

Diplomamunka

Kiss Dorottya

2020

Állatorvostudományi Egyetem
Sebészeti és Szemészeti Tanszék

Társállatok meningoencephalitisének diagnosztikája, különös tekintettel az ismeretlen oktanú meningoencephalitisek MR-diagnosztikájára

Készítette: Kiss Dorottya

Témavezető: Dr. Kerekes Zoltán

ÁTE, Sebészeti és Szemészeti Tanszék, vendégoktató

VetScan, MR-diagnosztikai állatorvos

Budapest, 2020

Tartalomjegyzék

Fontosabb Rövidítések	2
1. Bevezetés	3
1.1. Granulómás Meningoencephalomyelitis (GME).....	4
1.2. Nekrotizáló Encephalitisek (NE).....	6
1.2.1. Nekrotizáló Meningoencephalitis (NME)	7
1.2.2. Nekrotizáló Leukoencephalitis (NLE).....	9
2. Immunológiai háttér vizsgálata nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetén	11
3. Immunhisztokémia összehasonlítás – NME, NLE, GME	13
4. Patológiai összehasonlítás: NME és GME	14
5. Diagnosztika	16
5.1. MR képalkotó diagnosztika.....	17
5.1.1. Granulómás meningoencephalomyelitis (GME)	19
5.1.2. Nekrotizáló meningoencephalitis (NME).....	21
5.1.3. Nekrotizáló Leukoencephalitis (NLE).....	22
5.1.4. Egyéb encephalitisek	24
5.2. Differenciál diagnózis	25
6. Terápiás módszerek	27
6.1. Összehasonlító Terápia – kombinációs kezelések.....	29
7. Genetikai háttér vizsgálata NME esetén.....	30
8. Macskák esetében vizsgált meningoencephalitisek	31
9. Összefoglalás	32
10. Diagnostics of meningoencephalitis in small animals, focusing on the MRI diagnosis of meningoencephalitis of unknown etiology (MUE) (Summary)	33
Irodalomjegyzék:.....	34
Képek	37
Köszönetnyilvánítás	37
Konzulensi ellenjegyzés	38
Elhelyezési megállapodás és szerzői jogi nyilatkozat (HuVetA)	39

Fontosabb Rövidítések

GME	granulómás meningoencephalomyelitis
NE	nekrotizáló encephalitis
NME	nekrotizáló meningoencephalitis
NLE	nekrotizáló leukoencephalitis
MUE	ismeretlen oktanú meningoencephalitis (meningoencephalitis of unknown etiology)
MUO	ismeretlen eredetű meningoencephalitis (meningoencephalitis of unknown origin)
CSF	cerebrospinális folyadék
FLAIR	folyadék-attenuált inverzió helyreállítás (fluid-attenuating inversion recovery)
GFAP	gliális fibrilláris savas protein (glial fibrillary acidic protein)
CDV	canine distemper virus
DLA	kutya leukocita antigén (dog leukocyte antigen)
SNP	egy pontos nukleotid-polimorfizmus (single-nucleotide polymorphism)
ADCC	antigén-antitest jellegű, sejt-mediált citotoxikus reakció (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
CDC	komplement kötésen alapuló citotoxikus reakció (complement-dependent cytotoxicity)

1. Bevezetés

Ezen munka a központi idegrendszer (CNS = central nervous system) gyulladással járó megbetegedésének (encephalitis) két különleges formáját, a granulomás meningoencephalomyelitist (GME) és a nekrotizáló encephalitiseket (NE) kívánja ismertetni. [1] Bár ezeknek a kórképeknek egyedi kórszövettani (hisztopatológiai) tulajdonságai vannak, azonban eredetük egyelőre ismeretlen. Mindegyik esetben valószínűleg valamilyen abnormális, a központi idegrendszert támadó immunreakció áll a betegség kialakulásának hátterében, azonban mivel erre egyelőre nincsen bizonyíték, ezért az ismeretlen oktanú meningoencephalitisek (MUE) közé sorolják őket. Számos egyéb kórok (pl. fertőző ágensek) szintén eredményezhetik a központi idegrendszer hasonló jellegű gyulladását. [2]

Lokalizáció szempontjából, amennyiben a központi idegrendszer gyulladása csupán az agyvelő állományára terjed ki, ez esetben encephalitisről beszélünk, ha azonban már az agyburkok is érintettek, akkor meningoencephalitisnak nevezzük. Ha a gerincvelő állományára is áttérjed a betegség, akkor beszélhetünk meningoencephalomyelitisről. Korlátozódhat egy szerve (pl. granulomás meningoencephalomyelitis oculáris, szemre korlátozódó formája), egy adott régióra, azonban rendkívül gyakoriak a multifokális, több régiót érintő, szórványos góccokat kialakító kórképek is. [1]

Kórtanilag megkülönböztethetünk gennyes, illetve gennyes elváltozással nem járó meningoencephalitiseket, úgynevezett szuppuratív, illetve non-szuppuratív gyulladásokat. Az utóbbi esetben jellemzően nem fertőző eredetű betegség áll az elváltozás hátterében, hanem feltehetően immunmediált, öröklődő vagy a tudomány számára ismeretlen (idiopátikus) tényezőkre vezethető vissza az elváltozás. [1]

A központi idegrendszerben található gyulladás lehet fertőző (pl. veszettség, listeriosis), illetve nem fertőző eredetű. A patogének (baktériumok, vírusok, gombák, egysejtűek) azonosítása a molekuláris biológiai módszerekkel (pl. PCR) elsődleges a fertőző eredet megerősítéséhez. [1]

Az általunk vizsgált kórformák, a nem fertőző hátterű, non-szuppuratív jelleget mutató, ismeretlen kóroktanú, központi idegrendszeri gyulladással járó kórképek közé tartoznak (MUE = meningoencephalitis of unknown etiology). Gyakran emlegetik a szakirodalomban szinonimaként a MUO (meningoencephalitis of unknown origin) kifejezést is, amely a kórkép ismeretlen eredetére is utal. A gyűjtőnév magába foglalja a granulomás meningoencephalomyelitis (GME), a nekrotizáló meningoencephalitis (NME), illetve a

nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) nevű kórformákat, amelyek főként szövettani és patológiai tulajdonságukban különböznek egymástól. [3]

Azonban a MUE mellett egyéb nem fertőző, idiopátikus, a központi idegrendszer gyulladásával járó kórkép is ismert a szakirodalomban, amelyek hasonló képet mutathatnak a felsorolt betegségekhez, így a diagnózis felállításakor figyelembe kell venni ezen kórformák jelenlétének lehetőségét is. Ilyen például az idiopátikus eozinofiliás meningoencephalitis vagy az idiopátikus hipertrófiás pachymeningitis. [3]

1.1. Granulómás Meningoencephalomyelitis (GME)

A granulómás meningoencephalomyelitis (GME) egy gyulladásos, non-szuppuratív, tehát gennyesedéssel nem járó, központi idegrendszeri kórkép. Általában mononukleáris sejtömörüléssel jár, a monocyták, makrofágok, limfociták, plazmasejtek jellemzően az erek és a kapillárisok mentén, tehát perivascularisan proliferálódnak az agy parenchymájában, az agyburkokban vagy a gerincvelőben. [4]

Gyakran előfordul kutyákban, ritkábban macskákban is, azonban eredete egyelőre ismeretlen, a szakirodalom jelenlegi állása szerint leginkább T-sejt mediált, késői-típusú hiperszenzitív, szerv-specifikus autoimmun betegséget feltételeznek mögötte. [4] Felmerült azonban, hogy mivel öröklődő jelleget mutat a betegség, esetleg genetikai abnormalitás is hozzájárulhat a kialakulásához, emellett pedig neoplasztikus, illetve toxikus eredet is javasolt volt. [2]

A klinikai és neurológiai tünetek általában akut, progrediáló jelleget mutatnak, bármilyen életkorú és fajtájú egyed érintett lehet. Azonban jellemzően fiatal vagy középkorú, kistestű (főleg toy-breed), nőstény, fajtatiszta kutyák esetében találkozhatunk gyakran ezzel a kórformával. [4] Az autoimmun jellegű betegségek látszólagos összefüggése a női ivarral más, humán demyelinizációs autoimmun kórképeknél is megfigyelhető volt, mint például a sclerosis multiplex esetében. Bár a pontos kórlefolyás nem ismert, a szexuál-szteroidok T-helper és egyéb szabályozó citokinekre kiterjedő módosító hatása, illetve az X-kromoszómán található különböző allélek jelenléte hozzájárulhat a betegség egyes tulajdonságainak kialakításához. [2]

Egy kutatás [5] során feltételezték, hogy a granulómás meningoencephalomyelitis (GME) egy késői-típusú hiperszenzitív reakció, amelynek autoimmun folyamatok állnak a háttérben. Ezt főleg az MHC-II (major histocompatibility complex II) és a CD3-antigén pozitív

limfociták jelenlétére alapozták. Később [6] a CD3-antigén pozitív limfociták domináns jelenlétét sikerült igazolni, azonban meg kell jegyeznünk, hogy az egyéb, nekrotizáló jelleget mutató encephalitisek esetén is magas volt ezeknek a száma. [2]

Astrocytákat támadó antitestek is kimutathatóak a cerebrospinális folyadékmintákból (CSF) a beteg állatok esetében, amely szintén az autoimmun jelleg valószínűségét erősíti. A neoplasztikus jellegű elváltozásra utal a perivascularisan tömörülő limfocitákban található gyakori pleomorfizmus, amely főként a betegség fokális változatánál figyelhető meg. [2]

A kórképnek három klinikai formája ismert: gócos (fokális), disszeminált (multifokális) és a szem (ocularis) forma. A gócos (fokális) típus klinikai tünetei a granulómák helyzetétől függően különböző képet mutatnak, általában elnyújtott kórlefolyást eredményez. [4]

A disszeminált (multifokális) forma általában gyorsan progrediál és jellemzően többféle agyi régiót érint, ezért a klinikai megjelenése rendkívül változatos. Egy kutatásban [7] például egy 6 éves, ivaros, nőtény máltai selyemkutyát vizsgáltak, amely 10 nappal a vizsgálatot megelőzően elkezdett progresszív görcsrohamokat produkálni. A vizsgálat előtt három nappal a görcsrohamok súlyosbodtak, az állat elfekvő állapotba került. A fizikális vizsgálat során zavart mentális státuszt, késleltetett pupilla reflexet, dyspnoe-t és hypothermiát is megállapítottak nála. [7]

A szemet érintő (ocularis) forma ritkán fordul elő, gyakran nem fatális kimenetelű, jellemző rá a látás hirtelen megszűnése, illetve a pupilla reflexek elvesztése, amelynek hátterében legtöbbször a látóideg egy, vagy kétoldali, különböző mértékű, gyulladása áll. [4] [8]

Az elváltozások jellemző előfordulási helye a cerebrum és a cerebellum fehérállománya, illetve az agytörzsi területek. [9] Szövettanilag a betegség leginkább a fehérállományt érinti, azonban a disszeminált formánál a léziók a szürkeállományban is megtalálhatóak. [4]

Diagnosztikai labor vizsgálat során a cerebrospinális folyadékban emelkedett fehérvérsejt számot figyelhetünk meg. Ezek többnyire mononukleáris sejtek, eosinophil sejtek jelenléte nem jellemző a granulomás meningoencephalomyelitisre (GME). Emellett a fehérje koncentráció emelkedése is gyakran megfigyelhető, amelyet a jelen lévő IgG-proteinek magas titere okoz. Egy esetben [7] vérvizsgálat során regeneratív anémiát állapítottak meg, a szérum laktát-dehidrogenáz, kreatin-kináz és a vér glükóz szintje is emelkedettek voltak. [7]

Ezen felül rendkívül fontos a CT és MR képalkotó vizsgálatok elvégzése, amelyek nagyban segítenek megállapítani, hogy granulomás meningoencephalomyelitis (GME), valamilyen

nekrotizáló encephalitis (NE), vagy pedig ismeretlen eredetű meningoencephalitis (MUE) áll a tünetek hátterében. [4]

Az MR képalkotó diagnosztikai vizsgálatok során T1 súlyozott szekvencián az elváltozások hipointenzív jelet, T2 súlyozott szekvencia, illetve FLAIR (fluid-attenuating inversion recovery = folyadék-attenuált inverzió helyreállítás) szekvencia használata során pedig hiperintenzív jelet adnak. A léziók főként az agy parenchymájának fehérállományában találhatóak, a thalamus, a cerebellum és az agytörzs érintett jellemzően, azonban a betegség multifokális jellegéből adódóan természetesen más területek is érintettek lehetnek. [10]

A kórkép gyulladásszerű jellegére tekintettel immunszuppresszív, glükokortikoid terápiát alkalmazunk általában ezeknél az állatoknál. [4]

A betegség prognózisa a mai napig kedvezőtlen, agresszív gyógyszeres kezelés mellett az állatok életminősége és a túlélési ideje meghosszabbítható. A kórlefolyás nagyan függ a léziók központi idegrendszeren belüli lokalizációjától, a betegség fokális, illetve multifokális jellegétől, hiszen az utóbbi a szakirodalom szerint jellemzően gyorsabb ütemben progrediál, ezért a túlélési idő ezeknél az állatoknál jóval rövidebb, a diagnózistól számított napok, illetve heteken belül általában az állatok elpusztulnak a neurológiai tünetek következményeként vagy pedig eutanáziára kerül sor. [2]

1.2. Nekrotizáló Encephalitisek (NE)

A nekrotizáló encephalitisek (NE) idiopátikus, ismeretlen eredetű, általában fajtapredispozíciót mutató, intracranialis betegségek. Főleg fiatal, középkorú állatokban figyelhető meg, gyakran fatális kimenetelű. Leggyakrabban mopszok, yorkshire terrierek, máltai, pekingi selyemkutyák, francia bulldogok, csivavák és shih-tzuk betegsége. [11]

Nekrotizáló encephalitis (NE) szintén megállapításra került west highland white terrierekben is, azonban meningeális komponens ezeknél az állatoknál nem sikerült azonosítani, amely arra utalhat, hogy ebben a fajtában egy némileg különböző, vagy alternatív lefolyású kórforma alakulhat ki. [12]

Jellemző szövettani elváltozás az agy nem-szuppuratív gyulladása, amelyhez különböző mértékben kiterjedt szöveti nekrozis párosul. [11]

A léziók mintája alapján kétféle variáns fordul elő: nekrotizáló meningoencephalitis (NME), illetve nekrotizáló leukoencephalitis (NLE).

1.2.1. Nekrotizáló Meningoencephalitis (NME)

A főleg mopszok esetén megjelenő formát nekrotizáló meningoencephalitisnek (NME) vagy „Pug dog encephalitis”-nek is nevezik. Ez a kórkép általában gyorsan progrediál és gyakran fatális kimenetelű. [11] Akut esetben a klinikai tünetek 2 héten belül megjelennek, krónikus esetben 4 és 6 hónap között jelentkeznek a különböző tünetek. [13]

A nekrotizáló meningoencephalitist (NME) először 1982-ben azonosították, és rendkívül sok ideig csupán „Pug dog encephalitis”-ként emlegették, mert szigorú fajta specificitást feltételeztek mögötte. [11] Azonban ma már tudjuk, hogy ez a betegség nem csupán egy adott fajtára korlátozódik, az egyre bővülő szakirodalom azt bizonyítja, hogy más típusú kutyák is érintettek lehetnek, ezek közül a leggyakoribb például a máltai selyemkutya, [14] így a sokkal pontosabban nekrotizáló meningoencephalitis (NME) kifejezést használjuk rá, amely a kórkép patológiai tulajdonságait helyezi előtérbe, mint megkülönböztető elnevezés. A kórforma nőstény és kan állatokban egyaránt előfordul, intakt és ivartalanított egyedek esetében szintén nem ismert prediszpozíció.[15]

Eredete ismeretlen, azonban molekuláris biológiai módszerek segítségével sikerült rizikó lokuszokat és bizonyos leukocytá antigén alléleket elkülöníteni, amelyek feltételezhetően hozzájárulnak a betegség kialakulásához és immun-mediált, illetve autoimmun jellegre engednek következtetni. Azonban nem zárható ki a multifokális etiopatogenezis (kóroktan) lehetősége sem, miszerint nem csupán örökletes háttere lehet a kórképnek, hanem más tényezők (pl. környezeti hatások) jelenléte is nagy valószínűséggel szükségesek annak kialakulásához. [12]

Erős predilekciós helye az előagy (prosencephalon), főleg a cerebrális hemiszférák, ahol aszimmetrikus nekrozist (cavitatio kialakításával vagy anélkül) és súlyos, non-szuppuratív gyulladást okoznak a kortikális szürke és a szubkortikális fehérállományban, valamint az agyburkokban is, amelyekben a főbb makroszkópos elváltozásként vérbőség (hyperaemia) figyelhető meg. A gyulladós sejtek főként perivascularisan tömörülnek, limfociták, makrofágok és plazmasejtek alkotják jellemzően. A cerebrális cortex állományában detektálható nekrotikus elváltozások egyes esetekben nem mutatnak gyulladásra utaló jelet, csupán a neuronok elpusztulása és gliális nekrozis figyelhető meg. [16] Gyakran a hippokampusz és a thalamus területén is megfigyelhető elváltozás, azonban a később tárgyalt nekrotizáló leukoencephalitissel (NLE) ellentétben a cerebellaris, a caudális agytörzsi és

gerincvelői léziók nem jellemzőek erre a kórképre. Ha mégis jelentkeznek, általában nem súlyos és petechiális hemorrhagia formájában fordulnak elő. [11] [15]

A klinikai tünetek az elváltozás lokalizációjától nagymértékben függenek. Jellemző azonban a módosult tudatállapot, letargia, anorexia, ataxia, vakság megtartott pupilla-reflexekkel, körbenjárás, head-pressing és különböző mértékű és kiterjedésű görcsrohamok, amelyek valószínűsíthetőleg a predilekciós cerebrális hemiszférák érintettségére vezethetők vissza. Nyaki fájdalom, tarkó kötöttség a leptomeningeális érintettségtől függően előfordulhat. [15]

Egyes esetekben a tünetek megjelenése után pár nappal már detektálható az elváltozás, azonban előfordul, hogy hetek, hónapok telnek el, mire láthatunk bármiféle változást a szövetek struktúrájában, ezért érdemes rendszeresen visszahívni kontrollra az olyan egyedeket, amelyek produkálják a jellemző tüneteket, de a diagnosztikai módszerekkel még nem mutatható ki az elváltozás. [15]

A nekrotizáló meningoencephalitis (NME) krónikus eseteiben általában a kezdeti stádiumban parciális, illetve generalizált rohamok jelentkeznek, az interiktális, tehát a rohamok közötti időben jellemzően nem mutatnak az állatok neurológiai tüneteket. [13]

Egy esetben [13] például a tünetek a bal szemhéj parciális görcsével kezdődtek, azt követően pedig generalizált rohamok voltak megfigyelhetőek. Ezt követte a jobb szemhéj és a hátsó láb parciális görcse, amelyet szintén generalizált rohamok követtek. Később pedig a neurológiai tünetek megjelentek a rohamok közötti időben is. [13]

A myoclonus jelenléte általában a CDV (canine distemper virus) okozta encephalomyelitissel rendelkező állatok esetében jellemző tünet, azonban más, különböző eredetű encephalomyelitiseknél is előfordul, bár a szakirodalom nem említi a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) eseteiben, mint jellemző tünet. Úgy vélik, a myoclonus jelenségét a sérült idegsejtek pacemaker aktivitása okozza. Ebben a kutyában a myoclonus által érintett terület a betegség folyamán változott, érintette a szemhéjat, a hátsó és a mellső lábat, illetve az ajkak is. Feltételezhető, hogy a változás lokalizációja a betegség progressziójával szorosan összefügg. [13]

A nekrotizáló meningoencephalitis (NME) egyik jellemző indikátora a megnövekedett kis limfocita szám a cerebrospinális folyadékban (CSF). Az MR képalkotó diagnosztika során a léziók többnyire a cerebrum területére korlátozódnak. T1 súlyozott szekvenciával készült képeken hipointenzív, T2-súlyozott szekvencián hiperintenzív, intravénás kontrasztanyag

beadása után pedig kissé növekedett intenzitást mutatnak az elváltozott területek. A léziók gyakran a cerebrális szürke és fehérállomány határán jelentkeznek, melynek következményeként a multifokálisan elhelyezkedő, elváltozást mutató területek kifejezett mértékben elvesztik a jellemző, éles demarkációs jellegüket a cerebrális cortex fehér és szürke állománya között. [15]

A közelmúltban sikerült azonosítani egy auto-antitestet nekrotizáló meningoencephalitis (NME) érintett állatok cerebrospinális folyadékmintájából (CSF), amely astrocytikus proteinek ellen képződik. Bár ennek az auto-antitestnek a szerepe egyelőre ismeretlen a szakirodalom számára, feltételezhető, hogy egy primer autoimmun betegséggel állunk szemben, amely az astrocytákat támadja meg a szervezeten belül. Az idegrendszerben antigénként észlelt és ezek ellen auto-antitestek képződése az agyban már ismert jelenség a humán orvoslás területén, hiszen a sclerosis multiplex esetén tapasztalt mechanizmus is hasonló elméleten alapszik. [15]

Egy másik megközelítés szerint, az auto-antitestek másodlagosan is kialakulhatnak, miután egy független, elsődleges támadás éri szervezetet. Ez esetben az auto-antitestek csupán kis mértékben járulnak hozzá, vagy akár függetlenek is lehetnek a patogenezistől. [15]

Bár eddig úgy gondolták, hogy ezek az auto-antitestek specifikusak a pug kutyákban találhatóak meg, azonban más fajtájú, kórszövettani módszerekkel bizonyítottan nekrotizáló meningoencephalitisben (NME) szenvedő egyedeknél is megtalálható volt a cerebrospinális folyadékban (CSF), így nagy valószínűséggel kijelenthető, hogy összefüggésbe hozható a kórképpel. [15]

1.2.2. Nekrotizáló Leukoencephalitis (NLE)

A nekrotizáló encephalitiseknek a másik variánsa általában yorkshire terriereken és a francia bulldogokban található, ezt nekrotizáló leukoencephalitisnek (NLE) nevezzük. Az elváltozás non-szuppuratív, nekrotizáló, multifokális jelleget mutat. A betegség lefolyása természetesen itt is nagymértékben az elváltozástól kiterjedtségétől és lokalizációjától függ, azonban általában progresszív, krónikus irányt mutat. [11] [15]

A nekrotizáló leukoencephalitist (NLE) először 1993-ban írták le, azóta számos esetet rögzítettek. Gyakran utalnak a szakirodalomban erre a betegségre úgy, mint a yorkshire terrierek nekrotizáló encephalitisre, azonban a nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) sokkal

pontosabb kifejezés, hiszen más kutyafajtákban is kimutatták már a betegséget, illetve néhány tulajdonsága különleges és jellemző formát mutat, amely megkülönbözteti az egyéb, nekrotizáló jelleget mutató encephalitisektől. [15]

Az érintett állatok átlagos életkora megközelítően 4,5 év, de nagyobb valószínűséggel 1 és 10 év között jelentkezik. Úgy tűnik, hogy nincs ivari predilekció, illetve az intakt és ivartalanított státusz sem befolyásolja a betegség kialakulását. [15]

Ezen forma esetén az elváltozás főleg az agytörzsi területekre koncentrálódik, különböző mértékben érintheti a leptomeningeális területeket, azonban a cerebrum mély fehérállományában is előfordul, ezen kívül pedig kiterjedt prosencephalon léziók is előfordulhatnak. Ezen lokalizációs tulajdonsága különbözik más nekrotizáló encephalitisektől, mint például a nekrotizáló meningoencephalitistól (NME), amely nagy részben a cerebrum területére koncentrálódik. [11] [15]

A klinikai tünetek a betegség multifokális jellege miatt sokszínűek lehetnek, azonban jellemzőek a prosencephalonhoz (pl. cerebrum, thalamus) és agytörzshöz kapcsolódó neurológiai tünetek. Előfordulhat változott mentális státusz, látásbeli deficitek, központi vestibularis tünetek, propiocepció kiesése, illetve különböző mértékű és kiterjedésű görcsrohamok. [15]

Definitív diagnózist jelenleg csak hisztopatológias vizsgálat segítségével lehet kimondani, azonban ante-mortem vizsgálatok kombinációjával jó eséllyel tudunk következtetni a betegség jelenlétére. Cerebrospinális folyadék (CSF) elemzésével a központi idegrendszer gyulladását megállapíthatjuk, jellemző a mononukleáris sejtek jelenléte (pl. makrofágok, limfociták) és a fehérje-szint különböző mértékű emelkedése. [15]

Emellett rendkívül fontos ante-mortem diagnosztikai eszköz az MR képalkotó vizsgálat. Jellemzően megfigyelhető T1-súlyozott, T2-súlyozott, illetve T1-súlyozott post-kontrasztos képeken a léziók elhelyezkedése, terjedelme. T1-súlyozott szekvencián az elváltozás hipointenzív, T2-súlyozott szekvencián hiperintenzív elváltozásokat figyelhetünk meg, míg az intravénás kontrasztanyag beadása után enyhén felerősödött jelet tapasztalunk. FLAIR szekvencián a léziók hiperintenzívek maradnak, valószínűleg a magasabb protein szintet tükrözve a léziókn belül, amelyet a cerebrospinális folyadék (CSF) elemzésével igazolhatunk. Ventriculomegalia, vagyis az agykamrák tágulata különböző mértékben szintén kísérheti ezt a kórképet. [15]

Ultrahang, röntgen és ciszternográfiás módszerekkel egyaránt próbálták a betegséget diagnosztizálni, azonban a mai napig a legnagyobb specificitással az MR vizsgálat bír. Azonban egy kísérletben találtak megnövekedett mennyiségű agy-típusú kreatinin-kináz izoenzimet yorkshire terrierben, melynek post-mortem hisztopatológiai vizsgálata során NLE diagnózisát állapították meg, azonban ennek a paraméternek a vizsgálata sehol sem jelenik meg a szakirodalomban, mint rendszeresen használt módszer, amellyel segíteni lehetne az NLE diagnózisát. [15]

Hisztopatológiai vizsgálatok során a léziók főleg a cerebrum és a thalamus mély fehér állományában találhatóak, azonban tipikusan érintett területek még a thalamokortikális kötegek és az internális kapszula is. A nekrosis kiterjedése és a cavitatio mértéke nagyban függ a betegség súlyosságától és lefolyásától, időtartamától. A fehér állományban számos duzzadt és nekrotizált axon, gemistocyták, helyi macrophagok találhatóak. Alkalmanként perivascularis infiltráció is megjelenik. Leptomeningeális érintettség általában minimális, azonban kis számú limfocita és plazmasejt beszűrődés előfordulhat. [15]

A szürkeállományban található neuronok érintetlenek általában, függetlenül a környező területek gyulladásától. Ezen különbségek elválasztják az egyéb, nekrotizáló jelleget mutató encephalitisektől, ezért is változott a nomenklatura, megkülönböztetve a nekrotizáló leukoencephalitist (NLE) például a nekrotizáló meningoencephalitistől (NME). [15]

2. Immunológiai háttér vizsgálata nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetén

Az ismeretlen oktanú, nem fertőző eredetű központi idegrendszeri gyulladások (MUE/MUO) a szakirodalom jelenlegi állása szerint nagy valószínűséggel T-sejtek által mediált, késői típusú hiperszenzitív, szerv-specifikus autoimmun folyamatok eredménye. Bár a betegség pontos kórlefolysa egyelőre ismeretlen, a reakciókban részt vevő sejtek, illetve az immunrendszer által megcélzott antigének azonosítása segíthet ennek felkutatásában és megértésében.

Egy kísérletben [17] 9 pug típusú kutya cerebrospinális folyadék (CSF) vizsgálata során igyekeztek azonosítani olyan potenciális sejteket, illetve sejtalkotókat, amelyek ellen a központi idegrendszerben ellenanyagok képződhetnek a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) kórfejlődése során. [17]

Mindegyik állat esetében a cerebrospinalis folyadék (CSF) tartalmazott astrocyták elleni autoantitesteket, amelyeket indirekt fluoreszcens antitest teszt (IFA) segítségével sikerült detektálni. A legnagyobb mértékben az astrocyták cytoplasmája mutatott reakciót, a plazmamembránon csupán kis mértékben volt detektálható reakció, amely arra enged következtetni, hogy az általunk keresett antigén a sejtek belsejében található, nem pedig egy felületi antigénnel van dolgunk. [17]

Immunoblot vizsgálattal az úgynevezett GFAP (= glial fibrillary acidic protein) fehérjét sikerült azonosítani, mint a legvalószínűbb autoantigén jelölt, a szarvasmarha eredetű GFAP-re mindegyik cerebrospinalis folyadékminta (CSF) reakciót mutatott, azonban miután ezt a fehérjét enzimes bontásnak vették alá, az antitestek már csak kisebb hányada reagált ennek jelenlétére, ami azt bizonyítja, hogy a GFAP különböző epitópjai között különbséget tudnak tenni. Mivel mindegyik beteg állat esetében kimutatható volt anti-GFAP autoantitest a cerebrospinalis folyadékból (CSF), ez arra enged következtetni, hogy a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetében ez akár egy detektálható tulajdonság is lehet, amely nagyban elősegítené az ante-mortem diagnózist. [17]

A GFAP egy gyakran használt marker az astrocyták azonosításában, ezek morfológiájának és belső struktúrájának egyik fontos alkotó eleme, a központi idegrendszeri traumák esetében a reaktív gliosis folyamatában, azaz az astrocyták sérülésekre való reakciójában és az idegszövet regenerációjában is nélkülözhetetlen. [17]

Az egyelőre tisztázatlan, hogy a GFAP fehérje milyen szerepet tölt be a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) kórfolyamatában, kiváltó ok-e vagy pedig következményesen van jelen. Az anti-GFAP autoantitestek keletkezése lehet akár a sérült astrocytákból kiszabaduló GFAP elleni immunválasz eredménye is. [17]

A nekrotizáló meningoencephalitissel (NME) rendelkező kutyák esetében IgG és komplement lerakódást is megfigyeltek az astrocytákból, amelyből akár arra is lehet következtetni, hogy az autoantitestek valamilyen módon megpróbálták megakadályozni az astrocyta működését. Az astrocyták működési zavara nagymértékben kihat a központi idegrendszer funkcióira, hiszen például az astrocyták szabályozzák az extracelluláris excitációs aminosavak koncentrációját, amelynek az extracelluláris térben való felhalmozódása neurotoxikus hatással bír és az idegsejtek elhalását okozza. [17]

Összegezve tehát megállapítható, hogy a GFAP egy olyan autoantigén, amely jellemzően előfordul a nekrotizáló meningoencephalitissel (NME) érintett kutyákban, és az ellene termelődő anti-GFAP autoantitestek kimutathatóak a cerebrospinális folyadék (CSF) vizsgálata során, bár a fehérjének a kórkép patogenezisében betöltött szerepe egyelőre ismeretlen. Azonban a diagnosztikai módszerek kifejlesztésében rendkívül fontos szerepe lehet a közeljövőben. [17]

3. Immunhisztokémia összehasonlítás – NME, NLE, GME

Felmerült annak a gyanúja, hogy az ismeretlen oktanú meningoencephalitisek (MUE) háttérében autoantitestek, illetve T-sejtek által mediált mechanizmusok lehetnek. [18]

Bár a *GFAP (glial fibrillary acid protein) elleni autoantitestek* számos NME-ben szenvedő kutya cerebrospinális folyadék (CSF) mintájából kimutatható, ezek nem bizonyultak specifikusnak az adott kórképre, ezért felmerül a kérdés, hogy a betegség okozójaként vagy pedig másodlagosan vannak jelen ezek az autoantitestek. [18]

NME és NLE során tapasztalható léziók esetében az astrocyták cytoplazmája pozitivitást mutatott *IgG*-re, bár az elváltozások lokalizációja változó volt a különböző kórképeknél. Mivel az NME a cerebrális szürkeállományt támadja meg elsősorban, amelyben protoplazmás astrocyták találhatóak, míg az NLE a fehérállományt célozza meg, amely pedig fibrózus astrocytákból tevődik össze, a léziók eloszlása ebből a különbözőségből is adódhat, hiszen az ellenük képződő autoantitestek célpontja is eltérő lehet. [18]

Néhány esetben a lágyulós és a gyulladós léziók mind a szürke, mind a fehérállományban jelen voltak NME és NLE esetén is, továbbá mindkét kórkép esetén a *GFAP-pozitív astrocytákbán* *IgG* is jelen volt. Ebből akár arra is következtethetünk, hogy a NME és a NLE tulajdonképpen egy és ugyanazon betegség, csupán két szubtípusra osztható, egy szürke állományt (NME) és egy fehér állományt (NLE) célzó formára. [18]

CD3-pozitív T-sejtek jelentős mennyiségben fordulnak elő mind az NME és NLE, mind pedig a GME léziók esetében, amelyek arra engednek következtetni, hogy egy késői típusú hiperszenzitív reakcióval állhatunk szemben, amelynek alapja egy autoimmun reakció is lehet. Kettős jelölésű, immunfluoreszcens antitestek használata során megállapították, hogy ezek a *CD3-pozitív T-sejtek* főleg az astrocyták közelében vagy azokhoz kapcsolódva voltak jelen. [18]

CD163-pozitív makrofágok a GME-nél voltak jelen nagyobb számban, azonban a különbség a többi betegséghez képest nem volt szignifikáns. Feltételezik, hogy a nekrotizáló encephalitisek esetében a makrofágok egyfajta takarító szerepet töltenek be az ellágyulást mutató területeken, míg a GME esetében a granulómás léziók kialakításában játszanak szerepet, ezáltal inkább egy abnormalis immunreakció részeként vannak jelen a kórképnél. [18]

4. Patológiai összehasonlítás: NME és GME

A nekrotizáló meningoencephalitisnek (NME) és a granulómás meningoencephalomyelitisnek (GME) hasonló tüneti, kórbonctani és hisztopatológiai tulajdonságai lehetnek, ezért a különbségek ismerete hozzásegíthet minket a pontos diagnózis felállításához.

Nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetén a központi idegrendszerben kifejezett nekrózis és gyulladásosejtes beszűrődés figyelhető meg, melynek elemei főként limfociták, plazmasejtek, monocyták és histiocyták, amelyek gyakran a cerebrális szürkeállomány (esetenként a fehér állomány), a hippocampus, thalamus és leptomeningeális területeken fordul elő. A pug típusú, máltai, shih-tzu, papillon és csivava fajtáknál a cortex és a szubkortikális régiók érintettek jellemzően. Azonban a yorkshire terriererek és a francia bulldogok esetében előforduló léziók inkább a fehérállományban fordulnak elő, ennek a kórképnek pedig nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) a neve. [18]

Granulómás meningoencephalomyelitis (GME) esetén a perivascularis régiók gyulladásosejtes beszűrődése jellemző, ezek főként limfociták, plazmasejtek, makrofágok és néha neutrofil granulocyták tömegéből áll. Granulómás léziók szintén előfordulnak ebben a kórformában, amely nem jellemző az egyéb, általunk tárgyalt encephalitiseknél. Ezek a granulómák epithelioid sejteket tartalmaznak, előfordulási területük főként a cerebellum és az agytörzs, illetve a cerebrális fehérállomány. [18]

Egy kísérletben [19] 15 kutya vizsgálata során (11 NME/ 3GME) megpróbálták patológiai és szövettani hasonlóságokat, illetve különbségeket megállapítani. [19]

Hisztopatológiai vizsgálatok során a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) diagnosztizált esetekben a léziók többnyire a cerebrum területén helyezkedtek el. Bár a szürke és a fehérállomány is érintett volt, a cerebrális cortex felületi, illetve a mélyebb régiói károsodtak súlyosabb mértékben. Minden esetben a cerebrális cortex területén ischemiás

neuronok voltak megfigyelhetőek. A gyulladásos területek főként a leptomeningeális vagy a perivascularis területeken fordultak elő, többnyire mononukleáris sejtekkel. A makrofágok nagy számban voltak jelen a nekrotikus és a malatiás gócok területén. Majdnem minden esetben diffúz astrocytosis volt jellemző, főleg a nekrotizált léziók területén. Nagy számban fordultak még elő gemistocyták, melyek felismerhetőek az eosinophil cytoplasmájukról. Ezen felül pedig microglia sejtek is jelen voltak alacsony, illetve közepes mértékben. [19]

A granulomás meningoencephalomyelitissel (GME) diagnosztizált esetekben a léziók a központi idegrendszerben széles körben oszlottak meg az agytörzs, a cerebellum és a cerebrum gyakran volt érintett, ezeknél is a fehérállomány szenvedte a legsúlyosabb károsodást. 1 esetben a gerincvelő állománya szintén érintett volt. A szürkeállomány és a leptomeningeális területek kis és közepes mértékben voltak érintettek. A léziók jellemzően perivascularis sejttömörülést, multifokális granulomás jelleget, vérzéseket és leptomeningeális infiltrációt mutattak. Főként makrofágok, limfociták és epitheloid sejtek voltak jelen a léziókban, azonban ezen sejtek aránya egymáshoz képest változó volt. Egyes esetekben binukleáris és trinukleáris epitheloid sejtek, plazmasejtek és neutrophil granulocyták is megjelentek. 1 esetben egy nagyméretű granulóma volt megtalálható a chiasma opticum területén, a látóidegek súlyos mértékű granulomatózus neuritist mutattak. Sem virális, eredetű, sem bakteriális eredetű kórokozó nem volt kimutatható egyik esetben sem. [19]

Megállapítható, hogy a két betegség sok hasonlóságot hordoz magában, azonban néhány szignifikáns eltérést meg kell említenünk. A mikroszkopikus elváltozások a két kórforma között rendkívül hasonló jelleget mutatnak, főleg a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) akut eseteiben. A súlyos mértékű gyulladásos elváltozások, a perivascularis sejtes beszűrődés a cerebralis cortex mélyebb területein és a fehér állományban is jelen voltak, a léziók területén pedig főleg mononukleáris sejtek voltak megtalálhatóak. Azonban a granulomás meningoencephalomyelitis (GME) esetén a léziók az agytörzsben is jelen voltak, nagyobb mértékben korlátozódtak a vérpályák körüli területekre, a makrofágok koncentráltabban helyezkedtek el, illetve jelentős mértékű epitheloid sejtinfiltráció is megfigyelhető volt. Ezen felül pedig granulóma sosem fordul elő nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetén. [19]

GFAP-pozitív astrocyták megnövekedett számban fordultak elő, azonban csak a fehér állomány területére korlátozódtak a granulomás meningoencephalomyelitis (GME) esetén, míg ezek a sejtek a cerebrum teljes területén megtalálhatóak voltak a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) esetén. Ha ez az autoantitest a patogenezis egyik kiváltó okának

bizonyul, akkor a nagymértékű szöveti destrukció magyarázható lenne az antigén-antitest jellegű, sejt-mediált cytotoxikus (ADCC=antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) vagy komplement kötésen alapuló cytotoxikus reakcióval (CDC=complement-dependent cytotoxicity). A patogenezis és a lehetséges autoimmun eredet közötti összefüggés vizsgálatára még sok kísérletre lesz szükség. [19]

5. Diagnosztika

Definitív diagnózist csak biopsziával, illetve post-mortem kórszövettani vizsgálattal lehet csak kimondani, amely nagymértékben megnehezíti a betegség ante-mortem azonosítását. Hozzávetőleges diagnózist azonban a kórelőzmény, klinikai tünetek, neurológiai tünetek, képalkotó diagnosztikai módszerek segítségével és a cerebrospinális folyadék (CSF) vizsgálata alapján ki lehet mondani. [4]

Mivel ezeknél a betegségeknél gyakran fajta-asszociációt is megfigyelhetünk, a diagnózis felállításban ezt is figyelembe kell venni. [4]

A tünetek megjelenési képe nagyban függ az intracraniális léziók lokalizációjától, amelyek természetesen nem csak gyulladásos betegségek, hanem egyéb kórfolyamatok eredményeként is kialakulhatnak. Általánosan azonban megfigyelhető, hogy az egyes agyi területek érintettsége jellemző klinikai jelekben mutatkoznak. [3]

Az előagyi régiókban jelentkező elváltozások gyakran megváltozott tudatállapotban, viselkedésbeli különbségekben nyilvánulnak meg, az állatoknál előfordulhat a fej falhoz nyomása, görcsök jelenléte, a propriocepció különböző mértékű kiesése, illetve a látás csökkent funkcionális működése megtartott pupillareflex mellett. [3]

A kisagyi területek érintettsége szintén sajátos tünetekben nyilvánul meg, az állat ataxiás tüneteket mutat, hypermetria, azaz a mozgások túlzott mértékű kifejeződése jelentkezhet, akciós tremorok, vagyis az akaratlagos mozgás eredményeként kialakuló izomremegések is előfordulhatnak. A fenyegetési reflex hiánya megtartott látási funkció mellett szintén a kisagyi léziók jellemzője, a propriocepció és a mentális státusz általában normális. [3]

Az agytörzsi területek elváltozása esetén a craniális idegek sérült funkcionális működéséből adódó tünetek jelentkeznek, a mentális státusz csökkent és úgynevezett vestibuláris szindróma is mutatkozhat, amely során fejdaldartartás, körben járás és egyéb, az egyensúlyérzékelést

befolyásoló tünetek fordulnak elő. Nem ritka a tetraparesis, illetve a tetraplegia jelensége sem, azaz a végtagok részleges, vagy teljes bénulása, illetve a propriocepció kiesése sem. [3]

A központi idegrendszer diagnosztikai vizsgálata rendkívül nehéz élő állatokban. A cerebrospinalis folyadék (CSF) vizsgálata elsődleges az intracraniális gyulladások és fertőzések megállapításához. A fő paraméterek, amelyeket vizsgálunk, a fehérvérsejtek száma (WBC) és a fehérje koncentráció, illetve az immunglobulin koncentráció is informatív lehet (pl. FIP). Ezen paraméterek növekedése azonban egyáltalán nem jelenti azt, hogy gyulladás van a háttérben, hiszen daganatos folyamatoknál is megnőhetnek ezek az értékek. Azonban ritkán fordul elő, hogy a központi idegrendszer gyulladásakor ezek az értékek a normál értéktartományon belül lennének, így ez a vizsgálat érzékeny, ám kevésbé specifikus. [4]

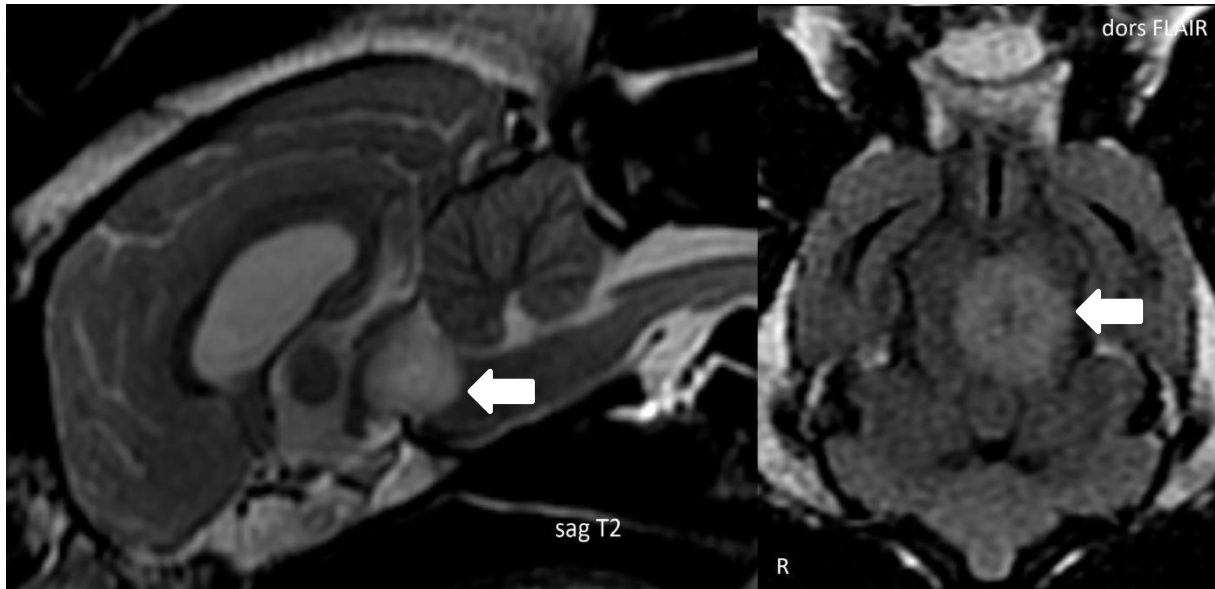
A képalkotó módszerek közül a Computer Tomográfia (CT) vizsgálatot előszeretettel használják a központi idegrendszer feltérképezésére, amely rendkívül hasznos például az akut intracraniális vérzés diagnosztizálására. Azonban az agy strukturális, részletes vizsgálatára a Mágneses Rezonancia (MR) vizsgálat a legalkalmasabb. Ezt általában a cerebrospinalis folyadék (CSF) levétele előtt célszerű végezni, hogy azonosíthassunk bármi olyan intracraniális elváltozást, amely miatt kontraindikált lenne a subarachnoidális mintavétel. Képalkotó módszerek közül még a pozitron emissziós tomográfia (PET) használata bizonyulhat hasznosnak a betegség detektálásában, azonban ezt inkább a humán vonalon használják. [4]

5.1. MR képalkotó diagnosztika

A kórképek során tapasztalt elváltozások csupán post-mortem szövettani vizsgálat során azonosíthatóak teljes biztonsággal, amely a definitív diagnózis felállítását rendkívül behatárolja. Azonban az MR vizsgálat egy olyan lehetőséget biztosít számunkra, amely segítségével non-invazív módon egy megközelítő képet kapunk a központi idegrendszer állapotáról, ezzel lehetővé téve a hozzávetőleges diagnózis pontosabb meghatározását. [10]

Általánosan elmondható, hogy nagy valószínűséggel valamilyen meningoencephalitisel állunk szemben, ha a léziók multifokális jelleget mutatnak, szabálytalan alakúak elmosódott határral, T2 és FLAIR szekvencián homogén és jellemzően hiperintenzív jelet adnak, illetve a meningeális kontraszthalmozás is megfigyelhető. Ezzel szemben például egy daganat esetében heterogén intenzitás, kifejezett kontraszthalmozás és úgynevezett „mass effect”

figyelhető meg, amely a medián síkot is gyakran eltolja az egyik irányba. Mindezek ismerte nagyban segíthet a diagnózis pontos felállításában, illetve a kórjóslat meghatározásában. [3]



1. kép: Ismeretlen oktanú meningoencephalitis (MUE) gyanúja kutyában.¹

Saját eseteink között [1.kép] egy 3 éves boxer esetében a mesencephalon és a híd területén, főleg bal oldali túlsúllyal egy elmosódott határu, tojásdad lézió volt megfigyelhető. T2 súlyozott szekvencián heterogén, fokozott jelintenzitást, míg T1 súlyozott szekvencián csökkent jelintenzitást mutatott, azonban kontrasztanyagot nem halmozott szignifikáns mértékben. A gyulladásos eredet (pl. MUE) mellett a neoplasztikus elváltozás lehetősége is felmerült, azonban a definitív diagnózis felállításához liquor minta szükséges.

A saját eseteink bemutatására használt képek a VetScan MR-diagnosztikai rendelőben, GE Signa Explorere TwinSpeed géppel készültek. A kontrasztos vizsgálatok során Clariscan 0.5 mmol/l oldatos injekciót használtunk (üveg: 20ml; GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2, P.O.Box 4220 Nydalen, NO-0401 Oslo, Norvégia) intravénásan, amely gadotersavat tartalmaz.

¹ Az MR képek felhasználásához a Vetscan MR-diagnosztikai rendelő hozzájárult.

5.1.1. Granulómás meningoencephalomyelitis (GME)

A granulómás meningoencephalomyelitis (GME) szövettani jellemzői a fokális vagy diffúz, perivascularis mononukleáris sejttömörülés (limfociták, plazmasejtek, makrofágok, histiocyták) az agy parenchymájában, agyburkokban, vagy a gerincvelőben, illetve a granulómás léziók az MR képeken különböző mértékben detektálhatóak. [10]

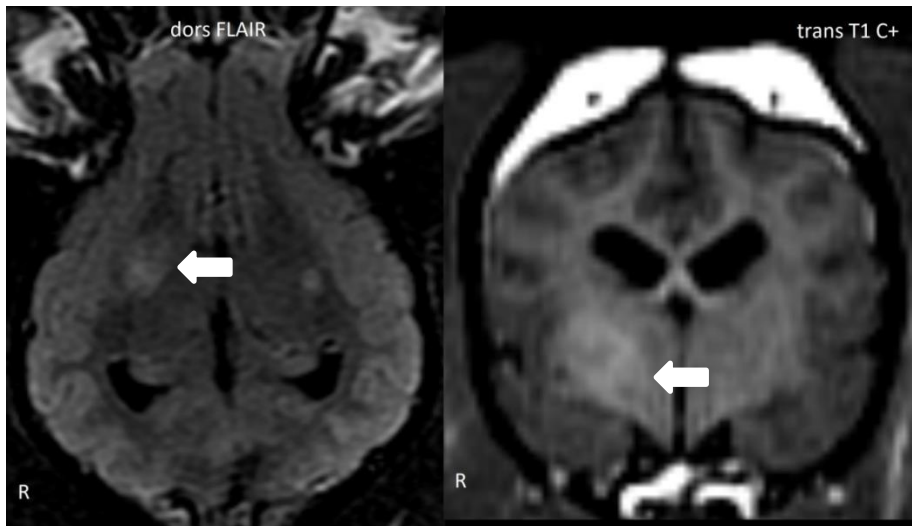
Általánosan megállapítható, hogy T1 súlyozott szekvencián többnyire hipointenzív jelet mutatnak az elváltozások, T2 súlyozott szekvencián hiperintenzitás figyelhető meg jellemzően, FLAIR szekvencián az esetek többségében pedig szintén hiperintenzitás jelentkezik az ez érintett területeken. [10]

A különböző területek kontraszthalmozó képessége nagyban függ attól, hogy a betegség mennyire előrehaladott, illetve, hogy a vér-agy gát milyen mértékben sérült, amelynek következtében a kontrasztanyag a szövetek közé képes szivárogni. Az ödémás területek szintén hiperintenzív jelet mutatnak T2 - súlyozott szekvencián. A meningeális érintettség nem jellemző, azonban előfordulhat. [10]

A multifokális léziók többnyire a cerebrum, a kisagy, az agytörzsi területek és a gerincvelő kezdeti szakaszán fordulnak elő, gyakran irreguláris, elmosódott szegéllyel és infiltratív elhelyezkedéssel. A kórkép fokálisan jelentkező formájánál egyetlen lézió detektálható, a terület kontraszthalmozó képessége változó, azonban akár kifejezett mértékű is lehet. [10]

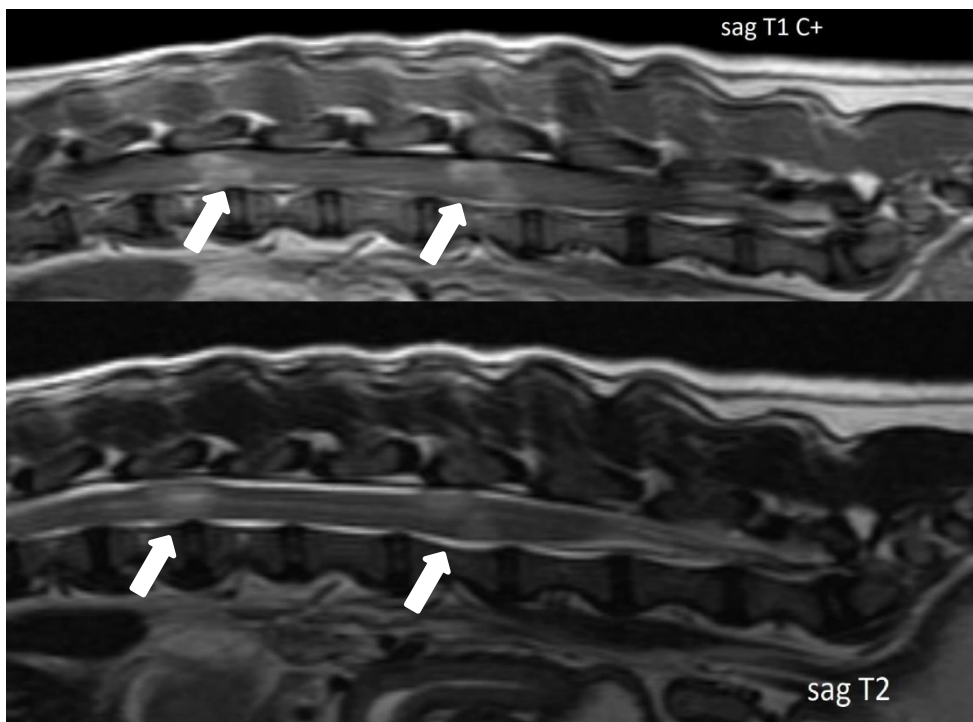
Megfigyelhető gyakran az úgynevezett „mass effect” jelensége is, amely az adott terület kompressziójával, illetve a medián sík eltolódásával járhat. A kórkép oculáris formájánál a chiasma opticum megnagyobbodik, T1 és T2 súlyozott szekvencián egyaránt izointenzív jelet ad. A látóideg nagy mértékben halmoz kontrasztot, a látópálya ödémája is kifejezett lehet. [3]

Az elváltozások főleg az agy parenchymájának fehérállományában jelentkeznek, azonban a szürkeállomány szintén érintett lehet, általában a diffúz, multifokális formánál. Az agykamrák különböző mértékű tágulata is detektálható egyes esetekben.[10]



2. kép: Granulomás meningoencephalomyelitis gyanúja kutyában.

A fenti képen [2. kép] szintén egy saját eset MR lelete látható, egy 2 éves francia bulldog esetében a frontális, parietális és jobb oldali occipitális lebenyben, a thalamus, illetve az agytörzs területén különböző méretű, elmosódott határú, heterogén léziók találhatók, amelyek T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitást, T1 súlyozott szekvencián izointenzitást mutatnak. Az érintett területek közepes mértékben, heterogén módon kontrasztot halmoznak.



3. kép: Granulomás meningoencephalomyelitis okozta léziók a gerincvelőben.

A cervikális, thoracalis, illetve a lumbalis csigolyák síkjában [3.kép] a gerincvelő szerkezete szintén heterogén módon elmosódott határú léziók találhatóak, amelyek T2 súlyozott szekvencián hiperintenzív, T1 súlyozott szekvencián izointenzív jelet adnak, kontrasztanyagot közepes mértékben, heterogén módon halmoznak. Enyhe-közepes mértékű hydrocephalus szintén detektálható. A talált elváltozások jellege, illetve a gerincvelő érintettsége alapján a granulomás meningoencephalomyelitis jelenléte igen valószínű.

5.1.2. Nekrotizáló meningoencephalitis (NME)

A nekrotizáló meningoencephalitis (NME) főleg fiatal állatokban, jellemzően mopszok, yorkshire terrier, máltai, csivavák és egyéb, kistestű fajták esetében fordul elő. [3]

A kórkép általában az előagyi (prosencephalon) szürkeállomány érintettsége, a léziók többnyire aszimmetrikusan helyeződnek el. [11] A hippocampus, thalamus, cerebellum és egyéb agytörzsi régiók szintén mutathatnak különböző mértékű elváltozást. A gyulladással területek, illetve a nekrosis kiterjedhet más régiókra is, azonban ez csupán a szubkortikális fehérállományra szokott jellemzően áttérni. Megfigyelhető még egyes esetekben a cerebrum elvékonyodása is, amely valószínűsíthetőleg a gyulladás következtében kialakuló atrófiára vezethető vissza. [13]

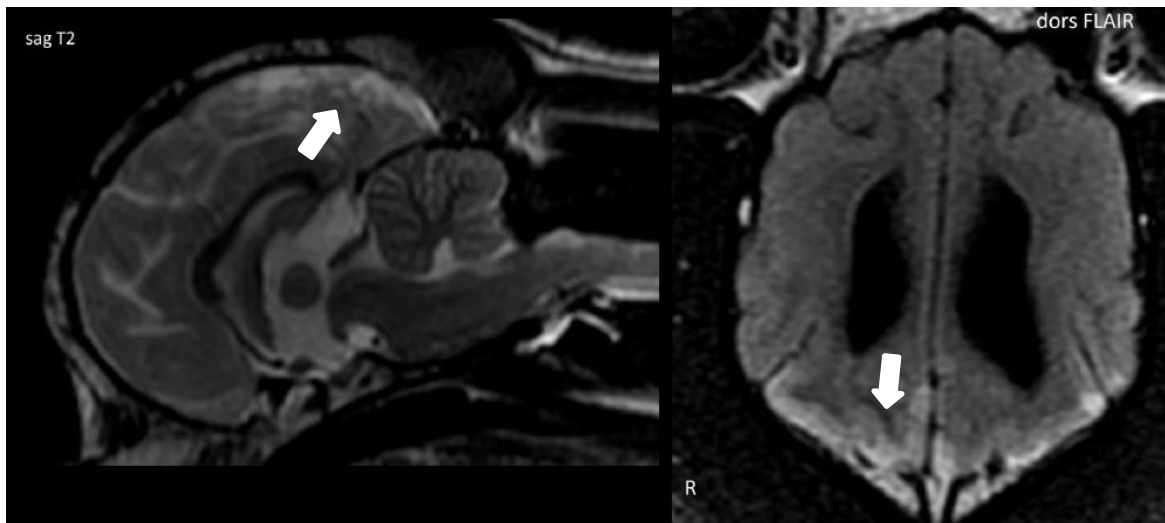
Nekrotizáló meningoencephalitisnél is általánosan elmondható, hogy a multifokális, aszimmetrikus léziók isointenzív vagy hipointenzív jelet adnak T1 súlyozott szekvencián, T2 súlyozott szekvencián és FLAIR-en pedig hiperintenzíven mutatkoznak. Kontrasztanyag adása után ezek a területek gyengén, illetve közepesen halmozhatnak kontrasztot, az agyburkok általában nagyobb mértékben mutatják ezt a jelenséget. [11]

Emellett előfordulhat aszimmetrikus laterális agykamra tágulat (ventriculomegalia), a léziók körül ödéma is megfigyelhető, illetve a medián sík eltolódása is előfordulhat („mass effect”). Ritkább esetekben a kisagy kitüremkedése, azaz cerebelláris hernia, valamint szintén előfordulhatnak cisztászerű léziók is. Egyes esetekben csupán az agytörzs caudális részére korlátozódik az elváltozás, azonban ez nem jellemző. [3]

5.1.3. Nekrotizáló Leukoencephalitis (NLE)

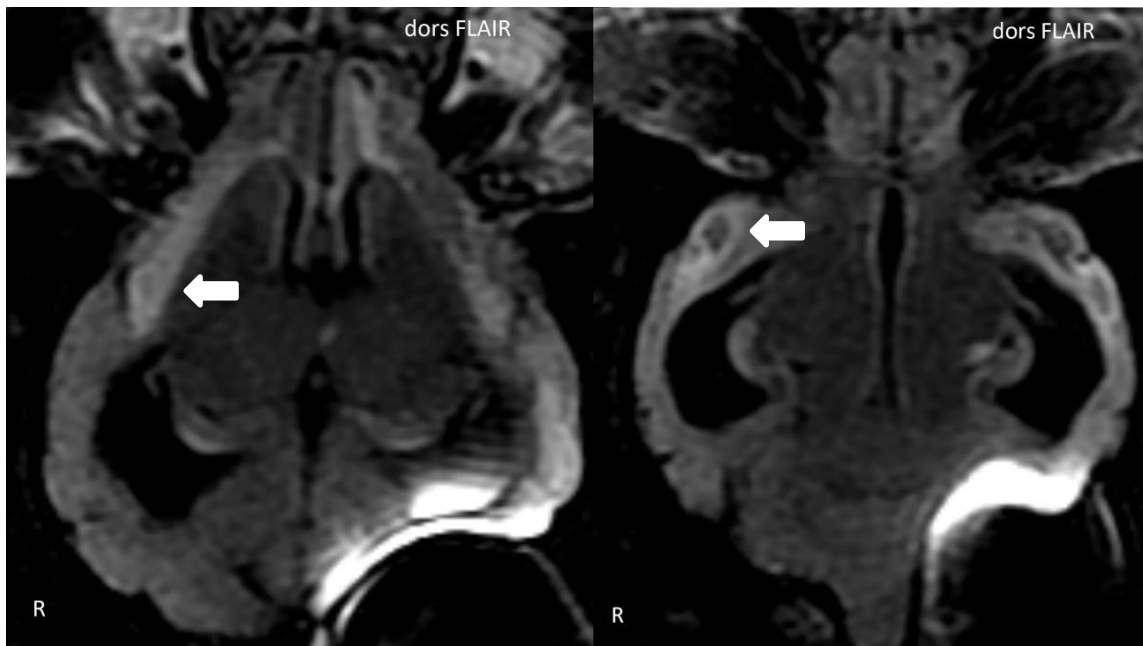
A nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) yorkshire terrierekben és francia bulldogokban jellemző, általában fiatal felnőtt egyedeknél. Nem csak a cerebrumban, hanem az agytörzsben is gyakran megjelennek léziók, amelyek multifokális jellegűek, aszimmetrikus, szabálytalan alakúak és a határuk elmosódott. A cerebrális területek szubkortikális fehérállománya, illetve a kortikális szürkeállomány érintett leginkább. [3]

A léziók T1-súlyozott szekvencián hipointenzív, T2-súlyozott szekvencián hiperintenzív jelet mutatnak, az érintett területek kontrasztalmozó képessége változatos, esetenként gyűrűszerű. A laterális agykamrák tágulata is jellemző, a léziók körül különböző mértékű ödéma figyelhető meg, illetve ritka esetben a léziók cisztaszerű képet mutathatnak. [3]



4. kép: Nekrotizáló leukoencephalitis gyanúja kutyában.

Egy újabb saját eset vizsgálata során [4. kép] egy 2 éves francia bulldog esetében mindkét occipitális lebeny kortikális területe T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitást, T1 súlyozott és FLAIR szekvencián pedig jelmentes képet adott, kontrasztanyagot nem halmozott. Az érintett területekkel szomszédos agyburkok megvastagodtak, T2 súlyozott szekvencián kifejezett mértékű jelintenzitást mutatott, T1 súlyozott és FLAIR szekvencián jelmentesek voltak, azonban kontrasztanyagot jelentős mértékben halmoztak. A kapott eredmények alapján nagy valószínűséggel nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) volt jelen, amelynek következményében kialakult egy kortikális gliosis az occipitális lebenyek területén.



5. kép: Krónikus nekrotizáló leukoencephalitis gyanúja kutyában.

Egy másik vizsgálat során [5.kép] egy 3 éves boston terrier esetében a temporalis, bal frontális lebenyekben, illetve a lobus piriformisokban, jellemezően szubkortikálisan, elmosódott határú és kissé heterogén területek találhatóak. T2 súlyozott szekvencián ezek kifejezett jelintenzitást, T1 súlyozott szekvencián csökkent jelintenzitást mutattak, kontrasztanyagot enyhén halmoztak. A frontális lebenyek dorsoventrális régiójában kortikálisan éles határú, T2 súlyozott szekvencián jelintenz és homogén képet adnak, T1 és FLAIR szekvencián pedig jelmentes homogén régiók láthatóak, ezek széli része éles határú és FLAIR szekvencián rendkívül jelintenz. Kontraszthalmozás itt nem jelenik meg.

Megállapítható tehát, hogy az állatnál cerebrális multifokális léziók figyelhetőek meg többnyire, azonban emellett cisztás jellegű elváltozás (porencephalia) is jelentkezett az agy parenchymájában, aminek magyarázata lehet egy elhúzódó nekrotizáló leukoencephalitis (NLE). Amennyiben az állat nem pusztul el a betegség akut szövődményeiben, kialakulhat a kórképnek egy rendkívül ritkán megfigyelhető, krónikus formája is, amelynek során a nekrosis következményeként az érintett területen az elpusztult parenchym szövet helyét körülhatárolt üregek veszik át. Ha ezek bármely liquor-térrel képesek közlekedni, feltelhetnek folyadékkal és különböző méretű cisztákat alkotnak.

A mi esetünkben megfigyelhető, hogy a cisztákban található folyadék nem teljesen jelmentes, mint az agykamrákban található liquor, amelynek oka nagy valószínűséggel az, hogy a folyamat még nem teljesen ment végbe, az elpusztult szövet törmelékét a szervezet még nem volt képes feldolgozni és elszállítani.

5.1.4. Egyéb encephalitisek

Számos egyéb központi idegrendszeri gyulladás mutathat az előzőekhez rendkívül hasonló képet az MR képalkotó diagnosztika során. Az idiopátikus, nem fertőző eredetű, úgynevezett eozinofiliás meningoencephalitis is ilyen, amely főleg fiatal vagy középkorú, nagytestű kutyákban fordul elő. Ennél a kórképnél jellemzően megnövekedett az eozinofil sejtek száma a cerebrospinális folyadékmintában, az MR képeken az agyi sulcusok szélesebbé válhatnak, amely valószínűleg a cerebrális atrófia következménye. A léziók foltszerűen helyezkednek el a szürkeállomány területén, T2 súlyozott szekvencián hiperintenzív jelet mutatnak, míg T1 súlyozott szekvencián az elváltozások hipointenzívek. A kontraszthalmozás szintén foltokban vagy diffúzan jelentkezik a cortex állományában, illetve az agyburkokat is érintheti. [3]

Előfordulhatnak vírusos eredetű encephalitisek is, melyek közül a leggyakoribb a szopornyica okozta elváltozás fiatal, illetve felnőtt kutyákban egyaránt. Akut esetben jellemző a szürkeállomány különböző mértékű demyelinizációja vagy akár szöveti nekrozis is előfordulhat. A léziók a szürkeállomány területén helyezkednek el többnyire, nagy kiterjedésűek és elmosódott szélűek, T1 súlyozott szekvencia használata során izo-, illetve hipointenzív jelet, míg T2 súlyozott szekvencián hiperintenzív jelet mutatnak. Emellett a cerebellum és az agytörzs állománya is érintett lehet, a szürke és fehérállomány közötti határ nem minden esetben kivehető. Az érintett területek kontraszthalmozó képessége változó. [3]

Krónikus esetben a helyi gyulladás limfoplazmasejteket tartalmaz, a szöveti destrukció különböző mértéket ölthet. A léziók leggyakrabban a parietális és a frontális lebenyben fordulnak elő, gyakran kétoldaliak és szimmetrikus jelleget mutatnak, T2 súlyozott szekvencián hiperintenzív jelet adnak és elmosódva látszanak. A cerebellum és az agytörzs szintén érintett lehet. Kontrasztanyag beadása előtt, illetve utána is a T1 súlyozott szekvenciával készült képek negatív eredményt adnak. Az agyburkok jellemzően jó kontraszthalmozó képességet mutatnak. [3]

Macskák esetében szintén meg kell említenünk a vírusos eredetű encephalitiseket, itt a leggyakrabban FIP-el találkozunk. A parenchymális léziók gyakran éles határral látszanak az MR felvételeken, gyakori a különböző mértékű agykamratágulat. A kontraszthalmozó képessége az elváltozott területeknek szintén változatos, általában periventriculárisan és meningeálisan figyelhető meg. Gyakran előfordul, hogy egyes léziók csupán a post-kontrasztos felvételeken látszanak a nagymértékű kontraszthalmozó képességüknek köszönhetően. Nem ritka azonban, hogy az MR lelet teljesen negatív képet mutat. [3]

5.2. Differenciál diagnózis

Jellemzően a gyulladásos eredetű központi idegrendszert érintő betegségek különböző mértékű, multifokális, neurológiai tünetekben nyilvánulnak meg. Azonban rendkívül sokféle egyéb kórkép okozhat hasonló elváltozásokat, amelyeket gyakran igen nehéz elkülöníteni egymástól, illetve az általunk tárgyalt gyulladásos eredetű betegségektől. A differenciál diagnózishoz tartozik például a fertőző eredetű encephalitist okozó kórokozók, a veleszületett, úgynevezett kongenitális abnormalitások, metabolikus és anyagcserezavarral járó kórképek, intracraniális daganatos elváltozások, illetve toxinok és káros anyagok jelenléte. [15]

Általánosan elmondható, hogy a metabolikus, anyagcserezavarral járó betegségek és a toxikus elemek jelenléte a központi idegrendszerben szimmetrikusan jelentkező tüneteket produkálnak, míg az egyéb, multifokális kórképekre az aszimmetrikus, gyakran egyoldali megjelenés jellemző. [15]

A fertőző eredetű encephalitisek háttérében gyakran vírusok és egyéb kórokozók állnak. Ezek közül a veszettség vírus, a herpesz vírus, a szopornyica vírus (CDV), ritkább esetekben pedig az 1-es típusú kutya adenovírus (CAV-1) és parainfluenza vírus is okozhat hasonló tüneteket. Az előbb felsoroltak közül különösen fontos kiemelni a szopornyica vírust (CDV), melyet feltétlenül számításba kell vennünk például a nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) megjelenésének gyanúja esetén, hiszen a vírus okozta elváltozás hisztopatológias elhelyezkedése és a fehér állomány demyelinizációja nagyon hasonlít a nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) esetén megfigyeltekhez. Ez a fajta demyelinizációs képesség miatt a két kórkép gyakran nagyon hasonló klinikai tüneteket is produkál, amely szintén megnehezíti a korrekt diagnózis felállítását. Azonban a szopornyica vírussal fertőzött állatok mutathatnak extracraniális tüneteket is, melyek segíthetnek a betegség azonosításában. Ilyenek például a

talppárnák és az orrtükör hiperkeratózisa, myoclonus, vizelet, illetve széklet ürítési inkontinencia és krónikus soványság jelenléte. [15]

A vírusos megbetegedések mellett bakteriális eredetű fertőzésekre is gondolnunk kell a diagnózis felállításakor. A leggyakoribb esetekben a traumás sérülések (pl. fogtörés), egy általános szeptikémia vagy akár középfülgyulladás következtében a baktériumok eljuthatnak a központi idegrendszerbe és gyulladást alakíthatnak ki, amely rendkívül hasonló elváltozásokat okozhat az általunk vizsgált kórképekhez. [3]

Gombás fertőzések közül a leggyakrabban Cryptococcus, Blastomyces, Coccidium, illetve Aspergillus fajok jelentére kell gondolnunk elsősorban. Azonban egysejtűek szintén megjelenhetnek, például Toxoplasma, Neospora fajok jelenlétét is ki kell zárunk. [3]

A megváltozott mentális státusz, a tudatzavar és a görcsrohamok szintén nem csak a gyulladással központi idegrendszeri betegségek jellemző tünete, hanem számos egyéb kórforma tünete is lehetnek. [15]

Ezek közé tartozik a hydrocephalus is, amely elváltozásnak az előfordulása rendkívül gyakori brachycephal, illetve toy típusú állatok esetében. Mint azt tudjuk, az általunk tárgyalt gyulladással betegségek elsősorban ezen fajtákban jellemzőek, így kifejezetten fontos, hogy meggyőződjünk róla, hogy a tüneteket nem csupán az agykamrák kitágulása és az ez által jelentkező extra nyomás okozza. [15]

Szintén ilyen tünetekben nyilvánulhat meg az agy valamilyen jellegű metabolikus ellátottságának zavara, ezek közül a leggyakoribb a hypoglykémia, illetve a máj méregtelenítő hatásának diszfunkciója, amely a toxikus metabolitok felhalmozódásához vezethetnek a központi idegrendszerben. [15]

A felsoroltakon kívül természetesen muszáj megemlítenünk az intracraniális neoplasztikus elváltozásokat is, amelyek a helyeződésüktől, kiterjedésüktől és jellegüktől függően nagyon sokszínű tüneteket okozhatnak. [15]

6. Terápiás módszerek

A nem fertőző, gyulladással eredetű központi idegrendszeri betegségek kezelésének eredményessége és a páciensek túlélési ideje rendkívül változatos, illetve nagyban függ az elváltozás súlyosságától és kiterjedésétől. [15]

A nekrotizáló encephalitisek (NE) kezelésére általánosan elfogadott protokoll a kortikoszteroidok különböző dózisban való adagolása, attól függően, hogy milyen hatást szeretnénk vele elérni. Például gyulladáscsökkentés céljára 0.5-1.0 mg/kg/nap prednisone alkalmazható, míg immunszuppresszív hatás kiváltására 2.0-4.0 mg/kg/nap prednisone adható. [15]

Az immunszuppresszív terápia az alapja a granulómás meningoencephalomyelitisek (GME) kezelésének is. Azonban a kortikoszteroidok mellett más, kiegészítő gyógyszereket is használnak. Ilyen például a citozin-arabinozid nevű vegyület, ami egy anti-neoplasztikus ágens, amely a DNS-polimerázt gátolja le a sejtciklus S-szakaszában, ezzel megakadályozva a DNS szintézis folyamatának végbemenetelét. A kortikoszteroiddal ellentétben ez a gyógyszer nem okoz polyuria-t, polydipsia-t vagy polyphagia-t, illetve a májra gyakorolt káros hatások sem jelentkeznek, emellett pedig nem igényel napi adminisztrációt sem. Azonban ritkán csontvelő szupressziót okozhat, ezért rendszeresen ellenőrizni kell a hematológiai paramétereket. [15]

A granulómás meningoencephalomyelitis (GME) kezelésére szintén alkalmaznak ciklosporint is, amely egy lipofil polipeptid. Ezt a vegyületet elsősorban transzplantációk esetén használják, hogy megelőzzék a kilökődését az átültetett szervnek. A szer megakadályozza az interleukin-2 és az alfa-interferon átíródását. Az interleukin-2 átírás blokkolása csökkent T-limfocita aktivitást okoz. Az alfa-interferon pedig egy citokin, amely a monocyták és a makrofágok aktivitását fokozza, ennek gátlása szintén immunszuppresszív hatást fejt ki. A ciklosporin tehát feltehetőleg ellensúlyozza a T-sejt mediált, késői típusú hiperszenzitív reakciót a szervezetben ezen mechanizmusok révén. [15]

Egy tanulmányban [21], amelyben ciklosporint használtak feltételezett disszeminált granulómás meningoencephalomyelitisben (GME) szenvedő kutyákban, a klinikai tünetek három közül kettő kutya esetében 12 hónap elteltével kontrolálhatóvá váltak. [21]

Egy másik anti-neoplasztikus gyógyszer, a prokarbazin is kedvező eredményeket mutat a granulómás meningoencephalomyelitis (GME) terápiajában, kutyák és macskák esetében

főként lymphoma kezelésére használják. A vegyület lipidoldékony, könnyen átmegegy a vér-agy gáton, azonban a pontos cytotoxikus mechanizmusa egyelőre nem ismert. Feltehetőleg a protein szintézist, illetve a DNS és az RNS szintézist gátolja valamilyen módon. A legfőbb mellékhatása a szernek a csontvelő szupressziója, ezen kívül gastrointestinális és központi idegrendszeri tüneteket is okozhat. Rendkívül hamar, akár 4 hét alatt erős thrombocytopeniát tud kialakítani, ezért rendkívül fontos a rendszeres hematológiai ellenőrzés a kezelés alatt. Hányinger, hányás, hasmenés és különböző mértékű májelégtelenség is kialakulhat, ezek előfordulását, megjelenését szintén monitorozni kell. A neurotoxikus tünetek közé tartozhat például nyugtalanság, bódultság, hyporeflexia, myalgia. [15]

A prokarbazinnak főleg a betegek túlélési idejének meghosszabbításában van kiemelkedő szerepe. Nemrég egy kísérletben [22] 31 kutyát vizsgáltak feltételezett vagy megerősített granulómás meningoencephalomyelitissel (GME), ezek közül 20 egyed kombinált prednisone és prokarbazin terápiát kapott, 11 állat nem részesült semmiféle kezelésben. Az átlagos túlélési idő (median survival time=MST) az összes kutyára vonatkoztatva 4.5 hónap volt, azonban a kezelt állatok MST értéke 15 hónap volt, míg a kezeletlen csoporté csupán 0.62 hónap. A prokarbazin dózisa 25-50 mg/m²/nap, egy hónap után pedig minden másnap adagolása megkísérelhető. [22]

Kísérleti stádiumban lévő gyógyszer még a leflunomid, amely egy immunmodulátor hatással bíró készítmény, ezt különböző, az immunrendszert érintő betegségek kezelésekor használják főként. Hatásmechanizmusa során a pirimidin szintézist gátolja és szintén a túlélési idő meghosszabbításában nagy szerepe. [15]

Kiegészítő szerepet tölt be a sugárterápia a fokális granulómás meningoencephalomyelitis (GME) kezelésében, ennek alapját természetesen a fokális lézió területét kialakító sejtek feltételes neoplasztikus tulajdonsága képezi. [15]

Egy újabb tanulmányban, amelyben a sugárterápia hatékonyságát vizsgálták, hat kutya a hétből, amelyeket fokális granulómás meningoencephalomyelitissel (GME) diagnosztizáltak, több mint 404 napos túlélési időt mutattak kortikoszteroid és sugárterápia alkalmazását követően. Ez a módszer azonban nem feltétlenül alkalmazható a granulómás meningoencephalomyelitis (GME) disszeminált formájára, hosszabb idejű és kiterjedtebb kutatások szükségesek ahhoz, hogy a megfelelő gyógyszer mennyiséget és sugárdózist meghatározzuk, amely hatékony lehet ezen kórforma kontrollálására. [15]

6.1. Összehasonlító Terápia – kombinációs kezelések

Egy kutatásban [23] 7 kutyát vizsgáltak, amelyeket nekrotizáló meningoencephalitissel (NME) diagnosztizáltak, az állatok között előfordult máltai, yorkshire, shih-tzu és pug típusú kutya is. Az egyedek életkora 1.5 és 8 év között volt. A leggyakoribb klinikai tünetek közül görcsrohamok jelenléte, ataxia, illetve fejdaltartás volt megfigyelhető. Minden esetben akut lefolyást mutatott a betegség, 1-2 nappal a vizsgálat előtt jelentkeztek a viselkedésbeli abnormalitások és súlyos mértékben progrediáltak az idő előrehaladtával. [23]

A 7 állat véletlenszerűen két csoportba lett osztva, 4 kutyát ciklosporin és prednisolon kombinációs terápiának vetettek alá, míg 3 állat csupán prednisolon kezelésben részesült. A neurológiai vizsgálatok során nem volt megállapítható szignifikáns különbség a két csoport egyedei között. [23]

Az intracraniális léziók vizsgálatára MR képképző módszert és cerebrospinalis folyadék (CSF) elemzését használták fel. A folyadékban monocytákból álló sejtszám növekedést (pleocytosis), illetve megnövekedett protein szintet (30-100 mg/dl; a normál tartomány: 30 mg/dl alatt van) állapítottak meg. A CDV (canine distemper virus) és toxoplazmózis, tehát fertőző kórokok kizárására a megfelelő IgG és IgM szintek mérése is megtörtént, ezek mindegyike negatív eredménnyel zárult. Bakteriális és gombás eredet is kizárásra került. [23]

5 esetben multifokális léziók, 2 esetben pedig fokális léziók voltak megfigyelhetőek az MR képeken. Az intracraniális léziók mindegyike T1-súlyozott szekvencián hipointenzitást mutatott, míg T2-súlyozott szekvencián hiperintenzív jelet mutatott, amely megegyezik a kórképre jellemző sémával. [23]

4 állat esetében a prednisolon (1mg/kg) és ciklosporin (5mg/kg) kombinációs terápia során a prednisolon adagot 2 hetente csökkentették, először 0.75 mg/kg, majd 0.5 mg/kg adagra. Ez utóbbi a kísérlet végéig változatlan maradt, a ciklosporin adagjával együtt. Egy esetben a klinikai tünetek visszatérése miatt a prednisolon adagját vissza kellett emelni az eredeti, 1 mg/kg adagra. A túlélési idő a vizsgált állatok esetében 210, 243, 360 és 410 nap volt, az átlagos túlélési idő a csoportban 305.7 nap (\pm 94.7 nap) volt. [23]

3 állat esetében csak prednisolon (1 mg/kg) terápiát használtak. 1 esetben a terápia emelt dózis (2 mg/kg) mellett sem bizonyult hatékonynak, a klinikai tünetek nem javultak és az állat elaltatásra került. A maradék 2 állat esetében a tünetek 2 hónap múlva újra jelentkeztek, emelt dózisú (2 mg/kg) prednisolon kezelés után szintén eutanáziára került sor, mivel a klinikai

tünetek nem enyhültek. A túlélési idő 25, 65 és 85 nap volt, az átlagos túlélési idő 58.3 nap (\pm 30.5 nap) volt. [23]

1 állat kivételével mindegyik egyed kezdetben reagált a terápiás kezelésekre, a klinikai tünetek javultak az első pár hétben. [23]

Hisztopatológias vizsgálatok során mindegyik állatot diagnosztizáltak nekrotizáló meningoencephalitissel (NME). Ez a kórkép nagyon hasonló jelleget mutat a granulomás meningoencephalomyelitissel (GME), hiszen itt is található perivascularis, gyulladásosejtekből álló beszűrődés, amely főként limfocitákból és makrofágokból tevődik össze. Azonban a microcavitatiók, a nekrozis és a kiterjedt mértékű sclerosis jelenléte csupán a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) jellemzője. [23]

A kutatás ugyan kis egyedszámú mintákkal zajlott, azonban az eredmények alapján feltételezhető, hogy a glükokortikoid terápia segíthet a klinikai tünetek mérsékelésében, míg ennek a ciklosporinnal való kombinációja hozzájárulhat az állatok túlélési idejének meghosszabbításához is. Sajnálatos módon a nekrotizáló meningoencephalitis (NME) továbbra is egy nehezen kezelhető kórkép, amely gyorsan progrediáló jellege miatt gyakran fatális kimenetelű. [23]

7. Genetikai háttér vizsgálata NME esetén

A mai napig a különböző MUE-k háttérében álló folyamatok, kiváltó okok és a kialakulását elősegítő rizikó faktorok ismeretlenek a tudomány számára. Kezdetben fertőző ágensek jelenlétét feltételezték a kórkép mögött, azonban a molekuláris biológiai módszerekkel való kutatások során eddig nem sikerült erre utaló jelet találni. [24]

A genetikai hajlam jelenlétét a kórkép látszólagos fajtaprediszpozíciója, illetve öröklődő jellege feltételezi. Csivavák, máltai és pug típusú kutyák esetében, amelyeket nekrotizáló meningoencephalitissel (NME) diagnosztizáltak, úgynevezett egyponos nukleotid-polimorfizmusok (single-nucleotid polymorfism = SNP) jelenlétét vizsgálták. A legfontosabb lókusznak a DLA bizonyult, amely minden fajtában genom-szerte megtalálható volt, illetve összefüggést mutatott a 2-es típusú MHC (MHC-II = major histocompatibility complex - II) régiók jelenlétével. [24]

Az MHC-II asszociáció alátámasztja azt a feltételezést, miszerint a kórkép egy abnormalis immunválasz eredménye lehet, hiszen számtalan központi idegrendszeri és azon kívüli

immun-mediált betegség bizonyítottan összefüggést mutat az MHC-II jelenlétével. Bár ennek a faktornak a pontos szerepe és mechanizmusa egyelőre még ismeretlen, azonban önmagukban bizonyítottan felelősek a T-sejtek reaktivitásáért az idegen, illetve a saját epitópok ellen. [24]

8. Macskák esetében vizsgált meningoencephalitisek

Meningoencephalitis macskákban legtöbbször fertőzésekhez kapcsolódik, például Feline Infectious Peritonitis (FIP), toxoplazmózis, Feline Immunodeficiency Virus (FIV), mycosis, immunmediált problémák vagy bakteriális középfülgyulladás eredetű fertőzések. [25]

A The Royal Veterinary College megvizsgált 286 állatot, amelyek idegrendszeri tüneteket mutattak, rendelkeztek MR vizsgálatokkal, liquor vagy szövettani eredményekkel, melyek gyulladással eredetű központi idegrendszeri elváltozást indikáltak. Azon egyedek, akik kortikoszteroid terápian átestek, ki lettek zárva a kutatásból. [25]

A megvizsgált állatok közül 92-nél találtak gyulladással vagy fertőzéssel eredetű léziót a központi idegrendszerben. Ez 32%-a a megfigyelt állatoknak. Az elváltozást mutató egyedek közül 47 (51%) FIP-ben szenvedett, 33 (36%) állatnak nem specifikus encephalitis vagy meningitis volt. 8 egyed (9%) protozoa szöveti cisztával rendelkezett, amely toxoplazmózis gyanúját vetette fel, 1 (1%) macskánál pedig cryptococcosist állapítottak meg. [25]

A gyulladással betegségben szenvedő macskák MR vizsgálata során találkozhatunk hydrocephalussal, ependimális vagy neurális eredetű léziókkal, amelyek T1 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitást mutatnak, illetve kontrasztanyag beadása után fokális, diffúz vagy multifokális hiperintenzitást tapasztalhatunk T2 súlyozott szekvencián. [25]

A liquor vizsgálatok során emelkedett fehérvérsejt számot és fehérjekoncentrációt tapasztalhatunk, illetve immunoglobulin titert is mérhetünk, ez azonban nem mindig mutat emelkedést. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy például FIP esetén immunkomplexek képződnek a szervezet antitestjeinek felhasználásával, és ezeket nem tudjuk detektálni a vizsgálatok során. A fertőző kórokok mellett a kísérlet során nem specifikus encephalitist is megállapítottak, amelyek valószínűsíthetően az általunk vizsgált kórformák valamelyikébe tartoznak, azonban macskák esetében egyelőre kevés információt nyújt a szakirodalom ebben a témában. [25]

9. Összefoglalás

Az ismeretlen oktanú, nem fertőző eredetű központi idegrendszeri gyulladások (MUE/MUO) általában kistestű, fajtatiszta kutyákban jelentkeznek. A neurológiai tünetek nagyban függenek az elváltozás lokalizációjától, jellemző a perivascularis, mononukleáris sejtömörülés. A szakirodalom mai állása szerint valószínűleg egy T-sejtek által mediált, késői típusú hyperszenzitív, szerv-specifikus autoimmun reakció áll a kórképek hátterében.

A granulomás meningoencephalomyelitis (GME) jellemzően a cerebrális fehérállományban, illetve a cerebellum, a thalamus, az agytörzs és a gerincvelő állományában okoz gyulladást és granulomás jellegű elváltozást, gócos, disszeminált és oculáris formája ismert.

A nekrotizáló meningoencephalitis (NME) vagy „pug dog encephalitis” elhalásos jellegű léziói főként a prosencephalon és a cerebrális hemiszférák szürkeállományára korlátozódik, azonban előfordulhat a szubkortikális fehérállomány és az agyburkok gyulladást is. A kórkép jellemzően gyorsan progrediál és gyakran fatális kimenetelű.

A nekrotizáló leukoencephalitis (NLE) főleg az agytörzs, az agyburkok, a thalamus és a cerebrum fehérállományának gyulladásával jár, yorkshire terrierek és francia bulldogok esetében valószínűbb a megjelenése.

Definitív diagnózist csupán szövettani vizsgálattal állíthatunk fel, azonban az anamnézis, fajta, tünetek, liquor és MR vizsgálatok alapján a MUE/MUO diagnózisa felállítható. A cerebrospinalis folyadékban (CSF) jellemző a fehérvérsejtek számának, a protein és immunoglobulin szinteknek a növekedése. A gyulladást okozó léziók MR-diagnosztikai vizsgálat során többnyire multifokális jelleget mutatnak (kivéve: GME gócos formája), szabálytalan alakú és elmosódott határuak, kontrasztot változó mértékben halmoznak. T1 súlyozott szekvencia használatával általában izo-, illetve hipointenzív, T2 súlyozott és FLAIR szekvencia használatával pedig hiperintenzív jelet mutatnak. Gyakori a különböző mértékű meningeális kontraszthalmozás is.

Immunszuppresszív terápiás módszerek közül a kortikoszteroidok az elsődlegesen használt készítmények, azonban egyéb, például anti-neoplastikus gyógyszerek (citozin-arabinozid, prokarbazin), ciklosporin, illetve sugárterápia használata is segíthet a túlélési idő meghosszabbításában.

Differenciál diagnózis során felmerül a fertőző ágensek (pl. szopornyica, herpesz, toxoplasma stb.), neoplastikus elváltozások, illetve metabolikus zavarok jelenléte is.

10. Diagnostics of meningoencephalitis in small animals, focusing on the MRI diagnosis of meningoencephalitis of unknown etiology (MUE) (Summary)

Meningoencephalitis of unknown etiology (MUE/MUO) is a non-infectious inflammatory disease affecting the central nervous system in small animals. It is believed to be the result of a T-cell mediated, delayed-type hypersensitive, organ-specific autoimmune reaction. Neurological symptoms often vary depending on the affected area of the brain or the spinal cord (GME). We discussed and compared three types of MUE: GME, NME and NLE.

GME commonly affects the cerebral white matter, it causes granulomatous lesions often in the brainstem and the cerebellum, but uniquely it can affect the spinal cord as well. NME is mostly observed in pug-type breeds, it usually affects the cerebral grey matter and causes necrotic changes in the brain. NLE also targets mainly the white matter of the cerebrum beside the brainstem, cerebellum and thalamic regions, however it commonly affects yorkshire terriers.

Diagnosing the different types of the disease can be challenging, however elevated protein, white blood and IgG levels in the liquor can indicate the inflammation of the brain. The lesions on MRI images usually have irregular margin, using T1-weighted sequence they appear iso- or hypointense, on T2-weighted and FLAIR images they show hyperintensity. Meningeal contrast enhancement varies in MUE. Identification of the different types of MUE is often possible only with histopathological methods.

Treatment usually includes immunosuppressants such as corticosteroids. Infectious, neoplastic and metabolic changes in the central nervous system can look similar to MUE, so we must consider their presence too.

Irodalomjegyzék:

- [1] Vörös K., Bende B., Dudás Gy. Z., Falusi F., Gaál T., Hetey Cs., Jerzsele Á., Kungl K., Magdus M., Manczur F., Máthé Á., Pápa K., Psáder R., Sterczer Á., Tarpataki N., Vajdovich P., Vizi Zs., 2019: Állatorvosi Belgyógyászat I. kötet. A kutyák és a macskák betegségei. Budapest, MÁOK Kft. p. 641-642.
- [2] Talarico, L. R., Schatzberg S. J., 2010: „Idiopathic Granulomatous and Necrotising Inflammatory Disorders of the Canine Central Nervous System: A Review and Future Perspectives”. *Journal of Small Animal Practice* 51, sz. 3, p. 138–49.
- [3] Kerekes Z. 2018: MR esetek IV [ppt]. Budapest, ÁTE Sebészeti és Szemészeti Tanszék. Megtekintve: 2018.09.18.
- [4] Vörös K., Bende B., Dudás Gy. Z., Falusi F., Gaál T., Hetey Cs., Jerzsele Á., Kungl K., Magdus M., Manczur F., Máthé Á., Pápa K., Psáder R., Sterczer Á., Tarpataki N., Vajdovich P., Vizi Zs., 2019: Állatorvosi Belgyógyászat I.kötet. A kutyák és a macskák betegségei. Budapest, MÁOK Kft. p. 647-648.
- [5] Kipar, A., Baumgärtner, W., Vogl, C., Gaedke, K., Wellman, M., 1998: Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. *Veterinary Pathology* 35 (1), p. 43-52
- [6] Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M., Yanai, T., Nakayama, H., Yamaguchi, R., Tateyama, S., 2003: „A Comparative Pathological Study on Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Central Malignant Histiocytosis in Dogs”. *Journal of Veterinary Medical Science* 65, sz. 12, p. 1319–24.
- [7] Kang, M. H., Lim, C. Y., Park, C., Yoo, J. H., Kim, D. Y., Park, H. M., 2009: „7.0-Tesla Tesla Magnetic Resonance Imaging of Granulomatous Meningoencephalitis in a Maltese Dog: A Comparison with 0.2 and 1.5-Tesla”. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, sz. 11, p. 1545–48.

- [8] Maehara, T., Shimada, A., Morita, T., Sawashima, Y., Sawashima, K., 2009: „Distribution of the Inflammatory Lesions in the Central Nervous System of Dogs Affected with Disseminated and Ocular Form of Granulomatous Meningoencephalomyelitis”. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, sz. 4, p. 509–12.
- [9] Cordy, D. R., 1979: „Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis”. *Veterinary Pathology* 16, sz. 3, p. 325–33.
- [10] Cherubini, G. B., Platt, S. R., Anderson, T. J., Rusbridge, C., Lorenzo, V., Mantis, P., Cappello, R., 2006: „Characteristics of Magnetic Resonance Images of Granulomatous Meningoencephalomyelitis in 11 Dogs”. *Veterinary Record* 159, sz. 4, p. 110–15.
- [11] Young, B. D., Levine, J. M., Fosgate, G. T., De Lahunta, A., Flegel, T., Matiasek, K., Miller, A., Silver, G., Sharp, N., Greer, K., Schatzberg, S.J., 2009: „Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, sz. 3, p. 527–35.
- [12] Cooper, J. J., Schatzberg, S. J., Vernau, K.M., Summers, B. A., Porter, B. F., Siso, S., Young, B. D., Levine, J. M., 2014: „Necrotizing Meningoencephalitis in Atypical Dog Breeds: A Case Series and Literature Review”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, sz. 1, p. 198–203.
- [13] Kitagawa, M., Okada, M., Kanayama, K., Sato, T., Sakai, T., 2007: „A Canine Case of Necrotizing Meningoencephalitis for Long-Term Observation: Clinical and MRI Findings”. *Journal of Veterinary Medical Science* 69, sz. 11, p. 1195–98.
- [14] Stalis, I. H., Chadwick, B., Dayrell-Hart, B., Summers, B. A., Van Winkle, T. J., 1995: „Necrotizing Meningoencephalitis of Maltese Dogs”. *Veterinary Pathology* 32, sz. 3, 230–35.
- [15] Higginbotham, M. J., Kent, M., Glass, E. N., 2007: „Noninfectious Inflammatory Central Nervous System Diseases in Dogs”, *Compendium: continuing education for veterinarians* 29 (8), p. 488-501

- [16] Cordy, D. R., Holliday, T.A., 1989: „A Necrotizing Meningoencephalitis of Pug Dogs”. *Veterinary Pathology* 26, sz. 3, p. 191–94.
- [17] Shibuya, M., Matsuki, N., Fujiwara, K., Imajoh-Ohmi, S., Fukuda, H., Pham, N. T., Tamahara, S., Ono, K., 2007: „Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Cerebrospinal Fluids from Pug Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis”. *Journal of Veterinary Medical Science* 69, sz. 3, p. 241–45.
- [18] Park, E. S., Uchida, K., Nakayama, H., 2012: „Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME)”. *Veterinary Pathology* 49, sz. 4, p. 682–92.
- [19] Suzuki, M., Uchida, K., Morozumi, M., Hasegawa, T., Yanai, T., Nakayama, H., Tateyama, S., 2003: „A Comparative Pathological Study on Canine Necrotizing Meningoencephalitis and Granulomatous Meningoencephalomyelitis”. *Journal of Veterinary Medical Science* 65, sz. 11, p. 1233–39.
- [20] Barclay, K. B., Haines, D. M., 1994: „Immunohistochemical Evidence for Immunoglobulin and Complement Deposition in Spinal Cord Lesions in Degenerative Myelopathy in German Shepherd Dogs”. *Canadian Journal of Veterinary Research* 58, sz. 1, p. 20-24.
- [21] Adamo, F. P., O'Brien, R. T., 2004: „Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs”. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225, sz. 8, p. 1211-1216
- [22] Coates, J. R., Barone, G., Dewey, C. W., Vitale, C. L., Holloway-Azene, N. M., Sessions, J. K., 2007: „Procarbazine as Adjunctive Therapy for Treatment of Dogs with Presumptive Antemortem Diagnosis of Granulomatous Meningoencephalomyelitis: 21 Cases (1998–2004)”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, sz. 1, p. 100–106.

[23] Jung, D. I., Kang, B. T., Park, C., Yoo, J. H., Gu, S. H., Jeon, H. W., Kim, J. W., Heo, R. Y., Sung, H. J., Eom, K. D., Lee, J. H., Woo, E. J., Park, H. M., 2007: „A Comparison of Combination Therapy (Cyclosporine plus Prednisolone) with Sole Prednisolone Therapy in 7 Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis”. *Journal of Veterinary Medical Science* 69, sz. 12, p. 1303–6.

[24] Schrauwen, I., Barber, R. M., Schatzberg, S. J., Siniard, A. L., Corneveaux, J. J., Porter, B. F., Vernau, K. M., Keesler, R. I., Matiassek, K., Flegel, T., Miller, A. D., Southard, T., Mariani, C. L., Johnson, G. C., Huentelman, M. J., 2014: „Identification of Novel Genetic Risk Loci in Maltese Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis and Evidence of a Shared Genetic Risk across Toy Dog Breeds”. *PLoS ONE* 9, sz. 11, p. e112755.

[25] Negrin, A., Lamb, C. R., Cappello, R., Cherubini, G. B., 2007: „Results of Magnetic Resonance Imaging in 14 Cats with Meningoencephalitis”. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 9, sz. 2, p. 109–16.

Képek²

2. kép: Ismeretlen oktanú meningoencephalitis (MUE) gyanúja kutyában. (18.o.)

2. kép: Granulómás meningoencephalomyelitis gyanúja kutyában. (20.o.)

3. kép: Granulómás meningoencephalomyelitis okozta léziók a gerincvelőben. (20.o.)

4. kép: Nekrotizáló leukoencephalitis gyanúja kutyában. (22.o.)

5. kép: Krónikus nekrotizáló leukoencephalitis gyanúja kutyában. (23.o.)

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni dr. Kerekes Zoltán MR-diagnosztikai szakállatorvos, a Sebészeti és Szemészeti Tanszék vendégoktatójának kitartó szakmai közreműködését és támogatását, illetve a folyamatos kapcsolattartást, amelynek eredményeként ez a diplomamunka létrejöhetett.

² Az MR képek felhasználásához a Vetscan MR-diagnosztikai rendelő hozzájárult.

Konzulensi ellenjegyzés

Konzulensi ellenjegyzés

Alulírott DR. KEREKES ZOLTÁN..... Igazolom, hogy

KISS DOROTTYA..... (a hallgató neve)

TARSÁLLATOK MENINGOCENEPHALITISÉNEK DIAGNOSZTIKÁJA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ ISMERETLEN OKTANÚ MENINGOCENEPHALITISEK MR-DIAGNOSZTIKÁJÁRA
című diplomamunkát ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2020. 11. 14......

DR. KEREKES ZOLTÁN *J. Keres*

a témavezető neve és aláírása

SEBÉSZETI ÉS SZEMÉSZETI.....

TAUSZÉK.....

tanszék

Kérjük, nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról is:



Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénysértő módon visszaélne.

Budapest, 2020 év11.....hó ...14...nap



aláírás

szerző/a szerzői jog tulajdonosa

A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutyra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltassa, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.

A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén

- *a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;*
- *a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;*
- *az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;*
- *a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,*
- *a nyílt hozzáférés támogatása.*