

Az autoimmun encephalitisek laboratóriumi vizsgálati lehetőségei

Böröcz Katalin¹ ■ Hayden Zsófia dr.¹ ■ Mészáros Viktória¹
Csizmadia Zsuzsanna¹ ■ Farkas Kornélia dr.² ■ Kellermayer Zoltán dr.¹
Balogh Péter dr.¹ ■ Nagy Ferenc dr.³ ■ Berki Tímea dr.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Klinikai Központ,
Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, ²Orvosi Statisztikai és Informatikai Tanszék, Pécs
³Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház, Kaposvár

Bevezetés: Az elmúlt 10 évben a nem klasszifikálható neurológiai vagy pszichiátriai tünetegyüttes képében megjelenő encephalitisek esetén egyre gyakrabban igazolódik be, hogy a háttérben a központi idegrendszer valamely fehérjéje ellen induló autoimmun folyamat áll. A paraneoplasziás limbicus encephalitisek esetében intracelluláris antigének (anti-Hu/ANNA1, anti-Ri/ANNA2, anti-CV2/CRMP5 és anti-Ma2/Ta) ellen indul immunreakció, mely mögött tüdő-, ovarium- vagy heredaganat áll, és jellemző a rossz prognózis. Ezzel szemben az utóbbi években felfedezett, színes klinikai képpel megjelenő autoimmun encephalitisek mögött gyakran bizonyítható a neuronális sejtfelszíni receptor (NMDAR, GABA_BR, AMPAR) vagy szinaptikus fehérje (LGII, CASPR2) ellen képződő autoantitestek jelenléte, ami immunosuppressziós kezelésre jól reagál.

Célkitűzés: Célunk felhívni a figyelmet a neurológiai, pszichiátriai és intenzív terápiás ellátást igénylő autoimmun encephalitises esetek emelkedő számára, valamint az autoantitestek kimutatásának jelentőségére.

Módszer: Laboratóriumunkba az elmúlt 6 évben 836 autoimmun encephalitis irányú, 717 beteghez tartozó vizsgálatkérés érkezett. A betegek szérum- és liquormintáit 6 különböző receptorfehérjével transzfektált sejtvonalból álló BIOCHIP-en vizsgáltuk indirekt immunfluoreszcens technikával.

Eredmények: A vizsgált betegek 7,5%-ában tudtunk valamelyik receptorfehérje ellen IgG autoantitestet kimutatni. Gyakorisági sorrendben NMDAR > LGII > GABA_BR > CASPR2 ellen találtunk pozitív eseteket.

Következtetés: Az autoantitest kimutatása segít a betegség korai stádiumban való felismerésében és a diagnózis felállításában. Mindez fontos, mert az időben felismert betegek eredményesen kezelhetők plazmaferézissel vagy immunosuppresszív szerekkel, melyek hatékonyságát ismételt autoantitestmeghatározással lehet követni. Ezért a laboratóriumnak nagy szerepe lehet a gyorsan progrediáló kóros idegrendszeri folyamatok megállításában.

Orv Hetil. 2018; 159(3): 107–112.

Kulcsszavak: autoimmun encephalitis, autoantitest, neuronális receptor, BIOCHIP

Autoimmune encephalitis: possibilities in the laboratory investigation

Introduction: The role of autoimmune responses against central nervous system (CNS) antigens in encephalitis presenting with non-classified neurologic or psychiatric symptoms has been appreciated in the past decade. Paraneoplastic limbic encephalitis has a poor prognosis and is most commonly associated with lung, ovarium, and testicular neoplasms, leading to immune reactions against intracellular antigens (anti-Hu/ANNA1, anti-Ri/ANNA2, anti-CV2/CRMP5 and anti-Ma2/Ta). In contrast, the recently described autoimmune encephalitis subtypes present with a broad spectrum of symptoms, respond to autoimmune therapies well and usually associate with autoantibodies against neuronal cell surface receptors (NMDAR, GABA_BR, AMPAR) or synaptic proteins (LGII, CASPR2).

Aim: Our aim is to bring to awareness the increasing number of autoimmune encephalitis patients requiring neurologic, psychiatric and intensive care and to emphasize the significance of detecting various autoantibodies in diagnosing patients.

Method: In the past 6 years, our laboratory received 836 autoimmune encephalitis diagnostic test requests from a total of 717 patients. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples were analysed with indirect immunofluorescence using a BIOCHIP consisting of cell lines transfected with 6 different receptor proteins.

Results: IgG autoantibodies against receptor proteins were present in 7.5% of patients. The frequency of positive samples was the following: NMDAR > LGII > GABA_BR > CASPR2.

Conclusion: Detecting autoantibodies facilitates the diagnosis of autoimmune encephalitis in an early stage. Patients diagnosed early can be effectively treated with plasmapheresis and immunosuppressive drugs. The efficiency of therapies can be monitored by autoantibody detection. Therefore, the diagnostic immune laboratory plays an important role in proper diagnosis and in the prevention of rapidly progressing symptoms.

Keywords: autoimmune encephalitis, autoantibody, neuronal receptor, BIOCHIP

Böröcz K, Hayden Zs, Mészáros V, Csizmadia Zs, Farkas K, Kellermayer Z, Balogh P, Nagy F, Berki T. [Autoimmune encephalitis: possibilities in the laboratory investigation.] *Orv Hetil.* 2018; 159(3): 107–112.

(Beérkezett: 2017. szeptember 27.; elfogadva: 2017. október 18.)

Rövidítések

AMPA1/2 = (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor 1/2) α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionsav-receptor-1/2; CASPR2 = (contactin-associated protein 2) kontaktinasszociált fehérje-2; CV2/CRMP5 = (collapsin response mediator protein 5) kollapszin-rezponzív mediátorfehérje-5; FITC = (fluorescein isothiocyanate) fluoreszcein-izotiocianát; GABA_BR = (gamma-aminobutyric acid receptor) gamma-aminovajsav-receptor; HEK293 = (human embryonic kidney cells) humán embrionális vesesejt; Hu/ANNA1 = (anti-neuronal nuclear antibody type I) 1-es típusú antineuronális nukleáris antigén; IIF = (indirect immunofluorescence) indirekt immunfluoreszcencia; LGI1 = (leucine-rich, glioma-inactivated protein 1) leucinban gazdag gliomainaktívált fehérje-1; Ma2/Ta = (protein of the PNMA2 gene, paraneoplastic Ma Antigen 2/MM2) PNMA2-génhez kapcsolódó fehérje, MM2 onconeuralis antigén; NMDAR = (N-methyl-D-aspartate receptor) N-metil-D-aszpartát-receptor; Ri/ANNA2 = (antineuronal nuclear autoantibody type 2) 2-es típusú antineuronális nukleáris antigén; SCLC = (small-cell lung cancer) kissejtes tüdőrák; VGKC = (voltage-gated potassium channel) feszültségfüggő káliumcsatorna

A klasszikus autoimmun mechanizmussal zajló perifériás ioncsatorna-betegségek mellett az utóbbi évtizedben leírtak központi idegrendszeri immunmediált ioncsatorna-betegségeket is. Ezeknek a kórképeknek a jelentőségét bizonyítja, hogy számuk egyre nőtt az elmúlt időszakban, ami elsősorban a megjelenő laboratóriumi diagnosztikai lehetőségek növekedésének köszönhető. Egyre gyakrabban igazolják laboratóriumi vizsgálatokkal, hogy a bizonytalan idegrendszeri tünetegyüttes mögött autoantitest mediálta immunreakció áll [1]. Az autoantitest megjelenése összefüggésbe hozható egy múltbéli infekcióval, vagy egy tumor által elindított onconeuralis ellenanyaggal asszociált paraneoplasziás folyamat, esetleg az immunrendszer egyensúlyának megbomlása áll a háttérben. Az autoantitestek hiánya nem zárja ki a patológias folyamat autoimmun jellegét [1], mivel jelenleg nem rendelkezünk minden neuronális receptor vagy ahhoz asszociált szinaptikus fehérjék ellen képződő autoantitest kimutatására alkalmas vizsgálati módszerrel.

Cikkünk célja felhívni a figyelmet az autoimmun encephalitiszes esetek emelkedő számára, valamint a szak-

szerűen elvégzett labordiagnosztikai vizsgálatok jelentőségére [2], hiszen a betegség korai stádiumban való felismerése hozzájárulhat a gyorsan progrediáló degeneratív idegrendszeri folyamatok diagnózisához, ezen keresztül a beteg életének megmentéséhez, ami az érintettek átlagéletkorát tekintve (jelentős a fiatalok [3], illetve középkorúak érintettsége) kiemelt jelentőségű. A jól karakterizált eredetű autoimmun encephalitiszeseket – etiológiájukat és patomechanizmusukat illetően – eddigi ismereteink alapján alapvetően két csoportba sorolhatjuk:

I. Paraneoplasziás jellegű, onconeuralis ellenanyaggal társult limbicus encephalitiszes; elsősorban az anti-Hu, anti-Ri (ANNA-2) és az anti-Ta/Ma2, ritkábban az anti-CV2/CRMP5 antitest a tünetképző. A folyamat hátterét tumorok által expresszált ectopiás neuronális antigének adják, melyek bemutatásra kerülnek a gyulladásos infiltrátumban lévő lymphocytáknak, ami keresztreakcióhoz vezet ezen neuronális antigénekkal szemben. Mindennek eredményeként autoimmun reakció alakulhat ki az idegrendszerrel szemben, illetve ez a folyamat tovább progrediálhat a kiváltó tényezőként jelen lévő daganattól függetlenül [4]. A betegség prognózisa rossz, továbbá ezek az ellenanyagok egyéb „plusztüneteket” is okoznak a limbicus encephalitisre jellemző tünetek mellett [5].

II. Ezzel szemben a klasszikus autoimmun eredetű, ellenanyag-mediált limbicus encephalitiszes prognózisa jóval ígéretesebb. A korábbi feltételezésekkel ellentétben ezek eredete nem egy fennálló infekció, hanem egy korábbi fertőzés, ritkábban okkult tumor következtében kialakult (molekuláris mimikri miatt létrejött) autoimmun válasz [1]. A komplex patomechanizmus ellenére ezeknek a betegeknek jók a kilátásaik, immunuszuppresszióra, illetve plazmaferézisre jól reagálnak, az időben felismert degeneratív folyamatok visszafordíthatók [4]. Az Intézetünkben végzett, az autoimmun encephalitiszes kimutatását célzó laboratóriumi vizsgálatok ennek a betegcsoportnak az azonosítására irányulnak.

Autoimmun ellenanyag-mediált encephalitiszes esetén az antitestek közvetlenül az ioncsatornákra vagy az ezekhez asszociált fehérjékre fejtik ki hatásukat, ami a csatornák diszfunkciójához vezet. Mivel ezek a fehérjék kulcsfontosságú szerepet játszanak a szinaptikus jelátvitelben és plaszticitásban, a hozzájuk társult autoimmunitás epi-

lepsziás görcsökben és neuropszichiátriai tünetekben nyilvánul meg. A különböző autoantitestek által kiváltott autoimmun encephalitisek klinikai manifesztációit illetően általánosságban jellemző az akut-szubakut neuropszichiátriai tünetek jelenléte, melyek gyors progressziót mutatnak. Kóros liquoreltérések jelentkezhetnek (emelkedett lymphocytaszám, oligoclonalis gamopathia). A koponya-MR-felvételeken a mediobasalis struktúrák érintettsége ábrázolódhat. Egyéb okok kizárása esetén (fennálló infekció, trauma, mérgezés, metabolikus ok, illetve sclerosis multiplex) autoimmun encephalitis irányában kell további vizsgálatokat indítani [6–10].

Laboratóriumi vizsgálatok nélkül is szembetűnőek a pszichiátriai betegséget utánzó tünetek, mint a kognitív zavarok, figyelemzavar, általános zavartság, hallucináció, hirtelen személyiségváltozás, illetve az epilepsziás rohamok jelenléte. További árulkodó jel lehet az érintett személyek viszonylag alacsony átlagéletkora (gyermekek, fiatalok, középkorúak), valamint, ha a kognitív zavarok motoros diszfunkciókkal is párosulnak, illetve a panaszok az idő előrehaladtával rapidan progrediálnak. Az autoimmun encephalitis egyes típusainak differenciálását segítő jellegzetes szimptomákat az 1. táblázat mutatja be részletesen.

Az autoimmun encephalitisek napjainkban is sok esetben aluldiagnosztizáltak, hiszen a kórkép csak 2007-től vált ismertté, és a betegség hátterében gyakran más etiológiát feltételeznek. A betegcsoport legismertebb és leggyakrabban előforduló képviselője az NMDAR-encephalitis, melyet az LGI1-, majd a GABA_BR-encephalitis követ [5, 11].

Módszer

Egy retrospektív tanulmány keretein belül az Intézetünkben 2011 második félévétől napjainkig (2017. augusztus) végzett, sejtes alapú autoimmun encephalitis kimutatását célzó BIOCHIP-es indirekt immunfluoreszcencia (IIF)-vizsgálatok adatait dolgoztuk fel. Az eredmények statisztikai jellegű kiértékelése mellett adatainkat összevetettük a szakirodalommal, továbbá a vizsgálatkérések, valamint a pozitív minták volumenét és kvalitatív értékeit összegezve vizsgáltuk a betegség laboratóriumi diagnosztikájának jelen irányát.

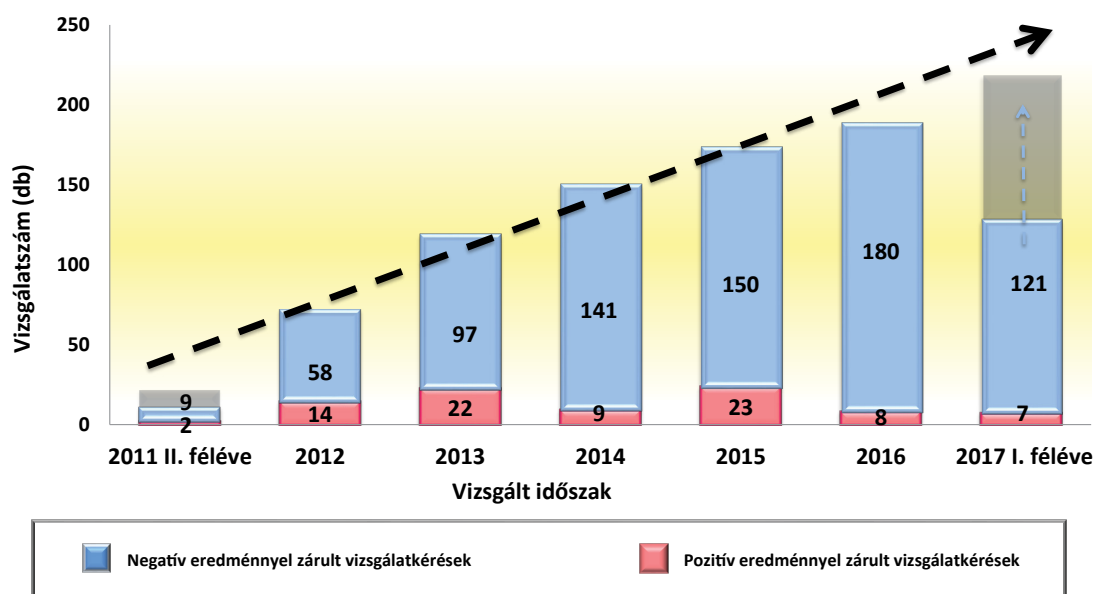
Vizsgálatainkat modern, sejtalapú, nagy specificitású módszerrel végeztük (specificitás: NMDAR-liquor: 98,3%, NMDAR-szérum: 99,5%, CASPR2: 99,3%, GABA_BR, LGI1 és AMPAR1/2: 100%, szenzitivitás: NMDAR-liquor: 99,5%, NMDAR-szérum: 85,5%, GABA_BR: 82%, LGI1, CASPR2 és AMPAR1/2: 100%), amely 6 különböző receptorral vagy azzal asszociált fehérjével transzfektált HEK293 sejtvonalból összerakott BIOCHIP-eket tartalmaz (ún. Titerplane technika, EUROIMMUN kit). Az egyes altípusokra nézve eltérő lehet a liquor/szérum érzékenysége, így NMDAR-encephalitis esetén mindenképpen a liquort kell előnyben részesíteni a szérummal szemben, hiszen az előbbi esetén kevesebb az álnegativitás. A BIOCHIP a glutamát-receptorok (NMDAR, AMPAR1, AMPAR2 típusok), a CASPR2, az LGI1 fehérje és a GABA_BR elleni IgG típusú autoantitestek kimutatására alkalmas IIF-val. A vizsgálatot a beteg szérumának vagy liquormintájának BIOCHIP-re történő felvitelével végezzük, amit előhí-

1. táblázat | A hat leggyakoribb receptor vagy azzal asszociált fehérje elleni autoantitest okozta autoimmun encephalitisek specifikus klinikai jellemzői

Az autoimmun encephalitis típusainak jellemzői [6]			
Receptorok/receptorasszociált fehérjék	A betegek jellemzői	Tumorasszociáció	Tünettan
NMDAR	A leggyakoribb típus. Bármely életkorban előfordulhat, de leánygyermekben és fiatal nőkben gyakoribb	Ovarium/here teratoma	Influenzaszerű prodroma Kognitív és beszédzavarok Fluktuáló mentális állapot Kóros mozgásformák (perioralis dyskinesia) Komatózus állapot, légzésdepresszió
LGI1	Többségük férfi (≈65%), átlagéletkoruk 60 év	Ritkán: pajzsmirigyrák, SCLC, vesesejt-carcinoma, petefészek-teratoma, thymoma	Hyponatraemia Faciobrachialis dystoniás rohamok
CASPR2	Férfidominancia (≈80%)	Thymoma	A perifériás idegek hiperexcitabilitásával járó kórképekkel való társulás (Morvan-szindróma)
GABA _B R	Többségük férfi (férfi-nő arány: 55–45%), átlagéletkoruk ≈60 év	SCLC	Epilepsziás roham a bevezető tünet Ataxia és az opsoclonus-myoclonus
AMPAR1/2	Női dominancia (≈90%), bármely életkorban előfordulhat, a betegek átlagéletkora ≈60 év	Tüdő/emlő daganatok, thymoma	Limbicus encephalitisre/akut pszichózisra jellemző kezdet

AMPAR1/2 = (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor 1/2) α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionsav-receptor-1/2; CASPR2 = (contactin-associated protein 2) kontaktinasszociált fehérje-2; GABA_BR = (gamma-aminobutyric acid receptor) gamma-aminovajsav-receptor; LGI1 = (leucine-rich, glioma-inactivated protein 1) leucinban gazdag gliomainaktivált fehérje-1; NMDAR = (N-methyl-D-aspartate receptor) N-metil-D-aszpartát-receptor; SCLC = (small-cell lung cancer) kissejtes tüdőrák

AUTOIMMUN ENCEPHALITIS VIZSGÁLTKÉRÉSEK ÉVES MEGOSZLÁSA



1. ábra

Az autoimmun encephalitis irányú vizsgáltkérések éves megoszlása

A vizsgálat bevezetése óta évente emelkedő számú minta érkezett laboratóriumunkba Magyarország neurológiai osztályairól. Ezen idő alatt összesen 717 beteghez tartozó 836 laboratóriumi vizsgáltkérés érkezett autoimmun encephalitis irányú vizsgálatra (egyzon kéréssel feladott szérumból és liquorból történő vizsgálat egy kérésnek számít). Az ismételt vizsgáltkérések miatt összesen 54 beteghez tartozó 85 pozitív mintát találtunk 6 év alatt. Az évente kiszűrt pozitív esetek száma nem korrelált az éves vizsgálatszámmal

vás követ antihumán IgG-FITC-vel jelölt másodlagos ellenanyaggal [12]. A műveletet szakorvos által végzett fluoreszcens mikroszkópos kiértékelés zárja.

Egy BIOCHIP hat sejttípusból összeállított mozaikot tartalmaz, amely hatfajta autoantitest kimutatására alkalmas. A módszer előnye, hogy egy mintából hat felszíni neuronális antigén ellen termelődő antitest (NMDAR, AMPAR1, AMPAR2, CASPR2, LGI1, GABA_BR) kimutatására van lehetőség egyidejűleg. Pozitivitást egyszerre mindig csak egyfajta antitestre tapasztaltunk.

Eredmények

Intézetünkbe az elmúlt 6 évben összesen 836, szérumból, liquorból vagy mindkettőből kivitelezendő vizsgáltkérés érkezett, melyek 717 személyhez tartoztak. Ezek eredményeit dolgoztuk fel tanulmányunkban. Az összes elvégzett vizsgálatból 85 minta bizonyult pozitívnak, ezek 54 személyhez tartoztak.

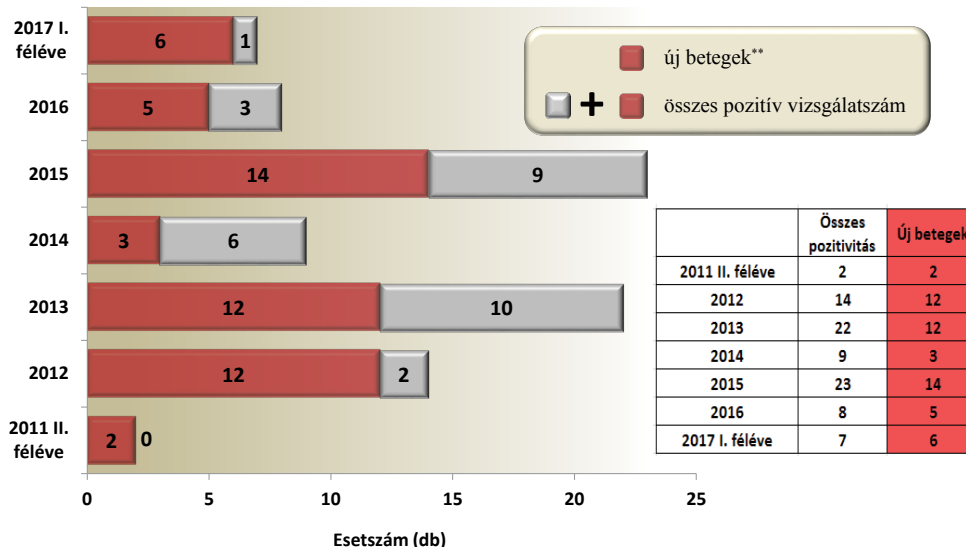
Bár ritka betegségről van szó (a jóléti országokban a becsült incidencia 5–10 eset/100 000 fő/év [13, 14]), mind az éves vizsgálati volumen, mind a pozitív minták száma, nemkülönben a detektált specifikus autoantitestek köre a vizsgálat bevezetésétől fogva növekszik. Az éves bontású kimutatások tanúsága szerint évről évre fokozatosan fény derül újabb esetekre (1. és 2. ábra), ami arra utal, hogy a betegség aluldiagnosztizáltsága a vizsgálat lehetőségének szélesebb körben való megismerésével csökkenhet. Az elmúlt hat évben az általunk célzott

tan vizsgált személyek 7,53%-a bizonyult pozitívnak. A BIOCHIP mozaikon szereplő hat antigénből csak négy ellen találtunk autoantitestet. Vezető helyen az NMDAR-pozitivitás áll (76%), ezt követi az LGI1- (13%), majd a GABA_BR- (9%) pozitivitás. CASPR2 ellenes autoantitestet egy betegnél találtunk (3. ábra). Az általunk kapott eredmények a betegség előfordulását, valamint a betegek kor és nem szerinti megoszlását illetően a szakirodalommal egybehangzónak bizonyulnak (1. táblázat).

Megbeszélés

A klinikusok szempontjából nagy jelentősége van az autoimmun encephalitis pontos laboratóriumi diagnosztikájának, hiszen a szerológiai vizsgálat autoimmun encephalitis gyanúja esetén megerősítheti a diagnózist, ezáltal az időben megkezdett terápia tünetmentessé teheti a betegeket, illetve segítségével a kezelésre adott válasz is megjósolható. A vizsgálat bevezetése óta az éves vizsgálatszámok növekedése figyelhető meg, ugyanakkor a kezdeti időszakokkal összehasonlítva az utóbbi években csökkenni látszik a pozitív minták aránya. Ez feltételezésünk szerint abból adódhat, hogy az első időszakban a már klinikailag igazolt esetekben küldtek mintát a klinikusok a diagnózis megerősítésére, laboratóriumi vizsgálatra, míg a későbbi időszakban – a vizsgálati lehetőség elterjedésének köszönhetően – már differenciáldiagnosztikai céllal is kéri a vizsgálatot, kevésbé szelektált bete-

POZITÍV VIZSGÁLAT- ÉS BETEGSZÁMOK MEGOSZLÁSA*

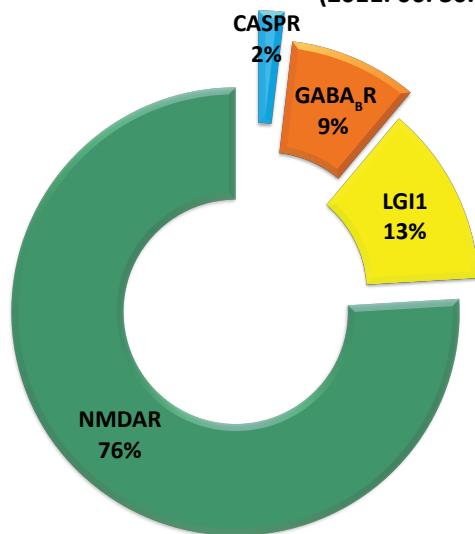


2. ábra

A vizsgált időszakban az általunk használt BIOCHIP-en talált pozitív minták (piros és szürke terület együtt) és az ahhoz tartozó új autoimmun encephalitiszes betegek (piros) éves megoszlása

*Pozitív vizsgálatkérés: egy személyhez tartozó különböző mintaszámú kérések, melyek pozitív eredménnyel zárultak. Ugyanazon egyénnek több vizsgálatkérése is lehet (például terápia előtti és utáni állapot ellenőrzésére), akár egyazon éven belül

**Új beteg: olyan személy, akinek mintája először adott pozitív eredményt. Ismétlés nélkül értendő egyének száma

POZITIVITÁSOK SZÁZALÉKOS MEGOSZLÁSA
(2011. 06. 30. – 2017. 08. 08.)

Antitest	Betegek száma	%
AMPA _{1/2} R	0	0
CASPR	1	2
GABA _b R	5	9
LGI1	7	13
NMDAR	41	76
Összes pozitív egyének száma	54	100

N összes vizsgálatkérés = 836

N vizsgálatkéresekhez tartozó egyének száma = 717

N összes pozitív eset = 85

N összes pozitív esethez tartozó egyének száma = 54

3. ábra

A hat leggyakoribb receptor, illetve az azokhoz asszociált fehérjék ellen talált autoantitestek megoszlása (táblázat)

A sejtes alapú hat antigént tartalmazó BIOCHIP vizsgálati módszerrel 4 receptorfehérje ellen találtunk pozitív betegmintát. A leggyakoribb az NMDAR-pozitivitás (76%), ezt követi az LGI1- (13%), a GABA_bR- (9%) és a CASPR- (2%) pozitivitás. Eredményeink a betegség előfordulását, valamint a betegek kor és nem szerinti megoszlását illetően a szakirodalommal egybehangzóan bizonyultak

geknek is, az autoimmun encephalitis diagnózisának felállításához.

A betegség alacsony prevalenciája ellenére nem becsülhető alá a vizsgálat jelentősége, hiszen súlyos és potenciálisan halálos szindrómák fennállására utalhat. Pa-

raneoplasiás eredet esetén a szindróma kialakulása akár évekkkel megelőzheti a háttérben meghúzódó tumorra jellemző klinikai manifesztációkat. Ezáltal lehetőségünk van arra, hogy a malignitásokat időben felfedezzük, amikor még lehetséges a primer daganat gyógyítása. A be-

tegség ismerete nem paraneoplasziás eredet esetén is kiemelkedő jelentőségű, mert ebben az esetben az időben megkezdett immunmoduláló kezelés (szteroid, intravénás immunglobulin, plazmaferézis) az érintettek többségében gyógyulást eredményez. A későn megkezdett terápia esetén a válasz mértéke elmarad az időben megkezdett kezeléshez képest, ilyenkor a betegeknek súlyos maradványtünetek jelentkeznek, vagy akár halálos kimenetel is előfordulhat.

Következtetés

Az autoimmun encephalitis egyes típusai közül az NMDAR-encephalitis tekinthető a leggyakoribbnak, míg az előfordulási gyakoriságot illetően az LGII-encephalitis áll a második helyen, ezt követi a GABA_BR-encephalitis [5]. Az NMDAR-encephalitis leánygyermekben és fiatal nőkben fordul elő típusos esetben, míg az LGII-, a GABA_BR- és a CASPR2-encephalitis a 60 év körüli középkorú férfiakban a leggyakoribb. Ezt saját beteganyagunk is alátámasztja. A vizsgálat kivitelezése és értékelése nagy szakértelmet és tapasztalatot igényel, ezért ezeknek a ritka betegségeknek a diagnosztikáját centrumokban kell végezni. Az eredmények mikroszkópos, szemikvantitatív kiértékelése ugyanis nem pusztán gyakorlott szakorvosi szemeltételezés, de a labor részéről is megfelelő kompetenciát kíván, mivel erre a betegségcsoportra fokozottan igaz, hogy a minta helyes megválasztása (bizonyos autoantitestek esetén a szérum, míg mások esetén a liquor érzékenyebb, de lehetőség szerint javasolt a kettő együttes vizsgálata) a talált pozitivitással összevetve határozza meg a definitív eredményt. Tapasztalataink szerint az idevonatkozó szakirodalmi irányelvek a gyakorlati úton megszerzett tudással egyesítve hivatottak garantálni az eredmények megbízhatóságát.

Anyagi támogatás: A dolgozat a GINOP-232-15-2016-00050, EFOP-361-16-2016-00004 pályázat segítségével készült.

Szerzői munkamegosztás: B. K.: A kísérletek értékelése, adatgyűjtés, statisztikai analízis, a közlemény megírása. H. Zs.: Laboratóriumi és klinikai adatok elemzése, irodalomkutatás, a közlemény megírása. M. V.: Szakmai tanácsadás. Cs. Zs.: A laboratóriumi tesztek elvégzése, szakmai ellenőrzése. F. K.: Statisztikai elemzés. K. Z.:

A vizsgálatok értékelése. B. P.: A vizsgálatok értékelése. N. F.: A klinikai adatok elemzése, tanácsadás. B. T.: Tévmavezető, az adatok elemzése, a közlemény elkészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 391–404.
- [2] Koziol MJ, Tampe D, Bähr M, et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 80.
- [3] Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood. *Pediatr Neurol.* 2016; 60: 13–23.
- [4] Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016; 12: 1–13.
- [5] Csépany T, Illés Zs. *Clinical neuroimmunology. [Klinikai neuroimmunológia.]* Mátyus–Benten Kiadó, Debrecen–Pécs, 2005. [Hungarian]
- [6] Newman MP, Blum S, Wong RC, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016; 46: 148–157.
- [7] 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: 2734–2748.
- [8] Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABA_B receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 1500–1506.
- [9] Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009; 65: 424–434.
- [10] Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015; 84: 2403–2412.
- [11] Khadilkar S, Soni G, Patil S, et al. Autoimmune encephalitis: An update. *J Assoc Physicians India* 2017; 65: 62–69.
- [12] EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. IIFT: Test instructions for the neuronal antigens profile 2 EUROLINE
- [13] Vora NM, Holman RC, Mehal JM, et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998–2010. *Neurology* 2014; 82: 443–451.
- [14] Jmor F, Emsley HC, Fischer M, et al. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology* 2008; 5: 134.

(Böröcz Katalin,
Pécs, Szigeti út 12., 7624
e-mail: borocz.katalin@pte.hu)