

Szegedi Tudományegyetem (SZTE)
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

**A CEREBRALIS AMYLOID ANGIOPATHIÁHOZ TÁRSULÓ AGYÁLLOMÁNYI
VÉRZÉS ÉS GYULLADÁS SZISZTEMATIKUS VIZSGÁLATA - DIAGNOSZTIKUS
ÉS PROGNOZTIKUS BIOMARKEREK NYOMÁBAN**

PhD Tézisfüzet

Dr. Nagy-Fakan Bernadett

Témavezető: Dr. Szalárdy Levente PhD

Szeged,

2024

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:

Fakan B, Reisz Z, Zadori D, Vecsei L, Klivenyi P, Szalardy L. Predictors of localization, outcome, and etiology of spontaneous intracerebral hemorrhages: focus on cerebral amyloid angiopathy. *J Neural Transm (Vienna)* 2020; 127: 963-72. (IF: 3.575; Q1)

Szalardy L, **Fakan B**, Maszlag-Torok R, Ferencz E, Reisz Z, Radics BL, Csizmadia S, Szpisjak L, Annus A, Zadori D, Kovacs GG, Klivenyi P. Identifying diagnostic and prognostic factors in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a systematic analysis of published and seven new cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* – 2023 Dec 13:e12946. Online ahead of print. (IF: 5.000; Q1, D1)

A disszertáció alapját közvetlenül nem képező közlemények:

Fakan B, Szalardy L, Vecsei L. Exploiting the Therapeutic Potential of Endogenous Immunomodulatory Systems in Multiple Sclerosis-Special Focus on the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and the Kynurenines. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 19;20(2):426. (IF: 4.556; Q1)

Kumulatív impakt faktor: 13.131

Bevezetés

A stroke világszerte a halálozás és rokkantság egyik vezető oka. Az ischaemiás stroke után az agyállományi vérzés a második leggyakoribb típus (Feigin és mtsai., 2009). Az agyú állományvérzés (ICH) leggyakoribb ismert rizikófaktorai közé tartozik az előrehaladott életkor, a magasvérnyomás-betegség, a cerebrális amyloid angiopathia (CAA), az alkohol- valamint kábítószerfüggőség, és thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) gyógyszerek (Aguilar mtsai., 2011). Az etiológián alapuló csoportosítás szerint az állományvézések általában két csoportba sorolhatók: mély állományvézések, melyek leggyakrabban krónikus hipertenzív arteriopathiával hozhatók összefüggésbe, és lebenyvézések, melyek leginkább CAA-hoz köthetők, illetve ritkábban más etiológia merül fel, úgy mint érmalformációk és tumorok (Ikram és mtsai., 2012). Az agyi mikrovérzések (cerebral microbleed, CMB) eloszlása hasonló anatómiai mintát követ, azaz hipertenzív kisérbetegségben CMB-k a mélyállományban található, míg CAA-ban a CMB-k a lebenyeket érintik és a mélyállományt megkímélik.

CAA esetén a corticalis és leptomeningealis kis artériák, arteriolák és hajszálerek az amyloid- β (A β) peptid progresszív felhalmozódása miatt degenerálódnak. Az amyloid peptid lerakódása CAA-val összefüggő ischaemiás elváltozásokat (mikroinfarktuszok és leukoaraiosis) és különböző vézéstípusokat egyaránt okoz. Ez utóbbiak közé tartoznak a CMB-k, a különböző méretű lebenyvézések, a convexitas subarachnoidealis haemorrhagiák (cSAH), melyek a leptomeningealis artériák repedésének következményének tekinthetők, valamint az említett cSAH krónikus manifesztációjaként a corticalis superficialis siderosis (CSS) (Yamada és mtsai., 2015; Linn és mtsai., 2010). A CAA talaján kialakult állományvézések gyakran rekurálnak és különböző neurológiai hiánytüneteket, fejfájást, epilepsziás rohamokat okoznak (Yamada és mtsai., 2015). A betegnél fokozatosan vagy lépcsőzetesen romló kognitív deficit alakul ki, és jelentkehetnek átmeneti ischaemiás epizódyszerű események, amelyeket tranziens fokális neurológiai epizódznak (TFNE) vagy „amyloid spell”-nek is nevez a szakirodalom.

Bizonyos mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) szekvenciák alkalmasak a korábbi mikro- és makrovérzések okozta hemosziderinlerakódások által keltett műtermékek észlelésére. Ilyen szekvenciák a grádiens echo (GRE), a szuszceptibilitás súlyozott képalkotás (susceptibility-weighted imaging, SWI) vagy a T2* szekvenciák, melyek lehetővé teszik a CAA in vivo diagnózisát magas diagnosztikus pontossággal (Greenberg és mtsai., 2018). Az eredeti Boston-kritériumokat 2010-ben módosították, elismerve benne a CSS, mint CAA-val összefüggő eltérést (Linn és mtsai., 2010). Míg a mélyállományt érintő (basalis ganglion és thalamus területi, valamint agytörzsi) vérzések kizárják a lehetséges és a valószínű CAA

diagnózisát egyaránt, addig a kisagyi vérzéseket a diagnosztikus kritériumok megengedik, habár azok nem számolandók (Greenberg és mtsai., 2018). Legújabban a Boston v2.0 kritériumokat közölték, frissítve a valószínű CAA kritériumait (Charidimou és mtsai., 2022).

Biomarkerek azonosítása céljából CAA-s betegekben a liquort és a plazmát is tanulmányozták az utóbbi időben, főként az amyloid metabolizmus (pl.: $A\beta_{1-42}$ és $A\beta_{1-40}$), a neurodegeneráció (total Tau), és a neurofibrillaris köteg (neurofibrillary tangle, NFT) (foszforilált Tau (pTau)) biomarkereit középpontba helyezve (Charidimou és mtsai., 2018).

Becslések szerint a CAA szöveti pathológia a 65 és 74 közötti korosztály 2,3%-ában, a 75 és 84 közöttiek 8%-ában, és a 85 év felettiek 12,1%-ban jelen van (Biffi és mtsai., 2011).

A sporadikus CAA gyakori fenotípusán kívül a CAA-s betegek egy alcsoportjánál szubakut kognitív hanyatlás vagy viselkedésváltozás, fokális neurológiai tünetek, fejfájás és/vagy görcsrohamok jelentkeznek (Kinnecom és mtsai., 2007). Ezek a tünetek a CAA-ra jellemző típusos MRI eltérések mellett aszimmetrikus és konfluáló fehérállományi T2/FLAIR fehérállományi hiperintenzitással (white matter hyperintensity, WMH) járnak, mely utóbbi a központi idegrendszeri primer angiitisben látott vazogén ödémához hasonlít (Omisade és mtsai., 2013; Hainline és mtsai., 2017). A CAA ezen gyulladáson formájában a CAA által érintett ereket gyulladáson sejtek infiltrálják (Dumitrascu és mtsai., 2018). A szindrómát először Eng nevezte CAA-hoz társuló gyulladásnak (CAA-related inflammation, CAA-RI) (Eng és mtsai., 2004). A kliniko-radiológiai kritériumokat 2011-ben Chung és munkatársai határozták meg (Chung és mtsai., 2011), melyet később a Boston-csoport frissített és validált (Auriel kritériumok) (Auriel és mtsai., 2016). Ezen betegek többsége jól reagál az immunszuppresszióra (Regenhardt és mtsai., 2020).

Habár kuratív kezelés nem áll rendelkezésre CAA-ban, mégis a diagnózis felállításának klinikai relevanciája nagy. A jelenlegi szakmai irányelvek alapján az antikoagulánsok alkalmazása ellenjavalt CAA-ban (Kernan és mtsai., 2014; Heidebuchel és mtsai., 2015), míg a TAG alkalmazása mérlegelendő (Biffi és mtsai., 2010; Gregoire és mtsai., 2010). Továbbá, a 10 feletti mikrovérzésszám akut stroke-ban a szisztémás thrombolysis ellenjavallatát képezi (Powers és mtsai., 2018). CAA-RI-t illetően a tünetek potenciálisan reverzibilis volta miatt fontos az erre utaló jeleket ismerni és figyelni az utánkövetés során.

Célkitűzés

Tekintve, hogy a szakirodalmi adatok alapján várható és a klinikai munkánk során valójában meghozott CAA diagnózis száma között nagy eltérést véltünk felfedezni, célül tűztük ki magunknak, hogy a mi Stroke Centrumunkban megállapítsuk a spontán ICH-k különböző típusainak gyakoriságát, különös tekintettel a CAA prevalenciájára. Az írott és képi dokumentáció retrospektív újraértékelését végeztük el. Az elemzés során külön hangsúlyt fektettünk arra, hogy az ICH elhelyezkedése, a valószínű/definitív CAA diagnózis, valamint a halálos kimenetel feltételezhető rizikótényezőinek prediktív értékeit megállapítsuk.

A második munkánk során a már a szakirodalomban közölt valószínű/definitív CAA-RI esetek azonosítása és feldolgozása volt a célünk (beleértve és bemutatva 7 új esetet), illetve, hogy a neuropathológiai, radiológiai, klinikai és laboratóriumi mutatók alapján egy olyan szisztematikus elemzést végezzünk, mely korábban nem felismert összefüggésekre hívja fel a figyelmet és diagnosztikus/prognosztikus biomarkereket is azonosít.

Módszerek

A CAA-hoz társuló állományvérzésekkel foglalkozó tanulmányban a központunk elektronikus adatbázisának szűrésével azonosítottuk azokat a betegeket, akik akut fekvőbeteg-ellátás során 2014.07.01. és 2018.07.01. között az intracranialis vérzések bármely BNO-kódját kapta. A képalkotók és a rendelkezésre álló adatok elemzésével a spontán ICH-kat megkülönböztettük a traumás eredetű intracranialis vérzésektől, a basalis SAH-től, a primer kamravérzésektől, az ischaemiás stroke vérzéses transzformációtól, valamint a helytelen kódolásból származó esetektől. A spontán ICH-kat a vérzés lokalizációja alapján tovább csoportosítottuk: mélyállományi (basalis ganglion/thalamus területi, agytörzsi) és lebenyi/kisagyi (i.e. CAA-kompatibilis) vérzésekre. A lebenyi/kisagyi vérzések mögötti különböző etiológiák prevalenciáját abban az alcsoportban vizsgáltuk tovább, akik „teljes” kivizsgálásban részesültek, azaz CT- vagy MRI-angiographiás vizsgálatuk, illetve MRI-SWI szekvenciájuk volt (amennyiben az előbbieken említettek nem találtak strukturális eltérést) és/vagy post mortem neuropathológiai vizsgálat történt. A retrospektív definitív, valószínű és lehetséges CAA diagnózisokat a Módosított Boston-kritérium mentén állapítottuk meg (Linn és mtsai., 2010; Charidimou és mtsai., 2022). Egy ICH-t akkor tartottunk CAA-hoz társulónak, ha megfelelt a valószínű és/vagy definitív CAA kritériumainak.

A CAA-RI tanulmányban szisztematikusan gyűjtöttük össze és elemeztük a publikált eseteket a PubMed felületen. A kereséshez a következő kifejezéseket használtuk: „ABRA”,

„amyloid beta-related angiitis”, „CAA-RI”, „cerebral amyloid angiopathy-related inflammation”, vagy „inflammatory cerebral amyloid angiopathy”. A nem angol nyelvű közleményeket akkor használtuk fel, ha online fordító segítségével egyértelműek voltak a leírások. A szakirodalomban talált esetek mellett 7 új saját esetet is tartalmaz az elemzésünk, köztük 2 definitív CAA-RI esetet. Az esetismertetések a CARE irányelvek alapján történtek (Kimura és mtsai., 2013). A definitív CAA-RI diagnózist abban az esetben fogadtuk el, ha vagy perivascularis vagy transmuralis/intramuralis gyulladáshoz infiltrátum jelen volt a CAA által érintett erekkel összefüggésben (Chung és mtsai., 2011), azzal a módosítással, hogy a klinikoradiológiai kritériumoknak nem kellett megfelelni a definitív diagnózishoz (így adva lehetőséget a szenzitivitás méréséhez). A valószínű CAA-RI eseteket az Auriel kritériumok mentén azonosítottuk (Auriel és mtsai., 2016), néhány szóhasználatbeli módosítással.

A statisztikai elemzéseket az SPSS 20.0 és 22.0 szoftverrel készítettük el. A szignifikanciaszint a $p < 0.05$ volt.

Eredmények

A. A CAA-hoz társuló állományvérzésekkel kapcsolatos tanulmány eredményei

1. A diagnózisok és a CAA-hoz társuló ICH-k prevalenciájának becslése

Összesen 324 beteget találtunk, akik bármilyen intracranialis vérzéssel kapcsolatos BNO-kódot kaptak, melyből végül 213 eset bizonyult spontán ICH-nak. A spontán ICH-k közül 121 volt mélyállományi és 92 lebenyi/kisagyi (85 lebenyi, 7 kisagyi). A lebenyi/kisagyi vérzésekből 47 esetben történt teljes kivizsgálás, akik közül 2 eset a definitív, 14 eset pedig a valószínű CAA diagnosztikus kritériumainak felelt meg (egy közülük post mortem szintén definitívvé vált). A teljesen kivizsgált lebenyi/kisagyi vérzések tehát 34%-át, míg az összes spontán ICH 14,7%-át találtuk CAA-hoz társulónak. Mikrovérzések a valószínű CAA 92,9%-ában voltak jelen, akik közül 42,9%-nak >10 CMB-je volt. CSS-t 78,6%-ban találtunk. Továbbá, 10 beteg felelt meg a lehetséges CAA kritériumainak. Az azonosított 14 valószínű CAA esetből eredetileg csak 4-nél merült fel a CAA, mint lehetséges diagnózis (28,6%).

2. Az ICH alcsoportok elkülönítésére képes lehetséges faktorok elemzése

A 213 spontán állományvérzett beteg medián életkora 69,1 év volt. A lebenyi/kisagyi vérzettek szignifikánsan idősebbek voltak a mélyállományi vérzettekhez képest (74,5 vs. 64,7 év; $p < 0.001$). A nemek megoszlása szignifikánsan különbözött a mély- és a lebenyi/kisagyi ICH csoportban ($p = 0.029$), egy jelentős férfi túlsúllyal a mélyállományi vérzettekénél, míg a

lebenyi/kisagyi vérzéseknél közel azonos arányt találtunk. A csoportok között szignifikáns különbségeket mutató rizikófaktorok (életkor, nem, TAG kezelés, kombinált antithrombotikus kezelés, hipertenzív excesszus az első észleléskor) többváltozós bináris logisztikus regressziós modellben végzett további analízise a lebenyi/kisagyi vérzések statisztikailag független prediktoraként azonosította az előrehaladott életkort ($p=0.014$; esélyhányados (odds ratio, OR)=1.03) és TAG kezelést ($p=0.043$; OR=1.96), a hipertenzív excesszust pedig a mély ICH-k erős független prediktoraként ($p=0.002$; OR=0.39).

3. *Esethalálozás állományvérzett betegekben*

Az 1 hónapos esethalálozás 33,8% volt, és nem volt szignifikáns különbség a mély- és lebenyi/kisagyi vérzések között. Az ICH-k 1 hónapos esethalálozásának szignifikáns meghatározói az életkor, az aktuális antikoaguláns használat és az $INR > 1,4$ voltak az egyváltozós vizsgálatokban. Többváltozós vizsgálatokban csak az előrehaladott kor ($p=0,003$; OR=1,04) és az $INR > 1,4$ ($p=0,035$; OR=2,51) bizonyult a halálozás független prediktorának.

4. *A CAA potenciális prediktorainak elemzése*

A valószínű/definitív CAA alcsoportban találtuk a legmagasabb átlagéletkort az ICH kialakulásakor ($75,9 \pm 2,3$ év). Ez összefüggésben állt a szignifikáns női túlsúllyal a valószínű/definitív CAA csoportban, szemben a férfi dominanciával (64,5%) a mély ICH-kban ($p=0,035$). A valószínű/definitív CAA-sok csaknem 31,3%-ának volt klinikailag észlelt intracranialis vérzése korábban, és ugyanekkora arányban fordult elő megelőző TIA/TFNE, ami szignifikánsan magasabb, mint a nem-valószínű CAA csoportban. Az egyváltozós összehasonlításokban szignifikáns tényezők többváltozós elemzése során az idősebb kor ($p=0,012$; OR=1,08), a korábbi intracranialis vérzés ($p=0,005$; OR=8,53), és a TAG-kezelés ($p=0,042$; OR=3,45) a valószínű/definitív CAA független szignifikáns prediktorainak bizonyultak.

B. A CAA-hoz társuló állományvérzésekkel kapcsolatos tanulmány eredményei

1. *A központunkban diagnosztizált CAA-RI esetek*

A második vizsgálat végéig a központunkban diagnosztizált hét valószínű CAA-RI eset (2 esetben definitív histopathológiai megerősítéssel) is az elemzés része. Ezen esetek lefolyása a tünetszegénytől a szteroidra jól reagálókon át a nem-reszponzív halálos kimenetelű esetekig változott.

2. *A definitív CAA-RI nevezéktana a szakirodalomban*

A CAA-RI nevezéktana nagyon változatosnak bizonyult. A Chung (Chung és mtsai., 2011) és az Auriel (Auriel és mtsai., 2016) kritériumok a CAA-RI kifejezést összefoglalóan használták a pusztán perivascularis és a transmuralis gyulladásos esetekre is, hasonlóan a legnagyobb esetsorozathoz (Kinnecom és mtsai., 2007). Bizonyos szerzők két CAA-RI típust különböztetnek meg: vasculitikus (transmuralis) szemben a perivasculitikus, nem-vasculitikus, vagy nem-destruktív típussal (Kimura és mtsai., 2013; Rastogi és mtsai., 2015; Rempe és mtsai., 2020; Hagiwara és mtsai., 2014). Mások különböző elnevezéseket használnak: pl.: „gyulladásos CAA”-t vagy ehhez hasonló elnevezéseket az ABRA (transmuralis) és a CAA-RI (perivascularis) mint két megkülönböztetett altípus összefoglaló neveként (Salvarani és mtsai., 2013; Castro Caldas és mtsai., 2015; Chen és mtsai., 2022; Maddox és mtsai., 2022), továbbá előfordul olyan is, hogy a CAA-RI megnevezést alkalmazzák az ABRA (mint transmuralis) és a gyulladásos CAA (mint perivascularis) alcsoportok összefoglaló neveként (Dumitrascu és mtsai., 2018; Poli és mtsai., 2020; Martin-Jimenez és mtsai., 2021; Chu és mtsai., 2016; Du és mtsai., 2019).

3. *A szakirodalmi adatok epidemiológiai elemzése definitív CAA-RI esetén*

A deskriptív elemzéshez 205 definitív CAA-RI esetet azonosítottunk, beleértve az általunk diagnosztizált 2 beteget is. 200 esetben a histopathológiai mintavételi eljárást is tartalmazta az esetismertetés. Az átlagos életkor a diagnózis felállításakor $67,2 \pm 0,6$ év volt, nemek közti különbség nélkül (51,7% férfi).

4. *A szakirodalmi adatok neuropathológiai elemzése definitív CAA-RI esetén*

Az elegendő adattal bíró CAA esetek 71,7% -ában (132/184) transmuralis gyulladást (ABRA), a fennmaradó 28,3%-ban perivascularis CAA-RI-t találtunk. Az általunk bemutatott perivascularis CAA-RI egy a 7 autopsziával igazolt eset közül (Dewitte és mtsai., 2019; Anders és mtsai., 1997; Annweiler és mtsai., 2008). A mikrovérzések kolokalizációja a konfluáló fehérállományi léziókkal gyakoribb volt ABRA esetén (87,0%), mint perivascularis CAA-RI-ben (52,6%; $p=0,020$), mely az angiodestruktív gyulladás a vérzések kialakulásában betöltött kóroki szerepére utal. A 138 esetben, ahol szerepelt leírás vagy értékelhető képi bemutatás a sejtes elemekről, lymphocyták csaknem mindig jelen voltak (97,1%), macrophagok/histiocyták (72,5%) és multinuclearis óriássejtek (MNGCs) (69,6%) szintén gyakoriak voltak, míg eosinophil granulocyták ritkán szerepeltek (8,0%). A kísérő Alzheimer-kórt illetően A β

plakkok 81,3% míg NFT-k 48,3%-ban fordultak elő, és gyakran csak kis mennyiségben, különösen az NFT esetén. A WMH-k háttérben álló elváltozásokként szöveti felritkulást, myelin pallort, szivacsos vakuolizációt és astrogliosist közölnek (Scolding és mtsai., 2005; Munoz és mtsai., 1995).

5. *A definitív CAA-RI klinikai és radiológiai megjelenése*

A fő klinikai jelekről elmondható, hogy a fejfájás, fokális neurológiai tünetek, görcsroham és tudatzavar 39,3%-ban, 58,1%-ban, 42,9%-ban és 77,6%-ban fordult elő. A 170 elegendő adattal rendelkező definitív esetből 98,2% felelt meg a jelenlegi diagnosztikai kritériumrendszer klinikai követelményeinek.

A fő radiológiai jellemzők tekintetében 76,6%-ban volt aszimmetrikus konfluáló WMH és 82,3%-ban volt jelen lebenyi CMB. Az elegendő adattal bíró esetek 67,3%-a felelt meg a jelenlegi kritériumrendszer radiológiai követelményei alapján valószínű CAA-RI-nek. Összességében a döntéshozáshoz elégséges klinikai és radiológiai adattal bíró esetekre vonatkoztatva a valószínű CAA-RI jelenlegi kritériumai 65,7%-os szenzitivitással tudták diagnosztizálni a definitív CAA-RI-t.

A jelenlegi kritériumrendszernek részét nem képező egyéb radiológiai jellemzőkre térve megemlítendő, hogy azon esetek 61,7%-ában, ahol kontrasztos MRI készült, halmozás volt megfigyelhető (48,4% leptomeningealis, 5,5% parenchymalis, 5,5% mindkettő). Kiemelendő, hogy a leptomeningealis halmozás (leptomeningeal enhancement, LE) 20 esetben volt jelen úgy, hogy a gyulladás radiológiailag izoláltan leptomeningealis érintettségben nyilvánult meg. Egy olyan al csoportanalízisben, ahol mindenkinél rendelkezésre álltak a WMH-t, a vérzéseket és a halmozás érintő adatok is, a LE hozzáadásával a kritériumokhoz az aszimmetrikus konfluáló WMH alternatívájaként (a megfelelő vérzéses jellemzők teljesülése mellett) a szenzitivitás 71,4%-ról 82,5%-ra nőtt.

Arra a korábbi megfigyelésre alapozva, hogy a sulcalis non-nulling (SNN; más neveken: sulcalis non-attenuáció, hipoattenuáció, vagy hiperintenzitás) a FLAIR-en az LE-vel térben egybeeshet (Salvarani és mtsai., 2016), és hogy az SNN az amyloidhoz társuló képalkotó eltérések – ödéma (amyloid-related imaging abnormalities – edema, ARIA-E) megalapozott része (Sperling és mtsai., 2011), 70, megfelelő minőségű FLAIR képanyaggal rendelkező definitív CAA-RI esetet elemeztünk és további 2 olyat, ahol az SNN-t felismerhetően leírták. Azt találtuk, hogy az SNN azon túl, hogy 100%-ban jelen volt izolált LE esetén, 80,8%-ban volt jelen azokban a definitív CAA-RI esetekben, ahol LE jelen volt, a WMH mintázatától/jelenlététől függetlenül. Sőt, SNN kimutatható volt azon definitív CAA-RI esetek

50,0%-ában is, ahol LE nem volt jelen (az LE és SNN közötti összefüggést szignifikánssá téve $p=0,022$). Összességében az elegendő adattal rendelkező definitív CAA-RI eseteken belül az SNN prevalenciája 59,7% volt. Bizonyos esetekben az izolált SNN konfluáló WMH-vá fejlődése a betegsége előrehaladtával/rekurrálásával megfigyelhető volt, mely arra utalhat, hogy az SNN a CAA-RI korai manifesztációja lehet. Az alcsoportelemzések azt mutatták, hogy SNN hozzáadásával a kritériumokhoz az aszimmetrikus konfluáló WMH alternatívájaként (a megfelelő vérzéses jellemzők teljesülése mellett) a szenzitivitás 72,2%-ról 81,5%-ra nőtt. Továbbá az *LE és/vagy SNN* kritériumokhoz való adásával az aszimmetrikus konfluáló WMH alternatívájaként a szenzitivitás 70,0%-ról 82,5%-ra nőtt.

6. Laboratóriumi biomarkerek definitív CAA-RI-ben

A liquor pleocytosis és az emelkedett összfehérje prevalenciája 44,2% és 79,8%, volt, 82,8%-ban legalább az egyik érték patológiás volt. Klinikai szempontból érdekes, hogy a pleocytosis ($p=0,029$) és a pleocytosis vagy emelkedett összfehérje ($p=0,014$) mutatók szignifikáns összefüggést mutattak fejfájás jelenlétével, mely a fejfájás hátterében a focalis meningitis szerepére hívja fel a figyelmet. A liquor pleocytosis és az emelkedett összfehérje mértéke 45,5% és 85,7%-ban követte a klinikai lefolyást (javulás/romlás), felvetve a klinikai változás biomarkereként az emelkedett összfehérje koncentráció szerepét.

Az AD fő biomarkereit (Szalardy et al., 2016) érintő tanulmányok azt találták, hogy az $A\beta_{1-42}$ szintje az esetek 80,0%-ban csökken, a total Tau az esetek 33,3%-ában nő és a pTau az esetek 28,6%-ban növekszik. Kóroki szempontból releváns, hogy az anti- $A\beta$ autoantitestek szintje a liquorban a definitív CAA-RI esetekben az akut fázisban magasabb, mint a spontán (Piazza és mtsai., 2013) vagy kortikoszteroid-indukálta remisszióban (Kimura és mtsai., 2013; Piazza és mtsai., 2013; Boncoraglio és mtsai., 2015) vagy mint a nem-CAA-RI esetekben (Piazza és mtsai., 2013; Boncoraglio és mtsai., 2015).

Az *APOE* ϵ genotípus, az AD ismert és a CAA, valamint a CAA-hoz társuló állományvérzések egyik lehetséges rizikófaktora (Greenberg és mtsai., 1998), 28 definitív CAA-RI betegnél volt ismert. Legalább 1 *APOE* $\epsilon 4$ allélt az esetek 60,7%-a hordozott, ami a kontroll populációhoz képest kiemelkedően magas, de a CAA-s és AD-s csoporthoz viszonyítva hasonló arány mutatkozik (Eng és mtsai., 2004; Mayeux és mtsai., 1993; Vemuri és mtsai., 2010; Ringman és mtsai., 2014; Premkumar és mtsai., 1996). Az *APOE* $\epsilon 2$ hordozási rátája szintén magas volt (32,1%), magasabb, mint a legtöbb CAA-val foglalkozó tanulmányban (Makela és mtsai., 2016; Ringman és mtsai., 2014; Premkumar és mtsai., 1996; Rannikmae és mtsai., 2014; Charidimou és mtsai., 2016).

7. *A kezelés, az arra adott válasz, az adagolás és a betegségfolyás elemzése definitív CAA-RI-ben*

A kezelés elemzésére összesen 152 definitív CAA-RI olyan esetet tudunk bevonní, akiknél az immunszuppresszió típusáról egyértelmű adat állt rendelkezésre. A betegek 91,4%-a kapott valamilyen terápiát, 3,9% esetében csak sebészi rezekció/lobectomia történt, míg 87,5% részesült immunszuppresszióban. Ezen utóbbi csoportban 99,2% kapott kortikoszteroidot, ebből 56,2% monoterápiában és 43,1% kombinációban vagy mással helyettesítve. Mindössze 1 beteg kapott monoterápiában cyclophosphamidot.

Azok a definitív CAA-RI-s betegek, akik nem kaptak immunszuppresszánst, idősebbek voltak a kezeltéknél ($72,3 \pm 2,8$ év vs. $66,2 \pm 0,8$ év; $p=0.031$), mely az életkor és társbetegségek alapján meghozott döntésre utalhat. Az immunszupprimáltak közül 78,8%-nál jelentkező számottevő klinikai javulás, radiológiai regresszió pedig 89,7%-ban volt megfigyelhető. Ugyan szignifikánsan alacsonyabb volt a spontán klinikai remisszió, mint a kezelés hatása ($p=0.0007$), így is magasnak tekinthető annak aránya (30,8%). A spontán radiológiai remisszió még ennél is jelentősebb volt (57,1%; $p=0,042$). Elemzésünk alapján az LE a klinikai javulás prediktora (jele volt a javulást mutatók 66,2%-ánál vs. a javulást nem mutatók 16,7%-ánál; $p=0,003$).

A pozitív kimenetel aránya 6 hónappal az immunszuppresszió indítása után 61,0% volt, amely szignifikánsan magasabb érték a spontán javulókhöz képest szintén 6 hónappal értékelve (25,0%; $p=0,028$). Az LE jelenléte pozitív kimenettel állt összefüggésben 6 hónappal ($p=0,005$) és 1 évnél ($p=0,003$) egyaránt. Az első észleléskor talált liquor pleocytosis szignifikáns összefüggést mutatott a kedvezőtlen kimenettel 6 hónappal ($p=0,015$), és egy nem szignifikáns trendet 1 évnél. A bármilyen okból bekövetkező halálozást (i.e. összhalálozást) illetőleg az immunszupprimált definitív betegek 16,7%-a és 25,4%-a halt meg 6 hónapon és 1 éven belül, ami tendenciózan, de nem szignifikánsan kevesebb, mint a nem immunszupprimáltak esetében. Az előrehaladott életkor magasabb összhalálozással társult 6 hónappal ($p=0,043$) és 1 évnél vizsgálva ($p=0,024$). A jövőbeli ICH-k prediktorait illetően, míg az immunszuppresszió önmagában csak tendenciózan befolyásolta az ICH előfordulását 1 éven belül, addig a klinikai javulás (spontán és/vagy kezelés általi) szignifikánsan csökkentette az 1 éven belül bekövetkező ICH incidenciáját a teljes kohorszon belül ($p=0,026$), s tendenciózan a kezeltéken belül.

A kezelési rezsím elemzése a definitív esetekben azt mutatta, hogy azok között a betegek között, akik csak kortikoszteroidot kaptak az értékelésig, az alacsony dózisú kezelés non-inferior volt a magas dózissal szemben a klinikai javulást (81,8% vs. 82,7%), a pozitív

kimenetelt (66,7% vs. 64,3% 6 hónapnál; 58,3% vs. 33,3% 1 évnél), az összhalálozást (26,7% vs. 16,7% 6 hónapnál; 33,3% vs. 37,5% 1 évnél), és a relapszust (43,8% vs. 18,2% 6 hónapnál; 53,8% vs. 42,9%; szignifikancia nélkül) illetően.

8. *Kibővítés valószínű CAA-RI esetekkel*

A korábbi horizontális összefüggések a független változók között szignifikánsak maradtak, pl.: az SNN és az LE között ($p=0,024$), és a liquor pleocytosis vagy bármilyen liquor eltérés és a fejfájás között ($p=0,017$; $p=0,002$). Továbbá szignifikánssá vált az összefüggés az emelkedett liquor összfehérje és a fejfájás között ($p=0,009$), valamint a liquor pleocytosis és az LE között ($p=0,042$). A valószínű/definitív CAA-RI kohorszban 88,8% részesült immunszuppresszív kezelésben. Az életkor ebben a kibővített kohorszban nem volt a kezelés szignifikáns prediktora, ugyanakkor a tudatzavar jelenléte döntő szerepűnek bizonyult az immunszuppresszió elindításában ($p=0,010$). A klinikai javulás gyakoribb volt a kezeltéknél (85,4%, $p=0,005$); habár a spontán javulás is meglepően gyakori volt (62,5%). A kezelés maga azonban csak tendenciózus jelleggel befolyásolta a hosszútávú kimenetelt, és nem volt hatással a halálózásra. Nem figyelmen kívül hagyva, hogy a kibővítésben szereplő valószínű CAA-RI esetek között definíció jelleggel nem szerepelt szigorúan leptomeningealis folyamat, az LE csak marginálisan szignifikáns prediktora maradt a klinikai javulásnak ($p=0,046$) és nem bizonyult szignifikánsnak egyéb kimeneteli végpontok szempontjából. A kezdeti liquor pleocytosis szignifikáns prediktora maradt a klinikai javulás elmaradásának (a teljes kohorszban: $p=0,004$; a kezeltékben: $p=0,011$) és 6 hónapnál mért kedvezőtlen kimenetelnek (a teljes kohorszban: $p=0,0004$, a kezeltékben: $p=0,001$). A bármilyen liquor eltérés mint mutató szignifikáns összefüggéseket mutatott 6 hónapnál ($p=0,034$ a kedvezőtlen kimenetelre; $p=0,032$ a halálózásra). Az adott időszakon belül kialakult lebenyi állományvérzések szignifikáns összefüggést mutattak a kedvezőtlen kimenetellel 6 hónapnál (a teljes kohorszban: $p=0,0007$, a kezelték közt: $p=0,0008$) és 1 évnél (a teljes kohorszban: $p=0,006$, a kezeltékben: $p=0,009$), valamint szoros összefüggést a 6 hónapos (a teljes kohorszban: $p<0,0001$, a kezeltékben: $p<0,0001$) és az 1 éves mortalitással (a teljes kohorszban: $p=0,0002$, a kezeltékben: $p=0,0005$). Hasonlóan, az adott időszakban bekövetkezett relapszus szoros összefüggést mutatott a kedvezőtlen kimenetellel 6 hónapnál (a teljes kohorszban: $p=0,0003$, a kezeltékben: $p=0,0005$) és 1 évnél (a teljes kohorszban: $p=0,0008$, a kezeltékben: $p=0,001$), de a mortalitással nem. A kibővített vizsgálatban az immunszuppresszióra javulók közt relapszus 6 hónapon belül 21,6%-ban, 1 éven belül 37,5%-ban fordult elő.

Patofiziológiai szempontból releváns, hogy a kibővített elemzés támogatni látszik az összefüggést a gyulladás és a lebenyi vérzés közt. A klinikai javulás továbbra is szignifikáns összefüggést mutatott a lebenyi vérzés kialakulásának kisebb valószínűségével 1 éven belül, a teljes kohorszban ($p=0,040$). A kezelést követő 6 hónapon belül kialakult (definíciószerűen nem ICH-hoz társuló) relapszus összefüggést mutatott a lebenyi vérzés 6 hónapon belüli előfordulásával ($p=0,023$).

Habár a prediktorelemzés során a többváltozós regressziók alkalmazása korlátozott volt a felépítendő modellek szabálysértő tulajdonságai miatt, az összes azonosított összefüggés szignifikáns maradt az egyváltozós analízisekben szignifikánsnak bizonyult egyéb változókra kontrollált valid modellekben, kivéve hogy a bármilyen liquor eltérés (mint mutató) nem maradt független prediktora a 6 hónapos kedvezőtlen kimenetelnek a kibővített kohorszban, ha az analízisben szerepelt a jövőbeni lebenyi ICH mint kovariáns.

Diszkusszió

A CAA egy jelentősen aluldiagnosztizált kórkép az idősek körében, mely súlyos szövödményekkel jár, pl.: állományvérzések, TFNE, progresszív neurokognitív hanyatlás, és a betegek egy alcsoportjában szubakut encephalopathia, változatos tüneti megnyilvánulásokkal (CAA-RI).

Az első tanulmányunkban azt találtuk, hogy a hipertenzív excesszus és a fiatalabb életkor a mély ICH-k, míg a TAG alkalmazás a lebenyi/kisagyi ICH-k független prediktora, az életkor és $INR > 1,4$ az 1 hónapos esethalálozás független prediktora, míg az életkor, a korábbi intracranialis vérzés és a TAG kezelés a valószínű/definitív CAA diagnózisának független prediktora. Emellett, a CAA-hoz társuló vérzések becsült prevalenciáját a korábban publikáltakhoz képest hasonlóan találtuk. A tanulmányunkban a spontán ICH-k 51,6%-a a basalis ganglionok/thalamus területén, 3,3% a kisagyban, 5,2% az agytörzsben és 39,9% valamelyik lebenyben alakult ki. A rizikófaktorok elemzése megerősítette, hogy állományvérzés az idősek betegsége. A hipertenzió volt a leggyakoribb társuló faktor (~90%) az ICH lokalizációjától függetlenül. Az antithrombotikus gyógyszerek alkalmazása gyakori volt (41,1%), és a TAG szedés a lebenyi/kisagyi vérzés független prediktorának bizonyult. A CAA-hoz társuló ICH-k lehetséges klinikai prediktorainak elemzése alapján az idős kor (~8%-os kockázatemelkedés évente) és a korábbi intracranialis vérzés (~8,5-szörös rizikó) a valószínű/definitív CAA diagnózis szignifikáns független prediktorai, ami konzisztens azzal az ismeretünkkel, hogy a CAA az idősek betegsége (Yamada és mtsai., 2015) és hogy a CAA-hoz társuló ICH gyakran rekurál (Biffi és mtsai., 2011). Ezek a valószínű/definitív CAA

csoportban kimutatható női túlsúllyal együtt megerősítik egy amerikai tanulmány legfontosabb eredményeit, melyben a valószínű/definitív CAA-hoz társuló ICH csoportot a hipertenzióhoz társuló ICH csoporttal vetették össze (SMASH-U) (Roh és mtsai., 2018).

A TAG kezelést és az antikoaguláns használatot a CAA-s betegekben az állományvérzés rizikó faktorának tekintik, mely állítással a mi tanulmányunk eredményei egybevágnak, ugyanis a valószínű/definitív CAA csoportban az állományvérzett betegek 68,8%-a legalább egyféle antithrombotikus gyógyszert szedett. A többváltozós elemzés azt találta, hogy a TAG terápia (de érdekes módon az antikoaguláns használat nem) a valószínű/diagnózis CAA diagnózis független prediktora. A valószínű/definitív CAA diagnózis 3,3-szor magasabb prevalenciája a TAG gyógyszert szedők körében az azt nem szedőkhöz képest emlékeztet egy korábbi tanulmány azon megállapítására, hogy a TAG-ot szedő állományvérzett betegekben a lebenyi mikrovérzések prevalenciája 2-szeres (Gregoire és mtsai., 2010).

A második vizsgálatunkban a CAA egy potenciálisan reverzibilis manifesztációjáról, a CAA-RI-ről végeztünk egy korábban nem látott részletességű szisztematikus retrospektív elemzést a szakirodalomban publikált esetismertetések és a saját esetsorozatunk feldolgozásával. Ez a vizsgálat megerősítette, hogy a CAA-RI tünetei fiatalabb korban jelentkeznek, mint a CAA-hoz társuló ICH. Az ARIA-E és amyloidhoz társuló képkalkotó eltérések - haemorrhagia (ARIA-H) térbeni lokalizációja volt a szövettani altípust elkülönítő egyetlen tényező, mely az ABRA esetében volt gyakoribb. Az *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ homozigótáság kiemelkedően magas prevalenciát mutatott, ami felhívja fel a figyelmet a genotipizálás létjogosultságára, és arra, hogy a lehetséges/valószínű CAA betegek körében ezen genotípus hordozóinak szoros követése lehet szükséges CAA-RI irányába. A valószínű CAA-RI jelenlegi diagnosztikus kritériumai mérsékelt szenzitivitást mutattak, kizárva számos olyan publikált esetet, akik izolált leptomeningealis folyamattal jelentkeztek. Az *LE* és/vagy *SNN* a *FLAIR-en* hozzáadása a kritériumokhoz növelte a szenzitivitást a tanulmányunkban. Szem előtt tartva a vizsgálatunk korlátait, a kiterjesztett diagnosztikus kritériumainkat egy olyan kutatási keretrendszerként javasoljuk alkalmazásra, mely prospektív klinikopathológiai validálást igényel. A folyadékbiomarkerek közül a liquor megkerülhetetlennek tűnik a CAA-RI diagnózisában. Ugyan a liquor pleocytosis és az emelkedett összfehérje nem specifikusak CAA-RI-re, az adatok mégis azt mutatják, hogy az emelkedett összfehérje értékes biomarkere lehet a biológiai változásnak, beleértve a terápiára adott választ és a relapszust. Ezzel a gondolattal összhangban, egy csoport az ismételt emelkedést mutató liquor összfehérjét az áttörő betegség markereként alkalmazták, és ez alapján döntöttek cyclophosphamide terápiához adásáról (Kimura és mtsai., 2013). Továbbá az elemzésünk összefüggést talált a liquor

pleocytosis és a kedvezőtlen lefolyás közt, ami konzisztens egy nemrégiben közölt prospektív tanulmány eredményeivel (Plotzker és mtsai., 2021). Ezek a megállapítások a liquor vizsgálatának fontosságát erősítik mint egy olyan olcsó és elérhető eszköz, mely segítséget nyújt a differenciáldiagnózisban és esetlegesen egy potensebb/eszkalált kezeléshez való beteg kiválasztásban.

Az esemény jellegű változók között a lebenyi vérzés kialakulása CAA-RI jelentkezése után a mortalitás/morbiditás szignifikáns meghatározója volt a követés során. Ugyan a spontán remisszió meglepő gyakorisággal fordult elő, a vizsgálatunk megerősítette, hogy CAA-RI-ben az immunszuppresszív kezelés előnye jelentős (még nagyobb javulási aránnyal, mint a korábban publikált ~70% (Chung és mtsai., 2011)), legalábbis rövidtávon. A hosszútávú kimenetelről szóló adatok, különösen a mortalitást illetően, azonban nem ennyire egyértelműek. A CAA-RI optimális kezelésére vonatkozó konszenzus irányelv még nincs. A CAA egyik zászlóshajójának tekinthető intézmény online elérhető protokollja napi 0,5-1,0 g kortikoszteroid adását javasolja 5 napon át elsővonalban, gyors leépítéssel, megőrizve a többi immunszuppresszánst a refrakter esetekre (Viswanathan és mtsai., 2022). A dózisokat önkényesen két csoportba soroló vizsgálatunk nem talált különbséget a magas és alacsony dózisú szteroidok mellett bekövetkezett kimenetelek között, ami alapján prospektív többcentrumos randomizált vizsgálatok szükségesek az optimális kezelési mód kialakítására.

Vizsgálatainknak vannak korlátai: a) a retrospektív és (a második tanulmány esetében) a szakirodalom elemzésén alapuló jelleg, mely hajlamossít megfigyelői és publikációs részrehajlásokból fakadó hibákra, b) a valódi pozitív CAA-RI esetek célzott azonosítása miatt a specificitási adatok hiánya, c) a változó elemszámok, d) a hosszabb követési időkhöz társuló kisebb elemszámok, és e) a terápia dózizálásáról publikált precíz adatokat tartalmazó esetismertetések meglepően alacsony száma a második tanulmányban. Az erősségek közé tartozik mindkét munkánkban a nagy elemszám. Továbbá egy példátlan elemszámú adatgyűjtést végeztünk a publikált CAA-RI esetekből, mely alapján számos potenciális prediktor közötti összefüggést tudunk értékelni, melyeket korábban szisztematikusan nem vizsgáltak.

Összegzés

A vizsgálataink arra utalnak, hogy fokozott figyelmet kell szentelni a CAA-nak és a CAA-RI-nek. Összegzésként elmondható, hogy a CAA-hoz társuló ICH-k a populációnkban legalább olyan gyakoriak (14,7%), mint ahogy azt a nemzetközi adatok mutatják (5-20%). A

világszinten alacsony arányú klinikailag és radiológiailag megalapozott CAA diagnózis miatt a lakosság jelentős százaléka, főként a TAG terápiában részesülő idősök (ahogy a fentiekben bemutattuk), potenciálisan halálos kimenetelű állományvérzések kockázatának vannak kitéve. Az első tanulmányunk megvetette az alapját központunkban egy a fentiek miatt létrejött, microcerebrovascularis betegségekkel foglalkozó járóbeteg szakrendelésnek.

A példátlan számú kielemezett definitív CAA-RI eset lehetővé tette a jelenlegi diagnosztikus kritériumok értékelését szenzitivitás szempontjából, és javaslatokat tettünk a jelenleg nem alkalmazott radiológiai jellemzők (úgy mint LE and SNN) bevonására a diagnózisba. Elsőként publikálva kiterjesztett valószínű/definitív CAA-RI kohorsz elemzését, a tanulmányunk felveti, hogy a liquor pleocytosis egy negatív prognosztikus tényező, a jövőbeli ICH-t mint a halálozáshoz szignifikánsan hozzájáruló, potenciálisan megelőzhető tényezőként definiálja, és azt sejteti, hogy a magas dózisú szteroidkezelés superioritása az alacsony dózis felett nem evidens. Habár az immunuszuppresszió rövid távú előnyét a természetes lefolyással szemben megerősítettük, a vizsgálatunk fontos aggályokat vet fel azzal kapcsolatban, hogy milyen kevés evidencia áll rendelkezésre arról, hogy milyen eset milyen típusú immunuszuppresszióból profitálna leginkább. A rövid és hosszú távú kimenetel azonosított prediktorai segíthetik a klinikai döntéshozást az immunuszuppresszív kezelés intenzitását és időtartamát illetően.

Köszönetnyilvánítás

Hálás vagyok Maszlag-Török Ritának, Ferencz Emilnek, Szpisjak Lászlónak, Annus Ádámnak, Csizmadia Sándornak, Reisz Zitának, Radics L. Bencének, Zádori Dénesnek, Vécsei Lászlónak, Kovács G. Gábornak, Klivényi Péternek és Szalárdy Leventének a felbecsülhetetlen hozzájárulásukért a munkámhoz. Részleteiben köszönettel tartozom: a koncepció és a szupervízió miatt (SzLe, VL, KGG, KP), a 1-7 Esetek diagnózisa, kezelése, követése miatt (SzLe, SzLá, AÁ, CsS, ZD), az 1-2 Eset neuropathológiai feldolgoása miatt (SzLe, RZ, RLB, KGG), az *APOE* genotipizálásért (MTR, FE), a liquorvizsgálatok miatt (SzLe, ZD), és a statisztikai elemzésben nyújtott segítségért (SzLe, ZD). A tanulmányokat a következő projektek támogatták: GINOP 2.3.2-15-2016-00048 STAY ALIVE, TUDFO 47138-0/2019-ITM, TKP-2021-EGA-32, 2017-1-1.1.2.1-NKP-2017-0002, és 5S 725 (A202). A publikációk a Szegedi Tudományegyetem Open Access támogatásával valósultak meg a 4575 és 5962 pályázati azonosítók alatt.