

Autoimunitní myelitidy

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Autoimunitní myelitidy reprezentují etiologicky heterogenní skupinu zánětlivých postižení míchy s akutním či subakutním začátkem. Pro správnou diagnostiku je zásadní zhodnocení objektivního nálezu a neodkladné provedení zobrazovacích vyšetření (MR míchy a mozku, při její kontraindikaci alespoň CT). Nezastupitelnou roli hraje vyšetření mozkomíšního moku (zejména k rozhodnutí o infekční či jiné etiologii), případně další pomocná vyšetření včetně stanovení orgánově specifických i nespecifických autoprotilátek. Po vyloučení infekční etiologie jsou zvažovány autoimunitní záněty postihující CNS (roztřoušená skleróza, neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu, systémová onemocnění pojiva a další) včetně paraneoplastických myelopatií a neurosarkoidózy. V některých případech je potřeba doplnit i onkoskrínink. I přes rozsáhlé vyšetření zůstává u části etiologie neznámá (idiopatické myelitidy).

Klíčová slova: myelitida, autoimunitní onemocnění, roztřoušená skleróza, neuromyelitis optica.

Autoimmune myelitis

Autoimmune myelitis represents an etiologically heterogeneous group of inflammatory disorders of the spinal cord with acute or subacute onset. For a correct diagnosis, evaluation of objective findings and urgent imaging examinations (MRI of the spinal cord and brain, or at least CT if contraindicated) are essential. The examination of cerebrospinal fluid (especially to decide on infectious or other etiology), or other auxiliary examinations including determination of organ-specific and non-specific autoantibodies, plays an indispensable role. Once an infectious etiology has been ruled out, autoimmune inflammations affecting the CNS (multiple sclerosis, neuromyelitis optica and diseases of its broader spectrum, diseases associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, systemic connective tissue diseases, and others), including paraneoplastic myelopathies and neurosarcoidosis, are considered. In some cases, oncoscreening should be added. Despite extensive investigation, the etiology remains unknown in some cases (idiopathic myelitis).

Key words: myelitis, autoimmune disease, multiple sclerosis, neuromyelitis optica.

Úvod

Myelitidy představují etiologicky heterogenní skupinu zánětlivých onemocnění míchy s akutním či subakutním začátkem. Klinicky se projevují kombinací různých neurologických obtíží, typicky projevy svalové slabosti, senzitivních obtíží a autonomních symptomů. Základní diagnostická rozvaha v případě objektivního nálezu míšních syndromů kompatibilních s akutní myelopatií by vždy měla

zahrnovat rozlišení kompresivní versus nekompresivní příčiny obtíží (Obr. 1). V tomto bodě má klíčové postavení zobrazovací vyšetření – magnetická rezonance (MR) míchy (Wattjes et al., 2021) či CT myelografie u pacientů s kontraindikací k MR vyšetření. Po vyloučení zřejmých kompresivních myelopatií a vaskulární etiologie zůstává myelitida další diagnostickou možností míšních syndromů. V diagnostickém procesu mají

nezastupitelné místo také doplnění MR mozku, vyšetření likvoru a sérologické testy k případnému vyloučení či upřesnění infekčního agens, doplnění evokovaných potenciálů, popř. při kombinaci myelitidy s optickou neuritidou i optická koherenční tomografie, při podezření na vaskulární etiologii i angiografie.

Diagnostická kritéria pro transverzální myelitidy (idiopatické nebo spojené s jiným



doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

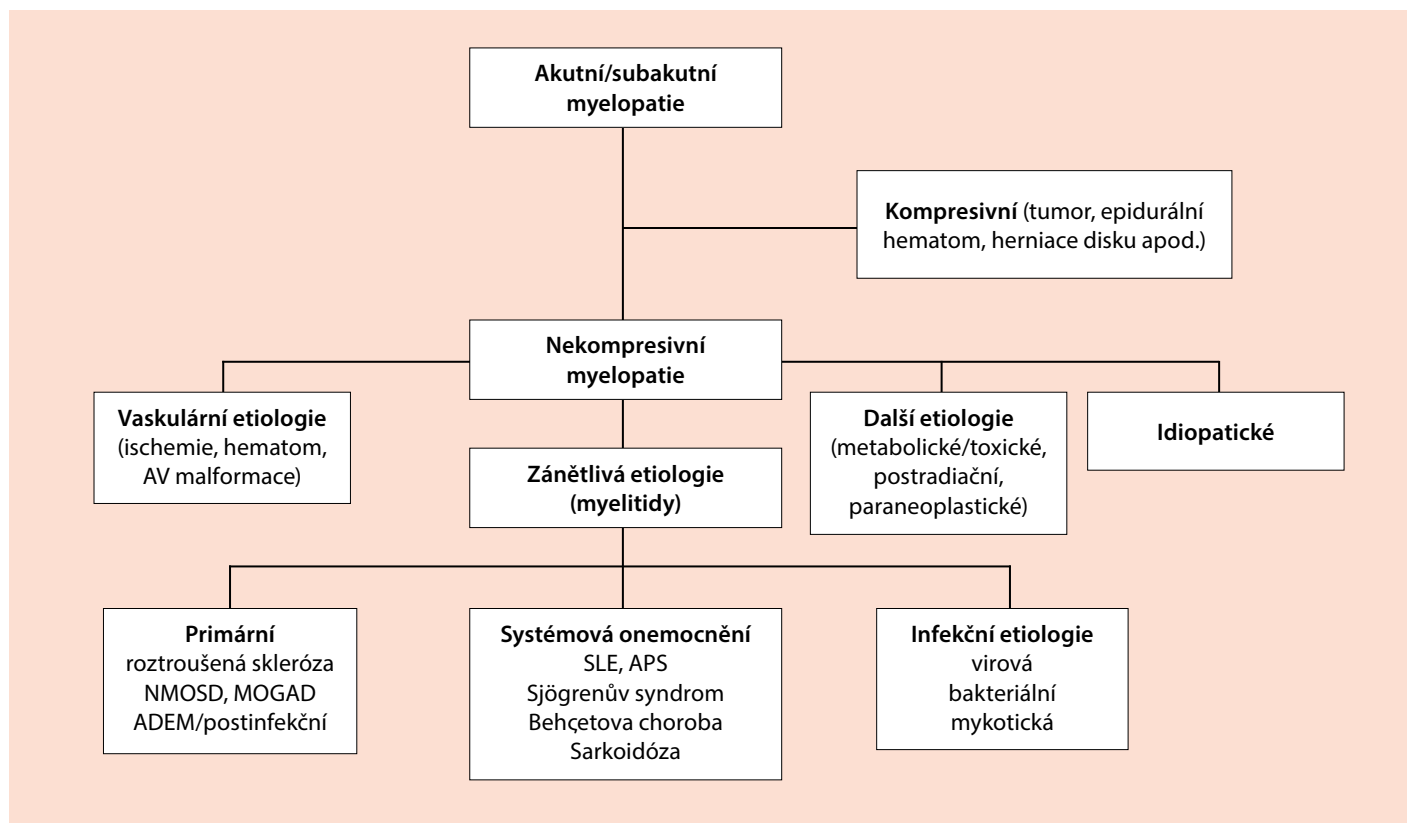
dana.horakova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):193-199

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2023

Schéma 1. Zjednodušený algoritmus vyšetření akutních myelopatií. V prvním kroku je nutné vyloučení kompresivní etiologie. V případě nálezu myelopatie se syčením kontrastní látkou a/nebo pozitivního zánětlivého nálezu v likvoru doplňujeme další vyšetření k určení etiologie myelitidy (stanovení autoprotilátek, vyloučení infekčního agens pomocí sérologických a molekulárně genetických metod či kultivace, doplnění MR mozku, evokovaných potenciálů apod.) (volně převzato dle (Marignier, 2021))



onemocněním) byla navržena již v r. 2002 (Barnes et al., 2002). Tato kritéria ve zkratce vyžadují – odpovídající klinickou bilaterální míšní symptomatologii, která se rozvíjí v průběhu 4 hodin až 21 dnů (interval 4 hodin byl navržen z důvodu odlišení akutního infarktu míchy, který má náhlý začátek). Aktivní zánětlivý proces musí být potvrzen přítomností zánětlivých znaků v mozkomíšním moku (pleocytóza či intratékální syntéza imunoglobulinů) nebo vychytáváním kontrastní látky na MR. Diagnózu transverzální myelitidy vylučuje/zpochybňuje anamnéza ozáření míchy v průběhu posledních 10 let, jasná distribuce léze v oblasti povodí přední spinální arterie, abnormální průtok na povrchu míchy odpovídající arteriovenózní malformaci.

Dělení myelitid dle etiologie zahrnuje zánětlivá onemocnění – infekční, idiopatické myelitidy (= diagnóza per exclusionem, kde i přes rozsáhlé diagnostické úsilí nebylo nalezeno jiné onemocnění), myelitidy vázané na jiná onemocnění, ke kterým patří zejména roztroušená skleróza (RS), neuro-myelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD), onemocnění asociovaná

s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD) a dále skupina systémových autoimunitních onemocnění – systémový lupus erythematoses (SLE), Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, Behčetova nemoc a další. Nelze opomenout také skupinu postinfekčních a postvaccinačních myelitid, neurosarkoidózu a paraneoplastická poškození míchy (Passeri et al., 2022).

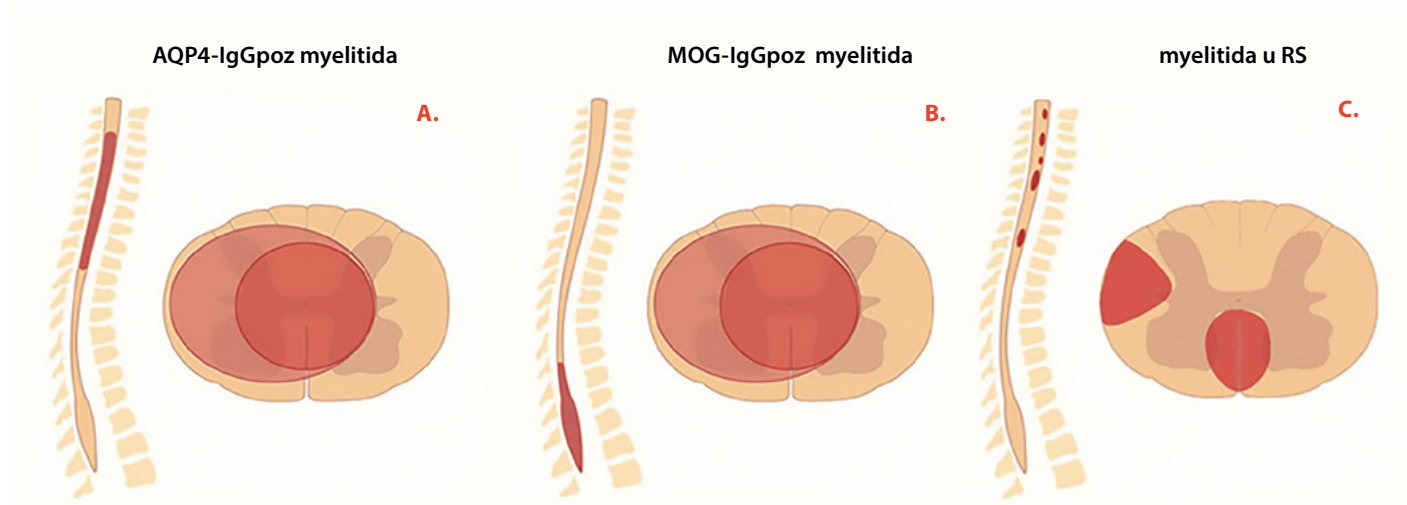
Určitým pomocným vodítkem v diferenciální diagnostice je dělení podle délky léze na: 1. longitudinálně extenzivní transverzální myelitidu (LETM), při které vidíme léze dosahující minimálně délky 3 obratlových segmentů (typické léze pro časnou fázi NMOSD) a 2. léze kratší s délkou 1 až 2 obratlových segmentů („short transverse myelitis – sTM“) typicky u RS. Na transverzálních řezech hodnotíme plochu poškození a lokalizaci ložiska (dominantně postihující bílou, popř. převážně šedou hmotu míšní, nebo jejich kombinace) (Obr. 2).

Níže budou probrány hlavní klinické jednotky, které je nutné v rámci diferenciální diagnostiky autoimunitních myelitid zvažovat.

Roztroušená skleróza

Míšní postižení je u RS (Havrdová et al., 2013) častým projevem, často se vyskytuje již v úvodu onemocnění jako první příznak, kdy hovoříme o klinicky izolovaném syndromu. Vzhledem k četnosti výskytu RS (prevalence v České republice je asi 190–220 pacientů/ 100 000) se s touto etiologií myelitidy neurolog setkává často. První příznaky nemoci se projevují nejčastěji mezi 20. až 40. rokem života. Vlastní léze u RS jsou typicky v rozsahu 1–2 míšních segmenty, asymetrické, často v dorzolaterální oblasti, zejména v krční (postižení až v 60 %) a hrudní míše (Obr. 2C). V akutní fázi bývá syčení po podání kontrastní látky, enhancement je typicky prstenčitý nebo nodulární. Klinicky se projevují většinou jako inkompletní míšní léze s projevy centrální parézy, senzitivními obtížemi (velmi typické jsou Lhermittův příznak a pocity „obručového“ sevření), neurogenní poruchy sfinkterů. K diagnóze většinou vede nález na MR mozku (hyperintenzity v typické lokalizaci na FLAIR nebo T2 vážených obrazech) a nález intratékální syntézy imunoglobulinů G (IgG) nebo oligoklonálních pásů (OCB) při izoelek-

Obr. 1A–C. Schematické znázornění myelitid v sagitálních a transverzálních řezech. A. typická longitudinálně extenzivní myelitida (LEMT) u pacienta s pozitivitou AQP4-IgG; B. opět LETM, nicméně v distálních částech míchy, na transverzálních řezech s výrazným postižením šedé hmoty; C. myelitida u pacientů s RS postihující převážně bílou hmotu, na sagitálních řezech lze vidět fokální krátké léze (adaptováno dle (Vaněčková, 2020))



trické fokuzaci v mozkomíšním moku. V atace nacházíme také mírnou lymfocytární pleocytózu.

S protilátkami asociované myelitidy

Do této skupiny řadíme různé jednotky.

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

NMOSD s pozitivitou protilátek proti akvaporin-4 (AQP4-IgG) je závažné onemocnění, které je dnes řazeno mezi autoimunitně podmíněné astrocytopatie. Akvaporin 4 je lokalizovaný zejména v oblasti výběžků astrocytů a po navázání AQP4-IgG na jejich cílový epitop dochází ke spuštění zánětlivé kaskády zahrnující systémovou aktivaci komplementu, zániku astrocytů a sekundární demyelinizaci (Zekeridou et Lennon, 2015). Odhadovaná prevalence tohoto onemocnění v ČR je 1 na 100 tis. obyvatel s převážným postižením žen v poměru 8 : 1. Medián počátku nemoci je okolo 38. roku života. Myelitida bývá typicky prvním příznakem onemocnění u pacientů starších 50 let a je provázena závažným neurologickým deficitem, i přes adekvátní akutní terapii (Nytrová et al., 2015).

Klinicky jsou pro NMOSD typické relapsy optické neuritidy (ON) a myelitidy, buď izolovaně, nebo souběžně. Ataky jsou většinou těžké s reziduem a mohou vést v krátké době k závažnému neurologickému postižení. Kmenová symptomatologie zahrnuje především syn-

drom area postrema (APS) – obtížně řešitelnou nauzeu, vomitus a singultus (Shosha et al., 2018) apod. Hypotalamické obtíže (polyurie, nadměrná denní spavost, hypotermie, narkolepsie) či postižení sluchu jsou u indoevropské populace relativně vzácné (Wingerchuk et al., 2015).

Pro diagnostiku je významné vyšetření protilátek v séru. Standardem je stanovení na buňkách transfekovaných AQP4 (tzv. cell based assay – CBA) pomocí metody nepřímé imuno-fluorescence. Specifita je téměř 100 %, senzitivita vyšší než 80 %. Na MR míchy jsou typické léze delší než 3 segmenty (LETM) s centrálním postižením šedé hmoty (Obr. 2A), v akutní fázi často hypointenzní na T1 a s enhance-mentem. Po léčbě kortikoidy nebo s odstupem času může dojít postupně k mírné regresi nebo fragmentaci původních míšních T2 lézí, které pak mohou připomínat ložiska RS. Postupně dochází u většiny pacientů k rozvoji významné míšní atrofie. Na MR mozku proti tomu bývá v úvodu nález buď negativní, nebo jsou ložiska v atypické lokalizaci (periependymální oblast Sylviova akveduktu, kolem III a IV komory, někdy zasahující i do oblasti hypotalamu, v oblasti prodloužené míchy často navazující na ložisko míšní, typicky s postižením area postrema, někdy i rozsáhlé edematózní léze supratentoriálně). Nález v likvoru závisí na době odběru – v atace bývá zvýšená koncentrace bílkoviny (s maximem kolem 1–2 g/l) s významnou pleocytózou typicky s přítomností neutrofilních a eozinofilních granulocytů, oproti tomu v remisi se nález upravuje, koncentrace

bílkoviny a cytologický nález bývají v normě. Na rozdíl od RS bývá pozitivita oligoklonálních páسů asi ve 30 % případů a může časem vymizet (Nytrová et al., 2015).

V rámci stanovení diagnózy NMOSD vycházíme z kritérií mezinárodního panelu odborníků z roku 2015 (Wingerchuk et al., 2015). Mezi klíčové klinické charakteristiky patří optická neuritida (ON), akutní myelitida a syndrom area postrema. V případě séropozitivity AQP4-IgG můžeme pak stanovit diagnózu NMOSD. V případě myelitidy s nálezem LETM na MR míchy a negativitě těchto protilátek jsou vyžadovány další podmínky (např. symptomatologie z jiné lokality – ON, APS či jiný kmenový syndrom a naplnění MR kritérií). Asi u 15 % pacientů nacházíme na MR míchy sTm, což může vést k nesprávnému stanovení diagnózy RS.

Až 40 % pacientů s NMOSD trpí současně jiným autoimunitním onemocněním, nejčastěji se jedná o SLE, antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom, ale i thyreoiditidu, revmatoidní artritidu či myastenii gravis apod. (Nytrová et al., 2015). U méně než 5 % pacientů je etiologie paraneoplastická.

Onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD)

Akutní myelitida patří mezi projevy MOGAD, což je relativně nově popsané získané demyelinizační onemocnění CNS, které může mít monofázický i relabující průběh. Vymezení tohoto onemocnění souvisí

s rozvojem diagnostických autoprotilátek pomocí výše zmíněných CBA, kdy pouze protilátky vázající se na antigeny v přirozené konformaci (konkrétně v membráně transferované buňky) mají klinický význam. Celosvětově je předpokládána incidence 1,4 až 3,6 na 1 milion obyvatel, ale toto číslo bude narůstat se zlepšením diagnostiky. Není zde jasná převaha postižení žen. Klinické projevy závisí na věku manifestace obtíží. Pro děti do 11 let věku je typická akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), v některých případech následovaná optickou neuritidou. Naopak v dospělosti je typická optická neuritida, v některých případech bilaterální. Pro myelitidu je charakteristické postižení conus medullaris s klinickým projevem sfinkterové a erektilní dysfunkce, léze se ovšem mohou vyskytovat i v jiném úseku míchy. Myelitida může probíhat izolovaně, nebo jako součást ADEM či souběžně s optickou neuritidou. Na MR míchy nalézáme u 60–80 % pacientů LETM, na rozdíl od AQP4-IgG zprostředkované myelitidy (Obr. 2B) však nedochází časem k atrofii míchy. U 1/3 pacientů jsou na axiálních řezech míchy zřetelné T2 hyperintenzity v šedé hmotě ve tvaru písmene H. Vzácněji se popisuje syčení zadních kořenů míšních (Fadda et al., 2021). Asi u 10 % těchto myelitid nenacházíme korelát na MR míchy, zejména v úvodu obtíží. V porovnání s RS je tíže závažnější, ale v porovnání s NMOSD je zde lepší úprava včetně odpovědi na léčbu kortikosteroidy. Reziduálně mohou zejména přetrvávat sfinkterové obtíže. Recentně byla mezinárodním panelem odborníků publikována kritéria pro MOGAD, kde v případě myelitidy může být diagnóza MOGAD stanovena u sérových titrů MOG-IgG > 100. U nižších hodnot ≥ 10 ale < než 100 je potřeba alespoň jedno z následujících podpůrných MR nebo klinických kritérií: 1. LETM; 2. centrální míšní léze nebo léze šedé hmoty míšní ve tvaru písmene H na axiálních řezech; 3. léze conus medullaris. Dále se doporučuje vyloučení jiných možných diagnóz, a to zejména RS. Pacienti s MOGAD mohou mít také na MR mozku přítomny T2 hyperintenzity, ale typicky nemají korelát na T1 vážených obrazech. Přítomnost OCB v likvoru je u MOGAD vzácná (< 10 % případů), bývá vyšší zastoupení elementů > 50/1 µl. Klinické projevy se

Tab. 1. Přehled nejčastějších autoprotilátek cílících na nukleární a cytoplazmatické antigeny u paraneoplastických myelopatií často sdruženými s příznaky postihující centrální i periferní nervový systém

Autoprotilátky	Asociace s nádorovým onemocněním	Četnost asociovaných myelopatií	Neurologické příznaky kromě myelopatie
Amfifyzin-IgG	malobuněčný karcinom plic a karcinomy prsu	24 %	periferní neuropatie, encefalopatie, kmenové sy, encefalomyelitida s rigiditou, cerebelární sy, opsoklonus-myoklonus, pruritus, vzácně Stiff-man sy
CRMP-5/CV2-IgG	malobuněčný karcinom plic, thymom	16 %	periferní a autonomní neuropatie, extrapyramidové příznaky, kraniální neuropatie včetně ztráty chuti a čichu, radikuloplexopatie
ANNA-1 (Hu)-IgG	malobuněčný karcinom plic	11 %	neuropatie, dysmotilita GIT, LE, cerebelární sy, myopatie, radikulopatie
ANNA-2 (Ri)-IgG	karcinomy plic a prsu	18 %	kmenové příznaky (opsoklonus/myoklonus, kraniální neuropatie, trismus), cerebelární sy, neuropatie
ANNA-3-IgG	malobuněčný karcinom plic	18 %	periferní neuropatie, cerebelární sy, LE, kmenové příznaky
Ma1-IgG	karcinomy plic a prsu, NHL, germinální nádory	4 %	cerebelární/kmenové sy, LE, polyneuropatie, extrapyramidové příznaky, myelopatie
Ma 2 (Ta)-IgG	nádory testes a extragonadální germinální nádory, NHL, tumory ovarií	3 %	LE, cerebelární/kmenové sy, extrapyramidové příznaky, narkolepsie, polyneuropatie
PCA-1 (Yo)-IgG	ovariální tumory, karcinomy prsu	5 %	cerebelární sy u minority pacientů izolovaná periferní neuropatie

ANNA-1 – antineuronal nuclear antibody, type 1; ANNA-2 – antineuronal nuclear antibody, type 2; ANNA-3 – antineuronal nuclear antibody, type 3; CRMP5 – collapsin response mediator protein 5; IgG – imunoglobulin G; GIT – gastrointestinální trakt, LE – limbická encefalitida; NHL – Non-Hodgkinův lymfom; PCA-1 – Purkinje cell antibody, type 1; Yo/CDR2 – cerebellar degeneration protein 2; sy – syndrom (volně adaptováno dle (Flanagan, 2016))

mohou rozvíjet i po vakcinaci (do měsíce od očkování). Průběh může být monofázický nebo remitentní (zejména u pacientů s přetrvávající séropozitivitou) (Passeri et al., 2022). Relapsy izolované myelitidy jsou vzácné. Reboundy onemocnění se však vyskytují při rychlém snižování kortikosteroidů, doporučuje se proto ve srovnání s RS pomalý taper kortikosteroidů (v řádu měsíců). Pokud jsou u pacientů přítomny MOG-IgG v séru v nízkém titru, ale klinickým průběhem, nálezem na MR mozku a míchy, včetně positivity OCB v likvoru, splňují kritéria pro RS, pak pozitivita těchto protilátek nemá klinický význam. Stanovení MOG-IgG není indikováno u všech pacientů s podezřením na demyelinizační onemocnění CNS, ale ze-

jména na základě klinického obrazu a nálezů v likvoru či na MR mozku/míchy.

Skupina paraneoplastických myelopatií

Mezi nejčastější autoprotilátky asociované s paraneoplastickou etiologií míšního postižení řadíme protilátky proti protein mediátoru odpovědi na kolapsin 5 (CRMP5) a amfifyzin, kde průběh je variabilní od akutního až po chronický. Přehled nejčastějších jednotek podává tabulka 1. V případě chronického průběhu může dojít k chybnému stanovení diagnózy primárně progresivní RS. Klinicky mohou být i příznaky postižení jiné části CNS nebo PNS, jedná se zejména o asociaci s bolestivou neuropatií a cerebelární ataxií. V likvoru

INZERCE

často nacházíme cytoproteinovou asociaci. Na MR typicky bývá LETM, většinou se selektivním postižením zadních nebo laterálních provazců, asi v polovině případů je spojeno se syčením kontrastní látkou.

Relativně nově popsanou skupinou je astrocytopatie asociovaná s GFAP-IgG, u kterých myelopatie bývá prvním příznakem asi v 10 % případů, někdy je součástí rozvinuté meningoencefalomyelitidy, jejímž dominantním nálezem na MR mozku je periventrikulární, lineární, radiální enhancement na MR mozku na sagitálních řezech. V likvoru bývá syndrom cytoproteinové asociace s hypoglykorachií (Flanagan et al., 2017; Passeri et al., 2022).

Samostatnou, nově popsanou jednotkou jsou pak myelitidy indukované terapií inhibitory kontrolních bodů („immune checkpoint inhibitors“, ICI). K inhibitorům kontrolních bodů patří léky (monoklonální protilátky, např. pembrolizumab, nivolumab), které blokují některé proteiny (označované jako kontrolní body), které jsou exprimovány zejména T lymfocyty a některými nádorovými buňkami (Picca et al., 2021). Jsou používány v nádorové terapii, protože potencují imunitní odpověď proti tumoru tím, že blokují signální dráhy zodpovědné za inhibici T lymfocytů (např. CTLA4 – „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“, PD-1 „programmed death-ligand 1“). I když neurologické komplikace léčby jsou naštěstí relativně vzácné, bývají závažné. Vyskytují se v průměru po 7. cyklu léčby. Myelitidy bývají často pod obrazem transversální míšní léze a vyžadují kromě terapie kortikoidy i druhou linii léčby (např. plazmaferézy, IVIG). Na MR bývá obraz LETM s nepravidelným syčením kontrastní látkou.

Systémová autoimunitní onemocnění

Myelitidy v rámci systémových autoimunitních onemocnění bývají nejčastěji referovány u SLE a antifosfolipidového syndromu, byly ale také popsány u Behçetovy nemoci, Sjögrenova syndromu, revmatoidní artritidy či ankylozující spondylitidy. U těchto myelitid je vždy potřeba vyloučit, zda se nejedná o koincidenci dvou onemocnění (např. s NMOSD), nebo jde o komplikaci základního onemocnění. Je potřeba pátrat po systémových projevech jako artralgie,

příznaky sicca syndromu, Raynaudova fenoménu, livedo retikularis a dalších příznacích typických pro systémová onemocnění pojiva. V diagnostickém procesu je potřeba doplnit vyšetření autoprotilátek (ANA, ENA včetně typizace, APLA, dsDNA protilátek atd.) a vždy je potřeba i vyšetření AQP4-IgG.

Často se může jednat o imunosuprimované jedince a na místě je i rozsáhlejší testování v rámci infekční etiologie myelitidy.

Rozvoj myelitidy může být i nežádoucím účinkem samotné léčby systémového autoimunitního onemocnění (např. anti-TNF terapie zvyšuje riziko demyelinizačního onemocnění CNS) (Rimkus et al., 2021).

Systémový lupus erythematos

Neuropsychiatrické příznaky u SLE jsou relativně časté, kvůli vysoké variabilitě a často malé specifitě neurologických příznaků je ovšem stanovení přesné prevalence a incidence obtížné, hodnoty prevalence jsou dle různých prací popisovány mezi 12–95 % (Kampylafka et al., 2013). Typicky se jedná o postižení mozku – aseptickou meningitidu nebo vaskulární postižení (vaskulitidu, ischemickou cévní mozkovou příhodu). Oproti tomu myelitida je relativně vzácná, je popisována kolem 2–3 % případů, často ale jako první příznak onemocnění. Přehledový článek z roku 2014 (Li et al., 2014) popisuje dominantní postižení u žen (80 %), častěji v aktivní fázi nemoci, až u 1/3 případů se ale myelitida vyskytla v remisi nemoci.

Behçetova choroba

Behçetova choroba (Al-Araji et Kidd, 2009) je systémová vaskulitida postihující malé cévy. Etiologie nemoci není známá. Vyskytuje se převážně v asijské populaci, největší prevalence byla popsána v Turecku. Onemocnění začíná většinou mezi 30. až 50. rokem, častěji u mužů (poměr muži : ženy 2 : 1). Typickými příznaky nemoci je triáda: uveitidy, opakované aftózní vředy ústní dutiny a genitální vředy. Postižení CNS je popisováno asi u 10 % nemocných a zahrnuje zejména meningoencefalitidu (u 75 %) a myelitidu (u 10 %). Myelitida může být i první manifestací choroby, v tom případě může pomoci při diagnóze právě anamnestický údaj o výskytu opakovaných uveitid či ulcerací.

Na MR míchy jsou typické T2 hyperintenzní léze přesahující dva segmenty, nález na MR mozku je méně častý. V likvoru je typicky pleocytóza, zvýšená sedimentace svědčí pro systémový zánět. Alela HLAB51 je silně asociována s Behçetovou chorobou nezávisle na geografickém regionu či etnicitě a toto genetické testování je dostupné.

Sjögrenův syndrom

Je autoimunitní onemocnění postihující buňky slinných, slzných a dalších žláz (slinivka břišní, žlázy v genitální oblasti, příušní žláza). Tomu odpovídají i symptomy – sucho v ústech (xerostomie), poruchy polykání, páchnoucí dech, větší kazivost zubů, vysychání očí (xeroftalmie) s pocity pálení a nesnášenlivosti slunečního záření. Onemocnění se projevuje zejména v 5. až 6. dekádě, s jednoznačně častějším výskytem u žen. Postižení CNS je popisováno u 25–30 % nemocných, myelitidy (Hermisson et al., 2002) jsou ovšem vzácné (pouze asi 1 % postižených). Bývají dlouhé, expanzivně se chovající centrální T2 hyperintenzní léze, popisovány jsou ale i kratší multifokální léze.

Neurosarkoidóza

Neurosarkoidóza je granulomatózní multisystémové onemocnění neznámé etiologie. Projevuje se zejména bilaterální hilovou lymfadenopatií a plicními infiltráty, očními a kožními lézemi. Postižení CNS se odhaduje asi u 5–10 % pacientů, dominantně s postižením mozku, kde probíhá nejčastěji pod obrazem meningitidy, kraniálních neuropatií, encefalopatie či tumoriformních lézí. Při míšním postižení se většinou jedná o subakutní nebo chronický průběh. Na MR míchy asi u 45 % pacientů s myelidou nacházíme LETM s nepravidelným enhancementem včetně syčení leptomening, které může přetrvávat i přes terapii kortikosteroidy několik týdnů až měsíců. Na transversálních řezech nacházíme tzv. příznak trojzubce. Méně často mohou být přítomny krátké tumoriformní léze, byly popsány ale i kratší multifokální léze bez enhancementu (Passeri et al., 2022). Definitivní diagnóza sarkoidózy je většinou stanovena až na základě biopsie, která prokáže neka-seifikující granulomy. Biopsie je prováděna z dostupných hrudních uzlin, při izolovaném postižení míchy je někdy nutné provést i míšní

biopsii (Sohn et al., 2014). Novým krevním markerem je chitotriosidáza, což je protein secernovaný aktivovanými makrofágy, který je zvýšen u aktivní sarkoidozy.

Postinfekční a postvakcinační myelitidy

K rozvoji příznaků u těchto myelitid dochází během 6–28 dnů od infektu (nejčastěji virového) nebo od očkování. Může se manifestovat samostatně, nebo jako součást ADEM. Pro diagnózu svědčí anamnéza infekčního onemocnění v kombinaci s laboratorním průkazem infekčního agens (kultivačním, serologickým nebo PCR). V případě postinfekční, případně postvakcinační myelitidy (např. očkování proti vzteklině, poliomyelitidě, covidu-19 apod.) (Hosseini et Askari, 2023; McAlpine et Zubair, 2023), předpokládáme tři hlavní mechanismy – molekulární mimikry (imunitní odpověď je zaměřená proti strukturám CNS, které jsou podobné antigenům strukturám na povrchu mikrobů), mikrobiální superantigeny, jež se váží na povrch T buněk a způsobují jejich polyklonální aktivaci a dominantně humorální postižení s polyklonální aktivací B buněk a ukládáním imunokomplexů. Nález na MR jsou nespecifické, většinou dlouhé T2 hyperintenzní léze se syčením po podání kontrastní látky na T1 váženém obraze. Dominantně

bývá postižení šedé hmoty. Lepší prognózu mají postinfekční myelitidy s krátkými fokálními lézemi dominantně v bílé hmotě. Vždy je však potřeba vyloučit některou z výše uvedených diagnóz, protože infekce či vakcinace mohou být nespecifickým induktorem prvních atak konkrétních onemocnění.

Základní terapeutická doporučení

Základní terapeutické cíle u autoimunitních myelitid jsou: 1. maximální snížení neurologického deficitu v rámci akutní terapie; 2. zabránit dalšímu relapsu udržovací/chronickou léčbou a 3. minimalizovat vedlejší účinky léčby.

Akutní terapii v naprosté většině případů zahajujeme pulzním podáním kortikosteroidů v podobě methylprednisolonu v dávce 1 g/den – v celkové dávce 3–5 g následované postupným snižováním kortikosteroidů. Rychlost snižování výrazně závisí na diagnostickém zařazení myelitidy. Pokud není efekt, tak zejména u pacientů s NMOSD přistupujeme bezprostředně po potvrzení diagnózy k zahájení plazmaferéz, popř. se podávají i vysokodávkované imunoglobuliny. U myelitid, které jsou projevem chronických onemocnění, zahajujeme chronickou, nejčastěji imunomodulační či imunosupresivní léčbu specifickou pro danou diagnózu (více infor-

mací o aktuálních doporučeních u RS a NMOSD viz (Šťastná et al., 2023; Vachová, 2020), což také např. umožňuje i úpravou dávek chronické kortikoterapie. U pacientů s paraneoplastickou etiologií myelitidy je potřeba provést onkologický skrínink a případně zahájit onkologickou léčbu. Je však potřeba mít na paměti, že neurologické obtíže mohou předcházet manifestaci tumoru o měsíce až roky, což znamená pravidelné opakování těchto vyšetření.

Závěr

Pouze včasná a správná diagnostika myelitid s adekvátním nasazením terapie může ovlivnit často negativní prognózu pacientů. Akutní terapie zahrnuje především kortikosteroidy a případně zahájení aferetických metod. Diagnostické zařazení myelitidy ovlivní i rychlost snižování dávek kortikosteroidů a dlouhodobé nasazení imunomodulační nebo imunosupresivní léčby.

Práce byla podpořena projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkum-ným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience a projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

LITERATURA

- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):192-204. doi:10.1016/S1474-4422(09)70015-8.
- Barnes G, Benjamin S, Bowen JD, et al. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology.* 2002;59(4):499-505. doi:10.1212/WNL.59.4.499.
- Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, et al. Comparison of Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Features Among Children With Acquired Demyelinating Syndromes. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.28871.
- Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:327-351. doi:10.1016/B978-0-444-63432-0.00019-0.
- Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol.* 2017;81(2):298-309. doi:10.1002/ANA.24881.
- Havrdová E, Bláhová Dušánková J, Gál O, et al. Roztroušená Skleróza. Mladá Fronta, a. s., 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.
- Hermisson M, Klein R, Schmidt F, et al. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(6):450-453. doi:10.1034/J.1600-0404.2002.01167.X.
- Hosseini R, Askari N. A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *Eur J Med Res.* 2023;28(1). doi:10.1186/s40001-023-00992-0.
- Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One.* 2013;8(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0055843.
- Li XY, Xiao P, Xiao HB, et al. Myelitis in systemic lupus erythematosus frequently manifests as longitudinal and sometimes occurs at low disease activity. *Lupus.* 2014;23(11):1178-1186. doi:10.1177/0961203314541690.
- Marignier R. Acute and subacute myelopathy. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(5):557-566. doi:10.1016/J.NEUROL.2020.08.003.
- McAlpine LS, Zubair AS. Neurological sequelae of vaccines. *Neurological Sciences. Published online.* 2023. doi:10.1007/s10072-022-06581-z.
- Nytrová P, Kleinová P, Preiningerová Lízrová J, et al. Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra - Retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78(1):72-77. doi:10.14735/AMCSNN201572.
- Passeri M, Matthews E, Kammeyer R, Piquet AL. Update in autoimmune and paraneoplastic myelopathies: Newly described antigen targets and antibody testing. *Front Neurol.* 2022;13:1653. doi:10.3389/FNEUR.2022.972143/BIBTEX.
- Picca A, Berzeto G, Bihan K, et al. Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2021;8(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000967.
- Rimkus CM, Schoeps VA, Boaventura M, et al. Drug-related demyelinating syndromes: understanding risk factors, pathophysiological mechanisms and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55. doi:10.1016/J.MSARD.2021.103146.
- Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology.* 2018;91(17):E1642-E1651. doi:10.1212/WNL.00000000000006392.
- Sohn M, Culver DA, Judson MA, et al. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci.* 2014;347(3):195-198. doi:10.1097/MAJ.0B013E3182808781.
- Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoko účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurol. praxi.* 2023;24(1):40-44. doi:10.36290/NEU.2022.068.
- Vachová M. Long-term therapy and symptomatic treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83(116):S62-S67. doi:10.14735/amcsnn2020S62.
- Vaněčková M. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83(116):S20-S30. doi:10.14735/AMCSNN2020S20.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729.
- Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2015;2(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000110.