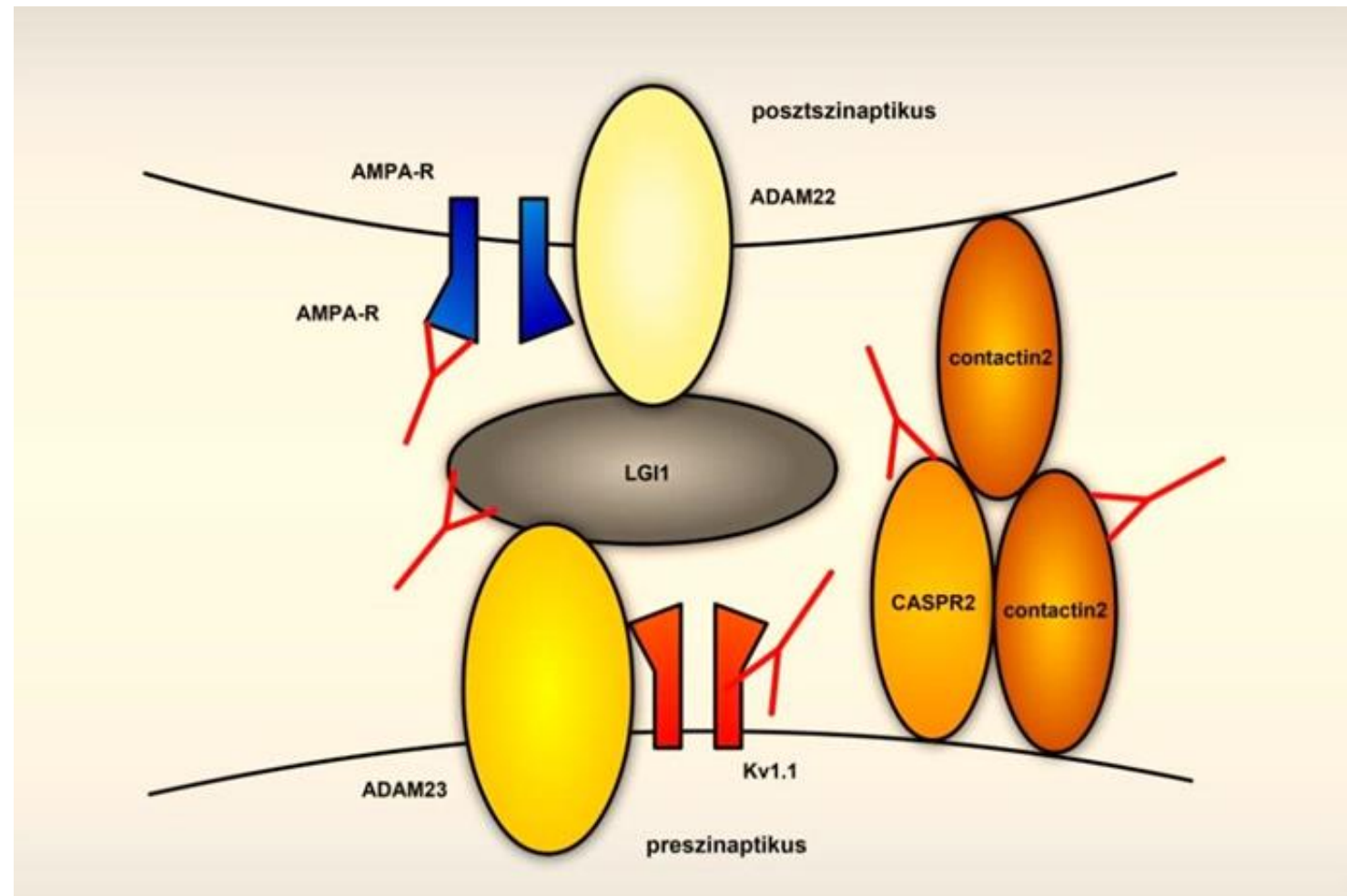
# Az új encephalitis kórképek-NMDAR encephalitis

- A 2007-ben történt felfedezése óta előfordulási gyakorisága megelőzte a korábban vezető szerepet betöltő vírusos encephalitiseket a 30 év alatti betegpopulációban.
- Fiatal nőbetegek kórképe (median 23 év; range 5-76 év), de egyre több a gyermekkori és fiúkban észlelt eset is.
- Ismeretlen eredettel vagy paraneoplasziás szindróma részeként jelenhet meg. Ez utóbbi általában **ovariális teratoma (20-50%)**, 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.
- Az ellenanyagok a receptorok keresztkötését, majd internalizációját hozzák létre, mely számbeli csökkenésükhöz vezet.
- Típusos NMDAR encephalitisben kezdetben **pszichiátriai tünetek, kognitív zavar, epilepsziás roszullétek, majd orofaciális dyskinesia, végtag, törzs dystonia, autonóm zavarok, hypoventillatio, kóma alakulhatnak ki.**
- Néhány esetben monoszimptomás a kórkép, pl. pszichózis vagy epilepszia uralja a klinikumot.
- A koponya MRI gyakran **negatív, vagy nem specifikus** T2/FLAIR jelintenzitás fokozódást mutat, a temporomediális régió is érintett lehet.
- A liquorban **kezdetben pleiocytosis, később OGP** jelenhet meg.
- A betegség **mortalitása 13%, immunterápia alkalmazásakor 9%**.
- 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.

# *Az új encephalitis kórképek-VGKC encephalitis (LGI1, Caspr2, contactin-2) encephalitis*

- Korábban feszültségfüggő káliumcsatorna (VGKC) encephalitisként tárgyalt esetek), valójában azonban az antitestek nem a csatorna, hanem az ahhoz szorosan asszociált proteinek (LGI1, Caspr2, contactin-2) ellen termelődnek.
- Az LGI1 egy transzszinaptikus állványprotein Az LGI1/ADAM molekulákat a hippocampus gátló interneuronjai expresszálják, deficiens működésük során a következményes AMPA-diszfunkció a **hippocampus izgalmát** okozhatja.
- Az LGI1 megtalálható még az amygdalában, a nucleus caudatusban, a hypothalamusban, a thalamusban, a cerebrális cortexben, az occipitalis pólusban és a cerebellumban.
- Az LGI1 gén mutációja autoszomális domináns temporalis lebeny epilepsziát okoz.
- Az LGI1 tumorszupresszor génként is szerepet játszhat, miután gliomákban csökkent expresszióját találták.
- Az LGI1 encephalitis az időskori **autoimmun LE-ek leggyakoribb okaként** szerepel

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





# Az új encephalitis kórképek-LGI1 encephalitis- klinikum

- Férfi predominancia a jellemző,
- 11%-ban társul tumorra (pajzsmirigy, tüdő).
- A betegség indulásakor az először e kórkép kapcsán leírt **autoimmun epilepszia szindróma** tünetei jelentkezhetnek, mely az esetek mintegy 70%-ában megelőzi a LE kifejlődését:
  - 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. Naponta akár több százszor is megfigyelhető. Immunterápia hiányában az FBDS-t LE követheti: **memóriazavar, viselkedésváltozás, neuropszichiátriai tünetek, epilepszia** alakulhatnak ki. Iktális bradycardiát és piloerectiót is leírtak.
  - Ötvenhét beteg vizsgálata alapján **hyponatraemia 60%-ban** mutatható ki (SIADH – vazopresszin túltermelés szindróma), mely figyelemfelhívó laboreltérés.
  - Az esetek mintegy **egyharmadában magasabb a liquor összfehérje** tartalom, együtödében **pleiocytosist** találtak .
  - Koponya **MRI az esetek több mint felében ábrázol T2/FLAIR temporomediális jelintenzitás fokozódást.**
  - Az EEG diffúz lassulást vagy epilepsziára típusos jeleket detektálhat. A kezelésre ugyanazok érvényesek, mint egyéb autoimmun vagy paraneoplasziás 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. Az első irodalmi adatok monofázisos betegségre utaltak, alacsony relapszus rátával, az újabb eredmények szerint az esetek kb. harmadában relapszál a kórkép. Bár a korai immunterápia alkalmazása jó prognózist eredményez, a legtöbb betegnél funkcionális/kognitív károsodás mérhető a későbbiekben.

[\[LGI1 ENCEPHALITIS: THE FIRST HUNGARIAN PATIENT\].](#)

Szöts M, Marton A, Illés Z, Bajzik G, Nagy F.

Ideggyogy Sz. 2015 Jul 30;68(7-8):279-85. Review. Hungarian.

[Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy.](#)

Szöts M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z.

J Neurol Sci. 2014 Aug 15;343(1-2):198-202.

## LGI1 encephalitis MRI

A

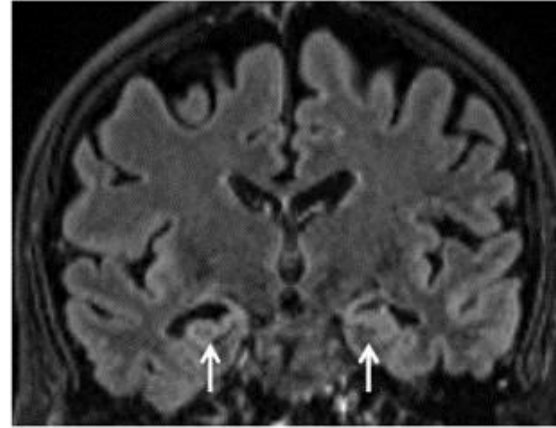
Huszonhét hónapos MRI követés. A FLAIR-súlyozott axiális képeken (0,5 T) bilaterális hippocampalis ödéma látható (akut fázis, 2009) (nyilak). Két hónappal későbbi FLAIR-súlyozott coronális képek (3,0 T), globális atrófiával és bilaterális hippocampalis atrófiával, jelintenzitás fokozódással (nyilak). Két évvel később FLAIR-súlyozott 3,0 T MRI képek, kifejezettebb atrófia és hippocampalis szklerózis (2011) (nyilak). (50 éves)

a

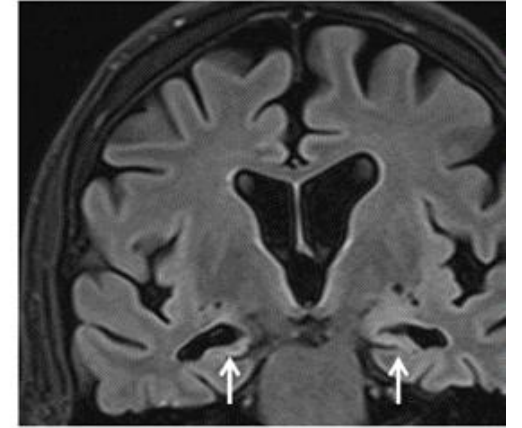
2009 február



2009 április



2011 május

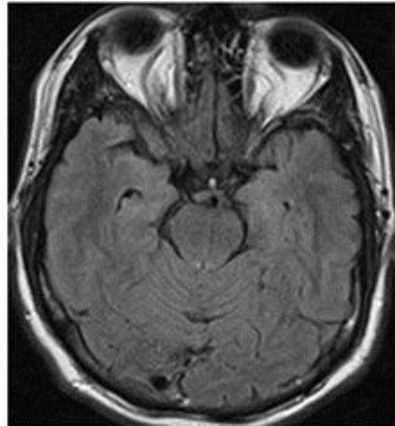


B

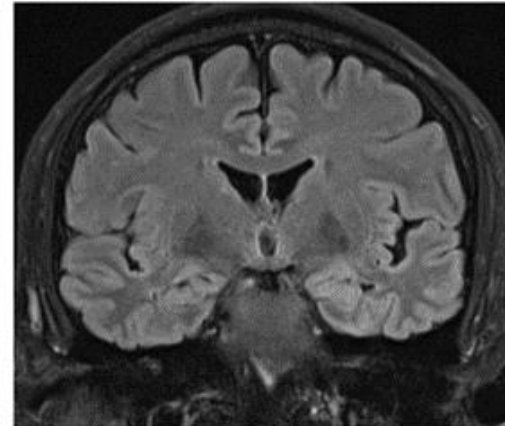
Harminckilenc hónapos MRI követés. FLAIR-súlyozott axiális 1,5 T MRI, melyen nem látható eltérés (akut fázis, 2010). FLAIR-súlyozott coronális 3,0 T MRI kép három évvel később eltérés nélkül. (48 éves)

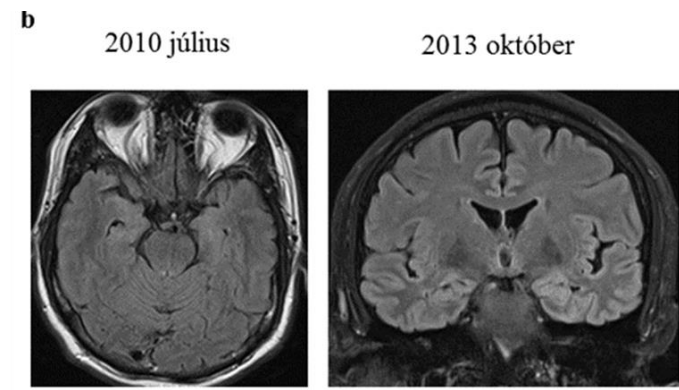
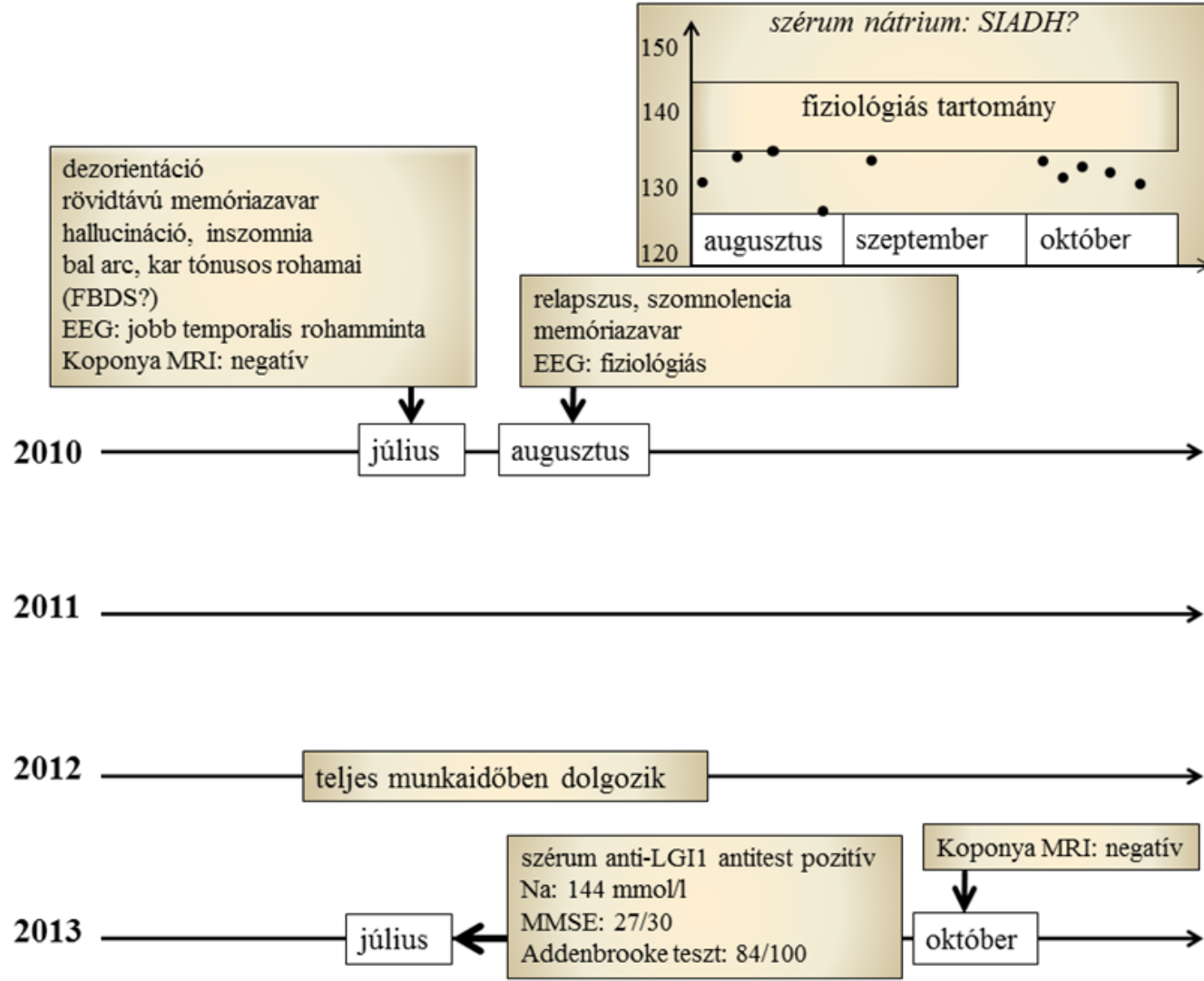
b

2010 július

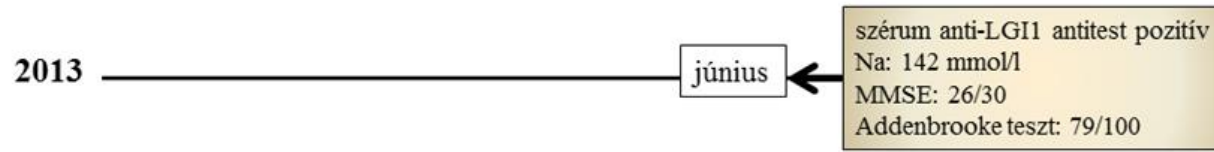
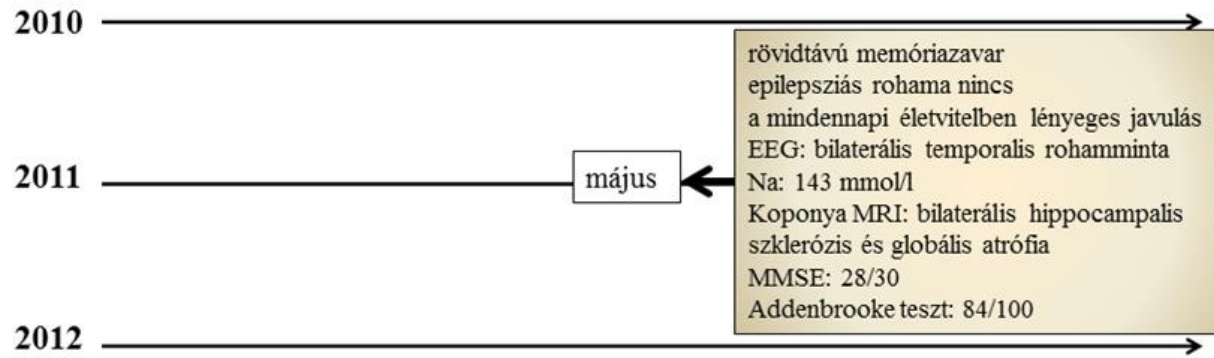
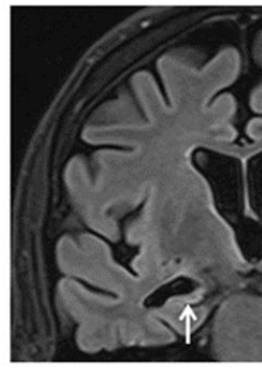
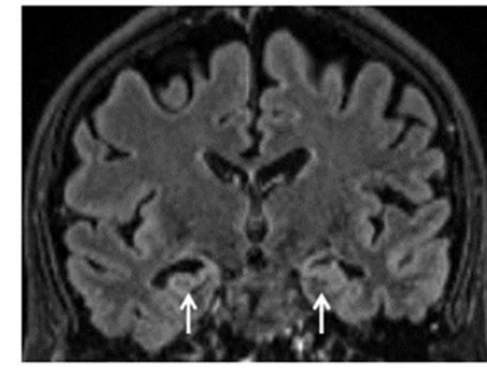
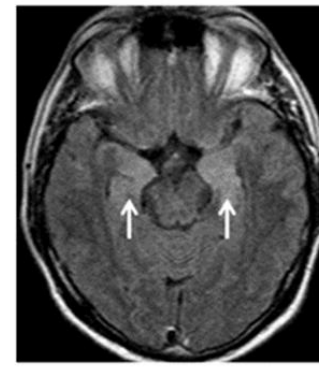
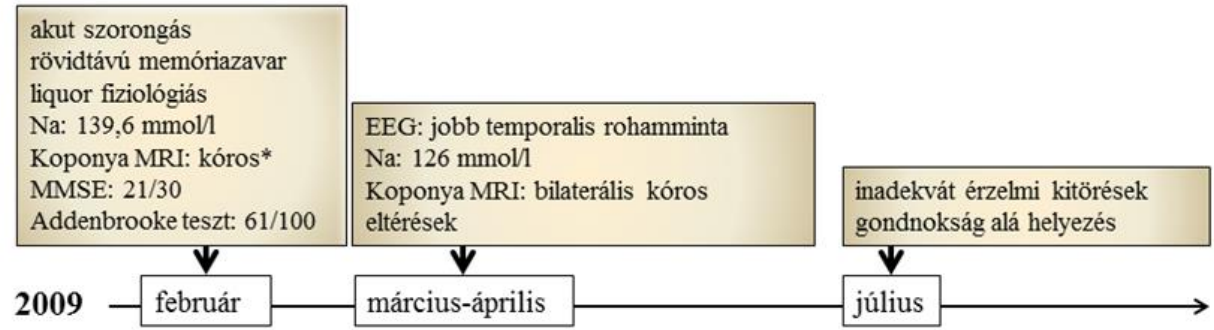


2013 október





[Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy.](#)  
**Szots M**, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z.  
 J Neurol Sci. 2014 Aug 15;343(1-2):198-202.



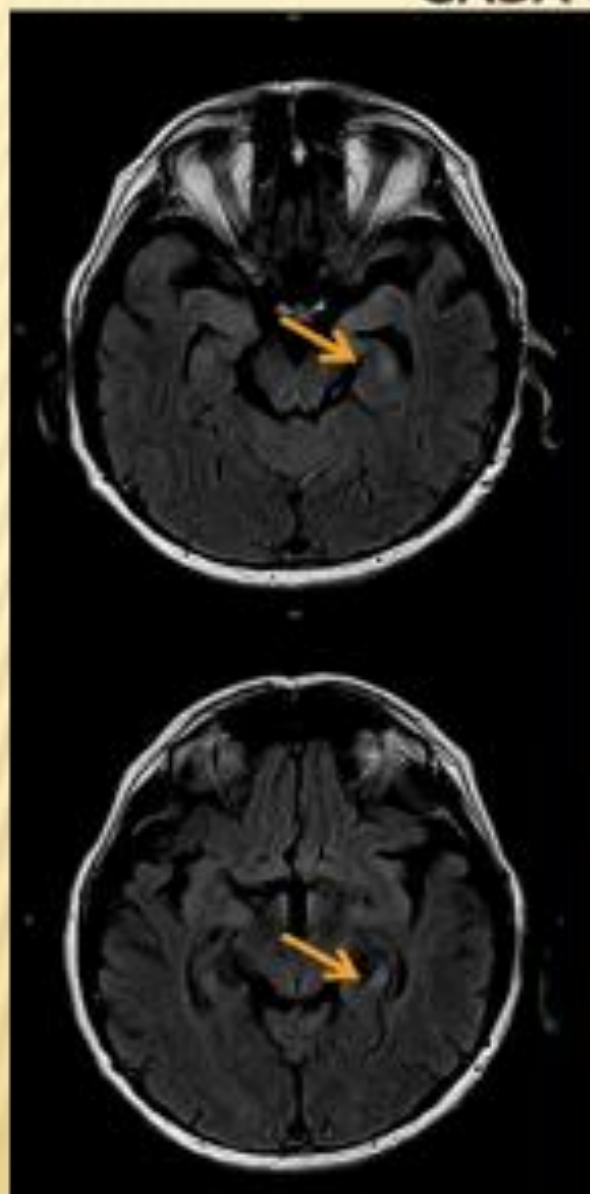
# $GABA_B R$ encephalitis

- $GABA_B$  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. A **posztzinaptikus  $GABA_B$**  receptorok a káliumcsatornák nyitását indukálják, így hiperpolarizációt, lassú gátló posztzinaptikus potenciált eredményeznek.
- A  $GABA_B R$  encephalitisről szóló első közlemény 2010-ben jelent meg, 15 beteg adatait ismertették. Az NMDAR encephalitisszel ellentétben nem a receptorok száma csökken, hanem valószínűleg **szinaptikus diszfunkció** jön létre, a gátló hatás blokkolódik. Klinikailag a betegek nagy részében **LE tünetei jelentkeznek (85%)**, legfőképp epilepszia, memóriazavar, zavartság, viselkedészavar.
- A diagnosztikában az előzőekhez hasonlóan a szerológia (liquorból is kötelező) 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,  $GABA_B R$  ellenanyagot célszerű keresni (57). A kezelés sebészi, onkológiai és első-/másodvonalbeli immunterápiából áll.
- A  $GABA_A R$  encephalitis klinikuma hasonló a  $GABA_B R$  encephalitishez, gyakran (42%) anti-GAD65-tel asszociálódik, ekkor a LE mellett Stiff-person-szindróma is kialakul.

*Szóts M. et al.: Four cases of GABAB receptor encephalitis Ideggy.Sz. 2016.69:281-7*



## GABA B Encephalitis

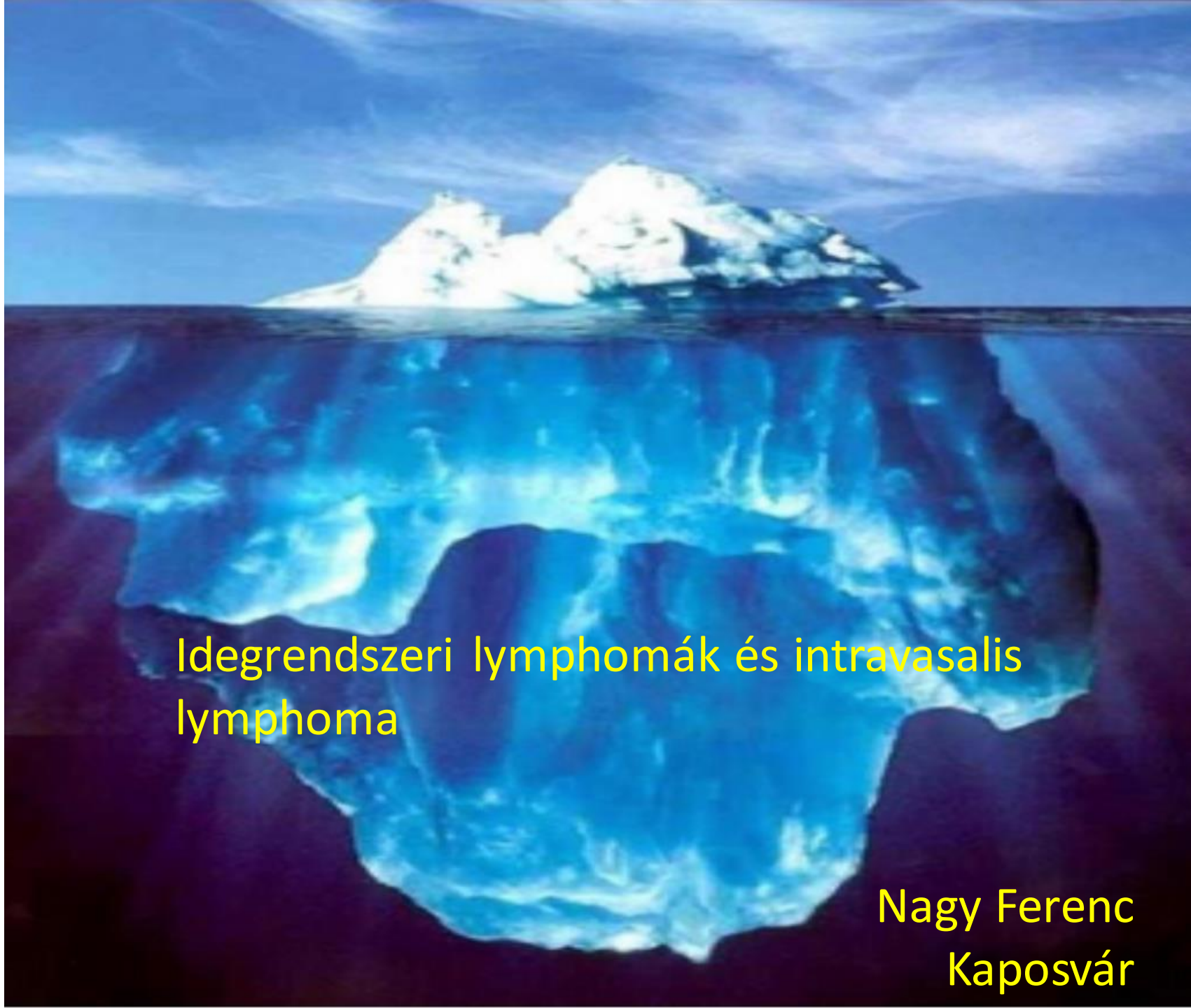


Th: plazmaferezis

65 éves férfi

Alzheimer??

GABA<sub>b</sub>R  
pozitív



Idegrendszeri lymphomák és intravasalis  
lymphoma

Nagy Ferenc  
Kaposvár

# *Egyéb ellenanyag mediált encephalitisek*

1. 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. A terápia ellenére gyakori a relapszus.
2. 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). Az esetek döntő többségében (58%) relapszáló a kórkép.
3. A dopamin alapvető központi idegrendszeri neurotranszmitter, öt dopamin receptor különíthető el. **Az anti-D2 receptor-positív** 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.
4. 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 .
5. Az **IgLON5** egy neuronális sejt adhéziós protein. Az ellene termelt antitestek valószínűleg szekunder módon képződnek egy primer neurodegeneratív betegség talaján. Parasomnia, obstruktív alvási apnoe stridorral, dysphagia, agytörzsi tünetek alakulhatnak ki .
6. A **neurexin-3α** egy, a szinapszisok képzésében résztvevő sejt adhéziós 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.
7. 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** .



# INTRAVASCULARIS LYMPHOMA ÉS A KÖZPONTI IDEGRENDSZER, PRIMER AGYI LYMPHOMÁK

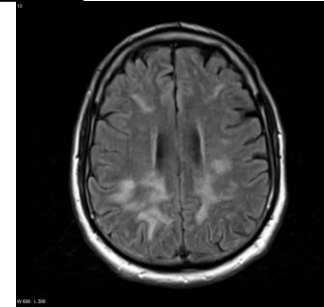
- A non-Hodgkin lymphoma kb. 85%-a B sejt, míg kb. 15%-a T sejt (/NK sejt) eredetű.
- A lymphoid daganatok az immunrendszer tumorai, ezért gyakran károsodnak az immunrendszer fiziológias szabályozó mechanizmusai, **immundeficiencia és/vagy autoimmunitás** alakulhat ki. Ugyanakkor örökletes és szerzett immunhiányos állapotokban sokszor találkozni bizonyos lymphoid daganatokkal (különösen Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzés esetén).

# Központi idegrendszert érintő lymphomák (1)

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

## 1. 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).
- Az idősebb, **60-70 éves** kor a legjellemzőbb, enyhe férfi predomanciával (3:2).
- Bizonytalan, hogy a fiziológiás lymphocyták lokális malignus transzformációjáról van-e szó vagy szisztémás betegség KIR-t preferáló patológiájáról.
- Az EBV genetikai állományát sikerült kimutatni PKIRL sejtekben, az eredmények **egy EBV mediálta** klonális expanzióra és malignus transzformációra utalnak.
- A lokalizáció alapján lehet **primer agyi, leptomeningealis, vitroretinalis és spinalis**, ezeknek megfelelő tünetekkel.
- Kontrasztanyagossal MRI-n a típusos PKIRL esetek 75-85%-ában multiplex supratentoriális térfoglalás, **kontrasztanyagossal T1 képeken intenzív homogén halmozás látható.**



# *Központi idegrendszeret érintő lymphomák (2)*

- 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 ml) csak egyetlen, fiziológiás sejt jelenlétét mutatja.
- Ez utóbbi negatív eredménye esetén indokolt a többszöri mintavétel.
- 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. **Metotrexátot** is tartalmazó kombinált kemoterápia **hatásosabb** az enélkül alkalmazott kezeléseknél.
- **Leptomeningealis infiltrációnál intrathecalisan adandó.**
- A **rituximab**, mint anti-CD20 antitest, a legtöbb non-Hodgkin lymphománál a **standard terápia része.**
- A **radioterápia elsőként választandó** azoknál, akiknél a kemoterápia kontraindikált, kemoterápiával kombinálva is alkalmazható. Ha a tumor alacsony malignitású, sebészi kezelés is szóbajön radioterápiával. A
- **Az autológ őssejt transzplantációnak** létjogosultsága van az önálló kemoterápiával szemben.

## 2. 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** .

## 3. Intravascularis lymphoma (IVL).

- Az IVL-t 1959-ben Pflieger és Tappeiner írta le Németországban, a betegséget a vascularis endothelium daganatának tulajdonítva. 1986-ban Sheibani és munkatársai immunhisztokémiai vizsgálatai alapján bebizonyosodott a malignus sejtek lymphoid eredete, így az **angiotrop (intravascularis) nagy sejtés lymphoma** elnevezést használták.
- A 2008-ban készült WHO definíció szerint az intravascularis nagy B sejtés lymphoma az extranodalis nagy B sejtés lymphoma olyan típusa, **mely az erek, részben kapillárisok lumenére korlátozódik**. Az egyéb lymphomáktól eltérően **nem infiltrálja a nyirokcsomókat** és a reticuloendothelialis rendszer szöveteit. Az IVL leggyakrabban a **B lymphocyták malignus betegsége**, de ritkán T vagy NK sejtés patológia is leírásra került, ezeket a WHO külön entitásként kezeli. **Agresszív betegség**, mely a diagnózis és terápia késlekedése esetén hamar halálhoz vezet.
- *Epidemiológia:* Incidenciája kevesebb mint 1/1.000.000/év. Ennek is tulajdonítható, hogy nagyobb esetszámú tanulmány alig található az irodalomban; kivétel egy 38 beteg anyagát feldolgozó közlemény („Nyugati” forma ld. alább). Enyhe férfi predominancia (1,1:1) és idős kor (median 67 év; range 41-85 év) jellemzi.
- *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 adhéziós molekula lehetővé teszi a tumorsejtek számára a CD54-hez (CD11a ligand) és CD106-hoz (CD49d ligand) kapcsolódást, ez utóbbiak az endothelsejtek felszínén expresszálódnak. Egy másik teória szerint a malignus sejtek CD29 ( $\beta_1$ intergrin) és CD54 (ICAM-1) expressziója csökkent. Mindkét molekula jelenléte esszenciális a **lymphocyták letelepedésében („homing”)** és a transvascularis migrációban. Egy harmadik – a lymphocyták aggregációját segítő – mechanizmus szerint egy **G-protein-kapcsolt receptor 9 (CXCR3)** és ligandja, az endothelsejteken expresszálódo chemokin ligand 9 aberráns expressziójáról van szó, melyek együttesen vezetnek a lymphocyták **migrációjának zavarához**.

# Intravascularis lymphoma klinikum (2)

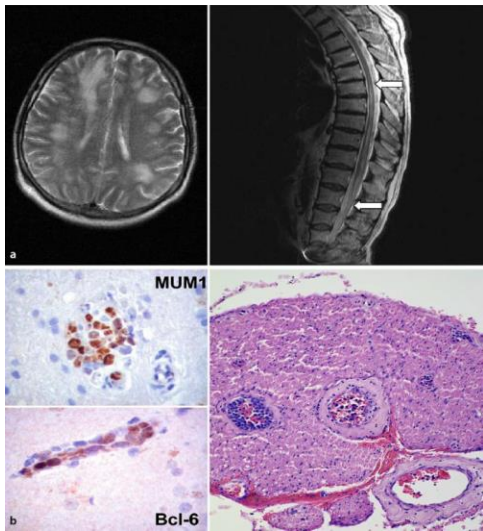
- két forma különíthető el:
- „Ázsiai” forma, mely leginkább a Távol-Keleten, Japánban fordul elő: sokszervi elégtelenség, hepatosplenomegalia, pancytopenia, haemophagocytás szindróma jellemzi. A típusos IVL-től eltérő módon a reticuloendothelialis rendszer és a csontvelő is érintett. Földrajzi eloszlása miatt genetikai és környezeti faktorok jelentőségét valószínűsítik.
- „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%), vizeelési zavar (5%), kardiális diszfunkció (5%), ödéma (5%), dyspnoe (3%)**. Vese, tüdő, endokrin szerv infiltráció szintén leírásra került, gyakorlatilag bármely szervben megjelenhet

# Intravascularis lymphoma- 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.
- Képzőanyag: központi idegrendszeri tünetek esetén a **koponya MRI ritkán negatív**. Aspecifikus fehérállományi T2, FLAIR jelintenzitás fokozódás ábrázolódhat, morfológiailag leginkább kisérvkárosodásra vagy demyelinisatióra utalva. Hasi CT vizsgálattal céltartományban mellékvese megnagyobbodást kell keresni, mint gyakoribb extracerebrális manifesztációt.
- 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: **Céltartományban biopszia szükséges**. KIR tünetek esetén is egy esetleges extracerebrális manifesztáció előnyét élvezhet mintavétel szempontjából. Fontos, hogy **a csontvelő biopszia negatív**.
- Immunhisztokémia: profil analízise alapján három csoportba sorolták a DLBCL-kat: (i) centrum germinativum B sejt típus (**GCB**), mely fiziológias centrum germinativumra jellemző géneket expresszál, (ii) aktivált B sejt típus (**ABC vagy non-GCB**), Intravascularis lymphomában az expresszált antigének alapján 20%-ban GCB, 80%-ban non-GCB típusú lymphoma különíthető el. Megfelelő therápia mellett 75%-os 3 éves túlélés érhető el.

# Intravascularis lymphoma

- Az IVL ritka volta miatt egy orvos egész praxisa alatt csupán pár beteggel találkozhat.
- Mivel a „Nyugati” típusú esetek vezető panaszai neurológiai jellegűek különösen, ideggyógyász szerepe fontos lenne (az esetek több mint 50%-a autopsziával bizonyított).



Szóts M, et all. Intravascular lymphomatosis: diagnostic problems of a rare disease. Orv Hetil 2007; 148: 749–52.

Szots M, et all. Intravascular lymphomatosis of the nervous system. J Neurol 2008; 255: 1590–2.

Köszönöm a figyelmet!