

Autoimunitní onemocnění s dominujícím postižením bílé hmoty mozku

MUDr. Martin Elišák, Ph.D., MUDr. Hana Mojžišová, doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Leukoencefalopatie mohou představovat v řadě případů obtížný diagnostický problém. Při diagnostice je nutné se zaměřit zejména na léčitelné příčiny. Kromě cévních, infekčních a autoimunitních ale narůstá i počet léčitelných genetických onemocnění. V případě autoimunitních encefalopatií se v posledních letech zlepšila diagnostika a léčba, díky čemuž mohou být pacienti rychleji a účinněji léčeni. Byť stále zůstává mnoho nevyřešených otázek ohledně přesného mechanismu, jakým imunitní systém napadá mozkovou tkáň, lepší pochopení těchto mechanismů umožňuje cílené zvolení imunoterapie i zabránění možnému zhoršení nemoci nesprávnou léčbou. Cílem článku je upozornit na vzácnější zánětlivé autoimunitní leukoencefalopatie s dominujícím postižením mozku se zaměřením na cíle a mechanismy imunitní reakce a napomoci s často obtížnou diagnostikou těchto onemocnění.

Klíčová slova: autoimunitní leukoencefalopatie, diferenciální diagnostika, vaskulitidy CNS, astrocytopatie, zánětlivé vaskulopatie, demyelinizační onemocnění.

Autoimmune leukoencephalopathies with predominant brain involvement

Leukoencephalopathies can be difficult to diagnose. Diagnosis must focus on treatable causes. However, in addition to vascular, infectious and autoimmune causes, there are an increasing number of treatable genetic disorders. In the case of autoimmune encephalopathies, diagnosis and treatment have improved in recent years, allowing patients to be treated more quickly and effectively. Although there are still many unanswered questions about the mechanism by which the immune system attacks brain tissue, a better understanding of this mechanism will enable targeted immunotherapy to be chosen and prevent the possible worsening of the disease if the wrong treatment is applied. The aim of this article is to highlight the rarer inflammatory autoimmune leukoencephalopathies with predominant brain involvement, focusing on the targets and mechanisms of the immune response, and to help in the often difficult diagnosis of these entities.

Klíčová slova: autoimmune leukoencephalopathy, differential diagnosis, CNS vasculitis, astrocytopathy, inflammatory vasculopathies, demyelinating diseases.

Úvod

Kromě roztroušené sklerózy (RS), nejčastějšího autoimunitního postižení bílé hmoty centrálního nervového systému (CNS), byla popsána celá řada vzácnějších zánětlivých autoimunitních leukoencefalopatií, které lze klasifikovat více způsoby.

Nové poznatky umožňují přechod od spíše popisných klinicko-radiologických jednotek (ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida, tumoriformní demyelinizační léze) ke klasifikaci zaměřené na patofyziologický mechanismus (onemocnění sdružená s protilátkami proti MOG či AQP4). Problémem zůstává fakt, že přesná patofyziologie je známá

pouze v části případů a imunopatologické mechanismy se mohou lišit i u jednotek s obdobným klinickým fenotypem (například u tumoriformních demyelinizačních lézí se může jednat o první projev roztroušené sklerózy, ale mohou být i projevem astrocytopatie sdružené s AQP4 nebo projevem MOG asociovaného onemocnění). Nesprávná klasifikace na základě klinicko-radiologického fenotypu může mít za následek i nevhodně zvolenou léčbu – například fingolimod nebo natalizumab užívané v léčbě roztroušené sklerózy mohou zhoršovat průběh astrocytopatií sdružených s AQP4 (Bonnar et al., 2021), naopak interferony beta mohou zhoršovat průběh neurolupusu (Javed et Reder, 2006).

Autoimunitní reakce může být zaměřena primárně na specifické antigeny na povrchu astrocytů (AQP4, GFAP), oligodendrocytů (MOG), ale i cévní stěny (vaskulitidy, Susacův syndrom). Cílové epitopy bývají často lokalizovány ve více typech buněk CNS, což je jednou z příčin často variabilního fenotypu a multisystémového postižení CNS – například u NMDAR či CV2 je přednostním cílem zánětu epitop neuronů, ale může docházet k ovlivnění těchto cílů exprimovaných na oligodendrocytech, což se v menšině případů projevuje možným překryvem encefalitidy a demyelinizace (Titulaer et al., 2014).

U některých jednotek hraje v patogenezi dominantní úlohu přítomnost přímo pato-



MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
martin.elisak@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):180-186

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

genních protilátek (AQP4); protilátky mohou být specifickým i senzitivním diagnostickým biomarkerem bez přímé patogenity, můžeme se setkat s nízkým výskytem protilátek nejasného významu (AECA u Susacova syndromu) nebo protilátky nejsou detekovatelné. U určitých jednotek (zánět sdružený s cerebrální amyloidovou angiopatií nebo onemocnění sdružených s IgLON5) dochází k rychlému překryvu neurodegenerace a autoimunity.

Kromě chorob postihujících výhradně CNS, mohou být autoimunitní leukoencefalopatie způsobeny i postižením bílé hmoty v důsledku systémových autoimunit (typicky systémového lupus erythematosus); vzácněji mohou být i paraneoplastické.

U většiny jednotek dochází k postižení více částí CNS, v textu se zaměřujeme převážně na projevy postižení bílé hmoty mozku.

1. Autoimunitní astrocytopatie

1. 1. Cerebrální postižení v rámci neuromyelitis optica spectrum disorder s pozitivitou anti-AQP4

Cerebrální postižení je nejvzácnější jádrovou klinickou charakteristikou neuromyelitis optica spectrum disorder (Wingerchuk et al., 2015).

Tento klinický syndrom ale splňuje kritéria autoimunitní encefalitidy a naznačuje, že zejména při současné přítomnosti obvyklých klinických či MR projevů, které nacházíme u NMOSD, by mělo být vyšetření AQP4 zvažováno v diagnostickém algoritmu pacienta s podezřením na autoimunitní encefalitidu.

Klinicky se projevuje difúzními příznaky encefalopatie (zejména kvalitativní/kvantitativní porucha vědomí, poruchy kognice), epileptickými záchvaty a někdy příznaky postižení diencefala nebo mozkového kmene. Kromě klinického cerebrálního syndromu a positivity AQP4 pro splnění kritérií NMOSD musí být na MR typické léze – rozsáhlé jednostranné nebo oboustranné subkortikální léze, difúzní postižení corpus callosum nebo dlouhých kortikospinálních drah a periependymální, často sytící se léze v mozkovém kmeni a hypotalamu v okolí třetí komory (Wingerchuk et al., 2015). S AQP4 mohou být asociovány také tumoriformní léze (Nakayama et al., 2021) a subkortikální léze s MR obrazem obdobnému syndromu zadní reverzibilní encefalopatie (Magana et al., 2009).

AQP4 jsou specifickým i senzitivním biomarkerem, i při užití fixovaných cell-based assays s průměrnou senzitivitou 76,7 % a falešně pozitivním nálezem v 0,1 % (Wingerchuk et al., 2015).

V případech počáteční seronegativity může dojít k serokonverzi v dalším průběhu onemocnění, raritně byla popsána i izolovaná pozitivita AQP4 v likvoru (McKeon et al., 2011). Byť seropozitivita AQP4 zvyšuje riziko relapsu (Weinschenker et al., 2006), sledování jejich titru se v klinické praxi běžně neužívá, protože AQP4 mohou zůstat pozitivní i v době remise onemocnění.

1. 2. GFAP astrocytopatie

Na rozdíl od AQP4 s poměrně dobře charakterizovanými sdruženými syndromy a jejich prokázané přímé patogenitě je úloha GFAP nejistá. Spojení GFAP v mozkomíšním moku se subakutní formou meningoencefalitidy bylo potvrzeno ve více sledováních (Dalmau et Graus, 2022). Histopatologické nálezy prokázaly u těchto pacientů perivaskulární zánětlivý infiltrát B a T buněk spolu s aktivací mikroglie, ale nepotvrdily selektivní úbytek astrocytů (lorio et al., 2018). U části pacientů s GFAP astrocytopatií se můžeme setkat i s pozitivitou dalších antineurálních protilátek. Tato pozorování tedy zatím nepotvrzují, že astrocyt je primárním cílem autoimunitní odpovědi.

Klinický obraz může být variabilní, nejčastěji se setkáváme s obrazem meningoencefalitidy, mozečkového postižení, optické neuritidy i polyneuropatie. Vodítkem k diagnóze může být perivaskulární radiální syčení, z dalších MR nálezu nacházíme periventrikulární T2 hyperintenzity, postižení mozkového kmene, meningeální syčení a reverzibilní léze splenium corporis callosi. Paraneoplastických bývá přibližně čtvrtina případů. Onemocnění dobře odpovídá na imunoterapii, průběh bývá často monofázický (Gravier-Dumoncau et al., 2022). GFAP astrocytopatie byla pozorována i jako nežádoucí účinek dacilizumabu ve studiích léčby roztroušené sklerózy (Luessi et al., 2018).

2. Autoimunity se zaměřením proti epitopům oligodendrocytů

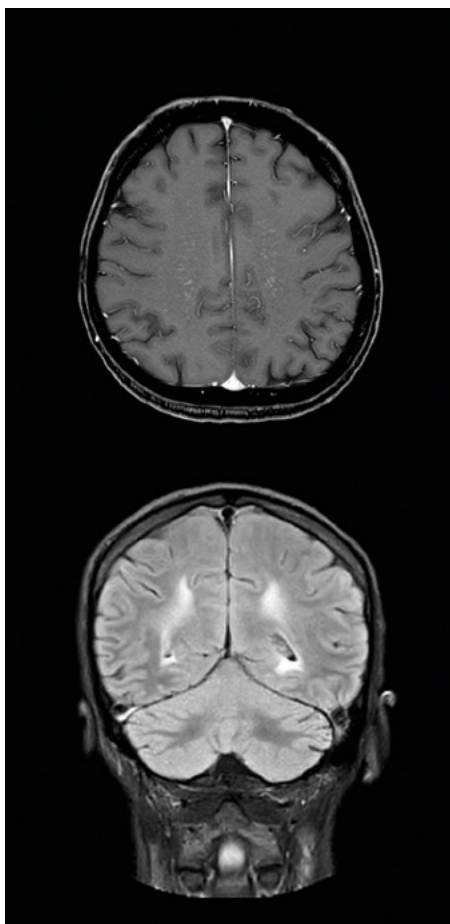
2. 1. Onemocnění asociovaná s MOG (MOG-AD – myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease)

Cerebrální postižení v rámci MOG-AD zahrnuje akutní diseminovanou encefalomyelitidu ADEM, cerebrální kortikální encefalitidu, kmeno-

Tab. 1. Klinické jednotky dle dominujícího cíle autoimunitního zánětu a patofyziologické dělení dle významu protilátek s příklady klinických jednotek

Autoimunitní leukoencefalopatie postihující výlučně CNS
Neznámý jeden cílový antigen ■ Roztroušená skleróza
Zaměřené proti astrocytům ■ Neuromyelitis optica spectrum disorder ■ GFAP astrocytopatie
Zaměřené proti oligodendrocytům ■ MOG asociovaná onemocnění ■ NMDAR encefalitida* ■ CV2 asociovaná encefalomyelitida*
Zánětlivé vaskulopatie ■ Primární angiitida CNS ■ Susacův syndrom ■ Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie
Postižení bílé hmoty CNS v rámci systémové autoimunity ■ Neurolypus ■ Neurosarkoidóza
<i>*)primárně postihující neuronální epitopy, ale přítomny i na oligodendrocytech, možné projevy demyelinizace</i>
Patofyziologické dělení dle významu protilátek s příklady klinických jednotek
Přímo patogenní protilátky, výrazná úloha B-buněčné imunity ■ AQP4 u NMOSD
Často asociované protilátky bez jejich přímé patogenicity, výrazná úloha T-buněčné imunity ■ CV2 u paraneoplastické encefalomyelitidy
Protilátky asociované vzácněji, jejich význam nejasný, výrazná úloha T-buněčné imunity ■ AECA u Susacova syndromu
Bez detekce protilátek ■ Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie

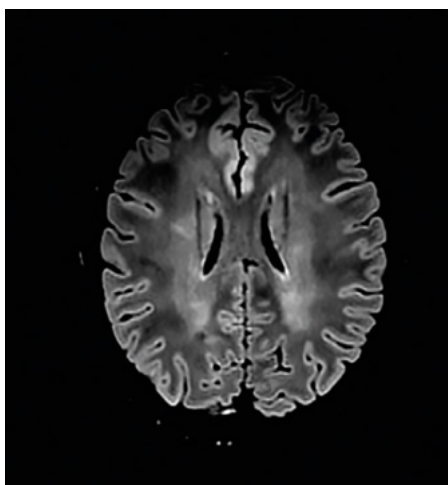
Obr. 1. GFAP astrocytopatie. Difúzní změny v sekvencích FLAIR v bílé hmotě a s tečkovitým syčením gadoliniem u pacienta s GFAP astrocytopatií



vé a mozečkové postižení nebo asymptomatické léze v bílé hmotě u pacientů s jinými projevy MOG-AD, jako je myelitida či optická neuritida. U pacientů s myelitidou nebo optickou neuritidou ale může být naopak nález na MR mozku normální v 47–68 % případů (Banwell et al., 2023). Mozkové léze u pacientů s MOG-AD bývají bilaterální, rozsáhlé, špatně ohraničené, často se současným postižením šedé hmoty. Klasické léze obvyklé u roztroušené sklerózy (malé, ovoidní T2-hyperintenzivní léze v juxtakortikální oblasti a periventrikulární bílé hmotě) a přetrvávající T1-hypointenzní léze jsou u pacientů s MOG-AD raritní (Jurynczyk et al., 2017).

Testování anti-MOG může být obtížné. Komerčně dostupné kity cell-based assay s fixovanými buňkami mají oproti živým buňkám nižší specifitu i senzitivitu (Gastaldi et al., 2020). Problematická je i verifikace další detekční metodou, MOG nejsou pozitivní na tkáňových řezech. Přetrvávající pozitivita MOG ve vyšších titrech je jednoznačným rizikovým faktorem

Obr. 2. MOG encefalitida. Difúzní neohraničené změny ve FLAIR sekvencích u pacientky s MOG encefalitidou



relapsu MOGAD (Gastaldi et al., 2022) a může být jedním z vodítek v pokračování imunoterapie v období klinické remise.

2. 2. Další

Kromě MOG-AD existují nejméně dva další neurologické syndromy spojené s protilátkami, které se zaměřují také na oligodendrocyty jako součást imunitního útoku, který je ale přednostně zaměřen proti neuronům: NMDAR encefalitida a paraneoplastická encefalomyelitida s protilátkami proti CV2 (nazývanými také collapsing response-mediator protein 5 nebo CRMP5).

3. Zánětlivé vaskulopatie

3. 1. Vaskulitidy centrálního nervového systému

Vaskulitidy jsou skupinou onemocnění s širokým spektrem klinických obrazů, které mohou postihnout i tepny zásobující mozek. Zánětlivě změněná cévní stěna ohrožuje distální tkáň ischemií (okluze cévy, embolizace) nebo může v místě poškození méně často dojít k ruptuře cévy a krvácení. Klinicky lze vymezit tři základní obrazy manifestace CNS vaskulitid: 1. akutní teritoriální ischemická CMP, postižení velkých tepen s typickým obrazem podle postiženého povodí, ale často s doprovodnými atypickými příznaky v předchorobí (cefalea, encefalopatie nebo epileptické záchvaty); 2. „atypická roztroušená skleróza (MS-plus)“ při postižení malých tepen s relabujícím remitujícím průběhem s pro RS netypickými příznaky (epileptické záchvaty, bolesti hlavy); 3. akutní encefalopatie s progredující poruchou vědomí.

Etiologicky jsou vaskulitidy velmi heterogenní skupinou. Zánětlivé postižení cévní stěny vyskytující se alespoň v některé fázi onemocnění je jediným jednotícím prvkem vaskulitid, ale v patogenezi vaskulitid se uplatňují všechny základní autoimunitní mechanismy protilátkové i buněčné imunity. Postižení CNS může být jediným projevem (primární angitidy CNS), manifestací systémové autoimunity (Behcetova), nebo parainfekční.

Současná nomenklatura vaskulitid (Chapel Hill Consensus) třídí vaskulitidy podle kalibru postižených tepen jako hlavního kritéria, které je doplněné pozitivitou některých biomarkerů (ANCA, imunokomplexy), orgánovou lokalizací postižení nebo výskytem pravděpodobné příčiny (Jennette et al., 2016). Detailnější popis jednotlivých jednotek včetně diagnostických kritérií přesahuje rozsah článku, pro zájemce odkazujeme na článek z Neurologie pro praxi z 6/2015.

3. 1. 1. Primární angitida CNS (PACNS)

Incidence PACNS je nízká, odhadovaná roční incidence je 2,4 případů na milion. Diagnóza vyžaduje rozsáhlý panel pomocných vyšetření včetně biopsie mozku. V retrospektivním přehledu Mayo Clinic bylo za období 29 let identifikováno pouze 163 dospělých pacientů s PACNS (Salvarani et al., 2015). Nejčastější první příznaky pacientů jsou: bolest hlavy, kognitivní deficit, perzistující neurologický ložiskový nález nebo epileptický záchvat. Celkové příznaky (únava, artralgie, úbytek váhy nebo teploty) se vyskytovaly na rozdíl od systémových vaskulitid u méně než 10 % pacientů. Imunologický screening (RF, ANA, ANCA, ENA, LA a komplement) byl v normě, sedimentace byla zvýšená u 18 % a CRP u 33 % pacientů. V tomto souboru byla diagnóza potvrzena digitální subtrakční angiografií (DSA) bez provedení biopsie u 50 %, DSA s negativní biopsií u 14 %, pozitivní DSA i biopsií u 5 %, pozitivní biopsií s negativní DSA u 10 % a jenom pozitivní biopsií bez provedení DSA u 21 % pacientů. Způsob potvrzení diagnózy (biopsií nebo angiografií) vyplývá z kalibru majoritně postižených cév: postižení malých tepen lze prokázat pouze biopsií, naopak postižení velkých cév je prokazatelné angiograficky (biopsie velkých mozkových tepen by navíc vedla k ohrožení pacienta).

Tab. 2. Diagnostická kritéria Susacova syndromu (Kleffner et al., 2016)

1. Klinické a MR známky postižení CNS.
2. Potvrzení postižení sítnice, a to i při absenci zrakových příznaků, průkazem uzávěrů větvi sítnicových tepen pomocí fluorescenční angiografie nebo poškozením odlišných vnitřních vrstev sítnice pomocí optické koherentní tomografie.
3. Nově vzniklý tinnitus, ztráta sluchu a/nebo periferní vestibulární syndrom, doložené audiogramem nebo jiným specifickým testem, který hodnotí funkci vnitřního ucha.

Jistý Susacův syndrom – splnění všech 3 kritérií.

Pravděpodobný Susacův syndrom – splnění 2 kritérií.

Možný Susacův syndrom – podezření na syndrom, ale nesplňující kritéria.

Jsou popsány tři histopatologické nálezy. U dospělých pacientů je nejčastější granulomatózní vaskulitida charakterizovaná přítomností dobře vytvořených granulomů a vícejaderných obrovských buněk a fokálním poškozením cévní stěny. Druhým obrazem je vaskulitida spojená s lymfocytárními cévními infiltráty spolu s plazmatickými buňkami. Nejméně častým nálezem je nekrotizující vaskulitida s fibrinoidní nekrózou a akutním neutrofilním zánětem podobným tomu, který se vyskytuje u polyarteritis nodosa. S žádným ze tří neuropatologických nálezů nejsou spojeny žádné charakteristické klinické nebo zobrazovací znaky (Miller et al., 2009). Byť se vzácně (~5 %) u pacientů s PACNS vyskytuje postižení míchy, izolované postižení míchy před rozvojem dalších příznaků CNS je výjimečné (Salvarani et al., 2008).

Obraz PACNS se pak i klinicky dá rozdělit na dvě podskupiny – formy onemocnění: „malotepenná“ a „velkotepenná“ PACNS. Malotepenná varianta je v úvodu charakteristická kognitivním deficitem, velkotepenná varianta má častěji jako první příznak akutní iktus s perzistujícím ložiskovým nálezem. Byť velkotepenná varianta má horší prognózu, obě varianty jsou závažné s nutností dlouhodobé kombinace imunoterapie a antitrombotické léčby.

3. 2. Susacův syndrom

Susacův syndrom je vzácná autoimunitní vaskulopatie vedoucí k mikrovaskulárním trombózám, klinicky se nejvíce manifestujícím v mozku, sítnici a vnitřním uchu (Egan, 2019). Přesná patogeneze není známá, v histopatologickém průkazu není průkaz vaskulitických změn. Předpokládá se, že se jedná o T buněčně zprostředkovanou zánětlivou endotelopatii. Byť se u části pacientů vyskytují protilátky proti buňkám endotelu (AECA), jedná se o menšinu pacientů (Jarius et al., 2014). Pokud jsou zvířecí modely buněk endotelu vystaveny oligoklonálně expandovaným CD8 + pozitivním T lymfo-

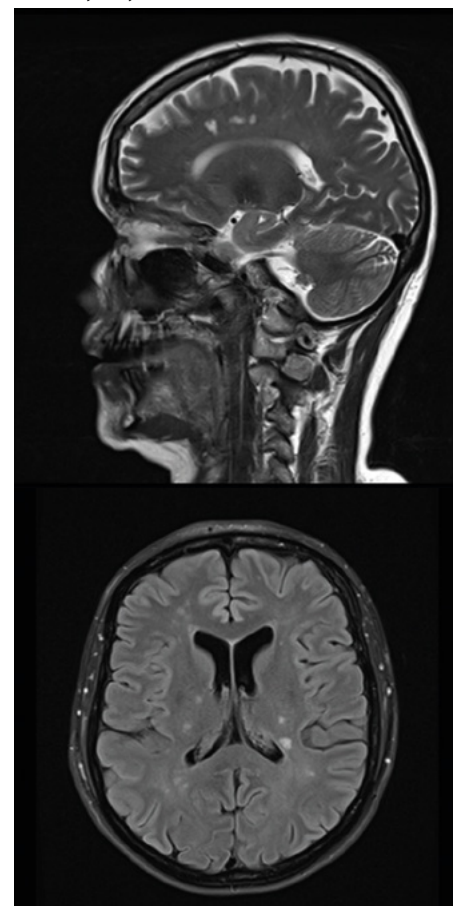
cytům od pacientů, dochází k jejich apoptóze vedoucí k mikrovaskulárnímu postižení obdobnému u pacientů se Susacovým syndromem (Gross et al., 2019).

Z neurologických příznaků 76 % pacientů trpí encefalopatií, současné zrakové a/nebo sluchové potíže, které by měly vést k této diagnóze, se vyskytují pouze u 13 % pacientů (Dörr et al., 2013). Příznaky zahrnují bolesti hlavy, rychlý pokles kognitivních funkcí, zmatenost, změny chování a/nebo fokální neurologické příznaky. MR mozku ukazuje mnohočetné hyperintenzivní léze bílé hmoty v sekvencích FLAIR/T2 s charakteristickým rysem „lézí připomínajících sněhovou kouli“ nebo „děr“ v centrální části corpus callosum, u části pacientů nalézáme i syčení mening.

Pacienti s diagnózou možného Susacova syndromu (podezření na syndrom, ale nesplňují diagnostická kritéria) vyžadují pečlivé sledování, protože Susacův syndrom se může rozvinout až v dalším průběhu (Kleffner et al., 2016) a u těchto pacientů je vhodné zahájení (často) kombinované imunoterapie. Neúplně vyjádřený Susacův syndrom může být i jednou z příčin nízké prevalence – od prvních popisů v 70. letech 20. století bylo celosvětově hlášeno přibližně 400 případů a většina našich současných znalostí je založena na kazuistikách nebo malých sériích případů. Jak prevalenci ovlivní nedávno navržená zjednodušení těchto kritérií – s tím že pro diagnózu by mohl stačit obvyklý MR a fluorescenční angiografický náález na sítnici (Egan, 2019) – je otázkou dalšího výzkumu.

3. 3. Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie

Ukládání amyloidu beta ve stěnách malých až středně velkých mozkových a leptomeningeálních tepen je častým nálezem u starších pacientů a častou příčinou intracerebrálních hematomů. Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie je z velké části reverzibilní zánětlivá

Obr. 3. Susacův syndrom. Změny v corpus callosum v T2 sekvencích a „léze obdobné sněhovým vločkám“ ve FLAIR sekvencích u pacientky se Susacovým syndromem

vaskulopatie reagující na imunoterapii. Existují dvě rozpoznávané histopatologicky charakterizované varianty: zánět spojený s mozkovou amyloidovou angiopatií a angiitida spojená s A beta.

Věk pacientů bývá vyšší než 40 let. V klinickém obrazu dominuje encefalopatie rozvinutá v řádu dnů – týdnů, spolu s fokálními neurologickými příznaky, epileptickými záchvaty a bolestí hlavy. Diagnóza vyžaduje přítomnost unifokálních nebo multifokálních hyperintenzních lézí T2 nebo FLAIR v bílé hmotě, které jsou obvykle asymetrické a zasahují do bezprostředně sousedící subkortikální oblasti. Tyto léze mohou být spojeny s mírným leptomeningeálním nebo parenchymovým zesílením nebo vykazovat expanzivní chování. Kromě toho musí MR mozku prokázat mnohočetné kortikální a subkortikální krvácení (macrobleeds a/nebo microbleeds).

Odpověď na imunoterapii bývá příznivá, ale při vysazování existuje riziko relapsu až 25 %. Dlouhodobá prognóza doposud nebyla popsána, stejně jako není jasný vliv této prodělané zánětlivé komplikace na četnost následných hemoragií či rozvoj demence.

Tab. 3. Diagnostická kritéria pravděpodobné zánětlivé mozkové amyloidové angiopatie (dle Auriel et al., 2016)

1. Věk > než 40 let
2. Minimálně jeden z následujících klinických příznaků*
a. bolest hlavy b. kvantitativní porucha vědomí c. psychiatrické příznaky d. fokální neurologické příznaky, epileptické záchvaty
3. MR s unifokálními nebo multifokálními lézemi bílé hmoty, asymetrické a zasahují do bezprostředně přilehlé subkortikální bílé hmoty
4. MR s přítomností nejméně jedné ze známek krvácení
a. kortiko-subkortikální hemoragické změny b. cerebrální macrobleeds c. cerebrální microbleeds d. kortikální sideróza
5. Nepřítomnost nádorové, infekční nebo jiné vysvětlující příčiny

* nesmí být přímým projevem mozkového krvácení

4. Onemocnění v rámci systémové autoimunity

4. 1. Neurolupus

V klinické praxi se setkáváme s pacienty bez anamnézy známého systémového lupus erythematoses (SLE), u nichž máme podezření, že neuropsychiatrické příznaky jsou první klinickou manifestací SLE, nebo s pacienty se známým SLE, u nichž máme podezření na rozvoj neurolupusu.

Přibližně u 20 % pacientů s anamnézou neurolupusu byly tyto příznaky prvním projevem SLE (Joseph et al., 2007). Pacienti by kromě obvyklých příznaků neurolupusu měli splnit diagnostická kritéria SLE, která ale nemusí být současně přítomna od počátku onemocnění (Aringer et Johnson, 2021). Nejvýraznější komplikací je, že různí autoři přiřazují k diagnóze neurolupusu příznaky různé závažnosti a ve všech pracích nebyly dostatečně zváženy faktory extracerebrální etiologie postižení CNS (metabolické a další), respektive nežádoucí účinky léčby (např. psychotický stav vyvolaný kortikoidy). V roce 1999 bylo American College of Rheumatology navrženo 12 příznaků postižení CNS (Nomenclature and ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999). Zejména u subjektivních příznaků (bolest hlavy, afektivní či úzkostná porucha, kognitivní deficit) validační studie ukázala nízkou specifitu (46 %). To vyvolalo pochybnosti, zda jde o přímý důsledek SLE (Ainiala et al., 2001).

I patofyziologický průkaz neurolupusu bývá obtížně určitelný, setkáváme se s více možnými mechanismy postižení CNS (trombotické změny,

zánětlivé změny, postižení mozku v důsledku extracerebrálních příčin). I u cerebrovaskulárního postižení, jako nejčastějšího projevu neurolupusu (20 % případů), není ve většině případů základním mechanismem vaskulitida, ale vaskulopatie v důsledku trombóz malých tepen (Hanly et al., 1992). Byť některé práce naznačují možnost patogenních protilátek, u pacientů s lupusem a podezřením na autoimunitní neuropsychiatrické příznaky doposud nikdy nebyly v séru či mozkomíšním moku detekovány protilátky reagující s neuropilem mozku nebo povrchovými antigeny kultivovaných neuronálních kultur (Dalmau et Graus, 2022). Demyelinizační syndrom je dle klasifikace ACR jedním ze vzácných projevů neurolupusu. V metaanalýze z roku 2017 bylo popsáno 104 pacientů se SLE a demyelinizačním syndromem s odhadovanou prevalencí 1,3 %, z čehož ale více než 60 % pacientů tvořili pacienti s NMOSD (Piga et al., 2017). V práci, kde byli pacienti s NMOSD vyloučeni, byl popsán výskyt demyelinizace u 3,7 %, z nichž bylo 46,2 % hodnoceno jako přímý projev neurolupusu a 53,8 % překryv roztroušené sklerózy a neurolupusu. V této studii se pacienti s roztroušenou sklerózou odlišovali zejména v přítomnosti diseminace v prostoru na MR, vyšší mírou neurologického postižení a mírný průběhem SLE (Nikolopoulos et al., 2022). Ve studii porovnávající nálezy na MR u pacientů s nově diagnostikovaným neurolupusem byl u pacientů se zánětlivými lézemi dle MR nalezena korelace s nízkou hladinou komplementu v séru, a tedy předpokládanou aktivitou SLE (Sarbu et al., 2015). Neexistuje jediný klinický příznak, test nebo zobrazovací metoda, které by spolehlivě odlišily demyelinizaci spojenou

se SLE od RS. Diagnóza se tedy stanovuje na základě kombinace příznaků, zobrazovacích a laboratorních testů. Jako vodítka pro stanovení diagnózy směrem k SLE, a nikoli k RS, se uvádí řada příznaků (postižení ledvin, livedo reticularis, kožní vyrážka, artritida, myalgie, bolest hlavy, meningismus, cerebrovaskulární příhoda, rekurentní spontánní potrat nebo trombotické příhody). Malé multifokální léze bílé hmoty lze na MR mozku pozorovat jak u SLE i RS, zatímco přítomnost protáhlých ovoidních lézí („Dawsonovy prsty“) a „černých děr“ je typičtější pro RS. V téže linii přítomnost demyelinizačních lézí bez příznaků SLE, stejně jako oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku, favorizuje diagnózu RS. Přítomnost ANA bývá příznivější pro diagnózu SLE, ale lze ji nalézt u 2,5–8,1 % pacientů s RS; totéž se vyskytuje u protilátek sdružených s antifosfolipidovým syndromem (APS), které byly zjištěny u 2–44 % pacientů s RS (Theodoridou et Settas, 2008). Mezi nejvýznamnější laboratorní markery možného postižení CNS jsou některými autory řazeny nízká hladina komplementu, lupus antikoagulans, anti-Ro/SSA protilátky, anti-dsDNA a anti-Sm protilátky (Zardi et al., 2018).

Z postižení mozku jsou nejčastější projevy cerebrovaskulární, z dominujícího autoimunitního postižení je nutné vyloučit překryv s další autoimunitou CNS, typicky NMOSD. Identifikace dominujícího imunopatologického mechanismu má i terapeutické konsekvence – při trombotických změnách je zásadní antitrombotická léčba, při detekci patogenních protilátek (AQP4) léčba zaměřená proti B buněčné imunitě. Naopak léčba interferony při mylné diagnóze roztroušené sklerózy může zhoršovat průběh SLE (Checa et al., 2013).

4. 2. Neurosarkoidóza

Nervový systém je postižen u 5–10 % pacientů se sarkoidózou, ale u 50 % z nich se neurologické příznaky objevují dříve než systémové (Fritz et al., 2016). Sarkoidóza představuje unikátní imunopatologický mechanismus s nálezem typických epitelioidních granulomů charakterizovaných směsí T lymfocytů, makrofágů a mnohojaderných obrovských buněk bez výrazné nekrózy. Postižení bílé hmoty je vzácné, nacházíme ho spíše v souvislosti s meningoencefalitickým postižením při leptomeningeálním nodulárním syténím, které představuje přibližně

Tab. 4. Příznaky postižení CNS v rámci neurolupusu (volně dle Sanna et al., 2003)

1. Aseptická meningitida
2. Cerebrovaskulární postižení
3. Demyelinizační syndrom
4. Bolest hlavy
5. Chorea
6. Myelopatie
7. Epileptický záchvat
8. Akutně vzniklá kvantitativní porucha vědomí
9. Úzkostná porucha
10. Kognitivní porucha
11. Afektivní porucha
12. Psychóza

Tučně zvýrazněné symptomy popisovány alespoň u 10 % pacientů; kurzívou uvedeny méně specifické symptomy

16 % případů (Kidd, 2018). Typické příznaky jsou spíše projevem postižení mening s postižením okolního mozkového parenchymu (bolestmi hlavy, zmateností, ospalostí, záchvaty a kognitivními poruchami), při postižení zadní jámy způsobuje u některých pacientů mozečkovou ataxii, diplopii, ztrátu sluchu, vertigo a další kranální neuropatie, hydrocefalus a diabetes insipidus). V diferenciální diagnostice je kromě výše diskutované GFAP astrocytopatie nutné zvažovat i IgG4 asociovaná onemocnění, kde je ale postižení bílé hmoty ještě raritnější (Lu et al., 2014).

Tab. 5. Nález a rozsah vyšetření u získaných leukoencefalopatií

	MR mozku	Likvor	OCB	Specifické vyšetření	Poznámka
NMOSD	- rozsáhlé jednostranné nebo oboustranné subkortikální léze, difúzní postižení corpus callosum nebo dlouhých kortikospinálních drah a periependymální, často sytící se léze v mozkovém kmeni a hypotalamu v okolí třetí komory - tumoriformní - PRES like	50 % (cave eozinofily, neutrofilie)	< 40 %	anti-AQP4 sérum	cerebrální příznak nejvzácnějším projevem – vždy pátrat po dalších jádrových příznacích
GFAP astrocytopatie	- perivaskulární radiální enhancement, meningeální syčení - periventriculární T2 hyperintenzity - reverzibilní spleniální léze	88–98 %	50–70 %	anti-GFAP sérum i likvor	cílené vyšetření GFAP t. č. není v ČR dostupné
MOG-AD	- bilaterální, rozsáhlé, špatně ohraničené, často se současným postižením šedé hmoty - tumoriformní	50 % (12 % více než 100 %)	20 %	anti-MOG sérum (vzácně izolované likvor)	
PACNS					
Malotepenná	syčení plen (74 %), menší počet mozkových ischemií (34 %)	70 %		mozková biopsie	lepší prognóza
Velkotepenná	akutní ischemie (66 %), často i ve více povodích	40 %		digitální substrakční angiografie	horší prognóza
Susacův syndrom	- léze připomínající sněhovou kouli - paprscité léze v corpus callosum - syčení mening			- fluorescenční angiografie - audiometrie - elektronystagmografie	
Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie	- unifokální nebo multifokální léze bílé hmoty, asymetrické a zasahující do bezprostředně přilehlé subkortikální bílé hmoty - známky hemoragie	NA	NA	není	
Neurolupus	- obraz nemoci velkých tepen – mozkové infarkty v oblasti velkých tepen respektující teritoria velkých tepen - obraz nemoci malých tepen – malé subkortikální infarkty, lakuny, mikrokrvácení a atrofie mozku - zánětlivý obraz – T2/FLAIR hyperintenzivní léze zahrnující šedou nebo bílou hmotu, obvykle středně velké, špatně definované, bez distribuce cévního území, s možným mass efektem	22 %	22 % (CAVE zrcadlový obraz)	ANA > 1 : 80	

Poznámka – kromě výše uvedených vyšetření u nejasných lézí v bílé hmotě lze z neinvazivních vyšetření v dif. dg. zvážít:

- metabolický screening: krevní obraz, vitamin B₁₂/homocystein / kyselina methylmalonová, elektrolyty, jaterní enzymy, thyroideální hormony, lipidogram, vitamin E / hladina mědi / ceruloplazmin, laktát, amoniak
- screening systémových/orgánově specifických autoimunit: ANA, ENA, ANCA, AECA, dsDNA, lupus antikoagulans, hladina komplementu, hladina imunoglobulinů, ELFO, serum ACE
- screening infekčních nemocí: serologie syphilis, HIV, hepatitidy B a C, JCV PCR u rizikových pacientů
- cytoflow likvoru

antineurální protilátky: NMDAR, CV2

transkraniální USG

celotělové FDG PET/CT: postižení velkých tepen v rámci vaskulitidy, FDG viabilní neoplazie, uzlinový syndrom (latentní neurosarkoidóza?)

Další vyšetření (rozšířený metabolický screening, celogenomové testování) po multioborové konzultaci

Zkratky neuvedené za článkem:

dsDNA – protilátky proti dvouvláknové DNA

FDG PET/CT – fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie

HIV – Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti

JCV – John Cunningham virus

NA – není k dispozici

OCB – oligoklonální pásy

PRES – posterior reversible encephalopathy syndrom

USG – ultrasonografie

Závěr

Diagnostika autoimunitních leukoencefalopatií se opírá o syntézu klinických projevů, typických MR nálezů, známek zánětu v mozkomíšním moku či bioptickém vzorku a v některých případech o přítomnost specifických biomarkerů, typicky autoprotilátek. Byť klinický fenotyp může být u jednotlivých jednotek obdobný, rozšíření diagnostických metod (detailnější speciální rezonanční protokoly, nové biomarkery, jako například autoprotilátky) a lepší pochopení imunopatologických mechanismů může napomoci v lepší diagnostice a cílenější léčbě pacientů a určení prognostických variant. Příkladem je například NMOSD původně považovaná za podtyp roztroušené sklerózy, kdy ale popis AQP4 a další projevů prokázal, že patofyziologický mechanismus, a i vhodná

léčba jsou odlišné. Objevení MOG u pacientů s fenotypem obdobným NMOSD bylo jedním z kroků v oddělení i těchto případů jako MOG asociovaných onemocnění s odlišnými algoritmy léčby a i prognózy. Tyto příklady demonstrierují nutnost sledování klinických a MR odlišností u pacientů s postižením bílé hmoty často s nutností použití širokého spektra diagnostických metod a výzkumu mechanismů a příčin těchto odlišností.

Seznam zkratk (řazeno abecedně)

ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida
AECA – protilátky proti endoteliálním buňkám (antiendothelial cell antibodies)
ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)

APS – antifosfolipidový syndrom
AQP4 – protilátky proti aquaporinu 4
CNS – centrální nervový systém
CV2 – protilátky proti CV2/CRMP5
ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (Extractable Nuclear Antigen)
GFAP – protilátky proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu
MOG – protilátky proti myelin-oligodendrocytovému glykoproteinu
MR – magnetická rezonance
LA – lupus antikoagulans
NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder
NMDAR – protilátky proti Na N-metyl-D-aspartátovému receptoru
RF – revmatoidní faktor
RS – roztroušená skleróza
SLE – systémový lupus erythematosus

LITERATURA

- Ainiala H, Hietaharju A, Loukka J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;45(5):419-23.
- Aringer M, Johnson SROV. New lupus criteria: a critical view. *Current opinion in rheumatology*. 2021;33(2):205-210.
- Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA neurology*. 2016;73(2):197-202.
- Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet neurology*. 2023;23(3):268-282. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8.
- Bonnan M, Berthelot E, Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;52:102975.
- Checa CM, Cohen D, Bollen ELE, et al. Demyelinating disease in SLE: Is it multiple sclerosis or lupus? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013;27(3):405-24.
- Dalmau J, Graus F. Autoimmune Encephalitis and Related Autoimmune Disorders of the Central Nervous System. 2022; XXXXXX.
- Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(6):307-16.
- Egan RA. Diagnostic Criteria and Treatment Algorithm for Susac Syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2019;39(1):60-67.
- Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*. 2016;16(1):220.
- Gastaldi M, Scanzin S, Jarius S, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *Journal of neurology*. 2020;267(12):3555-3564.
- Gastaldi M, Foidelli T, Greco G, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD: a multicentre retrospective study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2022;94(3):201-210.
- Gravier-Dumoncau A, Ameli R, Rogmond V, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. *Neurology*. 2022;98(6):e653-e668.
- Gross CC, Meyer C, Bhatia U, et al. CD8 T cell-mediated endo-

theliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome. *Nature communications*. 2019;10(1):5779.

- Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(5):732-741.
- Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(2):138-146.
- Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:46.
- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 110(1): 35-36. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005. 08. 011.
- Jennette JC, Charles Jennette J, Falk RJ, et al. Nomenclature of Vasculitides: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference. *Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives*. 2016;15-28.
- Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology*. 2007;69(7):644-654.
- Jurczyk M, Galdes R, Probert F, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(3):617-627.
- Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging, and CSF results. *Journal of neurology*. 2018;265(8):1906-1915.
- Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2016;87(12):1287-1295.
- Luessi F, Engel S, Spreer A, et al. GFAPa IgG-associated encephalitis upon daclizumab treatment of MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018;5(5):e481.
- Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA neurology*. 2014;71(6):785-793.
- Magana SM, Mattiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009;
- McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology*. 2011;XXX
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy Findings in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *American Jour-*

nal of Surgical Pathology. 2009;33(1):35-43.

- Nakayama M, Naganawa S, Ouyang M, et al. A Review of Clinical and Imaging Findings in Tumefactive Demyelination. *AJR. American journal of roentgenology*. 2021;1-12.
- Nikolopoulos D, Kitsos D, Papathanasiou M, et al. Demyelinating Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the 'Attikon' Lupus Cohort. *Frontiers in Neurology*. 2022;13. DOI: 10.3389/fneur.2022.889613.
- Nomenclature AADHCONNL and ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE (1999) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*.
- Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(3):244-252.
- Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology*. 2008;70(24):2394-400.
- Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al. An Update of the Mayo Clinic Cohort of Patients With Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Medicine*. 2015;94(21):e738.
- Sanna G, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *The Journal of rheumatology*. 2003;30:985-92.
- Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(2):153-9.
- Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgraduate Medical Journal*. 2008;84(989):127-32.
- Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology*. 2014;75(3):411-428.
- Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology*. 2006;59(3):566-9.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
- Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgraduate medicine*. 2018;130(6):536-547.