

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2016. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Meningeoma és terhesség (Hungarian)

Bencze János, Varkoly Gréta, Hortobágyi Tibor
A trephined-szindróma – egy alulbecsült és kevéssé értett komplikáció dekompesszív craniectomia után
Láng József, Mario Ganau, Lara Prisco, Bozsik Krisztina,
Banczerowski Péter

A zonisamid szerepe a gyermekkori fokális epilepszia gyógyszeres kezelésében (Hungarian)

Rosdy Beáta, Kollár Katalin, Móser Judit, Mellár Mónika

Angioneuroticus oedema előfordulása ischaemiás stroke miatt rt-PA-val kezelt betegekben (Hungarian)

Lovász Rita, Sas Attila, Kollár Tibor, Petercsák Edina, Fekete István,
Bilinszki Erika, Valikovics Attila

Transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia – három magyarországi eset ritka mutációkkal (His88Arg és Phe33Leu) (Hungarian)

Csillik Anita, Pozsonyi Zoltán, Soós Krisztina, Balogh István, Bodó Imre,
Arányi Zsuzsanna

A narkózis hatása a kognitív funkciókra (Hungarian)

Bocskai Tímea, Karádi Kázmér, Burián András, Kovács Norbert,
Bogár Lajos, Lujber László

A szürke állomány atrófiája a preszimptomatikus huntingtonos betegekben (English)

Király András, Kincses Zsigmond Tamás, Szabó Nikoletta, Tóth Eszter,
Csete Gergő, Faragó Péter, Vécsei László

Az „égő száj” szindróma: A klinikai és laboratóriumi leletek kiértékelése (English)

Gulistan Halac, Pinar Tekturk, Saliha Eroglu, Mehmet Ali Cikrikcioglu,
Ozlem Cimendur, Elif Kilic, Talip Asil

Az első fal mellkasi gerincvelőhártya-kitüremkedés és az azygos pulmonum közötti összefüggés (English)

Fatih Ersay Deniz, Atilla Şenayli, Ünal Biçakçı

A GABA_B-receptor-encephalitisről négy eset kapcsán (English)

Szóts Mónika, Morten Blaabjerg, Daniel Kondziella, Herceg Mihály,
Diószeghy Péter, Bajzik Gábor, Berki Tímea, Kálmán Endre,
Nagy Ferenc, Illés Zsolt

Meningioma and pregnancy (Hungarian)

János Bencze, Gréta Varkoly, Tibor Hortobágyi
Syndrome of trephined-underestimated and poorly understood complication after decompressive craniectomy (English)
József Láng, Mario Ganau, Lara Prisco, Krisztina Bozsik,
Péter Banczerowski

The role of zonisamide in the management of pediatric partial epilepsy (Hungarian)

Beáta Rosdy, Katalin Kollár, Judit Móser, Mónika Mellár

Angioneuritic edema in ischaemic stroke patients treated with rt-PA (Hungarian)

Rita Lovász, Attila Sas, Tibor Kollár, Edina Petercsák, István Fekete,
Erika Bilinszki, Attila Valikovics

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy – three Hungarian cases with rare mutations (His88Arg and Phe33Leu) (Hungarian)

Anita Csillik, Zoltán Pozsonyi, Krisztina Soós, István Balogh, Imre Bodó,
Zsuzsanna Arányi

The effect of anesthesia on cognitive functions (Hungarian)

Tímea Bocskai, Kázmér Karádi, András Burián, Norbert Kovács,
Lajos Bogár, László Lujber

Gray matter atrophy in presymptomatic Huntington’s patients (English)

András Király, Zsigmond Tamás Kincses, Nikoletta Szabó, Eszter Tóth,
Gergő Csete, Péter Faragó, László Vécsei

Burning mouth syndrome: Evaluation of clinical and laboratory findings (English)

Gulistan Halac, Pinar Tekturk, Saliha Eroglu, Mehmet Ali Cikrikcioglu,
Ozlem Cimendur, Elif Kilic, Talip Asil

Association of anterior thoracic meningocele and azygos lobe of the lung (English)

Fatih Ersay Deniz, Atilla Şenayli, Ünal Biçakçı

Four cases of GABA_B receptor encephalitis (English)

Mónika Szóts, Morten Blaabjerg, Daniel Kondziella, Mihály Herceg,
Péter Diószeghy, Gábor Bajzik, Tímea Berki, Endre Kálmán, Ferenc Nagy,
Zsolt Illés

L



M

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2016. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Hungarian Spine Society,
Horányi Béla Hungarian Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society,
Hungarian Neuroscience Society.

•

Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Magyar Gerincgyógyászati Társaság,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodoss Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztanyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év

Csak online előfizetés:

Intézményi 9000 Ft+áfa/év

Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: LITERATURA  MEDICA
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A

Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603

Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,

fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu

Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A kiadó munkatársai:

Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán

Korrektor: Kulcsár Gabriella

Tervező: Stache Éva

Tördelőszerkesztő: Kellermann József

Nyomdai munkák:

Vareg Hungary Kft.

Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató

Címlista alapján terjeszti a Protiko Kft.

1089 Budapest, Sárkány utca 12/A.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Meningeoma és terhesség (Hungarian)**220
Bencze János, Varkoly Gréta, Hortobágyi Tibor
- A trephined-szindróma – egy alulbecsült és kevéssé értett komplikáció dekompresszív craniectomia után (English)**227
Láng József, Mario Ganau, Lara Prisco, Bozsik Krisztina, Banczerowski Péter
- A zonisamid szerepe a gyermekkori fokális epilepszia gyógyszeres kezelésében (Hungarian)**233
Rosdy Beáta, Kollár Katalin, Móser Judit, Mellár Mónika

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Angioneuroticus oedema előfordulása ischaemiás stroke miatt rt-PA-val kezelt betegekben (Hungarian)**239
Lovász Rita, Sas Attila, Kollár Tibor, Petercsák Edina, Fekete István, Bilinszki Erika, Valikovics Attila
- Transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia – három magyarországi eset ritka mutációkkal (His88Arg és Phe33Leu) (Hungarian)**245
Csillik Anita, Pozsonyi Zoltán, Soós Krisztina, Balogh István, Bodó Imre, Arányi Zsuzsanna
- A narkózis hatása a kognitív funkciókra (Hungarian)**255
Bocskai Tímea, Karádi Kázmér, Burián András, Kovács Norbert, Bogár Lajos, Lujber László
- A szürke állomány atrofíája a preszimptomatikus huntingtonos betegekben (English)**261
Király András, Kincses Zsigmond Tamás, Szabó Nikoletta, Tóth Eszter, Csete Gergő, Faragó Péter, Vécsei László
- Az „égő száj” szindróma: A klinikai és laboratóriumi leletek kiértékelése (English)**269
Gulistan Halac, Pinar Tekturk, Saliha Eroglu, Mehmet Ali Cikrikcioglu, Ozlem Cimendur, Elif Kilic, Talip Asil

ESETISMERTETÉSEK

- Az elülső fali mellkasi gerincvelőhártya-kitüremkedés és az azygos pulmonum közötti összefüggés (English)**277
Fatih Ersay Deniz, Atilla Şenayli, Ünal Biçakçı
- A GABA_B-receptor-encephalitisről négy eset kapcsán (English)**281
Szóts Mónika, Morten Blaabjerg, Daniel Kondziella, Herceg Mihály, Diószeghy Péter, Bajzik Gábor, Berki Tímea, Kálmán Endre, Nagy Ferenc, Illés Zsolt

REVIEW ARTICLES

- Meningioma and pregnancy (Hungarian)**220
János Bencze, Gréta Varkoly, Tibor Hortobágyi
- Syndrome of trephined-underestimated and poorly understood complication after decompressive craniectomy (English)**227
József Láng, Mario Ganau, Lara Prisco, Krisztina Bozsik, Péter Banczerowski
- The role of zonisamide in the management of pediatric partial epilepsy (Hungarian)**233
Beáta Rosdy, Katalin Kollár, Judit Móser, Mónika Mellár

ORIGINAL ARTICLES

- Angioneuritic edema in ischaemic stroke patients treated with rt-PA (Hungarian)**239
Rita Lovász, Attila Sas, Tibor Kollár, Edina Petercsák, István Fekete, Erika Bilinszki, Attila Valikovics
- Transthyretin familial amyloid polyneuropathy – three Hungarian cases with rare mutations (His88Arg and Phe33Leu) (Hungarian)**245
Anita Csillik, Zoltán Pozsonyi, Krisztina Soós, István Balogh, Imre Bodó, Zsuzsanna Arányi
- The effect of anesthesia on cognitive functions (Hungarian)**255
Tímea Bocskai, Kázmér Karádi, András Burián, Norbert Kovács, Lajos Bogár, László Lujber
- Gray matter atrophy in presymptomatic Huntington’s patients (English)**261
András Király, Zsigmond Tamás Kincses, Nikoletta Szabó, Eszter Tóth, Gergő Csete, Péter Faragó, László Vécsei
- Burning mouth syndrome: Evaluation of clinical and laboratory findings (English)**269
Gulistan Halac, Pinar Tekturk, Saliha Eroglu, Mehmet Ali Cikrikcioglu, Ozlem Cimendur, Elif Kilic, Talip Asil

CASE REPORTS

- Association of anterior thoracic meningocele and azygos lobe of the lung (English)**277
Fatih Ersay Deniz, Atilla Şenayli, Ünal Biçakçı
- Four cases of GABA_B receptor encephalitis (English)**281
Mónika Szóts, Morten Blaabjerg, Daniel Kondziella, Mihály Herceg, Péter Diószeghy, Gábor Bajzik, Tímea Berki, Endre Kálmán, Ferenc Nagy, Zsolt Illés



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Actavis Hungary Kft. (2. borítóoldal), Porsche Hungaria Kereskedelmi Kft. (225. oldal), Merck Kft. (238. oldal), Magyar Nemzeti Galéria (3. borítóoldal), Valeant Pharma Magyarország Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in: Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar

MENINGEOMA ÉS TERHESSÉG

BENCZE János¹, VARKOLY Gréta¹, HORTOBÁGYI Tibor^{1, 2}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Debrecen



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0220> | www.elitmed.hu

MENINGIOMA AND PREGNANCY

Bencze J, MD; Varkoly G, MD;

Hortobágyi T, MD, PhD, FRCPath

Ideggyogy Sz 2016;69(7-8):220-224.

A meningeoma előfordulása a primer intracranialis tumo-
rok között több mint 30%. Megoszlása nők és férfiak között
3:2, leggyakrabban a 60-70 éves korosztályt érinti.

Szövettanilag az esetek döntő többsége benignus, azonban
magas a recidívaarány, gyakori a progresszió. Ritkán kerül
diagnosztizálásra terhesség során, de komoly, akár életve-
szélyes állapotot okozhat a szokatlanul gyors növekedés és
kedvezőtlen lokalizáció miatt. Ennek pontos patomechaniz-
musáról nincs konszenzus. A két uralkodó hipotézis a hor-
monális hatás, illetve a reverzibilis hemodinamikai változá-
sok szerepét emeli ki. Mindkét elképzelés alátámasztására
számos tanulmány született; meggyőző bizonyítékkal azon-
ban egyik sem szolgált – valószínűleg azért, mert a patome-
chanizmus összetettebb és multifaktoriális.

Közleményünkben áttekintjük a terhességi meningeoma
patogenezisét, különös tekintettel a korszerű neuropatoló-
giai, molekuláris biológiai, bioinformatikai, képalkotó és
epidemiológiai módszerek eredményeire. A terhességi
meningeoma kialakulásában és növekedésében szerepet
játszó tényezők jobb megismerése lehetőséget ad a sze-
mélyre szabott kezelés kidolgozására, ami a morbiditás és
mortalitás csökkenéséhez vezethet.

Kulcsszavak: meningeoma, terhesség, progesteron

Meningiomas are one of the most frequent primary intra-
cranial tumours, representing one-third of all intracranial-
neoplasms. The vast majority of meningiomas are histologi-
cally benign, but recurrence and progression is quite fre-
quent. They occur usually between the 6th and 7th decade,
the female/male ratio is 3:2. Although rare in pregnancy,
when occurring, they can cause serious, life-threatening
complications due to rapid growth and unfavourable locali-
sation. There are two dominant hypothesis explaining rapid
growth in pregnancy: the role of hormonal effects and
hemodynamic changes. Several studies tested these theories
but none provided unequivocal answer probably because
the pathomechanism is complex and multifactorial. We pro-
vide an overview of the pathomechanism of meningiomas
in pregnancy with emphasis on data obtained by advanced
neuropathological, molecular biological, bioinformatic,
imaging and epidemiological methods. A better understand-
ing of the processes leading to meningioma development
and growth in pregnancy will help us to design personalized
therapy and reduce morbidity and mortality.

Keywords: meningioma, pregnancy, progesterone

Levelező szerző (correspondent): Dr. HORTOBÁGYI Tibor, Debreceni Egyetem,

Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék;

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (06-52) 411-600, e-mail: hortobagyi@med.unideb.hu

Érkezett: 2016. március 17.

Elfogadva: 2016. április 20.

A meningeomák a leggyakoribb intracranialis
A tumorok közé tartoznak. Nőkben másfélszer
gyakrabban fordulnak elő, mint férfiakban, ez az
arány 7:1 spinalis meningeoma esetén. A tumor az
esetek döntő többségében jóindulatú, azonban gyak-
ran recidivál, illetve progrediál. A zárt koponyán
belső minden térfoglaló folyamat potenciálisan élet-

veszélyes, így a benignus jelző meningeomák esetén
a hisztológiai eredményre vonatkozik. A jelenleg
érvényben lévő (2007-es) WHO-osztályozás¹ alap-
ján három grádust és 13 szövettani altípust különí-
tünk el. Leggyakoribb az I. grádustra tartozó menin-
gothelialis és fibrosus, valamint a kettő kombináció-
ját tartalmazó transitiocellularis altípus. A szövetta-

ni altípus meghatározása a mitotikus aktivitás és a morfológiai eltérések vizsgálatával történik. Terhesség során a meningeoma megjelenése viszonylag ritka, egyes becslések szerint hét eset jut 125 ezer terhességre². Az alacsony incidencia háttérben állhat, hogy egészséges fiatal nőkről van szó, míg a daganat szempontjából legveszélyeztetettebb a 60-70 éves korosztály. A tumor rapid növekedése a várandós nőkben súlyos, akár fatális kimenetelű lehet, mind az anya, mind a magzat számára. Előszörként *Bernard* írt le agytumort állapotos nőben 1898-ban³. 1929-ben *Cushing* és *Eisenhard* publikált egy esetet, ahol a terhesség során progresszív bal oldali látásvesztés jelentkezett, ami a szülés után javult, azonban kiújult a következő terhesség alatt⁴. A tumor viselkedésében bekövetkező változások eredete vitatott. Vannak, akik a hormonális változásokat feltételezik a folyamatok háttérben, mások a hemodinamikai változások szerepét emelik ki. A daganat lokalizációjából adódó klinikai tünetek elsősorban a látást érintik⁵. A gyors progresszív állapotromlás az intracranialis nyomás fokozódására utalhat, ilyenkor sürgős beavatkozásra van szükség, aminek célja az anya és a magzat életének megmentése. A kezelésben az idegsebész, szülész-nőgyógyász és aneszteziológus közös munkáját igénylő multidiszciplináris elv érvényesül⁶.

Patogenezis

A terhesség alatt tapasztalt tumornövekedéssel kapcsolatban két hipotézis terjedt el. Az egyik elképzelés szerint a háttérben *a) hormonhatásra bekövetkező sejtproliferáció* áll; a másik elképzelés a *b) reverzibilis hemodinamikai változásoknak* tulajdonítja a progressziót. Minden kétséget kizáró bizonyítékot egyik sem szolgáltat, így ennek tisztázására a daganat kialakulásában szerepet játszó környezeti, genetikai és epigenetikai faktorok átfogó vizsgálata indokolt⁷. Ezek megválaszolása a meningeomakutatás egyre sürgetőbb feladata.

HORMONÁLIS HATÁSOK

Többen vizsgálták az ösztrogén, illetve a progeszteron szerepét⁸. A patogenezisben felmerült a meningeomák kapcsolata az emlőrákkal⁹, valamint az exogén hormonbevitellel¹⁰, de a bizonyítékok relatíve gyengék ahhoz, hogy ki tudjuk jelteni az egyértelmű összefüggést. Az ösztrogénreceptor a meningeomák döntő többségében hiányzik. *Lusis* és munkatársai 17 esetet vizsgáltak⁵. Eredményeik alapján a progeszteronreceptor (PR) -státusz nem különbözött jelentősen a terhes és kontrollcsoportot

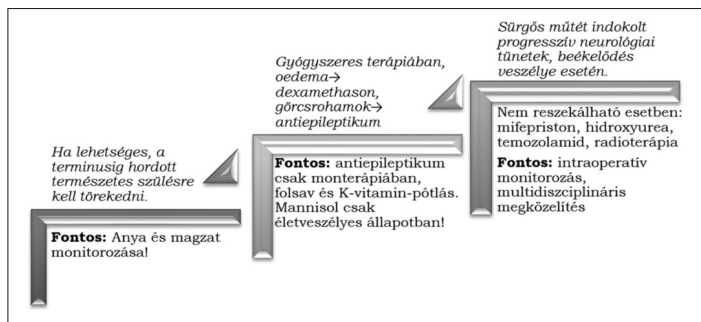
RÖVIDÍTÉSEK

WHO: Egészségügyi Világszervezet
PR: progeszteronreceptor
CD34: cluster of differentiation 34
MRI: mágnesesrezonancia-képalkotás
CT: komputertomográfia
NF2: neurofibromatosis 2
RNS: ribonukleinsav
DNS: deoxiribonukleinsav

alkotó nem terhes nők meningeomájában, gyenge ösztrogénreceptor-pozitivitást egy esetben találtak. Az ösztrogénnal szemben a progeszteronhatás mellett szól, hogy a növekedés rendszerint a 2. és 3. trimeszterben következik be, valamint hogy legalább ötszörösére nő az utóbbi hormon szintje a terhesség során. Ezt megerősíti, hogy a daganat nem nő sem a menstruációs ciklus follicularis fázisában, sem az exogén ösztrogénbevitel hatására, ugyanakkor nőhet a luteális fázisban. A progeszteronindukált sejtproliferáció szerepe megkérdőjelezhető a tanulmány alapján, mivel a terhes nőkből eltávolított tumorok jelentős része (76%) alacsony szövettani grádusba tartozik (WHO grádus I.), ami nem mutatott jelentős különbséget a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Ez összhangban van más szerzők eredményeivel^{6, 11}. A progeszteron agyi erekre kifejtett hatásáról keveset tudunk, ugyanakkor egyes tanulmányok felvetik, hogy szerepe lehet a cerebrovasculáris gyulladás és ér dilatáció indukálásában¹². Az eredmények alapján nem jelenthetjük ki, hogy a tumor növekedésében kizárólagos szerepe van a hormonhatásnak. Nincs jelentős különbség a terhes és nem terhes nőkben a tumor-PR-pozitivitásban. A PR kifejeződik gyermekek és férfiak meningeomájában egyaránt, annak ellenére, hogy a keringő progeszteronszintjük alacsony.

HEMODINAMIKAI TÉNYEZŐK

A hipotézis szerint a tumor növekedésében reverzibilis hemodinamikai változások játszanak szerepet, mint hypervascularitás, intra- és extracelluláris oedema. Előszörként *Weyand* és munkatársai közölték 10 terhes nő esetét, ahol két esetben történt a terhesség alatt tumorreszekció. A szövettani vizsgálattal a sejtek citoplazmája „duzzadt, habos” megjelenésű volt¹³. *Lusis* eredményei is ezt a hipotézist támogatják. CD34 jelöléssel vizsgálták a tumor vascularitását, a CD34 reakció magasabb volt a terhes nők 50%-ában, míg a kontrollcsoportnál ez 24% volt. Az esetek 82%-ában találtak fokális intra-



1. ábra. Terhesség során jelentkező meningeomák lépcsőzetes terápiája

vagy extracelluláris oedemát, ami a kontrollcsoporthoz képest (0%) szignifikánsan magasabb volt. Az esetek 29%-ában pedig spontán bevérzés, illetve nekrosis jelent meg a tumorban. Képzővizsgálat három esetben készült, ami a tumor körül jelentős oedemát mutatott. Feltételezik ezek alapján, hogy a rapid tumornövekedés háttérében a reverzibilis hemodinamikai tényezők fontos szerepet töltenek be, ami alátámaszthatja azt a tényt is, hogy terhesség után gyakran regrediál a daganat^{4, 11}. Egy tanulmány szerint terhesség során patkányokban megnő az aquaporin 4-csatorna-expresszió perivascularisan összefüggésben az agyoedemával. Relevanciája emberben azonban még nem ismert¹⁴. A hormonhatás lehetséges szerepe az peritumoralis oedema kialakulásában nem tisztázott.

Klinikai megjelenés

A tünetek részben a tumor lokalizációjának (góctünetek, epilepsziás görcsök), részben az intracranialis nyomásfokozódásból adódó szisztémás hatásoknak tulajdoníthatóak. Az utóbbi háttérében a térfoglaló hatás, obstruktív hydrocephalus, agyoedema állhat, ezek életet veszélyeztető állapotot (herniatio, beékelődés) okozhatnak¹⁵. A daganat gyakrabban fordul elő a koponyabázis területén, így az egyik vezető panasz a látászavar⁵. Meg kell jegyezni ugyanakkor, egy koponyabázison növekvő meningeoma, tekintve, hogy kapcsolatban van agyidegekkel és számos fontos agyi struktúrával, nagyobb eséllyel lesz diagnosztizálva. A fejfájással, hányással, görcsrohamokkal induló meningeoma megtevesztő lehet a klinikus számára, fontos elkülöníteni a hyperemesis gravidariumtól, eclampsiától és post partum pszichózistól¹⁶. A diagnózist segítheti, hogy a tünetek a terhesség későbbi fázisában jelentkeznek¹⁷, valamint a neurológiai vizsgálat során észlelt papilloedema, látászavarok, fokális görcs-

rohamok és góctünetek is az intracranialis térfoglalás mellett szólnak. Elengedhetetlen a meningeoma igazolásában a képalkotó diagnosztika. Terhesség során a mágnesesrezonancia-képzés (MRI) a választott eljárás, tekintve, hogy a számítortomográfia (CT) által kibocsátott sugárzás károsíthatja a magzatot¹⁶.

Kezelés

A terhesség során jelentkező meningeoma kezelése személyre szabottan kell, hogy történjen, figyelembe véve az intracranialis elváltozás és tünetek jellegzetességeit, a gesztációs kort és természetesen a magzat egészségének megóvását is (**1. ábra**). A szakirodalomban fellelhető ajánlások szerint, amennyiben ez lehetséges, szoros anyai és magzati monitorozás mellett a terminusig kihordott természetes szülést kell előnyben részesíteni. Emellett szól az is, hogy az agyműtét során megindulhat a szülés, ami nagy vérvesztéssel járhat és veszélyeztetheti az anya életét¹⁸. A magzatot károsító hatások következtében halvaszületés, koraszülés, asphyxia jelentkezhet¹⁹. Gyógyszeres kezelés pre- és posztoperatív is magában foglalja az oedema-csökkentést dexamethasonnal. Szükség esetén antiepileptikumok alkalmazása szigorúan monoterápiában. A terápia alatt az anyának folsav- és K-vitamin-pótlásra van szüksége, hogy megelőzzük a magzati velőcsőzáródási és véralvadási rendellenességeket. Mannitol adása csak akut életveszélyben javasolt, mert a hirtelen plazmavolumen-csökkenés károsíthatja az uteroplacentaris áramlást². Nem reszekálható benignus vagy malignus meningeomákban próbálkoztak mifeproston, hidroxycyurea, temozolamid alkalmazásával, illetve radioterápiával⁶. Sürgős műtét indokolt malignitás, aktív hydrocephalus, ami söntkialakítást igényel, vagy benignus tumorok, mint a meningeoma esetén, ha progresszív neurológiai tünetek társulnak hozzá és beékelődés veszélyével fenyeget. Gyakran kerül sor látászavar miatt sebészi beavatkozásra^{5, 6}. Az egyetlen kuratív kezelés a komplett sebészi eltávolítás. A terhesség során végrehajtott agyműtétnél elengedhetetlen a magas szintű intraoperatív monitorozás mind az anya, mind a magzat esetében. A magzatot veszélyezteteti az anyai hipotenzio, arteria uterina vasoconstrictio, hypoxaemia, sav-bázis zavarok, mert ezek csökkenthetik az uteroplacentaris keringést¹⁵. Császármetszés indokolt lehet első terhességben elhúzódó vajudás esetén, amihez intracranialis nyomásfokozódásra utaló tünetek vagy magzati distressz társul⁶. A sikeres operáció feltétele a multidiszciplináris megközelítés, a neuroanestézia

módosítása és a szülész-nőgyógyással történő folyamatos együttműködés.

Új kutatási irányok

A meningeomák patogenezisének részletes vizsgálata indokolt, gyakoriságuk miatt is. A környezeti tényezők közül a fej-nyak régiót ért besugárzás bizonyított a tumor kialakulásában, ugyanakkor a dohányzás, alkohol, nehézfémek, exogén hormonbevitel szerepe nem egyértelmű. A legújabb kutatások felvetik a mobiltelefon használata és a meningeomák közti ok-okozati kapcsolatot, de meggyőző összefüggést eddig nem találtak⁷. A genetikai változások közül jól ismert a Neurofibromatosis 2 (NF2) gén által kódolt merlin fehérje mutációja. A sporadikus esetek több mint 60%-ában, a 2-es típusú neurofibromatosisal társuló daganatok többségében megtalálható, azonban pontos szerepe a tumorigenezisben még tisztázatlan²⁰. Új irányt jelent a meningeomák epigenetikai

vizsgálata. Kiemelt jelentősége van a DNS-metiláció, a mikro-RNS-ek és a kromatin módosításában részt vevő fehérjék mutációinak²¹. Az előzőeken túl a meningeomák karakterizálása több immunhisztokémiai markert egyszerre vizsgáló panel segítségével hasznos lehet^{22, 23}. A genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők patogenezisben betöltött szerepének tisztázása²⁴, befolyásolhatóságuknak a feltárása lehetőséget ad az egyénre szabott terápia alkalmazására, a morbiditás és mortalitás csökkentésére, az életminőség javítására.

Összegzés

A meningeoma gyakori intracranialis tumor, főleg nőket érint. Terhesség során ritkán fordul elő, ilyenkor rapid növekedés jellemezheti. A háttérben álló pontos patomechanizmus nem ismert. Az intracranialis nyomásfokozódás tüneteinek gyors felismerése és a több szakmát felölelő adekvát kezelés az anya és gyermeke életét mentheti meg.

IRODALOM

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2):97-109. 4. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00401-007-0243-4>. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
2. Dumitrescu BC, Tataranu LG, Gorgan MR. Pregnant woman with an intracranial meningioma – case report and review of the literature. *Rom Neurosurg* 2014;21(4):489-96. <http://dx.doi.org/10.2478/romneu-2014-0067>
3. Bernard MH. Sarcome cerebral à evolution rapide au cours de la grossesse et pendant les suites des couches. *Bull la Soc d'Obstetrique Paris* 1898;1:296-8.
4. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas arising from the tuberculum sellae. *Arch Ophth* 1929;1(1):168-205. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1929.00810010177003>
5. Luszis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, et al. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery* 2012;71(5):951-61. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826adf65>
6. Kanaan I, Jallu A, Kanaan H. Management strategy for meningioma in pregnancy: A clinical study. *Skull Base* 2003;13(4):197-203. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-817695>
7. Murnyák B, Csonka T, Hortobágyi T. Molecular pathology of meningiomas. *Ideggyogy Sz* 2015;68(9-10):292-300. <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0292>
8. Gabos S, Berkel J. Meta-analysis of progestin and estrogen receptors in human meningiomas. *Neuroepidemiology* 1992;11(4-6):255-60. <http://dx.doi.org/10.1159/000110938>
9. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer* 2002;94(6):1626-35. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10410>
10. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer* 2007;110(3):471-6. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22783>
11. Hatiboglu MA, Cosar M, Iplikcioglu AC, Ozcan D. Sex steroid and epidermal growth factor profile of giant meningiomas associated with pregnancy. *Surg Neurol* 2008;69(4):356-62; discussion 362-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2007.03.013>
12. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006;101(4):1252-61. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01095.2005>
13. Weyand RD, Maccarty CS, Wilson RB. The effect of pregnancy on intracranial meningiomas occurring about the optic chiasm. *Surg Clin North Am* 1951;31(4):1225-33.
14. Quick AM, Cipolla MJ. Pregnancy-induced up-regulation of aquaporin-4 protein in brain and its role in eclampsia. *Faseb J* 2005;19(2):170-5. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.04-1901hyp>

15. Sahu S, Lata I, Gupta D. Management of pregnant female with meningioma for craniotomy. *J Neurosci Rural Pract* 2010;1(1):35-7.
<http://dx.doi.org/10.4103/0976-3147.63101>
16. Kasper EM, Hess PE, Silasi M, Lim KH, Gray J, Reddy H, et al. A pregnant female with a large intracranial mass: Reviewing the evidence to obtain management guidelines for intracranial meningiomas during pregnancy. *Surg Neurol Int* 2010;1:95.
<http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.74242>
17. Roelvink NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao BR. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol* 1987;44(2):209-15.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1987.00520140069020>
18. Finfer SR. Management of labour and delivery in patients with intracranial neoplasms. *Br J Anaesth* 1991;67(6):784-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/67.6.784>
19. Goldberg M, Rappaport ZH. Neurosurgical, obstetric and endocrine aspects of meningioma during pregnancy. *Isr J Med Sci* 1987;23(7):825-8.
20. Murnyák B, Szepesi R, Hortobágyi T. Molecular genetics of familial tumour syndromes of the central nervous system. *Orv Hetil* 2015;156(5):171-7.
<http://dx.doi.org/10.1556/OH.2015.30092>
21. Murnyák B, Bognár L, Klekner Á, Hortobágyi T. Epigenetics of meningiomas. *Biomed Res Int* 2015;2015:532451.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/532451>
22. Csonka T, Murnyák B, Szepesi R, Kurucz A, Klekner Á, Hortobágyi T. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas. *Folia Neuropathol* 2014;52(2):111-20.
<http://dx.doi.org/10.5114/fn.2014.43782>
23. Csonka T, Murnyák B, Szepesi R, Bencze J, Bognár L, Klekner Á, Hortobágyi T. Assessment of candidate immunohistochemical prognostic markers of meningioma recurrence. *Folia Neuropathologica* 2016;55.
<http://dx.doi.org/10.5114/fn.2016.60088> (on-line first)
24. Hortobágyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari M, Klekner Á. Meningioma recurrence. *Open Medicine* 2016;11:168-73.
<http://dx.doi.org/10.1515/med-2016-0032>



SYNDROME OF TREPHINED-UNDERESTIMATED AND POORLY UNDERSTOOD COMPLICATION AFTER DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY

József LÁNG¹, Mario GANAU², Lara PRISCO³, Krisztina BOZSIK⁴, Péter BANCZEROWSKI⁵

¹Department of Neurosurgery, The Royal London Hospital, BartsHealth NHS Trust, London, United Kingdom

²Graduate School of Biomedical Engineering, University of Cagliari, Cagliari, Italy

³Neurosciences Critical Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

⁴Department of Neurology, County Teaching hospital Miskolc, Hungary

⁵National institute of Clinical Neuroscience & Semmelweis University, Department of Neurosurgery, Budapest, Hungary



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0227>

www.elitmed.hu

A TREPHINED-SZINDRÓMA – EGY ALULBECSÜLT ÉS KEVÉSSÉ ÉRTETT KOMPLIKÁCIÓ DEKOMPRESSZÍV CRANIECTOMIA UTÁN

Láng JL, MD; Ganau M, MD; Prisco L, MD; Bozsik K, MD; Banczerowski P, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):227–232.

Decompressive craniectomy (DC) is still a matter of debate, with a numerous complications as expansion of haemorrhagic contusions, external cerebral herniation, subdural hygromas, post-traumatic hydrocephalus (HC). The often overlooked "syndrome of the trephined" (ST) as a delayed complication of DC also known as sinking skin flap syndrome initially described in 1939. ST is characterised by the neurological changes associated with alteration of the pressure/volume relationship between intracranial pressure (ICP), volume of cerebrospinal fluid (CSF), blood, and brain tissue in patients with large bone defects. This review aims at elucidating the mechanisms responsible for the development of ST, and providing useful tips and red-flag signs for healthcare professionals involved with care of post DC patients. Symptoms identified on time could help to develop appropriate treatment strategies for this suddenly deteriorating, but possible reversible condition.

Although the treatment strategy is straightforward, calling for a prompt cranioplasty, the correction of HC through CSF diversion devices might require a lengthy optimisation period. Continuous changes in the setting of the shunting systems or spinal tap might lead to dangerous swinging of the midline structures causing further neurological deterioration. Thus, finding the right balance in terms of clinical management often represents a significant challenge.

Keywords: traumatic brain injury, decompressive craniectomy, syndrome of the trephined, CSF hydrodynamics, posttraumatic hydrocephalus

A mai napig intenzív vita övezi a dekompesszív craniectomiát (DC). Ez az eljárás olyan jelentős szövődeményeket rejt magában, mint a korábbi állományi vérzések növekedése, az agyállomány herniálódása, subdurális hygroma keletkezése, vagy hydrocephalus internus kialakulása. A DC késői lehetséges szövődeményeinek egyike a trephined-szindróma (ST), más néven „sinking bone flap syndrome”, amit már 1939-ben is leírtak. Az ST az intracranialis nyomás térfogatváltozással összefüggő neurológiai tünetek kialakulását foglalja magában, mivel kiterjedt koponyacsont-defektussal rendelkező betegekben megváltozik az intracranialis nyomás (ICP), valamint a liquor, a vér, és az agyszövet térfogatának aránya.

Ezen áttekintés célja a kórkép és a kialakulásához vezető lehetséges patofiziológiai mechanizmusok ismertetése, illetve az alarmírozó tünetek és egyéb olyan információk összegzése, melyek hasznosak lehetnek a dekompesszív craniectomián átesett betegekkel foglalkozó társdiszciplínák számára. Ennél a hirtelen állapotromlást mutató, de többnyire reverzibilis kórképnél az időben felismert tünettan optimalizálhatja a terápiát.

Általános kezelési stratégia a mielőbbi cranioplastica, ugyanakkor a gyakran társult agyvízkeringési zavar hosszas korrekciót igényelhet. A söntrendszer nyomásának gyakori változtatása, illetve a lumbálpunkció veszélyes szövődeményeket, állapotrosszabbodást eredményezhet a középvonali struktúrák vongálódásán keresztül.

A fentiek miatt az ideális kezelés megtalálása sokszor kifejezett klinikai kihívást jelent.

Kulcsszavak: traumás agykárosodás, dekompesszív craniectomia, trephined-szindróma, liquorkeringési zavar, poszttraumás hydrocephalus

Correspondent: József L. LÁNG MD, Department of Neurosurgery, The Royal London Hospital, BartsHealth NHS Trust; Whitechapel Road London E1 1BB. Phone: +447903407819, e-mail: jllang@sky.com

Érkezett: 2015. január 21. Elfogadva: 2015. május 28.

Traumatic brain injury (TBI) is characterized by both a primary and a secondary insult; the first is immediately consequent to the trauma, the second as a complication of this primary insult is reflecting both intracranial and systemic impairment and being highly correlated with some early predictive factors of mortality¹. In particular, the increase in intracranial pressure (ICP), which according to the pressure-volume relationship described by Monroe-Kelly doctrine is typically caused by cerebral oedema representing the most important single source of secondary insult. Although few data regarding the monitoring of ICP are available from randomized controlled trials, such monitoring is recommended by international clinical practice guidelines, and first-tier therapies are used to control ICP². Decompressive craniectomy (DC) has been advocated in patients with severe diffuse TBI and clinical conditions with increased ICP refractory to first-tier therapies.

The DECRA (Decompressive Craniectomy in Patients with Severe Traumatic Brain Injury) study compared patients who underwent early DC for diffuse TBI with patients who received standard medical therapy: the unfavourable outcome was 70% in the craniectomy group versus 51% in the standard care group. Based on these results, the authors concluded that, as compared with standard care, DC decreased the mean ICP and the duration of both ventilatory support and the Intensive Care Unit stay, but was associated with a significantly worse outcome at six months, as measured by the score on the Extended Glasgow Outcome Scale³. Nonetheless, the DECRA trial has received a great deal of criticism because of problems with randomisation and of its inferable recommendations in the clinical practice. Some authorities have therefore claimed that the results should not influence the decision making process, and to date the role of DC when ICP continues to increase 20 mmHg remains to be established. The international scientific community's glimmers of hopes to address this issue are now put on the RESCUEicp (Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intra-Cranial Pressure) study, which recently concluded its randomization and enrolment phase.

The indications for DC are still uncertain and numerous complications of this life-saving procedure are well known. These complications can be classified as early ones (occurring in the first postoperative week), including contusion or hematoma expansion, epilepsy, herniation of the cortex through the bone defect, CSF leakage through the scalp incision, infection, subdural effusion, and

delayed ones (occurring after the first postoperative month), such as post-traumatic hydrocephalus (HC) and the "syndrome of the trephined" (ST). With specific regard for the latter complications, whereas the relationship between DC and post-traumatic HC remains controversial because it may affect any TBI patients regardless of the surgical procedure (with an incidence ranging from 0 to 88.2%)⁴; the ST is typical of individuals with iatrogenic skull defects.

The term was actually coined in 1939 by *Grant* and *Norcross* to describe the symptoms of headache, vertigo, tinnitus, fatigue, insomnia, memory disturbance, seizures, mood swings, and behavioural disturbance that were observed in some individuals with large cranial defects⁵. Over the decades, a number of other terms such as "Syndrome of the Sinking Skin Flap – SSSF", or the more recent "Neurological Susceptibility to a Skull Defect – NSSD" have been introduced to describe this clinical picture all revolving around a common pathophysiological theme: the neurologic changes associated with alteration of the pressure/volume relationship between ICP, volume of cerebrospinal fluid (CSF), blood, and brain tissue in patients with large bone defects.

This review aims at elucidating the mechanisms responsible for the development of ST, and at providing healthcare professionals with useful tips to timely identify the most common red-flags and the most appropriate treatment strategies for this suddenly deteriorating, but hopefully treatable condition.

Materials and methods

A systematic review of scientific literature was conducted through the US National Library of Medicine, National Institute of Health – PubMed Central, the Cochrane Library, and the citation database Scopus to identify all articles revolving around the ST, from those discussing its pathophysiology to those describing its specific management strategies. The primary keyword used to launch the research query was therefore "syndrome of the trephined"; afterwards all the landmarks papers on the related arguments, such as "cranioplasty AND CSF hydrodynamics" 5, "craniectomy AND hydrocephalus" 251, "hydrocephalus AND CBF" 116 were selected to complete the study of the relevant literature. All those not related to TBI were excluded from the analysis. Preference was given to the following article types: reviews, case series, and technical notes.

Results

The time frame for the articles are taken into account during this review was from 1939 to 2014. Out of a total of 32 articles retrieved on ST more than 1/3 classify as case reports; noteworthy during the last five years only two reviews were published in the literature on this subject (data not shown). Particularly, those papers on CSF hydrodynamics changes occurring in ST patients after DC and after cranioplasty were analysed in depth: while few articles relate to experimental findings (analysis of CSF variables, CBF parameters), most of them are only limited to clinical observations or description of surgical outcomes.

The main findings highlighted from this review of the literature are discussed in the following sections.

Pathophysiology's insights

The pressure-volume relationship, known as the Monro-Kellie doctrine, states that the cranial compartment is incompressible, and the volume inside the cranium is a fixed volume, thus blood, CSF, and brain tissue are routinely in a state of volume equilibrium, such that any increase in volume of one of the cranial constituents must be compensated by a decrease in volume of another. The pathophysiology TBI is the classic example for the infringement of this equilibrium with alteration of pressure/volume relationship; no surprises if the ST occur in a situation when volume inside the cranium is not fixed anymore due to a large skull defect.

It is intuitive that while the intracranial pressure is normally negative in the upright position in a closed skull. In case of cranial defect the ICP will tend to equalise with the atmospheric pressure, which in turn will cause an increase in the ICP in the sitting position⁶. Furthermore it is known that the size of the cranial bone defect is proportionally related to the abnormality in the brain parenchyma volume and elastance variables⁷. All these factors act as concurrent causes for the derangement of CSF hydrodynamics which in turn plays a pivotal role on the development of regionally impaired cerebral blood flow (CBF)⁸⁻¹⁰, as confirmed with CT perfusion in both the symptomatic and contralateral side hemispheres after cranioplasty^{11, 12}.

The importance of those changes in CSF hydrodynamics following DC for TBI has been experimentally confirmed by some research groups who focused their attention on those CSF variables that appeared to be compromised before and normalized

after cranioplasty, such as: resting pressure, sagittal sinus pressure, buffer volume, elastance at resting pressure and pulse variations at resting pressure⁶. *Fodstad* et al experimentally demonstrated that since the resting pressure depends primarily on a) the CSF formation rate, b) the conductance of the outflow across the sagittal sinus and c) the sagittal sinus pressure, then a change in resting pressure must be caused by changes in some of those components⁶. They clinically confirmed that the low resting pressure seen in DC patients correlates with a low pressure in the sagittal sinus, thus the rise in its pressure after cranioplasty also explains the increase in resting pressure, and related clinical improvements. The abnormal hydrodynamics of CSF in ST also explains the correlation between this syndrome and HC: as arachnoid granulation function is dependent on the pressure difference between the subarachnoid space and draining venous supply; so the disruption of pulsatile ICP dynamics secondary to the skull vault defect results in decreased CSF outflow and absorption; thus, leading to dilation of the ventricular system. The attempts to restore the equilibrium between CSF production and drainage through external lumbar, ventricular or ventriculo-peritoneal CSF diversion devices might require a lengthy optimization period. Continuous changes in the setting of the shunting systems are not only associated with dangerous swinging of the midline structures but also bear the risks of further ischaemic, haemorrhagic and infective complications (**Figure 1**).

Highlight to the discipline

Herein, the practical aspects related to the management of DC patients at risk of developing ST will be thoroughly discussed, with a particular focus on some operative nuances and on a management algorithm for this complex clinical syndrome.

Classification of ST patient

ST is generally described following unilateral DC either performed on the dominant or nondominant hemispheres, nonetheless also bifrontal DC patients might be at risk of this late complication¹³. Only when the symptoms included in the definition of ST are aggravated during the Valsalva manoeuvre or following changes in body position it is possible to classify patients as "True ST"; *Fodstad* et al suggest to rather defining patients as "Partial ST" when their symptoms are not affected by forceful at-

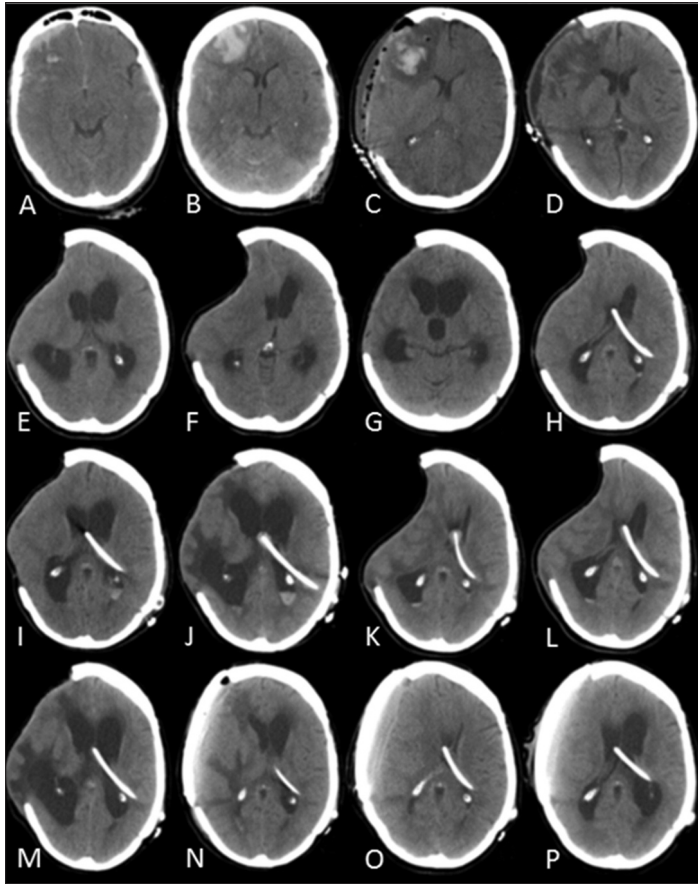


Figure 1. Exemplificative case of TBI before (A-B) and after DC (C-E). ST was clinically evident since the beginning of the fourth postoperative week and lasted until restoration of CSF hydrodynamics (F-L) Note the lengthy process to treat HC optimising the setting of CSF shunt before (H-M) and after cranioplasty (N-P)

tempts to raise the pressure in the intradural compartment⁶.

Given the pathophysiology mechanisms outlined above, it is clear why EEG exploration in ST patients excludes epileptic activity, or again why older patients and/or those with more severe TBI, who also show less adaptability to the alteration of the pressure/volume relationship following DC, might have a higher occurrence rate of this complication^{9, 10, 14}.

Risk factors for ST

Interestingly most of the risk factors for ST and HC after DC overlap: *Stiver* et al identified ipsilateral contusions, abnormal cerebrospinal fluid circulation, and longer intervals to cranioplasty repair to be strongly associated with the development of ST

following DC¹⁵ while, according to *Ding* et al, the predictors of HC in patients operated for DC include distance from the midline, hygroma, age, injury severity, subarachnoid or intraventricular haemorrhage, delayed time to craniotomy, repeated operation, and duroplasty¹⁶.

Surgical management

In light of the pathophysiology of the ST, it is useful to focus on some surgical tips to be considered at time of DC; those reported below are useful nuances which demonstrated to have potential in reducing the incidence of this late complication.

- The possible efficacy of a vascular protection during DC, has been highlighted to reduce the risk of secondary venous infarction due to the blocking pressure for venous outflow through bridging veins. This method may improve regional CBF after DC, and further impairment of CSF circulation even at a high level of ICP¹⁷.

- The distance from the midline has been independently associated in logistic regression analysis with the development of altered CSF dynamics after DC. Patients with craniectomy whose superior limit is less than 25 mm from the midline have a markedly increased risk of developing HC (Odd Ratio = 17)¹⁸. This seems to be related to the altered venous outflow and the damage to the arachnoid villi along the sagittal sinus (known as „Pacchioni granulations”) when the skull is removed too close to the midline.

- The use of advanced haemostatics and dural substitutes might also cause a microanatomical alteration of CSF flow over the cortex. During cranioplasty reoperation it has been observed the use of advanced dural substitutes for duroplasty at time of DC (such as polytetrafluoroethylene, etc) succeeds in creating a controlled dissection plane, and facilitating access to the epidural space by preventing peridural fibrosis which might play a role in CSF dynamics^{19, 20}.

In terms of surgical management of ST, all papers reviewed agree on the indication for a prompt cranioplasty and treatment of HC through shunt devices. Some particular points need to be retained and thoroughly considered at the time of designing the most appropriate surgical strategy to ensure the highest chances for a successful outcome.

- External CSF diversions (either ventricular or lumbar) are often not enough to treat the altered CSF dynamics, though they can be considered as temporary solutions while waiting for the optimal

timing for cranioplasty and insertion of definitive shunts. To this extent, programmable valves can be considered as a choice, because they give to the surgeon the chance to adjust the shunt setting to the CSF opening pressure, and to optimise it later according to the clinical or radiological findings⁷. A consensus is still lacking regarding the best timing (before or after cranioplasty) for insertion of permanent shunt.

– Cranioplasty is the single most important treatment option for ST. It has been recommended to perform in three to six months after the craniectomy, although the best timing is actually subject to high individual variability of each patient²¹. A moderate increase in venous outflow as well as a two-fold increase in craniocaudal CSF systolic flow velocity has been clinically demonstrated after closure of skull defects in ST. The changes in the CSF oscillatory flow at the level of the craniovertebral junction could reflect changes in the compliance of the craniospinal system produced by closure of the cranial defect²². Furthermore, the increase in several parameters reflecting brain metabolism, such as

cerebral metabolic rate of glucose or phosphocreatinine levels, detectable in ST patients after cranioplasty can confirm that restoration of CSF hydrodynamics is also pivotal in acting as a cascade on improvement of CBF^{11, 23}.

Conclusion

Following decompressive craniectomy patient should be monitored for the neurological, psychiatric and motor syndrome of trephined as a delayed complication. The described deficit are usually reversible and could resolve after cranioplasty. The better understanding of pathophysiology the identification of early sign of clinical detorientation are fundamental to optimise the management of this often underestimated, yet poorly understood condition.

The timing of cranioplasty, the correction of HC and the initiation of an active physiotherapy represent a significant clinical challenge and required multimodality monitoring.

REFERENCES

1. Prisco L, Iscra F, Ganau M, Berlot G. Early predictive factors on mortality in head injured patients: a retrospective analysis of 112 traumatic brain injured patients. *J Neurosurg Sci* 2012;56(2):131-6.
2. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al, *Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS*. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S14-20.
3. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al, *DECRA Trial Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011;364(16):1493-502. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102077>
4. Waziri A, Fusco D, Mayer SA, McKhann GM 2nd, Connolly ES Jr. Postoperative hydrocephalus in patients undergoing decompressive hemicraniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. *Neurosurgery* 2007;61:489-93. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000290894.85072.37>
5. Grant FC, Norcross NC. Repair of cranial defects by cranioplasty. *Ann Surg* 1939;110(4):488-512. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-193910000-00002>
6. Fodstad H, Ekstedt J, Fridén H. CSF hydrodynamic studies before and after cranioplasty. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979;28(2):514-8.
7. Oh CH, Park CO, Hyun DK, Park HC, Yoon SH. Comparative study of outcomes between shunting after cranioplasty and in cranioplasty after shunting in large concave flaccid cranial defect with hydrocephalus. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(4):211-6. <http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2008.44.4.211>
8. Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, Teixeira MJ, Valbuza JS, de Oliveira MM, et al. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2012;117(3):589-96. <http://dx.doi.org/10.3171/2012.6.JNS101400>
9. Ho KM, Honeybul S, Yip CB, Silbert BI. Prognostic significance of blood-brain barrier disruption in patients with severe nonpenetrating traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. *J Neurosurg* 2014;121(3):674-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2014.6.JNS132838>
10. Ho CL, Wang CM, Lee KK, Ng I, Ang BT. Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;108(5):943-9. <http://dx.doi.org/10.3171/JNS/2008/108/5/0943>
11. Maekawa M, Awaya S, Teramoto A. Cerebral blood flow (CBF) before and after cranioplasty performed during the chronic stage after decompressive craniectomy evaluated by xenon-enhanced computerized tomography (Xe-CT) CBF scanning. *No Shinkei Geka* 1999;27(8):717-22.
12. Sakamoto S, Eguchi K, Kiura Y, Arita K, Kurisu K. CT perfusion imaging in the syndrome of the sinking skin flap before and after cranioplasty. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(6):583-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.03.012>
13. Janzen C, Kruger K, Honeybul S. Syndrome of the tre-

- phined following bifrontal decompressive craniectomy: implications for rehabilitation. *Brain Inj* 2012;26(1):101-5. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2011.635357>
14. *Bijlenga P, Zumofen D, Yilmaz H, Creisson E, de Tribolet N.* Orthostatic mesodiencephalic dysfunction after decompressive craniectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):430-3. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.099242>
 15. *Stiver SI, Wintermark M, Manley GT.* Reversible monoparesis following decompressive hemicraniectomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109(2):245-54. <http://dx.doi.org/10.3171/JNS/2008/109/8/0245>
 16. *Ding J, Guo Y, Tian H.* The influence of decompressive craniectomy on the development of hydrocephalus: a review. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(9):715-20. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140106>
 17. *Csókay A, Láng J, Lajgut A, Pentelényi T, Valálík I.* In vitro and in vivo surgical and MRI evidence to clarify the effectiveness of the vascular tunnel technique in the course of decompressive craniectomy. *Neurol Res* 2011;33(7):747-9. <http://dx.doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000001>
 18. *De Bonis P, Pompucci A, Mangiola A, Rigante L, Anile C.* Post-traumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy: an underestimated risk factor. *J Neurotrauma* 2010;27(11):1965-70. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1425>
 19. *Ganau M, Nicassio N, Tacconi L.* Postoperative aseptic intracranial granuloma: the possible influence of fluid hemostatics. *Case Rep Surg* 2012;2012:614321. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/614321>
 20. *Vakis A, Koutentakis D, Karabetsos D, Kalostos G.* Use of polytetrafluoroethylene dural substitute as adhesion preventive material during craniectomies. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(8):798-802. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.11.026>
 21. *Segal DH, Oppenheim JS, Murovic JA.* Neurological recovery after cranioplasty. *Neurosurgery* 1994;34(4):729-31. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199404000-00024>
 22. *Dujovny M, Fernandez P, Alperin N, Betz W, Misra M, Mafee M.* Post-cranioplasty cerebrospinal fluid hydrodynamic changes: magnetic resonance imaging quantitative analysis. *Neurol Res* 1997;19(3):311-6.
 23. *Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K.* The influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *Neurosurg Focus* 2000;8(1):e9. <http://dx.doi.org/10.3171/foc.2000.8.1.1920>

A ZONISAMID SZEREPE A GYERMEKKORI FOKÁLIS EPILEPSZIA GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

ROSDY Beáta, KOLLÁR Katalin, MÓSER Judit, MELLÁR Mónika

Heim Pál Gyermekkorház, Neurológiai Osztály, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0233> | www.elitmed.hu

THE ROLE OF ZONISAMIDE IN THE MANAGEMENT OF PEDIATRIC PARTIAL EPILEPSY

Rosdy B, MD, PhD; Kollár K, MD; Móser J, MD; Mellár M, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):233–237.

Összefoglalónkban a hazánkban csecsemő- és gyermekkori epilepszia kapcsán alkalmazható gyógyszerek körét taglaljuk. Kitérünk a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga 2013-as vizsgálatára, amelyben a gyermekkori fokális és generalizált epilepszia esetében is az elsőként választható antiepileptikumokra vonatkozó evidenciaszinteket elemzik.

Gyermekkorban nagyon kevés az értékelhető, jól megtervezett, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat.

A gyermekkori epilepszia kezelése kapcsán változatlanul 25% feletti a terápiarezisztens esetek száma. Ezért továbbra is szükség van újabb készítmények kifejlesztésére. A gyermekkori gyógyszervizsgálatok etikai nehézségei is szerepet játszanak abban, hogy a felnőttkori vizsgálatokban már monoterápiában is hatásosnak talált új vegyületekkel gyermekkorban csak rezisztens fokális epilepsziák esetében készülnek add-on vizsgálatok. Az új gyógyszer klinikai alkalmazásakor segít, ha a vizsgálatokat nyílt módon tovább folytatják.

Régi-új antiepileptikum a zonisamid is. Bár Japánban 1989-ben törzskönyvezték felnőtt és gyermekkori fokális és generalizált epilepszia kezelésére, Európában csak 2013-ban engedélyezte használatát a hat év feletti fokális epilepszia kiegészítő kezelésére az Európai Gyógyszerügynökség.

2014-ben beszámoltak a hosszú távú nyílt kiterjesztett vizsgálat eredményeiről is. A nyílt vizsgálati szakaszban a gyermekek 11%-a lett teljesen rohammentes, és ez tartósan fennmaradt az egész vizsgálati idő alatt. A gyógyszer az eddigi eredmények alapján nem befolyásolja károsan a növekedést, a testi és szellemi fejlődést. A beszéd fluenciájában sem mutatkozott romlás a kezelés időtartama alatt. Mellékhatásként leggyakrabban súlycsökkenést (6%-ban), étvágycsökkenést (4%-ban) és fejfájást (2%-ban) találtak. Összegezve elmondhatjuk, hogy a 6–17 éves korú gyermekkori fokális epilepszia kiegészítő kezelése kapcsán alkalmazott zonisamid hosszú távon is jól tolerálható és hatásos.

In our review we discuss the group of approved antiepileptic drugs for children in Hungary. We cite the results of the review conducted by the International League Against Epilepsy on antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for newly diagnosed epileptic seizures and syndromes in pediatric age group.

25% of pediatric epilepsy is therapy resistant, so we further need new drugs, which must be investigated according to the rules of the European Medicine Agency. The ethical dilemmas of childhood drug studies lead to the situation that the new antiepileptic drugs, approved as monotherapy in adult epilepsies, are in the majority just in add-on regimen tested in pediatric patients. As clinicians we appreciate open label extension safety studies.

An old-new antiepileptic drug in Europe is zonisamide. Though it was approved for first line monotherapy in pediatric and adult patients with partial and generalised epilepsy in 1989 in Japan, the European Medicine Agency licensed its use as adjunctive therapy in children aged 6 years or older with partial seizures (with or without secondary generalisation) just in 2013. The results of the open-label extension study appeared in 2014. The mean dose received was 7.5 mg/kg/day. During the open label phase 11% of the patients achieved seizure freedom and it was maintained throughout the study. The drug was generally well tolerated. The most frequently reported treatment-related adverse events were decreased weight (6%), decreased appetite (4%), and headache (2%). No new or unexpected side effects emerged.

In conclusion oral zonisamide as adjunctive therapy in pediatric patients aged 6–17 years with partial seizures demonstrated an acceptable safety and tolerability profile and efficacy over a period at least 1 year. So it is a good treatment option in this population.

Kulcsszavak: gyermekkori epilepszia, zonisamid

Keywords: pediatric epilepsy, zonisamide

Levelező szerző (correspondent): Dr. ROSDY Beáta, Heim Pál Gyermekkorház, Neurológiai Osztály; 1089 Budapest, Üllői út 86. E-mail: rosdybea@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9658-2724

Érkezett: 2016. április 6. Elfogadva: 2016. július 5.

Gyermekkorban az epilepszia gyakori betegség. Hazánkban a gyermekek 1%-a szenved ebben a betegségben¹. A világon 0,5–1% közé tehető ez az arány^{2,3}. A betegek több mint 25%-ánál a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres kezeléssel nem sikerül teljes rohammentességet elérni⁴. Ezért szükséges még mindig új és eltérő támadáspontú anti-epileptikumok kifejlesztése és ezek gyermekkori vizsgálata is^{5,6}.

Magyarországon gyermekkori epilepszia esetén választható gyógyszerek köre

Bár 2016-ban hazánkban a felnőtt betegek kezelésére már 25-féle antiepileptikum áll rendelkezésre, gyermekkorban, különösen csecsemő- és kisdédkorban a választható gyógyszerek köre leszűkül (**1. táblázat**).

Az alkalmazhatóság sorrendjét gazdaságossági szempontok is befolyásolják. Ezt az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) határozza meg.

AZ ELSŐKÉNT VÁLASZTOTT ANTIEPILEPTIKUMOKRA VONATKOZÓ GYERMEKKORI EVIDENCIÁK A NEMZETKÖZI EPILEPSZIA LIGA (ILAE) ELEMZÉSE ALAPJÁN

Bár az epilepszia kezelése mindig személyre szabott, mely kapcsán figyelembe vesszük az epilepszia formakörét, a gyógyszer hatékonyságát és hatásosságát, a biztonságosságát és tolerálhatóságát, farmakokinetikai tulajdonságait, kiszerezését és a beteg egyéb fizikai és lelki adottságait, mégis fontos ismernünk az ILAE által először 2006-ban meghatározott első gyógyszeres kezelésre vonatkozó evidenciákat. Ezek alapján eldönthető, hogy újonnan diagnosztizált epilepszia kezelésére adott életkorban és epilepszia-típusban mely antiepileptikumot válasszuk⁷. A klinikai vizsgálatok alapján evidenciaszintek szerint sorolták be a készítményeket az egyes epilepszia-formakörökben. Megállapították, hogy nagyon kevés az értékelhető, jól megtervezett kettős vak, placebo-

kontrollált és megfelelően vezetett vizsgálat gyermekkorban. 2013-ban ajánlásukat ismét megfogalmazták, de ezen megállapításukat megismételték⁸. Különösen nagy hiány mutatkozik a szindrómaspecifikus gyógyszeres kezelés evidenciái terén és a csecsemőkori epilepsziák kapcsán.

Gyermekkorban hatéves kor felett kezdődő fokális epilepsziában egyedül az OXC bizonyítottan hatékony első monoterápiában történő alkalmazás esetén. A CBZ-t, a PHB-t, a PHT-t, a TPM-et és a VPA-t csak lehetségesen hatékonyak sorolták be ugyanebben a formakörben első választás esetén. A CLB-t, CLO-t, LTG-t és a ZNS-t csak „esetlegesen hatékonyak” találták. Ezt a sorrendet az határozta meg, hogy a fenti készítmények nagy részével nem készültek véletlen besorolásos placebokontrollált vizsgálatok első monoterápiás alkalmazásra. A gyermekkori gyógyszervizsgálatok kapcsán első monoterápia alkalmazásakor a placebóval szembeni vizsgálat sokak számára etikailag elfogadhatatlan, különösen gyakran rohamozó betegek esetén. Optimális alternatíva az új antiepileptikum monoterápiás alkalmazásának megítélésére a gyógyszer két különböző dóziséval való kezelés összehasonlítása. Ezen esetekben a várható legkisebb hatékony dózist és a várható legmagasabb még tolerálható adagot a felnőttvizsgálatokból extrapolálják. Érdekes módon nyilvánvalóvá vált, hogy a magasabb adag nem egyenlő minden esetben a hatásosabb adaggal. Ezen vizsgálatoknak az is a tanulsága, hogy az alacsonyabb dózisok általában kevesebb mellékhatást eredményeznek. A csecsemő- és gyermekkori gyógyszervizsgálatok szabályozása mind az USA-ban, mind az Európai Unióban nagyon szigorú⁹. A legtöbb korrekt módon kivitelezett csecsemő- és gyermekkori gyógyszervizsgálat fokális epilepsziában készült el. Ezekben egy vagy két, már stabilan alkalmazott antiepileptikum mellé téve (úgynevezett add-on módon) vizsgálják véletlen besorolással, placebóval szemben az aktív gyógyszert. Így már több készítményt is bizonyítottan hatékonyak találtak: a GBP, a LTG, a LEV, az OXC, a TPM és a ZNS mind A típusú evidenciával rendelkeznek

1. táblázat. Magyarországon gyermekkori epilepszia esetén választható gyógyszerek köre (2016)

Életkori korlátozás nélkül	Egy hónap feletti fokális epilepszia	Két év felett	Négy év feletti Lennox–Gastaut-szindróma	Hat év felett
carbamazepin (CBZ) clonazepam (CLO) diazepam (DZP) phenobarbital (PHB) phenytoin (PHT) vigabatrin (VGB) sulthiam (csak BCTE)	levetiracetam (LEV)	lamotrigin (LTG) topiramát (TPM)	felbamát (FBM) rufinamid (RUF)	clobazam (CLB) gabapentin (GBP) oxcarbazepin (OXC) zonisamid (ZNS)

gyermekkori fokális epilepszia add-on gyógyszeres kezelésében. Érdekes ezzel kapcsolatban azt is tudni, hogy a vizsgálatok különböző életkorokban készültek el. A LEV hatékonyságát már egy hónapos kortól igazolták. Míg a TPM- és a LTG-vizsgálatokat két év feletti gyermekeken végezték el, addig a GBP-vizsgálatba hároméves kor felettieket vontak be. Az OXC-vizsgálatot is hároméves kor felett végezték el, ennek ellenére az európai törzskönyvezési eljárásnál a biztonságosság megítéléséhez kevésnek találták a hat év alatti betegszámot és a törzskönyv csak hat év feletti korosztályban engedélyezi a használatot.

A gyermekkori kezeletlen generalizált grand mal rohamokkal járó epilepsziában nem rendelkezünk A evidenciaszintű készítménnyel az első monoterápiás választásnál. A CBZ, a PHB, a PHT, a TPM és a VPA csak C szintű evidenciával rendelkeznek, vagyis csak lehetséges, hogy hatásosak kezdő első monoterápiás alkalmazásban.

A gyermekkori absence epilepsziában mind az ethosuximid (ESM), mind a VPA bizonyítottan hatásos (A szintű evidencia) kezdő monoterápiában, míg a LTG csak lehetségesen hatásos (C szint). Viszont a VPA alkalmazása mellett gyakoribb mellékhatásokat tapasztaltak a vizsgálatban és a figyelmi funkciókra is kedvezőtlenebbül hatott. Ezért első választandó gyógyszernek az ESM ajánlott¹⁰. Sajnos hazánkban ez nem hozzáférhető, így arra kényszerülünk, hogy a gyógyszert egyedileg rendeljük meg a betegnek. Amennyiben az adott gyermek esetében is igazolódik a kezelés hatásossága, folyamodhatunk az OEP felé a gyógyszer ártámogatása ügyében. Ez komoly adminisztrációs terhet ró a kezelőorvosokra.

Gyermekkori benignus centrotemporalis epilepszia (BCTE) esetén kezdő monoterápiában még mindig nincs A szintű evidenciával bíró készítményünk. A CBZ és a VPA lehetségesen hatásosak (C szintű evidencia), míg a GBP, a LEV az OXC és a SUL csak esetlegesen hatásosak (D szintű evidencia). Ez is jelzi azt a nagy hiányosságot, hogy a gyermekkori gyógyszervizsgálatok közül csak nagyon kevés készült szindrómaspecifikusan, pedig a BCTE az egyik leggyakoribb gyermekkori epilepszia.

Új antiepileptikumok esetében szükséges és fontos a gyermekkori hatékonyság és hatásosság bizonyítása

A magas terápiarezisztens esetek aránya miatt változatlanul nagy szükség van újabb, eltérő támadáspont-

tú készítmények on-label alkalmazhatóságára. A ZNS több helyen is kifejti hatását, hatásmechanizmusa eltér a többi antiepileptikumtól. Amellett, hogy a feszültségfüggő Na-csatornák működését gátolja, a T típusú Ca²⁺-csatornák működését is befolyásolja. Ezenfelül enyhe karboanhidráz-gátló tulajdonsággal is rendelkezik. Feltehetően a több gócu támadáspontjának köszönhetően Japánban már 1989 tavaszán törzskönyvezték felnőtt és gyermekkori fokális és generalizált epilepszia kezelésére^{11, 12}. A nemzetközi multicentrikus vizsgálatok¹³ viszont sokat késtek. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) csak 2013 októberében engedélyezte használatát hat év feletti fokális epilepszia add-on kezelésére. A bizonyítékok alapján igazolható volt, hogy a ZNS kiegészítő kezelés hatékonyabbnak bizonyult a placebónál, a stabilan 1–2 antiepileptikumot szedő, 6–17 éves életkorú fokális epilepsziás betegek terápiájában. A vizsgálatban nem merült fel új vagy váratlan biztonságossági probléma. A dózist 8 mg/kg/napig titrálták fel. Leggyakrabban fellépő mellékhatásként étvágytalanság és súlycsökkenés jelentkezett, mely utóbbi az epilepsziás serdülők jelentős százalékánál optimális segítséget jelent. A későbbiekben, 2012-ben felnőttkori fokális epilepszia esetében bizonyították, hogy a ZNS hatásossága és hatékonysága első monoterápiában alkalmazva nem marad el a CBZ-től^{14, 15}. Erről ennek az újságnak a hasábjain is beszámoltak¹⁶.

Klinikusként az engedélyezést követően sokat segít az új gyógyszer valós klinikai megítélésében, ha a kettős vak vizsgálatokat nyílt módon hosszabb ideig tovább folytatják. Ekkor megítélhető a gyógyszer hosszú távú hatékonysága¹⁷, biztonságossága és a mellékhatások is jobban felszínre kerülhetnek, hiszen kiesik a gyermekkori gyógyszervizsgálatokban igen magas százalékban jelentkező placeboeffektus hatása is¹⁸. Ebben a szakaszban már megengedett a dózis változtatása is. Ezek azok a vizsgálatok, amelyek leginkább modellálják a valós klinikai gyakorlatot.

Hosszú távú nyílt kiterjesztett ZNS-vizsgálat a hat év feletti fokális epilepszia kiegészítő kezeléséről

A ZNS esetében elvégezték ezt a vizsgálatot. 2014-ben számoltak be róla az *Epilepsia* hasábjain¹⁹. Száznegyvennégy beteggel indult a vizsgálat és 99 fejezte be azt (68,8%). Ez igen jó aránynak mondható. A betegek 75%-át több mint egy évig követték. Átlagosan 7,5 mg/kg/nap adagolásban alkalmazták a ZNS-t. A maximálisan megengedett napi adag 500 mg volt.

A gyógyszer hatékonyságának megítéléséhez

vizsgálták a terápiás választ adók arányát. Ebben a kettős vak vizsgálatban a ZNS-kezelés előtti roham gyakoriságához viszonyítva értékelték a több mint 50%-os rohamszámcsökkenést elérők arányát. A nyílt vizsgálat a kettős vak vizsgálattal egyezően a betegek 56%-ában talált 50%-nál nagyobb rohamszámcsökkenést. A nyílt vizsgálati szakaszban a betegek 11%-a lett teljesen rohammentes. Mindkét érték tartósan fennmaradt az egész vizsgálati idő alatt, vagyis hosszú távon sem alakult ki a gyógyszerrel szemben tolerancia.

Mivel gyermekgyógyászati alkalmazásáról van szó különösen fontos, hogy a gyógyszer milyen mértékben befolyásolja a növekedést, illetve hogyan hat a testi és szellemi fejlődésre. Ezért rendszeresen követték a betegek Tanner-stádium beosztását, amelynek segítségével a nemi fejlődés üteme objektíve követhető, a csontkort pedig kéztőcsontfelvétel alapján határozták meg. A Tanner-féle stádiumbeosztást a készítmény nem befolyásolta kedvezőtlenül, vagyis nem avatkozott bele a serdülés dinamikájába és a csontfejlődésben is csak minimális késést észleltek. Így elmondható, hogy az eddigi eredmények alapján a ZNS nem befolyásolja károsan a növekedést és a fejlődést.

A készítmény kognitív teljesítményre gyakorolt és a betegek viselkedését befolyásoló hatását az életkorhoz adaptált gyermekviselkedési kérdőívvel (CBCL: Child Behavior Check List) mérték. Az iskolai készségek változásáról a betegek tanárai nyilatkoztak. A gyermekről kialakult összbenyomást mind a kezelőorvos, mind a szülő (illetve gondviselő) rendszeresen értékelte és a változást regisztrálták. Mind a gyermekek viselkedését tesztelő, mind az iskolai készségeket vizsgáló kérdőív csak minimális (nem szignifikáns) romlást mért az egész vizsgálati idő alatt.

A betegekről kialakított összbenyomást vizsgáló kérdésekre, a kezelőorvosok és a szülők is, az egész vizsgálati idő alatt pozitív választ adtak. A jelen vizsgálat kapcsán a verbális fluenciát a kontrollált szóasszociációs teszttel (COWAT: Controlled Oral Word Association Test) mérték. Ezt 75-ös IQ felett végezték el. Nem mutatkozott szignifikáns mértékű romlás a kezelés ideje alatt. Kérdésként felmerül, hogy a COWAT elégséges-e ilyen irányú mellékhatások tesztelésére. Egy korábbi vizsgálatban a ZNS gyermekkori epilepszia első monoterápiában történő bevezetése kapcsán a magasabb dózisok (7–8 mg/kg/nap) esetében a nyelvi fejlődés kedvezőtlen alakulásáról számoltak be más módszerrel mérve ezen modalitásokat²⁰.

Klinikailag szignifikáns mértékű, a kezeléssel összefüggésbe hozható laboratóriumi eltérést nem jeleztek. A laboratóriumi értékekben az átlagos bikarbonátszint-csökkenés 1,8 mmol/l volt.

A betegek 48,6%-a számolt be mellékhatásokról. Ezeket enyhének vagy közepesen súlyosnak ítélték. Bár a szám első ránézésre magasnak tűnik, érdemes megjegyezni, hogy a kezdeti kettős vak vizsgálatban a placebokaron lévő betegek 46%-a is tapasztalt mellékhatásokat¹⁵. A nyílt vizsgálatban a jelentett mellékhatásoknak csak 27%-át (39/144) hozták a kezeléssel egyértelműen összefüggésbe. Leggyakrabban súlycsökkenést (6%-ban), étvágycsökkenést (4%-ban) és fejfájást (2%-ban) találtak. A mellékhatások előfordulása nem különbözött a 6–11 éves, illetve a 12–18 éves korcsoportban. A kezeléssel összefüggésbe hozhatóan mindössze 2,1%-ban jelentettek súlyos mellékhatást (vesegörcsöt, hasi görcsöt, illetve csonttörést).

Fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy a ZNS potenciális teratogén hatása miatt a szexuálisan aktív serdülő lányok csak akkor vehettek részt a vizsgálatban, ha orvosilag elfogadható fogamzásgátlást alkalmaztak, vagy tartózkodtak a szexuális kapcsolattól.

Egyéb nyílt gyermekkori vizsgálatok tapasztalatai^{21, 22}

Gyermekkori terápiarezisztens fokális és/vagy generalizált epilepsziában nyílt módon 3. gyógyszerként alkalmazott ZNS-kezelésről már két többközpontú vizsgálat alapján beszámoltak 2009-ben és 2011-ben. Eredményeik a későbbi hosszú távú nyílt kiterjesztett vizsgálatokkal csaknem egyezők, mind a rohamkontroll, mind a mellékhatásprofil tekintetében. Az egyik vizsgálat szerint²¹ a csaknem egyéves követési idő alatt a betegek 11%-a lett rohammentes. További 37%-nál a rohamszámcsökkenés 50–99%-os volt. Tizenöt hónappal a kezelés bevezetését követően a betegeknek 74%-a változatlanul szedte a ZNS-ot. Mellékhatások a betegek ¼-énél jelentkeztek. Ezek szintén enyhék, vagy közepesen súlyosak voltak. Jelenlegükben a nyílt vizsgálatéval egyezőnek mutattak.

A T típusú Ca^{2+} -csatornákon kifejtett gátló hatása miatt próbálták a gyógyszert gyermekkori absence epilepsziában is²³. Igen jó eredményekről számoltak be. A különböző típusú absence rohamok esetében is, a betegek 51%-ában 100%-os rohammentességet sikerült elérni.

Összességében elmondható, hogy a 6–17 éves korú gyermekkori fokális epilepszia kiegészítő kezelésére alkalmazott ZNS hosszú távon is jól tolerálható és hatásos. Alkalmazása kapcsán a minimum egyéves megfigyelési idő alatt nem lépett fel váratlan új mellékhatás. A gyógyszer nem befolyá-

solta kedvezőtlenül a növekedést és a fejlődést. Ezek az eredmények egyezők a korábbi nyílt vizsgálatok közléseivel, amelyekben nem alkalmaztak sem életkori, sem formaköri megszorítást. Remélhető, hogy gyermekkorban is elkészülnek majd a kontrollcsoportos vizsgálatok a gyógyszer fokális

epilepsziában történő elsőkénti alkalmazásáról. Azt is remélhetjük, hogy a fenti vizsgálatok eredményei és a hozzáadódó magyarországi gyermekneurológiai tapasztalat is segíteni fog abban, hogy a szert a társadalombiztosító is a gyógyszer-választhatósági sorrendben előrébb sorolja.

IRODALOM

1. Kiszely K. A gyermekkori epilepsiák családi előfordulása és néhány klinikai adatuk. *Orv Hetil* 1982;123:407-10.
2. Connock M, Frew E, Evans BW, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. *Health Technol Asses* 2006;Vol.10 No.7.
3. Kim H, Thurman DJ, Durgin T, Faught E, Helmers S. Estimating Epilepsy Incidence and Prevalence in the US Pediatric Population Using Nationwide Health Insurance Claims Data. *J Child Neurol* 2016;31:743-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073815620676>
4. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006;367:499-524. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8)
5. Garofalo E. Clinical development of antiepileptic drugs for children. *Neurotherapeutics* 2007;4:70-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.004>
6. Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy. *Drugs* 2008;68:17-25. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868010-00002>
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12074>
9. European Medicines Agency (Paediatric Working Party, Quality Working Party). Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.London: European Medicines Agency, 2006. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>.
10. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141-55. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12028>
11. Oguni H, Hayashi K, Fukuyama Y, Watanabe K, Mimaki T, Ontanara, et al. Phase III study of a new antiepileptic AD-810, zonisamide in childhood epilepsy. *Jpn J Pediatr* 1988; 41:439-50.
12. Seino M. Review of zonisamide development in Japan. *Seizure* 2004;13S:S2-S4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2004.04.015>
13. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1473-80. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12233>
14. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70105-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70105-9)
15. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia* 2014;55:1534-43. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12749>
16. Janszky J, Horvath R, Komoly S. Zonisamide: first choice among the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2015;68:149-53. <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0149>
17. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. *Ideggyogy Sz* 2009;62:383-9.
18. Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglou A, Ryvlin P. Greater response to placebo in children than in adults: A systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS Med* 2008;5:e166. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050166>
19. Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:568-78. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12548>
20. Eun SH, Kim HD, Eun BL, Lee IK, Chung HJ, Kim JS, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure* 2011;20: 558-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2011.04.005>
21. Coppola G, Grosso S, Verrotti A, Parisi P, Luchetti A, Franzoni E, et al. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study. *Epilepsy Res* 2009;83:112-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.10.012>
22. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13:3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.004>
23. Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005;64:31-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.02.006>



ANGIONEUROTICUS OEDEMA ELŐFORDULÁSA ISCHAEMIÁS STROKE MIATT RT-PA-VAL KEZELT BETEGEKBEN

LOVÁSZ Rita¹, SAS Attila¹, KOLLÁR Tibor¹, PETERCSÁK Edina¹, FEKETE István², BILINSZKI Erika³,
VALIKOVICS Attila¹

¹BAZ Megyei Kórház, Stroke, Vascularis, Általános Neurológiai, Toxikológiai Osztály, Miskolc

²Debreceni Egyetemi Centrum, ÁOK, Neurológiai Klinika, Debrecen

³BAZ Megyei Kórház, Radiológiai Intézet, Miskolc



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0239> | www.elitmed.hu

ANGIONEURITIC OEDEMA IN ISCHAEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH RT-PA

Lovász R, MD; Sas A, MD; Kollár T, MD; Petercsák E, MD;
Fekete I, MD, PhD; med. habil. Bilinszki E, MD;
Valikovics A, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):239–243.

Osztályunkon ischaemiás stroke miatt végzett 254 thrombolysis kezelésének anyagát tekintettük át 2011. január 1-jétől 2014. december 31-ig. A kezelés kapcsán jelentkező allergiform szövődeményeket vizsgáltuk, az angioneuroticus oedemára fókuszálva, mely két esetben életet veszélyeztető légúti obstrukcióhoz vezetett. A két kórtörténetet ismertetjük. A 254 betegből hat esetben (2,3%) angioneuroticus oedemát észleltünk, mely két esetben súlyos légúti obstrukciót okozott (0,90%). A nemzetközi irodalomban ez az előfordulási gyakoriság 1,3–5,1% között van. Az angioneuroticus oedemával járó esetekben egy beteg kivételével valamennyi szedett ACE-gátlót vagy ARB-t korábban. Az ACE-gátlók szerepe a bradikinin anyagcsere mechanizmusban való szerepe miatt ismert. A plazmin, mely a thrombolysiskezelés során keletkezik, szintén precipitálja a szövődeményt okozó biokémiai mechanizmus beindítását. Emiatt szöveti plazminogénaktivátor (rt-PA) adása önmagában is okozhat angiooedemát, de ACE-gátló adása mellett ez gyakoribb lehet.

Kulcsszavak: angioneuroticus oedema, thrombolysis, rt-PA, bradikinin, ACE-gátló

Data of our 254 patients who were treated with rt-PA between 1st of Jan, 2011 and 31st of Dec, 2014 were processed. We focused on angioneurotic oedema as allergic complication of thrombolysis which caused life threatening respiratory obstruction in two cases. We describe these two patients' history.

Out of 254 patients six (2.3%) suffered angioneurotic edema caused respiratory obstruction in two (0.90%) cases. This occurrence is approximately 1.3-5.1% in literature. Five, out of six patients who suffered from angioneurotic edema, had been treated with ACE inhibitors or ARB before. The role of ACE inhibitors is known in metabolism of bradykinin cascade. Plasmin which present during thrombolysis, precipitates biochemical mechanisms of this potential life threatening complication. Therefore rt-PA alone can be the cause of angioedema, but it can be more frequent together with ACE inhibitors therapy.

Keywords: angioneurotic edema, thrombolysis, rt-Pa, bradykinin, ACE inhibitors

Levelező szerző (correspondent): dr. LOVÁSZ Rita, BAZ Megyei Kórház, Stroke, Vascularis, Általános Neurológiai, Toxikológiai Osztály; 3521 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76. E-mail: lovasz_rita@hotmail.com

Érkezett: 2015. január 26. Elfogadva: 2015. május 29.

Az akut stroke kezelésének jelenleg elfogadott és széles körben elérhető oki kezelése az intravenás thrombolysis. Mivel az évek folyamán egyre nagyobb számban alkalmazzuk az rt-PA-t, egyre gyakrabban látunk mellékhatásokat is.

Az rt-PA mellékhatásai közül a nyelv és garat nyálkahártyájának és izomzatának súlyos megduzzadásával, angioneuroticus oedemájával járó betegeink kórtörténete közül ismertetünk két, életet veszélyeztető esetet.

Esetismertetés

2011. január 1. és 2014. december 31. között osztályunkon 254 beteget kezeltünk Actilyse-zal akut ischaemiás stroke miatt. Két betegnél láttunk általános allergiás reakciót, hat esetben angioneuroticus oedemát (2,30%). Extrém súlyosságú nyelvduzzanat, illetve kiterjedt, gégefedőre és a nyak subcutan területeire is kiterjedő oedemát két betegnél észleltünk (0,90%). A thrombolysisen átesett betegek kórelőzményében 24,8%-ban szerepelt hypertonia. ACE vagy ARB szedése az összes rt-PA-val kezelt beteg között 21,2%-ban fordult elő. A kivizsgálás során a magas vérnyomás aránya a kórházi kezelés alatt 90,00% volt. A jelentős különbséget részben a lakosság egészségtudatosságának, az alapellátás hiányosságának tartjuk. Egy súlyos angioneuroticus oedemán átesett beteg kivételével, minden esetben szedtek ACE-gátlót, vagy ARB-t az angioneuroticus oedemát elszenvedő betegek. A két legsúlyosabb eset kórtörténetét az alábbiakban ismertetjük.

ELSŐ ESET

Ötvennégy éves nőbeteg. Kórelőzményében hypertonia szerepel, melyre gyógyszert nem szed. Régebben losartan hatóanyagú készítményt javasoltak neki. Egyéb gyógyszert sem szedett a felvételét megelőző két hétben, allergiáról nem tud.

Súlyos bal oldali hemiparesis, centrális facialis és hypoglossus paresis, neglect szindróma miatt érkezett osztályunkra. A panaszok kezdete után az osztályra érkezésig egy óra telt el. A betegvizsgálat, a koponya-CT és a vérvétel 23 percet vett igénybe, a labor 57 perc alatt készült el. A tünetek kialakulása és a thrombolysis kezdete között eltelt idő: 140 perc. NIHSS: 20 pont a thrombolysis kezdetekor.

A kezelés 15. percében fejfájásra panaszkodott, beszéde elmosódottá vált, légzése nehezített, és bal oldalon submandibularisan 4 cm átmérőjű szövetduzzanat alakult ki.

A fogászati implantátumából szivárgó vérzés jelentkezett. Kalciumot, antihisztamint, metilprednizolont kapott. Az rt-PA-kezelést felfüggesztettük.

Közben egyre fokozódó nyelvduzzanat is kialakult. Légúti obstrukció veszélye miatt midazolammal történő szedálás után intubáltuk.

Kontroll-koponya-CT-t és nyaki CT-t végeztünk, mely a jobb oldali ACM területén kiterjedt, inhomogén hypodensitást mutatott.

A nyaki lágyrész-szövetekben és az epipharynx lágyrészeiben szabad levegőárnyékok, duzzadt, inhomogén nyelv, és nyelv alatti extrém mértékű lágyrész-oedema volt látható, diffúz vérzéses kom-

ponenssel. A nyelv megnagyobbodott, duzzadt, inhomogén szerkezetű volt. Az állcsúcs alatt a subcutan szövetek kiszélesedtek. Denzitásuk alapján oedema, vérzés egyaránt felmerült. A lágyrész-bevérzés distalis irányban a nyelvcsont szintjéig volt követhető (**1., 2., 3. ábra**).

Kontroll-laborvizsgálata negatív, C1-et nézni nem tudunk, hiányzó reagens miatt, C3 és C4 szint normáltartományban volt a lysis követő napon levett vérből.

Az angioneuroticus oedema három nap múlva megszűnt, a beteg detubálhatóvá vált.

Kivizsgálása során cardialis emboliaforrás nem igazolódott, a carotisultrahang és a transcranialis Doppler (TCD) negatív.

A hypertonián és hyperlipidaemián kívül rizikótényezőket nem találtunk, thrombophyliára utaló laboreltérés nem volt.

MÁSODIK ESET

Negyvennyolc éves nőbeteg. Hypertonia, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség szerepel kórelőzményében. Enalapril, metformin szedett rendszeresen.

Agytörzsi tünetek miatt került osztályunkra, a tünetek kezdete után két órával. NIHSS: 26 pont. A betegvizsgálatban a koponya-CT és a laboratóriumi vizsgálat elvégzése összesen 69 percet vett igénybe. A vizsgálatok elvégzése alatt vérnyomása 220/110 Hgmm-re emelkedett, enalapril, urapidil kapott. A tünetek kezdete után 199 perccel megkezdett thrombolysis szövődménymentesen megtörtént rt-PA-val.

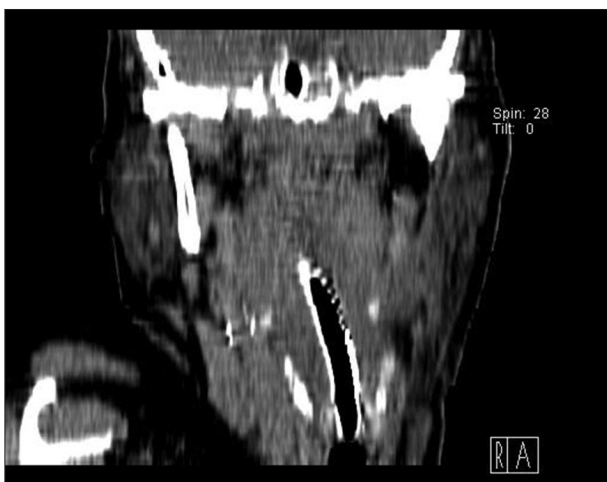
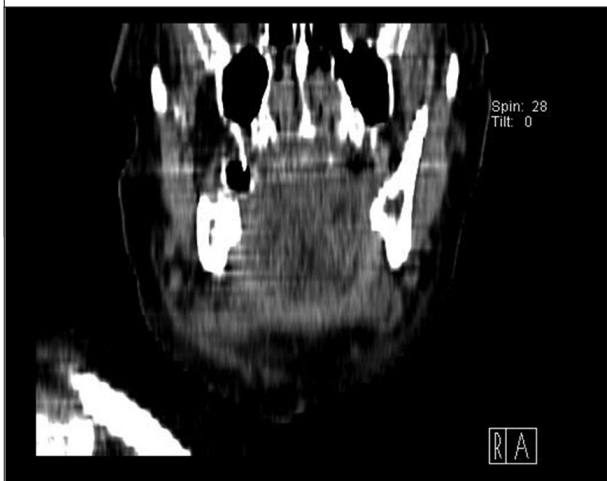
A kezelés befejezése után azonnal történt vizsgálata során az NIHSS: 0 pont. A beteg a vizsgálat alatt kezdett panaszkodni, hogy furcsa érzés jelentkezett a szájában. A nyelv- és ajakduzzanat 1-2 perc alatt olyan fokot öltött, hogy légúti akadályt okozott. Metilprednizolont, antihisztamint, kalciumot kapott, de a tünetek rohamosan progrediáltak, stridor jelentkezett. Az infúzió helyén, majd a cubitalis hajlatban bullosus elváltozások jelentek meg.

A beteget propofollal történt szedálás mellett intubáltuk. A nyelv nehezen volt elkampózható. A gégebemenet súlyosan oedemás volt. Az epiglottis a gégebemenetre rálógott, duzzadt. Az intubáció Bougie segítségével sikerült.

A nyelv- és glottisoedema öt napon keresztül fennállt, szedáció mellett az intubáció végig szükséges volt.

Kontroll-koponya-CT-n emollitio nem volt látható, az orr nyálkahártyája oedemás volt. A nyaki szakasról készült vizsgálat oedemát nem mutatott.

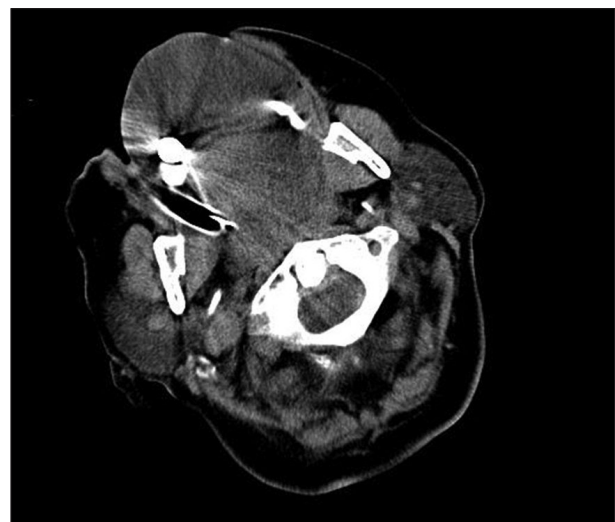
A kezelés 3. napján divergáló bulbusok, jobb oldalon fokozott sajátreflexek, Babinski-jel alakult



1. ábra. Angioedema. Axiális síkban készült felvételek. Az oedemás nyelv az orrmelléküregek síkjában. A tracheában az oropharyngealis tubus árnyéka látszik

ki. Koponya-CT a pons bal oldalán 20 mm-es hypodens területet mutatott.

A szívultrahang és a CT-angiográfia negatív. Thrombophylia nem igazolódott.



2. ábra. Horizontális felvétel. Angioedema a nyelv és ajak szöveteiben

A beteg a későbbiekben járókeret segítségével pár méter megtételére képessé vált.

A stroke után két hónappal subglotticus szűkület alakult ki, melynek hátterében az oedemás szövetek dekubitalódása és következményes hegesedés állt.

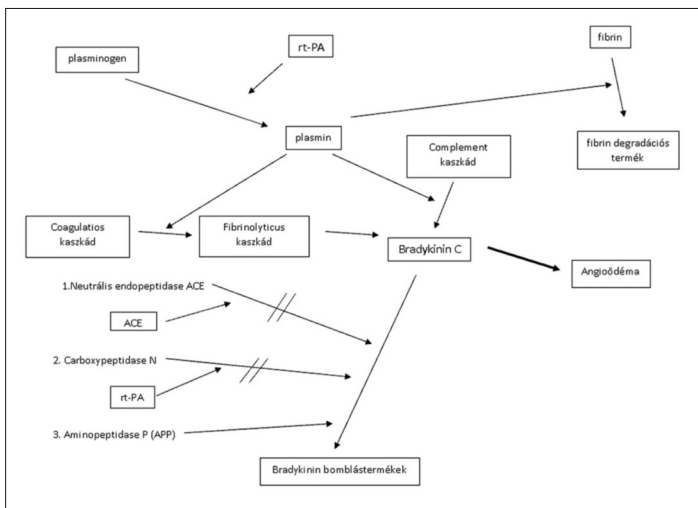
A jelen munkánkban nem részletezzük az enyhe nyelvduzzadással járó további eseteket, és annak a betegnek a történetét, melynél a csak a pareticus szájzug oedemája alakult ki, egy betegnél enyhe bullosus allergiform, végtagokon jelentkező elváltozást láttunk.

Megbeszélés

Irodalmi adatok szerint az angioedema azoknál a betegeknél fordul elő gyakrabban, akiknél a kórelőzményben atópiás dermatitis szerepel^{1,2}.



3. ábra. Intubáció után készült kép, melyen jól látható az extrém módon megduzzadt nyelv és ajak



4. ábra. Az rt-PA és ACE-gátlók feltételezett szerepe a bradikinin indukálta angioneuroticus oedema létrehozásában. Az rt-PA direkt hatása mellett a bradikinin lebontásában szerepet játszó enzimrendszer egyik elemét, a karboxipeptidáz N aktivitását csökkenti. Ha e mellett ACE-gátló is jelen van, a neutrális endopeptidáz N gátlása is hozzájárul a bradikinin lebomlási sebességének csökkenéséhez. A fentiek az angioedema kialakulásának valószínűségét növelik

Immunológiai betegség hajlamosító tényező. C4- és C1-észteráz-inhibitor-szint eltérést találtak a kiindulási értékhez képest^{1, 2}.

Hill és munkatársai munkája² szerint a myocardialis infarktus miatt kezelt betegeknél az angioedema gyakorisága 0,02%, míg stroke miatt végzett thrombolysis esetén gyakorisága 1,5% körüli (a stroke-ot szenvedett betegeknél ugyanez a munkacsoport 105 kezelés során két betegnél észlelt angioneuroticus oedemát).

Engelster és munkatársai³ 120 betegük adatait áttekintve 1,7%-ban láttak angiooedemát, s a kezelt betegek többsége ACE-gátlót szedett, ezért az ACE-gátló szedése a mellékhatás megjelenésének rizikótényezője megállapításuk szerint.

Az ACE-gátlók provokáló tényezőként szerepelnek altepláz adásakor⁴. Az enalaprilról ismert, hogy önállóan is létre tud hozni oropharyngealis oedemát.

Az angioneuroticus oedema biokémiai alapja in vitro vizsgálva a bradikinin. A bradikinin metabolizmusa főleg három metalloproteináz útján történik. Ez az ACE, az aminopeptidáz P és kinináz I. A fő inaktiválási út az első kettő. Amennyiben az ACE gátolt, az egyik fő metabolizációs út kiesik.

A fibrinolyticus rt-PA jelenléte immunoreaktív bradikinin eredményez, mely provokálja az allergiform reakciót, kifejezetten az angioneuroticus oedema megjelenését⁵.

Az, hogy ez a jelenség miért kifejezetten oropharyngealis szövetekben nyilvánul meg súlyos klinikai tüneteket okozva, nem egyértelmű.

Az irodalom megerősíti az ACE-gátlók és a thrombolysis kapcsán létrejövő angioneuroticus oedema kapcsolatát. Megfigyelések szerint a félloldali nyelvduzzanat frontális és insularis területi stroke-oknál a károsodott agyterület ellenoldalán jelentkezik. Diabetes mellitusban szenvedő betegeknél gyakoribb, az autonóm rendszer károsodásának következményeként^{6, 7}.

A szövődmény kialakulásának megértéséhez segít a hereditaer és szerzett angiooedema patomechanizmusának ismerete. Az öröklött tényezők mellett autoimmun és lymphoproliferatív betegségek, gyógyszerek is patogén faktornak számítanak. Minden esetben jellemző, hogy a komplementrendszer, a koagulációs és fibrinolyticus kaszkád, valamint a kininmetabolizmus aktiválódik.

A plazmin, mely a fibrinolysis során keletkezik, az alacsony molekulású kininogén rendszert aktiválja, és végeredményben a bradikinin felszabadulását okozza, mely létrehozhatja a jelenséget. Klinikailag szöveti és mucosamembrán-duzzanat jelentkezik, emiatt látjuk főleg a nyelv, ajak, larynx oedemáját, de bélrendszerben, genitáliákban is

kialakulhat, így akár hasi fájdalom is lehet a beteg panaszsa⁸.

A szövődmény kezelésében a szteroidnak, anti-hisztaminoknak, keringésmegingás esetén az epinephrinnek van jelentős szerepe⁹.

Következtetés

Az ischaemiás stroke-ot szenvedett betegek nagy része már rendelkezik valamilyen cardiovascularis társbetegséggel, leggyakrabban hypertóniával. A jelenlegi hazai gyógyszerelési szokásoknak megfelelően a hypertóniás betegek jelentős része szed ACE-gátlót vagy ARB-t. A hypertóniakezelés nemzetközi irányelveiben is jelentős szerepet kap a fenti két gyógyszercsoport¹⁰. Ez hajlamosító tényező az angio-

neuroticus oedema előidőzésében. Biokémiai háttér a bradikinin-anyagcsere mechanizmusában keresendő.

A myocardialis infarktuszok esetén ezt a mellékhatást ritkábban írták le, melynek hátterében az valószínűsíthető, hogy a jelenlegi terápiás protokollban nem elsődlegesen választandó kezelési módszer a thrombolysis, és ezért adatok csak jóval kisebb számban állnak rendelkezésre, és azok is régebbi keletűek. A szívinfarktusz miatt rt-PA-val kezelt betegek adatai valójában körülbelül 10 évvel ezelőtti állapotokat tükröznek, mikor a hypertónia kezelési „szokásaiban” még nem állt ilyen előkelő helyen az ACE-gátló.

Saját tapasztalataink és az irodalmi ajánlások alapján thrombolysis végzése csak olyan ellátóhelyen javasolt, ahol a stroke-centrumban resuscitációs lehetőség is van³.

IRODALOM

1. Francis CW, Brenner B, Leddy JP, Marder VJ. Angioedema during therapy with recombinant tissue plasminogen activator. *J Haematol* 1991;77:562-3.
2. Hill MD, Barber PA, Taqahasi J, Demchuk AM, Feasby TE, Vuncam B. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischaemic stroke. *Can Med Assn J* 2000;162:1281-4.
3. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Téllez C, Marsch S, Steck AJ, Rüegg S, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischaemic stroke. *J Neurol* 2005;252(10):1167-70.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0789-9>.
4. Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EF. Angioedema after tPA: What neurointensivists should know. *Neurocrit Care* 2012;1683:440-3.
5. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema with recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Stroke* 2002;33:1712-6.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000017284.77838.87>.
6. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischaemic stroke: A review of complications, risk factors, and newer technologies. *Neurohospitalist* 2011;1(3):138-47.
<http://dx.doi.org/10.1177/1941875211408731>.
7. Werner R, Keller M, Woerhle JC. Facial Angioedema and Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:101-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000365205>.
8. Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2006;81(7):958-72.
<http://dx.doi.org/10.4065/81.7.958>.
9. Hill MD, Buchhan AM. Thrombolysis for acute ischaemic stroke results of the Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *Can Med Assoc J* 2005;172:1307-12.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1041561>.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>



TRANSTHYRETIN FAMILIÁRIS AMYLOID POLYNEUROPATHIA – HÁROM MAGYARORSZÁGI ESET RITKA MUTÁCIÓKKAL (His88Arg ÉS Phe33Leu)

CSILLIK Anita¹, POZSONYI Zoltán², SOÓS Krisztina³, BALOGH István⁴, BODÓ Imre⁵, ARÁNYI Zsuzsanna¹

¹MTA-SE NAP B Peripheriás Idegrendszeri Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Neurológiai Részleg, Budapest

⁴Debreceni Egyetem OEC, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

⁵Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0245>

www.elitmed.hu

TRANSTHYRETIN FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY – THREE HUNGARIAN CASES WITH RARE MUTATIONS (His88Arg AND Phe33Leu)

Csillik A, MD; Pozsonyi Z, MD; Soós K, MD; Balogh I, PhD; Bodó I, MD, PhD; Arányi Zs, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):245–253.

Bevezetés – A transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia ritka, autoszomális domináns módon öröklődő progresszív szisztémás kórkép, amelynek patológiai háttere a transthyretin gén pontmutációja következtében kialakult endoneurális amyloid depozíció. A felnőttkori öröklődő polyneuropathiák közül a legsúlyosabb, főként a kardiológiai szövődmények miatt kezelés nélkül 10 éven belül halállal végződik. A kórkép aluldiagnosztizált, a késői kezdetű forma (50 év feletti tünetkezdés) a nem endémiás területeken valószínűleg sokkal elterjedtebb, mint korábban gondolták. Korai felismerésük lényeges a korai stádiumban adható oki kezelés (tafamidis) megkezdése miatt, amellyel a progresszió lassítható, a túlélés meghosszabbítható.

Beteggek – Közleményünkben három magyarországi, rokonságban nem álló, a leggyakoribb Val30Met-mutációtól eltérő mutációval (két esetben His88Arg, egy esetben Phe33Leu) járó transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia esetet ismertetünk. Közös jellemzőjük a késői kezdetű progresszív, hosszúságfüggő, axonális, szenzomotoros polyneuropathia, és a közel egyidejűleg induló súlyos restrictív cardiomyopathia. Mindhárom esetben a vázizom érintettségére utaló myopathia klinikai és elektrofiziológiai jelei is fennálltak. Két esetben a perifériás idegek nagy felbontású ultrahangvizsgálatát is elvégeztük, amely során szegmentális szerkezeti eltérések, illetve az interfascicularis epineurium echogenitásának fokozódása volt látható, az idegek méretének megnövekedése nélkül.

Introduction – Transthyretin familial amyloid polyneuropathy is a rare autosomal dominant progressive systemic disease of adults caused by endoneurial amyloid deposition due to point mutations of the transthyretin gene. It is the most severe form among hereditary polyneuropathies, being fatal within 10 years if left untreated. The disease is underdiagnosed, the late onset forms (above the age of 50) being probably more widespread than previously thought. Early diagnosis is essential as the early introduction of causal therapy (tafamidis) slows progression and prolongs survival.

Patients – We report here three non-related Hungarian cases of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with non-Val30Met mutations (His88Arg in two cases, Phe33Leu in one case). They were all characterized by late-onset, progressive, length-dependent, axonal, sensorimotor polyneuropathy and the simultaneous presentation of severe restrictive cardiomyopathy. In all three cases, clinical and electrophysiological signs of myopathy were also present, suggesting the involvement of skeletal muscles as well. In two cases, high resolution ultrasound of the peripheral nerves was also performed, which showed segmental structural alterations (change or loss of fascicular structure) and some increase of echogenicity of the interfascicular epineurium, without substantial enlargement of the nerves.

Levelező szerző (correspondent): Dr. CSILLIK Anita, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (06-1) 210-0330, (06-20) 825-0359, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: csillikanita@gmail.com

Érkezett: 2015. szeptember 18. Elfogadva: 2015. október 12.

Következtetés – Magyarországon a transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia ritkább, non-Val30Met-mutáció-formái fordulnak elő elsősorban, ahogy eseteinknél is. Szemben a Val30Met-formákkal, ezen mutációknál jellemző a késői kezdet és az egyidejűleg induló cardiomyopathia. Közleményünkkel szeretnénk rámutatni arra, hogy idősebb korban induló ismeretlen eredetű, progresszív, axonális polyneuropathiában – főként szívbetegség társulása esetén – gondolni kell transthyretin familiáris amyloid polyneuropathiára.

Kulcsszavak: transthyretin, amyloid, polyneuropathia, tafamidis, nagy felbontású ultrahang

Szisztémás amyloidosis alatt kóros konformációjú fehérjéknek a szervezet különböző részein történő lerakódását értjük. Az egyik ilyen jellemző hely a perifériás ideg, így a különböző eredetű szerzett és öröklött amyloidosis a polyneuropathia egyik jól ismert oka. A szerzett formák közül leggyakoribb a primer szisztémás könnyűlánc-amyloidosis (AL), amely plazmasejt-dyscrasiák vagy B-sejtes lymphoproliferatív betegségek kísérője; oka a kóros plazmasejtklón által termelt könnyű- vagy nehézlánc immunglobulin-fragmentumok depozíciója. Egyéb szerzett formák a krónikus fertőző vagy gyulladáshoz megbetegedésekhez (például tuberculosis vagy rheumatoid arthritis) társuló amyloid A-amyloidosis (AA), valamint a korfüggő, szenilis szisztémás amyloidosis (SSA).

Az öröklött amyloidosisformák ritkábbak. Az öröklött amyloidosishoz társuló polyneuropathiát familiáris amyloid polyneuropathiának (FAP) hívjuk, amely autoszomális domináns módon öröklődik és amelyben az ideglaesiót endoneurális fibrillaris amyloid depozíció idézi elő¹. Az amyloid prekursor fehérje alapján a betegség három fő típusba sorolható: transthyretin (TTR), apolipoprotein A-1 és gelsolin amyloidosis¹. Ezek közül a leggyakoribb a TTR gén pontmutációjával járó transthyretin familiáris amyloid polyneuropathia (TTR-FAP), amely egyben a felnőttkori öröklődő polyneuropathiák legsúlyosabb formája is¹. A humán TTR egy, a szérumban és liquorban keringő szolubilis homotetramer fehérje, amely elsősorban a májban, kisebb részt a plexus choroideusban és retinasejtekben szintetizálódik; funkciója a tiroxin (T4) és retinol transzportja¹. A TTR gén egy rövid, négy exonból álló szakasz a 18. kromoszóma hosszú karján (18q11.2–12), amelynek ez idáig több mint 130 mutációja ismert; közülük több mint 100 mutáció amyloidogen^{1,2}. A patogén mutáció miatt a fehérje konformációs változása jön létre: a tetramer stabilitása csökken, amyloidogen monomerekre disszoci-

Conclusion – In Hungary, mainly the rare, non-Val30Met mutation forms of transthyretin familial amyloid polyneuropathy are encountered, as in our cases. As opposed to the Val30Met forms, these mutations are characterized by late onset and simultaneous presentation of severe cardiomyopathy. Our report highlights the importance of considering transthyretin familial amyloid polyneuropathy in the differential diagnosis of late-onset, progressive, axonal polyneuropathies of unknown etiology, particularly if associated with cardiac disease.

Keywords: transthyretin, amyloid, polyneuropathia, tafamidis, highresolution ultrasound

álódik, amelyek inszolubilis amyloid fibrillumokat és egyéb aggregátumokat képeznek¹. A TTR-mutáció révén kialakult variáns prekursor fehérjéhez köthető hereditár TTR-amyloidosis mellett azonban hasonló amyloid depozitumok vad típusú TTR-prekursor fehérjékből is képződhetnek. A vad típusú TTR-depozíció következtében kialakult nem öröklődő, a már említett korhoz kötött szenilis szisztémás amyloidosis (SSA) klinikailag elsősorban cardialis manifesztációkkal és carpalis alagút szindrómával jár³.

A TTR-FAP átlagos prevalenciáját 0,87–1,1/1 000 000-ra teszik, Észak-Portugáliában prevalenciája azonban eléri a 1/538-at; európai és amerikai leszármazottaknál a becsült incidencia 1/100 000⁴. A betegség progresszív, irreverzibilis, és elsősorban a cardialis események, malnutrició, infekciók következtében általában 10 éven belül halállal végződik⁴. A különböző mutációk eltérő fenotípussal járnak, valamint egyazon genotípus is járhat többféle klinikai formával, például földrajzi elhelyezkedéstől függően². A legelterjedtebb a Val30Met-mutációval járó forma (világszerte az esetek 50%-a), amely Portugáliában endémiás, a betegség első leírása is onnan származik. Erre a formára jellemző az 50. év előtti tünetkezdés, a magas penetrancia és kezdeti tünetként a vékonyrostok hosszúságfüggő károsodása, felületes érzéscsökkenéssel (fájdalom- és hőérzékelés) és autonóm tünetekkel^{1,4}. Ugyanezen mutációra azonban Svédországban a késői kezdet és az alacsony penetrancia jellemző. A non-Val30Met-mutációkkal járó TTR-FAP-ra általánosságban a késői kezdet (50. év felett), gyorsabb lefolyás, átlagosan 7,3 éves túlélés jellemző⁴. Egyes ritka mutációk (például Leu58His, Ile84Ser, Tyr114His) esetén a carpalis alagút szindróma dominál. Mivel szisztémás betegségről van szó, a polyneuropathia mellett egyéb szervek is érintettek, így a szív, a szem, a vese és a gastrointestinalis rendszer. A szívamyloidosis ritmuszavarokat, rest-

riktív cardiomyopathiát és következményes szív-elégtelenséget okozhat, sokszor preventív pacemaker vagy intracardialis defibrillátor (ICD) -beültetésre is szükség van⁴. A szív érintettsége egyben a beteg életkilátásának fő meghatározója. Egyes TTR-mutációformák, például a Val122Ile szinte kizárólag cardialis tüneteket okoznak.

A TTR-FAP standard kezelési módja hosszú ideig a májtranszplantáció volt, amely révén a variáns TTR gén vad típusú TTR génné cserélődik ki³. A transzplantációt követően a variáns TTR fehérje szérumkoncentrációja gyorsan lecsökken és hosszú távú követés során az amyloid depozitumok mennyisége is jelentősen csökken. A májtranszplantációval kezelt Val30Met-betegek 10 éves túlélési aránya 100%-os volt, ezzel ellentétben a non-Val30Met-eseteknél sokkal alacsonyabb volt az ötéves túlélési arány (59–82%)⁵. A beavatkozás azonban jelentős műtéti megterhelést és életfogytig tartó immunszuppressziót jelent. Mindezek miatt szükség volt egyéb, nem invazív alternatív kezelési lehetőségek kifejlesztésére. A TTR kinetikus stabilizátorok (diflusinal és tafamidis) a fehérje T4-kötő helyéhez kapcsolódva stabilizálják a tetramert, megakadályozva az amyloidogen monomerekké történő disszociációt és az amyloid fibrillumok képződését^{1,2}. A tafamidist az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2011-ben hagyta jóvá I-es stádiumú (segítség nélküli járóképes) TTR-FAP-kezelésre³, a diflusinalnak még nincs európai jóváhagyása. A tafamidis szignifikánsan csökkenti a polyneuropathia progresszióját és stabilizálja a betegséget. Késői stádiumban mindkét kezelési módzatnak csökken a hatékonysága, ezért elengedhetetlen a korai diagnózis.

Ez idáig nem közöltek Magyarországon előforduló TTR-FAP- esetet. Az irodalomban azonban beszámoltak néhány ritka TTR-mutációról, amelyek magyar származású családban fordultak elő, ilyen a FAP fenotípussal járó Cys10Arg⁶ és a meningocerebrovascularis tünetekkel járó Asp18Gly mutációforma⁷. Magyar populációban a gyakori Val30Met-mutáció előfordulásáról nincs adat. Az alábbiakban három, rokonságban nem álló magyarországi TTR-FAP-esetről számolunk be, akiknél két ritka TTR-mutáció volt igazolható.

Betegek

1. ESET

Klinikai lefolyás: Az első neurológiai vizsgálat időpontjában (2012-ben) 61 éves férfi beteget 12 évvel korábban mindkét oldalon súlyos fokú

carpalis alagút szindróma miatt műtötték. Ezt követően, körülbelül 10 évvel az első vizsgálat előtt kezdődtek polyneuropathiás tünetei, amelyek a lábfej felől fokozatosan combig felhúzódnak, illetve felső végtagokon csuklókig terjedő zibbadással indultak, amihez később proximális túlsúlyú alsó végtagi gyengeség társult – kezdetben lépcsőn járási nehézséggel, később súlyos járásnehezítettséggel, járókeretigénnyel. Fájdalom nem társult. A polyneuropathiás tünetek kezdete után nem sokkal kezdődtek szívbetegségére utaló tünetei, fulladással, csökkent terhelhetőséggel, amely miatt a vizsgálatot megelőzően néhány hónappal szívtranszplantáció történt. A beteg családi anamnézise negatív, azonban az egyik fia tünetmentes mutációhordozó (lásd később).

Neurológiai státusz: Neurológiai vizsgálatok areflexia, az alsó végtagokon kifejezett proximális, enyhébb fokú distalis izomgyengeség és izomatropia volt észlelhető. Az izomgyengeség miatt csak járókerettel volt járóképes. Felső végtagi izomgyengesége nem volt. Az alsó végtagokon distalis, szimmetrikus, minden érzéskvalitásra kiterjedő érzészavar volt észlelhető.

Polyneuropathiája az elterjedten használt FAP értékelő skála alapján II-es (Coutinho et al, 1980: csak segítséggel járóképes), a módosított polyneuropathia-skála alapján III-as (PND; Yamamoto et al, 2007: két bottal vagy mankóval járóképes) stádiumnak felelt meg, ezért tafamidiskezelésre már nem volt alkalmas.

Elektrofiziológiai vizsgálat: A vizsgálat súlyos fokú hosszúságfüggő szenzomotoros axonalis polyneuropathiát mutatott, az alsó végtagokon distalisán már jelentős szenzomotoros axonvesztéssel, de a felső végtagon is hiányzó szenzoros válaszokkal. Emellett a miográfias vizsgálatok során, a polyneuropathia okozta krónikus neurogén jelek mellett, főként proximálisan jelentős motoros egység polyphasia is volt látható, amely társuló myopathiát vetett fel. Erre utal az is, hogy a betegnek az alsó végtagokon proximális túlsúlyú gyengesége volt.

Egyéb vizsgálatok / amyloid depozitum kimutatása: A beteg először kardiológushoz került, első neurológiai vizsgálatára csak a szívtranszplantáció után került sor, polyneuropathiája addig nem került felismerésre. Kardiológiai kivizsgálása során rektív cardiomyopathiát és szívelégtelenséget igazoltak, szívizom-biopszia pedig amyloid depozíciót mutatott. Fokozódó szívelégtelensége miatt szívtranszplantációra került sor, mielőtt az amyloidosis diagnózisa tisztázódott volna. A műtét után neurológiai és hematológiai kivizsgálása során könnyűlanc-amyloidosist kizártak, TTR-amyloidosis merült fel.

Genetikai vizsgálat: A TTR gén teljes kódoló régiójának (1–4. exon) szekvenálása során heterozigóta formában a 3. exonban, a 88. aminosav helyét kódoló tripletben His88Arg (az újabb nomenklátúra szerint p.His108Arg) pontmutáció (hisztidin-arginin csere) igazolódott. Ezen mutáció a TTR gén ritka, de ismert amyloidogen mutációja^{8,9}.

Vélemény: A betegnél TTR-FAP diagnózisát állítottuk fel, társuló súlyos cardiomyopathiával és skeletalis myopathiával. Tafamidiskezelésre már nem volt alkalmas, a májtranszplantációra pedig súlyos állapota miatt már nem került sor. A beteg a szívtranszplantációt követően másfél év múlva szívelégtelenségben meghalt. Kórboncolás során több szervben (máj, lép, vese, nyelv, bélnyálkahártya) és a graft szívben is kimutatható volt az amyloid. A beteg két fiának genetikai vizsgálata során az egyiknél kimutatták az apánál is jelen levő amyloidogen TTR-mutációt. A mutációt hordozó fiú kivizsgálása nem talált sem szív-, sem neurológiai eltérést. A hordozó, de még tünetmentes családtag szoros követése fontos.

2. ESET

Klinikai lefolyás: Az első neurológiai vizsgálat időpontjában (2013-ban) 51 éves férfi betegnél négy évvel korábban kezdődött szívbetegsége terhelésre jelentkező fulladással; ezzel egyidejűleg alsó végtagi izomgyengeség és állandó hasmenés is kialakult. Alsó végtagi fájdalomról is beszámolt. Először a lépcsőn járás volt nehezített.

Neurológiai státusz: Neurológiai vizsgálatok areflexiát, súlyos fokú distalis és proximális alsó végtagi izomgyengeséget észleltünk izomatófiával. Székről segítség nélkül nem tudott felállni, járása szteppelő volt, de ekkor segédeszközt még nem használt. Az alsó végtagokon distal felé súlyosbodó tactilis hypaesthesiát és vibráció-érzékenység csökkenést találtunk. Az állandó hasmenést lehetséges autonóm tünetként vagy gastrointestinalis érintettségként értékeltük. Polyneuropathiája I–II. stádium határán volt (FAP értékelő skála Coutinho et al: segítség nélkül járóképes, de járása már szteppelő; PND Yamamoto et al: bot nélkül járóképes), ezért tafamidiskezelésre még éppen alkalmas volt.

Elektrofiziológiai vizsgálat: A vizsgálat súlyos fokú hosszúságfüggő szenzomotoros axonalis polyneuropathiát igazolt, az alsó végtagon jelentős szenzomotoros axonvesztéssel, a felső végtagon is szenzoros axonvesztéssel. Emellett a m. vastus lateralisban aktív fibrilláció mellett alacsony és korai interferenciaminta volt látható, amely alapján társuló myopathia is felmerült. Erre utal az is, hogy a betegnek kifejezett alsó végtagi proximális gyenge-

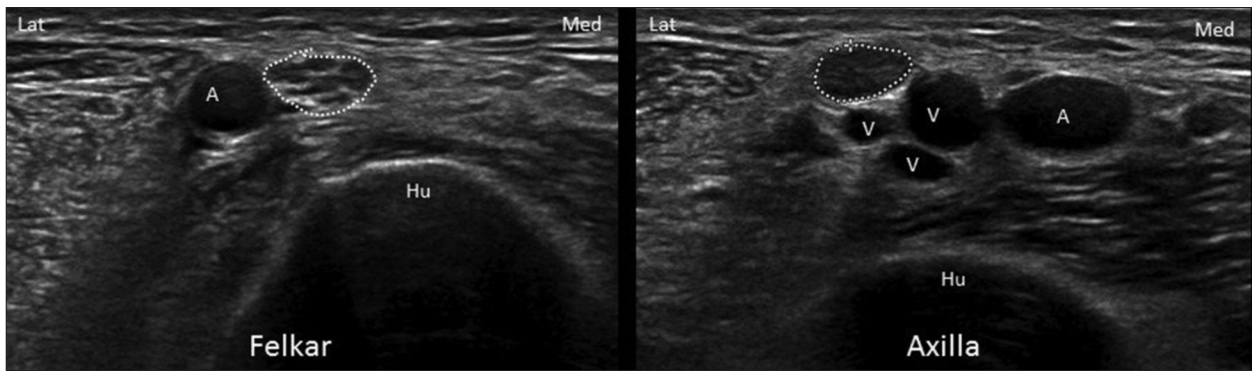
sége is volt, illetve először a lépcsőn járás volt nehezített.

Egyéb vizsgálatok / amyloid depozitum kimutatása: A beteg a fulladás miatt először kardiológushoz került, aki hypertophiás cardiomyopathiát, restriktív funkciózavart, következményes szívelégtelenséget igazolt. A szívizom-biopszia szívamyloidosiszt mutatott. Fokozatosan romló szisztolés diszfunkció miatt később preventív céllal ICD-beültetésre került sor és antikoaguláns-kezelést állítottak be. Az amyloidosis miatt hematológiai osztályon kivizsgálták, könnyűlánc-amyloidosis, szisztémás immunbetegség kizárható volt. Ezt követően került neurológiai vizsgálatra polyneuropathiás tünetei miatt. A polyneuropathia és szívamyloidosis együttes fennállása alapján TTR-FAP-t valószínűsítettünk.

Genetikai vizsgálat: A TTR gén teljes kódoló régiójának (1–4. exon) szekvenálása során heterozigóta formában a 2. exonban, a 33. aminosav helyét kódoló tripletben Phe33Leu (az újabb nomenklátúra szerint p.Phe53Leu) pontmutáció (fenilalanin-leucin csere) igazolódott. Ezen mutáció a TTR gén ritka, de ismert amyloidogén mutációja¹⁰. Családi anamnéziséből annyi tudható meg, hogy édesanyja korán, 57 éves korában szívbetegségben meghalt. A tünetmentes utódok genetikai szűrésére a lehetőség adott, remélhetőleg a közeljövőben elvégezhető.

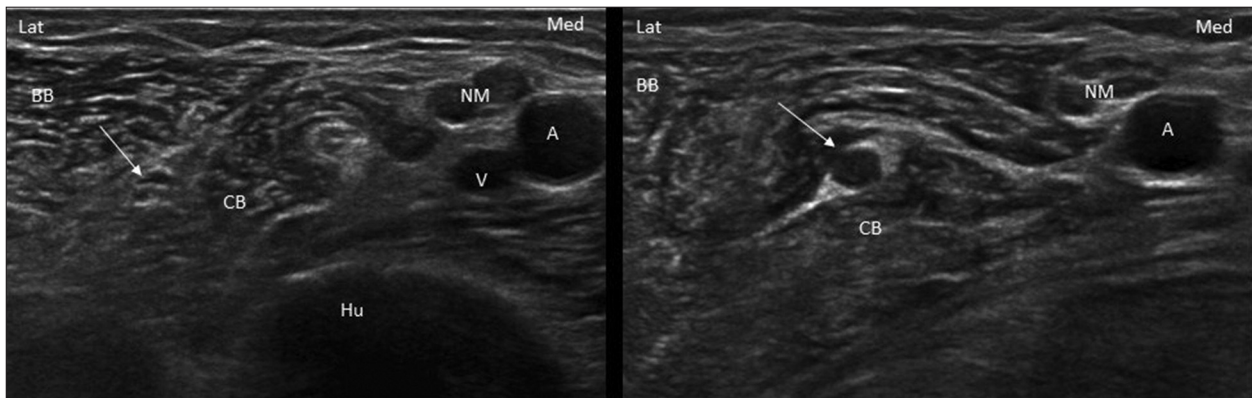
A perifériás idegek nagy felbontású ultrahangvizsgálata: A vizsgálat Philips Equip5 ultrahangkészülékkel, lineáris 18-5 MHz-es transzducerral történt. A jobb n. medianust, musculocutaneust, ulnaris, radialist, interosseus posteriort, radialis superficialist, a jobb plexus brachialist, a bal n. peroneus communist, tibialist, ischiadicust és suralist vizsgáltuk. A vizsgált idegek mérete normálértékekhez viszonyítva normális volt. Szerkezeti eltérések voltak megfigyelhetők több ponton: a n. medianusnál a felkaron és az axillában a fasciculusok helyenként összeolvadtak, illetve az axillában az ideg egyműn hipoechogénné vált, fascicularis szerkezete eltűnt (**1. ábra**). A n. musculocutaneus az axillában, a m. corabrachialis átfúrása közben kissé megnagyobbodik és hipoechogénné válik (**2. ábra**). Hasonló eltérés látható a n. ulnarison a felkaron és a n. peroneus communison a fossa popliteában. Az interfascicularis epineurium echogenitása kissé fokozottnak tűnt.

Vélemény: A betegnél TTR-FAP diagnózisát állítottuk fel, társuló súlyos cardiomyopathiával és skeletalis myopathiával. Tafamidiskezelést indítottunk fél évvel a diagnózis felállítását követően. Egyéves utánkövetés során a polyneuropathia kismértékű progressziója észlelhető, jelenleg már botot használ

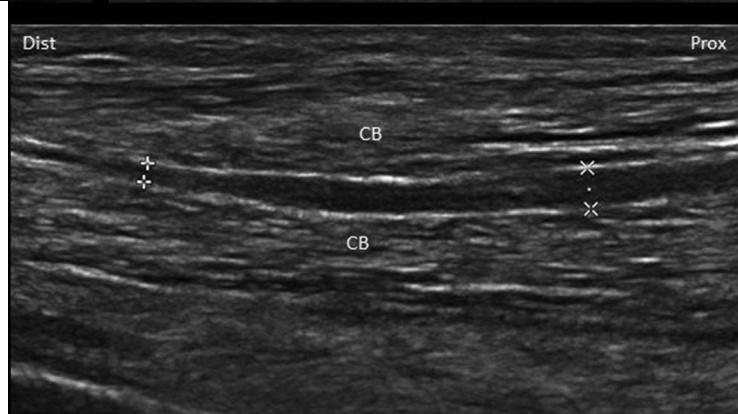


1. ábra. A 2. eset nagy felbontású perifériás ideg ultrahangvizsgálata: a jobb n. medianus keresztmetszeti képen a felkar proximális részén és az axillában (szaggatott vonallal körberajzolva). A felkaron az idegfasciculusok jól kivehetők, az interfascicularis epineurium echogenitása kissé fokozott. Az axillában az ideg már átkerült az arteria lateralis oldalára, az ideg homogénen hipoechogén, mint egy ér, a fascicularis szerkezete nem ismerhető fel

A: arteria brachialis-axillaris; V: véna; Hu: humerus; Lat: lateralis; Med: medialis



2. ábra. A 2. eset nagy felbontású perifériás ideg ultrahangvizsgálata: a jobb n. musculocutaneus az axillában, keresztmetszetben (felső képek) és hosszmetzetben (alsó kép). Mielőtt belép a m. coracobrachialisba (felső bal oldali kép, nyíl), az ideg szerkezete szabályos, a fasciculusok felismerhetők. A m. coracobrachialis állományán belül (felső jobb oldali kép, nyíl) azonban az ideg kissé megnagyobbodik, fascicularis szerkezete eltűnik, hipoechogénné válik. Az alsó hosszmetzeti képen jól látszik, ahogy az ideg distal felől proximal felé haladva a m. coracobrachialis átfúrása közben kiszélesedik, hipoechogénné válik



A: arteria brachialis-axillaris; V: véna; Hu: humerus; Lat: lateralis; Med: medialis; Dist: distalis; Prox: proximalis; BB: m. biceps brachii; CB: m. coracobrachialis; NM: n. medianus

járáskor. Utánkövetése során átmeneti motoros aphasiával járó bal arteria cerebri media területi TIA zajlott, amelyet cardiogen eredetű emboliának minősítettünk; carotis vertebralis duplex ultrahangvizsgálata negatív volt. A koponya-CT régebbi, tünetmentesen kialakult bal a. cerebri media területi infarktust mutatott, utalva korábbi embolisációs

epizódra. A beteg jelenleg szívtranszplantáció elbírálása alatt áll.

3. ESET

Klinikai lefolyás: Az első neurológiai vizsgálat időpontjában (2015-ben) 60 éves férfi beteg neuro-

pathiás tünetei 57 éves korában kezdődtek, mindkét lábfej, majd kezujjak zsibbadásával. Később a zsibbadás a térdekig húzódott, járása bizonytalaná vált, kezei is ügyetlenebbé váltak. Fájdalom nem társult. Emellett másfél év alatt körülbelül 20 kg-ot fogyott és széklete hasmenéses volt. A neuropathiás tünetek után körülbelül fél évvel kezdődött terhelésre jelentkező fulladása.

Neurológiai státusz: Neurológiai vizsgálatok areflexia, valamint distalis, szimmetrikus, a vékony- és vastagrostokat is érintő érzészavar volt észlelhető: az alsó végtagokon kiesett vibrációérzés és térdtől distalisán tactilis és algeticus hypaesthesia, járáskor enyhe szenzoros ataxia. Segédeszköz nélkül járóképes volt. Klinikailag paresis nem volt észlelhető. Az állandó hasmenést lehetséges autonóm tünetként vagy gastrointestinalis érintettségként értékeltük. Polyneuropathiája I-es stádiumúnak felelt meg (Coutinho et al: segítség nélkül járóképes; PND Yamamoto et al: csak érzőtünetek, segítség nélkül járóképes), ezért tafamidiskezelésre alkalmas volt.

Elektrofiziológiai vizsgálat: A vizsgálat hosszúságfüggő szenzomotoros axonalis polyneuropathiát mutatott, az alsó végtagokon distalisán már jelentős szenzomotoros axonvesztéssel. Így az elektrofiziológiai vizsgálat a motoros rostok érintettségét is igazolta. Emellett a m. vastus lateralisban, a distalis izmokban észlelt krónikus neurogen jelekkel (motoros egység amplitúdónövekedés) szemben, jelentős motoros egység polyphasia volt látható, amely társuló myopathiát vetett fel.

Egyéb vizsgálatok / amyloid depozitum kimutatása: A beteg a fulladás miatt először kardiológushoz került, aki hypertophiás-restriktív cardiomyopathiát és NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenséget igazolt. A szív-MRI szívamyloidosisra jellemző eltéréseket mutatott, a szisztémás amyloid depozíciót pedig rectumnyálkahártya-biopsziával igazolták. Ezt követően kizárták a könnyűlánc-amyloidosist és TTR-amyloidosist vetettek fel.

Genetikai vizsgálat: Az 1. esethez hasonlóan a TTR gén teljes kódoló régiójának (1–4. exon) szekvenálása során heterozigóta formában a 3. exonban,

a 88. aminosav helyét kódoló tripletben His88Arg (az újabb nómenklatúra szerint p.His108Arg) -pontmutáció (hisztidin-arginin csere) igazolódott. A beteg családi anamnézise negatív. Tervezzük a tünetmentes utódok genetikai szűrését.

A perifériás idegek nagy felbontású ultrahangvizsgálata: A vizsgálat Philips Equip5 ultrahangkészülékkel, lineáris 18-5 MHz-es transzducerral történt. A bal n. medianust, ulnarist, radialist, interosseus posteriori és radialis superficialist, a bal plexus brachialist, a jobb n. peroneus communist, tibialist, ischiadicust és suralist vizsgáltuk. Emellett vizsgáltuk a vádliizomzatot. A legtöbb vizsgált idegek mérete normálértékekhez viszonyítva normális volt, egyedül a könyök magasságában a n. medianus (keresztmetszeti területe: 21 mm², normális: 8–15 mm²) és a lábszár distalis részén a n. suralis (keresztmetszeti területe 5 mm², normális: 2 mm²) volt megnagyobbodott. Az idegek fascicularis szerkezete felismerhető volt, azonban az interfascicularis epineurium echogenitása kissé fokozottnak tűnt. A felkaron a n. medianus fascicularis szerkezete egy szakaszon megváltozott, összeolvadt, hipoechogén rész volt megfigyelhető az idegben. A m. triceps surae felületes része, a m. gastrocnemius echogenitása is fokozott, illetve szerkezete kóros volt, amely utalhat mind denervációra, mind myopathiára. Mivel azonban a beteg lábszárizomzata nem volt pareticus, ez elsősorban myopathiás eltérésnek tűnt.

Vélemény: A betegnél TTR-FAP diagnózisát állítottuk fel, társuló súlyos cardiomyopathiával és szubklinikus skeletalis myopathiával. A tafamidiskezelés beállítása (engedélyeztetése) folyamatban van. A tünetmentes utódok genetikai szűrése folyamatban van.

A három beteg jellemzőit összefoglalva az **1. táblázat** mutatja.

Megbeszélés

A TTR-FAP ritka, autoszomális domináns módon öröklődő progresszív kórkép, heterogén genetikai

1. táblázat. A három beteg jellemzőinek összefoglalása

	Mutáció	Életkor induláskor (év)	Családi anamnézis	Polyneuropathia típusa	Cardiomyopathia	Myopathia	Carpalis alagút szindróma
1. eset	His88Arg	49	fia tünetmentes hordozó	szenzomotoros axonalis	+	+	+
2. eset	Phe33Leu	47	?	szenzomotoros axonalis	+	+	-
3. eset	His88Arg	57	-	szenzomotoros axonalis	+	+	-

és klinikai megjelenéssel. Az ismertetett eseteinknél két igen ritka non-Val30Met, de a TTR-FAP-pal ismerten és egyértelműen kapcsolatba hozható mutációformák igazolódtak, a His88Arg- és a Phe33Leu-mutációk. Mindhárom esetben közös, hogy a polyneuropathia késői indulású, hosszúságfüggő szenzomotoros axonalis típusú volt, valamint hogy korai, súlyos cardiomyopathia társult – ez utóbbi határozta meg a betegek életkilátásait. Tulajdonképpen mindhárom esetben először kardiológus látóterébe került a beteg, és csak később került neurológushoz – az 1. és 2. beteg jelentős késéssel. A gyakori Val30Met TTR-FAP-pal szemben betegeinknél a polyneuropathia későbbi indulású volt, és nem vékonyrost-szenzoros tünetekkel indult: az 1. és 3. esetben (His88Arg) kezdetben vastagrost-szenzoros tünetek, a 2. esetben (Phe33Leu) pedig motoros tünetek jelentkeztek. TTR-FAP-ban jellemző, hogy a polyneuropathiát akár évekkal megelőzheti carpalis alagút szindróma megjelenése, mint ahogy az 1. esetünkben is. A carpalis alagút szindróma gyakori előfordulása miatt ez önmagában nem segít a diagnózisban, de megjelenése egy szokatlan betegcsoportban, például középkorú férfiaknál, akár figyelemfelkeltő lehet amyloidosis irányában. A polyneuropathia korai felismerése azért nagyon fontos, mert mind a májtranszplantáció, mint a tafamidiskezelés csak korai fázisban hatékony. Közös jellemzőként továbbá mindhárom esetben a skeletalis izomzat érintettségét, myopathiát is észleltünk. Ezt egyrészt az elektrofiziológiai eltérések támasztották alá, másrészt az 1–2. esetben a hosszúságfüggő polyneuropathiában nem jellemző jelentős proximális izomgyengeség is jelen volt, illetve proximálisan kezdődött a gyengeség. A myopathia társulása TTR-FAP-ban, illetve egyáltalán az amyloid myopathia kevésbé ismert. A közelmúltban megjelent két közlemény, két non-Val30Met, Ala45Asp¹¹ és Val122Ile¹² mutációformában írta le a myopathia társulását.

A TTR-FAP diagnózisának felállításához familiáris vagy endémiás eseteknél a TTR-mutációanalízis is elegendő, sporadikus megjelenésnél (késői kezdetű/nem endémiás), mint eseteinknél, szövettani vizsgálat is szükséges az amyloid depozitumok kimutatására – bár negatív eredmény nem zárja ki a diagnózist¹. Ez azért fontos, mert vannak alacsony penetranciájú mutációk, és a mutáció jelenléte nem feltétlenül igazolja a tünetképző szisztémás amyloidosis fennállását. A nyálmirigy- és idegbiopszia szenzitivitása többnyire magas (55–90%), az abdominális zsírszövetből végzett vizsgálat kevésbé (20–40%)⁴. Elterjedt még a rectumnyálkahártyabiopszia, illetve myocardiumból vagy tenosynoviumból (például carpalis alagút szindróma műtét

során) és izomból is történhet mintavétel¹. Betegeinknél két esetben a szívben, egy esetben a rectumnyálkahártyában igazolták az amyloid depozitum jelenlétét, a szisztémás amyloidosis fennállását. Két betegünkél (2–3. eset) továbbá a perifériás idegek ultrahangvizsgálatát is elvégeztük. A 2. esetünkél, ahol súlyosabb polyneuropathia állt fenn, egyértelmű szerkezeti eltérések voltak láthatók, elsősorban a proximális felkar idegeinél. A szerkezeti eltérésekhez számottevő megnagyobbodás azonban nem társult. A 3. esetünkél egyértelműen kóros eltérés még nem volt. Mindkét esetben kissé fokozottan tűnt az interfascicularis epineurium echogenitása. Ez azt engedi sejtetni, hogy az amyloid depozíció okozta idegkárosodás ultrahangjelei csak későbbi stádiumban jelennek meg. Eddig egy közlemény számolt be a TTR-FAP-ban észlelt ultrahangeltérésekről. Hét esetből hatnál észleltek multifokális, nem specifikus eltéréseket¹³. Ők is azt a megfigyelést tették, hogy az eltérések összefüggnek a betegség súlyosságával.

A bevezetőben említettük, hogy a magyar populációban a gyakori Val30Met-mutáció előfordulásáról nincs adat. Eseteink alapján is valószínűnek látszik, hogy Magyarországon a gyakori Val30Met-mutáció nem endémiás és elsősorban a ritka non-Val30Met-mutációk fordulnak elő. Az 1. és 3. betegnél, akiknél tudomásunk szerint rokonság nem állt fent, His88Arg-mutáció igazolódtott. Ezt a patogén TTR-mutációt először 2005-ben írták le Svédországban egy eset kapcsán⁸, majd 2015-ben további hat esetet közöltek⁹. Mind a hét személy rokonságban volt egymással. A fenotípusra jellemző volt a súlyos cardiomyopathia és a carpalis alagút szindróma és csak egy esetben észleltek súlyos polyneuropathiát. A két betegünk esetében is a cardiomyopathia korai és súlyos tünet volt. Eseteink igazolják, hogy a His88Arg-mutáció Svédország mellett Magyarországon is előfordul. Személyes közlés alapján tudomásunk van egy másik, több családtagot érintő His88Arg-mutációval bíró magyar családról is.

A 2. esetünkben Phe33Leu-mutáció volt kimutatható. Ezt a mutációt korábban csak három esetben közölték, lengyel–litván és lengyel–amerikai leszármazottaknál, valamint egy svéd családban^{10, 14}. A három közölt eset közül egynél gastrointestinális tünetek voltak jelen (ascites), míg a másik kétónél a mi esetünkhöz hasonló fenotípus, FAP + cardiomyopathia volt észlelhető.

A TTR-FAP kezelését illetően a cél az amyloidképződés és így a további károsodás megakadályozása. A tafamidis 2011-ben történt bevezetése megváltoztatta a korábbi standard kezelési tervet, amely a májtranszplantáción alapult. A jelenlegi kezelési

ajánlás szerint szimptomás TTR-FAP esetén életkortól függetlenül a betegség I-es stádiumában első kezelésként a tafamidis adandó, II-es stádiumban pedig a klinikai vizsgálatok keretén belül adható szerek (például Doxyciclin-TUDCA, génterápia) jönnek szóba¹⁵. A kezelési stratégiát a *Coutinho* és munkatársai által kidolgozott 1980-as FAP stádiumbeosztásnak megfelelően állították fel, mely szerint I-es stádiumú a betegség, ha a beteg segítség nélkül járóképes, II-es stádiumú, ha a járáshoz segédeszköz szükséges. A tafamidis Magyarországon egyedi méltányossági alapon igényelhető. Amennyiben tafamidis mellett progresszió észlelhető, a 70. év alatt májtranszplantáció jön szóba, illetve ha súlyos cardiomyopathia vagy nephropathia is egyidejűleg fennáll, akkor kombinált máj- szív vagy máj-vese transzplantáció¹⁵. A 70. év felett májtranszplantációt nem végeznek¹⁵.

A tünetmentes hordozók tekintetében sem májtranszplantáció, sem tafamidiskezelés nem jön szóba, mivel a penetrancia inkomplett és mutációtól függően változó mértékű⁴. Ezeket a betegeket szorosán követni kell és a betegség tüneteinek legkorábbi megjelenésekor kell elkezdni a tafamidiskezelést. Aszimptomás hordozók követésére vonatkozó ajánlás jelenleg még nincs, az irodalomban található egy-egy közölt eset alapján évenkénti felmérésük neurográfiával, autonóm és kardiológiai vizsgálatokkal, valamint klinikai pontozóskála – például CMT Neuropathy Scale – segítségével megbízható lehetne a tünetindulás megítéléséhez.

Az 1. esetünkben a késői diagnózis miatt specifikus kezelés már nem jött szóba. Az eset jól tükrözi, hogy a TTR szívamyloidosis önmagában szívtranszplantációval nem kezelhető, a beültetett szívben is folytatódik az amyloid lerakódása. A 2. és 3. esetünkben a tafamidiskezelés elindítható volt, de ideális alany a 3. eset, akinél még nincsenek motoros tünetek.

Szimptomás esetekben típusosan a polyneuropathia klinikailag megelőzi a cardiomyopathia megjelenését, de mint sokszor, egyéb polyneuropathiák esetében is, a betegek csak hosszabb ideje fennálló, súlyosabb deficittünetekkel fordulnak orvoshoz és kerülnek neurológushoz; FAP esetén ekkorra a cardialis tünetek már nagy valószínűséggel kialakultak. Mindazonáltal, mivel ritka betegségről

van szó, és jelentős fenotípusvariációk léteznek, amennyiben a cardiomyopathia hátterében szívamyloidosis felmerül, neurológiai és neurofiziológiai vizsgálat mindenképpen indokolt akkor is, ha nincs látványos neurológiai deficit.

Összefoglalás

A TTR-FAP a nem endémiás területeken, így Magyarországon is előfordul. Korai felismerésük lényeges, mivel a rendelkezésre álló oki kezelés célja a progresszió megállítása; a definitív idegrendszeri károsodás már nem visszafordítható. A TTR-FAP non-Val30Met késői indulású formáira általában jellemző a súlyos szenzomotoros polyneuropathia pánszenzoros deficittel, autonóm tünetekkel, valamint cardiomyopathiával társulva. A neurológiai gyakorlatban egyik leggyakoribb klinikai entitás a hosszúságfüggő axonális polyneuropathia, amely számos szisztémás kórkép tünete lehet. Amennyiben a polyneuropathia súlyos fokú, és a szokásos ismert okok, mint például diabetes mellitus, toxikus eredet stb. nem igazolódnak, lehetőségként a TTR-FAP elsősorban akkor jön szóba, ha a betegnek súlyos szívbetegsége is van; társuló carpalis alagút szindróma, myopathia és autonóm zavar is gyanúkeltő lehet. A negatív családi anamnézis nem kizáró tényező, mivel a penetrancia nem 100%-os, valamint de novo mutációk is ismertek. A korai stádium felismerése, illetve a családtagok szűrése kiemelt jelentőséggel bír, mivel bizonyított esetben a tafamidiskezelés mielőbbi megkezdése indokolt. Súlyos cardiomyopathia esetén a kombinált szív-máj transzplantációt is szükséges mérlegelni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket fejezzük ki a 3. beteg transthyretin szekvenálásának elvégzéséért a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratórium munkatársainak, dr. Szilágyi Ágnesnek és dr. Prohászka Zoltánnak.

PÁLYÁZATI FORRÁS

A szerzők közül Csillik Anitát és Arányi Zsuzsannát a Nemzeti Agykutató Program támogatta (NAP B) (KTIA_NAP_13-2-2014-0012).

IRODALOM

1. *Plante-Bordeneuve V, Said G.* Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-97.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/s1474-4422\(11\)70246-0](http://dx.doi.org/doi:10.1016/s1474-4422(11)70246-0)

2. *Ueda M, Ando Y.* Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014;3:19.
<http://dx.doi.org/doi:10.1186/2047-9158-3-19>

3. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2014;39:225-33. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/jcpt.12145>
4. Adams D, Theaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:435. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11910-013-0435-3>
5. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-43. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e318248df18>
6. Uemichi T, Murrell JR, Zeldenrust S, Benson MD. A new mutant transthyretin (Arg 10) associated with familial amyloid polyneuropathy. *J Med Genet* 1992;29:888-91. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jmg.29.12.888>
7. Vidal R, Garzuly F, Budka H, Lalowski M, Linke RP, Brittig F, et al. Meningocerebrovascular amyloidosis associated with a novel transthyretin mis-sense mutation at codon 18 (TTRD 18G). *Am J Pathol* 1996;148:361-6.
8. Holmgren G, Hellman U, Anan I, Lundgren HE, Jonasson J, Stafberg C, et al. Cardiomyopathy in Swedish patients with the Gly53Glu and His88Arg transthyretin variants. *Amyloid* 2005;12:184-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1080/13506120500223126>
9. Hellman U, Lundgren HE, Westermarck P, Stafberg C, Nahi H, Tachlinski S, et al. A genealogical and clinical study of the phenotypical variation within the Swedish transthyretin His88Arg (p. His108Arg) amyloidosis family. *Eur J Med Gen* 2015;58:211-5. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ejmg.2015.02.005>
10. Holmgren G, Hellman U, Jonasson J, Lundgren HE, Westermarck P, Suhr OB. A Swedish family with the rare Phe33Leu transthyretin mutation. *Amyloid* 2005;12:189-92. <http://dx.doi.org/doi:10.1080/13506120500221989>
11. Misumi Y, Doki T, Ueda M, Obayashi K, Tasaki M, Tamura A, et al. Myopathic phenotype of familial amyloid polyneuropathy with a rare transthyretin variant: ATTR Ala45Asp. *Amyloid* 2014;21:216-7. <http://dx.doi.org/doi:10.3109/13506129.2014.932277>
12. Carr AS, Pelayo-Negro AL, Jaunmuktane Z, Scalco RS, Hutt D, Evans MR, et al. Transthyretin V122I amyloidosis with clinical and histological evidence of amyloid neuropathy and myopathy. *Neuromusc Disord* 2015;25:511-5. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.nmd.2015.02.001>
13. Granata G, Luigetti M, Coraci D, Del Grande A, Romano A, Bisogni G, et al. Ultrasound evaluation in transthyretin-related amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2014;50:372-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mus.24168>
14. Harding J, Skare J, Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:183-6.
15. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012;25:564-72. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/WCO.0b013e328357bdf6>



A NARKÓZIS HATÁSA A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA

BOCSKAI Tímea¹, KARÁDI Kázmér², BURIÁN András³, KOVÁCS Norbert⁴, BOGÁR Lajos¹, LUJBER László³

¹Pécsi Tudományegyetem, KK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, KK, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0255>

www.elitmed.hu

THE EFFECT OF ANESTHESIA ON COGNITIVE FUNCTIONS

Bocskai T, MD; Karádi K, MD, PhD; Burián A, MD; Kovács N, MD, PhD; Bogár L, MD, PhD; Lujber L, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(7-8):255-260.

Bevezetés – Az irodalmi adatok szerint az általános anesztéziában alkalmazott gyógyszerek, a narkózis alatti hipotenzio, következményes agyi hypoperfusio és hypoxia okai lehetnek a megváltozott memóriának és egyéb készségeknek (figyelem, koncentráció, nyelvi és írásbeli képességek). Kontrollált hipotenzio létrehozásával végzett műtétek előtt és után vizsgáltuk a kognitív funkciókat.

Módszer – Kombinált és intravénás anesztézia pre- és posztoperatív kognitív teszteredményeit hasonlítottuk össze, emellett vizsgáltuk az intraoperatív hemodinamikai paraméterek, a demográfiai és egyéb anamnesztikus adatok, a műtéti idő esetleges kapcsolatát a kognitív változásokkal. A randomizált, prospektív vizsgálat során a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) magyar fordítású tesztjeit használtuk. A viszonyítási alap a műtét előtti első teszt eredménye volt. A második, kontrolltesztet műtét után vettük fel, amikor a betegek már teljesen tudatuknál voltak. A két csoportban 30-30 beteg adatait dolgoztuk fel.

Eredmények és következtetés – Mindkét altatási forma után (a posztoperatív második órában) a kognitív funkciók szignifikánsan rosszabbak voltak ($p < 0,05$). A kombinált anesztézia preoperatív MoCA-pontszámainak mediánértéke 24, interkvartilis tartománya 22–25, a posztoperatív érték 20 (19–21), ($p < 0,05$) volt. Az intravénás anesztézia esetében a preoperatív érték 24 (23–26), a műtét utáni 20 (18–22), ($p < 0,01$) volt. A műtét alatt rögzített artériás vérnyomás-, pulzus- és oxigénsaturációs értékek nem mutattak szoros ok-okozati kapcsolatot a kognitív funkciók rosszabbodásával (Pearson-korrelációs koefficiens $-0,19$ és $0,42$ közötti értékek). A tesztek teljesítésére az életkor (negatív korreláció) és az iskolázottság (pozitív korreláció) is hatással van.

Kulcsszavak: kognitív funkciók, narkózis, kontrollált hipotenzio

Aim of the study – General anesthetics, arterial hypotension and hypoxia developing during anesthesia may result in impaired memory and a decline in other abilities (such as attention, concentration, linguistic and writing abilities). Our aim was to detect changes in cognitive functions due to surgery and anesthesia with controlled arterial hypotension.

Materials and methods – We studied combined and intravenous anesthesia detecting pre-and postoperative cognitive functions, intraoperative haemodynamic parameters, demographic data, other data of case history and surgical data. The Montreal Cognitive Assessment test was applied in the randomized, prospective study. The preoperative data served as basis for comparison. The second test was performed following surgery when patients were fully awake. Both groups included 30 patients.

Results and conclusion – After both narcosis methods (postoperative second hour) cognitive functions were significantly deteriorated ($p < 0.05$). Median MoCA before sevoflurane anesthesia was 24 points (interquartile range: 22–25), postoperative value was 20 (19–21) ($p < 0.05$). Median MoCA before propofol anesthesia was 24 points (23–26), postoperative value was 20 (18–22) ($p < 0.01$). Intraoperative arterial blood pressure, pulse rate and oxygen saturation values did not correlate with worsening of cognitive function (Pearson correlation coefficient values between -0.19 and 0.42). Execution is influenced by age (negative correlation) and education (positive correlation).

Keywords: cognitive function, narcosis, controlled arterial hypotension

Levelező szerző (correspondent): dr. BOCSKAI Tímea,
Pécsi Tudományegyetem, KK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet;
7624 Pécs, Rákóczi út 2. 7621 Pécs, Munkácsy M. utca 2. Telefon: (06-72) 507-374, fax: (06-72) 312-151,
e-mail: timokeri@gmail.com

Érkezett: 2015. augusztus 4. Elfogadva: 2015. szeptember 16.

Akognitív funkciók olyan folyamatok összessége és megléte, amelyek egyrészt képessé teszik az egyént az új tudás megszerzésére és a problémák megoldására, másrészt a figyelem, az észlelés, az emlékezet és a gondolkodás révén megvalósuló tudatos magatartás is. A kognitív funkció része a memória, az asszociáció, a tervezés, az alakfelismerés, a nyelv, a figyelem, az érzékelés, a cselekvés, a problémamegoldás és a mentális képzés.

A narkózis utáni kognitív diszfunkció ezeknek a képességeknek a csökkenését jelenti. Etiológiája multifaktoriális, az ok lehet metabolikus zavar (ischaemia, hypoxia), toxikus gyógyszerhatás, gyulladáshoz vezető válaszreakció, fájdalom, narkózis során alkalmazott szerek (anesztetikumok, kábító fájdalomcsillapítók)¹⁻⁴. A posztoperatív, anesztézia okozta, kognitív diszfunkciót (Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD) fontos megkülönböztetni a major neurokognitív zavaroktól (delírium, demencia). A delírium akut zavartság, ami órák, napok alatt kifejlődve együtt járhat hallucinációkkal, nem megfelelő viselkedéssel és kommunikációval, a kognitív funkciók reverzibilis csökkenésével. Ezzel szemben a demencia krónikus, hónapok, évek alatt kifejlődő, visszafordíthatatlan neurodegeneratív folyamat következménye, ahol a kognitív funkciók jelentősen csökkennek. A demencia jelei közé tartoznak az értelmi, érzelmi és a társas képességek (szociális kapcsolatok, munkavégzés) hanyatlása, később a hosszú távú emlékezetből is eltűnnek emlékek, majd a betegek a procedurális képességeket is elveszítik⁵. A POCD és a delírium okait vizsgálva hasonlóság található a hajlamosító tényezők tekintetében (idős kor, fájdalom, folyadékhiány, éhezés, alváshiány, környezetváltozás és a károsodott preoperatív kognitív funkció). A kórélettani háttér eltérő lehet. Delírium kezelésénél választandó szerek az antipszichotikumok (például haloperidol). Mindkét esetben fontos a megelőzés^{2,6}.

A kognitív funkciók neuropszichológiai vizsgálatába tartozik a tanulás, a memória, a figyelem, a vizuo-térbeli és nyelvi funkciók átfogó vizsgálata. POCD kimutatására neuropszichológiai tesztek használnak, amelyekkel kapcsolatban számos probléma merül fel. Az átfogó, neuropszichológiai vizsgálat hosszú, betegágy mellett nem kivitelezhető, illetve a tesztek jól ismerő szakember jelenlétét igényli. Nehéz olyan átfogó tesztet kidolgozni, ami a sokrétű mindennapi aktivitás kivitelezéséhez fontos szellemi teljesítményt méri (ökológiailag valid tesztelés). Az ébredés után jelentkező pszichomotoros és kognitív diszfunkciókat elemző vizsgálatok között van egyszerűbb, Sustained Attention to Response Test (SART), Visual Color Test, Stroop Color-Word Test, Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

és bonyolult, nehezen kivitelezhető is. A neurokognitív funkciók változása vizsgálható a műtéti beavatkozás után, rövid és hosszú távon is (1-2 óra, néhány nap, egy hét múlva). A másik gyakori nehézség, hogy a tesztelés normál kognitív funkciókat mutat, ennek ellenére a betegnek mégis viselkedési zavarai lesznek hosszabb-rövidebb ideig az altatásban elvégzett sebészeti beavatkozás után. Mindezeket figyelembe véve nehéz meghatározni, hogy milyen gyakran alakul ki tartós, műtét utáni kognitív diszfunkció.

Az irodalmi adatok szerint a narkózis után kialakuló kognitív diszfunkció előfordulása idősebb korban (kisebb műtét esetében: 6,8%, nagyobb műtétnél: 16,2–29%), nagyobb sebészeti beavatkozások után fiatalabb betegeknél is gyakori (19,2%)^{1,3}. A kognitív funkciók zavara általános érzéstelenítésben végzett rövidebb, ambuláns és helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozásokat követően is jelentkezhet (4–10%)^{1,2,7}. Szívsebészeti beavatkozások után, a vizsgálatok szerint, a POCD kialakulása gyakoribb, mint más sebészeti beavatkozások után (25–80%)². A narkózis utáni hosszabb távon végzett tesztek akár még hetek, hónapok múlva is csökkent kognitív teljesítést mutathatnak (2,8–9,9%)³.

A kognitív diszfunkció kialakulásának valószínűsége nagyobb, ha a beteg rosszabb ASA-besorolású, valamint az anamnézisében szerepel neurológiai elváltozás (például mentális zavar, demencia, agyi keringési probléma)⁴. (ASA-besorolás: az American Society of Anesthesiologists felkérésére 1941-ben kidolgozott, a mai napig alkalmazott kockázatfelmérő rendszer. Eredeti célja a betegek általános klinikai állapotának egységes, statisztikailag használható csoportosítása. Az ASA-besorolás a klinikai gyakorlatban széles körben ismert, igen egyszerűen meghatározható és a tapasztalat alapján hozzávetőlegesen korrelál a várható perioperatív mortalitással, figyelembe veszi a társbetegségeket és a terhelhetőséget. Kategóriák: I–II. kisebb kockázatú, III–IV. nagyobb kockázatú csoportok.)

Többen vizsgálták már az alvásmélység, a narkózis és a műtét utáni kognitív funkciók változásának esetleges összefüggéseit is. Bispectral-index (alvásmélység mérése) monitorozása mellett az adagolt narkotikumok mennyisége alacsonyabb volt és a posztoperatív kognitív funkciók romlása is kisebb mértékű lett⁸.

Végül a kognitív működések romlásának mértéke függhet az életkortól, az iskolázottságtól, az abúzusoktól (például alkohol, nikotin) és a neurológiai betegségektől is^{9,10}.

Vizsgálatunk célja volt, hogy a különböző altatási módok (teljes intravénás anesztézia: TIVA,

bázisszere a propofol és a kombinált anesztézia, melynek bázisszere a sevofluran) posztoperatív kognitív funkcióra való hatását elemezze fül-orr-gégészeti műtéteknél, összehasonlítsa a műtét előtti állapottal a vizsgálatba bevont tesztek alapján.

A randomizált, prospektív vizsgálatnál az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

– A különböző altatási módok hogyan befolyásolják a kognitív funkciókat?

– Van-e összefüggés a használt narkotikum, a műtét hossza, a műtét alatti hemodinamikai változások, a beteg életkora, a beteg iskolázottsága és a kognitív funkciók változása között?

Anyag és módszer

A MoCA (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) tesztet Nassreddine és munkatársai fejlesztették ki 1996-ban, de validálása csak 2005-ben történt meg¹¹. A teszt elsődleges célja az enyhe kognitív zavarok és az Alzheimer-kór korai kiszűrése. A teszt 7.1-es verziójának magyarra adaptálása 2013-ban történt¹². A teszt 7.2-es és 7.3-as verziójának magyarra fordítása, nyelvi validálása, valamint klinikai mintán való bemérése a PTE, ÁOK, Neurológiai Klinikáján történt, kooperációban a PTE, ÁOK, Magatartástudományi Intézetével^{4,5}. Jelenleg mindhárom verziót hivatalosan is elfogadták mint letölthető, magyarra adaptált MoCA-tesztet. A vizsgálatban a MoCA 7.1 és 7.2 verziójának magyar változatát alkalmaztuk.

A MoCA-teszt körülbelül 10 perc alatt felvehető. Benne a maximálisan elérhető pontszám 30. Az elvégzendő feladatai hasonlóak a Mini-Mentál Állapot Vizsgálat (MMSE) feladataihoz, de a MoCA több kognitív funkciót vizsgál.

A MoCA-teszt a következő kognitív funkciók mérésére alkalmas:

1. téri-vizuális / végrehajtó
 - vizuális konstrukciós képességek (háromdimenziós kockamásolás és órarajz),
 - végrehajtó funkció (váltakozó nyomkövetés, számok és betűk összekötése folyamatos vonallal);
2. megnevezés (ritka állat felismerése);
3. emlékezet (öt főnévvel)
 - rövid távú memória
 - öt perc után késleltetett felidézés
4. figyelem és koncentráció
 - 100-tól visszafelé számolás,
 - számok oda-visszafelé megjegyzése,
 - vigilancia (előre meghatározott betűnél jelzés);
5. nyelvi készségek
 - verbális fluencia (minél több szó felidézése adott betűvel),
 - mondatisméltés;

6. absztrakció

– adott szópárok közötti hasonlóság felismerése;

7. orientáció (térben és időben).

A teszt felvétele: Az első vizsgálatot (MoCA 7.1 verzió) műtét előtt, míg a kontrolltesztet (MoCA 7.2 verzió) műtét után két órával vettük fel, amikor a betegek már teljesen tudatuknál voltak.

A tesztfelvétel körülbelül 10 percet vett igénybe.

Betegek: A vizsgálat során a propofol, illetve sevofluran alapú anesztéziák hatását vizsgáltuk fül-orr-gégészeti műtétek során. Mindkét csoportban 30 beteg pre- és posztoperatív kognitív funkcióját elemeztük és hasonlítottuk össze.

A klinikai mintába való beválasztás kritériumai ASA I–II. besorolás (alacsony kockázatú csoportok) és 18 év feletti életkor volt. Kizáró ok az anamnézisben előforduló agyi infarktus, egyéb agyi keringési zavar, epilepszia, dementia, valamint olyan mértékű halláscsökkenés, ami a kommunikációt jelentősen befolyásolja. Részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatás után írásos beleegyező nyilatkozat megtétele (PTE, KK, Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottsága által jóváhagyott, ügyiratszám: 4913) szintén vizsgálatba vételi követelmény volt. A beválogatás során hét személy elzárkózott a teszt elvégzésétől, illetve az első teszt után a második elvégzését három személy elutasította. Így őket a vizsgálatba nem vontuk be, illetve eredményeiket nem használtuk fel.

Minden esetben a premedikáció per os 7,5 mg midazolam volt. A narkózisok fenntartása alatt a betegek a két bázisnarkotikum (sevofluran vagy propofol) mellett fájdalomcsillapításra fentanylt, izomrelaxánsként atracuriumot kaptak.

Az adatok elemzése: A kapott adatok és a demográfiai mutatók elemzésénél az átlagértékek és szórások mellett a medián és interkvartilis értékek kiszámítását is elvégeztük. A változók közötti összefüggéseket Pearson-féle korrelációval, Mann-Whitney- és Wilcoxon-teszttel elemeztük. A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS (20. verzió, SPSS Inc, MN) szoftvert használtuk.

Eredmények

Az életkor, az iskolázottság, az anamnézisben szereplő adatok (hypertonia, dohányzás, alkoholfogyasztás, BMI: Body Mass Index) és a műtéti paraméterek összefoglalását az **1. táblázat** mutatja. A két csoport paraméterei között szignifikáns különbség nem volt.

Az anesztézia alatt rögzített vérnyomás-, szívfrekvencia-, perifériás oxigénszaturáció-, kilégzésvégi szén-dioxid-értékeket és az intraoperatív adott kábító fájdalomcsillapító (fentanyl) dózisait a

1. táblázat. Demográfiai, anamnesztikus és időtartamadatok

	Kombinált anesztézia	TIVA	p
Életkor (év)	43,3±17,3	43,7±15,2	N.S.
Iskolázottság (év)	12,6±2,2	12,3±2,5	N.S.
Pozitív anamnézis*	17	17	N.S.
Negatív anamnézis	13	13	N.S.
Műtési idő (perc)	85,4±43,3	95,3±43,3	N.S.
Narkózis idő (perc)	129,0±43,5	140,0±42,7	N.S.
BMI (tkg/m ²)	25,2±4,4	25,8±4,3	N.S.

*Az anamnézisben dohányzás, alkoholfogyasztás, kezelt hypertonia szerepel. Átlagok ± SD, N.S.: nem szignifikáns, egymintás t-próbával, TIVA: teljes intravénás anesztézia

2. táblázat. A legfontosabb intraoperatív paraméterek

	Kombinált anesztézia	TIVA	p<
Átlag-RRsyst (Hgmm)	100 (94–108)	111 (107–118)	0,01
Átlag-RRdiast (Hgmm)	60 (54–65)	68 (60–75)	0,01
Minimum-RRsyst (Hgmm)	84 (80–99)	98 (90–102)	0,01
Minimum-RRdiast (Hgmm)	53 (44–59)	58 (49–65)	0,05
Maximum-RRsyst (Hgmm)	119 (105–130)	130 (116–140)	0,01
Maximum-RRdiast (Hgmm)	69 (63–77)	78 (68–89)	=0,05
Átlagpulzus (ütés/min)	65 (60–71)	76 (65–79)	0,01
Minimumpulzus (ütés/min)	57 (50–60)	65 (58–72)	0,01
Maximumpulzus (ütés/min)	78 (70–87)	80 (75–89)	0,01
SpO ₂ (%)	99 (98–100)	99 (98–100)	N.S.
ETCO ₂ (Hgmm)	35 (32–37)	33 (31–34)	0,05
Fentanyl (mg)	0,15 (0,15–0,25)	0,25 (0,20–0,30)	0,01

RRsyst: szisztolés vérnyomás átlagértékei nem invazív méréssel, RRdiast: diasztolés vérnyomás átlagértékei nem invazív méréssel, SpO₂: a perifériás hemoglobin oxigénszaturációja, ETCO₂: kilégzésvégi szén-dioxid-koncentráció, intraoperatíván adott fentanyl mennyisége. Mediánok (interkvartilis tartomány), Mann–Whitney-teszt, N.S.: nem szignifikáns, TIVA: teljes intravénás anesztézia

3. táblázat. A MoCA-eredmények Pearson-féle korrelációs koefficiensei

	Preoperatív	Posztoperatív
Életkor	-0,45*	-0,34*
Iskolázottság	0,14	0,25*

MoCA: Montreal Kognitív Felmérés, *p<0,05

2. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgált műtétek kontrollált hipotenzióban történtek, ezért alacsonyak a vérnyomás- és pulzusértékek. A két narkozistípus paraméterei közötti különbség szignifikáns volt.

A vizsgálatban részt vevő betegek életkorában és iskolai végzettségében szignifikáns különbséget nem találtunk, de a tesztek teljesítésére az iskolázottság mértéke hatással volt. A Pearson-korreláció kimutatta, hogy a betegek teszteredményei pozitívan korrelálnak az iskolázottsággal és negatívan az életkorral (**3. táblázat**).

A MoCA-tesztek kiértékelésekor rendszereztük a kapott pontszámokat, a narkózisok alatt rögzített

paramétereket. Az eredmények ismeretében megállapítható, hogy a vizsgált altatások után két órával a kognitív funkciók szignifikánsan rosszabbak, mint a műtétek előtt. Nincs szignifikáns különbség a kombinált anesztézia (sevofluran) és TIVA (propofol) betegcsoport között a tesztek összpontszámában (**4. és 5. táblázat**).

A második tesztet a műtét után, a betegek teljes felébredését követően végeztük el. Mindkét altatási formánál a téri-vizuális képesség, a figyelem, a memória, a nyelvi készség eredményei szignifikánsan rosszabbak a posztoperatív tesztben, mint preoperatíván (**4. és 5. táblázat**).

A vérnyomás és pulzus értékei, az altatási-műtési időtartam és a kognitív funkciók rosszabbodása közötti összefüggést vizsgálva, a Pearson-korrelációs értékek 0,19 és 0,42 közötti tartományban voltak. Így a két altatási forma paraméterei és a POCD között szoros ok-okozati kapcsolatot nem találtunk (**6. táblázat**).

Megbeszélés

Anesztézia és műtét okozta kognitív funkcióromlás és ennek hosszabb-rövidebb idejű fennmaradása mind az aneszteziológusok, mind a neurológusok körében ismert probléma. A POCD létrejöttének pontos okai nem ismertek. Az anesztézia utáni kognitív és pszichomotoros diszfunkció hátterében az altatás során alkalmazott gyógyszerek hatásai, metabolikus eltérések és egyéb körülmények (például idős kor, folyadékhiány, környezetváltozás) állhatnak. Kiváltó okok lehetnek a hemodinamika, a szeryperfúzió változásai és immunológiai folyamatok is. A narkotikumok kognitív funkciót befo-

4. táblázat. A kombinált anesztézia hatása a MoCA-teszt összetevőire

	Preoperatív	Posztoperatív	p<
Összpontszám	24 (22–25)	20 (19–21)	0,01
Téri-vizuális	3 (2–4)	2 (1–3)	0,01
Megnevezés	3 (3–3)	3 (3–3)	N.S.
Figyelem	5 (4–6)	3 (3–5)	0,01
Nyelv	3 (2–3)	2 (2–3)	0,01
Absztrakció	2 (1–2)	2 (2–2)	=0,05
Felidézés	2 (1–3)	0 (0–1)	0,01
Orientáció	6 (6–6)	6 (6–6)	N.S.

Mediánok (interkvartilis tartomány), Wilcoxon-teszt, N.S.: nem szignifikáns

5. táblázat. A TIVA hatása a MoCA-teszt összetevőire

	Preoperatív	Posztoperatív	p<
Összpontszám	24 (23–26)	20 (18–22)	0,01
Téri-vizuális	3 (2–4)	2 (1–3)	0,01
Megnevezés	3 (3–3)	3 (3–3)	N.S.
Figyelem	6 (5–6)	4 (3–5)	0,01
Nyelv	3 (2–3)	2 (1–2)	0,01
Absztrakció	2 (2–2)	2 (2–2)	N.S.
Felidézés	2 (1–3)	0 (0–1)	0,01
Orientáció	6 (6–6)	6 (6–6)	N.S.

Mediánok (interkvartilis tartomány), Wilcoxon-teszt, N.S.: nem szignifikáns

6. táblázat. Vérnyomás-, szívfrekvencia és műtéti, illetve narkózis-időtartam adatok összefüggése a kognitív funkcióváltozásokkal

	Kombinált anesztézia	TIVA
Átlag-RRsyst	-0,02	0,04
Átlag-RRdiast	-0,03	-0,09
Minimum-RRsyst	-0,19	0,17
Minimum-RRdiast	-0,15	-0,09
Maximum-RRsyst	-0,02	-0,25
Maximum-RRdiast	0,07	-0,08
Átlagpulzusszám	-0,04	0,09
Minimumpulzusszám	0,42*	-0,01
Maximumpulzusszám	-0,04	0,13
Műtéti idő	0,12	-0,12
Narkózisidő	0,07	-0,05

RRsyst: szisztolés vérnyomás átlagértékei nem invazív mérésel, RRdiast: diasztolés vérnyomás nem invazív mérésel, TIVA: teljes intravénás anesztézia, Pearson-féle korrelációk, *p<0,05, a többi nem szignifikáns

lyásoló hatása nemcsak a szorosan vett, néhány órás posztoperatív időszakban lehet jelen, hanem gyakran napok, hetek elteltével is megmaradhat¹⁻⁴.

A vizsgált narkózisok során nemcsak narkotikumot (sevofluran, propofol), hanem kábító-fájda-

lomszillapítót (fentanyl) is alkalmaztunk. Így a bázisszerek és a fentanyl együttesen befolyásolták a hemodinamikai paramétereiket. Ismert, hogy a propofol hemodinamikai hatása (hipotenzió, bradycardia) nagyobb, mint a sevoflurané. A sevofluran, mint inhalációs narkotikum, csökkenti a fentanyl anyagcseréjét, így használata során a fentanyl plazmakoncentrációja magasabb lesz, kevesebb fájdalomcsillapítót igényel a beteg. A fentanyl fokozza a catecholaminhatást, így alkalmazása a vérnyomás és pulzus emelkedését okozhatja. Mindezen hatásokat figyelembe véve, a sevofluran-fentanyl (kombinált anesztézia) narkózist összehasonlítva a propofol-fentanyl narkózissal (TIVA) utóbbi esetében magasabb intraoperatív fentanylfelhasználást és magasabb hemodinamikai értékeket mérhetünk. Ismert, hogy az agyi vérátáramlást a narkotikumok is befolyásolják. A sevofluran emeli, míg a propofol csökkenti az intracranialis nyomást¹³. A hemodinamikai paraméterek narkózis alatti értékeit elemezve a két csoport között az eltérés szignifikáns volt, kombinált anesztézia során alacsonyabb pulzus- és vérnyomásértékeket mértünk. A narkózisok során alkalmazott fentanyl mennyiségében szignifikáns eltérés volt, TIVA során nagyobb volt a kábító-fájdalomcsillapító felhasználás. Az inhalációs narkotikumok hamarabb kiürülnek a szervezetből, míg a vénásan adagolt altatószerek lassabban bomlanak le, elhúzódóbb lehet az ébredés. Egyes szerzők szerint, a kognitív funkciók sevoflurannarkózis után kevésbé rosszabbodnak, mint propofol adását követően¹⁴. Más szerzők vizsgálata szerint, viszont az inhalációs narkotikumok kedvezőtlenebb hatásúak a kognitív funkciókra¹⁵.

A vizsgálat során a kétféle altatási mód (kombinált anesztézia és TIVA) rövid távú hatásait elemeztük. A posztoperatív időszakban észlelt kognitív diszfunkció kialakulásában szerepe lehet az általános érzéstelenítésnek, a narkózisnak. A kognitív funkciók az elvégzett pre- és posztoperatív MoCA-tesztek összehasonlítása alapján szignifikánsan rosszabbak az altatás utáni második órában. A POCD kialakulása és a műtét alatti vitális paraméterekben bekövetkezett változások, a narkózisok időtartama között szoros korrelációt nem találtunk. Az anesztézia során alkalmazott gyógyszerek együttes hatása, illetve a narkóizstechnika (kontrollált hipotenzió) hatásaként a műtét alatt a megsokszorozottan alacsonyabb vérnyomás- és pulzusértékek alakulnak ki. Emiatt az erre érzékeny agyi területek működése is zavart szenvedhet, az elvégzett tesztek erre engednek következtetni.

Az életkor, az iskolai végzettség befolyásolták a teljesítmény változását, azok csökkenésének mértékét. Ezenkívül megfigyelhető a magasabb iskolázottságúaknál egyfajta kognitív tartalék, a teszt

eredményeinek kisebb mértékű romlása. A dohányzás, az alkoholfogyasztás, a kezelt hypertonia kognitív funkciókra való hatása a kis esetszám miatt nem volt értékelhető.

A neurokognitív teszteken észlelhető teljesítményromlást a betegek mindegyike szubjektíven is megélte.

Következtetés

Az elvégzett vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a narkózis rövid távon befolyásolja a kognitív funkciókat. A rögzített vérnyomás-, szívfrekvencia- és perifériás oxigénszaturációs értékek változásai közvetlenül nem hozhatók ok-okozati kapcsolatba a kognitív funkciók romlásával. Míg a narkózisok alatti hemodinamikai paraméterek szignifikánsan eltérnek a két csoportnál, addig a posztoperatív tesztek teljesítésében ez nem tükröződik. Az altatást követő második órában bizonyos kognitív funkciók (térbeli vizuális képesség, figyelem, memória, nyelvi készség) szignifikánsan rosszabbak mindkét csoportban.

A tesztek teljesítésére az életkor (negatív korre-

láció) és az iskolázottság (pozitív korreláció) hatásal van.

A vizsgálat, a rövid követési idő miatt, csak a narkózist követő órák kognitív funkcióváltozására enged következtetni. A hosszabb távú nyomonkövetés hiánya miatt a reverzibilitásra következtetés nem vonható le.

A teljes ébredést követően, a látszólag teljesen tudatánál levő beteg kognitív funkciói még csökkentek, azokat jelentősen befolyásolja a néhány órával korábbi altatás. Emiatt a műtét napján a hazabocsátás időpontjának megválasztásában ezt az időkorlátot figyelembe kell venni, a beteg elbocsátásának kritériumai között a kognitív funkciók vizsgálata szükséges.

A kognitív funkciók változásai egyszerűen és jól regisztrálhatóak a MoCA-teszttel.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton mondanak köszönetet a PTE, KK, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika dolgozóinak és betegeinek a vizsgálat elvégzéséhez nyújtott segítségükért. A vizsgálat kivitelezését a Nemzeti Agykutatási Program – KTIA_13_NAP-AII/10. nyilvántartási számú pályázat támogatta.

IRODALOM

1. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. BJA 2005;95(1):82-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/bja/aei062>.
2. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. Minerva Anestesiologica 2009;75(5):329-32.
3. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in elderly: ISPOCD 1 study. International study of post-operative cognitive dysfunction. Lancet 1998;351:857-61.
4. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. Curr Opin Crit Care 2011;17(4):376-81. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/MCC.0b013e328348bece>.
5. Lucza T, Karádi K, Komoly S, Janszky J, Kállai J, Makkos A, et al. Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. Orvosi Hetilap 2015;156(23):915-26.
6. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? Minerva Anesthesiol 2011;77(7):742-9.
7. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. J Alzheimers Dis 2010;22(Suppl 3):67-79. <http://dx.doi.org/doi:10.3233/JAD-2010-101086>.
8. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. J Neurosurg Anesthesiol 2013;25(1):33-42. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba>.
9. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. Cognitive function, vascular risk factors and education. A cross-sectional study based on a cohort of 70-year-old men. J Intern Med 1997;242(4):313-21. <http://dx.doi.org/doi:10.1046/j.1365-2796.1997.00196>.
10. Cervilla JA, Prince M, Mann A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(5):622-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp.68.5.622>.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53(4):695-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221>.
12. Volosin M, Janacsek K, Németh D. A Montreal kognitív Felmérés (MoCA) magyar nyelvű adaptálása egészséges, enyhe kognitív zavarban és dementiában szenvedő idős személyek körében. Psychiat Hung 2013;28(4):370-92.
13. Pénczes I. Aneszteziológia és intenzív terápia. Budapest: Medicina 1997.
14. Goswami U, Babbar S, Tiwari S. Comparative evaluation of the effects of propofol and sevoflurane on cognitive function and memory in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomised prospective study. Indian J Anaesth 2015;59(3):150-5. <http://dx.doi.org/doi:10.4103%2F0019-5049.153036>.
15. Tang N, Ou C, Liu Y, et al. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. J Int Med Res 2014;42(6):1252-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1177/0300060514549781>.

GRAY MATTER ATROPHY IN PRESYMPTOMATIC HUNTINGTON'S PATIENTS

András KIRÁLY^{1*}, Zsigmond Tamás KINCSES^{1,2*}, Nikoletta SZABÓ^{1,2}, Eszter TÓTH¹, Gergő CSETE¹, Péter FARAGÓ¹, László VÉCSEI^{1,3}

¹Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged, Hungary

²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

³Neuroscience Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and University of Szeged, Szeged, Hungary

*These authors contributed equally



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0261> | www.elitmed.hu

A SZÜRKE ÁLLOMÁNY ATRÓFIÁJA A PRESZIMPTOMATIKUS HUNTINGTONOS BETEGEKBEN

Király A, MD; Kincses ZsT, MD; Szabó N, MD; Tóth E, MD; Csete G, MD; Faragó P, MD; Vécsei L, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(7-8):261-267.

Background – Huntington's disease is a progressive disease in which neurodegeneration is on-going from the early presymptomatic phase. Development of sensitive biomarkers in this presymptomatic stage that are able to monitor the disease progression and test the efficacy of putative neuroprotective treatments are essential.

Methods – Seven presymptomatic Huntington mutation carriers and ten age-matched healthy controls were recruited. Six of the patients participated in a 24 months longitudinal study having MRI scans 12 and 24 months after the baseline measurements. High resolution T1 weighted images were carried out and voxel based morphometry was used to analyse the data. Apart of group differences, correlation of CAG repeat number with focal cortical thickness and with global gray matter volume was calculated.

Results – Focal cortical atrophy was found bilaterally in the superior temporal sulcus and in the left middle frontal gyrus in presymptomatic Huntington patients in whom no sign of cognitive or motor deterioration was detected. Global gray matter atrophy ($p < 0.048$) and decreased total brain volume was found. The number of CAG triplets showed no correlation with the focal gray matter atrophy and total brain volume. Strong correlation between the CAG repeat number and global gray matter volume was found ($p < 0.016$).

Conclusion – Cortical atrophy is apparent in the early, presymptomatic stage of the disease. With further validation in large patient sample atrophy measure could be biomarker of disease progression and putatively of neurodegeneration.

Bevezetés – A Huntington-kór progresszív megbetegedés, melyben neurodegeneráció folyik már a korai preszimpomatikus fázistól kezdve. Különösen fontos a preszimpomatikus stádiumban a jelző biomarkerek megismerése, melyekkel a betegség progressziója monitorozható és tesztelhető a neuroprotektívnek vélt kezelés hatékonysága.

Módszer – Hét, preszimpomatikus Huntington-mutációt hordozó és tíz párosított egészséges kontroll volt a vizsgálatba bevonva. Hatán a betegek közül 24 hónapos longitudinális tanulmányban vettek részt és a kezdeti mérést követően a 12. és 24. hónapokban MRI készült róluk. Nagy felbontású T1-súlyozott képek készültek és voxelalapú morfometriát használtak az adatok elemzésére. A csoportok közti különbségtől eltekintve korrelációt találtunk a CAG ismétlődési száma és a fokális corticalis vastagság, illetve a teljes szürkeállomány-terjedelem között.

Eredmények – Bilaterálisnak talált fokális corticalis atrófia volt jelen a superior temporalis sulcusban és a balközép frontális gyrusban olyan preszimpomatikus huntingtonos betegekben, akik még nem mutatták jelét a kognitív vagy motoros hanyatlásnak. A teljes szürkeállomány-atrófia ($p < 0,048$) és a csökkent teljes agyi volumen szintén igazolódott. A CAG-tripletek száma nem mutatott korrelációt a fokális szürkeállomány-atrófiával és a teljes agyi terjedelemmel. Erős korrelációt találtunk a CAG ismétlődési száma és a teljes szürkeállomány-terjedelem között ($p < 0,016$).

Következtetés – A corticalis atrófia korán megjelenik, már a betegség preszimpomatikus fázisában. Nagyszámú betegmintán, az atrófia mérésével történő további megerősítés biomarkere lehet a betegség progressziójának és a feltelezett neurodegenerációnak.

Keywords: cortical atrophy, gray matter, Huntington's disease, MRI; voxel based morphometry

Kulcsszavak: corticalis atrófia, szürkeállomány, Huntington-kór, MRI; voxelalapú morfometria

Correspondent: Zsigmond Tamás KINCSES, MD, PhD, Neuroimaging Research Group, Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged; H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: kincses.zsigmond.tamas@med.u-szeged.hu
www: [www: www.nepsy.szote.u-szeged.hu/~kincsesz](http://www.nepsy.szote.u-szeged.hu/~kincsesz)

Érkezett: 2014. február 13. Elfogadva: 2015. április 10.

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder with an autosomal dominant inheritance. CAG triplet expansion in the Huntingtin gene (IT15) coded on the 4th chromosome causes loss of neurons mainly in the striatum. The behaviour of the mutated *Huntingtin* protein is not completely understood, but it seems to be toxic to certain cells in the brain and the possible toxic (or ineffective defensive) mechanisms may start to operate already in the intrauterine life¹. Early symptoms are attributable to the function and connections of the striatum (movement control, mood, higher cognitive functions)²⁻⁶. Symptom onset, which is heavily dependent on the CAG repeat number, usually appears at the mid-adult life⁷, but the neurodegenerative changes begin years earlier^{1,8,9}. The diagnosis is based on the symptoms and the family history confirmed by genetic testing. The length of CAG repeats accounts for 60% of the variation in the age symptom onset and the rate they progress. A longer repeat results in an earlier age of onset and a faster progression of symptoms¹⁰. The remaining variation is due to environmental factors and other genes that influence the mechanism of the disease.

Recently there have been a number of studies evaluating "extra-striatal" brain structure such as the morphology of the cerebral white matter and cortex in subjects with early HD or prodromal HD. As a whole, these studies support an interesting pattern in which the volume of cerebral white matter is substantially smaller than normal, while in contrast, the cerebral cortex is relatively "spared"¹¹⁻²⁰. One important contradiction for some of these analyses is the use of the global measure of cerebral cortex which is a gross one and may miss regional variation of structure within the cortex, as the cortex is divided up into many small structurally and functionally distinct regions.

Few studies have evaluated regional morphology of the cerebral cortex in HD. Rosas et co-workers showed that cortical thinning in presymptomatic HD patients was gradual in onset and regionally

specific²¹. In more recent studies, cortical thickness maps of both small²² and large²³ samples of prodromal HD subjects show an interesting pattern in which cortical thinning occurs in an unexpected heavily superior-posterior pattern what appears to be frontal lobe sparing. This is surprising given the fact that, although the striatum receives input from all over the cortex, the output of the striatum (via basal ganglia and thalamic connections) is predominantly to the frontal cortex.

Furthermore, longitudinal MRI examinations have revealed that the rate of GM loss in HD patients is higher than that in the controls^{24, 25}. Interestingly, while significant atrophy was observed in the subcortical nuclei, no cortical atrophy was detected during one or two year follow-up in presymptomatic carriers.

Currently there is no method to reliably follow up the progression of neurodegeneration *in vivo* before the onset of symptoms, which could be used to assess the efficacy of therapeutic intervention.

The aim of this study was to investigate in presymptomatic HD patients the volumetric changes of GM and the correlation of these with the length of CAG repeats. Furthermore, in a longitudinal investigation, we describe the rate of atrophy over 24 months.

Methods

SUBJECTS

Seven presymptomatic HD mutation carriers and ten healthy control subjects were recruited (for demographic data see in **Table 1**). Data from six patients were available for the longitudinal analysis. MRI measurements were repeated three times: baseline, 12 months, 24 months. Patients had no motor symptoms (as measured with the motor section of the Unified Huntington's Disease Rating Scale) or cognitive disturbance over the period of the study (as measured by Mini Mental State Examination, Digit

Table 1. Demographic and clinical data of subjects (baseline data)

	Huntington's patients	Healthy subjects
Age (mean years +/- SD)	36.43 (\pm 10.29)	37.1 (\pm 9.23)
N (male)	7 (4)	10 (4)
CAG repeat number (range)	42.29 (37-50)	N.A.
UHDRS	0	N.A.
Total brain volume (mm ³)	1429401.17 (\pm 62471.60)	1484013.59 (\pm 78294.76)
Gray matter volume (mm ³)	764580.46 (\pm 61652.68)	825978.75 (\pm 45992.47)
White matter volume (mm ³)	664820.70 (\pm 31501.88)	658034.84 (\pm 43967.29)

Table 2. Cognitive performance of the patient population. Follow-up results of the cognitive tests and partial brain volumes of the patient population

	1 st year	2 nd year	Difference (p<)
Digit Span	6.50 (±1.04)	6.83 (±1.69)	0.360
Corsi Block Tapping	5.33 (±1.36)	4.83 (±0.41)	0.450
Backward Digit Span	5.16 (±0.989)	5.00 (±1.41)	0.740
Listening Span	3.55 (±1.02)	3.49 (±0.69)	0.810
Letter fluency	13.75 (±4.29)	14.5 (±4.96)	0.650
Semantic fluency	24.42 (±4.68)	24.58 (±4.39)	0.900
Total brain volume (mm ³)	1413375.53 (±81595.20)	1421300.50 (±63705.59)	0.130*
Gray matter volume (mm ³)	762267.06 (±57706.04)	766153.37 (±54792.38)	0.048*
White matter volume (mm ³)	651108.46 (±36691.40)	655147.13 (±28895.09)	0.760*

*Compared to the baseline data of control subjects – see in Table 1.

Span Test²⁶, Backward Digit Span²⁷, Listening Span Task²⁸ Semantic Fluency Task²⁹. The controls have no neurological or psychiatric disorders. The study was approved by the local ethics committee (authority number: 86/2009), and all the subjects provided written consent.

IMAGE ACQUISITION

MR imaging were carried out on a 1.5T GE Signa Excite HDxt MR scanner. During the examination, each subject laid supine in the scanner with eyes closed. Scanner noise was attenuated with earplugs, and head motion was restricted with foam padding around the head, and the necessity of head immobility was explained to each subject. 3D spoiled gradient echo (FSPGR: TE: 4.1ms, TR: 10.276ms, matrix: 256×256, FOV: 25×25cm, Flip angle: 15 degree, in-plane resolution: 1×1mm, slice thickness: 1mm) were acquired for all subjects.

GLOBAL ATROPHY

The total brain volume was calculated with SIENAX³⁰, part of FSL^{31,32}. SIENAX starts by extracting brain and skull images from the single whole-head input data³⁰. Next, tissue-type segmentation with partial volume calculation is carried out³³ in order to calculate total volume of brain tissue (including separate estimates of volumes of GM, white matter). Volumetric comparisons were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17).

VOXEL-WISE ANALYSIS OF THE CORTICAL ATROPHY

We employed an “optimised” VBM-style protocol^{34,35} using FSL³². Non-brain parts were removed from all structural images³⁶, and tissue-type segmentation was carried out by FAST³³. The resulting GM par-

tial volume images were registered to a standard space (MNI152) using linear transformation³⁷, followed by a non-linear registration³⁸. The resulting images were averaged to create a study-specific template, to which the native GM images were then non-linearly re-registered. The registered partial volume images were then modulated (to correct for local expansion or contraction) by dividing by the Jacobian of the warp field. The modulated segmented images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel with a sigma of 2mm in the case of group comparison. Finally, voxel-wise General Linear Model (GLM) was applied using permutation-based non-parametric testing. Model coded group membership to identify HD related brain atrophy. CAG repeat numbers were used to identify atrophy correlated with disease burden. In the longitudinal study design coded for time and within-subject variance was incorporated in the design. Thresholding was carried out by novel method of cluster-free cluster enhancing technique (TFCE)³⁹.

Results

CLINICAL AND COGNITIVE CHANGES DURING THE THREE YEARS OF OBSERVATION

The patients were asymptomatic as measured on the UHDRS and remained so throughout the three-year of observation period. Nor were any significant changes detected in the cognitive performance measured on a wide variety of dimensions (**Table 2**).

CORTICAL AND BRAIN ATROPHY IN PRECLINICAL HUNTINGTON'S DISEASE

GM atrophy in patients was observable in bilateral superior temporal sulcus and in the left middle

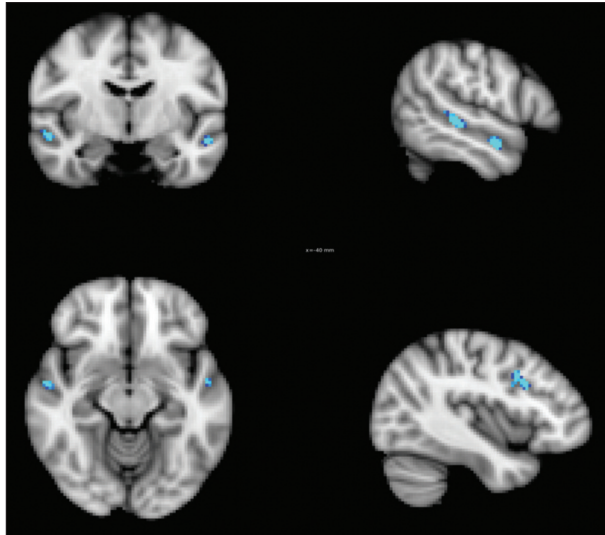


Figure 1. Gray matter atrophy of bilateral superior temporal sulci and left frontal middle gyrus in patients compared to control group (blue-light blue, $p < 0.05$)

frontal gyrus (**Figure 1**). No GM thickening was found.

Global decreased GM was found in Huntington's patients ($p < 0.048$). No difference was found between the white matter ($p < 0.76$) and total brain volume ($p < 0.13$).

GM ATROPHY AND CAG REPEAT NUMBER

Using VBM style analysis no correlation was found between the CAG repeat number of the patients and the cortical thickness ($p < 0.3$). Nevertheless strong correlation was shown between CAG repeat number and global GM volume ($R = 0.849$, $p < 0.016$, see in **Figure 2**). Total brain volume or white matter volume showed no correlation with the number of CAG triplets ($R = 0.615$, $p < 0.14$).

LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF CORTICAL ATROPHY

Gradual GM atrophy development during the two years of the investigation was observed in the bilateral frontal regions, the temporal and insular cortices and in the anterior and posterior cingulate cortices (**Figure 3**). As regards the subcortical structures, the GM density of the head of the left caudate nucleus was reduced during the study period.

Discussion

In presymptomatic HD patients local GM atrophy was found in the bilateral superior temporal sulcus

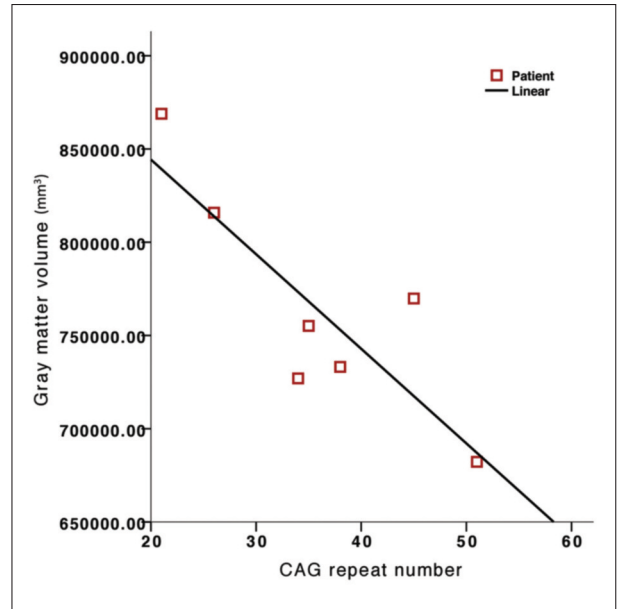


Figure 2. Strong correlation between CAG repeat number and global gray matter volume in patients ($R = 0.849$, $p < 0.016$) was detected

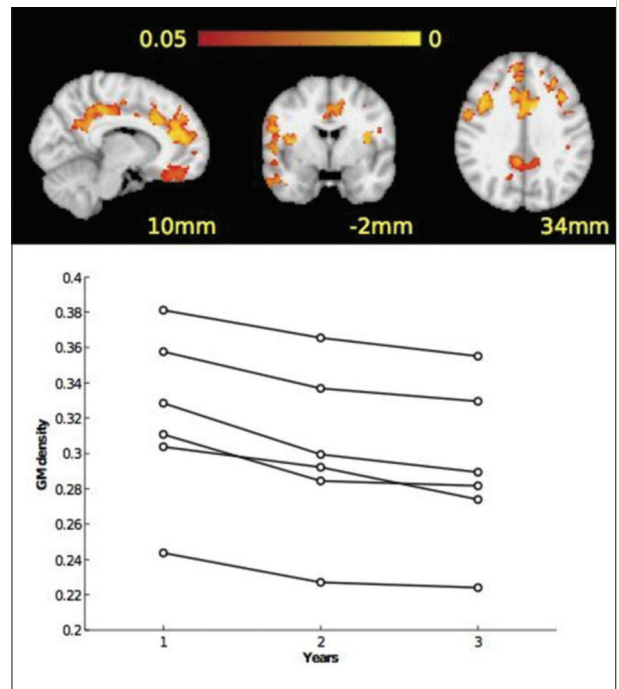


Figure 3. Gray matter atrophy in preclinical HD during a two-year follow-up. Red-to-yellow color indicate p values (TFCE, corrected for multiple correlations). The graphs depict the voxel densities in each of the individual patients during the three consecutive years, at a frontal location of $x = -28$ mm, $y = 20$ mm, $z = 4$ mm

and in the left middle frontal gyrus. We identified negative correlation between the CAG repeat num-

ber and of the total GM volume in presymptomatic mutation carriers. Furthermore gradual GM loss was identified over a 24 months of observation period in the frontal GM.

Halliday and colleagues in symptomatic HD patients found significant brain atrophy in both cortical and subcortical GM⁴⁰. Atrophy of the cortex was relatively uniform, although the medial temporal lobe structures were spared. The size of the caudate nucleus and putamen were strikingly reduced in all cases and this atrophy correlated with the severity of cortical atrophy, suggesting an associated disease process. The rate of cortical but not subcortical atrophy correlated with CAG repeat numbers. The loss of frontal white matter correlated with both cortical and striatal atrophy⁴⁰. As well as subcortical regions – striatum^{2, 3, 14, 17, 41–45}, globus pallidus^{9, 14}, thalamus^{3, 14}, hypothalamus^{2, 42}, substantia nigra^{2, 9, 14} – some VBM studies have shown GM loss in the cortex in subjects with HD, although the location of the cortical loss varies greatly across studies and it is typically less prominent than the subcortical GM loss. A couple of structures that have been relatively consistently identified are the insular cortex^{2, 9, 14, 17, 44, 46} and the sensorimotor and premotor region^{14, 41, 42, 44}. Frontal lobe regions have also been identified, although the location of the atrophy was variable^{2, 17, 41, 43, 44, 47}. *Peinemann* and colleagues² found GM loss in the subcallosal gyrus, whereas *Muhlau* and co-workers¹⁷ identified GM loss in the dorsolateral prefrontal cortex, but interestingly identified apparent GM gain in the orbitofrontal cortex and concluded that this region was relatively spared by the disease process. Regions of GM loss have also been identified in the parietal lobes^{9, 17, 41}, occipital lobes^{17, 41, 47}, amygdala¹⁴ and parahippocampal gyrus⁴⁸. Cross-sectional analyses, investigating HD patients who already display clinical evidence of the disease, have revealed a variable, but somewhat more extensive GM loss than in preclinical patients that observed in our study^{14, 49, 50}.

Higher CAG repeat numbers are associated with faster clinical progress⁵¹ and earlier onset of symptoms⁵². In the current analysis we found impact of the CAG repeat number on brain atrophy in presymptomatic HD patients. A former neuropathological study described correlation of the CAG repeat and cortical atrophy, but there was no association with the volume of the subcortical struc-

tures⁵³. In cross-sectional studies striatal atrophy was found to correlate with CAG repeat^{54–57}. Furthermore, frontal-, occipital-, parietal- and cerebellar atrophy was found to correlate with CAG repeat in HD patients^{47, 58}. Contrary, in early HD patients increased rate of brain atrophy was found as compared to controls, but no correlation was found between CAG repeat number and the rate of brain atrophy over six months⁵⁹. However, in larger cohort of patients, a CAG repeat number increase by 1, resulted in brain atrophy increment by 0.12% per year⁶⁰_ENREF_56. Earlier longitudinal VBM studies on preclinical carriers indicated only subcortical, and not cortical atrophy²⁵.

Our study certainly suffers from the limitation that only a relatively low number of patients were recruited. However, acquiring significant results when fewer subjects are measured might indicate larger effect size⁶¹. Moreover, the observation of continuous changes at three consecutive time points may well lend support to our hypothesis.

Conclusion

Cortical atrophy is apparent in the early, presymptomatic stage of the disease. Since brain structural changes are started in the very early, presymptomatic phase of the HD, sensitive biomarkers are needed. With further validation in large patient sample atrophy measure could be biomarker of disease progression and putatively of neurodegeneration.

ACKNOWLEDGEMENT

Dr. László Vécsei was supported by the “Neuroscience Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and University of Szeged”. The study was supported by an OTKA grant [PD 104715], National Brain Research Program (Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/20.), the project FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund, and by the European Union and co-funded by the European Social Fund. (Project title: “Telemedicine focused research activities in the field of Mathematics, Informatics and Medical sciences”. Project number: TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073). MR imaging was carried out in the Diagnoscan Magyarország, Szeged.

REFERENCES

- Gardian G, Vecsei L. Huntington's disease: pathomechanism and therapeutic perspectives. *Journal of Neural Transmission* 2004;111:1485-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-004-0201-4>
- Peinemann A, et al. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci* 2005;239:11-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.007>
- Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: A morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 2005;15:846-53. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhh185>
- Antal A, et al. Perceptual categorization is impaired in Huntington's disease: An electrophysiological study. *Dement Geriatr Cogn* 2003;16:187-92. <http://dx.doi.org/10.1159/000072801>
- Nemeth D, et al. Language deficits in pre-symptomatic Huntington's disease: evidence from Hungarian. *Brain Lang* 2012;121:248-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2012.04.001>
- Papp KV, Kaplan RF, Snyder PJ. Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: a review. *Brain Cogn* 2011;77:280-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2011.07.009>
- Quarrell OW, et al. Reduced penetrance alleles for Huntington's disease: a multi-centre direct observational study. *J Med Genet* 2007;44:e68. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.045120>
- Vonsattel JP, et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559-77. <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-198511000-00003>
- Thieben MJ, et al. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 2002;125:1815-28. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf179>
- Andrew SE, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:398-403. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0893-398>
- Aylward EH, et al. Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1998;50:252-8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.1.252>
- Beglinger LJ, et al. White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:102-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnn.0000152205.79033.73>
- Ciarmiello A, et al. Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease. *J Nucl Med* 2006;47:215-22.
- Douaud G, et al. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2006;32:1562-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.057>
- Fennema-Notestine C, et al. In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 2004;63:989-95. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000138434.68093.67>
- Jernigan TL, Salmon DP, Butters N, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI .2. Specific changes in Alzheimers and Huntingtons diseases. *Biol Psychiat* 1991;29:68-81. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90211-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(91)90211-4)
- Muhlau M, et al. Voxel-based morphometry indicates relative preservation of the limbic prefrontal cortex in early Huntington disease. *Journal of Neural Transmission* 2007;114:367-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-006-0571-x>
- Rosas HD, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD – An MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 2003;60:1615-20. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000065888.88988.6E>
- Paulsen JS, et al. Preparing for preventive clinical trials. The predict-HD study. *Arch Neurol-Chicago* 2006;63:883-90. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.6.883>
- Paulsen JS, et al. Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Res Bull* 2010;82:201-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.003>
- Rosas HD, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002;58:695-701. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.5.695>
- Rosas HD, et al. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology* 2005;65:745-7. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87>
- Tabrizi SJ, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009;8:791-801. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
- Aylward EH, et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:405-10. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.208264>
- Tabrizi SJ, et al. Biological and clinical changes in pre-manifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:31-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70276-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70276-3)
- Racsmany M, Nemeth D, Pléh C. A verbális munkamemória magyar nyelvű vizsgálóeljárásai (Hungarian Diagnostic Tools of Verbal Working Memory Functions). *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2005;60(4):479-506.
- Isaacs EB, Vargha-Khadem F. Differential course of development of spatial and verbal memory span: A normative study. *British Journal of Developmental Psychology* 1989;7:377-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-835X.1989.tb00814.x>
- Janacsek K, Tánczos T, Mészáros T, Nemeth D. The Hungarian version of Listening Span task. *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2009;64:385-406. <http://dx.doi.org/10.1556/MPSzle.64.2009.2.5>
- Troyer AK, Moscovitch M, Wincour G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 1998;36:499-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00152-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00152-8)
- Smith SM, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002;17:479-89. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl. Neuroimage (in press)*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Smith SM, et al. Advances in functional and structural MR

- image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):S208-19.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
33. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging* 2001;20:45-57.
<http://dx.doi.org/10.1109/42.906424>
 34. Good CD, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
 35. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-21.
<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
 36. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143-55.
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>
 37. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5:143-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415\(01\)00036-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415(01)00036-6)
 38. Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear optimisation. FMRIB technical report. Oxford, 2007.
 39. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009;44:83-98.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
 40. Halliday GM, et al. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* 1998;154:663-72.
<http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1998.6919>
 41. Muhlau M, et al. Striatal gray matter loss in Huntington's disease is leftward biased. *Movement Disord* 2007;22:1169-73. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21137>
 42. Kassubek J, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Ps* 2004;75:213-20.
 43. Lambrecq V, et al. Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2013;20:315-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03854.x>
 44. Stoffers D, et al. Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease An MRI study. *Neurology* 2010;74:1208-16.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d8c20a>
 45. Wolf RC, et al. Brain structure in preclinical Huntington's disease: A multi-method approach. *Neurodegener Dis* 2013;12:13-22.
<http://dx.doi.org/10.1159/000338635>
 46. Thieben MJ, et al. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 2002;125:1815-28.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf179>
 47. Gomez-Anson B, et al. Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relates to visuomotor performance and CAG number. *Parkinsonism Relat D* 2009;15:213-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.010>
 48. Barrios FA, et al. Olfaction and neurodegeneration in HD. *Neuroreport* 2007;18:73-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280102302>
 49. Henley SM, et al. Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:711-9.
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1939>
 50. Kassubek J, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:213-20.
 51. Rosenblatt A, et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology* 2006;66:1016-20.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000204230.16619.d9>
 52. Aziz NA, et al. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology* 2009;73:1280-5.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd1121>
 53. Halliday GM, et al. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* 1998;154:663-72.
<http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1998.6919>
 54. Rosas HD, et al. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. *Neurology* 2001;57:1025-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.6.1025>
 55. Aylward E, et al. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS currents* 2011;3:RRN1235.
<http://dx.doi.org/10.1371/currents.RRN1235>
 56. Henley SM, et al. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *Journal of neurology* 2009;256:203-12.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0052-x>
 57. Aylward E.H, et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1997;48:394-399.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.2.394>
 58. Ruocco HH, Bonilha L, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Longitudinal analysis of regional grey matter loss in Huntington disease: effects of the length of the expanded CAG repeat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:130-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.116244>
 59. Henley SM, et al. Increased rate of whole-brain atrophy over 6 months in early Huntington disease. *Neurology* 2006;67:694-6.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000230149.36635.c8>
 60. Henley SM, et al. Whole-Brain Atrophy as a Measure of Progression in Premanifest and Early Huntington's Disease. *Movement Disord* 2009;24:932-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22485>
 61. Friston K. Ten ironic rules for non-statistical reviewers. *Neuroimage* 2012;61:1300-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.018>

BURNING MOUTH SYNDROME: EVALUATION OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS

Gulistan HALAC¹, Pinar TEKURK², Saliha EROGLU³, Mehmet Ali CIKRIKCIOGLU⁴, Ozlem CIMENDUR⁵, Elif KILIC⁶, Talip ASIL¹

¹Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

³Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

⁴Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁵Bezmialem Vakıf University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Istanbul, Turkey

⁶Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of, Department Of Medical Biochemistry, Istanbul, Turkey



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0269>

www.elitmed.hu

AZ „ÉGŐ SZÁJ” SZINDRÓMA: A KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI LELETEK KIÉRTÉKELÉSE

Halac G, MD; Tekurk P, MD; Eroglu S, MD; Cikrikcioglu MA, MD; Cimendur O, MD; Kilic E, MD; Asil T, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(7-8):269-274.

Background and purpose – Burning mouth syndrome is a chronic and persistent painful condition characterized by burning sensation in the oral mucosa. We investigated the etiological factors of patients presented with the history of burning in the mouth who admitted our outpatient clinics over the 8-years period and who had no underlying identifiable local factors. We also tried to determine their demographic and clinical characteristics. Our aim was to investigate the association between burning mouth and psychiatric disorders such as depression and anxiety, chronic diseases like diabetes mellitus (DM) and other laboratory studies in patients complaining of solely burning in the mouth.

Methods – The study included patients with the history of burning in mouth who presented in our outpatient clinic between 2005 and 2012. They were evaluated by a neurologist, a psychiatrist, an internist, and a dentist. Complete blood counts, biochemical analysis and cranial magnetic resonance imaging (MRI) were performed for all patients.

Results – A total of 26 (22 (84%) females, 4 (15%) males; mean age 55.9 years) patients were enrolled in this study. Five (19.2%) of the patients had depression, 2 (7.7%) had anxiety disorder, 2 (7.7%) had diabetes mellitus, 8 (30%) had B12 vitamin deficiency, 3 (11.5%) had decreased ferritin levels in blood, and 1 (3.8%) had folic acid deficiency. Cranial MRI of all patients were normal. Nine patients (34.6%) had no etiological causes.

Conclusion – A multidisciplinary approach in the management of burning mouth and establishment of common criteria for the diagnosis would provide insight into the underlying pathophysiological mechanism.

Keywords: burning mouth, idiopathic, symptomatic, a multidisciplinary approach

Célkitűzés – Az „égő száj” szindróma krónikus és perzisztáló, fájdalmas állapot, melyet az orális mucosa égő érzete jellemez. Az etiológiai faktorokat vizsgáltuk azon betegek esetében, akiknek a kórtörténetében az égő száj szindróma szerepel és az elmúlt nyolc évben jártak szakambulanciánkon és nem áll fenn náluk mögöttes, azonosítható lokális faktor. Célunk volt az égő száj és a pszichiátriai megbetegedések – úgy mint depresszió és szorongás –, krónikus megbetegedések – mint a diabetes mellitus (DM) – és egyéb laboratóriumi tanulmányok közötti összefüggést vizsgálni azon betegek körében, akik kizárólag az égő szájra panaszkodnak.

Módszerek – A jelen tanulmányba a 2005 és 2012 között szakambulanciánkon megjelent, kórtörténetükben égő száj szindrómával rendelkező betegeket vontuk be. Neurológus, pszichiáter, belgyógyász és fogorvos látta őket. Teljes vérvépet, biokémiai analízist és cranialis MRI-t végeztek el minden betegen.

Eredmények – Mind a 26 [22 (84%) nő, négy (15%) férfi, átlagéletkor 55,9 év] beteg részt vett a tanulmányban. Közülük ötnek (19,2%) volt depressziója, két (7,7%) főnek volt szorongásos megbetegedése, két (7,7%) főnek volt diabetes mellitusa, nyolc (30%) főnek B12-vitamin-hiánya, három (11,5%) főnek csökkent szérumferritinszintje és egy (3,8%) főnek folsavhiánya. A cranialis MRI mindegyik betegnél normális volt. Kilenc (34,6%) betegnél nem voltak etiológiai okok.

Következtetés – Az égő száj kezelését illető multidiszciplináris megközelítés és közös megegyezésen alapuló diagnosztikai kritérium együttesen biztosítani tudná a háttérben zajló patofiziológiai mechanizmusba való betekintést.

Kulcsszavak: „égő száj”, idiopathiás, tüneti, multidiszciplináris megközelítés

Correspondent: Dr. Gulistan HALAC, Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Neurology; Fatih 34093 Istanbul Turkey. Telephone: +90 533 374 25 41, fax: +90 212 621 75 80. E-mail: halacdr@yahoo.com

Érkezett: 2015. február 18. Elfogadva: 2015. május 29.

Burning mouth syndrome (BMS), also termed as oral dysesthesia, is a chronic and persistent painful condition characterized by burning sensation in the oral mucosa¹. Burning in the mouth which is not accompanied by local factors is very rarely seen in the community. The prevalence is predicted to be 0.7–4.6% of the general population^{2,3}. BMS is also known as astomapyrosis, glossopyrosis, stomatodynia, glossodynia, sore mouth, etc.⁴. These terminologies refer to the characteristic location of pain in the oral cavity. The leading reasons for complaints include the local factors such as the damage to the local mucosa, allergic reactions, infection caused by *Candida albicans* and dental problems³.

Burning pain without mucosal and skin lesions is a typical symptom of chronic neuropathic pain caused by nerve injury. Although some authors have claimed that this symptom is associated with changes in the peripheral nervous system or alterations in central neuropathic pain mechanism^{5,6}, its cause remains unclear and may be multifactorial^{7,8}. It may be caused by interaction between the local, systemic and / or psychogenic factors^{9–11}.

International Headache Society describes BMS as burning in the mouth without clinical signs or laboratory findings¹². According to this definition, the term BMS should be used only in patients with undetermined causes. Scala and his colleagues suggested two clinical forms of BMS. The first one is the primary (essential/idiopathic) BMS and describes cases of unknown organic local / systemic causes. The latter is secondary BMS and is caused by the local / systemic reasons and responds well to treatment which is directed to the etiology⁹.

Although there are numerous studies examining pathophysiology of BMS, the exact mechanism is still unknown. So, there is an ambiguity in the approach and the diagnosis of BMS. There are no long-term follow-up case series in the literature despite the presence of several case reports about BMS.

We investigated the etiological factors of patients presented with the history of burning in the mouth and admitted our outpatient neurology clinics over an 8-year-period and who had no identifiable local factors. We tried to determine their demographic and clinical characteristics. Our aim was to examine the relationship between burning mouth and psychiatric disorders such as depression and anxiety, chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) and other laboratory studies in patients complaining of solely burning in the mouth and also discuss our data through literature review.

Methods

The patients who applied to our outpatient clinic with burning and/or pain sensation in tongue, oral mucosa, oral floor or palate between 2005 and 2013 were included in the study. The local ethics committee approved this study. A detailed family history was taken and a thorough neurological examination was performed. The study included the patients: (1) with both genders aged 18 or older, (2) presenting with the history of burning and/or pain sensation in tongue, oral mucosa, oral floor or palate since 6 months or more, (3) evaluated by neurologist, internist, dentist and psychiatrist, and (4) with detailed examinations including routine blood tests [complete blood count, glucose level, liver-kidney function test and thyroid function tests (fT3, fT4, TSH)], vitamin B complex (B1, B2, B6, B12), vitamin C, zinc, ferritin and folic acid levels]. All patients underwent 1.5-tesla contrast enhanced cranial MRI (T1 and T2-weighted images and Flair sequences). On the other hand, having lesions in the oral mucosa and on the skin, known chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus and cerebrovascular disease and drug usage were encompassed the exclusion criteria.

All patients were evaluated by a specialist in psychiatry with Hamilton Depression Scale (HDS) and Beck Anxiety Inventory (BAI). In addition, a blinded dentist and specialist in internal medicine evaluated all patients, and those with lesions in the oral mucosa and on the skin were excluded from the study. After an etiological work-up, we have used the definition made by *Scala et al.*⁸. The cases of burning symptoms with no known cause was considered “primary BMS” whereas “secondary BMS” has an identifiable causes.

Statistical analysis: The statistical analysis was performed with the use of SPSS for Windows statistical program. Descriptive parameters, means \pm standard deviation (SD), were given as percentage.

Results

The study included 26 patients [22 (84%) women and four (34.6%) men]. Mean age of these patients was 55.6 (age range: 40–77).

Depression and anxiety were found in 23.07% (n=6) and 7.7% (n=2) of all patients, respectively according to HDS and BAI.

According to laboratory tests, eight (30%) patients had B12 deficiency, three (11.5%) patients had ferritin and one (3.8%) patient had folic acid deficiency. In two (7.7%) patients, type II DM was

detected (**Table 1**). Additionally, five (19.2%) of the secondary BMS patients had more than one etiological factor (**Table 1**). The treatment methods administered after completion of etiological work-up for all patients were given in **Table 2**. Patients with vitamin B12, ferritin and folic acid deficiency were symptom free after normalization of these serum values. Two patients with type II DM were treated with diet and oral antidiabetic drugs. HbA_{1c} levels were return to normal in both of the patients over a period of three months following treatment. One of these patients reported complete regression of symptoms after three months of normal HbA_{1c} level. However, in the other diabetic patient who had also depression diagnosis, the symptoms persisted after treatment. Cranial MRI of all patients was normal. Despite all investigations, no etiological factor was found in total of nine (34.6%) patients (primary BMS).

Discussion

This study shows that although BMS is largely a multifactorial disease (secondary BMS); there is also a primary group that we should not underestimate in which no etiological factor can be found. There is also a female predominance in each group. Many researchers agree that the prevalence of BMS increases in both men and women as they get older and it mainly affects women at the ages of 50s and 70s⁴. One study reported that BMS patients presented with higher cortisol level and anxiety¹³. According to *Woda et al.* chronic anxiety or stress results in dysregulation of adrenal steroids and when the adrenal steroids diminishes, it leads to change in the production of neuroactive steroids of the skin, mucous membranes and the nervous system¹⁴. With the beginning of menopause, decrease in gonadal steroids would rapidly cause changes in the production of neuroactive steroids, and this could account for the link between menopause and the BMS¹⁴. Since we did not question whether patients are menopausal or not in our study, we couldn't comment on its relationship with BMS.

The relationship between burning mouth and vitamin levels is not clear. *Lin et al.*¹⁵ found that BMS was significantly associated with deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12 levels. However, we observed that the most common underlying cause of BMS was the vitamin B12 deficiency (30%). We assume that small number of patients in our study could be the possible explanation of this result. The second most common cause of BMS was decreased levels of ferritin (11.5%).

Table 1. The detected etiology list of the patients

Etiological factor	Number	Gender	Age
Anxiety disorder	01	Male	54
	04	Female	49
	Total: 02		
Depression	03	Male	47
	05	Female	50
	14	Female	54
	16	Female	45
	17	Female	48
	Total: 05		
Diabetes mellitus (DM)	15	Female	71
Total: 01			
DM+depression	09	Male	51
Total: 01			
B12+folic acid deficiency	06	Female	48
Total: 01			
B12+ferritin deficiency	02	Female	50
	07	Female	49
	08	Female	67
	Total: 03		
B12 deficiency	10	Female	40
	11	Female	48
	12	Female	45
	13	Female	77
	Total: 04		

Table 2. The treatment given to patients diagnosed with diabetes, depression, anxiety disorder

Patient number	Treatment
01	paroxetine
02	vitamin B12, iron supplement
03	escitalopram
04	paroxetine
05	sertraline
06	vitamin B12, Folic acid
07	vitamin B12, iron supplement
08	vitamin B12, iron supplement
09	sertraline, diet, oral antidiabetic drugs
10	vitamin B12
11	vitamin B12
12	vitamin B12
13	vitamin B12
14	sertraline
15	diet, oral antidiabetic drugs
16	escitalopram
17	escitalopram

One patient (3.8%) had folic acid deficiency and it was accompanied by vitamin B12 deficiency. It's been shown that elimination of these factors usually results in a clinical improvement of BMS symptoms⁴.

Destruction of gastric parietal cell by the autoimmune mechanism results in GPCA (gastric parietal cell antibody) positivity. This causes intrinsic factor deficiency and malabsorption of vitamin B12. However, we didn't investigate the causes of the vitamin B12 deficiency and level of GPCA of our patients. On the other hand, serum homocystein levels might be elevated in the patients with folic acid and vitamin B12 deficiency. In this case, the risk of coronary heart disease and stroke increases. In our study, we didn't examine the homocystein and metilmalonic acid level of the patients. Serum vitamin B12 amount may not be low in the 50% of the subclinical patients. In such cases, the increased level of serum metilmalonic acid and homocystein might predict vitamin B12 deficiency¹⁶. As consistent with the literature, we noted that the complaint of patients disappeared after the initiation of treatment. However, when the serum levels of these parameters were decreased, the complaints recurred in some patients.

In a study, it's reported that zinc level decreases in BMS patients and replacement of zinc deficiency is effective in relieving symptoms¹⁷. In our study, patients' zinc levels were normal.

BMS is believed to occur frequently along with psychogenic diseases. Anxiety, depression and somatization symptoms seem to be the most common psychological problems among patients with BMS¹⁸. According to our study, the most common cause of BMS was depression (19.2%), followed by anxiety disorder (7.7%). No correlation was reported between BMS and duration of depression or anxiety¹⁸. *Bergdahl* and *Bergdahl* found no statistical difference in the levels of depression, anxiety or stress among individuals with more pain compared to those with less pain⁴. In their study, one patient with bipolar disorder reported complaint in manic periods but symptoms reappeared during depression. This may be due to the dopamine level of depression period. Additionally, the drugs including antidepressants, benzodiazepines and antipsychotics which were used in the treatment of psychiatric disorders may cause hyposalivation and xerostomia. However, they are currently accepted as treatment options in the BMS therapy¹⁹. The burning sensation of our patients is unlikely to be attributable to medicine, as these medications (tricyclic antidepressants, benzodiazepines or antipsychotic drugs) have been used in clinical trials with BMS^{19, 20}. Although the role of psychiatric disorders in the pathophysiology of BMS is still unknown, these disorders must be actively investigated by clinicians because of their impact on quality of life²¹.

It's suggested that BMS could be a precipitating

factor in the initiation of psychiatric disorders because BMS can precede the onset of the diagnoses in most patients with co-morbid disorders²¹. If there is more than one etiological factor or there is a chronic condition, treatment of BMS becomes more difficult. It's known that systemic disorders like DM and hypothyroidism which causes secondary BMS may result in peripheral sensory neuropathy which is limited to small fibres^{22, 23}. However, small-fibre neuropathy was not shown in some diseases²⁴. In our study, newly diagnosed type II DM was detected in two patients but one of them had also depression. Both of these patients had normal electroneuromyography (ENMG) which was done to exclude polyneuropathy. Thermotest, quantitative sensory testing or skin biopsy were not performed after normal ENMG to confirm small-fibre neuropathy. Both of the patients had normal HbA_{1c} level at the 3rd months of the treatment. The complaint of burning mouth was relieved in one of these patient (patient no: 15), while in the other was not (patient no: 9). Patient with persisted symptoms who had both DM and major depression according to HDS was rejecting eating during the periods of increased burning. By fluctuation of mood, his symptoms also fluctuated but never ceased. Because of development of dementia, new drugs were added to his regimen.

There were nine (34.6%) patients who were diagnosed with idiopathic BMS. An approach to management of these patients remains an enigma. The burning mouth sensation is supplied by the glossopharyngeal nerve, chorda tympani nerve and a branch of the facial nerve. Damage to these nerves can produce oral burning, gustatory changes, dry mouth, and sensory changes in the oral mucosa. Neurophysiological testing of the trigemino-facial system (masseter reflex, blink reflex, masseter silent period) revealed abnormality of trigemino-facial large fibre system and its central connections^{7, 25, 26}. The lesions were located in peripheral nerves in some while in brainstem in the others. One of the most commonly accepted theories is that partial or total loss of function of the chorda tympani nerve impairs the inhibition of trigeminal nerve^{4, 27} because these two nerves organize both taste and pain systems by interneurons in the central nervous system. Another theory is that the trigeminal nerve leads to small fiber neuropathy^{6, 28}. Quantitative sensory testing (QST) performed by argon laser stimulation of tongue mucosa in the patients with BMS showed that warm and heat pain thresholds were elevated and sensory pain threshold was decreased. This data strongly support that intraoral small fibre nerve were affected in BMS²⁹. *Minguez-*

*Sanz MP, et al.*³⁰ suggested three hypotheses regarding the etiology of BMS in 2011: The first hypothesis is that neuronal inflammation that occurs through axonal reflex activated a group of nociceptors. The second one is that the existence of an indirect reflex from the afferent nerves of the oral cavity, and subsequently, it is processed in the center of trigeminal nerve endings and it induces the response to the autonomic nervous system. The last one is related to capsaicin receptors found in the C-polymodal receptors. These receptors are activated upon the simultaneous release of neuropeptides from the same neuron endings and involved in the regulation of events related to neurogenic inflammation. *Sun et al.*³¹ showed that topical capsaicin has therapeutic effect in BMS patients. Any of our patients did not take capsaicin or not consume capsaicin containing foods regularly. A study demonstrated that the diminished inhibition of blink reflex indicated a defect in descending dopaminergic inhibitory system³². Positron emission tomography (PET) studies showed the hypometabolism of dopaminergic system in the basal ganglia especially in putamen⁸. The functional MRI studies revealed the bilateral deficits in thalamus activation and less volumetric activation throughout the entire brain³³. Neuropathological examinations showed that there is loss of nerve fiber as well as decreased density of unmyelinated nerve fibers within the epithelium in the BMS patients with lingual oromandibular neuropathy and neuropathic pain⁶. Sensory, quantitative and objective diagnostic methods revealed that primary BMS is originated from neuropathic pain. Clinically,

BMS may result from different types of lesions on the neurons or dysfunction of neurons. There is still no definitive test for the diagnosis of BMS.

Restless Leg Syndrome (RLS) may present as a generalized disorder. An abnormal sensation in any part of the body may occur in isolation or with classical RLS. Recently, *Prakash et al.* reported a possibility of abnormal sensation of oral cavity in a patient with RLS³⁴. They also reported that frequency of burning mouth is more frequent among Parkinson Disease patients than the normal population³⁴. The authors suggested that pharmacotherapy for BMS should include the drugs having effects on dopaminergic system. None of our patients had neurological disease. However, primary BMS patients did not respond well to dopamine agonist treatment except the one. Another patient could not tolerate the medication so the drug was not administered.

We evaluated patients who applied to our outpatient clinic with burning mouth sensation by excluding local etiological factors and tried to determine demographic and clinical characteristics. Burning mouth is not a frequent symptom. Because of its localization and its presentation without any local cause raise our concerns about the etiology. In our study, we discussed a large group of patients with symptoms of burning mouth for a long period of time through a review of literature. We believe that a multidisciplinary approach in the management of burning mouth and establishment of common criteria for the diagnosis would provide insight into the underlying pathophysiological mechanism.

REFERENCES

1. *Grushka M, Epstein JB, Gorsky M.* Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;65:615-20.
2. *Speciali JG, Stuginski-Barbosa J.* Burning mouth syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:279-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-008-0047-9>.
3. *Scala A, Checchi L, Montevercchi M, et al.* Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-91. <http://dx.doi.org/10.1177/154411130301400405>.
4. *Bergdahl M, Bergdahl J.* Burning Mouth Syndrome: Prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:350-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x>.
5. *Gao S, Wang Y, Wang Z.* Assessment of trigeminal somatosensory evoked potentials in burning mouth syndrome. *Chin J Dent Res* 2000;3:40-6.
6. *Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al.* Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115:332-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.028>.
7. *Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O.* Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997;73:455-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00140-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00140-1).
8. *Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, et al.* Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain* 2003;101:149-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00323-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00323-8).

9. *Scala A, Checchi L, Montevecchi M, et al.* Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-91. <http://dx.doi.org/10.1177/154411130301400405>.
10. *Gao J, Chen L, Zhou J, et al.* A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009;38:24-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x>.
11. *Carlson CR, Miller CS, Reid KI.* Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000;11:720-5.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephal* 2004;24(Suppl 1):8-160.
13. *Amenabar JM, Pawkowski J, Hilgert JB, et al.* Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:460-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.10.002>.
14. *Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C.* Steroid dys-regulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofacial Pain* 2009;23:202-10.
15. *Lin H, Wang Y, Chen H, Kuo Y, Lang M, Sun A.* Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome *Journal of the Formosan Medical Association* 2013;112:319-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.022>.
16. *Shivpuria A, Sharma S, Trehanb M, Gupta N.* Burning mouth syndrome: A comprehensive review of literature. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;23:161-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2011.06.002>.
17. *Cho GSI, Han MW, Lee B, Roh JL, Choi SH, Cho KJ, et al.* Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med* 2010;39(9):722-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00914.x>.
18. *de Souza FTA, Teixeira AL, Amaral TMP, et al.* Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 2012;142-6.
19. *Mínguez-Serra MP, Salort Llorca C, Silvestre Donat FJ, et al.* Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:299-304.
20. *Grushka M, Epstein J, Mott A.* An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:557-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90345-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90345-6).
21. *Souza FT, Santos TP, Bernardes VF, et al.* The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:57. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-9-57>.
22. *Orstavik K, Norheim I, Jorum E.* Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology* 2006;67:786-91. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000234035.13779.4a>.
23. *Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, et al.* Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008;25:692-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02446.x>.
24. *Sommer C, Lauria G.* Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70172-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70172-2).
25. *Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, et al.* Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002;99:41-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00052-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00052-0).
26. *Puhakka AP, Forssell H, Soimila S, et al.* Burning mouth syndrome – a peripheral small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2010;121:230 (S1).
27. *Grushka M, Epstein JB, Gorsky M.* Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. *Pain Res Man* 2003;8:133-5. <http://dx.doi.org/10.1155/2003/654735>.
28. *Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, et al.* Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neuroscience* 2007;14:864-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2006.09.002>.
29. *Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, et al.* Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain* 1993;9:207-15. <http://dx.doi.org/10.1097/00002508-199309000-00009>.
30. *Mínguez-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ.* Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:144-8. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.16.e144>.
31. *Sun A, Wu K, Wang Y, Lin H, Chen H, Chiang C.* Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med* 2013;42:649-55. <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12101>.
32. *Evinger C, Basso MA, Manning KA, et al.* A role for the basal ganglia in nicotinic modulation of the blink reflex. *Exp Brain Res* 1993;92:507-15. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00229040>.
33. *Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, et al.* Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain* 2006;122:223-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.020>.
34. *Prakash S, Ahuja S, Rathod C.* Dopa responsive burning mouth syndrome: Restless mouth syndrome or oral variant of restless legs syndrome? *Journal of the Neurological Sciences* 2012;320:156-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.007>

ASSOCIATION OF ANTERIOR THORACIC MENINGOCELE AND AZYGOS LOBE OF THE LUNG

Fatih Ersay DENİZ¹, Atilla ŞENAYLI^{2,3}, Ünal BIÇAKÇI^{2,4}

¹Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

²Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

³Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

⁴Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0277> | www.elitmed.hu

AZ ELÜLSŐ FALI MELLKASI GERINCELŐHÁRTYA-KITÜREMKEDEÉS ÉS AZ AZYGOS PULMONUM KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS

Deniz FE, MD; Şenaylı A, MD; Biçakçı Ü, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):277–279.

Here we report an anterior thoracic meningocele case. Two-years-old female patient was presented with kyphosis. Azygos lobe of the lung was also demonstrated during radiological studies. Posterolateral thoracotomy incision and extrapleural approach was performed for excision of the anterior meningocele to untether the cord. Although both anomalies are related to faulty embryogenesis and it is well known that faulty embryogenesis may also reveal coexisting abnormalities, we could not speculate a common mechanism for anterior thoracic meningocele and azygos lobe of the lung association.

Keywords: azygos lobe, anterior thoracic meningocele, surgery

A jelen esettanulmányban egy kétéves, kyphosisos leánybeteget mutatunk be elülsőfali mellkasi gerincvelőhártya-kitüremkedéssel. Azygos pulmonum szintén igazolódott a radiológiai tanulmányok során. Hátsó-oldalsó fali mellkasbemetésését követően extrapleurális megközelítést alkalmaztunk az elülső gerincvelőt borító hártya kitüremkedésének eltávolítására, hogy szabaddá tegyük a gerincvelőt. Annak ellenére, hogy mindkét anomália a hibás embriogenezishez köthető és jól ismert, hogy a hibás embriogenezis okozhat egyidejűleg fennálló abnormalitásokat, mégsem állíthatjuk, hogy egy közös mechanizmus vezet az elülső fali mellkasi gerincvelőhártya-kitüremkedés és az azygos pulmonum közötti összefüggéshez.

Kulcsszavak: azygos pulmonum, elülső fali mellkasi gerincvelőhártya-kitüremkedés, sebészet

Correspondent: Dr. Fatih Ersay DENİZ, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., Tokat; Turkey. Telephone: 90 356 2129500-1292, e-mail:ersaymd@yahoo.com

Érkezett: 2014. március 5. Elfogadva: 2015. február 2.

Anterior thoracic meningocele (ATM) is defined as spinal meningeal protrusion from the defect of the anterior thoracic spine¹. It is a rare entity and thought to be a congenital malformation. Azygos lobe is a normal variant of the lung caused by anomalous course of the azygos vein within the visceral pleural layers and it is usually asymptomatic. Association of these two developmental abnormalities has not been reported before.

Case report

A 2-years-old female patient was evaluated for the thoracal asymmetry. Her physical development was under normal percentiles. She had thoracal kyphosis. Her pulmonary function, physical examinations and mental status were normal; no associated generalized mesenchymal dysplasia was detected. ATM causing tethering of the cord and azygos lobe

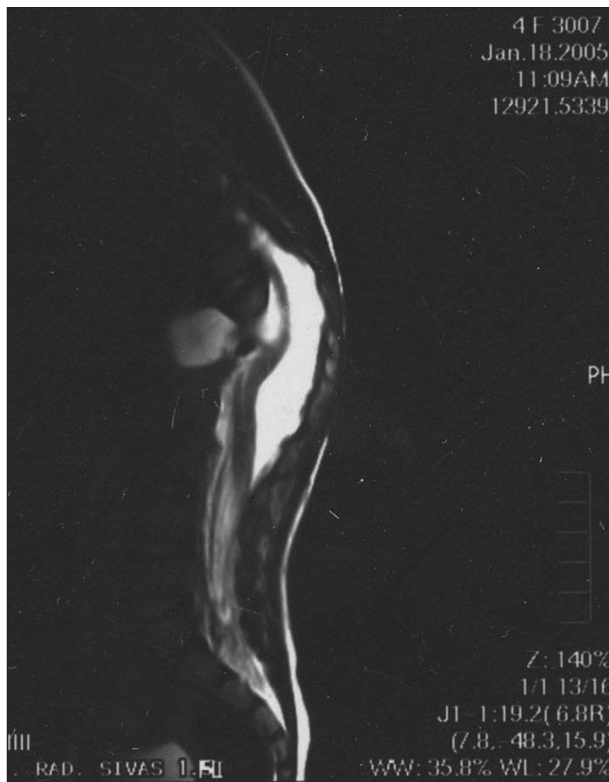


Figure 1. Magnetic resonance imaging shows anterior thoracic meningocele with tethering

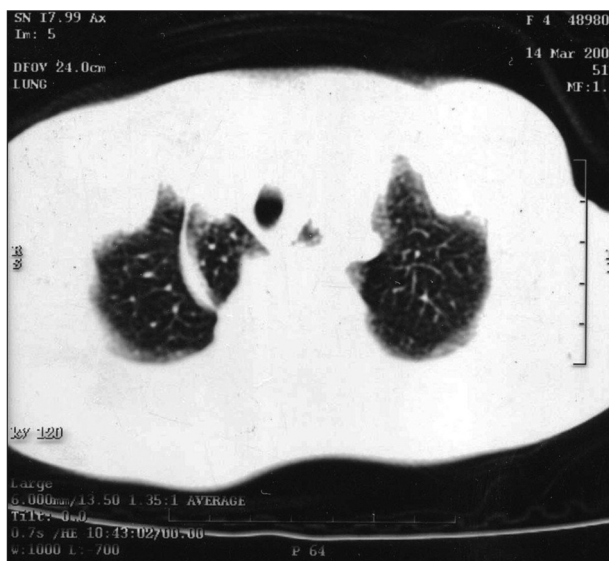


Figure 2. Computerized tomography shows azygos lobe and azygos vein passing through the lung

of the lung were revealed with magnetic resonance imaging and computerized tomography (CT) respectively (**Figures 1, 2**). Her abdominal CT was normal. After the induction of anesthesia and intubation, the patient was placed into the lateral decu-

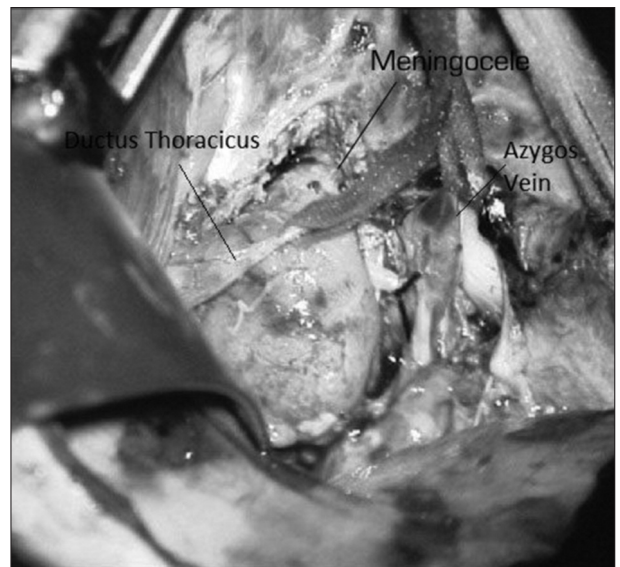


Figure 3. Posterolateral thoracotomy incision and extrapleural approach, ATM is seen through the defect at the anterior part of the vertebra

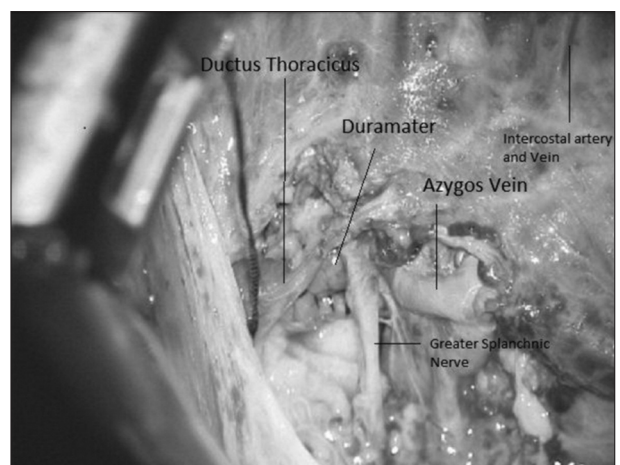


Figure 4. After excision of the ATM, the dural sac is in the spinal canal without any tethering

bitis position. She was operated by posterolateral thoracotomy incision from 5th intercostal space and extra pleural blunt dissection was performed to reach the ATM at T9-10 level. Under microscopic vision the azygos vein, ductus thoracicus and greater splanchnic nerve were dissected away. The pedicle of the ATM was dissected and prepared (**Figure 3**). It was cut about 2-3 mm higher than spinal canal entrance level and water tightly sutured with 6-0 silk suture. It spontaneously went inside the canal (**Figure 4**). After hemorrhage control, a 12 F thoracic catheter was left for drainage. The patient was extubated. Her pulmoner and spinal

cord functions were normal after surgery. Pathologic examination of the resected meningocele revealed the same diagnosis.

Discussion

ATM is a rare entity and only about ten of the cases are pediatric patients²⁻⁶. Chest pain, paraplegia, dysphagia, severe respiratory disorders are the presenting symptoms of these patients¹. Although vertebral anomalies were defined with radiological evaluations for most of the reported cases, in our case, obvious kyphosis was the reason of the admission.

The exact cause of the ATM is unknown. Unlike ATM, lateral thoracic meningocele is frequently reported with neurofibromatosis. ATM is thought to be congenital anomaly of neural tube and regional vertebral dysplasias^{4, 7-9}.

Azygos vein begins from inferior vena cava. It may follow the path through right crus of diaphragm. The vein forms an arch above the right pulmonary hilus to end in superior vena cava¹⁰. Lungs develop in three phase during fetal and childhood periods. These periods are: Glandular, canalicular and alveolar. In glandular phase, the lung is a solid mass. At the sixteenth week of live

canalicular phase begins. Canalization begins at this phase and squamous cells with the association of capillary arteries are seen in this period. Alveolar period begins after the 24th week of the fetal life and after some time of the birth the development of the lung continues¹¹.

The azygos lobe of the lung was diagnosed incidentally in our patient. The cause of the embryological development of the lobe is also unknown¹². It was described as anomalous variant in the 0.4% of population¹³. The anatomical basis for this anomaly is a failure of normal migration of the azygos vein from the chest wall to its usual position in the tracheobronchial angle so that the invaginated visceral and parietal pleural layers persist to form a fissure¹⁴.

The surgical technique of ATM repair is clearly described which would be of high interest to the neurosurgical reader. Although both anomalies are related to faulty embryogenesis and it is well known that faulty embryogenesis may also reveal coexisting abnormalities, we could not speculate a common mechanism for their occurrence in the patient. Developments on genetics and embryology may define the exact reason in the near future. Up to that time, reported cases will be important to understand the etiology and pathogenesis of the anomaly.

REFERENCES

1. Tander B, Kılınçoğlu BF, Zıyal I, et al. Anterior cervicothoracic meningocele treated by cystopleural shunt: Case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci* 2004;48:125-8.
2. Jaffray D, O'Brien JP. A true anterior thoracic meningocele associated with a congenital kyphoscoliosis. *J Pediatr Orthop* 1985;5:717-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01241398-198511000-00018>
3. Lakhkar BN, Ghosh MK, Patil UD, et al. Double intrathoracic meningocele. *Indian Pediatr* 1990;27:302-4.
4. Oner AY, Uzun M, Tokgöz N, et al. Isolated true anterior thoracic meningocele. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1828-30.
5. Robinson RG. Intrathoracic meningocele and neurofibromatosis. *Br J Surg* 1964;51:432-7. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800510609>
6. Sakai K, Sakamoto K, Kobayashi N, et al. Dermoid cyst within an upper thoracic meningocele. *Surg Neurol* 1996;45:287-92. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019\(95\)00245-6](http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(95)00245-6)
7. Göçer AI, Tuna M, Gezerçan Y, et al. Multiple anterolateral cervical meningoceles associated with neurofibromatosis. *Neurosurg Rev* 1999;22:124-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s101430050045>
8. Hader WJ, Fairholm D. Giant intraspinal pseudomeningoceles cause delayed neurological dysfunction after brachial plexus injury: report of three cases. *Neurosurgery* 2000;46:1245-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200005000-00044>
9. Rubin S, Straitemeier EH. Intrathoracic meningocele. *Radiology* 1952;58:552-5. <http://dx.doi.org/10.1148/58.4.552>
10. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). *Angiology*. In Gray's Anatomy 37th edition. Chapter 6. Vein of the Thorax. Norwich, England: Churchill Livingstone; 1989. p. 808.
11. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). *Splanchnology*. In Gray's Anatomy 37th edition. Chapter 8. Perinatal Pulmonary Development. Norwich, England: Churchill Livingstone; 1989. p. 1284.
12. Boyden EA. The distribution of bronchi in gross anomalies of the right upper lobe, particularly lobes subdivided by the azygos vein and those containing pre-eparterial bronchi. *Radiology* 1952;58:797-807. <http://dx.doi.org/10.1148/58.6.797>
13. Caceres J, Mata JM, Alegret X, et al. Increased density of the azygos lobe on frontal chest radiographs simulating disease: CT findings in seven patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:245-8. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.160.2.8424325>
14. Sadikot RT, Cowen ME, Arnold AG. Spontaneous pneumothorax in a patient with an azygos lobe. *Thorax* 1997;52:579-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.52.6.579>

FOUR CASES OF GABA_B RECEPTOR ENCEPHALITIS

Mónika SZÓTS¹, Morten BLAABJERG^{2,3}, Daniel KONDZIELLA⁴, Mihály HERCEG¹, Péter DIÓSZEGHY⁵,
Gábor BAJZIK⁶, Tímea BERKI⁷, Endre KÁLMÁN⁸, Ferenc NAGY^{1*}, Zsolt ILLÉS^{2,3*}

¹Department of Neurology, Kaposi Mór Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary

²Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

³Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁴Department of Neurology, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark

⁵Department of Neurology, Jóna András Teaching Hospital, Nyíregyháza, Hungary

⁶Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, University of Kaposvár, Kaposvár, Hungary

⁷Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs, Pécs, Hungary

⁸Department of Pathology, University of Pécs, Pécs, Hungary

*equally contributed



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0281> | www.elitmed.hu

A GABA_B-RECEPTOR-ENCEPHALITISRŐL NÉGY ESET KAPCSÁN

Szóts M, MD; Blaabjerg M, MD; Kondziella D, MD; Herceg M, MD; Diószeghy P, MD; Bajzik G, MD; Berki T, MD; Kálmán E, MD; Nagy F, MD; Illés Zs, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(7–8):281–287.

GABA_B receptor (gamma-aminobutyric acid type B receptors – GABA_BR) encephalitis is a rare manifestation of autoimmune encephalitides. We report four cases – including the first two Hungarian patients – with some peculiar features. One patient developed subacute disorientation and almost complete loss of short-term memory, but no epilepsy.

Without immunotherapy, his memory spontaneously improved up to mild cognitive impairment in six weeks. GABA_BR antibodies persisted in his serum, and 18 months later, FDG-PET detected abnormal mediastinal lymph nodes and small cell lung cancer (SCLC). Another patient had persistently decreased sodium content in the peripheral blood. In those three patients who died, CSF was abnormal, but CSF was not pathological in the patient, who spontaneously improved. Brain MRI indicated signal intensity changes in the medial temporal areas in three cases. SCLC was found in three patients. Only the patient, who spontaneously improved, survived for more than 24 months.

In summary, our cases show that (i) GABA_BR encephalitis may develop without epilepsy; (ii) the severe short-term memory loss can spontaneously improve; (iii) persistent hyponatremia can be present in the blood; (iv) the patient with benign course without epilepsy and CSF abnormality survived; (v) spontaneously remitting encephalitis can precede SCLC by 1.5 year, which emphasizes that repeated search for cancer is of paramount importance even in cases with spontaneous improvement.

Keywords: GABA_B, small cell lung carcinoma, LGI1, paraneoplastic, limbic encephalitis, autoimmune encephalitis

A GABA_B-receptor (gamma-aminobutyric acid B receptor, GABA_BR) -encephalitis az autoimmun encephalitisek ritka megjelenési formája. Közleményünkben négy eset – köztük az első két magyarországi beteg – kapcsán a kórkép jellegzetességeire szeretnénk felhívni a figyelmet. Egy betegnél szubakut zavartság, kifejezett rövid távú memóriazavar alakult ki a betegségre jellegzetes epilepszia nélkül. Spontán javulás következett be kognitív állapotában hat héten belül. A szérumban GABA_BR-antitestek perzisztálása mellett 18 hónappal később FDG-PET vizsgálattal abnormalis mediastinalis nyirokcsomók, biopsziával kissejtes tüdőrák (SCLC) igazolódott. Egy másik betegnél folyamatosan szérumban hyponatraemia volt jelen. Három elhunyt betegnél a liquorlelet kórosnak, a spontán javuló betegnél eltérés nélkülinek mutatkozott. A koponya-MRI mediotemporalis eltéréseket ábrázolt három esetben. SCLC igazolódott szintén három betegnél. Egyedül a spontán javuló beteg élt túl több mint 24 hónapot.

Eseteink kapcsán a következő jellegzetességek emelendők ki: 1. a GABA_BR-encephalitis epilepszia nélkül is kialakulhat; 2. a súlyos memóriazavar spontán javulhat, mely ez ideig nem került leírásra az irodalomban; 3. perzisztáló hyponatraemia lehet jelen; 4. egyedül a nem epilepsziás, normál liquorlelettel rendelkező beteg mutatott benignus lefolyást; 5. spontán remisszió ellenére az encephalitis mintegy másfél évvel megelőzően is jelezhet kissejtes tüdőrákot, a rendszeres tumorkutatás hangsúlyozandó ilyen esetben is.

Kulcsszavak: GABA_B, kissejtes tüdőrák, LGI1, paraneoplasia, limbicus encephalitis, autoimmun encephalitis

Correspondent: Dr. Mónika SZÓTS, Department of Neurology, Kaposi Mór Teaching Hospital; 7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32. Phone: (36-82) 501-300, fax: (36-82) 510-486, e-mail: szots.monika@kmmk.hu

Érkezett: 2015. szeptember 30. Elfogadva: 2015. december 22.

The gamma-aminobutyric acid type B receptors (GABA_BR) are G-protein coupled receptors for GABA. These receptors are mainly expressed in the hippocampus, cerebellum and thalamus¹. Presynaptic GABA_B receptors regulate neurotransmitter release by inhibiting calcium influx, while activation of postsynaptic receptors result in hyperpolarization thus preventing excessive neuronal synchronization^{2,3}.

Antibodies against GABA_B receptor result in the rare disease of GABA_B receptor encephalitis, which accounts for about 5% of autoimmune synaptic encephalitis⁴. Although the antibodies belong to the IgG1 subclass, which activate the complement system, early and adequate immunotherapy may result in reversible clinical symptoms⁴. Synaptic dysfunction due to deficient neuronal inhibition may be responsible for the clinical picture⁵.

This rare syndrome is characterized by limbic encephalitis (LE) in about 85% of the cases, indicated by epilepsy, memory loss, disorientation and behavioral disturbances⁵. Other manifestations may include opsoclonus myoclonus syndrome^{5,6}, treatment-resistant status epilepticus⁷, ataxia without LE⁸ and brainstem encephalitis⁹. The disease is associated with small cell lung cancer (SCLC) in about 50% of the cases^{4,5,10,11}. GABA_B receptor

encephalitis is more common among men and paraneoplastic cases usually start later⁵.

Here we present four new cases – including the first two Hungarian patients – and discuss some novel features, which have not been previously described.

CASES

CASE 1

The 67-years old, heavy smoker Hungarian man was admitted to a department of neurology in September 2013 because of severe disorientation, short-term memory problems and lack of initiative, which developed within days. Mini-Mental State Test (MMSE) showed 21/30 points, acute CT indicated vascular encephalopathy. Vascular dementia was suspected and he was discharged. Symptoms progressed and his short-term memory became seriously affected. His symptoms started to improve spontaneously after six weeks: he could execute minor tasks alone but his fatigue persisted. He did not remember his admission to the hospital. He was seen by Memory Clinic (Kaposvar, Hungary) in November 2013. MMSE indicated 26/30 points, Addenbrooke's Cognitive Examination showed 80/100 points indicating mild dementia (<83 point). Brain MRI indicated atrophy and sclerosis of the left hippocampus, which was not seen on the MRI performed two years earlier (**Figure 1** and **Table 1**). Autoimmune encephalitis and onconeural antibodies were examined, and GABA_BR antibodies were found in both the serum and CSF (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Germany). Tumor antigens (CEA, AFP, PSA, CA19-9), chest and abdominal CT were negative. FDG-PET CT did not suggest tumor. Since he improved continuously and Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) showed mild cognitive impairment (MCI), immunotherapy was not initiated. GABA_BR antibodies persisted in the serum; 18 months after the onset of symptoms FDG-PET showed enhanced activity in enlarged mediastinal and retroperitoneal lymph nodes. Tracer activity was decreased in both temporomedial regions of the brain. Transbronchial biopsy of lymph nodes proved small cell lung cancer. The patient has been treated with chemotherapy, but not with immunosuppressive agents.

CASE 2

The 82-years old, non-smoking Hungarian man had a history of chronic obstructive bronchitis and

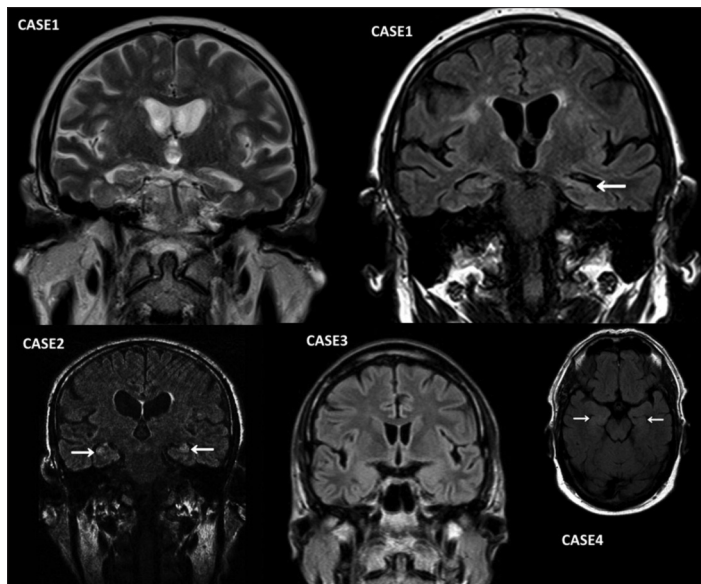


Figure 1. Brain MRI of 4 patients with GABA_BR encephalitis. Case 1. T2-weighted coronal MRI showed normal temporomesial regions in 2011 (left). Two years later (2013, right), FLAIR-weighted coronal MRI indicated hyperintense signal and atrophy of the left hippocampus (arrow). Case 2. The re-evaluation of the FLAIR-weighted coronal MRI revealed bilateral FLAIR-hyperintensities in both hippocampal areas (arrows). Case 3. FLAIR-weighted coronal MRI finding was normal. Case 4. FLAIR-weighted axial MRI indicated bilateral mesiotemporal hyperintensities (arrows)

Table 1. Clinical and immunological characteristics of the patients with GABA_BR encephalitis

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Demographics				
Age (years)	67	82	62	60
Sex	M	M	M	M
Smoking	+	–	+	+
Symptoms				
Confusion	+	–	+	+
Memory loss	+	+	+	+
Epilepsy	–	+	+	+
Imaging				
Brain MRI	HC FLAIR hyperint/atrophic	HC FLAIR hyperint	normal	mtemp FLAIR hyperint
Chest/abd CT	normal	nd	enlarged mediastinal LN	lung infiltration, abd met
PET CT	control: bilat mtemp hypometabolism (brain); hypermetabolism of mediastinal/retroperitoneal LN	nd	generalised hypometabolism (brain); slightly increased hypermetabolism of mediastinal LN	bilat cortical and temporal hypometabolism (brain)
Blood				
Sodium level (mmol/L)	normal	130.8 (<135)	normal	normal
GABA _B R Ab	+	+	+	+
Onconeural Abs	–	nd	–	–
Other Ab	nd	nd	–	–
CSF				
Protein (g/L)	0.3 (<0.45)	0.36	<0.45	<0.45
Cell (10 ³ /μl)	0 ly (<5)	15 ly	105 ly	0 ly (<5)
OCB	–	nd	+	+
GABA _B R Ab	+	+	+	+
EEG				
slowing	–	+ general	FIRDA	–
epileptiform changes	–	+	–	–
Biopsy/Cytology				
	small cell lung cancer	nd	small cell lung cancer	small cell lung cancer
Therapy				
AED	–	+	+	+
Ivlg	–	–	–	+
PE	–	–	+	–
Steroid	–	+	+	+
Chemotherapy	+	–	+	+
Cognition				
	MMSE 21/30 (<25)	nd	nd	MMSE 24/30
	Addenbrooke 80/100 (<83)	nd	nd	nd
Death (months)				
	survived (24)	3	1.5	22

Reference ranges of laboratory results are given in parenthesis. M: male; MRI: magnetic resonance imaging; abd: abdominal; CT: computed tomography; PET: positron emission tomography; HC: hippocampus; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; hyperint: hyperintensity; atr: atrophy; bilat: bilateral; mtemp: mesiotemporal; LN: lymph nodes; nd: not done; met: metastasis; GABA_BR γ-aminobutyric acid B receptor; Ab: antibody; CSF: cerebrospinal fluid; OCB: oligoclonal gammopathy; ly: lymphocytes; EEG: electroencephalography; FIRDA: frontal intermittent rhythmic delta activity; AED: antiepileptic drugs; Ivlg: intravenous immunoglobulin; PE: plasma exchange; MMSE: Mini-Mental State Examination

myocardial infarction. He had herpes zoster 3-4 weeks before he was admitted to the Department of Neurology (Nyiregyhaza, Hungary) because of repeated secondary generalized focal motor

seizures in the right extremities. He did not have other focal neurological or psychiatric symptoms. The sodium concentration of the peripheral blood was constantly decreased (<135 mmol/L), includ-

ing values measured at the admission, which could not be explained by medication. Brain MRI did not show specific alterations. Interictal EEGs indicated diffuse cortical lesion and epileptiform discharges. CSF was characterized by mild mononuclear pleocytosis (15 cells/mm³) (**Table 1**). Seizures persisted despite of carbamazepine (600 mg/day) combined with levetiracetam (3000 mg/day) and methylprednisolone (40 mg/day for two weeks), and coma developed. Parenteral levetiracetam, diazepam and phenytoin were given; he was intubated, and needed respiratory support. He gradually became alert after nine days and the number of seizures decreased. His cognitive abilities progressively decreased and he became demented. Repeated MRI showed no changes. Chest X-ray and abdominal ultrasound examinations were negative. The patient continuously received combined antiepileptic treatment (carbamazepine 600 mg/day, levetiracetam 3000 mg/day, no steroids were administered). He died within 3 months and no autopsy was performed. Because of the persistent hyponatremia, encephalitis antibodies have been examined few weeks before he died. GABA_BR antibodies were confirmed postmortem in both the serum and CSF (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Germany) were confirmed postmortem.

CASE 3

The 62-year old Danish man, who was a heavy smoker and with a history of hypertension, was seen due to focal seizures in the right face and arm, with secondary generalisation. Brain CT scan was normal and he was treated with levetiracetam (750 mg twice a day) and sent to the outpatient clinic for follow-up. Due to reoccurrence of seizures he was re-admitted. EEG showed focal bitemporal low-frequency (2-2 1/2 Hz - FIRDA), but no ongoing seizure activity. CSF revealed mononuclear pleocytosis (105 cells/mm³) and normal protein level. Viral PCRs (HSV1, HSV2, CMV, EBV and VZV) and pathological examination including flow cytometry of CSF were normal. Despite antiepileptic treatment the patient suffered several additional generalized seizures and developed rapid cognitive deterioration with confusion and memory loss. Brain MRI was normal (**Figure 1** and **Table 1**). Anti-GABA_BR antibodies were elevated in both the serum and CSF (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Germany). Other antineuronal, onconeural and systemic antibodies were negative. The patient was initially treated with high dose steroid (1 g methylprednisolone daily for 5 days) with oral tapering and therapeutic plasma

exchange (every other day for 10 days). Nevertheless, daily seizures continued and due to an undiagnosed obstructive sleep apnea, each generalized seizure was accompanied with severe hypoventilation and acidosis, leading to observation in the intensive care unit. Antiepileptic treatment was escalated with phenytoin loading and valproic acid (1000 mg three times a day), and he became seizure free. Repeated CSF examination showed mononuclear pleocytosis (85 cells/mm³), elevated IgG index (1.53) and oligoclonal bands (OCB). Whole body FDG-PET revealed generalized decreased activity in the brain and slightly increased metabolic activity in mediastinal lymph nodes, and biopsy confirmed the diagnosis of small cell lung cancer. Chemotherapy was started with repetition of plasma exchange. Despite significant reduction of tumor burden and GABA_BR antibody titer, cognition remained severely impaired, and the patient died after six weeks due to infection.

CASE 4

The 60-year old Danish man was a regular smoker with approximately 40 pack-years, with a history of well-treated major depression, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, and three episodes of myocardial infarction. He was admitted to a town hospital in July 2013 because of refractory generalized tonic-clonic seizures without definitive focal onset. At that time he was treated with levetiracetam and valproate. Biopsy of a right-sided lung density revealed a small cell lung cancer. Neurological examination showed no focal deficits but the patient was not orientated in time, had amnesia and was confused. CT of the brain without contrast was considered normal. CSF analysis, performed in August and again in September 2013, revealed normal protein and cell content, but positive OCBs and a slightly increased IgG index (0.84). Cytology was unremarkable. High titer of IgG anti-GABA_BR antibodies (IgA and IgM negative) were found in the CSF and serum (IIFT Autoimmune Mosaic 1, Euroimmun, Lübeck, Germany). This finding was consistent in both CSF analysis (August and September 2013) (**Table 1**). All other anti-neuronal and onconeural antibodies, as well as thyroid antibodies, were negative. Apart from moderate cortical atrophy and unspecific white matter lesions, MRI in July and August 2013 showed subtle changes consistent with edematous mesial temporal lobes on FLAIR; there was no pathological contrast enhancement (**Figure 1**). PET CT of the brain in September 2013 showed generalized decreased cortical metabolic activity,

including the mesial temporal lobes. Following IvIg and iv/oral steroids the patient made an uneventful cognitive recovery. He was managed with oral prednisolone and levetiracetam for 2 years without reoccurrence of seizures or cognitive deficits. An EEG in April 2015 was normal. He passed away in May 2015 due to metastasized lung cancer. Autopsy was not performed.

Discussion

We present four cases of GABA_B receptor encephalitis with some peculiar features.

GABA_B receptor encephalitis usually develops in elderly men and women. The cognitive decline, memory loss and epileptic seizures are frequently mis-interpreted and considered as part of ageing or other diseases, as represented also in Case 1. The subacute onset and the relatively rapid progression should raise suspicion.

Epileptic seizures are very common (90%)⁵, and may need combined and aggressive treatment, as shown by three of the cases. However, seizures may be sometimes absent, as indicated by Case 1. Since the pathogenesis involves inflammation, immunotherapy should be part of the treatment protocol, otherwise the prognosis of epilepsy is poor^{7,12}. The EEG is abnormal in about 60% of patients, and epileptic alterations are more common than generalized slowing⁵.

Severe memory loss, especially short-term memory problems were characteristic in all four cases and were associated with confusion in three cases indicating limbic encephalitis. Rarely, the disease can present without limbic encephalitis and has to be considered in unexplained subacute cerebellar ataxia, opsoclonus, and brainstem encephalitis^{5-9,13}. Due to the general expression of GABA_BR, increase in cases with atypical clinical presentation has been predicted⁵.

We found two peculiar features, which have not been previously reported. Spontaneous improvement of the severe cognitive deficit and short-term memory loss was observed in Case 1, despite of persisting antibodies in the serum. This improvement suggested an autoimmune origin rather than paraneoplastic disease. Nevertheless, small cell lung cancer was detected 18 months later in lymph nodes. It is possible that the occult tumor and the low or changing antigen load might play a role in the spontaneous improvement. This case indicates that spontaneously remitting GABA_BR encephalitis may precede detection of SCLC by 1.5 year, and emphasizes the need of repeated search for tumors

in every 6 months up to 4 years as indicated by the European guidelines¹⁴. We have recently reported similar spontaneous improvement in two cases of LGII-encephalitis¹⁵. Those cases have not been associated with cancer in contrast to the Case 1 with GABA_B receptor encephalitis. We found consistently decreased sodium levels in the serum of Case 2, which may be also a characteristic feature of LGII-encephalitis¹⁵. No anti-LGII antibodies were found in Cases 1 and 2.

CSF was abnormal in three out of four cases compatible with previous data indicating pathological findings in about 70-90% of cases. The most common alteration is lymphocytic pleocytosis, but OCB and/or elevated protein levels may be also present^{4,5}. OCB and lymphocytic pleocytosis in the CSF were found in two of our cases; protein levels were normal in all cases. Of note, the patient with spontaneous improvement and long survival had normal findings in the CSF.

GABA_BR antibodies were present in both the serum and CSF in all four cases. Antibodies are usually found in both the serum and CSF, but sometimes antibodies cannot be detected or are present in a low concentration in the serum, therefore examination of the CSF is mandatory⁴. Previous data indicated no correlation between antibody levels and severity of the disease^{4,9}. In Case 1, antibodies persisted in the sera despite the spontaneous improvement of encephalitis.

No additional antibodies against surface or intracellular antigens were found in our cases, nevertheless screening for other surface and onconeural antibodies may be important: antibodies against voltage-gated calcium channels, thyroid peroxidase, anti-GAD65, anti-amphiphysin, anti-SOX1, anti-NMDAR, anti-Hu and anti-CV2 have been described^{5,16,17}. Association with additional antibodies may indicate a paraneoplastic etiology^{5,16}. If limbic encephalitis is associated with SCLC and anti-Hu antibodies are not present, GABA_BR antibodies have to be examined. The associated antibodies may also modify the clinical picture: e.g. psychiatric symptoms may be dominant if GABA_BR antibodies co-associate with NMDAR antibodies, while refractory status epilepticus may be characteristic in the co-presence of anti-GAD65⁵.

Brain MRI indicated abnormal signal changes in three out of the four cases, which corresponds to other case series, where brain MRI is uninformative only in about one-fourth or one-third of the cases^{4,16}. Mesiotemporal or cortical T2/FLAIR hyperintensities¹⁰, signal changes in the corpus callosum⁴ or leptomeningeal enhancement^{5,18} can be usually

seen. In Case 2, MRI was read as normal, but re-evaluation revealed bilateral FLAIR-hyperintensities in the hippocampal area (**Figure 1**). Indeed, alterations in limbic structures may be subtle on MRI and have to be looked for⁴. Early recognition of these specific changes may help diagnostic thinking. SPECT or FDG-PET can indicate cortical or temporal hypoperfusion/hypometabolism, even in cases with normal MRI findings^{19,20}. Such metabolic changes have been seen in two of our cases: either in the temporal regions bilaterally, or as diffuse cortical hypometabolism.

The low number of cases complicates prognostic knowledge. Spontaneous improvement in paraneoplastic cases has not been reported: this is unique in Case 1. Only that patient survived over 24 months. Two of the four patients with paraneoplastic disease died despite of chemotherapy. Mortality is high especially in paraneoplastic cases, but 80% respond

well to immunotherapy²¹. Persistent improvement cannot be expected without treatment and patients without treatment die^{4,5}. First-line treatment can be parenteral methylprednisolone, plasma exchange or intravenous immunoglobuline; rituximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil can be used in resistant cases⁵. Long-term prognosis depends on the associated cancer⁵, therefore patients should be followed, and search for SCLC has to be repeated every 6 months up to 4 years^{14,22}.

In summary, our cases do not indicate a benign course of paraneoplastic GABA_BR encephalitis. Hyponatremia may be a prominent feature of GABA_BR encephalitis similar to LGI1 encephalitis. Importantly, spontaneous remission of encephalitis can precede detection of SCLC by more than a year, indicating the close follow-up and repeated search for tumors even in cases, which may suggest an autoimmune etiology.

REFERENCES

- Emson PC. GABA(B) receptors: structure and function. *Prog Brain Res* 2007;160:43-57. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6123\(06\)60004-6](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0079-6123(06)60004-6)
- Kaneda K, Kita H. Synaptically released GABA activates both pre- and postsynaptic GABA(B) receptors in the rat globus pallidus. *J Neurophysiol* 2005;94:1104-14. <http://dx.doi.org/doi:10.1152/jn.00255.2005>
- Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur J Neurosci* 2007;25:2982-90. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05544.x>
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(09\)70324-2](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(09)70324-2)
- Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013;81:1500-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9585f>
- DeFelipe-Mimbrera A, Masjuan J, Corral I, Villar LM, Graus F, García-Barragán N. Opsoclonus-myoclonus syndrome and limbic encephalitis associated with GABAB receptor antibodies in CSF. *J Neuroimmunol* 2014;272:91-3. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneuroim.2014.04.009>
- Hainsworth JB, Shishido A, Theeler BJ, Carroll CG, Fasano RE. Treatment responsive GABA(B)-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. *Epileptic Disord* 2014;16:486-93. <http://dx.doi.org/doi:10.1684/epd.2014.0702>
- Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, et al. GABA_B receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013;256:94-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneuroim.2012.12.006>
- Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, Stöcker W, Wildemann B, Bösel J. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol* 2013;259:88-91. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneuroim.2013.04.004>
- Onugoren MD, Deuretzbacher D, Haensch CA, Hagedorn HJ, Halve S, Isenmann S, et al. Limbic encephalitis due to GABA_B and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; (Epub ahead of print). <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2014-308814>
- Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeon A. GABA_B receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 2013;81:882-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35271>
- Irani SR, Vincent A. Autoimmune encephalitis – New awareness, challenging questions. *Discov Med* 2011;11:449-58.
- Kruer MC, Hoeflberger R, Lim KY, Coryell JC, Svoboda MD, Woltjer RL, et al. Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures: the first pediatric case of γ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity. *JAMA Neurol* 2014;71:620-3. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/jamaneurol.2013.4786>
- Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x>

15. Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, et al. Natural course of LGII encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci* 2014;343:198-202. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jns.2014.05.048>
16. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:795-800. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31820e7b8d>
17. Alexopoulos H, Dagklis IE, Akrivou S, Bostantjopoulou S, Dalakas MC. Autoimmune encephalitis with GABAB antibodies, thymoma, and GABAB receptor thymic expression. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e39. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/NXI.0000000000000039>
18. Goldenholz DM, Wong VSS, Bateman LM, Apperson M, Oskarsson B, Akhtar S, et al. Treatment of γ -aminobutyric acid B receptor-antibody autoimmune encephalitis with oral corticosteroids. *Arch Neurol* 2012;69:1061-63. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/archneurol.2012.197>
19. Ohta K, Seki M, Dalmau J, Shinohara Y. Perfusion IMP-SPECT shows reversible abnormalities in GABA(B) receptor antibody associated encephalitis with normal MRI. *Brain Behav* 2011;1:70-2. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/brb3.14>
20. Kim TJ, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JJ, et al. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABAB encephalitis. *J Neuroimmunol* 2014;270:45-50. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneuroim.2014.02.011>
21. Varley J, Vincent A, Irani SR. Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies: current knowledge and future directions. *J Neurol* 2015;262:1081-95. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00415-014-7600-8>
22. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-89. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e318224afde>