

# A paraneopláziás neurológiai szindrómák laboratóriumi diagnosztikája és immunológiai vonatkozásai

HAYDEN ZSÓFIA, BÖRÖCZ KATALIN, CSIZMADIA ZSUZSANNA, KELLERMAYER ZOLTÁN, BALOGH PÉTER, BERKI TÍMEA

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

## Levelezési cím:

Prof. Dr. Berki Tímea, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12. E-mail: berki.timea@pte.hu, telefon: 06 72/536-288, 36291 mellék

## Közlésre érkezett:

2019. május 31.

## Elfogadva:

2019. július 18.

A paraneopláziás neurológiai szindrómák (PNS) és az autoimmun encefalitiszek (AE) ritka idegrendszeri kórképek, melyek hasonló tünettannal jelentkeznek az érintett betegekben, azonban prognózisuk és kezelésük eltér. Jelenlegi retrospektív statisztikai elemzésünk során 2362 PNS- és 1034 AE-gyanús beteg szérum- és likvormintái laboratóriumi teszt eredményeinek értékelését végeztük el. Az autoantitestek kimutatása céljából PNS esetén line-immunoblot assay-t, AE esetén sejtalapú indirekt immunfluoreszcens assay-t alkalmaztunk. Analízisünk során a PNS-gyanús betegek 8%-ában találtunk autoantitestet a következő megoszlással: anti-Yo > anti-Hu > anti-Ma2 > anti-CV2 > anti-titin > anti-Zic4 > anti-amfifizin > anti-Ri > anti-GAD65 > anti-Sox1 > anti-recoverin, melyek előfordulása idősebb nőkben volt gyakoribb. Az AE-gyanús betegek 5,8%-ában találtunk autoantitestet: anti-NMDAR (fiatal nőkben) > anti-LGI1 (középkorú férfiakban) > anti-GABA<sub>B</sub>R (idősebb férfiakban) > anti-Caspr2 (felőtt férfiakban). Eredményeink az autoantitestek gyakoriságát, nem és életkor szerinti megoszlását tekintve a szakirodalmi adatokkal nagyfokú hasonlóságot mutattak. A PNS és AE diagnózisának felállítását segíti az autoantitestek kimutatása, amely a modern labor diagnosztikai módszerek bevezetésével egyre több beteg számára lehetővé teszi a kezelés korai bevezetését. *Magy Onkol* 63:261-267, 2019

**Kulcsszavak:** paraneopláziás neurológiai szindrómák, autoimmun encefalitisz, autoantitest, laboratóriumi diagnosztika

*Paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) and autoimmune encephalitis (AE) are rare neurological disorders, which have similar symptoms, but vary in outcome and treatment strategy. In our retrospective statistical study we evaluated the autoantibody test results of serum and CSF from 2362 patients with suspected PNS and 1034 patients with suspected AE. For autoantibody testing, immunoblot assay (PNS) and cell-based indirect immunofluorescence assay (AE) were used. Autoantibodies were present in 8% of patients with suspected PNS: anti-Yo > anti-Hu > anti-Ma2 > anti-CV2 > anti-titin > anti-Zic4 > anti-amphiphysin > anti-Ri > anti-GAD65 > anti-Sox1 > anti-recoverin. Mostly elderly women were affected. Autoantibodies were present in 5.8% of patients with suspected AE: anti-NMDAR (young women) > anti-LGI1 (middle-aged men) > anti-GABA<sub>B</sub>R (elderly men) > anti-Caspr2 (adult men). Our results correspond to the data described in the literature. The number of patients with suspected PNS and AE shows an increasing tendency, where the autoantibody testing with modern laboratory diagnostic methods helps in the early introduction of the appropriate therapy.*

*Hayden Z, Böröcz K, Csizmadia Z, Kellermayer Z, Balogh P, Berki T. Paraneoplastic neurologic syndromes: laboratory diagnostics and immunological aspects. *Magy Onkol* 63:261-267, 2019*

**Keywords:** paraneoplastic neurologic syndromes, autoimmune encephalitis, autoantibody, laboratory diagnostics

## BEVEZETÉS

A paraneopláziás neurológiai szindrómák (PNS) ritka kórképek, melyek daganatos betegséghez társulnak. Előfordulási gyakoriságuk a daganatos betegekben 0,5–1%-ra tehető. Kialakulásukért nem a tumor vagy a metasztázis direkt hatása vagy a daganat ellen irányuló terápia felelős, illetve egyéb metabolikus és vaszkuláris tényezők, valamint egy fennálló infekció kóroki szerepe is egyértelműen kizárható. A háttérben egy autoimmun folyamat áll, melynek alapja a molekuláris mimikri. Az intracelluláris antigének (Ma2, Yo, CV2, Hu, amfifizin, Ri, Tr, GAD65, Zic4, titin, SOX1, recoverin), melyek ellen az autoantitestek képződnek, fiziológiás körülmények között a neuronális szövetekben is megjelennek. Így a tumor ellen generált celluláris és humorális immunválasz a strukturálisan azonos, neuronális antigénnel is kereszt-reagál, mely neurológiai tünetek kialakulásához vezet. Az immunválasz során a CD8<sup>+</sup> T-sejtek a tumor által expresszált antigénekhez kapcsolódva a tumorsejt líziséhez vezetnek. A felszabaduló antigéneket az antigénprezentáló sejtek a regionális nyirokcsomókba szállítják, ahol bemutatják azokat a CD4<sup>+</sup> T-sejteknek. Az antigénnel való találkozás hatására aktiválódott CD4<sup>+</sup> T-sejtek egyrészt kereszt-reagálnak a központi idegrendszerben is megjelenő neuronális antigénnel és gyulladáshoz vezetnek, másrészt aktiválják a B-sejteket, melyek a tumorantigének ellen antitesteket termelnek. Ezen ellenanyagok komplementaktiváció vagy kompetitív gátlás által a neuronális struktúrákat is károsítják. Ezzel egyidejűleg a CD8<sup>+</sup> T-sejtek irreverzibilis neuronpusztulást idéznek elő. A képződött ellenanyagok patológiás szerepe nem teljesen bizonyított, főleg a CD8<sup>+</sup> T-sejtek játszanak szerepet a betegség kialakulásában (1). A klasszikus paraneopláziás neurológiai szindrómákkal szemben, melyekben a termelt antitestek intracelluláris antigének ellen irányulnak, autoimmun encefalitisz (AE) esetén az ellenanyagok sejtfelszíni és szinaptikus proteinek ellen képződnek.

A képződött antitestek felosztása terápiás jelentőséggel bír, hiszen AE esetén a klasszikus paraneopláziás neurológiai szindrómákkal szemben az immunterápia hatékonynak bizonyul az esetek döntő többségében, illetve az érintettek prognózisa is kedvezőbb (2). A szindróma időbeni felismerése fontos, az immunterápia megkezdéséhez is elengedhetetlen, melynek hiánya súlyos maradványtünetekhez vezethet az érintett betegekben. Az autoantitestek mérése nemcsak diagnosztikus jelentőségű, hanem alkalmas a betegség lefolyásának, illetve a terápia hatékonyságának nyomon követésére is. PNS esetén az autoantitestek biomarkerként egy okkult tumort jelezhetnek, ezért kimutatásuk rendkívül fontos, hiszen a neurológiai tünetek az esetek kétharmadában megelőzik a daganat diagnózisát. A PNS diagnózisa három fő pilléren nyugszik: 1. a neurológiai kórkép felismerése, 2. a szindrómára jellegzetes ellenanyag vizsgálata, 3. tumor-kutatás, negativitás esetén akár négy évig ismételve (3, 4). A neurológiai tünetek a centrális és perifériás idegrendszer bármely részét érinthetik, beleértve a retinát és a vázizmokat.

Az egyes ellenanyagokhoz társuló szindrómát, illetve a leggyakrabban asszociálódó tumortípusokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

Laboratóriumunkban a 2010 és 2018 közötti időszakban 2362 PNS- és 1034 AE-gyanús beteg szérum- és likvorvizsgálati eredményeinek értékelését végeztük el egy retrospektív statisztikai analízis keretében. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük (RIKEB 6966/2017).

### Onkoneurális antitestek mérése line-immunoblottal

Az intracelluláris antigének ellen képződő ún. onkoneurális ellenanyagok vizsgálatát line-immunoblot assay-vel végezzük. Laboratóriumunkban kétfajta kitet alkalmazunk: 2010-ben a klasszikus paraneopláziás neurológiai szindrómára jellemző 6-féle különböző tisztított rekombináns fehérjeantigént (Hu, Yo, Ri, CV2, Ma2, amfifizin) tartalmazó tesztet vezettük be, majd 2016-ban egy 12 antigént tartalmazó line-blot is alkalmazásra került laboratóriumunkban, mely az addigi 6 autoantitesten kívül további 6 jellegzetes autoantitest (Tr, GAD65, Zic4, titin, SOX1, recoverin) kimutatását tette lehetővé. A teszt segítségével egy mintában egyidejűleg 6, illetve 12 fajta különböző autoantitest detektálására van lehetőség. A vizsgálat kivitelezése a gyártó által mellékelt protokoll alapján történik, szérummintából. A blot csíkokat 1,5 ml mennyiségű hígított szérummintával (1:101 hígítás) inkubáljuk 30 percig szobahőmérsékleten körkörös rázással. Ezt követően 3 mosási lépést végzünk, majd 1,5 ml hígított anti-humán IgG-HRP0 másodlagos ellenanyaggal inkubáljuk a blot csíkokat 30 percig szobahőmérsékleten. 3 mosási lépés után 1,5 ml szubsztrátoldat hozzáadása történik 10 percig, majd egy desztillált vizes mosás után a tesztcsíkokat az értékeléshez használt lapra rögzítjük és hagyjuk megszáradni, majd a kapott eredményt EUROLineScan program segítségével értékeljük. A vizsgálat során pozitív és negatív kontrollt használunk. Az értékeléshez használt skennelő 2017-ben került bevezetésre, és a színreakció jelenléte, illetve erőssége alapján képes elkülöníteni a pozitív és negatív vizsgálati eredményeket a kontrollok segítségével. Az eredmények beolvasása során a program minden színreakcióhoz rendel egy számértéket a detektált reakció erőssége alapján egy 0-tól 50-ig terjedő skálán. A kapott számértékeket a kitben mellékelt értéktartományok alapján 4 csoportba soroljuk a leletkiadás során: 0–5 érték negatív, 6–10 érték kétes, 11–25 gyengén pozitív (+), 26–50 érték pozitív (++) és >50 érték erősen pozitív (+++) eredmény. Jelen munkánkban a 10 alatti értékeket negatívnak, a 10 fölötti értékeket pozitívnak értékeltük.

### AE-re jellemző autoantitestek mérése sejtalapú BIOCHIP-pel

A sejtfelszíni, illetve szinaptikus proteinek ellen képződő ellenanyagok detektálását sejtalapú indirekt immunfluoreszcens BIOCHIP assay-vel végezzük. A BIOCHIP-en a 6-féle

1. TÁBLÁZAT. A paraneopláziás neurológiai szindrómák jellemzői

Antigén	Szindróma	Kapcsolódó daganat
<b>Intracelluláris antigének</b>		
Hu	enkefalomielitisz (kortikális, limbikus, agytörzsi enkefalitisz), cerebelláris degeneráció, mielitisz, szenzoros neuropátia, autonóm diszfunkció	SCLC, egyéb
Yo	cerebelláris degeneráció	petefészek, emlő
Ri	cerebelláris degeneráció, agytörzsi enkefalitisz, opsoklónusz-mioklónusz	emlő, petefészek, SCLC
Tr	cerebelláris degeneráció	Hodgkin-limfóma
CV2/CRMP5	enkefalomielitisz, cerebelláris degeneráció, chorea, perifériás neuropátia, uveitisz	SCLC, timóma, egyéb
Ma2	limbikus, agytörzsi, hipotalamikus enkefalitisz, ritkán: cerebelláris degeneráció	heretumor (40 év alatti férfiak), egyéb szolid tumorok
Amfifizin	stiff-person-szindróma, enkefalomielitisz, limbikus enkefalitisz, mielopátia	SCLC, emlő
Recoverin	retinopátia	SCLC
Zic4	cerebelláris degeneráció	SCLC
Titin	myasthenia gravis	timóma
Sox1	Lambert-Eaton miaszténiás szindróma, neuropátia	SCLC
GAD65	limbikus enkefalitisz, stiff-person-szindróma, cerebelláris ataxia, opsoklónusz-mioklónusz	SCLC, neuroendokrin, timóma, emlő, non-Hodgkin-limfóma
<b>Sejtmembránantigének</b>		
NMDAR	enkefalitisz	petefészek/here teratóma
GABA <sub>B</sub> R	limbikus enkefalitisz	SCLC
AMPA1,2	limbikus enkefalitisz, epilepsziás rohamok, ritkán: pszichiátriai tünetek	SCLC, timóma, emlő
Caspr2	neuromiotónia, Morvan-szindróma, limbikus enkefalitisz, inszomnia, neuropátiás fájdalom	timóma
<b>Extracelluláris antigének</b>		
LGI1	limbikus enkefalitisz, faciobrahialis disztóniás rohamok	timóma

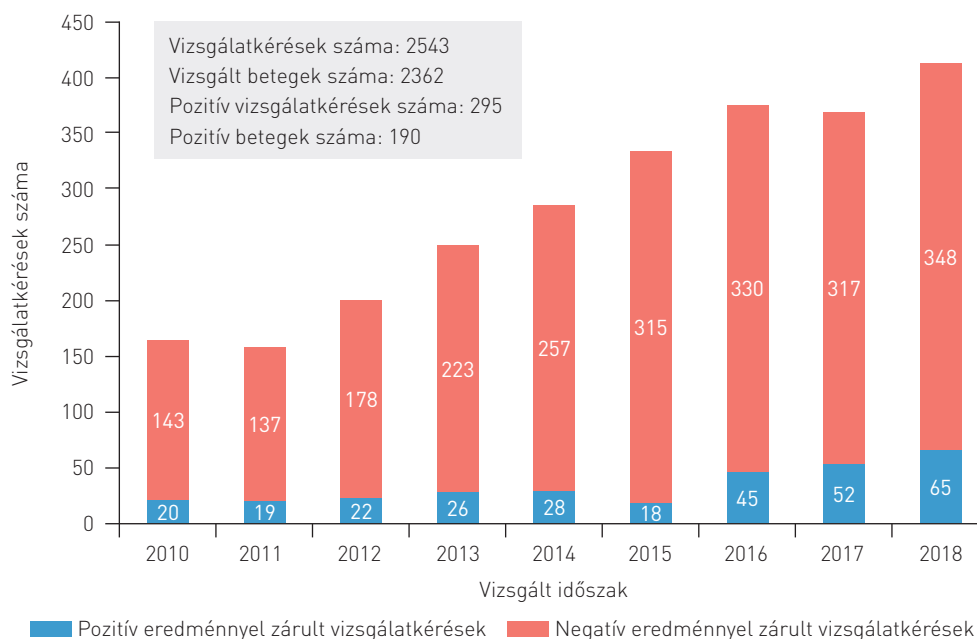
A táblázat a paraneopláziás neurológiai szindrómákban leggyakrabban előforduló autoantitesteket tartalmazza. Az egyes ellenanyagokhoz jellemzőes neurológiai tünetek és meghatározott típusú tumorok társulnak. SCLC: small cell lung cancer (kissejtes tüdőrák)

receptorfehérje (NMDAR, LGI1, Caspr2, GABA<sub>B</sub>R, AMPAR1, AMPAR2) génjeivel transzfektált, illetve azokat expresszáló HEK293 sejtek találhatóak. A BIOCHIP egy mozaikja 6 különböző neuronális antigént expresszáló sejtvonalat tartalmaz és rajta egyidejűleg 6 különböző autoantitest kimutatása lehetséges. Az assay kivitelezése a gyártó által mellékelt protokoll alapján történik. A 30 µl mennyiségű minta (szérum esetén 1:10 hígításban, likvor esetén hígítatlanul) felvitelét követően 30 perces inkubáció történik szobahőmérsékleten. Ezt követően 2 mosási lépést végzünk PBS-Tween 20 pufferrel 5 perccig, melyet 25 µl anti-humán IgG-FITC másodlagos ellenanyaggal történő inkubálás követ 30 perccig szobahőmérsékleten. Majd 2 mosási lépést követően a lemezt glicerinnel fedjük le és a kapott eredményt fluoreszcens mikroszkóp (Olympus Bx61) alatt értékeljük Zeiss Axiocam 305 kamera

segítségével. A BIOCHIP assay-k értékelése minden esetben legalább két független laboratóriumi szakember által történik. A vizsgálat során pozitív és negatív kontrollt használunk, és a mikroszkóp alatt detektált reakció erőssége alapján a kapott eredményt az erősen pozitív, pozitív, gyengén pozitív, kétes vagy negatív csoportba soroljuk.

### EREDMÉNYEK

Az onkoneurális ellenanyagok kimutatására alkalmas teszt bevezetése óta (2010) a vizsgálatkérések száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat. A 2010 és 2018 közötti vizsgált időszakban laboratóriumunkba összesen 2543 PNS irányú vizsgálatkérés érkezett 2362 beteghez tartozóan. Vizsgálatunk során 190 beteghez tartozó 235 szérummintát találtunk pozitívnak, tehát a PNS-gyanús betegek 8%-ában



**1. ÁBRA.** A paraneopláziás neurológiai szindróma irányú vizsgálatkérések alakulása a 2010–2018 közötti időszakban. Az oszlopdiaagramok a pozitív és negatív eredménnyel zárult vizsgálatokat ábrázolják éves felosztásban. Emellett feltüntettük az összes és a pozitív eredménnyel zárult vizsgálatkérések és a vizsgált betegek számát is a teljes vizsgált időszakban

detektáltunk autoantitest-pozitivitást. A vizsgált időszakban változó gyakorisággal találtunk pozitivitást: 12,3% [2010], 12,2% [2011], 11% [2012], 10,4% [2013], 9,8% [2014], 5,4% [2015], 12% [2016], 14,1% [2017], 15,7% [2018]. A pozitív vizsgálatok aránya 2018-ban volt a legmagasabb (15,7%), míg 2015-ben volt a legalacsonyabb (5,4%) [1. ábra]. 2016-tól a vizsgálatkérések, valamint a pozitív esetek száma egyaránt emelkedést mutat a korábbi évekhez képest. A magasabb pozitív háttérben áll, hogy a 6-os line-blot mellett 2016-ban került bevezetésre laboratóriumunkban a 12 antigén egyidejű vizsgálatára alkalmas line-blot, mellyel az onkoneurális ellenanyagok szélesebb körének tesztelése vált lehetővé. A 190 pozitív betegben az alábbi gyakorisági sorrendben mértünk autoantitestet: anti-Yo (25%), anti-Hu (20%), anti-Ma2 (19%), anti-CV2 (12%), anti-titin (10%), anti-Zic4 (9%), anti-amfifizin (7%), anti-Ri (3%), anti-GAD65 (3%), anti-Sox1 (3%) és anti-recoverin (1%). Vizsgálatunk során nem találtunk pozitivitást az anti-Tr autoantitestre [2. táblázat]. Húsz beteg esetén két különböző autoantitestre találtunk pozitivitást egyidejűleg. Vizsgálatunk során 141 beteghez tartozó 151 vizsgálatkérés kétes eredménnyel zárult.

Statisztikai analízisünk során vizsgáltuk a PNS-specifikus ellenanyagok nem és életkor szerinti megoszlását. A 190 PNS-specifikus ellenanyagra pozitív beteg medián életkora 62 év (16–88 év), a pozitív betegek közül 120 nő és 70 férfi.

A PNS-betegek nem és életkor szerinti megoszlására és a különböző autoantitestek incidenciájára vonatkozó adatokat a 2. táblázat foglalja össze.

A sejt felszíni/szinaptikus proteinek ellen képződő ellenanyagok kimutatására alkalmas teszt bevezetése óta [2012] az autoimmun encefalitisz irányú vizsgálatkérések száma szintén folyamatosan emelkedő tendenciát mutat. A 2012 és 2018 közötti vizsgált időszakban laboratóriumunkba összesen 1247 AE irányú vizsgálatkérés érkezett 1034 beteghez tartozóan. Vizsgálatunk során 60 beteghez tartozó 98 szérum- és/vagy likvormintát találtunk pozitívnak, tehát az AE-gyanús betegek 5,8%-ában detektáltunk autoantitest-pozitivitást. A vizsgált időszakban változó gyakorisággal láttunk pozitivitást, a legtöbb pozitív eredményű vizsgálatkérés a teszt bevezetését követő 4 éven belül érkezett laboratóriumunkba [22,4% (2012), 18,7% (2013), 6,1% (2014), 13,4% (2015)]. Bár az elmúlt 3 évben az AE irányú vizsgálatkérések száma emelkedő tendenciát mutat, a pozitív aránya alacsonyabb volt a korábbi évekhez képest [4,3% (2016), 3% (2017), 4,4% (2018)]. A legtöbb pozitív eredményű vizsgálatkérés 2012-ben érkezett laboratóriumunkba [22,4%], míg 2017-ben volt a legalacsonyabb a pozitív teszteredmények aránya [2. ábra]. A 60 pozitív betegben az alábbi gyakorisági sorrendben fordultak elő autoantitestek: anti-NMDAR (70%), anti-LG11 (15%), anti-GABA<sub>B</sub>R (12%) és anti-Caspr2

**2. TÁBLÁZAT.** A laboratóriumunkban 2010–2018 között talált, onkoneurális autoantitestre pozitív betegek jellemzői

Autoantitest	Pozitív betegek száma	Férfi:nő	Életkor (év) medián (tartomány)	Incidencia/100 000 lakos
<b>A 2010–2018-as időszakban vizsgált klasszikus onkoneurális antigének (2362 beteg)</b>				
Yo	47	0,5:1	63 (16–86)	0,47
Hu	38	0,7:1	64 (21–84)	0,38
Ma2	36	0,5:1	63 (19–88)	0,36
CV2	23	0,8:1	62 (23–73)	0,23
Amfifizin	14	1:1	62 (35–74)	0,14
Ri	5	1:0,7	60 (49–60)	0,05
<b>A 2016–2018-as időszakban vizsgált újabb antigének (358 beteg)</b>				
Titin	18	0,6:1	66 (38–83)	0,18
Zic4	17	0,5:1	62 (32–79)	0,17
GAD65	5	0,7:1	61 (31–77)	0,05
Sox1	5	0,7:1	53 (46–61)	0,05
Recoverin	2	1:1	62 (58–66)	0,02
Tr	0	–	–	–

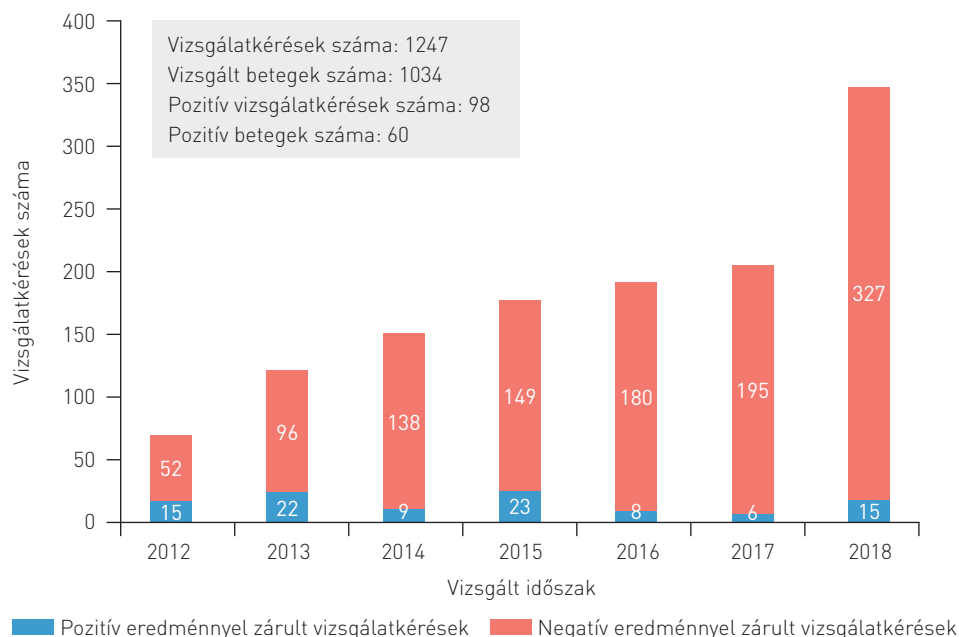
A táblázatban az egyes autoantitestekre pozitív betegek száma, nem és életkor szerinti megoszlása és az adott időszakra vonatkozó incidenciája olvasható. Húsz beteg esetén egyidejűleg két fajta autoantitestre találtunk pozitívítást

(7%). Vizsgálatunk során nem találtunk pozitívítást az anti-AMPA1 és anti-AMPA2 autoantitestekre (3. táblázat). Két beteg egyidejűleg két különböző autoantitestre is pozitívnak bizonyult: az egyik betegen LGI1 és Caspr2 elleni autoantitesteket, míg a másik beteg esetén anti-GABA<sub>B</sub>R és anti-Caspr2 ellenanyagokat detektáltunk. Vizsgálatunk során 12 beteg szérummintájának vizsgálata kétes eredménnyel zárult (11 NMDAR és 1 GABA<sub>B</sub>R). E betegcsoportból 5 betegnél a szérumminta vizsgálata mellett likvormintából is elvégeztük az autoantitest-mérést, mely minden esetben negatív eredménnyel zárult. A kétes eredményű betegek közül 3 esetben újabb szérummintát küldtek laboratóriumunkba, azonban az ismételt vizsgálat során mindegyik minta kapcsán negativitást találtunk.

A 60 pozitív beteg közül 34 esetben vagy csak szérum- (28 eset), vagy csak likvormintákból (6 esetben) történt vizsgálat, míg 26 beteg esetén (17 anti-NMDAR-, 3 anti-LGI1-, 4 anti-GABA<sub>B</sub>R-, 1 anti-Caspr2-, 1 anti-LGI1- és anti-Caspr2-pozitív beteg) mindkét minta egyidejű vizsgálata történt. A 17 anti-NMDAR-pozitív beteg vizsgálata során 3 esetben kizárólag a szérumban, 6 esetben kizárólag a likvorban, míg 8 esetben mindkét mintatípusban mértük az autoantitestek jelenlétét. 3 beteg esetében a likvorban erősebb pozitívítást találtunk a szérumhoz képest. A 3 anti-LGI1-pozitív beteg kapcsán kizárólag a szérum vizsgálata zárult pozitív

eredménnyel. A 4 anti-GABA<sub>B</sub>R autoantitestre pozitív beteg vizsgálata során mindkét mintatípusban kimutattuk az autoantitestet, egy alkalommal erősebb reakciót mutatott a szérum vizsgálata a likvorhoz képest. Az anti-Caspr2 ellenanyagra pozitív beteg esetén kizárólag a szérumban találtunk pozitívítást, míg az anti-LGI1 és anti-Caspr2 kettős pozitív egyén esetén mindkét mintatípusban azonos erősségű pozitívítást láttunk.

Statisztikai analízisünk során vizsgáltuk az AE-specifikus ellenanyagok nem és életkor szerinti megoszlását. Az anti-NMDAR autoantitestek főleg fiatal nőkre jellemzőek: a 42 anti-NMDAR-pozitív betegből 28 nő volt, medián életkoruk 25 év. Az anti-LGI1 ellenanyagok leggyakrabban középkorú férfiakban fordultak elő: a 9 anti-LGI1-pozitív betegből 6 férfi volt, medián életkoruk 51 év. Az anti-GABA<sub>B</sub>R antitesteket elsősorban idősebb férfiakban mértük: a 7 anti-GABA<sub>B</sub>R-pozitív betegből 4 férfi volt, medián életkoruk 58 év. Az anti-Caspr2 ellenanyagok jellemzően felnőtt férfiakban voltak kimutathatók: a 4 anti-Caspr2-pozitív betegből 3 férfi volt, medián életkoruk 52 év. Két betegben egyidejűleg két különböző autoantitestet mértünk: egyikük egy 3 éves fiú volt, akinél anti-LGI1 és anti-Caspr2 ellenanyagokat mutattunk ki, míg a másik beteg egy 60 éves férfi, akinél anti-GABA<sub>B</sub>R- és anti-Caspr2-pozitívítást detektáltunk (3. táblázat).



**2. ÁBRA.** Az autoimmun encefalitisz irányú vizsgálatkérések alakulása a 2012–2018 közötti időszakban. Az oszlopdiagramok a pozitív és negatív eredménnyel zárult vizsgálatokat ábrázolják éves megoszlásban. A teljes időszakra vonatkozó vizsgálati számok mellett a vizsgált betegekre vonatkozó eredményeinket is feltüntettük

## MEGBESZÉLÉS

A klasszikus paraneopláziás neurológiai szindrómák mellett az utóbbi évtizedben különültek el önálló szindrómaként az autoimmun encefalitiszek, melyek kialakulásáért nem az intracelluláris, hanem a sejtfelszíni/szinaptikus fehérjék ellen képződő ellenanyagok felelősek. Az új autoantitestek felfedezése, melyek változatos idegrendszeri kórképekkel tár-

sulnak, diagnosztikus és terápiás szemléletváltáshoz vezetett számos, korábban idiopátiásnak vélt neurológiai szindróma kapcsán. Jelenlegi munkánkban a klasszikus paraneopláziás neurológiai szindrómákhoz, illetve az autoimmun encefalitiszekhez társuló autoantitestek magyar lakosságra vonatkozó jellegzetességeit vizsgáltuk. Magyarországon az első és eddigi legnagyobb betegszámú retrospektív statisztikai analízis

**3. TÁBLÁZAT.** Autoimmun encefalitiszre jellemző autoantitestre pozitív betegek (n=60) megoszlása és jellemzői a 2012–2018-as időszakban

Autoantitest	Betegek száma	Férfi:nő	Életkor (év) medián (tartomány)	Incidencia/100 000 lakos
NMDAR	42	0,5:1	25 (1–75)	0,42
LG11	9	1:0,5	51 (3–67)	0,09
GABA <sub>B</sub> R	7	1:0,8	58 (16–81)	0,07
Caspr2	4	1:0,3	52 (3–72)	0,04
AMPA1	0	–	–	–
AMPA2	0	–	–	–

Az egyes autoantitestekre pozitív betegek száma, nem és életkor szerinti megoszlása, valamint a betegség adott időszakban való incidenciája látható. Két beteg esetén egyidejűleg két különböző autoantitestet találtunk: az egyik betegnél LG11 és Caspr2, míg a másikonál GABA<sub>B</sub>R és Caspr2 elleni antitestek bizonyultak pozitívnak



keretében 2362 PNS- és 1034 AE-gyanús beteg laboratóriumi teszteredményeinek értékelését végeztük el. A két kórkép kimutatására irányuló vizsgálatkérések száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat. PNS esetén a pozitív eredményű vizsgálatkérések aránya a legmagasabb 2018-ban volt, míg AE esetén 2012-ben volt a legmagasabb a pozitív aránya, az utóbbi években alacsonyabb pozitívítást találtunk. A két betegség közötti különbség a pozitívítások megoszlását illetően abból adódhat, hogy laboratóriumunkban AE esetén jelenleg a 6 leggyakoribb autoantitest vizsgálatát végezzük, azonban előfordulhat, hogy az általunk negatívnak talált betegek csoportjában esetleg egy újonnan felfedezett ellenanyag (DPPX, IgLON5, GlyR, mGluR1, mGluR5, neuroexin 3 alfa, neurofascin 155, contactin 1) áll a háttérben, mely magyarázhatja az általunk kapott eredményeket. A jövőben ezen újabb autoantitestek kimutatására szolgáló DPPX, IgLON5, GlyR receptorfehérjék génjeivel transzfektált sejt assay-k bevezetését is tervezzük.

Az általunk kapott eredmények a PNS-specifikus ellenanyagok előfordulási gyakoriságát, valamint nem és életkor szerinti megoszlását illetően szintén egybehangzónak bizonyultak a korábbi adatokkal [5]. A PNS-betegek esetén a nemek közötti megoszlás tekintetében a nők magasabb arányban voltak érintettek a férfiakhoz képest, és a betegség főleg az idősebb korosztályban jelentkezett. Az általunk vizsgált betegek medián életkora 62 év volt; 120 nő és 70 férfi.

Az általunk kapott adatok az AE-specifikus autoantitestek előfordulási gyakoriságát, valamint nem és életkor szerinti megoszlását illetően a szakirodalommal egybehangzónak bizonyultak. Az anti-NMDAR enkefalitisz bizonyult a leggyakoribbnak, mely elsősorban fiatal nőket érintett. Ezt kö-

vette a gyakorisági sorrendben az anti-LGI1 enkefalitisz, mely középkorú férfiakban jelentkezett, majd az anti-GABA<sub>B</sub>R enkefalitisz idősebb férfiakban és végül az anti-Caspr2 enkefalitisz felnőtt férfiakban [6].

Fontos hangsúlyozni, hogy a két kórkép esetén a megfelelő és korai diagnózis felállításához eltérő labor diagnosztikai módszerek alkalmazása szükséges. PNS esetén rekombináns antigéneket tartalmazó line-immunoblot assay-t, míg AE esetén az antigéneket magasan expresszáló HEK293 sejteket tartalmazó sejt-alapú indirekt immunfluoreszcens BIOCHIP assay-t alkalmazunk. PNS esetén kizárólag a szérum tesztelése is elegendő az autoantitestek kimutatására, azonban AE esetén a szérum- és likvorminták egyidejű vizsgálata javasolt. A jellegzetes autoantitestek detektálása nagymértékben elősegíti ezen idegrendszeri szindrómák diagnózisát, valamint a terápiás megközelítést egyaránt. PNS esetén az okkult tumor időbeni felismerése és kezelése az elsődleges, az alkalmazott immunterápia ritkán vezet javuláshoz. Ezzel szemben AE esetén az időben megkezdett immunterápia az esetek döntő többségében hatásosnak bizonyul és enyhítheti a betegség lefolyását, elősegítheti a betegek felépülését, valamint csökkentheti egy esetleges későbbi visszaesés kockázatát. A PNS- és AE-gyanús betegek száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat – melyet saját eredményeink is alátámasztottak –, emellett egyre bővül az újonnan felfedezett autoantitestek száma, melyek felelősek a kórképek kialakulásáért. Ezek mind a megbízható labor diagnosztikai módszerek kifejlesztését, illetve bevezetését hangsúlyozzák, melyek lehetővé teszik a pontos és korai diagnózis felállítását [7]. A kórképek időbeni felismerése rendkívül fontos, hiszen megfelelő kezelés hiányában akár fatális kimenetelűek is lehetnek.

## IRODALOM

1. Csépany T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia, 2. kiadás. Medical Tribune Scientific Hungary 2014, pp. 275–306
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 378:840–851, 2018
3. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 36:675–685, 2018

4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15:391–404, 2016
5. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138–1148, 2001
6. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Front Neurol* 9:841, 2018
7. Naides SJ. The role of the laboratory in the expanding field of neuroimmunology: Autoantibodies to neural targets. *J Immunol Methods* 463:1–20, 2018