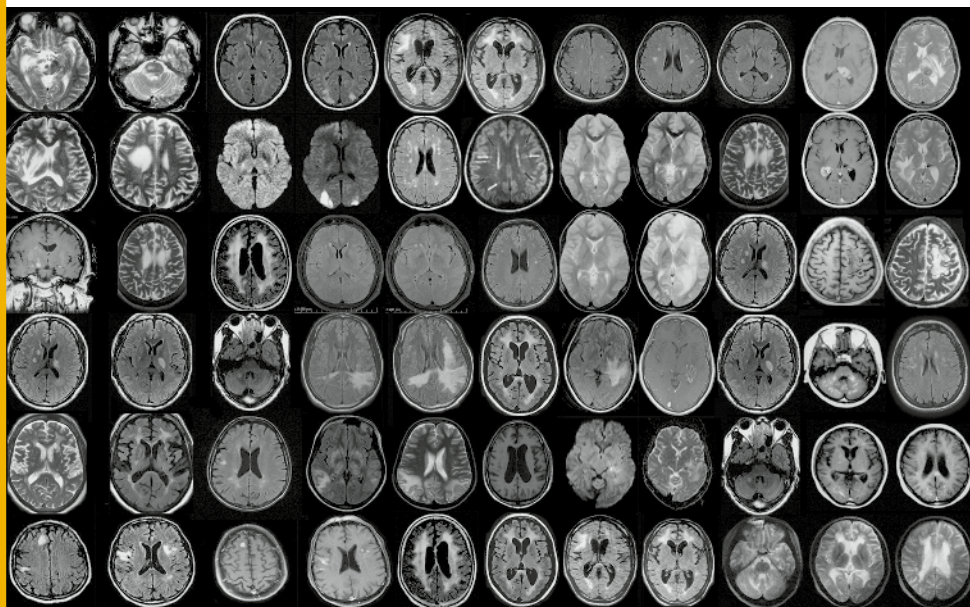


MUDr. Marianna VITKOVÁ

ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

diagnostika a diferenciálna diagnostika

RECENZENT Prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD.



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Marianna VITKOVÁ

ZÍSKANÉ
DEMYELINIZAČNÉ
OCHORENIA
CENTRÁLNEHO
NERVOVÉHO SYSTÉMU

diagnostika a diferenciálna diagnostika

recenzent: Prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD.

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



PREDSLOV

Demyelinizačné ochorenia CNS zahŕňajú v súčasnosti veľmi široký okruh ochorení, podľa klasifikácie z roku 2005 je to 97 vrodených a získaných ochorení spôsobujúcich demyelinizáciu bielej hmoty mozgu a miechy. V klinickej praxi je najčastejším problémom diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex (SM) a iných demyelinizačných ochorení. Včasná a správna diagnostika SM je dôležitá z hľadiska skorého zahájenia imunomodulačnej liečby, ktorá z dlhodobého hľadiska spomaľuje progresiu ochorenia a oddiaľuje invalidizáciu pacientov. Na druhej strane ale zahájenie liečby u pacientov, ktorí túto diagnózu nemajú, je neefektívne tak z hľadiska medicínskeho ako aj ekonomického. Keďže pre väčšinu demyelinizačných ochorení neexistuje definitívny test, ktorý by jednoznačne potvrdil diagnózu, je určenie diagnózy veľmi náročné a opiera sa o zhodnotenie anamnestických údajov, klinického priebehu, neurologického nálezu, výsledkov zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení ale aj o osobné skúsenosti lekára.

Vo svetovom písomníctve je množstvo publikácií zaoberajúcich sa diferenciálnou diagnostikou demyelinizačných ochorení, ich štúdium v plnom rozsahu je nad rámec možnosti praktických neurológov ako aj neurológov v špecializačnej príprave. Veľkou pomocou v diagnostike demyelinizačných ochorení sú pomocné vyšetrovacie metódy, ale takisto nie je vždy ľahké zorientovať sa vo výhodách a nevýhodách jednotlivých nových vyšetrovacích metód a rozhodnúť, ktoré sú v danej chvíli pre pacienta tie najvhodnejšie.

Autorka si dala za cieľ podať síce podrobný, ale prehľadný a v každodennej praxi použiteľný prehľad poznatkov o získaných demyelinizačných ochoreniach CNS, ich etiopatogenéze, klinickom obraze a diagnostických možnostiach. Pri napĺňaní tejto náročnej úlohy vychádzala nielen z literárnych údajov, ale aj z vlastnej, i keď zatiaľ ešte krátkej, klinickej praxe a práve to jej umožnilo naplniť cieľ práce, podať uvedenú problematiku zrozumiteľným a pre každodennú prax využiteľným spôsobom. Práca je bohato ilustrovaná a jedným z jej prínosov je využitie obrazovej dokumentácie z archívu Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP Košice.

Verím, že pre čitateľov bude táto práca prínosom pre rýchlu orientáciu v diferenciálnej diagnostike demyelinizačných ochorení, autorka ňou preukázala, že napriek krátkej klinickej praxi sa zaradila medzi odborníkov v oblasti demyelinizačných ochorení a je pre ňu aj začiatkom vedeckej práce, ktorej prvé výsledky už prezentovala na domácich a zahraničných odborných podujatiach.

Je potešením, že aj v dnešnej, pre zdravotníctvo nie veľmi radostnej dobe, sú medzi nami mladí kolegovia, ktorí robia svoju prácu so zánietením a o svoje poznatky sa radi podelia aj s ostatnými. V tejto snahe budem autorku rada naďalej podporovať.

Prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

OBSAH

1 ÚVOD	7
2 MYELINIZÁCIA	8
2.1 Myelín	8
2.2 Oligodendrocyty	8
2.3 Funkcia oligodendrocytov	10
2.4 Biochemické zloženie myelínu	11
2.5 Funkcia myelínu	12
3 ROZDELENIE DEMYELINIZAČNÝCH OCHORENÍ	13
4 NEINFEKČNÉ ZÁPALOVÉ OCHORENIA	15
4.1 Sclerosis multiplex (SM)	15
4.1.1 Marburgov variant SM	21
4.1.2 Koncentrická skleróza – Balóova choroba	21
4.1.3 Difúzna skleróza – morbus Schilder (myelinoklastická difúzna skleróza)	22
4.2 Neuromyelitis optica (NMO) – morbus Devic	23
4.3 Akútna demyelinizačná encefalomyelitída, ADEM	25
5 METABOLICKÉ PRÍČINY LEUKOENCEFALOPATIÍ	28
5.1 Centrálna pontínna a extrapontínna myelinolýza (CPM/EPM)	28
5.2 Deficit vitamínu B12	29
5.3 Hashimotova encefalopatia	32
5.4 Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	34
5.5 Gluténová senzitivita	36
5.6 Marchiafava-Bignamiho choroba	37
6 TOXICKÉ LEUKOENCEFALOPATIE	39
6.1 Postradiačné poškodenie CNS	40
6.2 Leukoencefalopatie indukované chemoterapeutikami	42
6.3 Leukoencefalopatie indukované antimikrobiálnymi látkami	43
6.4 Leukoencefalopatie indukované cytostatikami	43
6.5 Leukoencefalopatie indukované enviromentálnymi toxínmi	43
6.5.1 Oxid uhoľnatý (CO)	43
6.5.2 Organické rozpúšťadlá, benzén, toluén	45
6.5.3 Metanol	45
6.5.4 Návykové látky	46

7 INFEKČNÉ ZÁPALOVÉ OCHORENIA	47
7.1 Syfilis	47
7.2 AIDS	49
7.3 Whipplova choroba	51
7.4 Brucelóza	53
7.5 Neuroborelióza	54
7.6 Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	57
7.7 Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE)	59
8 HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ PRÍČINY LEUKOENCEFALOPATÍ	61
8.1 Zmeny bielej hmoty mozgu súvisiace so starnutím / ischemické lézie bielej hmoty mozgu	61
8.2 Neaterosklerotické príčiny ischemickej leukoencefalopatie	62
8.3 Subkortikálna arteriosklerotická encefalopatia, Binswangerova choroba	63
8.4 Migréna	64
8.5 CNS vaskulitídy a vaskulopatie	64
8.5.1 Primárna (izolovaná) angitída CNS, PACNS	66
8.5.2 Primárne systémové vaskulitídy	68
8.5.3 Sekundárne systémové vaskulitídy	68
8.5.3.1 Vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojiva	68
8.5.3.1.1 Behcetova choroba	69
8.5.3.1.2 Sclerodermia	72
8.5.3.1.3 Antifosfolipidový syndróm, APS	74
8.5.3.1.4 Sjogrenov syndróm	77
8.5.3.1.5 Systémový lupus erythematosus, SLE	79
8.5.3.2 Vaskulitídy vyvolané infekciou	82
8.5.3.3 Liekmi indukované vaskulitídy	82
8.5.3.4 Paraneoplastické postihnutie CNS	83
9 TRAUMATICKÉ POŠKODENIE BIELEJ HMOTY MOZGU	84
9.1 Difúzne axonálne poškodenie, DAI (diffuse axonal injury)	84
10 TUMORY POSTIHUJÚCE PREVAŽNE BIELU HMOTU MOZGU	85
10.1 Gliomatosis cerebri	85
10.2 Primárny lymfóm CNS	87
10.3 Lymfomatoidná granulomatóza	89
11 PRAKTICKÉ IMPLIKÁCIE A ZÁVER	91
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	98

1 ÚVOD

Demyelinizačné ochorenia CNS predstavujú problematiku, s ktorou sa neurológ prakticky denne stretáva vo svojej praxi. Súčasná klasifikácia demyelinizačných ochorení CNS podľa van der Knaapa a Valka z r. 2005 zahŕňa 97 vrodených a získaných ochorení, ktoré spôsobujú demyelinizácie bielej hmoty mozgu a miechy. Pre väčšinu z týchto ochorení neexistuje definitívny test, ktorý by jednoznačne potvrdil diagnózu, preto je jej stanovenie výsledkom dôkladného zhodnotenia anamnestických údajov, klinického priebehu, neurologického nálezu a výsledkov zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení.

Diferenciálna diagnostika demyelinizačných ochorení patrí svojim rozsahom, nárokmí na znalosti lekára a na interpretáciu výsledkov ďalších klinických a paraklinických vyšetrení k náročným oblastiam neurológie.

Cieľom tejto práce je podať podrobný a čo najpresnejší prehľad poznatkov o získaných demyelinizačných ochoreniach CNS, ich etiopatogenéze, klinickom obraze a diagnostických možnostiach.

2 MYELINIZÁCIA

Centrálny nervový systém (CNS) pozostáva štrukturálne z dvoch hlavných komponent: bielej a sivej hmoty mozgu a miechy. **Biela hmota** je tvorená množstvom axónov, ktoré sú pokryté myelínovým obalom, čo jej dáva typickú bielu farbu. Okrem myelinizovaných axónov obsahuje aj množstvo gliálnych buniek (astrocyty, oligodendrocyty, mikrogliálne bunky), nenachádzajú sa tu telá neurónov, ktoré sú uložené v sivej hmote mozgu a miechy (1). **Sivá hmota** CNS obsahuje telá neurónov s dendritmi. Obsah myelínu v sivej hmote mozgu je minimálny, nachádza sa okolo intrakortikálnych a intranukleárných vlákien. Relatívne vyšší obsah myelínu je v oblasti thalamu a globus pallidus (1).

2.1 Myelín

je jednou zo základných zložiek bielej hmoty mozgu a miechy. V CNS je tvorený oligodendrocytmi (ODC) a v periférnom nervovom systéme (PNS) Schwannovými bunkami.

Proces myelinizácie začína približne v 4. gestačnom mesiaci a je úplne ukončený až v dospelosti daného jedinca. U dieťaťa narodeného v riadnom termíne väčšina štruktúr ešte nie je kompletne myelinizovaná, v niektorých častiach proces myelinizácie len začína. Počas 1. roka života je myelín prítomný už vo všetkých oblastiach CNS, avšak jeho maturácia pokračuje niekoľko rokov. Platí všeobecné pravidlo:

1. Myelinizácia neurálnych štruktúr začína v čase, keď tieto štruktúry začínajú byť funkčné.
2. Väčšina axónov je myelinizovaná v smere zhodnom so smerom vedenia nervového impulzu.
3. Najprv sa začína myelinizácia v PNS, až potom v CNS.
4. Prvé sú myelinizované axóny senzitívnych neurónov, až potom motorických neurónov.
5. Myelinizácia začína skôr v neurónoch primárnych kôrových oblastí ako asociačných.
6. Myelinizácia napreduje z oblasti miechy smerom rostrálnym a rozširuje sa z centrálnych častí mozgu smerom do periférie (1).

2.2 Oligodendrocyty

Oligodendrocyty sú kľúčové bunky v procese myelinizácie v oblasti CNS. Vznikajú diferenciáciou z prekursorových oligodendrocytových buniek – OPC (oligodendrocyte precursor cell). Vývoj ODC môžeme rozdeliť do 4 odlišných fáz podľa morfológie buniek jednotlivých vývojových štádií a špecifických markerov, ktoré exprimujú na svojom povrchu (obr. 1).

1. stupeň – OPC (oligodendrocyte precursor cell), prekursorová oligodendrocytová bunka

Ide o pohyblivé, bipolárne bunky s vysokou proliferatčnou schopnosťou. Bunky na svojom povrchu exprimujú GT3 gangliozid špecificky viažúci protilátku A₂B₂. Ďalšími markermi, exprimovanými na povrchu buniek sú GD3 gangliozid, receptor pre PDGF- α (platelet-derived growth factor) a proteoglykan NG2. Väčšina OPC je aktívnych v embryonálnom a perinatálnom období, avšak určité množstvo (5–8% všetkých gliálnych buniek) sa nachádza aj v mozgu dospelého človeka. Tieto OPC tvoria potenciál pre remyelinizáciu. Na rozdiel od embryonálnych typov majú nižšiu motilitu, dlhšiu dobu bunkového cyklu a dlhší čas diferenciácie.

2. stupeň: pro-OL (pro-oligodendrocyte), pro-oligodendrocyty

Pro-oligodendrocyty exprimujú na svojom povrchu rovnaké markery ako OPC, ale navyiac sú exprimované špecifické sulfatidy viažúce protilátku O4. Tieto bunky majú ešte stále mitotickú aktivitu, ale už strácajú motilitu a začínajú vytvárať viacpočetné výbežky. Na konci tejto fázy dochádza k zástave bunkového cyklu a k terminálnej diferenciácii pro-OL na nezrelý oligodendrocyt, ktorý už nie je schopný ďalšieho delenia.

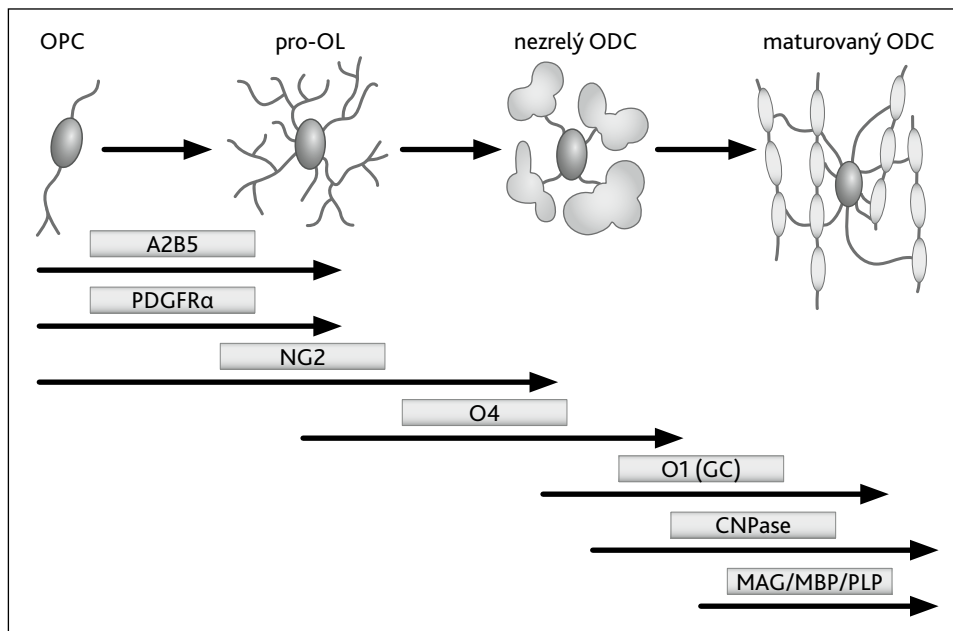
3. stupeň: nezrelý oligodendrocyt (immature OL)

Tieto bunky majú na svojom povrchu rovnaké markery ako pro-OL, navyiac začínajú exprimovať galactocerebrosid (GalC) a CNP-ázu (2,3-cyclic nucleotide 3 fosfodiesteráza). Tieto bunky ešte nie sú schopné myelinizácie.

4. stupeň: zrelý oligodendrocyt (mature OL)

Ide o zrelé ODC, ktoré sú v plnom rozsahu schopné myelinizácie. Exprimujú na svojom povrchu rovnaké markery ako nezrelé oligodendrocyty, ako aj MBP (myelin basic protein), PLP (proteolipid protein), MAG (myelin associated protein) a MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein). Sú to bunky strednej veľkosti s malým počtom krátkych výbežkov. Cytoplazma ODC obsahuje viac mitochondrií, veľký Golgiho komplex, vyvinuté cisterny granulárneho endoplazmatického retikula a početné mikrotubuly (2).

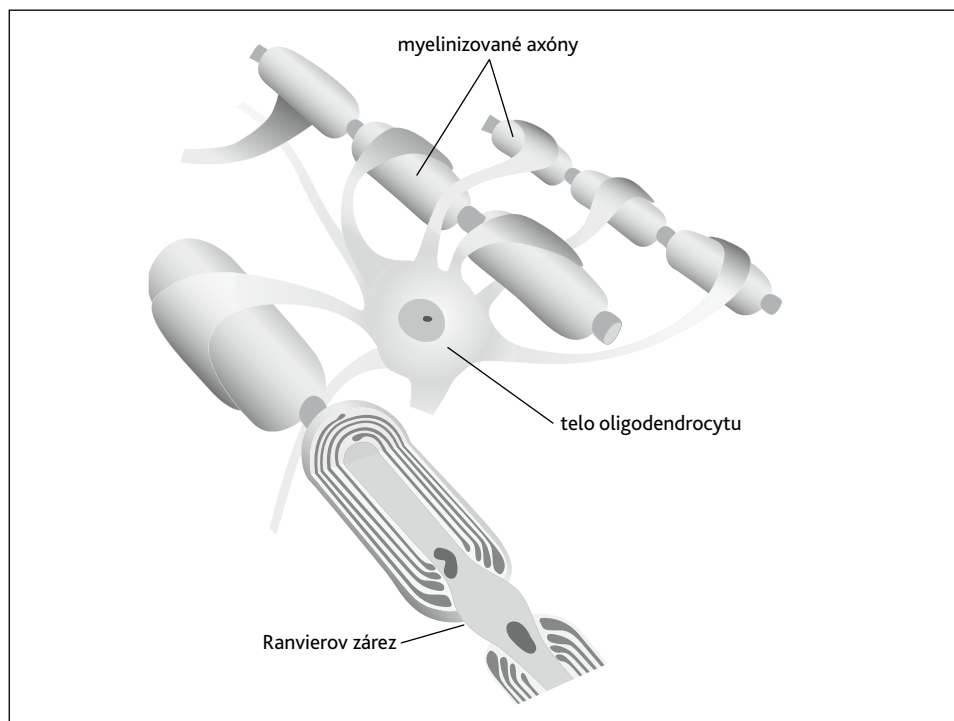
Obr. 1 Prehľad diferenciácie ODC



2.3 Funkcia oligodendrocytov

Najviac ODC sa nachádza v bielej hmote mozgu, kde sú uložené medzi myelinizovanými axónmi. Okrem bielej hmoty ich však môžeme nájsť aj v sivej hmote, kde sú zoskupené v blízkosti tel neurónov a nazývajú sa tzv. satelitné oligodendrocyty. Hlavnou úlohou ODC je tvorba myelínu. Jeden ODC vytvára myelín pre viaceré axóny a môže zabezpečiť myelinizáciu viac ako 40 axónom. (obr. 2). Na jednom axóne formuje vždy jedno internódium. Praktickým dôsledkom je, že poškodenie aj malého počtu ODC môže byť príčinou rozsiahlejšieho demyelinizačného procesu.

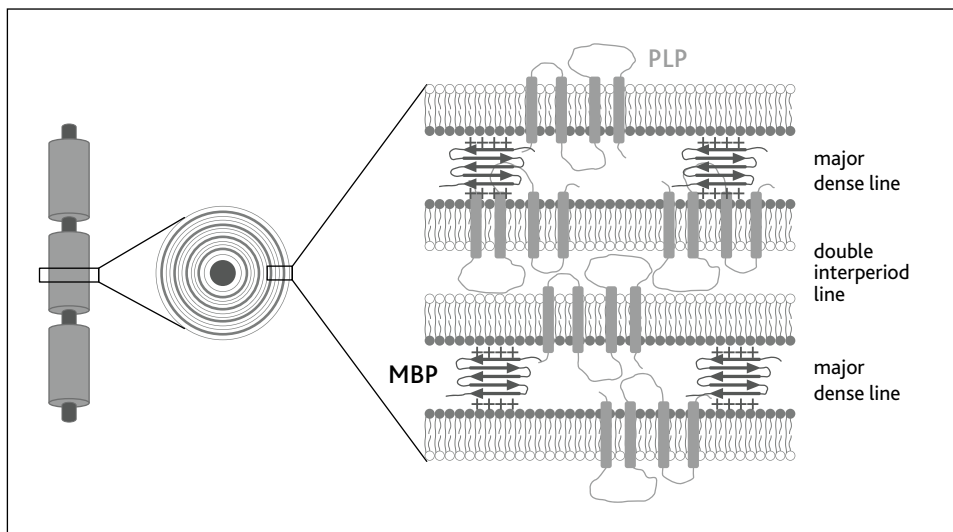
Obr. 2 Myelinizácia axónu jedným oligodendrocytom.



V úvode myelinizácie tvoria ODC ploché výbežky, ktoré sa špirálovito obťáčajú okolo axónu. Hrúbka myelínového obalu je dopredu naprogramovaná a je najviac ovplyvnená priemerom axónu, ktorý má byť myelinizovaný. Následne dochádza k vytlačeniu zvyškov cytoplazmy zo špirálovito zvinutých výbežkov ODC, čím sa protiľahlé membrány dostanú do tesného kontaktu a vytvoria kompaktnú štruktúru. Každá membrána je tvorená lipidovou dvojvrstvou a proteínmi, ktoré sú distribuované na extracelulárnom a cytoplazmatickom povrchu membrány. Proteínové vrstvy na extracelulárnych stranách protiľahlých membrán

fúzujú a vytvoria tzv. intraperiodickú líniu. Proteínové vrstvy na cytoplazmatickom povrchu membrán tvoria tzv. „major dense line“. Tieto línie sú od seba oddelené lipidovou dvojvrstvou. Najmenšia jednotka, ktorá môže byť definovaná ako myelín je 5-vrstvová štruktúra, kde sa strieda proteín–lipid–proteín–lipid–proteín (obr. 3). Po ukončení myelinizácie myelínový obal aj axón ostávajú na sebe závislé. Pre normálnu funkciu axónov je potrebný intaktný myelínový obal a naopak, zachovanie myelínového obalu si vyžaduje integritu axónu (1, 3).

Obr. 3 Jednotka myelínu, 5-vrstvová štruktúra so striedaním vrstiev proteín-lipid-proteín-lipid-proteín (prevzaté z Baron, 2010 sú súhlasom držiteľa autorských práv).



2.4 Biochemické zloženie myelínu

Chemické zloženie myelínovej membrány je odlišné od chemického zloženia cytoplazmatickej membrány ODC. V procese myelinizácie totiž dochádza k tvorbe a zakomponovaniu myelín špecifických lipidov, integrálnych a povrchových proteínov do membrány ODC, ktorá sa týmto procesom stáva membránou myelínovou. Niektoré proteíny sa nachádzajú prevažne na extracelulárnom povrchu plazmatickej membrány, iné na intracelulárnom. Membrány myelínového obalu majú vysoký obsah lipidov (70-80 % suchej hmotnosti) s prevahou nasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom. Tento vysoký podiel lipidov je zodpovedný za ich vysokú stabilitu. Koncentrácia proteínov je nižšia, tvorí 20-30 % suchej hmotnosti (tab. 1).

Lipidy: tvoria až 70-80 % suchej hmotnosti myelínu. Podiel jednotlivých lipidov: 30 % *cholesterol*, 30 % *glykosfingolipidy* (cerebrozidy, sulfatidy a gangliosidy) a 40 % *fosfolipidy* (fosfatidylcholín, fosfatidylserín, fosfatidyletanolamín, fosfatidylinositol a sfingomyelín). Najdôležitejším fosfolipidom je fosfatidyletanolamín v plasmalogénovej forme (mastná kyselina naviazaná na 1. väzbovej je aldehydová forma).

Proteíny: tvoria 20-30 % suchej hmotnosti. Najviac zastúpenými sú PLP (proteolipid proteín) a MBP (myelin basic protein).

PLP a jeho izoforma DM20 tvoria asi 50 % všetkých proteínov. Isoforma DM20 sa vyskytuje predovšetkým v embryonálnom a perinatálnom období, zatiaľ čo PLP hlavne v maturovanom myelíne. Ide o integrálny transmembránový proteín, ktorý 4-krát prechádza membránou a jeho funkciou je zrejme formácia a stabilizácia intraperiodickej línie.

MBP – myelin basic protein je povrchový proteín lokalizovaný na cytoplazmatickej strane membrány, stabilizuje tzv. „major dense line“ tým, že umožňuje apozíciu cytoplazmatických povrchov membrány. Má viacero izoformiem, tvorí 30-35 % všetkých proteínov. Je to antigén, ktorý sa experimentálne využíva na iniciáciu experimentálnej alergickej encefalomyelitídy (EAE).

MAG – myelin associated glycoprotein je lokalizovaný v najpovrchovejšej vrstve myelínu. Jeho funkcia nie je presne známa, predpokladá sa, že funguje ako „lepíadlo“ medzi axónmi vo zväzku a tiež ako povrchový bunkový receptor, ktorý sa podieľa na prenose informácie do hlbších vrstiev myelínu.

Ostatné proteíny: OSP – oligodendrocyte specific protein, MOBP – myelin associated oligodendrocyte basic protein, MOSP – myelin/oligodendrocyte specific protein sú zastúpené v relatívne malých množstvách.

Myelín špecifické enzýmy: CNP-áza (2,3-cyclic nucleotide 3 fosfodiesteráza) a cholesterol ester hydroláza (1).

Tab. 1 Biochemické zloženie myelínu (1)

Lipidy (70-80 %)	Proteíny (30-35 %)	enzýmy
Cholesterol (27,7 %)	PLP (50 %)	CNP
Glykosfingolipidy (27,5 %)	MBP (30-35 %)	Cholesterol ester hydroláza
cerebrosidy	MAG (1 %)	
sulfatidy	MOG (0,05 %)	
Fosfolipidy (43,1 %)	OMgp	
fosfatidylamín	OSP	
fosfatidylcholín	MOBP	
fosfatidyl serín	MOSP	
fosfatidylinositol		
sfingomyelín		

2.5 Funkcia myelínu

Myelínový obal obklopuje axóny s výnimkou ich zakončení a oblastí Ranvierových zárezov. Myelín je účinným izolantom a vedenie nervového vzruchu cez myelín je zanedbateľné. Depolarizácia na myelinizovanom axóne preto „preskakuje“ z jedného Ranvierovho zárezu na druhý, čo označujeme ako saltatórne vedenie nervového vzruchu. Ide o rýchly dej a myelinizovaný axón vedie nervové vzruchy až 50-krát rýchlejšie ako nemyelinizovaný (4) .

3 ROZDELENIE DEMYELINIZAČNÝCH OCHORENÍ

Nomenklatúra ochorení charakterizovaných poškodením myelínu nie je jednotná, v literatúre sa môžeme stretnúť s viacerými pojmami – demyelinizačné ochorenia, leukoencefalopatie, dysmyelinizácia, ochorenia bielej hmoty mozgu atď.

Demyelinizácia je charakterizovaná stratou normálne formovaného maturovaného myelínu. Môže vzniknúť primárne, ak dochádza k poškodeniu ODC alebo priamym poškodením samotného myelínu, alebo sekundárne následkom degenerácie a straty axónov. Za **demyelinizačné ochorenia** (ako sú v literatúre označované) sú považované tie, pri ktorých dochádza k primárnemu poškodeniu myelínu. Okrem pojmu demyelinizácia sa môžeme stretnúť s pojmom **dysmyelinizácia**, ktorý označuje narušenie samotného procesu myelinizácie, čo vedie k formovaniu abnormálneho myelínu alebo insuficientnej nepravidelnej myelinizácii. Vyskytuje sa v rámci vrodených leukoencefalopatií. **Hypomyelinizácia** označuje deficientnú depozíciu myelínu. **Retardovaná myelinizácia** je definovaná ako oneskorená myelinizácia. Všetky ochorenia, pri ktorých dochádza výlučne alebo predomínatne k poškodeniu bielej hmoty mozgu, označujeme ako **leukoencefalopatie** (1).

Leukoencefalopatie rozdeľujeme na vrodené a získané. Získané leukoencefalopatie rozdelil van der Valk a kol. (1) podľa príčiny do viacerých skupín:

1. Neinfekčné zápalové demyelinizačné ochorenia

- a) Sclerosis multiplex a jej varianty
- b) Akútna diseminovaná encefalomyelitída a akútna hemoragická encefalomyelitída

2. Infekčné zápalové demyelinizačné ochorenia

- a) Subakútna HIV encefalitída
- b) Progresívna multifokálna leukoencefalitída
- c) Brucelóza
- d) Subakútna sklerotizujúca panencefalitída
- e) Kongenitálna cytomegalovírusová infekcia
- f) Whippleova choroba
- g) Iné infekcie

3. Toxicko-metabolické demyelinizačné ochorenia

- a) Toxické endogénne a exogénne leukoencefalopatie
- b) Centrálna pontínna a extrapontínna myelinolýza
- c) Intoxikácia soľou
- d) Marchiafava-Bignami syndróm
- e) Malnutrícia
- f) Deficit vitamínu B12, deficit folátu
- g) Paraneoplastické syndrómy
- h) Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

4. *Hypoxicko-ischemické demyelinizačné ochorenia*

- a) Posthypoxicko-ischemická leukoencefalopatia novorodencov
- b) Oneskorená posthypoxicko-ischemická leukoencefalopatia
- c) Subkortikálna arteriosklerotická encefalopatia (Binswangerova choroba)
- d) Vaskulitídy
- e) Vaskulopatie inej etiológie

5. *Traumatické príčiny*

- a) Difúzne axonálne poškodenie.

Samostatnou rozsiahlou kapitolou sú vrodené demyelinizačné ochorenia, niektoré z nich sa môžu manifestovať aj v dospelom veku a mali by byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky demyelinizačných ochorení (1). Ich etiológia, diagnostika a klinický obraz presahujú rámec tejto publikácie, nakoľko táto práca je zameraná na získané demyelinizačné ochorenia a ich vzájomné odlíšenie medzi sebou – klinicky, rádiologicky a laboratórne.

4 NEINFEKČNÉ ZÁPALOVÉ OCHORENIA

4.1 Sclerosis multiplex (SM)

Sclerosis multiplex je chronické dysimunitné ochorenie CNS, ktoré je spúšťané u geneticky predisponovaných jedincov doteraz neidentifikovateľným agensom a je charakterizované poškodením bielej a sivej hmoty mozgu a miechy.

Epidemiológia

Prevalencia SM v SR je približne 100/100 000 obyvateľov, na celom svete žije asi 2,1 milióna ľudí postihnutých SM (5). Najvyššia prevalencia je v krajinách mierneho pásma severnej pologule, smerom k rovníku klesá. Postihuje predovšetkým príslušníkov kaukazskej rasy. Prvé prejavy ochorenia vznikajú medzi 20. až 40. rokom života, častejšie sú postihnuté ženy a to v pomere k mužom 2:1 (6).

Etiológia

Etiológia SM nie je presne objasnená, predpokladá sa kombinácia vnútorných (genetických) a vonkajších faktorov (zemepisná šírka, vírusy, hygienické podmienky, fajčenie, nutričné faktory, deficit vitamínu D).

Vnútorné (genetické) faktory: dodnes je preskúmaných viac ako 20 génových lokusov, ktoré sú asociované so SM. Známa je asociácia s génmi HLA komplexu: HLA DR B 1–15, s génmi pre IL-2 receptor a IL-7 receptor (7). Ochorenie nie je dedičné, ale u príbuzných pacientov je riziko rozvoja SM vyššie, u monozygotných dvojčiek asi 25-krát, pričom jednovaječné dievčatá majú vyššie riziko ako chlapci. U dvojvaječných dvojčiat a prvostuňových príbuzných je riziko rozvoja SM vyššie 7 až 10-krát ako v bežnej populácii (8).

Rasa: je všeobecne známe, že častejšie sú postihnutí príslušníci bielej kaukazskej rasy, niektoré etnické skupiny majú veľmi nízku incidenciu – Laponci, Japonci, Eskimáci, Maurovia, americkí Indiáni, africkí černosí (9).

Vonkajšie faktory:

Geografická distribúcia: existuje určitá závislosť výskytu ochorenia na zemepisnej šírke, častejší je výskyt v miernom pásme severnej pologule (severná Európa, Rusko, Kanada, USA) a v Austrálii, prakticky sa nevyskytuje v okolí rovníka. Prevalencia ochorenia u príslušníkov rovnakej rasy nie je vždy konštatná, závisí od oblastí kde žijú – vyššia je v regiónoch vzdialenejších od rovníka a nižšia okolo rovníka. Na základe tohto poznatku sa predpokladá účasť určitých typov vírusov typicky sa vyskytujúcich v danej oblasti na etiopatogenéze ochorenia (9). Na druhej strane aj v oblastiach s vysokou prevalenciou existujú rozdiely medzi jednotlivými etnickými skupinami. Dokumentuje to rozdiel prevalencií na Sicílii a Malte (Maurovia), kde je asi 10-krát nižšia prevalencia (10).

Infekcie: do súvislosti so SM sa dáva viacero infekcií: herpes simplex vírus 1,2 – (HSV1,2), cytomegalovírus (CMV), Epstein-Barrovej vírus (EBV), varicella zoster vírus (VZV), vírus morbíl a rubeoly. V súvislosti s EBV infekciou sa udáva, že viac ako 99 % pacientov so SM má EBV séropozitivitu v porovnaní so zdravou populáciou, kde sa séropozitivita odhaduje

na 85–95 %. Najkonzistentnejším nálezom súvisiacim s vyšším rizikom rozvoja SM je prítomnosť anti EBNA–1 IgG (17).

Fajčenie: 1,5-krát vyššie riziko výskytu SM je u fajčiarov (12).

Expozícia UV žiareniu a hladina vitamínu D: nedostatok vitamínu D sa považuje za rizikový faktor rozvoja SM. Existuje viacero štúdií, ktoré skúmali súvislosti medzi expozíciou UV žiareniu, hladinou vitamínu D a rozvojom SM. Výsledky demonštrujú vyšší výskyt SM u detí narodených v jarných mesiacoch (13), u detí, ktorých matky neužívali počas gravidity vitamín D (14). Častejší bol výskyt u pacientov s redukovanou expozíciou slnečnému žiareniu v detstve a adolescencii a u pacientov s nižšou sérovou hodnotou vitamínu D v porovnaní s pacientmi s normálnou alebo vyššou hladinou vitamínu D (15).

Patogenéza

Ochorenie je charakterizované mnohopočetným postihnutím *predominatne bielej hmoty* mozgu, najčastejšie v periventrikulárnej oblasti, v oblasti corpus callosum, juxtakortikálne, infratentoriálne a v oblasti miechy. Patomorfologickým podkladom lézií sú zápalové perivenulárne infiltráty (obsahujúce najmä aktivované T-Ly, makrofágy, B-Ly a plazmatické bunky), deštrukcia myelínu, transekcia axónov, remyelinizácia a glióza. Okrem bielej hmoty je postihnutá aj *sivá hmota* mozgu a podľa recentných štúdií dochádza k jej poškodeniu už v skorých štádiách ochorenia. Lézie nachádzame v oblasti cerebrálneho kortexu (leukokortikálne, intrakortikálne, subpiálne), v kortexe mozočka, talame, hipokampe a bazálnych gangliách (BG).

Za iniciátory ochorenia sa považujú *autoagresívne T-Ly (CD4+)*, ktoré špecificky rozoznávajú myelinové antigény (MBP, PLP, MOG, alfa B krystalín). U geneticky vnímavých jedincov dochádza k ich *prvotnej aktivácii na periférii* a to zrejme na podklade modelu „antigénovej mimikry“ po určitej vírusovej infekcii. Táto prvotná aktivácia zvyčajne nevedie k proliferácii T-Ly dostatočnej na to, aby tieto bunky invadovali do CNS. *Opakovaná aktivácia* vedie k masívnemu pomnoženiu T-Ly, ktoré sú schopné vyhľadať svoj špecifický antigén, dostávajú sa *do CNS cez HEB*, kde rozpoznávajú špecifický myelinový antigén. Produkujú prozápalové cytokíny (INF-gama, TNF-beta, ktorý je v prítomnosti INF- γ schopný priamej deštrukcie myelínu) a vytvára sa *zápalová infiltrácia*. Deštrukcia myelínu vedie k odhaleniu nových špecifických antigénov v hlbších vrstvách myelínu, ktoré sú makrofágmi prezentované ďalším T-lymfocytom a spôsobujú ich reaktiváciu. Ide o tzv. *antigénny spreading* (rozširovanie). Zápalové prostredie atrahuje do postihnutej oblasti B-Ly, ktoré sa diferencujú *na plazmatické bunky produkujúce protilátky*, ktoré sa takisto podieľajú na deštrukcii myelínu (prostredníctvom aktivácie komplementu, alebo pôsobia ako opsoníny). Demyelinizované axóny na svojom povrchu exprimujú antigény MHC I triedy rozpoznávané *cytotoxickými Tc-Ly (CD8+)*. Tie produkujú perforíny (vytvoria otvory v membráne, dochádza k interakcii intra a extracelulárneho prostredia a prerušeniu axónu), alebo indukujú apoptózu ODC. Z uvedeného vyplýva, že v patogenéze SM sa uplatňuje viacero mechanizmov prevažne bunkovej, ale aj humorálnej imunity (1). *Axonálna strata* je okrem priameho imunitného poškodenia spôsobená zrejme aj excitotoxickým pôsobením glutamátu, ktorý je v malej miere odstraňovaný zo synaptického štrbiny a uplatňuje sa efekt energetickej náročnosti vedenia vzruchu demyelinizovaným axónom (demyelinizovaný obnažený axón stráca schopnosť vedenia nervového vzruchu

parciálne alebo úplne a axón sa energeticky vyčerpáva). V meningochoch dochádza k formovaniu *štruktúr podobných lymfatickým uzlinám* (nakopenie T a B Ly a plazmatických buniek, ktoré môžu byť neskôr zdrojom chronického zápalu) (16).

Priebeh ochorenia

Asi 85 % pacientov má relaps-remitujúcu (RR) formu ochorenia, ktorá je charakterizovaná výskytom relapsov (atak resp. relaps je definovaný ako nové alebo zhoršené už existujúce neurologické príznaky, ktoré trvajú minimálne 24 hodín a nie sú spôsobené iným ochorením), ktoré sú striedané obdobím remisie. 50–80 % pacientov po 10–15 rokov prechádza do sekundárne progresívnej (SP) formy, pre ktorú je typické progresívne zhoršovanie neurologického stavu počas najmenej 6 mesiacov s /bez ojedinelých atakoch. 15 % pacientov má primárne progresívnu (PP) formu, ktorá je charakterizovaná trvale narastajúcim neurologickým deficitom od začiatku ochorenia. Ako relaps-progresívna (RP) forma je označovaný progresívny priebeh od začiatku ochorenia, zhoršovaný ešte výskytom relapsov (16).

Klinické príznaky

Vznik neurologických príznakov je daný demyelinizáciou centrálnych dráh, teda kondukčným blokom. K typickým príznakom patrí *optická retrobulbárna neuritída* (bolesti za očným bulbom, rozmazané videnie, defekty zorného poľa, porucha farebného videnia), *poruchy povrchovej aj hlbkovej citlivosti* (parestézie, hypestézie, hyperestézie, pozitívny Lhermittov príznak), *poruchy motoriky* (centrálne parézy, spasticita), *kmeňové príznaky* (centrálny vestibulárny syndróm, nystagmus, predná internukleárna oftalmoplégia, lézia n. facialis, neuralgia n. trigeminus, bulbárna symptomatika), *cerebelárne príznaky*, *sfinkterová dysfunkcia* najčastejšie pri poškodení miechy. Môže byť prítomná *kognitívna dysfunkcia*, *poruchy koncentrácie*, *nálad*, *únavový syndróm*, *autonómna dysfunkcia* (ortostatická hypotenzia) (16).

Funkčná disabilita sa hodnotí pomocou škály EDSS (Expanded Disability Status Scale), ktorá na základe zhodnotenia 7 systémov (vízus, motorika, senzitivita, mozgový kmeň, cerebellum, sfinkterové funkcie, cerebrálne príznaky) a schopnosti chôdze charakterizuje stupeň funkčnej disability (0–10) (17).

Diagnostika

V súčasnej dobe neexistuje žiadny špecifický test, ktorý by jednoznačne potvrdil, alebo vylúčil diagnózu SM. Diagnóza býva stanovená na základe anamnézy, klinického obrazu, náleзов pomocných vyšetrení a vylúčenia alternatívnych diagnóz. V súčasnosti platia revidované McDonaldove kritériá z r. 2010 (tab. 2), ktoré hodnotia klinický obraz, MR nález a výsledky vyšetrenia likvoru (18).

Tab. 2 Revidované McDonaldove kritériá SM z roku 2010 (18)

Klinický prejav	Požadovaný diagnostický dôkaz
Dva alebo viac atakov Obj. klinický dôkaz 2 a viac lézií	Žiadny
Dva alebo viac atakov Obj. klinický dôkaz 1 lézie	Diseminácia v priestore – DIS 1 a viac T2 lézií v najmenej 2 zo 4 typických regiónov (periventrikulárne., juxtakortikálne., infatentoriálne, spinálne) alebo ďalší klinický atak na inom mieste CNS
Jeden atak Obj. klinický dôkaz 2 a viac lézií	Diseminácia v čase – DIT • súčasne výskyt aspoň 1 asymptomatickej Gd+ a aspoň 1 neenhancujúcej lézie v MR alebo • nová T2 lézia a/alebo Gd+ lézia v nasledujúcom vyšetrení v porovnaní so vstupným vyšetrením alebo • druhý klinický atak
Jeden atak Obj. klinický dôkaz 1 lézie (CIS)	Diseminácia v priestore – DIS a súčasne diseminácia v čase – DIT alebo ďalší atak
Progresia neurologického postihnutia (PPMS)	Klinická progresia počas 1 roka a aspoň 2 z 3 kritérií 1 – potvrdenie DIS v mozgu (aspoň 1 T2 lézia v typ.lokalite) 2 – potvrdenie DIS v mieche (aspoň 2 T2 lézie v mieche) 3 – pozitívny likvor (pozitívne OCB a/alebo zvýšený IgG index)

MR mozgu a miechy

Tradičné štruktúrálné zobrazenie magnetickou rezonanciou hrá stále dôležitú úlohu v diagnostike SM aj keď tieto ukazovatele majú svoje obmedzenia, čo sa týka senzitivity a špecificity a nedokážu nám poskytnúť podrobné zhodnotenie patologickej podstaty. Pri podozrení na SM by MR vyšetrenie mozgu malo zahŕňať T1VO, T1VO s podaním gadolína, T2VO, FLAIR, PD, DWI+ADC, STIRM (na odhalenie demyelinizácie n.opticus). Nálezy týchto konvenčných MR techník sú dôležité pre diagnostiku SM, avšak vykazujú slabú koreláciu s klinickou disabilitou a aktivitou ochorenia. K získaniu klinicky významných informácií bolo vyvinutých niekoľko nových MR techník (MTR – magnetization transfer ratio, MRS – magnetic resonance spectroscopy, DIR – double-inversion recovery), ktoré vykazujú vyššiu koreláciu s klinickou disabilitou a aktivitou ochorenia (19).

Typickým nálezom pre SM sú T2/FLAIR hyperintenzívne lézie v typických lokalizáciách – periventrikulárne (vrátane corpus callosum), juxtakortikálne (v oblasti U-vlákien), infratentoriálne a v oblasti miechy. Táto lokalizácia je zahrnutá aj v tzv. Barkhofových MR kritériách pre SM (tab. 3) (20). V T1VO sa lézie javia ako hypointenzívne. Pretrvávajúce hypointezity – tzv. „black holes“ sú markerom deštrukcie tkaniva s axonálnou stratou a korelujú s disabilitou významnejšie ako celkový počet T2 hyperintenzívnych lézií. Lézie v okolí komôr sú prevažne

ovoidného tvaru, pozdĺžnou osou orientované kolmo na okraj komory (perivenulárna distribúcia) (obr. 4). V sagitálnej projekcii sa zobrazujú ako tzv. Dawsonove prsty (obr. 5). Ostatné lézie sú roztrúsené v bielej hmote frontálneho, parietálneho, okcipitálneho a zriedkavo aj temporálneho laloka (21). V skorých štádiách sa objavujú izolované lézie, postupne s progresiou ochorenia dochádza k ich splyvaniu. Lézie v oblasti miechy sú najčastejšie v cervikálnom úseku miechy a conus medullaris, zvyčajne nepresahujú viac ako 2 segmenty, sú bez perifokálneho edému a „mass efektu“.

Akútne lézie vykazujú po podaní kontrastnej látky (gadolinium) pozitívny enhancement, ktorý pretrváva ešte 6–8 týždňov. Niekedy môžu byť v MR obraze prítomné veľké lézie s perifokálnym edémom a mass efektom, tzv. tumefaktívne lézie (obr. 6), ktoré môžu imitovať neoplazmu alebo zápalové ložisko, ale v porovnaní s predchádzajúcimi je perifokálny edém aj mass efekt zvyčajne menší a súčasná prítomnosť diseminovaných ložísk v ostatnej bielej hmote svedčí skôr pre SM lézie. Tumefaktívne lézie vykazujú po podaní kontrastnej látky periférny enhancement v tvare otvoreného prstenca (open ring enhancement). V diferenciálnej diagnostike sú nápomocné aj perfúzne zobrazovacie techniky (SM lézie majú oproti tumoru pomerne nízky prietok – CBF a objem – CBV). Lézie pri SM vykazujú disemináciu v priestore a čase (22).

Tab. 3 Barkhofove MR kritériá prevzaté z Bakhof, 1997 (20)

Prítomnosť aspoň 3 zo 4 nasledujúcich
1Gd+ alebo 9 T2 hyperintenzívnych lézií
aspoň 3 lézie periventrikulárne
aspoň jedna lézia juxtakortikálne
aspoň jedna lézia infratentoriálne

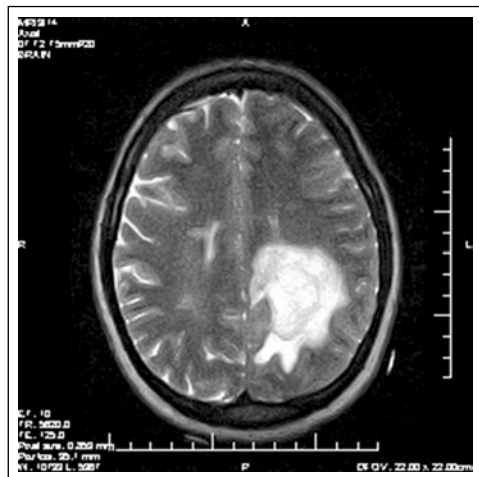
Obr. 4 MR mozgu, FLAIR sekvenca. Demyelinizačné hyperintenzívne lézie periventrikulárne a v oblasti corpus callosum (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



Obr. 5 MR mozgu, sagitálna projekcia, T2 hyperintenzívne lézie pozdĺž corpus callosum – Dawsonove prsty (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



Obr. 6 MR mozgu, T2VO, veľká tumeafektívna lézia v ľavej mozgovej hemisfére s perifokálnym edémom (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



Difúzne vážené obrázky – DWI (diffusion weighted image) zobrazujú akútne lézie ako hypersignálne s korešpondujúcim hypersignálom v ADC mape. Mechanizmus, ktorý je podkladom nízkeho signálu v ADC mape, nie je úplne objasnený (1).

Vyšetrenie likvoru: vyšetrenie likvoru naďalej zostáva dôležitým článkom v stanovení diagnózy a je nápomocné i v diferenciálnej diagnostike.

Biochémia a elementy likvoru: hyperproteinoráchia do 800mg/l, mierna pleocytóza (zvyčajne lymfocytárna, môžu byť prítomné aj monocyty a plazmatické bunky).

Integrita HEB je u 70–80 % pacientov neporušená.

Intratekálna syntéza Ig (IgG, IgM, IgA) je prítomná u 90 % pacientov s SM.

Oligoklonálne protilátky sa stanovujú metódou izoelektrickej fokusácie a bývajú pozitívne u 90–95 % pacientov so SM. Najčastejšie sa stretávame s typom B (viac ako 2 pásy prítomné v likvore, ktoré nemajú koreláty v sére), zriedkavejšie je prítomný typ C (OCB sa nachádzajú aj v sére aj v likvore, ale v likvore sú súčasne prítomné pásy, ktoré nemajú sérový korelát). Stanovenie OCB izoelektrickou fokusáciou má vysokú senzitivitu, avšak špecifita je nižšia. Pozitívne OCB v likvore sú prítomné aj pri iných ochoreniach ako sú systémové ochorenia spojiva, vaskulitídy, chronických neuroinfekciách, praneoplastických syndrómoch, atď.

MRZ reakcia – polyspecifická protilátková odpoveď býva pozitívna u 84–94 % pacientov. Ide o intratekálnu syntézu protilátok proti morbilám, rubeole a herpes zoster vírusu. Ich pozitivita neznamená prítomnosť infekcie.

V aktívnej fáze môžeme v likvore namerať zvýšenú koncentráciu MBP, v stabilnom období je jeho koncentrácia zvyčajne v norme. Predstavuje zrejme nešpecifický marker aktívnej demyelinizácie. Relatívne špecifickým markerom SM je zvýšená koncentrácia voľných kappa reťazcov. Zvýšená koncentrácia bola zachytená asi u 85 % pacientov s definitívnou SM, asi u 20 % pacientov s neuroinfekciou, u ostatných ochorení CNS je veľmi zriedkavá (1).

Vyšetrenie VEP: vyšetrenie zrakových evokovaných potenciálov sa realizuje za účelom dôkazu demyelinizačnej alebo axonálne-demyelinizačnej lézie zrakovej dráhy (16).

Vylúčenie iných diagnóz: vzhľadom na neprítomnosť špecifického markera, ktorý by jednoznačne potvrdil alebo vylúčil SM je stanovenie diagnózy per exclusionem. Viac ako 100 ochorení môže klinicky, rádiologicky alebo laboratórne imitovať SM. Tab. 19 zobrazuje najčastejšie sa vyskytujúce získané leukoencefalopatie, znaky podobnosti a odlišnosti od SM (22).

Okrem „klasickkej SM“ existuje viacero variantov tohto ochorenia: Marburgov variant SM, koncentrická skleróza (morbus Baló) a difúzna skleróza (morbus Schilder).

4.1.1 Marburgov variant SM

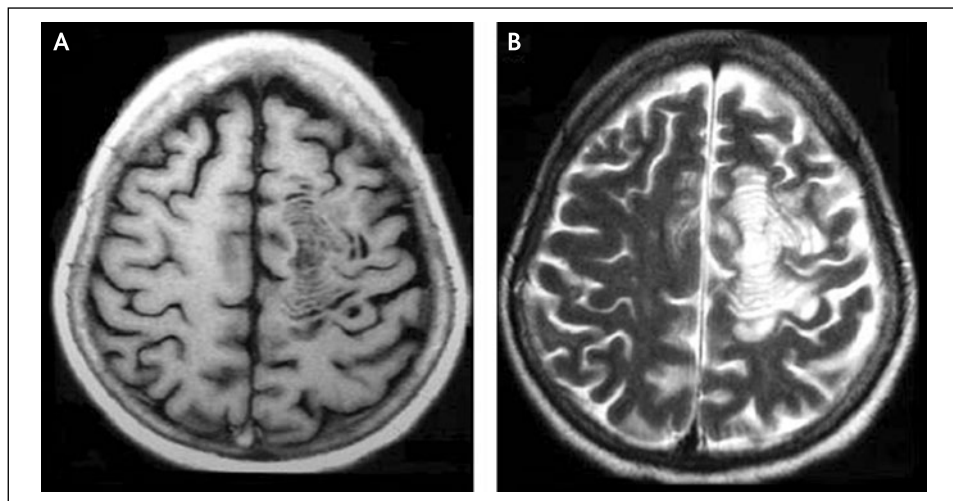
Marburgov variant SM je charakterizovaný rozsiahlou supratentoriálnou demyelinizáciou bielej hmoty s rýchlou progresiou a monofázickým priebehom, ktoré sa končí exitom do 1 roka v dôsledku zasiahnutia mozgového kmeňa. Pôvodne malé lézie splyvajú do rozsiahlych plakov. Lézie sú viac deštruktívne ako pri „klasickjej“ SM alebo ADEM, sú charakterizované masívnou infiltráciou makrofágov, akútnym axonálnym poškodením a nekrózou (25).

4.1.2 Koncentrická skleróza – Balóova choroba

Balóova choroba je variant SM s fulminantným monofázickým priebehom. Ochorenie má progresívny charakter a vedie k smrti pacientov zvyčajne do 1 roka od nástupu príznakov. Vyššia incidencia je na Filipínach. Klinické príznaky zahŕňajú syndróm intrakraniálnej hyper-

tenzie, epileptické záchvaty, fatické poruchy, parézy, poruchy vedomia. Patologicko-anatomickým korelátom je prítomnosť lézií s centrálnou akútnou demyelinizáciou až nekrozou, okolo ktorej sa striedajú cibulovito usporiadané vrstvy demyelinizácie s vrstvami zachovaného myelínu. Lézie sa nevyskytujú v sivej hmote mozgu a veľmi raritný výskyt je v oblasti miechy. Veľkosť lézií varíruje od malých až po veľké (4–5cm) (1). Etiopatogenéza je neobjasnená, predpokladá sa, že ide o centrifugálne progredujúcu epizodicky prebiehajúcu demyelinizáciu a remyelinizáciu. V MR obraze sú lézie ľahko rozoznateľné, prítomné sú typické koncentrické lézie, kde sa striedajú hyperintenzívne prstence so zónami intermediárneho signálu (obr. 7) (26). V okolí lézií môže byť prítomný perifokálny edém a po podaní kontrastnej látky sa objavuje periférny enhancement (1).

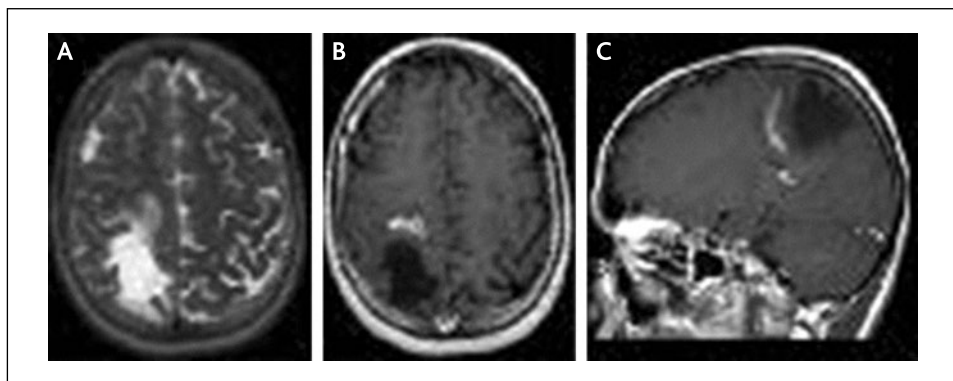
Obr. 7 Baloova koncentrická skleróza. (a) T1V0 zobrazuje alternujúce hypointenzívne a izointenzívne kruhy a (b) T2V0 zobrazuje alternujúce hyperintenzívne a izointenzívne kruhy (prevzaté z Wang L., 2010 so súhlasom držiteľa autorských práv).



4.1.3 Difúzna skleróza – morbus Schilder (myelinoklastická difúzna skleróza)

Jedná sa o raritné demyelinizačné ochorenie, ktoré sa vyskytuje prevažne u detí a je charakterizované rozsiahlymi demyelinizáciami bielej hmoty (viac ako 3×2cm). Prvýkrát bolo toto ochorenie popísané v roku 1912 Schilderom. Ochorenie má monofázický progredujúci priebeh, raritne bola popísaná fulminantná alebo relabujúca forma (27). Patogenéza nie je presne známa. Klinické prejavy sú nešpecifické – parézy, ataxia, diplopia, epileptické záchvaty. Na MR mozgu sú prítomné rozsiahle demyelinizačné lézie v centrum semiovale, predominantne v parietálnom laloku. Lézie môžu byť unilaterálne, alebo sa vyskytujú asymetricky v oboch hemisférach. Zasiahnuté býva aj corpus callosum. Lézie nachádzame v paraventrikulárnej bielej hmote, subkortikálnej oblasti, U vlákna bývajú ušetrené (obr. 8). Po podaní kontrastnej látky vykazujú pozitívny prstencovitý enhancement (28).

Obr. 8 MR (a) T2V0 hyperintenzívna lézia (b, c) T1V0 s podaním kontrastnej látky hypointenzívna s open ring enhancementom (prevzaté z McAdam, 2002 so súhlasom držiteľa autorských práv)



4.2 Neuromyelitis optica (NMO) – morbus Devic

NMO je autoimunitné zápalové ochorenie CNS, ktoré je charakterizované relaps-remitujúcim priebehom (15–20 % pacientov má monofázický priebeh, kedy sa postihnútie optického nervu a miechy vyskytujú simultánne, alebo v priebehu 30 dní) a typicky postihuje optický nerv a miechu. Objav špecifických protilátok proti aquaporínu-4, ktoré sa významne podieľajú na rozvoji tohto ochorenia viedol k označeniu NMO za samostatnú entitu a nie za podtyp SM. Ochorenie má v porovnaní s SM odlišný epidemiologický profil, je rozšírené najmä v ázijskej populácii (vo východnej Ázii tvorí až 48 % všetkých demyelinizačných ochorení, v Japonsku 20–30 %), raritne sa vyskytuje aj v strednej Európe (29, 30). Postihuje pacientov rôznej vekovej kategórie od 5 do 65 rokov, priemerný vek vzniku prvých príznakov je 37 rokov. Častejšie sú postihnuté ženy a to v pomere 3:1 (31).

Patogenéza

V imunopatogenéze NMO majú rozhodujúcu úlohu protilátky proti aquaporínu-4 (anti-AQP4 IgG alebo NMO IgG), ktoré po naviazaní na cieľový antigén spúšťajú lytickú komplementovú kaskádu, čo vedie k zániku astrocytov, porušeniu HEB a vzniku edému. Ide o protilátky podskupiny IgG1. Aquaporín-4 je transmembránový proteín typu III, ktorý reguluje prechod vody cez bunkovú membránu. Tento vodný kanál je koncentrovaný na výbežkoch astrocytov, ktoré lemujú vonkajšiu stranu HEB (33). Patologickým podkladom lézií je demyelinizácia, edém, nekróza, kavitácie, perivaskulárne a parenchýmové infiltráty pozostávajúce z aktivovaných makrofágov, eozinofilov, lymfocytov, mikroglie a perivaskulárne depozity imunoglobulínov (33).

Klinický obraz

Klinický syndróm pozostáva z optickej neuritídy uni- alebo bilaterálnej, v kombinácii s transverzálnou myelitídou. Optická neuritída a transverzálna myelitída sa vyskytujú buď simultánne, alebo ako izolované ataky v určitom časovom odstupe. V porovnaní s SM je optická neuritída častejšie obojstranná s ťažkým postihnutím vízu až slepotou. Rovnako myelitída sa klinicky prezentuje závažným postihnutím motoriky – ťažké parézy, paraplégia, kvadruplégia, sfinkterové poruchy s veľmi slabou tendenciou k úprave. Asi u 20 % pacientov sa rozvíja respiračné zlyhanie v dôsledku spinálnej lézie. Okrem postihnutia týchto štruktúr môže byť prítomná aj extra optiko-spinálna symptomatika, zvyčajne hemisferálna alebo z oblasti mozgového kmeňa (vertigo, diplopia, neuralgia n. trigeminus). V týchto prípadoch je odlišenie od SM problematickejšie (34).

Diagnostika

V súčasnosti sú akceptované diagnostické kritériá pre NMO revidované podľa Wingerchucka z r. 2006 (tab. 4), ktorých špecificita je 83 % a senzitivita 87 % (34, 35) .

Tab. 4 Diagnostické kritériá NMO podľa Wingerchucka, 2006

Diagnostické kritériá NMO, Wingerchuck, 2006
Absolútne kritériá
optická neuritída
akútna myelitída
Podporné kritériá: aspoň 2 z 3 kritérií
Negatívny nález na MR mozgu, alebo prítomnosť nešpecifických lézií
Na MR miechy v T2 váženom obraze longitudinálna lézia presahujúca cez viac ako 3 segmenty
Pozitivita NMO IgG v sére

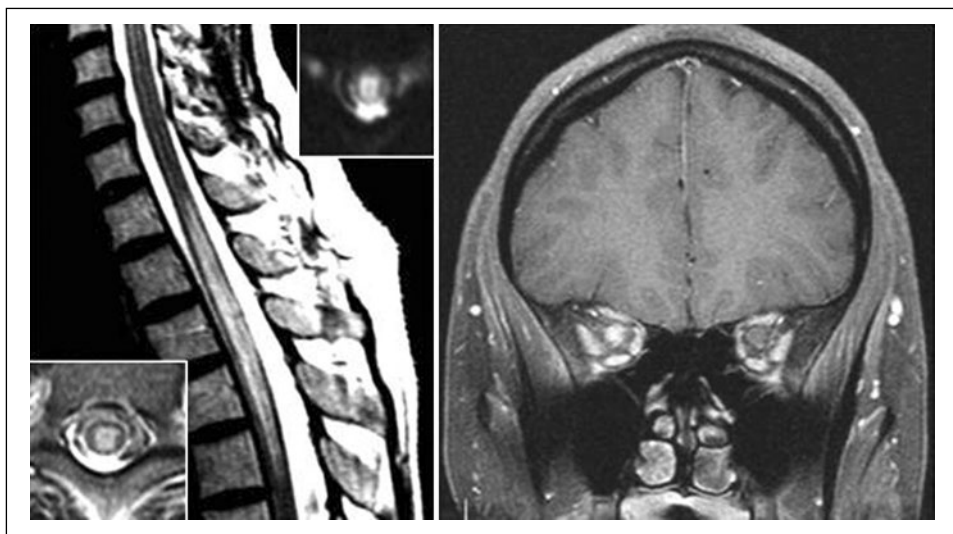
MR vyšetrenie mozgu: väčšina pacientov má v čase prvých prejavov ochorenia nález v norme. Môžu sa však vyskytovať aj periventrikulárne lokalizované lézie pripomínajúce SM lézie, lézie v oblasti hypothalamu a mozgového kmeňa. Tieto MR nálezy vo väčšine prípadov nespĺňajú Barkhofove MR kritériá pre SM (36). Pri MR vyšetrení mozgu môžeme pozorovať aj zvýšenie signálu v oblasti optických nervov, ktoré počas akútneho štádia vykazujú pozitívny enhancement po podaní kontrastnej látky (1).

MR vyšetrenie miechy: zobrazuje longitudinálnu transverzálnu miechovú léziu, ktorá kontinuálne presahuje cez 3 a viac segmentov (v literatúre sa môžeme stretnúť aj s označením LETM, t.j. longitudinálna extenzívna transverzálna myelitída), najčastejšie v dolnom cervikálnom alebo torakálnom úseku miechy. Lézie sú častejšie lokalizované v centrálnej časti miechy a zaberajú viac ako 50 % celkového objemu miechy, zatiaľ čo miechové lézie pri SM sú skôr lokalizované v posteriórnej a laterálnej oblasti miechy a nepresahujú zvyčajne cez 2 segmenty (obr. 9) (35,37,38). Lézie sú v T2VO hyperintenzívne, v akútnom štádiu je prítomný perifokálny edém a pozitívny enhancement po podaní kontrastnej látky. V chronickom štádiu môže byť prítomná atrofia miechy (1).

Vyšetrenie likvoru: intratekálna syntéza Ig, ani pozitivita OCB sa vo väčšine prípadov nevyskytuje. OCB boli detekované asi u 25–30 % pacientov, pri opakovanom odbere u časti pacientov došlo k ich vymiznutiu. V čase ataku môže byť prítomná ľahká pleocytóza a mierna hyperproteinorácia (39).

Sérológia: diagnostický význam má stanovenie NMO-IgG/AQP4-IgG protilátok, ktoré vykazujú 76 % pozitivitu a 94 % špecifitu (34). U séroneгатívnych pacientov, kde klinický obraz a priebeh ochorenia sú vysoko suspektné z NMO je vhodné zopakovať vyšetrenie autoprotilátok inou metódikou (35). Na Slovensku je vyšetrenie NMO-IgG/AQP4-IgG protilátok dostupné v Analyticko-diagnostickom laboratóriu a ambulancii s.r.o. (AdLa s.r.o.) v Prešove, kde sa protilátky stanovujú metódou nepriamej imunofluorescencie.

Obr. 9 MR cervikálnej miechy u pacienta s NMO, T2 hyperintenzívna longitudinálna extenzívna transversálna lézia (vľavo), MR mozgu u pacienta s NMO a optickou neuritídou (vpravo), viditeľný edém a pozitívny postkontrastný enhancement po aplikácii gadolína (prevzaté z Jarius, 2012 so súhlasom držiteľa autorských práv).



4.3 Akútna demyelinizačná encefalomyelitída, ADEM

ADEM je monofázické demyelinizačné ochorenie CNS, ktoré sa vyskytuje v odstupe niekoľkých dní až týždňov po vírusovej infekcii alebo vakcinácii. Infekcia, ktorá predchádza rozvoju ochorenia je zvyčajne vírusový infekt (vírus osýpok, VZV, CMV, EBV, HSV, corona vírusy, vírus chrípky, coxackie vírusy) alebo aj bližšie nešpecifikované horúčkovité ochorenie. Okrem vírusov sa do súvislosti s ADEM dávajú aj niektoré baktérie (β hemolytické streptokoky, *Mycoplasma pneumoniae*, chlamýdie, borélia). K rozvoju postvakcinačnej ADEM v našich podmienkach dochádza najčastejšie po očkovaní proti hepatitíde B, rubeole, chrípke a osýpkam. Ochorenie

sa najčastejšie vyskytuje u detí a mladých dospelých. Incidencia je 0,8/100 000 obyvateľov/rok, incidencia postvákcináčnej ADEM sa odhaduje 0,1–0,2/100 000/rok, pričom najvyššia prevencia je pri vakcinácii proti japonskej B encefalitíde a rabies (40). Priebeh ochorenia je priaznivý, s úplnou úpravou neurologickej symptomatiky asi u 90 % prípadov (1).

Patogenéza

V patogenéze ochorenia sa predpokladajú viaceré mechanizmy:

Fenómén molekulovej mimikry: epitopy infekčného agens sú podobné epitopom myelínu, aktivujú T-Ly, ktoré prestupujú cez HEB, kde rozpoznávajú špecifické antigény a deštruujú myelínové obaly (41).

Postinfekčná teória: po priamej infekcii CNS neurotropným vírusom dochádza k poškodeniu tkaniva CNS a HEB následkom čoho dochádza k „presakovaniu“ CNS autoantigénov do systémovej cirkulácie a ich prezentácii lymfatickému systému. Tento jav vedie k narušeniu tolerancie a narastá riziko autoreaktívnej a encefalitogénnej T-Ly odpovede (42,43).

Klinický obraz

Ochorenie sa rozvíja niekoľko dní po primoinfekcii alebo vakcinácii. Latentná perióda varíruje, v priemere 7–20 dní. Začiatok klinických príznakov je zvyčajne subakútny, symptómy sú variabilné a nešpecifické – bolesti hlavy, zvýšená teplota, encefalopatia, poruchy koncentrácie, letargia a multifokálne prejavy postihnutia mozgu a miechy. Môže byť prítomná retrobulbárna neuritída, parézy končatín, cerebelárna ataxia, kmeňové syndrómy, sfinkterová dysfunkcia, extrapyramídové prejavy. Zriedkavo môže byť začiatok náhly, v úvode s epileptickým paroxyzmom a progredujúcou poruchou vedomia (1).

Priebeh ochorenia

ADEM je typicky *monofázické ochorenie*. 1/3 pacientov s ADEM môže mať relaps ochorenia, kedy hovoríme o *multifázickej diseminovanej encefalomyelitide*. Ak sa relaps ochorenia vyskytne v časovej súvislosti s protizápalovou liečbou (typicky počas znižovania dávky kortikoidov alebo tesne po vysadení resp. prerušení liečby), ide o súčasť monofázického ochorenia, nie jeho reaktiváciu. Ak sa relaps vyskytne po 3 mesiacoch od prvej symptomatiky považujeme to za *reaktiváciu ochorenia* – multifázickú ADEM. V prípade, že relaps zahŕňa podobné symptómy (anatomickú oblasť) ako prvá príhoda, hovoríme o rekurentnej ADEM (RDEM); ak sa vyskytnú nové príznaky jedná sa o multifokálnu ADEM (MDEM) (44). Multifázická ADEM predstavuje hlavnú dilemu v diferenciálnej diagnostike oproti SM. Výsledky zobrazovacích vyšetrení a likvoru môžu pomôcť v rozlíšení týchto jednotiek.

Diagnostika

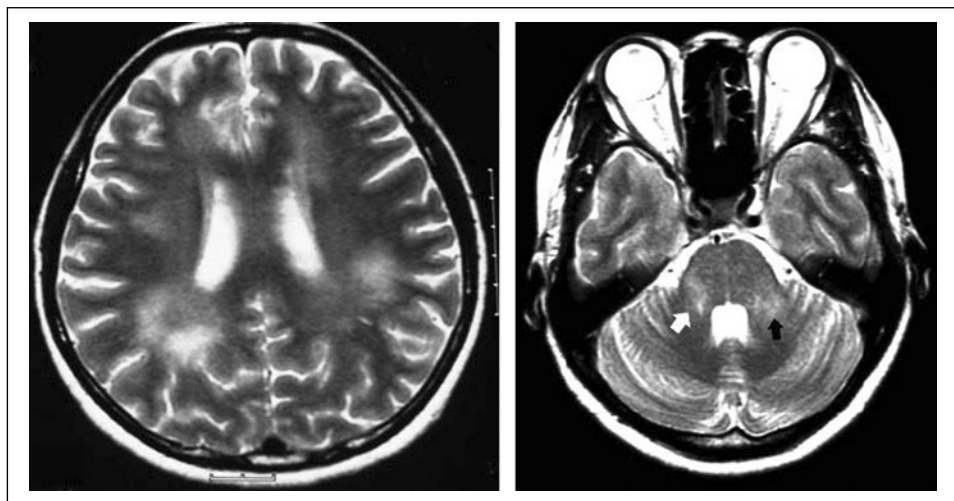
MR mozgu: zobrazuje multifokálne lézie v mozgu a mieche. Postihujú bielu aj sivú hmotu. Mozgové lézie sú objemovo veľké, asymetricky distribuované, okrúhleho tvaru, alebo konfluentné. Môžu byť lokalizované supra aj infratentoriálne (mozoček, mozgový kmeň) (23), predilekčne v subkortikálnej bielej hmote (1). Typické je postihnutie štruktúr sivej hmoty – kortex, bazálne gangliá, thalamus. Lézie sú v obraze T2/FLAIR hyperintenzívne,

v T1VO hypointenzívne a po podaní kontrastnej látky môžu vykazovať mierny enhancement (obr. 10). Zvyčajne nevykazujú mass efekt. V porovnaní s SM je postihnutie periventrikulárnej zóny menej frekventné, lézie pri SM sú zväčša menšie, oválneho tvaru a ich ohraničenie je viac zreteľné (45).

Miechové lézie majú charakter transverzálnej myelitídy, ktorá sa môže šíriť cez niekoľko segmentov.

Pri kontrolnom MR vyšetrení mozgu a miechy lézie pri monofázickom priebehu nevykazujú disemináciu v priestore a čase, je prítomná regresia alebo úplne vymiznutie lézií. Difúzne vážené obrazy poskytujú rovnaké nálezy ako pri SM léziách – akútne lézie sú charakterizované hypersignálom v DWI s korešpondujúcim poklesom signálu v ADC mape (1).

Obr. 10 MR mozgu u pacienta s ADEM. T2VO zobrazuje viacpočetné lézie T2 hyperintenzívne v periventrikulárnej oblasti (vľavo), demyelinizačné lézie v cerebelárnych pedunkuloch (vpravo) (prevzaté zo Sawanyawisutha, 2007 so súhlasom držiteľa autorských práv).



Vyšetrenie likvoru: asi u polovice pacientov je likvorový nález v norme, môže byť pozorovaná lymfocytárna pleocytóza a mierna hyperproteínoráchia do 1g/l. Intratekálna syntéza Ig a OCB sú pozitívne podľa rôznych literárnych údajov u 10–50 % pacientov, menej frekventne ako pri SM (1, 47).

5 METABOLICKÉ PRÍČINY LEUKOENCEFALOPATIÍ

5.1 Centrálna pontínna a extrapontínna myelinolýza (CPM/EPM)

Definícia

Centrálna pontínna myelinolýza, známa aj ako osmotická demyelinizácia, je demyelinizačné ochorenie, ktoré postihuje prevažne centrálnu časť ponsu. V prípade, že sa ložiská demyelinizácie nachádzajú mimo ponsu, hovoríme o extrapontínnej myelinolýze. Poškodenie myelínu vzniká sekundárne ako komplikácia určitého základného ochorenia, ktoré je sprevádzané iónovou dysbalanciou, najčastejšie hyponatriémiou a jej rýchlou korekciou. Výskyt tohto ochorenia bol popísaný častejšie u alkoholikov, pri diabetickej ketoacidóze, psychogénnom excesívnom pití vody, nadmernej produkcii antidiuretického hormónu, ťažkých infekciách, postoperačných stavoch, pri malnutrícii, chronických a malígnych ochoreniach (48).

Základnou príčinou CPM/EPM sú výkyvy v sérovej koncentrácii nátría, vo väčšine prípadov vznikajúce ako dôsledok rýchlej korekcie hyponatriémie (niekedy až na úroveň hypernatriémie). Je všeobecne známe, že pri akútnej hyponatriémii dochádza k vzniku generalizovaného cytotoxického edému mozgu. Pri chronickej hyponatriémii sa bunky mozgového tkaniva na zmenené osmotické pomery adaptujú. Ak je chronická hyponatriémia korigovaná príliš rýchlo, dochádza k osmotickému poškodeniu endotelu, uvoľneniu tesných spojení medzi endotelovými bunkami s rozvojom vazogénneho edému. Presný mechanizmus, akým dochádza k demyelinizácii, nie je známy. Predpokladá sa osmotické poškodenie ODC s následnou stratou myelínu, zvažuje sa efekt myelinotoxických substancií uvoľňovaných z endotelových buniek pri ich poškodení, či priamy myelinotoxický efekt samotného edému. V biopsických vzorkách bola pozorovaná ťažká, niekedy kompletná strata myelínu a ODC. V úvode ochorenia sú axóny relatívne ušetrené, avšak v rozvinutých štádiách je prítomná kompletná strata myelínu, ODC aj axónov (1).

Klinický obraz

Väčšina pacientov, u ktorých dôjde k rozvoju CPM/EPM, trpí závažným primárnym ochorením spojeným s laboratórnym nálezom iónovej dysbalancie, najčastejšie hyponatriémie (sérové hodnoty < 125mmol/l). K rozvoju neurologickej symptomatiky dochádza subakútne niekoľko hodín až dní po korekcii hyponatriémie. Príznaky sú nešpecifické, závisia od lokalizácie demyelinizačnej lézie – zmätenosť, bulbárna symptomatika, ťažké motorické symptómy (hemi- alebo kvadruparézy), pupilárne zmeny, kvantitatívne poruchy vedomia (v závislosti od veľkosti lézie je prítomná somnolencia, locked-in syndróm alebo náhly nástup kómy, ktorý nie je možné vysvetliť primárnym ochorením) (49).

Diagnostika

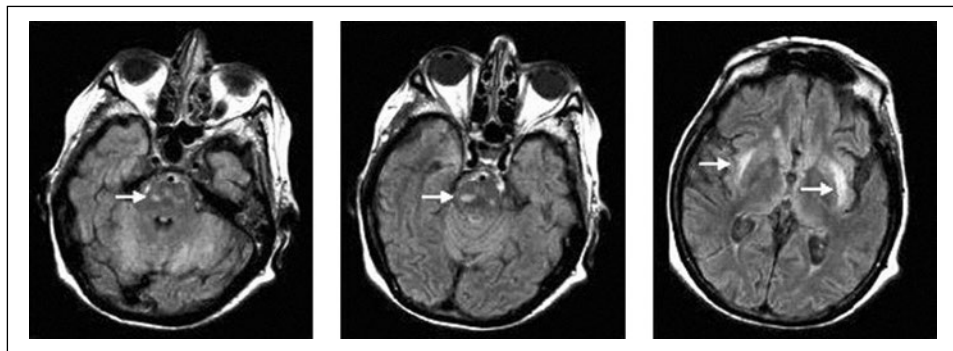
V diagnostike nám pomáha údaj o rozvoji symptómov v návaznosti na korekciu hyponatriémie a nálezy neurozobrazovacích vyšetrení.

MRI mozgu: v úvode klinickej symptomatiky môže byť MR mozgu s normálnym nálezom, alebo sa objaví len mierne T2 hyperintenzívna lézia v oblasti ponsu. Kontrolné MR

po niekoľkých dňoch pri CPM zobrazí symetrickú T2/FLAIR hyperintenzívnu léziu uloženú v centre bazálnej časti ponsu – tzv. batwing-shaped, tvar ω – krídel netopiera (obr. 11). Demyelinizácia sa rozširuje centrifugálne zo stredu a typicky šetrí okrajové časti ponsu. V pokročilejších štádiách sa demyelinizačné lézie rozširujú do tegmentum pontis a do mesencephala. V akútnej fáze po podaní kontrastnej látky môžeme pozorovať prstencovitý enhancement, avšak pri podozrení na túto diagnózu by sme sa mali vyvarovať podávaniu kontrastných látok, nakoľko môžu zhoršiť ionovú dysbalanciu a tým aj priebeh ochorenia. Difúzne vážené obrazy zobrazujú léziu hneď po jej vzniku (1, 48). DWI signál je zvýšený, ADC hodnoty korešpondujúcich miest sú vo väčšine prípadov nízke, najskôr v dôsledku cytotoxického edému. Pri extrapontínnej myelinolýze sú ložiská lokalizované najčastejšie v oblasti putamen a ncl. caudatus, zriedkavejšie v thalame, hipocampe, capsula interna a externa a hemisférach na kortikosubkortikálnom rozhraní (obr. 11). Extrapontínne lézie sa môžu vyskytovať samostatne alebo v kombinácii s pontinnou myelinolýzou (50).

Výšetrenie likvoru: bez patologického nálezu.

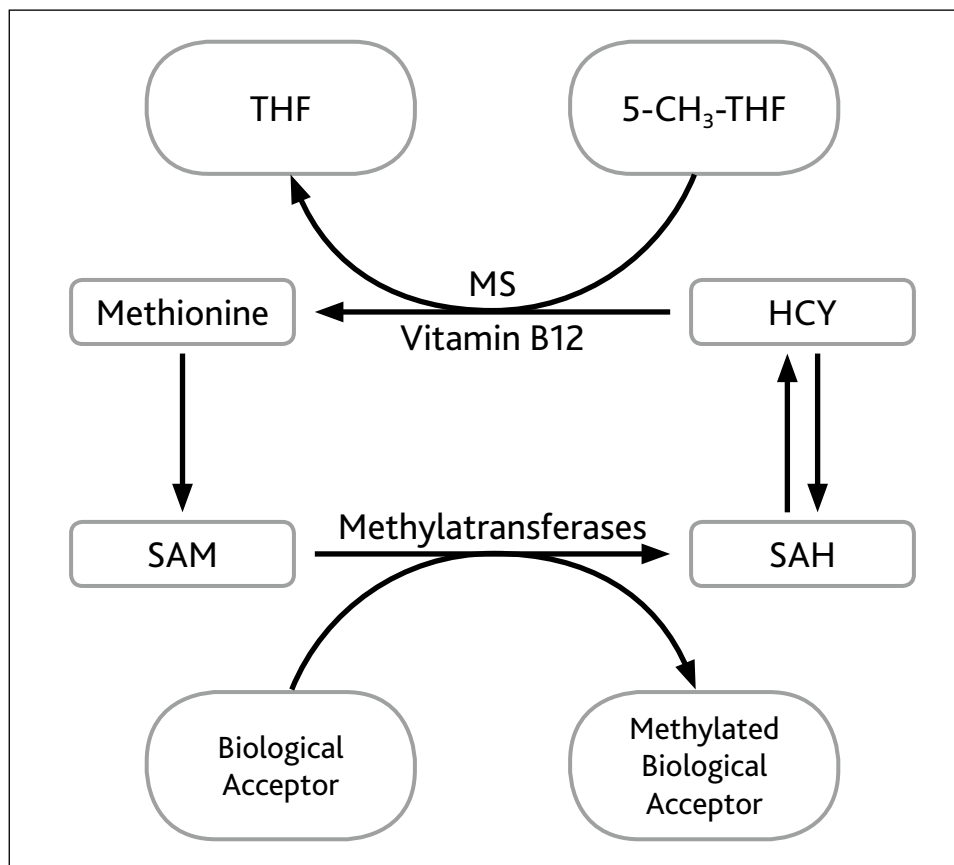
Obr. 11 MR mozgu. FLAIR hyperintenzívna lézia uložená v centre bazálnej časti ponsu – tzv. batwing-shaped, tvar ω – krídla netopiera (vľavo, v strede) a extrapontínne uložená demyelinizačná lézia (vpravo) (prevzaté z Levin 2012 so súhlasom držiteľa autorských práv).



5.2 Deficit vitamínu B12

Vitamín B12 (kobalamín) je kofaktorom enzýmu methioninsyntetázy, ktorá katalyzuje premenu homocysteínu na methionín. Methionín je ďalej metabolizovaný na S-ade-nosyl-methionin, ktorý je nevyhnutný pre metyláciu fosfolipidov a proteínov myelínových obalov (obr. 12). Súčasne tento enzým katalyzuje premenu metyltetrahydrofolátu na tetrahydrofolát, ktorý je prekursorom syntézy purínov a pyrimidínov – stavebných prvkov DNA. Ďalšou reakciou, pre ktorú je nevyhnutný vitamín B12 ako kofaktor, je premena metylmalonylkoezýmu na sukcinylkoezým A (16).

Obr. 12 Metabolizmus metionínu



Etiopatogenéza

Deficit vitamínu B12 je najčastejšie spôsobený:

- nedostatočnou tvorbou tzv. intrinsic faktora, ktorý je produkovaný bunkami žalúdočnej sliznice – pri autoimunitnej pernicióznej anémii alebo po gastrektómiách,
- malabsorpciou vitamínu B12 pri črevných ochoreniach,
- pri malnutrícii – napr. chronický alkoholizmus, chronické ochorenia alebo jeho nedostatočný príjem v potrave (vegáni) (16).

Presný mechanizmus akým dochádza k poškodeniu nervového systému nie je známy, predpokladá sa poškodenie integrity myelínových membrán (hypovitaminóza B12 spôsobuje obmedzenie metylácie fosfolipidov a proteínov, ktoré sú dôležitou súčasťou myelínových obalov) (52).

Klinický obraz

Deficit vitamínu B12 sa manifestuje hematologickými poruchami (perniciózna megaloblastová anémia), gastrointestinálnymi prejavmi (anorexia, hnačky) a neurologickými poruchami, ktoré sú prítomné až u 40 % pacientov s hypovitaminózou B12 a môžu byť jej prvou manifestáciou. Nie je však prítomná priama paralela medzi hematologickými a neurologickými prejavmi, ktoré môžu vzniknúť aj bez makrocytózy a anémie (16). Deficit vitamínu B12 vedie k neurologickým komplikáciám, ktoré nazývame subakútna kombinovaná degenerácia miechy a mozgu (v minulosti preferovaný názov funikulárna myelóza), ktorá je charakterizovaná demyelinizáciou v oblasti zadných povrazcov miechy s maximom zmien v oblasti krčnej a torakálnej. V rámci tejto jednotky zvyčajne v tom istom čase ako je postihnutá miecha, dochádza aj k demyelinizácii bielej hmoty mozgu (53). Existujú však aj prípady izolovaného poškodenia mozgu bez súčasného poškodenia miechy (7). V klinickom obraze dominujú postupne sa rozvíjajúce senzitívny a motorický deficit na končatinách s poruchou propiocepcie a vibrácie, spinálna ataxia, môže byť pozitívny Lhermittov príznak. Encefalopatia sa manifestuje bradypsychiou, depresiou, poruchami kognitívnych funkcií alebo psychotickými epizódami. Kognitívny deficit môže mať rôznu intenzitu od ľahkých foriem až po obraz ťažkej demencie (54). Podľa výsledkov niektorých štúdií môže byť raritne (1 % pacientov) prítomné aj postihnutie zrakových nervov, ktoré sa prejaví poklesom vízu alebo defektami zorného poľa (55).

Diagnostika

Laboratórna diagnostika: pre diagnostiku je najdôležitejšie stanovenie sérovej hladiny vitamínu B12. Podľa viacerých autorov má však toto vyšetrenie nízku senzitivitu aj špecifitu a dostatočne neodráža skutočnú koncentráciu vitamínu B12 intracelulárne. Preto je vhodné súčasne vyšetriť plazmatické koncentrácie homocysteínu a kyseliny metylmalonovej, teda produktov, ktorých premenu tento prvok katalyzuje (16). Pri nedostatku vitamínu B12 je prítomné zvýšenie ich koncentrácie. Recentné štúdie potvrdili, že najsenzitívnejším a najšpecifickejším markerom pre stanovenie hladiny vitamínu B12 je koncentrácia tzv. holotranskobalamínu, čo je komplex transkobalamínu (transportná bielkovina pre kobalamín) a kobalamínu, ktorý tvorí asi 20 % celkového množstva vitamínu B12 v krvi a predstavuje biologicky aktívnu frakciu vitamínu B12 (56).

MR mozgu: stupeň abnormalít bielej hmoty varíruje od ľahkých zmien až po výrazné. Môžu sa vyskytovať:

- drobné v T2VO hyperintenzívne lézie, predilekčne lokalizované v periventrikulárnej bielej hmote, ojedinele aj subkortikálne, zvyčajne sú asymptomatické
- rozsiahle, obojstranné splyvajúce a fokálne oblasti so zvýšeným signálom v T2VO s dominanciou v periventrikulárnej hmote mozgu a ušetrovím infratentoriálnych oblastí (ojedinele boli popísané aj lézie v ponse a cerebelárnych pedunkuloch). Po suplementačnej liečbe môže dôjsť k regresii ložísk (obr. 13)
- súčasne môže byť prítomná aj atrofia mozgu (57).

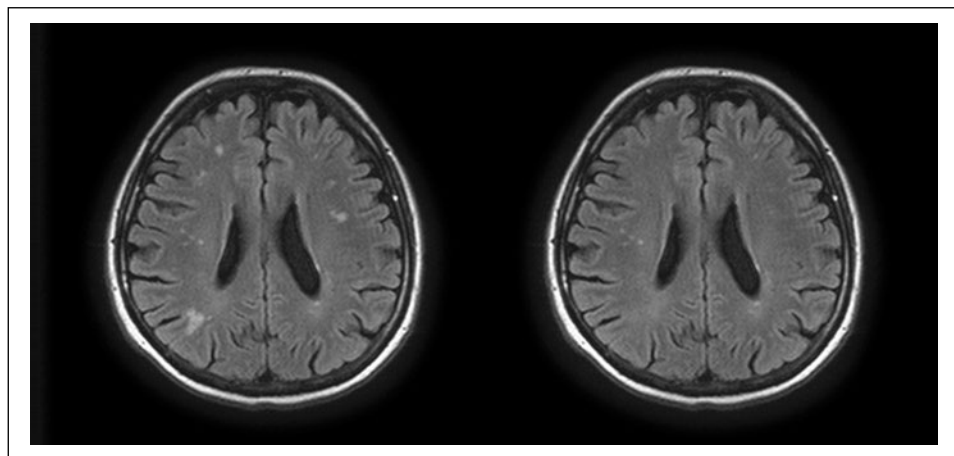
MR miechy: miechové lézie sú T2/FLAIR hyperintenzívne, lokalizované v posteriórnej časti miechy hlavne cervikálnej, v oblasti dorzálnych a laterálnych povrazcov. (1).

Vyšetrenie likvoru: bez patologického nálezu.

Obr. 13 Vľavo: MR mozgu, FLAIR sekvencia u pacientky s deficitom vitamínu B12 pri prijatí.

Vpravo: 6 mesiacov po suplementačnej liečbe vykazuje regresiu ložísk

(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



5.3 Hashimotova encefalopatia

Definícia

Hashimotova encefalopatia (HE) je raritné autoimunitné ochorenie charakterizované vysokým titrom antithyroidálnych protilátok a rôznymi neurologickými a psychiatrickými príznakmi. Vzhľadom na nešpecifické klinické symptómy a rôznorodý priebeh ochorenia – akútny, subakútny, chronický, progresívny alebo relaps-remitujúci, je diagnostika tohto ochorenia obtiažná a často dochádza k diagnostickým omylom (58, 59).

Predominantne sú postihnuté ženy.

Etiopatogenéza

V súčasnosti sa považujú za relevantné dva rozdielne patogenetické mechanizmy zodpovedné za poškodenie CNS: imunologicky mediovaná vaskulitída malých ciev a priamy toxický vplyv antithyroidálnych protilátok na mozgové tkanivo (60).

Klinický obraz

Typický je subakútny rozvoj kognitívnej dysfunkcie s/bez psychiatrických symptómov. Môžu sa vyskytnúť epileptické záchvaty, „stroke-like“ epizódy s fokálnou neurologickou symptomatikou, tremor, myoklonické záškľby, ataxia chôdze (1).

Diagnostika

MR mozgu: 50 % pacientov s HE má normálny MR nález mozgu. Ostatných 50 % pacientov má nálezy patologické, avšak zmeny nie sú špecifické. V akútnom štádiu môžu byť prítomné drobné T2/ FLAIR hyperintenzívne lézie (obr. 14), lokalizované hlavne subkortikálne, ktoré sa v difúzne vážených obrazoch javia ako hyperintenzívne s nízkym signálom na ADC mapách. Postupne môže dôjsť k zväčšovaniu a splývaniu lézií do rozsiahlejších areálov. Pri adekvátnej liečbe dochádza k ústupu klinických príznakov aj MR nálezu (1, 67). Táto reverzibilita je zrejme dôsledkom tranzientnej ischemie, ktorá vedie k vzniku lokalizovaného cytotoxického edému a jeho následnému vymiznutiu. Táto hypotéza je podporená aj nálezmi na SPECT, kde boli popísané hypoperfúzne ložiská a ich vymiznutie po liečbe kortikoidmi (62).

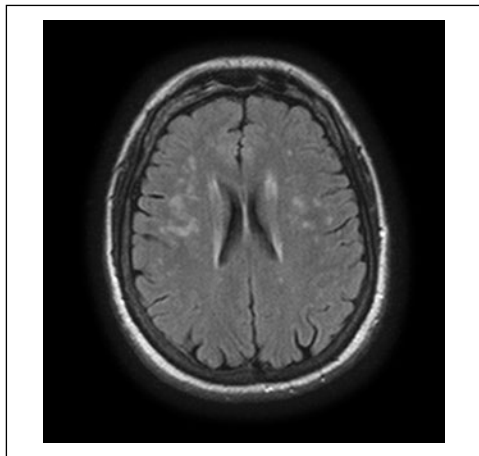
Laboratórna diagnostika: laboratórna diagnostika je založená na náleze zvýšeného titra antithyroidálnych protilátok – anti-TPO protilátky (TPO, antithyroid peroxidase antibodies) a anti-TG protilátky (TG, thyreoglobulin), ktoré sú patognomickým nálezom pre HE. Hladiny thyroideálnych hormónov (TSH, fT4) môžu byť v norme, alebo je laboratórne prítomná hypofunkcia štítnej žľazy (58).

Vyšetrenie likvoru: v likvore môže byť prítomná hyperproteinorácia bez sprievodnej pleocytózy, pozitívna intratekálna syntéza Ig a pozitivita OCB. Zvýšené hodnoty antithyroidálnych protilátok sú detekovateľné aj v likvore (58).

Obr. 14 MR mozgu u pacientky s Hashimotovou encefalopatiou, FLAIR sekvenca.

Difúzne zmeny signálu v periventrikulárnej a hlbkej bielej hmote mozgu obojstranne s rozšírením do subkortikálnej oblasti.

(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



5.4 Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

Definícia

Syndróm je charakterizovaný postihnutím bielej aj sivej hmoty mozgu asociovaným s hypertenzívnou encefalopatiou pri náhlej akcelerácii krvného tlaku (TK), alebo je indukovaný niektorými liekmi (cytostatiká, imunosupresíva). Predominatne ide o poškodenie parietálneho, okcipitálneho laloka, mozgového kmeňa a cerebella. V minulosti sa tento syndróm nazýval syndróm posteriórnej reverzibilnej leukoencefalopatie (PRLS), nové poznatky o súčasnom postihnutí sivej hmoty viedli k zmene názvu na syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) (1).

PRES sa vyskytuje ako komplikácia viacerých ochorení, pri ktorých môže dojsť k rozvoju hypertenznej krízy: eklampsia, renálna insuficiencia, hemolyticko-uremický syndróm, trombocytická trombocytopenická purpura, akútna intermitentná porfýria (1, 63). Okrem hypertenzie existujú i príčiny nehypertenzné a to hlavne PRES indukovaný užívaním cytostatík a imunosupresív (cyklosporín, takrolimus) (64).

Existuje viacero teórií, ktoré sa pokúšajú vysvetliť patogenetické pozadie syndrómu. Fakt, že k vzniku PRES dochádza za rovnakých podmienok len u určitého percenta pacientov, poukazuje na účasť viacerých mechanizmov na jeho rozvoji. Jedna z teórií vysvetľujúca predominantné poškodenie parietálneho, okcipitálneho laloka, mozgového kmeňa a cerebella zohľadňuje oslabenie vazomotorickej reakcie cievnej steny pri akcelerácii TK. Lokálna regulácia prietoku tak ostáva závislá iba na sympatikovej inervácii ciev a tá je vo vertebro-bazilárnom povodí relatívne chudobná. Distálne arterioly a kapiláry v týchto oblastiach sú preto vystavené vysokému tlaku a hyperperfúzii, čo vedie k poškodeniu endotelu ciev, HEB a rozvoju vazogénneho edému. Iná teória predpokladá vznik vazospazmov a následnú ischémiu mozgového tkaniva počas hypertenznej krízy, čo bolo podporené nálezmi hypoperfúzie pri SPECT vyšetrení ako i zobrazením vazospazmov pri angiografickom vyšetrení u týchto pacientov. Pri rozvoji liekmi indukovaného PRES sa najskôr jedná o priamy toxický vplyv liekov (imunosupresív a cytotoxických liekov) na cievny endotel s uvoľnením endotelínu, následnou vazokonstrikciou ciev a tvorbou mikrotrombov (1, 63).

Klinický obraz

Klinický obraz charakterizuje bolesť hlavy, nauzea, zvracanie, poruchy vízu, alterovaný mentálny status, epileptické záchvaty, ktoré sa vyskytujú v návaznosti na vzostup krvného tlaku. Všetky príznaky, ak sú adekvátne a včas liečené, sú tranzientné (1).

Diagnostika

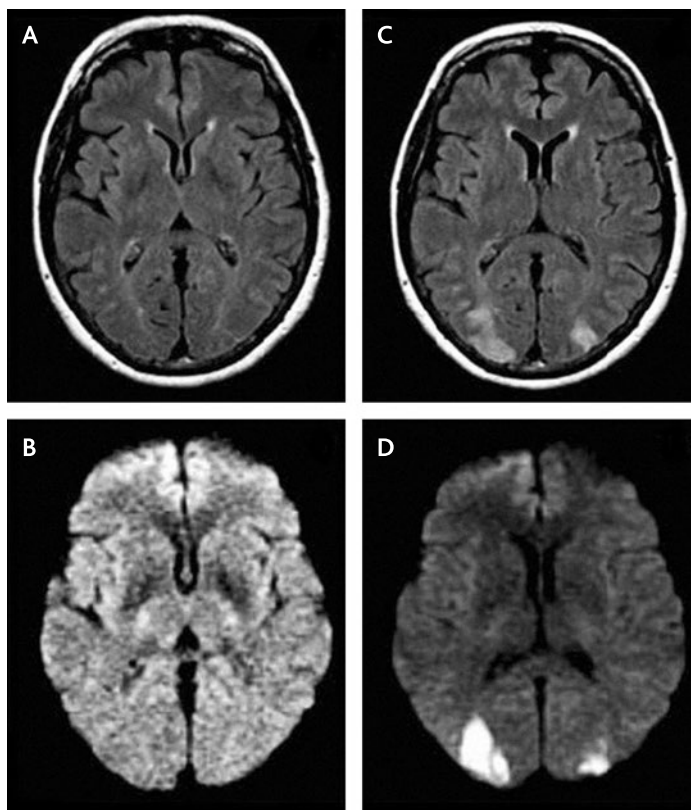
Rozpoznanie toho syndrómu je dôležité, keďže príznaky ako aj MR abnormality sú pri adekvátnej liečbe kompletne alebo parciálne reverzibilné a väčšinou vymiznú do 14 dní. Na túto diagnózu myslíme v prípade rozvoja neurologickej symptomatiky v súvislosti s hypertenznou krízou alebo pri užívaní rizikových liekov a súčasne prítomnými zmenami na MR mozgu.

MR mozgu: v MR obraze sú prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne spľývavé lézie predominantne v parietookcipitálnej oblasti, kmeni a cerebelle, raritne aj vo frontálnom laloku

(obr. 15) (65). Lézie sa nachádzajú v bielej hmote mozgu, ale zasahujú aj do priľahlého kortexu. Zriedkavo môže byť prítomný pozitívny enhancement (23). Výsledky štúdií, ktoré prezentovali využitie nových MR techník, sú protichodné. V difúzne vážených obrazoch môžu lézie vykazovať zvýšený DWI signál s korešpondujúcim znížením signálu v ADC mapách (ide o oblasť cytotoxického edému, ktorý môže vyústiť do cerebrálneho infarktu; lézie sú preto často len parciálne reverzibilné) alebo zvýšením ADC (tieto lézie reprezentujú vazogénny edém a sú plne reverzibilné). Ani perfúzne MR techniky ani SPECT nepriniesli jasné výsledky (1).

Vyšetrenie likvoru: bez patologického nálezu.

Obr. 15 MR mozgu pacientky s PRES a hypertenznou krízou. Úvodné MR v čase prvých klinických príznakov zobrazuje zmenu signálu v T2VO (a) a reštrikciu difúzie na DWI (b) v oboch okcipitálnych lalokoch. Rekurencia PRES po 2 týždňoch opäť v súvislosti s hypertenznou krízou – výraznejšie hyperintenzity v okcipitálnych lalokoch (c) a reštrikcia difúzie na DWI (d) (prevzaté z Li 2013, so súhlasom držiteľa autorských práv)



5.5 Gluténová senzitivita

Gluténová senzitivita je autoimunitné ochorenie spúšťané účinkom prolamínov, ktoré sú obsiahnuté v obilninách. Medzi najagresívnejšie prolamíny patrí gliadín – frakcia lepku (glutén) z pšeničných zŕn, hordeín z jačmeňa a secalín zo žita. Minimálne škodlivý, dokonca bez účinku, je avenin z ovsu. Najčastejšou klinickou prezentáciou tohto ochorenia je glutén-senzitívna enteropatia alebo celiakia, kedy účinkom gliadínu u geneticky vnímavých jedincov dochádza k širokému spektru slizničných zmien, hlavne na sliznici jejuna (66). Okrem celiakie sa ochorenie môže manifestovať rôznymi extraintestinálnymi príznakmi, vrátane neurologických.

Klinický obraz

Neurologické príznaky gluténovej senzitivity sa vyskytujú u pacientov s celiakou, ale môžu byť prítomné aj u pacientov bez potvrdenej enteropatie. Postihnutie nervového systému sa vyskytuje u 10–15 % pacientov. Môže byť postihnutý periférny aj centrálny nervový systém. Postihnutie CNS sa najčastejšie manifestuje ako cerebelárna ataxia s/bez myoklonu, gluténová leukoencefalopatia prezentujúca sa hlavne epizodickými bolesťami hlavy, ktoré môžu napodobňovať migrénu. Menej častým prejavom sú epileptické záchvaty, ktoré sa vyskytujú u 2–5 % pacientov s gluténovou senzitivitou. Periférna neuropatia je spolu s cerebelárnou ataxiou najčastejším klinickým prejavom tohto ochorenia. Zriedkavejšie môže byť prítomná myopatia. Spoločným znakom je parciálna alebo úplna regresia symptómov pri vylúčení gliadínu z potravy.

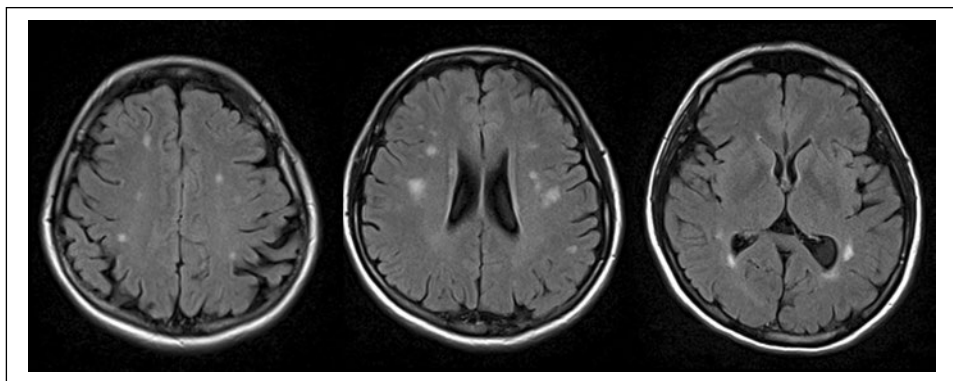
Patofyziologické mechanizmy, ktoré vedú k postihnutiu nervových štruktúr, nie sú dostatočne objasnené (67). V patogenéze sa uvažovalo o úlohe hypovitaminózach pri malabsorpčnom syndróme, avšak novšie údaje poukazujú na imunitne sprostredkované poškodenie nervového systému, potvrdené nálezmi perivaskulárnych infiltrátov zápalových buniek v biopsických vzorkách pacientov s neurologickým postihnutím.

Diagnostika

Laboratórna diagnostika: dôležitý význam v diagnostike má stanovenie špecifických protilátok a biopsia jejunálnej sliznice. Najčastejšími protilátkami, ktoré stanovujeme, sú anti-gliadínové (AGA) IgA/IgG, protilátky proti tkanivovej transglutamináze (tTGA: anti TG2 a anti-TG6) IgA/IgG, prípadne antiendomyziálne (AEP) protilátky detekované metódou ELISA. Menej často sa vyšetrujú antiretikulínové protilátky (ARP) (66).

MRI mozgu: u 60 % pacientov s cerebelárnou ataxiou je v MR obraze prítomná atrofia mozočka. V prípade gluténovej leukoencefalopatie sú prítomné lézie bielej hmoty mozgu, ktoré vznikajú buď na podklade mikroangiopatie alebo ide o imunitne sprostredkovanú zápalovú demyelinizáciu. Lézie sú zvyčajne menšie, bodkovité (obr. 16), ale môžu byť prítomné aj rozsiahlejšie plaky najmä v periventrikulárnej oblasti (68). Pri vylúčení gliadínu z potravy dochádza k parciálnej alebo úplnej regresii symptómov, avšak lézie bielej hmoty v MR obraze zostávajú prítomné.

Obr. 16 MR mozgu pacientky s celiakiou. Bilaterálne v periventrikulárnej a paraventrikulárnej bielej hmote T2/FLAIR hyperintenzívne lézie (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



5.6 Marchiafava-Bignamiho choroba

Jedná sa o raritné ochorenie charakterizované demyelinizáciou corpus callosum (CC). Najčastejšie sa vyskytuje u chronických alkoholikov v súvislosti s pitím červeného vína. Najväčší počet prípadov bol popísaný u talianskych abúzerov vína.

Etiopatogenéza

Pri tomto ochorení dochádza k nekróze corpus callosum, ktorá ho postihuje ako celok, alebo len niektoré jeho časti. Najčastejšie postihnuté sú genu a splenium CC s ušetrením vlákien horného a dolného okraja. V úvodných fázach je prítomná demyelinizácia s relatívnym ušetrením axónov, nasledovaná úplnou nekrózou so stratou myelínu aj axónov, ktoré sú v ďalšej fáze nahradené gliotickou jazvou (1).

Klinický obraz:

Ochorenie má 3 formy:

Akútna forma: predominantné klinické prejavy sú náhle vzniknuté poruchy vedomia – sopor, kóma, postihnutie centrálneho motoneurónu s hypertóniou. Táto forma má vysokú mortalitu, pacienti väčšinou zomierajú v priebehu niekoľkých dní (69).

Subakútna forma je charakterizovaná progredujúcou demenciou, hypertóniou (silná rezistencia pri akomkoľvek pasívnom pohybe končatín), obojstranným poškodením pyramídovej dráhy. Táto forma postupne progreduje do vegetatívneho stavu a smrti pacienta v priebehu niekoľkých mesiacov.

Chronická forma je najmenej častá, charakterizuje ju pomaly progredujúca demencia, poruchy postoja a chôdze, dysartria, v priebehu niekoľkých rokov neurologický nález progreduje a dochádza k smrti pacienta (1).

Diagnostika

MR mozgu: na detekciu zmien pri tomto ochorení sú najvhodnejšie sagitálne projekcie, kde je viditeľná typická vzorka „rozdelenia“ corpus callosum na tri vrstvy, kde horná a dolná časť CC je relatívne ušetrená, v strednej vrstve dochádza k demyelinizácii, cystickej prestavbe a v neskoršom štádiu k atrofii (obr. 17). Okrem CC môžu byť prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne lézie aj v ostatnej bielej hmote mozgu (1, 70).

Vyšetrenie likvoru: bez patologického nálezu.

Obr. 17 MR mozgu u pacienta s Marchifava-Bignami chorobou, typický nález demyelinizácie, centrálnej nekrózy s cystickou prestavbou a atrofiou corpus callosum (vpravo), demyelinizačné zmeny v capsula externa obojstranne (prevzaté z Geibprasert 2010, so súhlasom držiteľa autorských práv)



6 TOXICKÉ LEUKOENCEFALOPATIE

Definícia

Ide o štruktúrálné poškodenie bielej hmoty mozgu, ktoré je vyvolané expozíciou organizmu rôznym toxickým noxám (tab. 5) (71).

Tab. 5 Toxické leukoencefalopatie podľa Filley, 1999

Toxické noxy	
radiačné žiarenie	
chemoterapeutiká	Metotrexát, BCNU, Cytosin arabinosid, 5-fluorouracil, Fludarabine, Levamizol, Cisplatina, ThioTepa, Interleukin 2, Interferon alfa
imunosupresíva	Cyclosporín, Tacrolimus
antimikrobiálne látky	Hexachlorofén, Amfotericín B
návykové látky	Toluén, etanol, heroín – i.v. alebo inhalačný, kokaín, NMDA-metyléndioxymetamfetamím (Extáza)
enviromentálne toxíny	CO, arzén, olovo, organické rozpúšťadlá – toluén, benzén, metanol, ortuť, hliník

Etiopatogenéza

Mechanizmy, ktorými jednotlivé toxické noxy poškodzujú bielu hmotu mozgu, sú rôzne. Pri niektorých noxách sú známe, pri iných sa patogenetický podklad predpokladá, alebo doteraz nebol objasnený. Môže sa jednať o poškodenie mitochondrií a oxidatívnej fosforylácie interferenciu s metabolickými pochodmi buniek, alteráciu funkcie biologických membrán s následnou instabilitou membrány, enzymatickú dysfunkciu, poškodenie na úrovni neurotransmiterov, alteráciu iónovej homeostázy atď. Toxické encefalopatie majú difúzny charakter. Platí, že jednotlivé oblasti mozgu majú vyššiu alebo nižšiu senzitivitu voči danému toxínu. Ide o tzv. selektívnu vulnerabilitu tkaniva (1).

Klinický obraz

Typickým klinickým obrazom toxických leukoencefalopatií je tzv. neuropsychiatrický syndróm, ktorého závažnosť vo väčšine prípadov koreluje so stupňom postihnutia bielej hmoty mozgu (tab. 6) (71).

Tab. 6 Klinické prejavy toxických leukoencefalopatií podľa Filley, 1999.

	Ľahký stupeň	Stredne ťažký stupeň	Ťažký stupeň
Neurobehaviorálna symptomatika	zmätenosť nesústreďenosť zábudlivosť zmeny osobnosti	somnolencia apatia porucha pamäte demencia	abúlia akinetický mutizmus stupor kóma
Nálezy na MR	T2 /FLAIR hyperintensity lokalizované periventrikulárne	difúzne splyývajúce, T2/ FLAIR hyperintenzívne lézie bielej hmoty mozgu	rozsiahle splyývajúce lézie bielej hmoty mozgu, nekrotické ložiská
Neuropatologický podklad	intramyelínový edém so zachovaním myelínu	demyelinizácia, ale axóny nie sú poškodené	deštrukcia oligodendrocytov, strata axonov, nekroza tkaniva

6.1. Postradiačné poškodenie CNS

Vysokodávkované radiačné žiarenie (RAT, rádioterapia) je jednou z metód liečby tumorov v oblasti hlavy a krku, avšak nesie so sebou aj riziko komplikácií. Rozvoj postradiačných zmien závisí od viacerých faktorov. Je závislý na dávke žiarenia; čím vyššia dávka, tým vyššie riziko komplikácií. Za relatívne bezpečnú dávku je považovaná celková dávka pri ožiarení celého mozgu okolo 50 Gy, pri ožiarení ohraničenej časti mozgu je to 55–60 Gy a denná frakcia 1,8–2 Gy (16).

Súčasná kombinácia s aplikáciou chemoterapeutík zvyšuje riziko rozvoja leukoencefalopatie. Z časového hľadiska rozoznávame 3 typy postradiačnej leukoencefalopatie:

1. Akútna – vznik počas aplikácie rádioterapie
2. Včasná opozdená – rozvinie sa do 6 mesiacov od zahájenia RAT
3. Neskorá opozdená – vzniká po viac ako 6 mesiacoch po RAT (16)

Akútna encefalopatia: vyskytuje sa u 50 % pacientov liečených vysokodávkovanou RAT. Prejavuje sa bolesťou hlavy, nauzeou, zvracaním, malátnosťou, môžu byť prítomné febrility a prípadné zhoršenie už existujúceho neurologického deficitu. Ťažšie prípady sa prezentujú syndrómom intrakraniálnej hypertenzie (ICH), ktorý je spojený s febrilným stavom. Môžu sa vyskytnúť aj epileptické záchvaty. V najťažších prípadoch dochádza k poruchám vedomia. Etiopatogeneticky dochádza k poškodeniu HEB a vzniku difúzneho edému mozgu, ktorý je viditeľný na MR mozgu (1).

Skorá opozdená encefalopatia: subakútne poškodenie mozgu sa objavuje po niekoľkých týždňoch až do 6 mesiacov od ukončenia RAT. Klinicky boli popísané viaceré nešpecifické symptómy – malátnosť, nadmerná denná spavosť, nausea, anorexia, časté sú tranzitórne kognitívne poruchy, zvýraznenie už existujúcej neurologickej symptomatiky, ktoré môže napodobňovať recidívu tumoru. Tieto príznaky sú takmer vždy prechodného charakteru a odznejú spontánne v priebehu 1–3 mesiacov. Patogenéza radiačného poškodenia bielej hmoty mozgu vychádza z reverzibilnej demyelinizácie pri primárnom poškodení gliálnych

buniek, predomínatne oligodendrocytov. Niektoré práce podporujú teóriu autoimunitnej reakcie proti doteraz nešpecifikovaným antigénom myelínového obalu (72).

V MR obraze mozgu sú viditeľné T2/FLAIR hyperintenzívne ložiská obojstranne v hlbokéj bielej hmote, BG, cerebrálnych pedunkuloch. Tieto zmeny podobne ako klinický obraz sú prechodného charakteru (7).

Neskorá opozdená encefalopatia: manifestuje sa zvyčajne po viac ako 6 mesiacoch po ukončení RAT. Ide o najzávažnejšie postihnutie CNS, nakoľko väčšina zmien je ireverzibilných. Klinicky sa prejavujú ako postupne progredujúce zmeny osobnosti, správania, strata iniciatívy a záujmu a rozvojom dementného syndrómu. Symptómy sú nešpecifické a môžu napodobňovať recidívu primárneho tumoru (16). Z patogenetického hľadiska dochádza k rozvoju postradiačnej fibrinoidnej nekrózy cievnej steny s korešpondujúcou nekrózou mozgového tkaniva, k trvalej strate oligodendrocytov a demyelinizácii. V neskorších fázach dominuje proliferácia endotelu s ukladaním hyalínu, ktoré vedú k obliterácii lúmenu ciev a ischemickému poškodeniu tkaniva s reaktívnou astrogliózou. Sekundárne sa vyskytujú dystrofické kalcifikácie a cystické zmeny (72).

V MR obraze mozgu sú prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne konfluentné lézie v periventriculárnej bielej hmote. Nachádzajú sa obojstranne, symetricky v oboch hemisférach. Subkortikálne U vlákna, kortex a hlboké štruktúry sivej hmoty mozgu zostávajú ušetrené (obr. 18) (72). Lézie môžu vykazovať pozitívny periférny enhancement po podaní kontrastej látky (poškodenie HEB) (73). Rozlíšenie od recidívy tumoru je v tomto prípade ťažké. V dif.dg. napomáha vyšetrenie PET alebo SPECT, ktoré oddiferencujú ložiská hypoperfúzie a hypometabolizmu typické pre nekrózu od hypermetabolických areí, zodpovedajúcich tumoróznemu tkanivu. Lézie po ožiarení gamanožom, stereotaktickej rádioterapii sa väčšinou v podstate nelíšia od lézií pri ožiarení celej hlavy (72).

Obr. 18 MR mozgu pacientky po 6 mesiacoch po ožiarení mozgu pre MTS karcinómu pľúc. FLAIR sekvencia. (prevzaté z Soussain, 2009 so súhlasom držiteľa autorských práv)



6.2 Leukoencefalopatie indukované chemoterapeutikami

V poslednej dekáde bolo vyvinutých viacero látok, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny. Väčšina z nich má potenciál poškodzovať mozgové tkanivo, pričom klinická, rádiologická a neuropatogenetická prezentácia je rovnaká ako pri poškodení mozgu radiačným žiarením (akútne, skoré opozdené a neskoré opozdené reakcie). Najčastejšie chemoterapeutiká, ktoré sa dávajú do súvisu s leukoencefalopatiami sú *metotrexát* a *karmustin* (7). Ďalšie chemoterapeutiká, ktoré sa dávajú do súvislosti s poškodením bielej hmoty mozgu sú *cisplatina*, *cytarabin*, *fluorouracil*, *levamisol*, *fludarabin*, *thiotepa*, *interleukin-2* a *interferon-alfa* (23). Incidencia neurotoxicity je okrem typu chemoterapeutika závislá aj na jeho dávke a spôsobe aplikácie, napr. pri užívaní metotrexátu i.v. dôjde k rozvoju encefalopatie u 10 % pacientov, zatiaľ čo u pacientov, ktorým bol metotrexát aplikovaný intratekálne je to až 40 % (72).

Klinický obraz

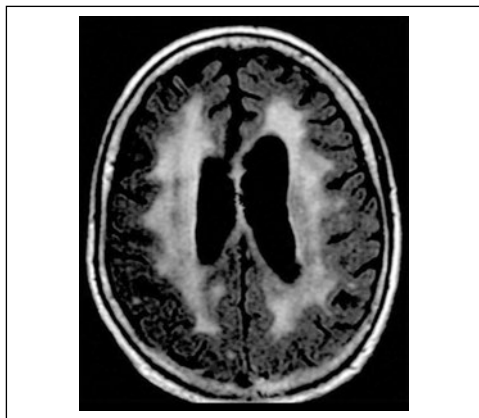
Klinický obraz závisí od stupňa poškodenia bielej hmoty mozgu, najčastejšie sú to neurobehaviorálne zmeny, únava, malátnosť, nesústredenosť, zmätenosť a rozvoj dementného syndrómu. Boli popísané aj epileptické záchvaty a v ťažších prípadoch rozvoj spastickej kvadruparézy, pseudobulbárna symptomatika (7).

Diagnostika

Diagnostika sa opiera o anamnestický údaj predchádzajúcej aplikácie liečiv, ktoré sú potencionálne neurotoxické, rozvoj neurologickej symptomatiky a rádiologické nálezy na MR mozgu.

MRI mozgu: môžu byť viditeľné viacpočetné izolované T2 hyperintenzívne lézie bielej hmoty mozgu v periventrikulárnej bielej hmote a centrum semiovale pripomínajúce lézie pri SM, ktoré s postupom času splývajú (obr. 19). Infratentoriálna lokalizácia lézií je zriedkavá. Ložiská môžu po aplikácii kontrastnej látky vykazovať pozitívny enhancement. Patologickým podkladom týchto lézií je demyelinizácia, axonálna strata, glióza, fokálna nekróza. Tieto zmeny môžu byť v určitých prípadoch reverzibilné, ak sú včas rozpoznané a dôjde k prerušeniu terapie, resp. k zámene za iný druh lieku (72).

Obr. 19 MR mozgu pacientky s primárnym CNS lymfómom, u ktorej došlo k rozvoju leukoencefalopatie po 15 mesiacov po chemoterapii. FLAIR sekvenca (prevzaté z Soussain, 2009 so súhlasom držiteľa autorských práv).



6.3 Leukoencefalopatie indukované antimikrobiálnymi látkami

Amfotericín B: liek používaný na terapiu závažných systémových plesňových infekcií, ktorý má priamy toxický vplyv na myelínový obal. Zmeny sa vyskytujú prevažne vo frontálnych lalokoch (1).

Hexachlorofén – antiseptický detergent. V súvislosti s touto látkou boli popísané demyelinizačné lézie mozgu v návaznosti na jej perorálne požitie ale aj lokálnu aplikáciu u predčasne narodených detí, ktoré boli v rámci prevencie stafylokokovej infekcie umývané prostriedkom obsahujúcim hexachlorofén. U týchto detí došlo k nadmernej absorpcii hexachlorofénu imaturovanou kožou (1).

6.4 Leukoencefalopatie indukované cytostatikami

Cyclosporín – používa sa u pacientov po transplantácii orgánov ako prevencia reakcie „graft versus host“. Užívanie tohto lieku indukuje rozvoj PRES (viď kapitola metabolické encefalopatie).

6.5 Leukoencefalopatie indukované enviromentálnymi toxínmi

6.5.1 Oxid uhoľnatý (CO)

Následkom intoxikácie oxidom uhoľnatým (CO) dochádza vo všeobecnosti k hypoxii tkanív, teda aj k hypoxii mozgového tkaniva následkom tvorby karboxyhemoglobínu, ktorý redukuje kyslíkovú kapacitu krvi a vedie k anoxémii. Poškodenie CNS pri intoxikácii CO môže byť akútne – rozvíja sa bezprostredne po intoxikácii a je dôsledkom globálnej hypoxie, alebo oneskorené, s rozvojom leukoencefalopatie (1).

Klinický obraz

V akútnom štádiu, bezprostredne po intoxikácii, dochádza k ischemickému poškodeniu CNS v dôsledku globálnej hypoxie. Závažnosť klinických symptómov závisí od podielu karboxy-hemoglobínu v krvi. V ľahkých prípadoch ide o bolesti hlavy, malátnosť, zvýšenú iritabilitu, dilatáciu kožných artérií (1). Pri ťažkých intoxikáciách ak obsah karboxy-hemoglobínu v krvi je > 60 % celkového hemoglobínu dochádza k rozvoju encefalopatie s rôznym stupňom poruchy vedomia.

Oneskorenou komplikáciou intoxikácie je toxická leukoencefalopatia s klinickým obrazom tzv. neuropsychiatrického syndrómu, ktorý sa objavuje niekoľko týždňov až mesiacov po intoxikácii (74).

Diagnostika

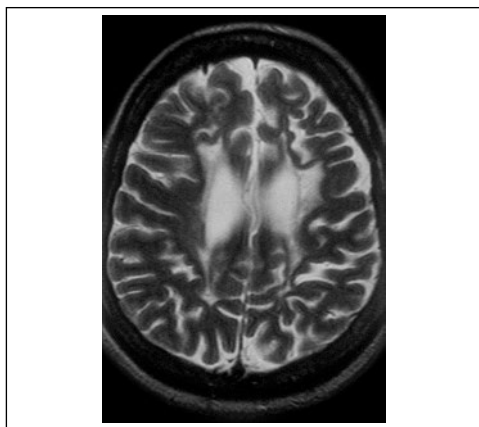
MR mozgu

Akútne štádium: v akútnom štádiu na MR mozgu môžeme pozorovať čerstvé infarkty obojstranne predilekčne v sivej hmote mozgu – v kortexe, bazálnych gangliách, cerebelle a bielej hmote mozgu. Zobrazujú sa ako T2/FLAIR hyperintenzívne, DWI hyperintenzívne, ADC hypointenzívne ložiská (75).

Chronické štádium: v chronickom štádiu bývajú prítomné lézie predilekčne v bielej hmote mozgu. Lézie môžu byť rôzneho rozsahu od fokálnych v corpus callosum, globus pallidus (obr. 20) až po rozsiahle splývavé areály obojstranne v centrum semiovale a periventrikulárnej bielej hmote. Tieto lézie predstavujú dlhodobo pretrvávajúce postihnutie po odznení akútneho štádia (lézie boli popísané aj u pacientov 10 rokov po intoxikácii), alebo sa rozvinú „de novo“ v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov po intoxikácii (74, 76). Ide o T2/FLAIR hyperintenzívne lézie, ktoré v difúzne vážených obrazoch vykazujú hypersignál v DWI a variabilnú intenzitu signálu v ADC mapách (1).

Vyšetrenie likvoru: je bez patologického nálezu

Obr. 20 MR mozgu – chronické štádium intoxikácie oxidom uhoľnatým. T2VO zobrazuje obojstranne splývajúce hyperintenzívne lézie bielej hmoty mozgu a cerebrálnu atrofiu ľahkého stupňa (*prevzaté z Roohi, 2001 so súhlasom držiteľa autorských práv*).



6.5.2 Organické rozpúšťadlá, benzén, toluén

Organické rozpúšťadlá vďaka svojej lipofilite prenikajú rýchlo cez hematoencefalickú bariéru. Poškodzujú periférny aj centrálny NS. Môžu spôsobiť toxickú polyneuropatiu typu distálnej axonopátie a multifokálnu leukoencefalopatiu. Incidencia týchto jednotiek pri profesionálnej expozícii relatívne nízkym koncentráciám organických rozpúšťadiel je nízka, skôr sa vyskytujú ako dôsledok abúzu organických rozpúšťadiel u narkomanov (viď Návykové látky) (71).

6.5.3 Metanol

S intoxikáciou metanolom sa stretávame najčastejšie po jeho náhodnom požití. V tele sa metabolizuje na kyselinu mravčiu, ktorej prítomnosť vyvoláva metabolickú acidózu, inhibuje metabolické procesy v mitochondriách a syntézu ATP. Toxický vplyv metabolitov metanolu sa uplatní 6–48 hodín po požití (77).

Klinický nález

Klinicky sa prejavuje bolesťami hlavy, nauzeou, vertigom, rozvojom obojstrannej slepoty a poruchy vedomia (1).

Diagnostika

Najcharakteristickejším MR nálezom je bilaterálna putaminálna hemorágia a nekróza pravdepodobne v dôsledku priameho toxického vplyvu metabolitov metanolu a metabolickej acidózy. Súčasne sa vyskytujú bilaterálne lézie subkortikálnej bielej hmoty mozgu (nekróza alebo edém) a demyelinizácia optických nervov. Čo spôsobuje selektívnu vulnerabilitu týchto štruktúr nie je presne známe (77).

6.5.4 Návykové látky

Toluén: toluén je látka bežne používaná ako priemyselná surovina a riedidlo. Je vysoko lipofilný, preto má vysokú afinitu k myelínu. Presný mechanizmus, akým degraduje myelínový obal, nie je známy. Inhalácia pár toluénu vyvoláva eufóriu a keďže nespôsobuje ťažké odvykacie stavy, býva často zneužívaný. Udáva sa, že k rozvoju leukoencefalopatie tzv. neuropsychiatrického syndrómu dochádza pri chronickej expozícii parám toluénu (5–7 rokov). V MR obraze asi u polovice pacientov je prítomné postihnutie mozgu, ktoré začína v hlbokjej bielej hmote a rozširuje sa smerom na perifériu (78). Prítomné sú symetrické, skôr konfluentné T2/FLAIR hyperintenzívne demyelinizačné lézie v bielej hmote supra aj infratentoriálne. Okrem demyelinizačných zmien je charakteristická aj cerebrálna atrofia s rozšírením komorového systému, cerebellárna atrofia a atrofia mozgového kmeňa s predilekčným postihnutím ponosu (79).

Heroín: charakter postihnutia CNS u abúzerov heroínu závisí od spôsobu aplikácie. Intravenózna aplikácia spôsobuje hypoxicko-ischemickú leukoencefalopatiu, zatiaľ čo inhalácia heroín-pyrozylátu (prípravovaný zohrievaním heroínového prášku na hliníkovej fólii) spongiiformné zmeny bielej hmoty mozgu s multivakuolárnou degeneráciou ODC (80). Predpokladá sa, že pri zahrievaní heroínu sa vytvára určitá, doteraz neidentifikovaná lipofilná substancia, ktorá poškodzuje bielu hmotu (1).

Klinický obraz: leukoencefalopatia spôsobená inhaláciou heroínu má 3 klinické štádiá v závislosti od postihnutia bielej hmoty mozgu (81):

1. štádium – je charakterizované prítomnosťou cerebelárnej symptomatiky
2. štádium – cerebelárne aj extrapyramídové príznaky
3. štádium – je charakterizované prolongovanými svalovými spazmami, akinetickým mutizmom, kvadruparézami, častokrát končí smrťou.

MR mozgu: sú prítomné obojstranné, zväčša symetrické T2 hyperintenzívne lézie v bielej hmote mozgu s predilekčným postihnutím periventrikulárnej oblasti vo frontálnych lalokoch, cerebelle a mozgovom kmeni. V T1V0 sú hypointenzívne a nevykazujú pozitívny enhancement (1, 81). U pacientov, ktorí si aplikujú heroín i.v. vznikajú infekčné komplikácie, vrátane infekčnej endokarditídy. Jej následkom môže byť viacložiskové hypoxicko-ischemické postihnutie mozgu spôsobené oklúziou ciev septickými embolmi, alebo prítomnosťou mykotických aneuryziem. Tieto lézie sú T2/FLAIR hyperintenzívne, v DWI vykazujú zvýšený signál, hodnoty ADC pri akútnych léziách sú nízke (1, 82).

7 INFEKČNÉ ZÁPALOVÉ OCHORENIA

7.1 Syfilis

Syfilis (lues) je chronické infekčné ochorenie vyvolané spirochétou *Treponema pallidum* a je charakterizované špecifickým granulomatóznym zápalom, ktorý môže prebiehať aj niekoľko rokov. Syfilis má 2 formy a to vrodenu (transplacentárne prenesená infekcia) a získanú, pri ktorej sa infekcia prenáša najčastejšie pohlavným stykom s infikovanou osobou. Postihnutie CNS sa vyskytuje u 6–7 % neliečených pacientov.

Klinický obraz

Klinicky infekcia prebieha bez liečby v jednotlivých štádiách.

Primárne štádium: charakterizuje ho vznik ulcus durum a regionálna lymfadenitída, ktoré sa spontánne vyhoja.

Sekundárne štádium: dochádza k diseminácii treponém do organizmu. Sú prítomné kožné a slizničné exantémy, celkové prejavy (teploty, bolesti hlavy, kĺbov) a generalizovaná lymfadenopatia. Klinické príznaky bez liečby spontánne ustúpia do cca 1 roka. V tejto fáze môže byť nervový systém postihnutý tzv. včasnou syfilitickou meningitídou alebo meningoencefalitídou. Klinicky sa prejaví meningeálnym syndrómom, môžu byť prítomné aj epileptické paroxyzmy, psychické poruchy, parézy hlavových nervov.

Štádium latencie: charakterizuje ho pozitivita sérologických testov a neprítomnosť klinických prejavov ochorenia.

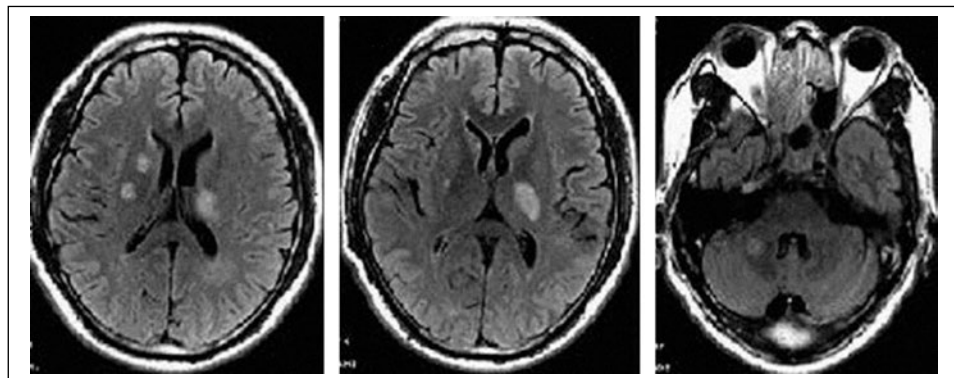
Terciárne štádium: vzniká po niekoľkých rokoch a je charakterizované rozvojom špecifického granulomatózneho zápalu (granulómy a gumma) v rôznych orgánoch, postihnutie CNS môže mať rôzne formy (16).

Formy postihnutia CNS

Asymptomatické postihnutie prebieha bez klinických príznakov, sú prítomné len zmeny v likvore a niekedy v MR obraze.

Meningovaskulárny syfilis sa objavuje medzi 3.—9. rokom po infekcii a manifestuje sa ako recidivujúce CMP spôsobené syfilitickou vaskulitídou (endarteritis obliterans). Endarteritída postihuje najčastejšie a.cerebri media a vetvy a. basilaris. V MR obraze sú prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne lézie zodpovedajúce cerebrálnym infarktóm (obr. 21) (83).

Obr. 21 MR mozgu, FLAIR sekvenca. 44 ročný muž s cerebrovaskulárnym syfilisom, ktorý mal pravostrannú hemiparézu a dyzartriu. Hyperintenzity obojstranne v periventrikulárnej oblasti (a) bazálnych gangliách vľavo (b) a v pravej cerebellárnej hemisfére (c) (prevzaté z Peng, 2008 so súhlasom držiteľa autorských práv).

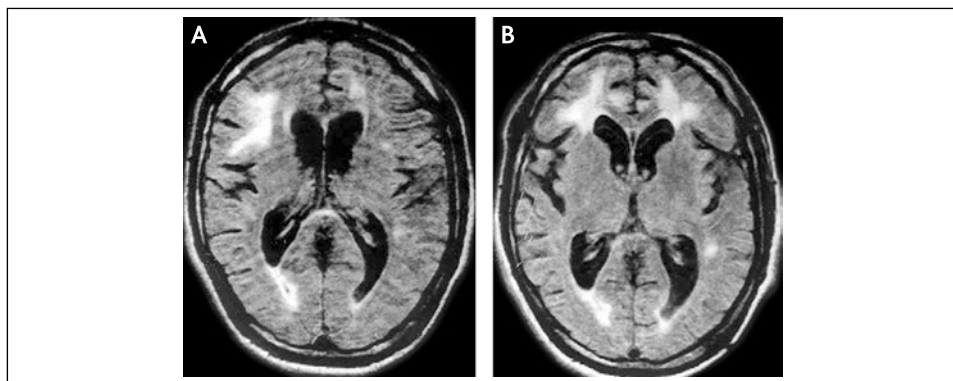


Chronická meningitída a meningoencefalitída je už v dobe antibiotickej liečby vzácna. K subakútnemu rozvoju príznakov dochádza 10–20 rokov po primoinfekcii, ak nebola adekvátne liečená. Je charakterizovaná rozvojom kognitívnej dysfunkcie, psychiatrických príznakov, fokálnej neurologickej symptomatiky a postihnutím hlavových nervov. Neskoré štádium chronickej meningoencefalitídy sa označuje ako progresívna paralýza, kedy dochádza k progredujúcej deteriorácii intelektových funkcií a psychiatrických príznakov. Objavuje sa aj ložisková neurologická symptomatika – hemiparézy, fatické poruchy, tremor. Táto forma končí ťažkou demenciou s imobilitou, inkontinenciou a následne smrťou (1, 16). Vzhľadom na raritný výskyt tejto formy, chýba presnejšia charakteristika MR zmien mozgu. Boli popísané lézie bielej hmoty mozgu subkortikálne v mesiotemporálnej oblasti, periventrikulárne splyvajúce T2/FLAIR hyperintenzívne lézie, kortikálna atrofia a ventrikulomegália (obr. 22) (84).

Gumatózný syfilis je najmenej častou formou. Lézie vychádzajú z pia mater a postupne invadujú mozog a miechu, majú charakter tumorálnych lézií spôsobujúcich ložiskovú symptomatiku.

Tabes dorsalis bol kedysi najčastejšou formou neurosyfilisu. Vzniká 15–30 rokov po primoinfekcii. Ochorenie vyplýva zo zápalovej degenerácie a následne atrofie pregangliových častí dorzálnych koreňov, zadných miechových rohov a zadných miechových povrazcov. Klinicky sa manifestuje silnými radikulárnymi bolesťami hlavne DK a trupu (tabické krízy), sú prítomné parestézie, porucha hlbokaj citlivosti (tabická disociácia citlivosti) s progredujúcou spinálnou ataxiou, sfinkterové poruchy (16).

Obr. 22 MR mozgu, FLAIR sekvencia – hyperintenzity v bielej hmote mozgu a atrofia (a), progresia demyelinizačných zmien a atrofie na kontrolnom MR vyšetrení mozgu o 2 roky (b) (prevzaté z Brinar, 2006; so súhlasom držiteľa autorských práv).



Diagnostika

Stanovenie diagnózy sa opiera o klinický nález a výsledky laboratórnych vyšetrení.

Laboratórna diagnostika

Existujú dve skupiny testov na potvrdenia syfilisu:

- *netreponémové reagínové testy*: sú založené na dôkaze IgM a IgG protilátok v sére aj likvore proti fosfolipidovým antigénom, ktoré sú buď časťami treponém, alebo sa uvoľňujú z tkanív po ich poškodení. Najrozšírenejším je VDRL (venereal diseases research laboratories) a RRR (rapid reagin reaction). Bývajú pozitívne 1–4 týždne po manifestácii primárneho štádia. Tieto testy nie sú špecifické, preto si pozitívny výsledok vždy vyžaduje konfirmačný test so špecifickým treponémovým antigénom.
- *testy so špecifickým treponémovým antigénom*: sú založené na nepriamej fluorescencii – FTA-Abs (fluorescent treponema antibody-absorption), mikrohmagglutinácii (MHA-TP-microhemagglutination assay, TPHA-treponema pallidum hemagglutination), western blottingu.

Vyšetrenie likvoru: môže byť prítomná hyperproteinorácia, niekedy aj lymfocytárna pleocytóza. Býva prítomná pozitívna intratekálna syntéza Ig a pozitivita OCB. Diagnosticky najdôležitejším markerom je prítomnosť špecifických protilátok a treponém v likvore pomocou vyššie uvedených testov (85).

7.2 AIDS

AIDS (acquired imunodeficiency syndrome) je infekčné vírusové ochorenie, ktorého pôvodcom sú retrovírusy HIV (human imunodeficiency virus) 1 a 2, ktoré sú patogénne výhradne pre človeka. Prenášajú sa krvou a sekrétmi pri pohlavnom styku, pri intravenózne aplikácii drog a krvných preparátov a tiež vertikálnym prenosom infekcie z matky na dieťa.

Klinický obraz

- Infekcia prebieha vo viacerých štádiách: *inkubačná doba* je nasledovaná *akútnou HIV infekciou*, ktorá sa prejaví vo forme chrípke podobných príznakov. Postihnutie CNS je raritné vo forme seróznej meningitídy, encefalitídy, myelitídy alebo polyradikuloneuritídy. Táto fáza odoznieva spontánne a je nasledovaná *obdobím latencie*. Ak dôjde k poklesu CD4+Ly pod 500/uL, dochádza k rozvoju *symptomatickej fázy – AIDS*. Trvanie ochorenia od primárnej infekcie do terminálneho štádia je individuálne rôzne, signifikantné predĺženie latentnej fázy ovplyvňuje liečba.
- *Nervové prejavy HIV infekcie* sa delia na primárne – priamo vyvolané infekčným agens a sekundárne, kde patria oportúnne infekcie, neoplazmy, nutričné, metabolické poruchy a toxické prejavy súvisiace s liečbou.

Primárne poškodenie CNS zahŕňa tieto jednotky:

- **akútna difúzna leukoencefalitída:** raritná prezentácia HIV infekcie. Ide o rapídnu mentálnu deterioráciu sprevádzanú často motorickými prejavmi, ako sú hemiparézy a tetraparézy. Má progresívny, alebo relaps-remitujúci priebeh. Neurologická symptomatika je vo väčšine prípadov závažná, s vysokou mortalitou. Histologicky sa jedná o rozsiahlu progredujúcu demyelinizáciu, hlavne v centrum semiovale s relatívnym ušetrením axónov (1).
- **subakútna HIV-1 encefalitída**, tiež nazývaná **AIDS encefalopatia alebo AIDS dementia komplex:** je najčastejšou manifestáciou AIDS, vyskytuje sa u 60–70 % pacientov. Zvyčajne sa vyvinie v čase, keď už sú prítomné iné príznaky súvisiace s infekciou HIV, ale môže byť vôbec prvým klinickým prejavom HIV infekcie, kedy stanovenie správnej diagnózy je obtiažnejšie.

Etiopatogenéza: podkladom subakútnej encefalopatie sú zápalovo-demyelinizačné zmeny v bielej hmote mozgu predominantne v centrum semiovale. Imunohistochemicky bolo identifikované, že najviac infikované bunky v rámci CNS sú makrofágy, mikroglia a menej často astrocyty, oligodendrocyty a endotelové bunky. Neuróny sú infikované veľmi zriedka. Z týchto poznatkov vyplýva, že rozsiahle poškodenie CNS nebude priamym dôsledkom prítomnosti vírusu v bunkách, ale poškodenie je skôr nepriame. Existujú hypotézy, že aktivované makrofágy secerňujú množstvo substancií ako je TNF alfa, interleukíny, proteolytické enzýmy, ktoré poškodzujú nervové tkanivo, alebo zhoršujú prežívanie buniek (1).

Klinický obraz: ochorenie má progresívny priebeh charakterizovaný rozvojom kognitívneho deficitu. U väčšiny pacientov dochádza k rozvoju globálneho demenčného syndrómu do 2 mesiacov od nástupu príznakov, u niektorých je priebeh proťahovanejší a ťažká demencia sa rozvinie až po niekoľkých mesiacoch. Prítomné sú motorické príznaky, poruchy reči, ataxia.

V terminálnych štádiách dochádza k rozvoju hypertonie, pseudobulbárnej symptomatiky, extrapyramidových prejavov, inkontinencie, myoklonií. Smrť zvyčajne nastáva do 1 roka od objavenia sa prvých neurologických príznakov (1, 16).

Diagnostika

Na túto diagnózu myslíme hlavne pri výskyte neurologickej symptomatiky u pacientov s rizikovým správaním.

Laboratórna diagnostika: laboratórna diagnostika je založená na dôkaze špecifických protilátok alebo priamej detekcii antigénov p24 a RNA vírusu pomocou PCR. Anti-HIV protilátky sa objavujú 3–4 týždne po primoinfekcii a sú stanovované metódou ELISA. Vyšetrenie protilátok sa opakuje v odstupe 4 týždňov v prípade pozitívneho nálezu, alebo v prípade negatívneho nálezu, ak je známe, že pacient bol v kontakte s vírusom. Konfirmačným testom je Western blotting, ktorý detekuje prítomnosť protilátok proti jednotlivým proteínom vírusu – core proteíny (p17, p24, p55), polymerázy (p31, p51, p66) a envelope-proteíny (gp41, gp120) (1, 16).

Vyšetrenie likvoru: pri vyšetrení likvoru môže byť prítomná ľahká hyperproteinorácia s lymfocytárnou pleocytózou, pozitívne OCB s aktivitou proti HIV. Dôležitý je dôkaz anti-HIV protilátok, resp. priama detekcia RNA vírusu (1).

MR mozgu: v MR obraze mozgu môžu byť prítomné konfluentné T2/FLAIR hypersignálne neohraničené lézie v periventrikulárnej a subkortikálnej bielej hmote s ušetréním U vlákien a preferenčným postihnutím frontálneho a parietálneho laloka bez pozitívneho enhancementu. S progresiou klinického nálezu dochádza aj k progresii demyelinizačných ložísk. Súčasne býva prítomná atrofia mozgu (23).

7.3 Whippleova choroba

Whippleova choroba je vzácne systémové infekčné ochorenie, ktorého pôvodcom je *Tropheryma whipplei*. Predominantne býva postihnutý gastrointestinálny trakt s rozvojom malabsorpčného syndrómu. Choroba však môže zasiahnuť ktorýkoľvek systém (kardiovaskulárny, pľúca, obličky, kĺby a oči) vrátane nervového. Whippleova choroba sa častejšie vyskytuje u mužov stredného veku (30–60 rokov) (86). Postihnutie CNS sa vyskytuje u 10–40 % pacientov, u malého percenta pacientov môže byť prvým klinickým prejavom ochorenia. Vzniká na podklade špecifického granulomatózneho zápalu v CNS (infiltrácia tkaniva makrofágmi a baktériami). Prítomnosť neurologických príznakov znamená vo väčšine prípadov zlú prognózu, asi 25 % pacientov aj napriek liečbe zomiera do 4 rokov od začiatku príznakov a 25 % má trvalý neurologický deficit (87).

Klinický obraz

Pre ochorenie je charakteristická triáda: progresívna demencia, externá oftalmoplégia a myoklonus. Patognomickým klinickým prejavom je okulomastikátorna myorytmia – rytmické otváranie a zatváranie úst v kombinácii s pomalým konvergentno-divergentným pendulárnym nystagmom. Častokrát však môžu byť príznaky nešpecifické (1).

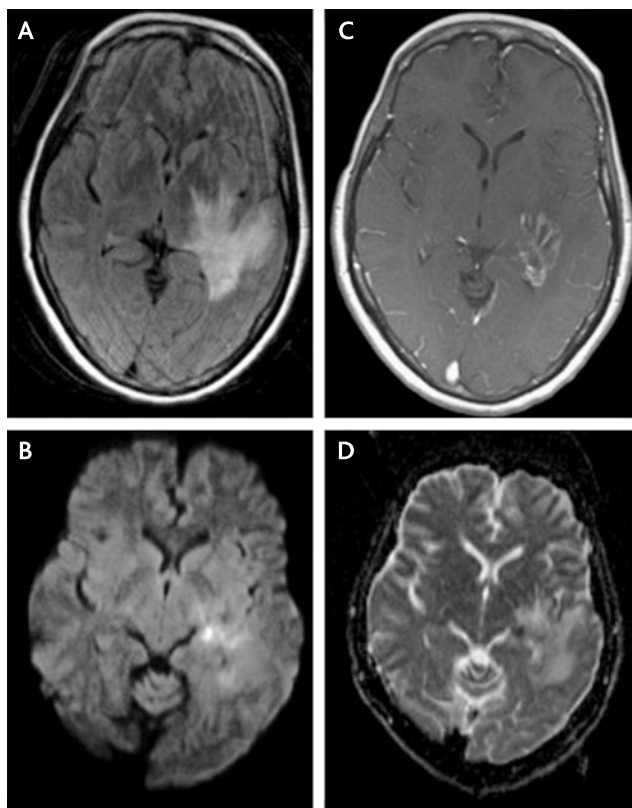
Diagnostika

MR mozgu: zobrazuje T2/FLAIR hyperintenzívne lézie lokalizované v sivej a bielej hmote mozgu, najčastejšie v mediálnych častiach temporálnych lalokov, hypothalamu, thalamu, v oblasti ponsu a sivej periakveduktálnej hmote mozgu, ktoré nevykazujú mass efekt (obr. 23). Po podaní kontrastnej látky môže dôjsť k ich postkontrastnému vysýteniu. Postihnutie mediálnej časti temporálneho laloka môže pripomínať nálezy pri herpetickej alebo limbickej encefalitíde (88). Raritne boli popísané lézie v oblasti chiazmy optikum. Súčasne býva aj postihnutie miechy a periférneho nervového systému (1).

Vyšetrenie likvoru: v likvore býva prítomná hyperproteinorácia a lymfocytárna pleocytóza. Raritne bola popísaná pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB (7). Diagnózu potvrdzuje dôkaz T.whipplei metódou PCR v likvore (88).

V prípade negatívneho výsledku a klinického podozrenia na toto ochorenie je nutné **biop-tické vyšetrenie mozgového tkaniva**.

Obr. 23 MR mozgu u pacienta s Whipplovou chorobou. a) FLAIR sekvencia – prítomná hyperintenzívna lézia v ľavom temporálnom laloku, b) T1 vážený obraz po podaní gadolína – lézia vykazuje pozitívny periférny enhancement, c) DWI zobrazenie – lézia vykazuje reštrikciu difúzie, d) ADC mapa (prevzaté z Rajeha A., 2010 so súhlasom držiteľa autorských práv).



7.4 Brucelóza

Brucelóza je zoonóza endemicky sa vyskytujúca hlavne v krajinách blízko Stredomoria, na Strednom východe, v Strednej a Južnej Amerike. Je prenášaná na ľudí priamym kontaktom s infikovaným zvieratom (prežúvavce, prasatá, psy), alebo požitím kontaminovanej potravy (nepasterizované mlieko a mliečne výrobky, surové mäso). Pôvodcom ochorenia je intracelulárna, gramnegatívna baktéria *Brucella*. Najčastejším subtypom, ktorý bol izolovaný pri neurobrucelóze je *B. melitensis* (89). Po primoinfekcii dochádza k diseminácii ochorenia, brucella difúzne kolonizuje lymforetikulárny systém, intracelulárne prežíva najmä v makrofágoch a monocytoch v rôznych orgánoch. Postihnutie CNS je zriedkavé, odhadovaná incidencia je 0,5–25 %. Muži sú postihnutí 2-krát častejšie ako ženy. U detí sa vyskytuje raritne. Neurologické komplikácie sa môžu vyskytnúť hneď na začiatku alebo v neskorých štádiách ochorenia (1).

Brucella vykazuje veľmi vysokú afinitu k meningom. Vstupuje do CNS hematogénnou cestou z čreva, presný mechanizmus, akým naruší HE bariéru nie je presne známy. Primárne postihuje meningesy a predpokladá sa, že odtiaľ sa šíri do mozgového tkaniva, kde postihuje predominantne bielu hmotu mozgu.

Klinický obraz

Boli popísané viaceré formy postihnutia CNS:

- leptomeningeálna
- parenchymatózna s postihnutím bielej hmoty mozgu
- myelitída

Súčasne môže byť prítomné postihnutie periférneho nervového systému – mononeuritída, polyradikuloneuritída (90).

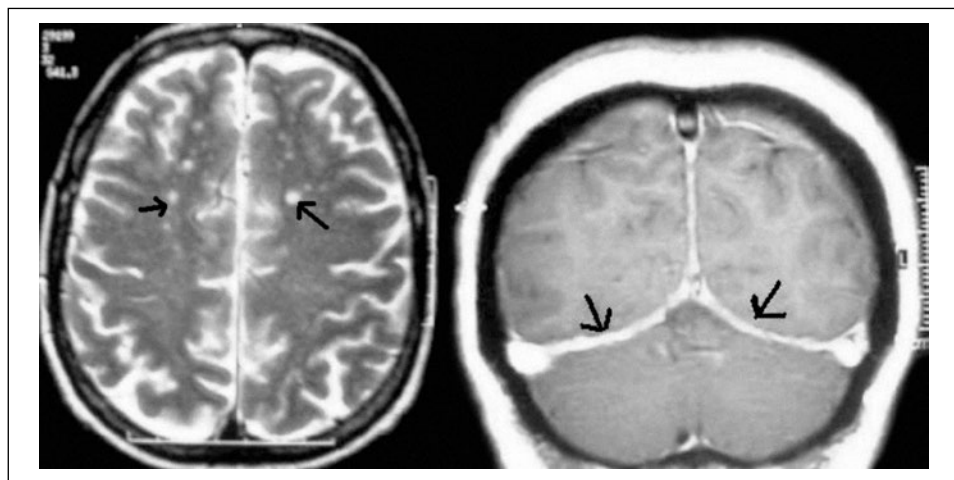
Diagnostika

MR mozgu: v MR obraze nenachádzame špecifické zmeny. Postihnutie leptomeningov je viditeľné hlavne po aplikácii kontrastnej látky, kde dochádza k ich pozitívnemu enhance-mentu. Parenchymatózna forma je charakterizovaná T2/FLAIR hyperintenzívnymi léziami v bielej hmote mozgu, väčšinou obojstranne. Predilekčne ich nachádzame v subkortikálnej oblasti a v oblasti U vlákien (obr. 32). Niekedy sú viac asymetrické, väčších rozmerov, pripomínajúce lézie pri ADEM. Vo väčšine prípadov nepostihujú corpus callosum (90).

Laboratórne vyšetrenie: pri podozrení na brucelózu stanovujeme protilátky proti brucele pomocou aglutinačného testu, alebo ELISA metódou.

Vyšetrenie likvoru: pri vyšetrení likvoru nachádzame zvýšený obsah bielkovín s pleocytózou. Diagnózu potvrdí prítomnosť špecifických protilátok proti brucele. Titre protilátok v likvore sú výčajne nižšie ako v sére.

Obr. 24 T2VO viacpočetné hyperintenzívne lézie supratentoriálne (vľavo), viacpočetné deT1VO – zvýraznenie meningov po aplikácii kontrastnej látky (vpravo)
(prevzaté z Ceran, 2011 so súhlasom držiteľa autorských práv).



7.5 Neuroborelióza

Lymská borelióza (LB) je multisystémové infekčné ochorenie, ktoré je vyvolané spirochétou – *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Ide o bakteriálny komplex, ktorý sa podľa sekvenčného usporiadania DNA delí na ďalšie genetické poddruhy (genospecies). V našich podmienkach sa najčastejšie uplatňujú genospecies *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. Rezervoárom borélií sú malé cicavce. Vektorom, ktorý prenáša infekciu na človeka je infikovaný kliešť rodu *Ixodes*, v Európe *Ixodes ricinus*. (91).

Etiopatogenéza

Doposiaľ sa nepodarilo úplne odhaliť etiopatogenézu LB. Borélie prestupujú do organizmu po poštípaní kliešťom cez kožu a do CNS sa šíria buď hematogénne, alebo pozdĺž štruktúr periférnych nervov. Nedoriešenou otázkou zostáva ako borélie prenikajú hematoencefalickou bariérou. Štúdiami in vitro bola dokázaná afinita k endotelovým bunkám cievnej steny a tiež značná adhérenca borélií priamo k bunkám nervového systému (hlavne k ODC, ale aj neurónom a Schwannovým bunkám). Borélie môžu byť pre tieto bunky cytotoxické, čo vedie k ich apoptóze. Vo včasnej fáze infekcie dochádza k infiltrácii nervového systému imunitnými bunkami, predilekčne v perivaskulárnej oblasti bielej hmoty mozgu s aktiváciou mikroglie a produkciou prozápalových cytokínov. Uvedené zmeny vedú k rozvoju viacložiskovej demyelinizácie. Zápalové zmeny v endotelových bunkách vedú k rozvoju vaskulitídy, ktorá je najčastejšie indukovaná imunokomplexmi pozostávajúcimi z boréliového antigénu a naviazanej protilátky s komplementom. Mikro- a makrovaskulitída CNS môže byť príčinou oboch – klinickej symptomatiky aj MR zmien u pacientov s neuroboreliózou (92).

Priebeh ochorenia sa líši podľa jednotlivých štádií (tab. 7) Klinické prejavy sú veľmi variabilné, od inaparentnej infekcie až po chronické komplikácie. Z časového hľadiska rozoznávame **akútne lokalizované štádium**, ktoré vzniká 3–30 dní po infekcii. V tomto štádiu nedochádza k postihnutiu nervového systému. **Akútne diseminované štádium** sa rozvinie v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov po primoinfekcii (najčastejšie 6–8 týždňov). Postihnutie nervového systému sa v tejto fáze infekcie prejavuje vo forme akútnej meningitídy, meningoencefalitídy, meningoencefalomyelitídy alebo meningoencefalomyelo-polyradikulitídy. Samotná meningoradikulitída sa označuje eponymom Bannwarthov syndróm. Najčastejšie postihnutými kraniálnymi nervami sú n. facialis a n. abducens, zriedkavo n. opticus (16, 92).

Tab. 7 Štádiá boréliovej infekcie podľa Bednařík, 2010.

štádium		inkubačná doba	klinické prejavy	neurologické prejavy
akútne	lokalizované	do 30 dní od primoinfekcie	erythema chronicum migrans cefalalgia lymfadenopatia chrípkové príznaky	
	diseminované	do 6 mesiacov	neurologické kardiologické kožné muskuloskeletálne	akútna meningitída alebo meningoencefalitída, meningoencefalomyelitída, meningoencefalomyeloradikulitída, meningoradikulitída (tzv. Bannwarthov syndróm) periférne neuritídy (n.facialis)
chronické		od 6 mesiacov až roky	neurologické kožné muskuloskeletálne	chronická meningoencefalitída myelitída chronická meningo-polyradikuloneuritída

Chronické štádium je charakterizované príznakmi trvajúcimi viac ako 6 mesiacov od primoinfekcie. Ide o postihnutie PNS vo forme chronickej polyneuritídy alebo postihnutie CNS vo forme chronickej meningoencefalitídy event. myelitídy.

Chronická meningoencefalitída alebo **myelitída** sú zriedkavými prejavmi neuroboreliózy, ktoré sa objavujú po neliečenom akútnom štádiu. Príznaky majú zvyčajne subakútny začiatok, často kolísavý priebeh. Dominuje neuropsychiatrická symptomatika, môžu byť prítomné epileptické záchvaty, hemiparézy, afázia, hemianopsia, únava, poruchy spánku a emočná labilita. V ťažších formách je prítomný kognitívny deficit alebo extrapyramídové prejavy. Myelitické postihnutie sa prejavuje paraparézami a kvadruparézami a sfinkterovou dysfunkciou (92).

Diagnostika

Pre diagnózu lyskej neuroboreliózy je okrem anamnézy poštípania kliešťom a klinického nálezu najdôležitejší dôkaz borélii v sére a/alebo v likvore.

Laboratórna diagnostika:

Dôkaz protilátok proti boréliám v sére metódou ELISA (v akútnom štádiu IgM, v chronickom štádiu IgG) patrí medzi základné skrínigové laboratórne vyšetrenie pri podozrení na boreliózu. Senzitivita tohto vyšetrenia je pomerne vysoká, avšak špecifita je nízka, preto je nutné pozitívny výsledok konfirmovať. Na konfirmáciu sa najčastejšie využívajú testy s vyššou špecifitou, imunoblot alebo Western Blot, ktorými stanovíme protilátky proti jednotlivým antigénom borélií. IgM protilátky sú preukázateľné o niekoľko týždňov po primoinfekcii, o 2–4 týždne neskôr sa objavujú protilátky typu IgG a zostávajú pozitívne mesiace až roky po infekcii. Je potrebné si uvedomiť, že určité malé percento infekcií prebieha ako séronegatívnych (93).

Vyšetrenie likvoru:

Floridná neuroborelióza je charakterizovaná zápalovým likvorovým nálezom – zvýšením bielkovín sprevádzaných lymfocytárnou pleocytózou a poruchou integrity HEB. Zároveň býva prítomná intratekálna syntéza imunoglobulínov, najviac v triede IgM a IgG (93). Pozitivita OCB sa udáva u 30–50 % pacientov (94).

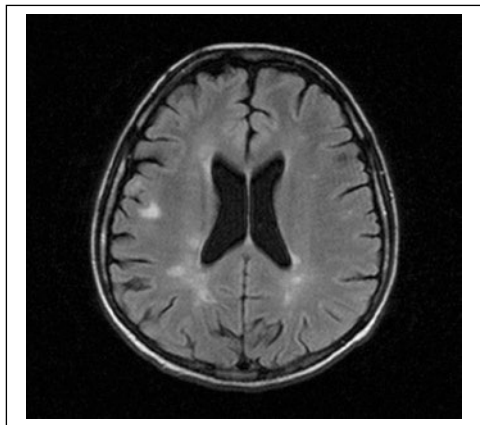
Na stanovenie diagnózy neuroboreliózy je *potrebný dôkaz borélií v likvore*. Skrínigovou metódou, podobne ako v sére je nepriamy dôkaz borélii na podklade *stanovenia antiboreliových protilátok*, orientačne metódou *ELISA*. Dôležité je stanovenie ich intratekálnej produkcie pomocou tzv. *protilátkového indexu* (pomer protilátok a albumínu v likvore a v sére). Ak nemáme vyšetrený protilátkový index, musíme hodnotiť nález positivity antiboreliových protilátok v likvore veľmi opatrne, pretože sa môže jednať len o ich prestup zo séra pri zvýšenej priepustnosti hematoencefalickej bariéry. Boli popísané prípady neuroboreliózy, ktoré majú pri séronegativite dokázané protilátky v likvore (93).

Konfirmačným testom je *Imunoblot alebo Western Blot*.

Diagnostika pomocou PCR analýzy likvoru sa rutinne nerobí pre jej nízku senzitivitu a vysokú náročnosť. Vyššiu senzitivitu má vo včasných štádiách infekcie, v neskorom štádiu je senzitivita vyšetrenia 25 % (16). *Kultivácia borélií* je obtiažna a preto sa v praxi využíva zriedkavo.

MR mozgu: zmeny signálu, ktoré boli popísané u pacientov s neuroboreliózou sú nešpecifické a majú byť hodnotené v kontexte s klinickými príznakmi a výsledkami laboratórných testov. Veľké množstvo prác sa zaoberalo skúmaním MRI zmien u pacientov s neuroboreliózou, ich výsledky sú veľmi variabilné. Vo väčšine prípadov sa zistila prítomnosť malých T2/FLAIR hyperintenzívnych lézií lokalizovaných subkortikálne v rozmere 2–3 mm (95). Iní autori uvádzajú lokalizáciu lézií periventrikulárne s ich ovoidným alebo okrúhlym tvarom, ktoré pripomínajú lézie pri SM (obr. 25) (96). Lézie v akútnom štádiu môžu vykazovať pozitívny enhancement po podaní kontrastnej látky. V prípade postihnutia meningov môže byť prítomné ich postkontrastné vysýtenie (96).

Obr. 25 58-ročná žena s diagnózou neuroboreliózy. MR mozgu, FLAIR sekvenca.
(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



7.6 Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je raritné progresívne demyelinizačné ochorenie CNS, ktoré sa vyskytuje u imunokompromitovaných pacientov. Príčinou tohto ochorenia je infekcia JC vírusom (JCV). JCV patrí medzi polyomavírusy a jeho názov je odvodený od iniciál mena pacienta, u ktorého bol prvýkrát izolovaný (John Cunningham) (97).

Etiopatogenéza

Premorenosť obyvateľstva JC vírusom je vysoká, udáva sa, že 65 % adolescentov má pozitívne anti-JCV protilátky. V populácii s priemerným vekom 50 rokov toto percento stúpa až na 80 % (98). Predpokladá sa, že po primárnej expozícii JC vírusu, vírus latentne perzistuje v urogenitálnom trakte, kostnej dreni a tonsilách. Počas tejto latentnej fázy dochádza k integrácii DNA vírusu do genómu hostiteľských buniek, spolu s ktorým sa replikuje. K reaktivácii infekcie dochádza v čase imunosupresie, predovšetkým pri ťažkom potlačení bunkovej imunity, kedy dochádza k hematogénnej diseminácii vírusov. Reaktivovaný vírus po prechode hematoencefalickou bariérou infikuje bunky mozgového tkaniva. V najväčšej miere sú infikované oligodendrocyty. Zánik ODC vedie k demyelinizácii axónov a po lýze bunky k uvoľneniu vírusu okolia, čo napomáha šíreniu infekcie v CNS (99). Defekt celulárnej imunity a teda chýbanie ochrannej zápalovej reakcie v CNS sa zdá byť kľúčovým v patogenéze PML. Avšak, je stále otáznе, prečo sa táto infekcia vyskytuje len u veľmi nízkeho percenta pacientov, ktorí sú imunokompromitovaní (1).

Najväčší počet prípadov je medzi pacientmi s AIDS, kde ročná incidencia dosahuje 0,07 % (100). Ďalšími skupinami sú pacienti s hematologickými malignitami ako je Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, leukémie, pacienti so solídnymi systémovými tumormi, po orgánových transplantáciách a pacienti dlhodobo liečení imunosupresívami a chemoterapeutikami (metotrexát, cyklofosamid, azatioprín, mykofenolát, fludarabine). V poslednej

dobe sa častejšie stretávame s PML v súvislosti s liečbou monoklonálnymi protilátkami – natalizumab, rituximab, efalizumab alebo alemtuzumab (101).

Natalizumab, monoklonálna protilátka proti alfa-4 podjednotke $\alpha 4\beta 1$ -integrínu, ktorá sa používa v liečbe SM, inhibuje naviazanie lymfocytov a monocytov na ich endoteliálne receptory (VCAM-1), čím zabraňuje inflamatórnym bunkám vstúpiť do mozgového tkaniva. Dochádza tak k oslabeniu imunitného dozoru v rámci CNS, čo umožňuje rozvoj oportúnnych infekcií (101). U pacientov liečených natalizumabom je odhadované riziko rozvoja PML závislé od viacerých faktorov. Jedným z nich je pozitívita sérových anti-JCV protilátok. U pacientov anti-JCV negatívnych je riziko rozvoja PML 0,07/1000 liečených pacientov, u anti JCV pozitívnych stúpa na 0,6/1000 v prvých 2 rokoch liečby a na 5,2/1000 v 2. – 4 roku liečby. Až 50 % pacientov, u ktorých sa rozvinula PML, užívali v minulosti nejaké imunosupresívum (102).

Klinický obraz

Vzhľadom na viacložiskové postihnutie CNS sú klinické príznaky veľmi variabilné. Pribeh ochorenia je subakútny. Príznaky sú nešpecifické a môžu napodobňovať atak SM. Najčastejšie klinické prejavy ochorenia sú motorické príznaky, kognitívne poruchy a zmeny osobnosti a poruchy zraku vo forme homonymnej hemianopsie. Postihnutie v priebehu niekoľkých týždňov progreduje, pokročilé štádiá sú charakterizované kvadrupaézami, ťažkou demenciou a poruchami vedomia až na úrovni kómy. Zriedkavo boli popísané extrapyramídové prejavy – choreatiformné pohyby, dystónia, parkinsonizmus (1). Ochorenie má 23 % úmrtnosť.

U pacientov s infekciou CNS môže byť klinický priebeh ochorenia modifikovaný rozvojom IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome), zápalovým syndrómom podmieneným imunitnou rekonštitúciou. Ide o paradoxné zhoršenie neurologického stavu u imunosuprimovaných pacientov s oportúnnou infekciou CNS počas fázy úpravy imunitného systému. U pacientov s AIDS dochádza k imunitnej rekonštitúcii po zahájení antiretro-vírusovej liečby (HAART – highly aggressive antiretroviral treatment), ktorá vedie k prudkému zvýšeniu CD4+ T-lymfocytov. U pacientov liečených natalizumabom, u ktorých sa rozvinie PML, vzniká IRIS po vysadení liečby. Dôsledkom prerušenia terapie dochádza k „odblokovaniu“ endoteliálnych receptorov a zvýšenému prestupu T-lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru. Masívna infiltrácia mozgového tkaniva T-lymfocytmi vedie k rozvoju akútnej zápalovej reakcie so zhoršením klinickej symptomatiky (103).

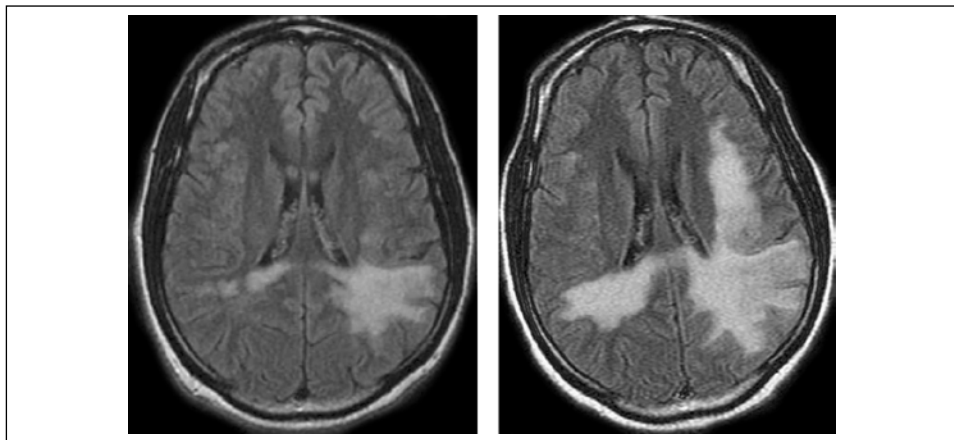
Diagnostika

Vzhľadom na nešpecifickú klinickú prezentáciu je nutné na možnú PML myslieť u všetkých imunokompromitovaných pacientov, u ktorých dochádza k subakútnemu rozvoju neurologickej symptomatiky.

MR mozgu: Najsenzitívnejším neurovizuálnym vyšetrením na detekciu postihnutia CNS pri PML je MR mozgu, kde môžeme pozorovať demyelinizačné lézie v bielej hmote mozgu, predilekčne v periférnej subkortikálnej oblasti a oblasti corpus callosum s relatívnym ušetrením periventrikulárnej bielej hmoty v úvodných štádiách. Lézie v T2/ FLAIR obraze vykazujú hyperintenzitu signálu, v T1VO sú izo- alebo hypointenzívne (98). Poškodenie miechy v rámci PML je veľmi zriedkavé, ak je prítomné, svedčí skôr pre alternatívnu diagnózu. Lézie sú v úvode ochorenia solitárne alebo multifokálne, okrúhleho až oválneho

tvaru, s progresiou dochádza k ich zväčšovaniu, splývaniu a šíreniu do protilahlej hemisféry. Môžu sa rozšíriť aj na priľahlý kortex, čím pripomínajú kortikálnu encefalitídu alebo cerebrálny infarkt (obr. 26). Zvyčajne nemajú expanzívny charakter a po podaní kontrastnej látky nedochádza k ich postkontrastnému enhancementu (s výnimkou IRIS). Veľké lézie môžu mať v centrálnej oblasti nekrozu (104). V difúzne vážených obrazoch vykazujú *akútne lézie* zväčša hypersignál v DWI a to buď homogénne alebo periférne zvýšenie signálu, s typicky redukovaným signálom v centre lézie. Na ADC mapách majú ložiská normálny alebo nižší signál, predstavujú lézie akútnej infekcie s bunkovým edémom. Naproti tomu, *chronické lézie* sú v DWI hyposignálne s korešpondujúcim hypersignálom na ADC mapách, čo zodpovedá ložiskám reparatívnej gliózy (98). Pre rozvoj IRIS v MR obraze svedčí typický pozitívny enhancement (nie je typický pre PML lézie) a mass efekt (1).

Obr. 26 MR mozgu, FLAIR sekvenca. Hyperintenzívne splývajúce lézie bielej hmoty mozgu (prevzaté z Shah, 2010 so súhlasom držiteľa autorských práv).



Vyšetrenie likvoru: V prípade podozrenia na PML je nutné vyšetrenie likvoru so zameraním na detekciu DNA JCV v mozgovomiechovom moku pomocou PCR metódy. Toto vyšetrenie má 92–100 % špecifitu, avšak senzitivita sa podľa rôznych zdrojov udáva medzi 51–90 %. V prípade klinického podozrenia na PML a negatívnej detekcie JCV v CSF, je odporúčané vyšetrenie CSF opakovať (105).

Komplementárnym vyšetrením je stanovenie intratekálnej syntézy anti-JCV protilátok v likvore pomocou protilátkových indexov alebo imunoblottingom. Senzitivita tohto vyšetrenia je 93–100 % a špecifita 67–78 % (106).

7.7 Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE)

SSPE patrí medzi pomalovírusové neliečiteľné ochorenia vyvolané vírusom osýpok zo skupiny Paramyxovírusov. Postihuje prevažne deti a adolescentov vo veku 4–20 rokov. U dospelých je jej výskyt skôr raritný. Incidencia ochorenia výrazne klesla po zavedení očkovania

proti osýpkam. Ochorenie sa vyskytuje ako komplikácia. Ide o chronickú encefalitídu, ktorá sa rozvíja niekoľko mesiacov až rokov po osýpkovej infekcii alebo vakcinácii a je spojená s perzistenciou modifikovaného vírusu v mozgovom tkanive (1).

Klinický obraz

Klinicky sa prejavuje v prvej fáze zmenami správania, deterioráciou intelektu, poruchami vízu, v druhej fáze sú pozorované myoklonie, abnormálne pohyby končatín (choreoatetóza), mentálna deteriorácia je výraznejšia. Tretie klinické štádium je charakterizované zmiernením myoklonie, rozvojom ťažkej demencie, spastickej kvadraparézy, bulbárnej symptomatiky. Finálne štvrté štádium predstavuje vegetatívny stav s mutizmom, dekortikačnou a decerebračnou rigiditou. Väčšina pacientov zomiera v treťom alebo štvrtom štádiu (1, 107).

Diagnostika

MR mozgu: v MR obraze mozgu sú obojstranne prítomné multifokálne lézie bielej hmoty mozgu preferenčne lokalizované subkortikálne, neskôr aj v periventrikulárnej bielej hmote mozgu a v oblasti mozgovej kôry (obr. 27) (108).

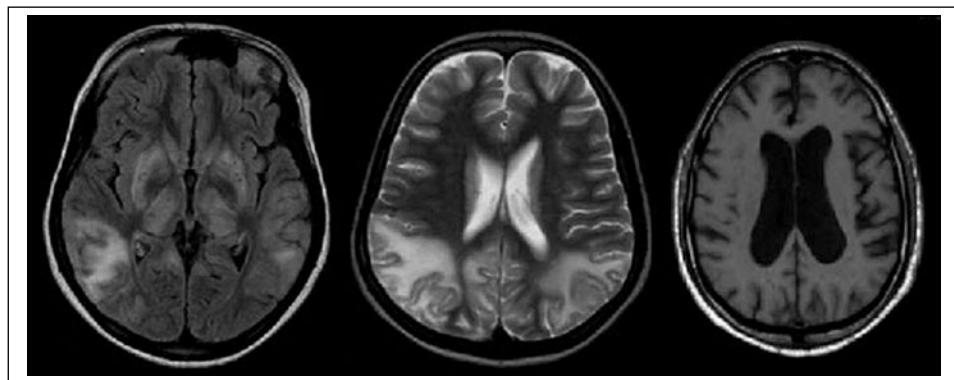
Laboratórna diagnostika: zvýšený titer špecifických protilátok proti morbilám v sére (IgM, IgG).

Vyšetrenie likvoru: pri vyšetrení likvoru nachádzame miernu pleocytózu s hyperproteino-ráchiou. U väčšiny pacientov je pozitívna intratekálna syntéza Ig a pozitivita OCB. Diagnózu potvrdí prítomnosť vysokých titrov protilátok proti morbilám a dôkaz vírusovej DNA molekulárne genetickými metódami (1).

EEG: pri SSPE môžeme v EEG pozorovať periodické komplexy – stereotypné, obojstranné, synchronné vlny (100–1000mV, 1–3Hz) niekedy zmiešané s hrotovými alebo ostrými vlnami. Ich trvanie je 1–3 sekúnd a interval medzi komplexmi varíuje od 2–20 sekúnd.

Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mozgu (108).

Obr. 27 MR mozgu u pacienta so SSPE: Hyperintenzity v temporálnom laloku, symetrické zmeny signálu v thalame a striate (vľavo), obojstranne hyperintenzity v parieto-okcipitálnej oblasti (v strede) a difúzna atrofia (vpravo) (prevzaté z Praveen-Kumar, 2007 so súhlasom držiteľa autorských práv).



8 HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ PRÍČINY LEUKOENCEFALOPATIÍ

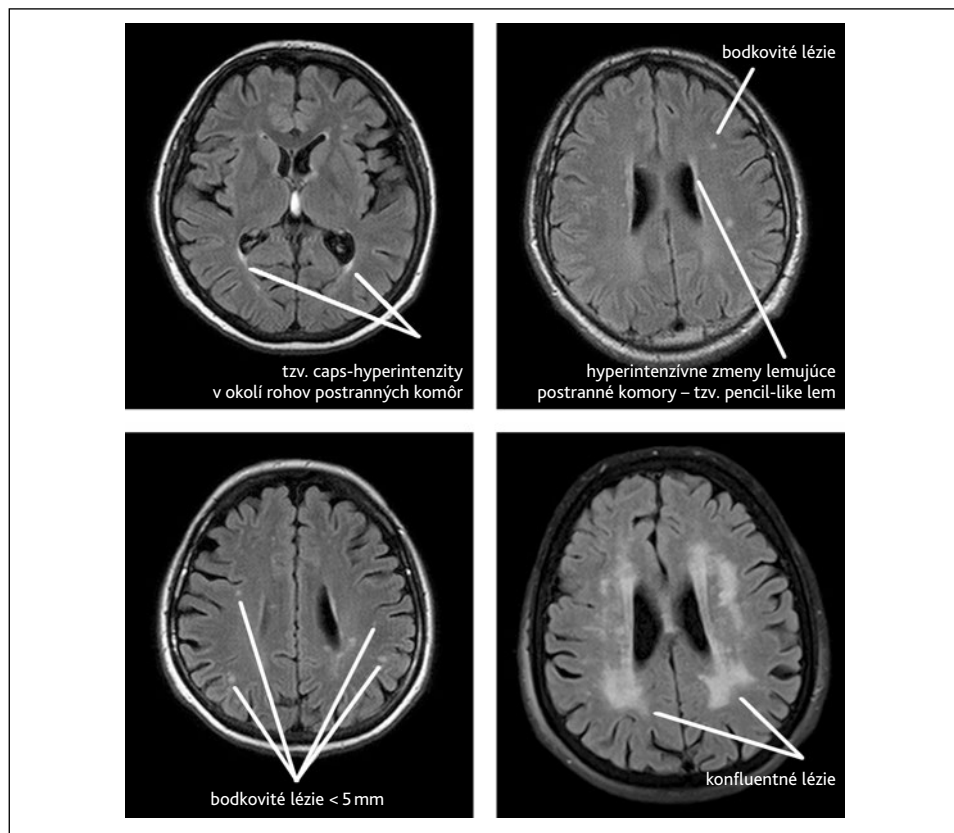
8.1 Zmeny bielej hmoty mozgu súvisiace so starnutím / ischemické lézie bielej hmoty mozgu

Je všeobecne známe, že v procese starnutia vznikajú v mozgovom tkanive viaceré zmeny, čo bolo potvrdené mnohými histopatologickými štúdiami. V súvislosti so starnutím sa často stretávame so zmenami bielej hmoty mozgu a ich odlíšenie od zmien patologických je niekedy problematické. K rozvoju abnormalít bielej hmoty dochádza postupne. V skorých štádiách je prítomné subklinické postihnutie bielej hmoty mozgu, s progresiou zmien dochádza k rozvoju neurologickej symptomatiky (hlavne rozvoj kognitívnej dysfunkcie). Viacero prác teda považuje tzv. normálne zmeny bielej hmoty súvisiace so starnutím a „abnormálne“ zmeny za rôzne stupne rovnakého patofyziologického procesu (1).

Morfologické zmeny viditeľné v MR obraze mozgu možno rozdeliť do 3 skupín:

- **Tzv. „caps a halo“ efekt** označuje symetrické zmeny signálu v okolí frontálnych a okcipitálnych rohov a triangulárnej oblasti postranných komôr. Tieto zmeny nie sú vaskulárneho pôvodu, vznikajú v dôsledku ependymálnej dysfunkcie, ktorá vedie ku kumulácii likvoru v periventrikulárnej bielej hmote s následnou demyelinizáciou. Zároveň sa rozvíja subependymálna glióza. V obraze MR sú zobrazené ako T2/FLAIR hyperintenzívne oblasti v okolí frontálnych a okcipitálnych rohov („caps“) a triangulárnej oblasti, alebo ako T2/FLAIR hyperintenzívny pás (1–3mm), ktorý lemuje postranné komory („halo efekt“) (obr. 28) (1, 109).
- **Bodkovité (punctate) lézie** sa znázorňujú ako malé (< 5mm) okrúhle, dobre ohraničené lézie, ktoré majú tendenciu k multiplicitnému výskytu. Vznikajú na podklade perivaskulárnych zmien tkaniva ako dôsledok narušenej difúzie nutrientov cez zhrubnutú stenu ciev (rôznej etiológie, najčastejši v dôsledku hypertenzie) a mechanickým poškodením perivaskulárneho tkaniva pulzujúcimi arteriolami pri strate elasticity cievnej steny. V obraze MR sú T2/FLAIR hyperintenzívne, majú tiež vyšší signál v DWI a ADC mape, čo svedčí pre demyelinizáciu a gliózu (obr. 28) (1, 109).
- **Splyvajúce lézie** sú väčších rozmerov (>5mm), majú nepravidelný tvar a ohraničenie. Sú lokalizované prevažne v subkortikálnej bielej hmote (obr. 28). Pri ich výskyte v okolí komôr sú zvyčajne od okraja komory oddelené pásom nepoškodenej bielej hmoty. Corpus callosum a U vlákna bývajú ušetrené. Častejšie sa vyskytujú u ľudí vyššieho veku, s anamnézou artériovej hypertenzie, diabetu, kardiovaskulárnych ochorení, u ľudí po prekonanej CMP. Podkladom lézii je priame ischemické poškodenie bielej hmoty pri arteriosklerotickom postihnutí nutričných arteriol a artérií. Lézie sa v MR obraze javia ako T2/FLAIR hyperintenzívne lézie s vyšším signálom v DWI a ADC mape. Po podaní kontrastnej látky nedochádza k pozitívnemu enhancementu (1, 109).

Obr. 28 MR mozgu, FLAIR sekvenca. Zmeny bielej hmoty mozgu: tzv.caps (vľavo hore), jemné pencil-like olemovanie (vpravo hore), bodkovité lézie v subkortikálnej bielej hmote mozgu (vľavo dole), konfluentné lézie (vpravo dole)
(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



8.2 Neaterosklerotické príčiny ischemickej leukoencefalopatie

Okrem aterosklerózy príčinou ischemických lézií môže byť tvorba mikrotrombov pri vrodenných aj získaných trombofílnych stavoch. V MR obraze sú prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne fokálne alebo difúzne lézie v subkortikálnej a paraventrikulárnej bielej hmote. Lézie vykazujú disemináciu v čase aj priestore a najčastejšie sú asymptomatické. Vyšetrenie hemokoagulačného stavu by malo byť zahrnuté v diferenciálne-diagnostickom algoritme lézií bielej hmoty mozgu (1).

8.3 Subkortikálna arteriosklerotická encefalopatia, Binswangerova choroba

Ochorenie bolo prvýkrát popísané Binswagerom v roku 1894 ako encephalitis subcorticalis chronica progressiva, neskôr bola v roku 1962 premenovaná Olzewskim na subkortikálnu arteriosklerotickú encefalopatiu (SAE).

SAE charakterizujú:

- obojstranné abnormality bielej hmoty mozgu (T2 hyperintenzívne v obraze MR)
- status lacunaris (lakunárne infarkty v BG, capsula interna a mozgovom kmeni)
- „état criblé“ (rozšírené perivaskulárne priestory okolo arteriol, nazývané tiež ako dilatované Robin-Wirchovove priestory)
- absencia viapočetných kortikálnych infarktov v MR obraze
- prítomnosť subkortikálnej dysfunkcie (subakútny rozvoj porúch správania, nálady, osobnosti, strata úsudku, poruchy chôdze, inkontinencia moču, pseudobulbárna obrna s progresiou do globálnej demencie)
- prítomnosť fokálnej neurologickej symptomatiky
- absencia ťažkej demencie (MMSE < 10 bodov)
- prítomnosť rizikového faktora aterosklerózy v anamnéze alebo dôkaz generalizovanej aterosklerózy.

Rizikové faktory rozvoja SAE: genetické faktory, vek, hypertenzia, fajčenie, obezita, DM, hyperhomocysteinémia, hyperlipidémia, obštrukčné spánkové apnoe. Vek nástupu ochorenia je medzi 40.–60. rokom. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov s anamnézou mlsanovanej artériovej hypertenzie. Špecifický marker na stanovenie diagnózy neexistuje (109).

Etiopatogenéza

Hlavnou charakteristikou SAE je arterioskleróza so zúžením lúmenu cievy až jeho oklúziou. Postihnuté sú hlboké penetrujúce cerebrálne artérie a arterioly, ktoré sú koncovými artériami bez kolaterálnej cirkulácie. Na tomto podklade vznikajú zmeny bielej hmoty mozgu (demyelinizácia, mikroinfarkty, glióza) v periventrikulárnej oblasti a hlbkej bielej hmote, U vlákna bývajú zvyčajne ušetrené. Súčasne konštatným prejavom je prítomnosť obrazu status lacunaris a tiež „état criblé“ (109).

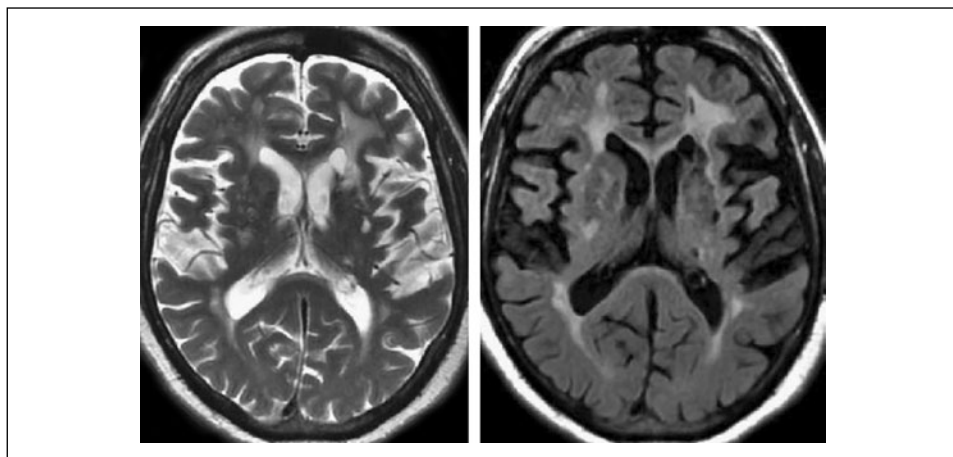
Diagnostika

MR mozgu: v MR obraze sú prítomné T2/FLAIR hyperintenzívne lézie v periventrikulárnej a subkortikálnej bielej hmote mozgu s ušetrením U vlákien a kortexu (obr. 29). Lézie sú prevažne konfluentné, ale môžeme pozorovať aj prítomnosť solitárnych okrúhlych lézií. Status lacunaris je v MR obraze vyjadrený prítomnosťou T2/FLAIR hyperintenzívnych lézií v bazálnych gangliách, ponse, mesencephale a centrum semiovale (1). Rozšírené Robin-Wirchovove priestory sú drobné (1–2mm) okrúhle T2 hyperintenzívne lézie, ktoré sú vo FLAIR zobrazení hypointenzívne (dochádza tu k potlačeniu intenzity signálu likvoru) (23).

Vyšetrenie likvoru: ak sa realizuje za účelom diferenciálnej diagnostiky, nálezy sú bez patológie.

Zmeny bielej hmoty mozgu vyskytujúce sa u starších pacientov je často problematické hodnotiť. V porovnaní s normálnym starnutím, u pacientov so SAE sú naviac prítomné lakunárne infarkty, postihnutie corpus callosum, bazálne gangliá, abnormality fibrae transversae v ponse, prítomnosť viacpočetných kavitácií v hlbkej bielej hmote mozgu, ale hranica medzi týmito jednotkami nie je veľmi ostrá a navzájom sa môžu kombinovať.

Obr. 29 MR mozgu. T2 VO (vľavo) , FLAIR sekvenca (vpravo). Periventrikulárne a subkortikálne lokalizované hyperintenzívne zmeny bielej hmoty a lakunárne infarkty v oblasti bazálnych ganglií obojstranne. (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



8.4 Migréna

Migréna môže byť asociovaná so subkortikálne lokalizovanými léziami bielej hmoty mozgu. Sogens a kol. vo svojej práci popisujú výskyt týchto lézií u 41 % pacientov s klasickou migrénou a u 57 % s komplikovanou migrénou (110).

8.5 CNS vaskulitídy a vaskulopatie

Vaskulopatia je akékoľvek postihnutie cievnej steny, ktoré zahŕňa rôzne spektrum poškodení: zápalové, degeneratívne, metabolické. *Vaskulitída* je charakterizovaná zápalovou, najčastejšie lymfocytárnou infiltráciou cievnej steny (nie len prítomnosťou zápalového infiltrátu v okolí cievy) asociovanou s jej deštrukciou, ktorá môže viesť k oklúzii cievy a ischemickým infarktom (111).

Pri vaskulitídach býva postihnutá biela aj sivá hmota mozgu. Vzhľadom na účasť imunitných mechanizmov, vo väčšine prípadov nachádzame okrem ischemických infarktov aj nešpecifické lézie bielej hmoty mozgu, často asymptomatické, alebo s veľmi nešpecifickou neurologickou symptomatikou (viď nižšie), ktorých patologický podklad je mnohokrát neobjasnený (poškodenie myelínu a ODC, glióza).

Existuje viacero klasifikácií vaskulitíd:

- podľa veľkosti ciev, ktoré sú predominantne postihnuté, ich rozdeľujeme na vaskulitídy ciev veľkého kalibru, stredne veľkého a malého kalibru.
- podľa etiológie ich rozdeľujeme na primárne (idiopatické) a sekundárne vaskulitídy, ktoré sa vyskytujú v rámci systémových ochorení spojiva, pri malignitách, infekciách, liekmi indukované a postradiačné vaskulitídy.

Na základe výsledkov viacerých výskumných prác, ktoré sa pokúšali objasniť etiopatogénu vaskulitíd, môžeme identifikovať potencionálne *etiopatogenetické mechanizmy* vedúce k inflamácii cievnej steny nasledovne:

- protilátkami mediované vaskulitídy mechanizmus, akým protilátky navodzujú zápalovú reakciu, môže byť rôzny:
 - a) *priame poškodenie endotelu protilátkami*. Existujú práce, ktoré poukazujú na prítomnosť tzv. antiendoteliálnych protilátok, avšak ich kauzálny vzťah v patogenéze potrebuje ďalšie dôkazy (napr. Kawasakiho choroba) (112).
 - b) *ukladanie imukomplexov* v cievnej stene, ktoré vedie ku komplementom aktivovanej zápalovej reakcii s aktiváciou makrofágov (vaskulitídy asociované s hepatitídou B a C, Henoch-Schonleinova purpura) (113).
 - c) *vaskulitídy asociované s ANCA protilátkami (antineutrophil cytoplasmic antibodies)* ide o protilátky proti antigénom v cytoplazme neutrofilných granulocytov. Titre ANCA sú obvykle stanovované metódou ELISA alebo nepriamou imunofluorescenciou. Rozoznávame 2 typy ANCA protilátok v závislosti na antigéne, proti ktorému sú produkované: cANCA – antigénom je proteínáza 3 (špecifické pre Wegenerovú granulomatózu) a pANCA – antigénom je myeloperoxidáza (mikroskopická polyangiitída, Churg-Strauss sy) (114).
- vaskulitídy navodené abnormálnou bunkovou imunitnou odpoveďou
Väčšinou sa spolupodieľajú na etiopatogenéze spolu s protilátkami mediovanými mechanizmami (115).

Postihnutie ciev CNS sa môže vyskytnúť v rámci primárnych aj sekundárnych systémových vaskulitíd. Ak sa vaskulitída CNS vyskytuje izolovane, bez prítomnosti postihnutia ciev iných orgánových systémov, hovoríme o primárnej (izolovanej) vaskulitíde CNS.

Tab. 8 Rozdelenie vaskulitíd podľa Gomes, 2010

Veľkosť ciev	Cievy v rámci CNS	Primárne vaskulitídy	Sekundárne vaskulitídy
veľké (large vessels)	ACI, M1, A1, P1 segmenty MCA, ACA, PCA, a. basilaris, a. vertebralis	Veľkobunková arteritída, Takayasuová arteritída, Kawasakio choroba	Infekčné vaskulitídy: <i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> , HIV <i>Sarkoidóza</i>
stredne veľké (middle-sized vessels)	aa. communicantes, vetvy a. cerebri media po rozdelení kmeňa MCA	Polyarteritis nodosa, primárna angiitída CNS	Toxické vaskulitídy <i>Abúzus kokainu a heroínu</i> Infekčné vaskulitídy: <i>hepatitída B</i> <i>tuberkulóza</i>
malé (small vessels)	lúmen < 300um (sú za rozlišovacou schopnosťou angiografických vyšetrení)	Churg-Strauss syndromu, Wegenerova granulomatosa, mikroskopická polyangiitída, Henoch- Schonleinova purpura	Systémové ochorenia spojiva: <i>SLE</i> <i>reumatoidná artritída</i> <i>sklerodermia</i> <i>Sjogrenov syndróm</i> Liekmi indukovaná: <i>sulfonamidy</i>

8.5.1 Primárna (izolovaná) angiitída CNS, PACNS

Primárna (izolovaná) angiitída CNS (PACNS), tiež nazývaná granulomatózna angiitída, je rekurentné, idiopatické, v niektorých prípadoch fatálne zápalové ochorenie ciev CNS s predilekčným postihnutím ciev malého a stredného kalibru odstupujúcich z Willisovho okruhu. Postihnuté sú najmä artérie a arterioly bielej hmoty mozgu a leptomeningeálne cievy. Vyskytuje sa v každom veku (117).

Klinický obraz

Klinické symptómy sú nešpecifické, zahŕňajú subakútne bolesti hlavy, zmeny osobnosti, kognitívne poruchy, stavy zmätenosti, rekurentné CMP alebo TIA s fokálnou motorickou alebo senzorickou symptomatikou, epileptické paroxyzmy, ataxiu, kraniálne neuropatie. Asi u 25 % pacientov sa vyskytujú subferility. Postihnutie miechy sa vyskytuje u 5–14 % pacientov (117).

Diagnostika

Stanovenie diagnózy primárnej angiitídy CNS vo včasnej fáze ochorenia je významné, ako z hľadiska liečby, tak aj z hľadiska prognózy ochorenia. Neexistuje špecifický marker ochorenia, diagnóza je stanovená na základe klinického obrazu, výsledkov pomocných a neurovizuálnych vyšetrení.

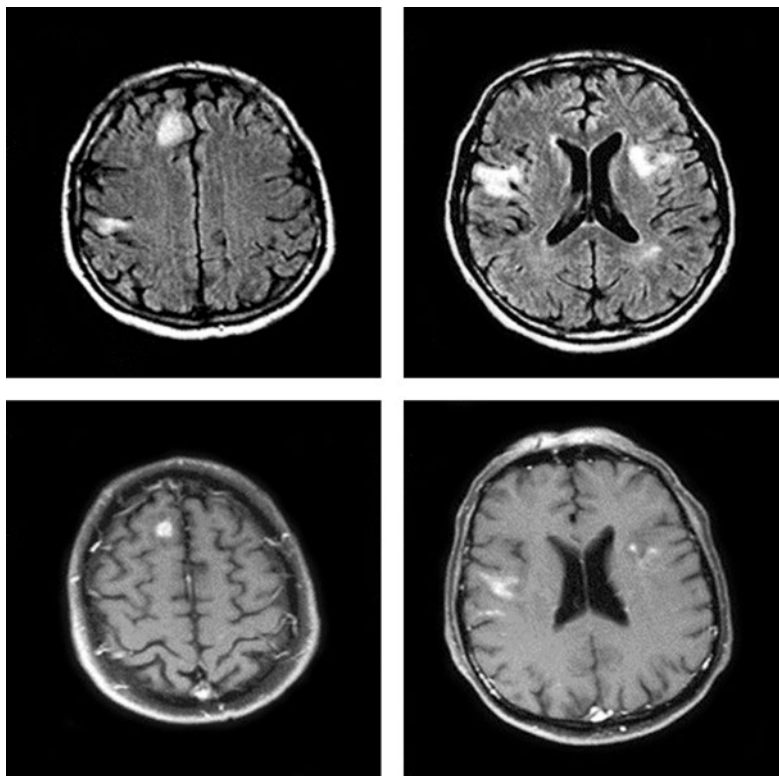
Laboratórna diagnostika: FW a CRP sú zvyčajne v rozmedzí fyziologických hodnôt. Ostatné sérologické testy (protiľátky proti infekčným agens, autoprotilátky, hemokoagulačné parametre) sa realizujú za účelom vylúčenia systémových vaskulitíd, trombofílnych stavov a infekcií.

Vyšetrenie likvoru: u 80–90 % pacientov je prítomná ľahká pleocytóza, normálna glukóza, hyperproteínoráchia a príležitostne aj pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB. Dôležité je vylúčenie infekcií a malignít CNS (117).

MR mozgu: viacpočetné obojstranne lokalizované lézie v kortexe a/alebo bielej hmote mozgu reprezentujú infarkty rôzneho časového trvania (akútne, subakútne, chronické) (obr. 41). Tieto zmeny sú nešpecifické. Ide o T2/FLAIR hyperintenzívne lézie; akútne a subakútne sú v DWI hyperintenzívne a v ADC hypointenzívne, chronické infarkty s gliózou majú variabilný (skôr vyšší) signál v DWI a vysoký signál v ADC mapách. Postihnutie leptomeningov sa prejaví ich pozitívnym enhancementom (118).

MRA a DSA: typický nález vaskulitídy so striedajúcimi sa úsekmi stenóz a post-stenotických dilatácií. Senzitivita angiografických vyšetrení je 50–60 %, preto negatívny nález nevylučuje diagnózu. Definitívnu diagnózu stanoví **biopsia mozgu alebo leptomeningov** s nálezom inflamatórneho poškodenia cievnej steny s infiltráciou viacjadrovými obrovskými Langhansovými bunkami (1).

Obr. 30 MR mozgu pacienta s primárnou angiitídou CNS, sekvencia FLAIR (horný riadok) a T1VO po podaní gadolína (spodný riadok) zobrazujú multiplicitné lézie predominantne v kortikálnej a subkortikálnej oblasti s pozitívnym enhancementom (prevzaté od Charil A, 2006 so súhlasom držiteľa autorských práv)



8.5.2 Primárne systémové vaskulitídy

K primárnym systémovým vaskulitídam zaraďujeme Wegenerovú granulomatózu, polyarteritis nodosa, Churg-Straussov syndróm, mikroskopickú angiitídu, Kawasakiho chorobu, Henoch-Schonleinovu purpuru. U všetkých týchto ochorení dochádza aj k postihnutiu nervového systému, v prevažnej miere však ide o postihnutie PNS. Postihnutie CNS býva zriedkavejšie.

Wegenerova granulomatóza: ide o multisystémovú nekrotizujúcu vaskulitídu, ktorá je charakterizovaná predovšetkým postihnutím dýchacieho traktu (zápaly, epistaxy, slizničné a chrupavkové defekty, kašeľ, hemoptýza). 80 % pacientov má renálne poškodenie, artralgie, myalgie, hnačky, bolesti brucha. Laboratórne býva pozitívna protilátok c-ANCA. 10–35 % pacientov má neurologické príznaky, pričom postihnutie CNS je raritné (1).

Mikroskopická angiitída: podobné príznaky ako pri Wegenerovej granulomatóze, ale nie je prítomné postihnutie horných dýchacích ciest a netvorí sa granulómy. Často sú prítomné aj kožné prejavy – rash. Postihnutie CNS sa udáva u 11 % pacientov (1).

Polyarteritis nodosa: postihuje artérie stredného a menej malého kalibru. Býva prítomné obličkové poškodenie, arteriálna hypertenzia, postihnutie GIT (hnačky, bolesti brucha), postihnutie kardiovaskulárneho systému (srdcové zlyhanie, IM), poškodenie kože a pľúc. Viac sú postihnutí muži. Neurologické postihnutie sa vyskytuje v 25–50 % prípadov. Najčastejšie ide o ischemické poškodenie mozgu na podklade vaskulitídy, ťažkej hypertenzie alebo sekundárne na podklade embolizácie pri poškodení srdca (1).

Churg-Strausova (alergická) granulomatóza: je postihnutie hlavne malých artérií a vén. Dominuje postihnutie respiračného systému (ťažké astmatické záchvaty), GIT, kože (urtika, purpura, rash, subkutánne noduly), glomerulonefritída. Postihnutie CNS je evidentné len u 7 % pacientov (1). **Henoch-Schonleinova purpura a Kawasakiho choroba** sa vyskytujú prevažne v detskom veku (1).

8.5.3 Sekundárne systémové vaskulitídy

Jedná sa o postihnutie nervových štruktúr v rámci:

- systémových ochorení spojiva
- infekčných vaskulitíd
- liekmi indukovaných vaskulitíd
- paraneoplastických procesov

8.5.3.1 Vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojiva

Systémové ochorenia spojiva sú autoimunitné zápalové ochorenia, pre ktoré je charakteristické postihnutie viacerých orgánových systémov, vrátane nervového. Etiológia týchto ochorení je neznáma. Na ich rozvoji sa podieľa kombinácia faktorov vnútorných (genetických a hormonálnych) a vonkajších (spúšťacie faktory sú najčastejšie infekcie, UV žiarenie, chemikálie). Kľúčovú úlohu v patogenéze hrá imunitná dysregulácia, ktorá je charakterizovaná produkciou orgánovo nešpecifických autoprotílátok, depozíciou imunokomplexov a postihnutím ciev s následnou sekundárnou vaskulitídou.

Sú charakterizované rôzne intenzívnym postihnutím CNS, ktoré sa môže vyskytnúť kedykoľvek v priebehu ochorenia. Neurologické symptómy sú spôsobené viacerými mechanizmami:

- ischemiou, ktorá je dôsledkom vaskulitídy alebo nezápalovej vaskulopatie, charakterizovanej intimálnou proliferáciou a oklúziou malých ciev,
- imunitne navodenou odpoveďou proti rôznym antigénom v CNS. V CNS sa vyskytuje veľké množstvo celulárnych a subcelulárnych štruktúr, ktoré môžu byť potenciálnymi antigénmi autoimunity (119).

8.5.3.1.1 Behcetova choroba

Behcetova choroba je multisystémové zápalové ochorenie neznámej etiológie. Na významnú úlohu genetických faktorov v patogenéze tohto ochorenia poukazuje silná asociácia tohto ochorenia s HLA-B51 antigénom. Ide o ochorenie mladých ľudí (so začiatkom medzi 20. – 35. rokom). Častejšie sú postihnutí muži (1).

Aj keď sa toto ochorenie vyskytuje na celom svete, existuje určitá geografická predispozícia. Ochorenie je rozšírené na ďalekom východe (Japonsko, Korea), strednom východe (Iran, Irak, Israel) a v krajinách okolo Stredozemného mora (Turecko, Egypt, Maroko, Grécko) (1).

Frekvencia postihnutia CNS varíruje od 5 – 50 % (120). Tento vysoký rozptyl sa dá vysvetliť najskôr geografickými a etnickým rozdielnosťami a tiež zrejme nejednotným zadefinovaním tzv. "neuro Behcetovej choroby".

Klinický obraz

Neurologické symptómy sa najčastejšie objavia až v priebehu ochorenia, teda ak už sú prítomné systémové prejavy. Prítomnosť neurologickej symptomatiky ako iniciálneho príznaku ochorenia je zriedkavá (3 %).

Poškodenie CNS môže prebiehať v 2 odlišných formách:

1. poškodenie parenchymatózne (75 %)
2. poškodenie ciev predominantne venózneho systému.

Koexistencia parenchymatóznej a neparenchymatóznej formy je zriedkavá (1).

Poškodenie parenchymatózne: patomorfologickým podkladom je rekurentná vaskulitída (lymfocytárna a/alebo neutrofilová infiltrácia cievnej steny) postihujúca cievy rôznej veľkosti. Viaceré štúdie potvrdili predilekčne postihnutie mozgového kmeňa, hlavne mesodiencephalickej junkcie a bazálnych ganglií. Prítomné môžu byť aj hemisferálne a leptomeningeálne poškodenie.

Poškodenie ciev: najčastejšie sa manifestuje ako trombóza venózných splavov, predominantne sinus sagitalis superior, sinus transversus a hlbokých vén mozgu. Poškodenie artérií je menej časté ako vén, zahŕňa stenózy až oklúzie cerebrálnych artérií, ktoré vedú k infarktom. Vaskulitída postihujúca *vasa vasorum* vedie k lokálnemu oslabeniu cievnej steny, čo vedie k tvorbe aneurysiem alebo disekcie cievnej steny.

Poškodenie miechy (predilekčne v thorakálnom úseku) sa vyskytuje u 14 % pacientov (121). Súčasne môže byť prítomné aj poškodenie periférneho NS.

Klinický obraz

Priebeh ochorenia je najčastejšie relaps-remitujúci, aj keď boli popísané aj formy pomaly progredujúce. Vzhľadom na to, že ide o multisystémové ochorenie, spektrum klinických prejavov je veľmi široké (tab. 9).

Neurologické príznaky sú nešpecifické, môžu mať relaps-remitujúci priebeh alebo pomaly progredujúci priebeh (motorické, senzitivné, poruchy vízu, poruchy reči, parkinsonizmus). Pri postihnutí mozgového kmeňa sa objavuje aj poškodenie hlavových nervov – rekurentné obrny n. facialis, internukleárna oftalmoplégia, palatálny myoklonus, rekurentná dyzartria. Výraznejšie je postihnutie PNS vo forme neuropatie, nekrotizujúcej myozitídy alebo myalgii (1). Okrem postihnutia NS sú prítomné aj systémové prejavy (tab. 9).

Tab. 9. Systémové prejavy Behcetovej choroby podľa Borhani Haghighi, 2005.

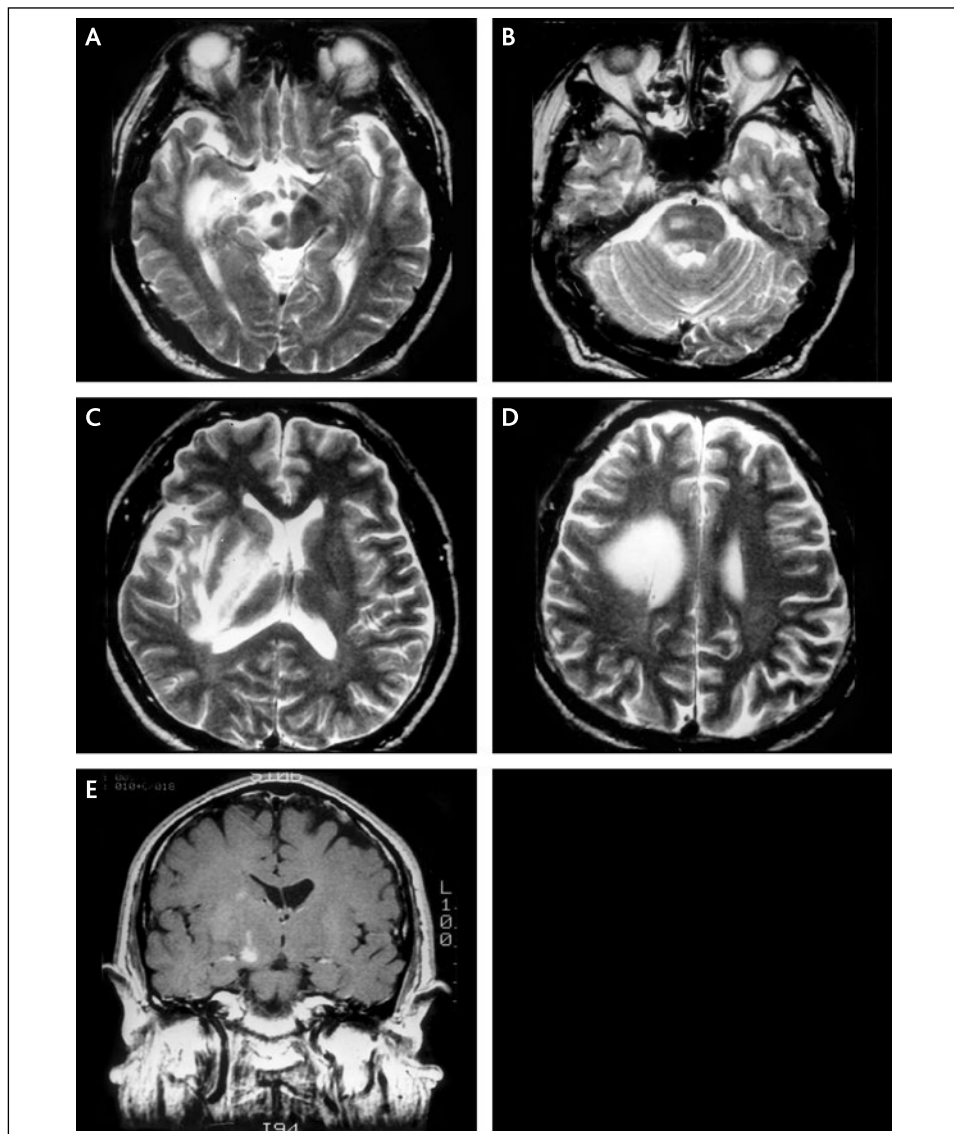
Systém, orgán	
Kožné ulcerácie	bolestivé, ich výskyt je v atakoch, pretrvávajú niekoľko dní a následne spontánne ustúpia
Genitálne ulcerácie	dlhšie pretrvávajúce a viac bolestivé, u mužov prevažne v oblasti skróta a penisu, u žien v oblasti lábii a vaginálnej sliznice
Postihnutie očí	predná uveitída s tvorbou hypopyonu alebo zadná uveitída asociovaná s poškodením retiny (uveitídy sú epizodické, ale opakované ataky môžu spôsobiť slepotu)
Postihnutie ciev	artérie aj vény (pľúca, obličky) opakované povrchové aj hlboké tromboflebitídy, syndróm hornej dutej žily, trombózy venózných splavov v CNS
Postihnutie kĺbov	neerozívna artritída postihujúca rôzne kĺby
Postihnutie pľúc	opakované hemoptýzy, kašeľ, dyspnoe
Postihnutie KVS	endokarditída, myokarditída, perikarditída
Postihnutie GIT	krvavé hnačky, abdominálne koliky
Pozitívna Pathergyho reakcia	kožná hypersensitivita (erythematózna papula veľkosti viac ako 2 mm) indukovaná intradermálnym vpichom

Diagnostika

MR mozgu a miechy: zobrazuje lézie bielej hmoty mozgu strednej veľkosti 4–10 mm, najčastejšie lokalizované v mesencephalodiencephalickej oblasti, cerebellárnych pedunkuloch, ponse, medulla oblongata a bazálnych gangliách (obr. 31). Lézie v bielej hmote hemisfér sú v T2/FLAIR hyperintenzívne solitárne alebo splývajúce, vo väčšine prípadov v oblasti centrum semiovale, ťažko odlišiteľné od lézií pri SM. Po podaní kontrastu môžu enhancovať (122). Patomorfologickým podkladom týchto lézií sú zrejme infarkty na podklade vaskulitídy, ale môže sa jednať aj o vazogénny edém. Čerstvé infarkty môžeme odlíšiť doplnením difúzne vážených obrazov. Okrem lézií bielej hmoty mozgu môžu byť prítomné aj drobné hemoragické lézie ako výsledok perivenulárneho prestupu erytrocytov. Leptomeningeálne postihnutie sa prejaví pozitívnym enhancementom po podaní kontrastnej látky.

V období remisie po akútnom ataku môže dôjsť k zmenšeniu až vymiznutiu lézií (1).

Obr. 31 MR mozgu 52 ročného pacienta s neuroBehcetovou chorobou, T2VO zobrazuje hyperintenzívne lézie v oblasti mesencefala (a), ponsu a tegmenta (b), bazálnych gangliách, capsula interna a externa (c) a v periven-trikulárnej bielej hmote mozgu (d). V T1VO po podaní kontrastnej látky sa vysycuje ložisko v oblasti bazálnych ganglií a capsula interna vpravo (e)
(prevzaté z Lee, 2001 so súhlasom držiteľa autorských práv)



Výšetrenie likvoru: môže byť prítomná pleocytóza (neutrofily a/alebo lymfocyty), hyperproteínoráchia, ale nálezy môžu byť aj vo fyziologickom rozmedzí, hlavne pri non parenchymatóznom poškodení. Intratekálna syntéza Ig je raritná, ako aj prítomnosť OCB. V prípadoch pozitívnych náleзов OCB boli prítomné menej ako 2 pásy. Niektorí autori uvádzajú zvýšenú syntézu beta 2 mikroglobulínu v likvore (1).

8.5.3.1.2 Sclerodermia

Ochorenie je charakterizované zvýšením ukladaním depozitov kolagénu v koži, cievach a viscerálnych orgánoch, ktoré vedú k zhrubnutiu kože, atrofii hladkých svalov a fibróze. Postihuje prevažne mladé ženy, v pomere k mužom 7:1 (1).

Rozoznávajú sa tieto základné formy sklerodermie:

- a) *ohraničená (lokalizovaná) sclerodermia (sclerodermia circumscripta)*, ktorá sa rozdeľuje na 2 typy:
- morfea – ložiská stuhnutia kože
 - lineárna forma – prevažuje postihnutie kože, ale môžu byť zasiahnuté aj svaly a kosti.
- b) *systémová sclerodermia*, pri ktorej sú okrem kože zasiahnuté aj iné orgánové systémy. Táto forma má 2 podtypy:
- difúzna forma
 - limitovaná forma tzv. CREST syndróm, ktorý je charakterizovaný týmito prejavmi: kalcinóza, Raynaudov fenomén, dysmotilita ezofágu, sklerodaktýlia a teleangiektázie.

Etiológia

Príčina sklerodermie nie je známa. Predpokladá sa, že ide o patologickú aktiváciu imunitného systému. V patogenéze ochorenia sa uplatňuje *imunitne navodená vaskulopatia* charakterizovaná poškodením endotelu, aktiváciou doštičiek s produkciou rastových faktorov, proliferáciou intimy a oklúziou lúmenu cievy. Kožné biopsie v rôznych štádiách systémovej sklerózy ukázali, že vaskulitída s bunkovou infiltráciou cievnej steny sa objavuje iba v najvčasnejších fázach choroby (123).

Klinický obraz

Poškodenie nervového systému pri systémovej skleróze je veľmi raritné. Ak je prítomné, častejšie býva poškodený periférny ako centrálny NS a to vo forme kompresívnych úžinovných neuropatií pri zvýšenej produkcii kolagénu. Poškodenie periférnych nervov však môže imitovať príznaky CNS napr. parestézie v oblasti tváre a rúk pri postihnutí n. trigeminus alebo n. medianus.

Ak je prítomné poškodenie CNS, je buď asymptomatické, alebo sa manifestuje fokálnou neurologickou symptomatikou. Môžu byť prítomné epileptické paroxyzmy (1).

Systémové prejavy sklerodermie: *Kožné zmeny* sa prejavujú v akútnom štádiu ako edematózne presiaknutie končatín, hlavne rúk. Edematóznou fázou neskôr striedajú sklerotizujúce zmeny. Koža sa stáva tuhú, lesklou, je nepohyblivá oproti okoliu, býva prítomný úbytok kožných adnexov. Viac ako 95 % pacientov má Raynaudov syndróm rôznej intenzity (ťažké formy sa prezentujú ulceráciami a nekróza končekov prstov). *Muskuloskeletálne postihnutie* sa prejavuje vo forme artralgií, myalgií, postihnutím šliach. Plúcne postihnutie býva vo

forme pľúcnej fibrózy, ktorá sa manifestuje progredujúcou námahovou dušnosťou a neproduktívnym kašľom. *Serozitída* sa manifestuje postihnutím perikardu či pleury a je väčšinou asymptomatická. *Gastrointestinálny trakt* je postihnutý v celom rozsahu (prehltnutie ťažkosti, pyróza, malabsorpčný syndróm) (1).

Diagnostika

Neurologická symptomatika sa objavuje najčastejšie v dobe rozvoja systémových prejavov ochorenia. Na túto diagnózu myslíme vtedy, ak sa vyskytnú príznaky poškodenia periférneho a/alebo centrálneho nervového systému súčasne s postihnutím kože a inými systémovými príznakmi. Diagnóza sa stanovuje na základe anamnézy a klinického obrazu v kontexte s nálezmi laboratórnych a neuroobrazovacích vyšetrení.

Laboratórna diagnostika: Dôležitú úlohu hrajú *autoprotilátky*. Pri systémovej forme sú u 60 % pacientov pozitívne antinukleárne protilátky *anti Scl-70* (proti topoizoméráze I), pri lokalizovanej forme nachádzame *anticentromérové protilátky*. Zvýšené môžu byť nešpecifické prejavy zápalu (FW, CRP), reumatoidné faktory a kryoglobulíny (1).

MR mozgu: v MR obraze môžeme pozorovať viacero typov lézií.

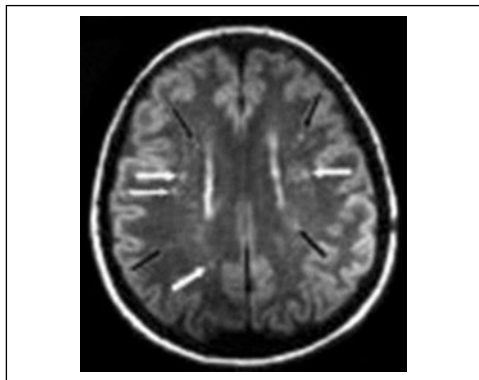
- a) *cerebrálne infarkty* v teritóriu stredne veľkých ciev
- b) *nešpecifické lézie bielej hmoty mozgu* T2/ FLAIR hyperintenzívne, lokalizované častejšie v subkortikálnej (obr. 32) ale aj v periventrikulárnej oblasti (1). Veľmi často ide o asymptomatické postihnutie.

Patogenetický mechanizmus vzniku týchto lézií nie je presne známy, predpokladá sa, že ide o dôsledok mikroangiopatie, ktorá vzniká pri poškodení endotelu ciev s následnou fibrinoidnou nekrózou a obliteráciou lúmenu. Ďalším mechanizmom by mohla byť imunitne sprostredkovaná zápalová reakcia vedúca k poškodeniu myelínu. Tieto hypotézy však potrebujú ďalšie dôkazy.

V MR obraze mozgu môžu byť súčasne prítomné *kalcifikácie, mikro a makrohemoragické ložiská* (124).

Obr. 32 MR mozgu pacienta so systémovou sklerózou. Proton density (PD) vážený obraz.

Hyperintenzívne lézie v subkortikálnej bielej hmote mozgu (prevzaté z Sardanelli, 2005).



Pri pátraní po eventuálnych orgánových prejavoch sklerodermie prakticky vždy realizujeme RTG pľúc alebo CT s vysokým rozlíšením HRCT, echokardiografické vyšetrenie srdca, kapilaroskopiu ciev nechťového lôžka.

Histologické vyšetrenie biopctickej vzorky kože: nachádzame zmnoženie kolagénových vlákien, vo včasných fázach mononukleárne infiltráty v dermis a subkutánne, vo fázach pozdejších atrofické zmeny a úbytok kožných adnex (1).

8.5.3.1.3 Antifosfolipidový syndróm, APS

APS patrí medzi najčastejšie príčiny získaného trombofilného stavu. Ide o nezápalové autoimunitné ochorenie charakterizované opakovanými trombózami a/alebo poruchami gravidity, ktorý je spôsobený prítomnosťou antifosfolipidových či fosfolipid dependentných protilátok, tiež označované ako antifosfolipidové protilátky (APA).

APS sa vyskytuje ako:

- primárny pri nedokázateľnej inej príčine tvorby antifosfolipidových protilátok (125) .
- sekundárny, ktorý sa vyskytuje v súvislosti s iným ochorením (tab. 10).

Tab. 10. Ochorenia, pri ktorých sa vyskytujú APA podľa Hluší,2003

autoimunitné choroby	SLE, RA, psoriatická artritída, Sjogrenov syndróm, ankylozujúca spondylartritída, Behcetova choroba, vaskulitída, polymyalgie, autoimunitná tyreoiditída, DM, Crohnova choroba, AIHA
lieky	fenotiazíny, hydrochlorotiazid, kontraceptíva, hydralazín, prokainamid, interferon, interleukin -2, propranolol
malignity	karcinómy, thymóm, melanóm, lymfómy, leukémie, myeloproliferácie, Waldenstromova makroglobulinémia
infekcie	AIDS, syfilis, TBC, Borelióza, malária, hepatitída A, leptospiróza, mononukleóza

Etiopatogenéza

V patogenéze sa uplatňujú APA, heterogénna skupina protilátok namierená proti rôznym bielkovinovým štruktúram naviazaných na fosfolipidy. Do tejto skupiny zaraďujeme označované ako lupus antikoagulans (LA), ktoré in vitro ovplyvňujú fosfolipid dependentné koagulačné reakcie. Z praktického hľadiska je najdôležitejším faktom, že aj napriek tomu, že predlžujú aPTT (activated partial thromboplastin time), stav nie je sprevádzaný zvýšeným krvácaním, ale naopak zvýšeným rizikom trombotických komplikácií. Stanovovanie prítomnosti LA by sa malo stanovovať v špecializovaných laboratóriách, nakoľko spracovanie plazmy pre tento test je odlišné od bežných koagulačných vyšetrení (používa sa bezdoštičková plazma). Pri zle spracovaných vzorkách je vysoké percento falošne pozitívnych výsledkov. APA sa môžu vyskytovať aj u zdravých jedincov v 2–5 % a tranzientne môžu byť pozitívne pri infekciách, tumoroch a po aplikácii určitých liečiv. V týchto prípadoch nie sú spojené s rizikom trombotických komplikácií.

Druhou skupinou sú protilátky s afinitou k špecifickým antigénom, stanovované ELISA metódou v triede IgG, IgM, niekedy aj IgA. Podľa použitého antigénu v detekčnej sústave sa tieto protilátky nazývajú antikardiolipínové (ACLA), anti- β 2-glykoprotein I, antipro-trombinové, anti-fosfatidylserínové, anti-fosfatidylinositolové, anti-annexinové protilátky. Výsledkom pôsobenia týchto protilátok je protrombotický efekt (126).

Klinické prejavy APS

Klinické prejavy môžu byť rozmanité, trombózy môžu vznikať prakticky vo všetkých orgánoch, a to ako vo venóznom, tak aj v arteriálnom riečisku (tab. 11).

Postihnutie CNS má najčastejšie relaps-remitujúci priebeh, môže sa manifestovať fokálnou neurologickou symptomatikou – parézy, senzitivné prejavy, poruchy reči atď, ktorá vzniká na podklade opakovaných cerebrálnych infarktov pri trombózach cerebrálnych artérií alebo vén. Môžu byť prítomné epileptické paroxyzmy, bolesti hlavy, psychiatrické symptómy, chorea, progredujúci kognitívny deficit. Ataky cerebelárnej alebo kmeňovej symptomatiky, optická neuritída či transversálna myelitída môžu imitovať ataky SM. Pri APS môže byť prítomné aj postihnutie periférneho nervového systému. APS sa okrem neurologických príznakov prejavuje aj rozmanitým systémovým postihnutím (tab. 11) (1).

Tab. 11. Systémové prejavy APS podľa Hluší, 2003

Systémové prejavy APS	
trombózy veľkých ciev	hlboké alebo povrchové vény končatín, vena cava inferior, ileofemorálne, axilárne, renálne žily
poškodenie KVS	trombózy koronárnych tepien s ICHS, infarkt myokardu, pľúcna hypertenzia, poškodenie chlopní a intrakardiálne tromby, kardiomyopatie
GIT prejavy	Buddov-Chiariho syndrom, trombózy hepatálnych vén, ischemie črevnej steny
poškodenie obličiek	glomerulárne trombózy, trombotická mikroangiopatia, maligna hypertenzia
endokrinologické prejavy	Adrenálna trombóza a Addisonova choroba
reumatologické prejavy	SLE-like syndrom, vaskulitídy
kožné zmeny	livedo reticularis, Sneddonov syndróm, kožné ulcerácie, Raynaudov fenomén
očné príznaky	arteriálne/žilové retinálne oklúzie, aneuryzmy, akútne retinálne nekrózy, tranzitória diplopia, amaurosis fugax, ftopsie, konjunktiválne teleangiektázie, episcleritis, neuropatie optického nervu
hematologické abnormality	trombocytopénia, ITP, AIHA

Diagnostika

Diagnóza sa stanovuje na základe anamnézy, klinických príznakov, laboratórnych nálezov a neurozobrazovacích vyšetrení, ktoré sú súčasťou revidovaných kritérií z r.2006 (tab. 12).

Tab. 12 Revidované diagnostické kritériá APS (Sydney, 2004)

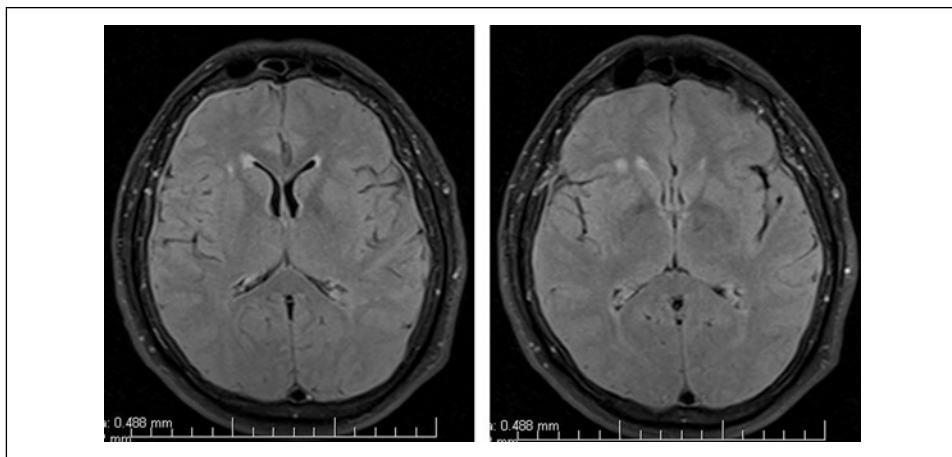
klinické kritériá	
trombotické komplikácie	• jedna a viac venózných a/alebo arteriálnych trombóz • trombóza malých ciev v tkanive alebo orgáne dokázaná klinicky, dopplerometricky alebo histopatologicky (bez zápalu cievnej steny)
tehotenské komplikácie	• jedno alebo viac predčasne narodených morfológicky zdravých detí v 34. týždni alebo skôr, spojených s ťažkou preeklampiou, či ťažkou insuficienciou placenty • tri a viac inak nevysvetliteľných spontánných abortov pre 10. týždňom gravidity • jedno alebo viac inak nevysvetliteľných strát morfológicky normálneho plodu v 10. a ďalších týždňoch gravidity
laboratórne kritériá	
Lupus antikoagulans	• dôkaz minimálne dvakrát v odstupe 12 a viac týždňov
ACLA	• IgG a/alebo IgM izotyp dokázaný ELISA metódou minimálne dvakrát v odstupe 12 a viac týždňov v strednom alebo vysokom titri (t.j. >40 GPL alebo MPL alebo > 99.percentil)
Anti β 2-GP1	• IgG a/alebo IgM izotyp dokázaný ELISA metódou minimálne dvakrát v odstupe 12 a viac týždňov
Pre stanovenie diagnózy je nutný súčasný výskyt aspoň jedného klinického a jedného laboratórneho kritéria	

Vyšetrenie likvoru: môže byť prítomná pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB sa udáva asi u 15–30 % pacientov (1).

MR mozgu: v MR obraze môžeme pozorovať viacero typov lézií – *cerebrálne infarkty* v dôsledku trombóz, viacpočetné *T2/FLAIR hyperintenzívne lézie bielej hmoty mozgu*, lokalizované prevažne subkortikálne ale aj periventrikulárne, často asymptomatické (obr. 33). Pravdepodobným mechanizmom sú trombózy malých ciev bielej hmoty mozgu, čo bolo podporené experimentmi na zvieracích modeloch. Iní autori poukazujú aj na prítomnosť iných mechanizmov poškodenia CNS, napr. skríženú reakciu APA s myelínom a inými antigénmi CNS (1).

MR miechy: ojedinele boli popísané aj prípady pacientov s APS a transverzálnou myelitídou (128).

Obr. 33 MR mozgu u pacienta s antifosfolipidovým syndrómom. Periventrikulárne T2/FLAIR hyperintenzívne lézie bielej hmoty mozgu, asymptomatické.
(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



8.5.3.1.4 Sjogrenov syndróm

Sjogrenov syndróm (SS) je zápalové progresívne autoimunitné ochorenie charakterizované lymfocytárnou infiltráciou a postupnou deštrukciou predovšetkým exokrinných žliaz.

Najviac postihnutými sú slzné a slinné žľazy, v ťažších prípadoch klesá funkcia i ďalších exokrinných žliaz (potné a pošvové žľazy, pankreas, hlienové žľazy čreva a bronchov). Ochorenie sa môže vyskytovať samostatne ako primárny SS, alebo je spojený s iným autoimunitným ochorením (reumatoidná artriída, SLE, systémová sklerodermia, polymyozitída, primárna biliárna cirhóza, akútna/chronická hepatitída) a označujeme ho ako sekundárny (129).

Etiopatogenéza

Presná etiológia a patogenéza SS nie je úplne objasnená, predpokladá sa výrazný podiel imunogenetického pozadia na vzniku ochorenia. Je známy vzťah medzi antigénom HLA B8 a HLA DR3 u primárnej formy ochorenia, u sekundárnej bola zistená asociácia s antigénom HLA DR4.

Klinický obraz

Postihnutie NS sa vyskytuje cca u 20–30 % pacientov s primárnym SS. Xeroftalmia a xerostómia zvyčajne predchádzajú rozvoju neurologických príznakov, ale boli popísané prípady kedy neurologická symptomatika predchádzala samotný sicca syndróm. Spektrum neurologických príznakov je široké, vo väčšine prípadov dominuje poškodenie periférneho nervového systému. Postihnutie CNS sa manifestuje *fokálnou* neurologickou symptomatikou – motorické, senzitívne prejavy, afázia, dysartria, cerebellárna symptomatika. Ďalšími prejavmi môže byť akútna optická neuritída, postihnutie miechy vo forme akútnej transverzálnej myelitídy alebo chronickej progredujúcej myelitídy. Boli popísané prípady s *difúznym* poškodením

mozgu s prejavmi encefalopatie – kognitívna dysfunkcia, poruchy správania, bolesti hlavy, epileptické záchvaty (1). Priebeh ochorenia je najčastejšie relabujúci alebo chronicky progresívny a pri vyjadrených neurologických príznakoch môže imitovať sclerosis multiplex (130). Najčastejšie systémové prejavy SS sú zhrnuté v Tab. 13.

Tab. 13 Systémové príznaky SS podľa Ciferská, 2006.

Systémové príznaky SS	
sicca syndróm	xerostómia, xeroftalmia
muskuloskeletárne prejavy	artralgie, neerozívna artritída, myalgie
kožné prejavy	suchá koža, vaskulitída, hypergamaglobulinemická purpura
pľúcne prejavy	xerotrachea, RTG alebo funkčné známky pľúcneho postihnutia
GIT prejavy	porucha motility ezofágu, pankreatitída, hepatitída
renálne prejavy	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
hematologické prejavy	anémia, leukopénia, trombocytopénia

Diagnostika

Diagnóza sa stanovuje na základe typického klinického obrazu, pozitivity špecifických autoprotilátok, definitívnu diagnózu potvrdí biopsia slinnej žľazy.

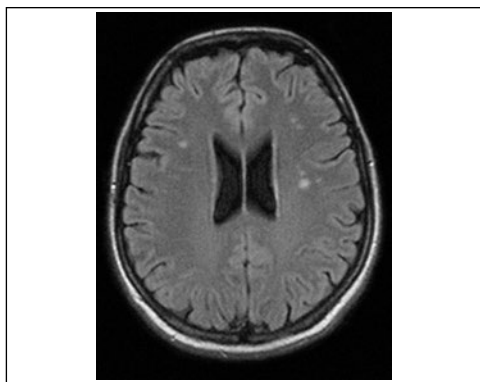
Laboratórna diagnostika: autoprotilátky – pre primárny SS je typická pozitivita protilátok anti-Ro (SS-A) a/alebo anti-La (SS-B), súčasne môžu byť pozitívne aj iné menej špecifické autoprotilátky (ANA), alebo reumatoidné faktory (1).

Vyšetrenie likvoru: pri vyšetrení likvoru môže byť prítomná ľahká pleocytóza najčastejšie lymfocytárna a mierna hyperproteinoráchia. V malom percente prípadov môže byť pozitívna intratekálna syntéza Ig ako aj OCB, väčšinou však nebýva prítomná (1).

MR mozgu a miechy: viacpočetné T2/FLAIR hyperintenzívne lézie lokalizované hlavne v subkortikálnej ale aj periventrikulárnej bielej hmote mozgu (obr. 34). Lézie v zadnej jame sú raritné. Patogenetický podklad vzniku týchto lézií nie je presne známy. V biopsických vzorkách pacientov so SS a postihnutím CNS sa zistila vaskulitída ako aj vaskulopatia s perivaskulárnou mononukleárnou infiltráciou mozgového tkaniva prevažne v bielej hmote mozgu (1). Postihnutie miechy sa vyskytuje vo forme transverzálnej myelitídy (130).

Obr. 34 MR mozgu, FLAIR sekvencia: supratentoriálne F a T bilat. viac vľavo, paraventriculárne v bielej hmote viacpočetné T2 hyperintenzívne lézie.

(archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP)



8.5.3.1.5 Systémový lupus erythematosus, SLE

SLE je systémové autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje viacero orgánových systémov vrátane CNS. Má veľmi variabilný priebeh, najčastejšie prebieha vo forme relapsov a remisíí. Postihuje ženy a mužov v pomere 6–10:1. U 60 % pacientov vznikajú prvé príznaky medzi 15.–40. rokom života (1).

Klinické príznaky

Prejavy postihnutia nervového systému sú rôznorodé a vyskytujú sa asi u 60–70 % pacientov so SLE. Forma ochorenia, pri ktorej dominujú neurologické príznaky sa označuje ako neuropsychiatrický systémový lupus erythematosus (NPSLE). Poškodenie NS môže byť primárne, najčastejšie na podklade vaskulopatie a sekundárne v dôsledku dysfunkcie iných orgánových systémov – obličky, hematologické abnormity alebo ako dôsledok dlhodobej imunosupresívnej liečby (1). Neuropsychiatrická symptomatika sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu ochorenia, alebo môže byť prvou klinickou manifestáciou tohto ochorenia (131). Postihnutie CNS sa prejaví fokálnou alebo difúznou neuropsychiatrickou symptomatikou.

K *fokálnym príznakom* patria hemiparézy, poruchy reči, cerebelárna symptomatika, senzitivné prejavy, optická neuritída či transversálna myelitída. *Difúzne neuropsychiatrické zmeny* zahŕňajú bolesti hlavy, kognitívne poruchy, zmeny nálady, správania, akútne stavy zmätenosti, epileptické záchvaty. Prvým klinickým príznakom SLE môže byť aj psychóza. Vzácnosťou nie je súčasné *postihnutie periférneho nervového systému*, ktoré sa manifestuje ako kraniálna neuropatia, polyradikuloneuritída, periférna neuropatia, autonómna dysfunkcia či mononeuritis simplex/multiplex (37). Systémové prejavy SLE sú zhrnuté v tab. 14.

Tab. 14 Systémové prejavy SLE podľa Eckstein, 2012

Systémové prejavy SLE	
kožné prejavy	motýľovitý erytém na tvári, diskoidný erytém, slizničné afty (ústa, nosohltan, obvykle nebolestivé)
fotosenzitivita	kožný erytém ako následok neobvyklej reakcie na slnečné žiarenie
artritídy	neerozívna artritída postihujúca dva alebo viac periférnych kĺbov
serozitídy	pleuritída, perikarditída
renálne poškodenie	pretrvávajúca proteinúria
hematológia	hemolytická anémia, leukopénia, lymfopénia, trombocytopénia

Diagnostika

Diagnóza sa stanovuje na základe anamnézy, klinických neurologických a systémových príznakov v kontexte s nálezmi laboratórnych a neurozobrazovacích vyšetrení.

Laboratórna diagnostika: laboratórne nachádzame eleváciu nešpecifické prejavy zápalu (FW,CRP), môže byť prítomná anémia, leukopénia, trombocytopénia a laboratórne nálezy súvisiace s orgánovým poškodením napr. obličiek. Ďalším laboratórnym nálezom je hypokomplementémia, ktorá sama o sebe nie je špecifická pre lupus, ale všeobecne odráža prítomnosť imunitne podmienenej choroby sprevádzanej spotrebou komplementu. Môžu byť zvýšené hladiny hlavných Ig v sére, predovšetkým IgG a elevácia CIK. Dôležitú úlohu má stanovenie autoprotilátok. Viac ako 95 % pacientov so SLE ma pozitívny test na *antinukleárne protilátky (ANA)*, avšak ich špecificita je nízka. Väčší význam majú *protilátky proti dvojzávitnici DNA (anti-dsDNA)*, podľa literárnych údajov sa vyskytujú u 40–90 % pacientov so SLE. U 30–50 % pacientov sú detekovateľné *protilátky proti extrahovateľným antigénom (ENA)*, hlavne ich podtyp *anti-Smith protilátky*, ktoré sú špecifické pre SLE a bývajú spojené s postihnutím CNS. Problémom je ich nízka senzitivita (10–30 %). Ďalšími protilátkami, ktoré sú asociované s postihnutím CNS sú *protilátky proti ribozomálnemu RNP (anti-rRNP/ anti-P protein)*, ale rovnako vykazujú nízku senzitivitu (10–40 %). Protilátky proti histónom sa vyskytujú asi u 40–60 % pacientov so SLE, takmer v 100 % sú pozitívne u lupusu indukovaného liekmi (132).

Vyšetrenie likvoru: pri analýze likvoru nachádzame nešpecifické nálezy ako mierna pleocytóza s hyperproteinoráchiou, u 20–50 % pacientov je pozitívna intratekálna syntéza Ig ako aj pozitivita OCB (1).

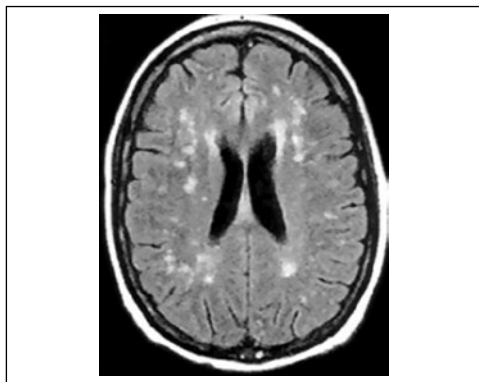
MR mozgu: MR nálezy pri NPSLE sú variabilné, môžeme pozorovať viacero typov lézií.

- cerebrálne infarkty* vznikajúce na podklade vaskulopatie, ktorá postihuje arterioly a kapiláry (endoteliálna proliferácia s obliteráciou lúmenu ciev a perivaskulárny zápal). Prítomnosť vaskulitídy u SLE je raritná (0–7 %). Cerebrálne infarkty môžu byť teritoriálne v povodí stredne veľkých artérií alebo sa jedná o viacpočetné lakunárne infarkty (133).

- b) *viacpočetné lézie bielej hmoty mozgu* nazývané MS – like lesions, ktoré sa zobrazujú ako T2/FLAIR hyperintenzívne, v T1VO izo- alebo slabo hypointenzívne ložiská. Sú lokalizované periventrikulárne a/alebo subkortikálne (obr. 35). V difúzne vážených obrazoch (DWI aj ADC) sa zobrazujú ako hyperintenzívne. Aktívne lézie môžu vykazovať pozitívny enhancement (134). V patogenéze vzniku lézií sa uplatňujú viaceré mechanizmy – imunitne sprostredkované poškodenie cievnej steny s obliteráciou lúmenu, priame poškodenie neurónov, ODC a myelínu prostredníctvom autoprotílátok, ktoré sa dostávajú do CNS cez poškodenú HEB alebo sa tvoria intratekálne de novo (135).
- c) *viacpočetné väčšie lézie súčasne prítomné v bielej aj sivej hmote mozgu* imitujúce ložiská pri ADEM alebo encefalitíde (133).
- d) *transverzálna myelitída* presahujúca viacero segmentov, často viac ako 4, charakterizovaná v akútnom štádiu edémom miechy a neskôr jej atrofiou.

Raritne, asi u 1 % pacientov vznikne postihnutie optického nervu vo forme retrobulbárnej neuritídy. Súčasne býva v chronickom štádiu na MR prítomná *atrofia mozgu, rozšírenie komorového systému*, môžu byť *kalcifikácie* v oblasti bazálnych ganglií a centrum semiovale (1).

Obr. 35 MR mozgu, FLAIR sekvencia u 48 ročnej pacientky s diagnózou SLE. Multiplicitné hyperintenzívne lézie v bielej hmote frontálneho a parietálneho laloka obojstranne (prevzaté z Jennings 2004, so súhlasom držiteľa autorských práv).



8.5.3.2 Vaskulitídy vyvolané infekciou

Infekcia spôsobuje vaskulitídy dvojakým spôsobom, priamym poškodením cievnej steny alebo nepriamo, imunitne sprostredkovanou reakciou (humorálnou alebo celulárnou).

Infekčným agens môžu byť baktérie, vírusy, huby, parazity. Najčastejšie mikroorganizmy asociované s rozvojom vaskulitídy sú zobrazené v tab. 15 (1).

Tab. 15 Mikroorganizmy asociované s vaskulitídou podľa van der Knaap, 2005.

Mikroorganizmy asociované s vaskulitídou	
Vírusy	vírus hepatitídy B a C, EBV, CMV a VZV, HIV, parvovirus B19
Baktérie	Borelia burgdorferi, Treponema pallidum, Mycobacteria pneumoniae, Bartonella henselae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia spp.
Huby	Coccidiomycosis, Aspergillus, Histoplasma, – v asociácii s HIV infekciou
Parazity	Plasmodium malariae, Toxoplasma, Cysticercosis

Klinický obraz

V rámci týchto infekcií okrem príznakov špecifických pre danú infekciu, môžu byť prítomné aj príznaky spôsobené cerebrálnymi infarktmi sivej a bielej hmoty mozgu v dôsledku vaskulitídy. Tieto príznaky sú nešpecifické, závisia od lokalizácie lézie.

Diagnostika

MR mozgu: infarkty v sivej aj bielej hmote mozgu, MRA a DSA podporí vaskulitídu.

Vyšetrenie likvoru: zápalová formula, potrebné je doplniť vyšetrenie zamerané na detekciu infekčného agens (1).

8.5.3.3 Liekmi indukované vaskulitídy

Viacero liečiv sa dáva do súvislosti so vznikom vaskulitídy (tab. 16). Vo väčšine prípadov vaskulitída postihuje kožu a postihnutie CNS je extrémne raritné.

Pri postihnutí CNS ide skôr o vaskulitídy pri abúze niektorých drog. Dlhodobé nadužívanie amfetamínu vedie ku systémovej nekrotizujúcej vaskulitíde. Podobné nálezy boli popísané aj pri abúze heroínu a kokaínu, avšak u všetkých pacientov bola diagnóza stanovená len na základe angiografického vyšetrenia. Veľmi raritne boli popísané vaskulitídy CNS pri užívaní sulfonamidov alebo chemoterapeutík pri liečbe onkologických ochorení. Nálezy v MR mozgu u liekmi indukovaných vaskulitíd sú nekonzistentné, závisia od kalibru ciev, ktoré sú postihnuté. Najčastejšie sú ich podkladom infarkty bielej a sivej hmoty mozgu (1).

Tab. 16 Liekmi indukované vaskulitídy podľa van der Knaap, 2005.

Látky, ktoré môžu spôsobiť vaskulitídu	
Antibiotiká	Cefotaxim, sulfonamidy
Liečivá pri dysfunkcii štítnej žľazy	Benzylthiouracil, Carbimazole, Methimazole, Propylthiouracil
Monoklonálne protilátky (Anti-tumour necrosis factor alfa)	adalimumab, etanercept, infliximab
Psychoaktívne látky	clozapín, thioridazín
Iné	allopurinol, amfetamín, ergotové alkaloidy, efedrín, D-Penicilamin, hydralazín, levamisole, phenytoin, sulfasalazine

8.5.3.4 Paraneoplastické postihnutie CNS

Paraneoplastické syndrómy (PS) sú súbory príznakov, ktoré majú súvis s nádorovým ochorením, ale nie sú spôsobené priamym lokálnym rastom primárneho nádoru ani jeho vzdialených metastáz (1). Patogenetický mechanizmus nie je vždy úplne známy, predpokladá sa, že väčšina paraneoplastických syndrómov vzniká autoimunitným mechanizmom, pôsobením tzv. onkoneuronálnych protilátok (*anti-Hu, Ri, Yo, Ri, Ma/Ta*) v sére a likvore, ktoré skrížene reagujú so zdravým tkanivom.

Lézie bielej hmoty mozgu vznikajú najčastejšie na podklade paraneoplastickej vaskulitídy postihujúcej hlavne cievy malého a stredného kalibru. Laboratórne býva pozorovaná pozitivita antineuronálnych protilátok v sére aj likvore (1, 16).

9 TRAUMATICKÉ POŠKODENIE BIELEJ HMOTY MOZGU

9.1 Difúzne axonálne poškodenie, DAI (diffuse axonal injury)

Difúzne axonálne poškodenie je traumatické poškodenie axónov bielej hmoty mozgu pôsobením akceleračných a deceleračných síl. Závažnosť DAI závisí od sily trvania akceleračných a deceleračných mechanizmov. Čím väčšia sila a dlhšie trvanie, tým sa postihnutie propaguje do hlbších vrstiev. Najčastejšie postihnutými oblasťami mozgu sú kortiko-subkortikálna juncia, corpus callosum, bazálne gangliá a mozgový kmeň (1).

Etiopatogenéza

Podkladom DAI je rôzne intenzívne poškodenie axónov. Existujúca koncepcia deklaruje, že k prerušeniu axónov dochádza bezprostredne v čase úrazu, po 6 hodinách začína retrakcia axolemy a vznikajú tzv. Cajalove retrakčné vačky na proximálnom a distálnom konci prerušeného axónu v dôsledku nahromadenej axoplazmy. V priebehu ďalších dní dôjde v okolí poškodených vlákien k invázii mikroglie a vzniku gliózne jazy. Vlákna distálne od miesta prerušenia podliehajú Wallerovej degenerácii. V prípade, že pacient prežije, dochádza s odstupom niekoľkých mesiacov k atrofii bielej hmoty, ktorá je závislá na počte poškodených axónov. Recentné štúdie poukazujú na fakt, že k ruptúre axónov dochádza až po určitom čase po úraze. V úvode je prítomné iba napnutie axolemy, čo vedie k jej zvýšenej permeabilite, influxu Ca do axoplazmy a aktivácii proteáz. Výsledkom je dezintegrácia cytoskeletových štruktúr a až následne dôjde k prerušeniu axónov. Podľa tejto novej koncepcie je najmiernejšou formou DAI mozgová komócia, pri ktorej dochádza k reverzibilnému intraaxonálnemu poškodeniu, bez disrupcie axónov (1, 16).

Klinický obraz

Dominantným príznakom DAI je strata vedomia, ktorej stupeň závisí od množstva postihnutých axónov a od kvality ich postihnutia. Ak ide o reverzibilné zmeny, k obnove vedomia dôjde v krátkom časovom období (klinický obraz mozgovej komócie). V ťažkých prípadoch sú poruchy vedomia ireverzibilné s obrazom decerebračnej rigidity (1).

Diagnostika

Diagnózu stanovíme na základe traumatickej anamnézy, klinického obrazu a výsledkov neurovizuálnych vyšetrení.

MR mozgu je najcitlivejšou neurovizuálnou metódou na potvrdenie diagnózy. Viditeľné sú drobné petechiálne hemorágie (vznikajú pri súčasnej disrupcii ciev v poškodených oblastiach) a lézie bielej hmoty mozgu, ktoré zodpovedajú disrupcii axónov. Ide o viacpočetné T2/FLAIR hyperintenzívne lézie lokalizované v oblasti kortiko-medulárnej juncie predovšetkým v temporálnom a parietálnom laloku, ktoré môžu byť kombinované s léziami v oblasti corpus callosum, bazálnych ganglií, mozgového kmeňa a cerebela (23). Lézie sú v difúzne vážených obrazoch hyperintenzívne s korešpondujúcim hyposignálom na ADC mapách. Na detekciu hemoragických lézií je vhodné doplnenie echogradientových techník (T2*V0), ktoré sú senzitivné na prítomnosť deoxyhemoglobínu alebo v neskorších štádiách hemosiderínu (1).

10 TUMORY POSTIHUJÚCE PREVAŽNE BIELU HMOTU MOZGU

10.1 Gliomatosis cerebri

Gliomatosis cerebri (GC) je raritný primárny mozgový tumor, prvýkrát popísaný v r. 1983 Nevinom. Existuje viacero synonym pre toto ochorenie – difúzny glióm, gliomatosis diffusa, gliomatóza hypertrofia mozgu. Podľa najnovšej klasifikácie WHO je gliomatóza mozgu zaradená do podskupiny neuroepiteliálnych tumorov a je definovaná ako infiltrácia aspoň dvoch mozgových lalokov malými elongovanými bunkami bez centrálnej nekrózy so zachovaním architektúry mozgového tkaniva (136). Je známe, že gliomatóza môže postihnúť ktorúkoľvek časť CNS, ale predominantne infiltruje centrálné časti mozgu, periventrikulárnu bielu hmotu a mezolimbické štruktúry temporálneho laloka.

Klinický obraz

je veľmi variabilný a nešpecifický – bolesti hlavy, syndróm ICH, fokálne príznaky, postupne progredujúce poruchy pamäte, zmeny osobnosti, správania, epileptické paroxyzmy (1).

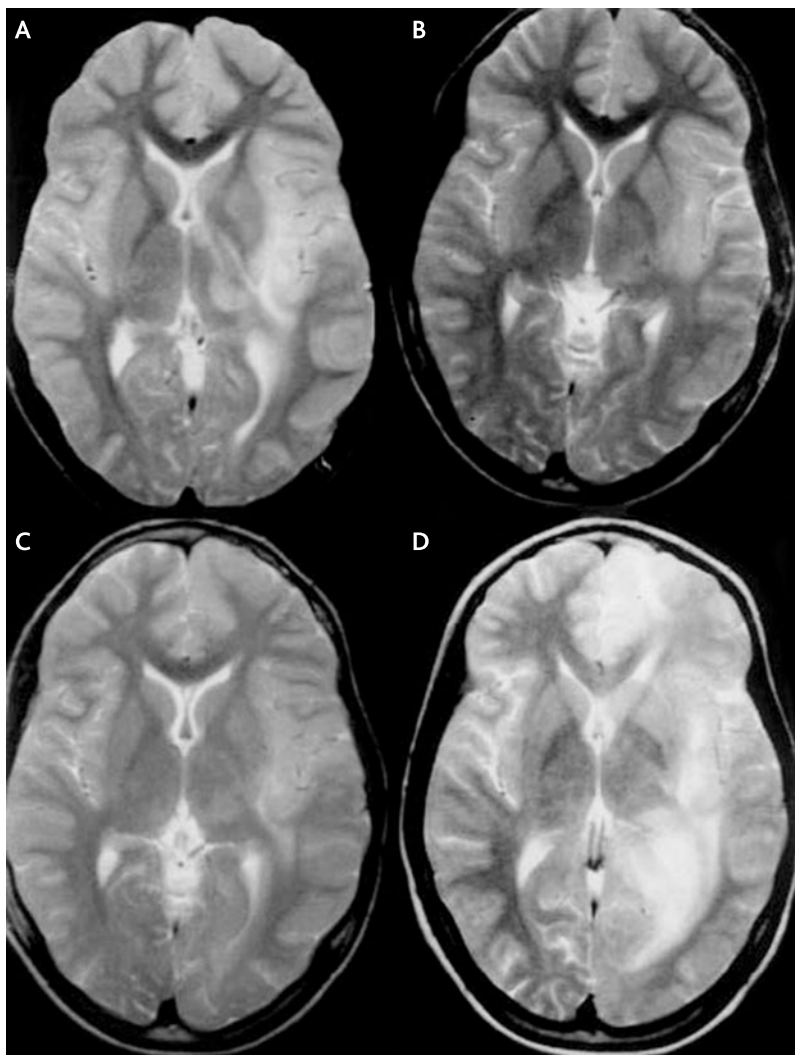
Diagnostika

MRI mozgu: Rozsiahlejšie T2/FLAIR hypersignálne ložiská, neostro ohraničené od okolitého tkaniva, ktoré vykazujú mass efekt. V T1 VO sa tieto ložiská zobrazujú ako izo alebo mierne hypointenzívne. Po podaní kontrastnej látky zvyčajne nie je enhancement, ak sa vyskytne tak len veľmi jemný. V obraze DWI sú hyperintenzívne, v ADC mape hypointenzívne (vysoká celularita) (obr. 36). Aj keď môžu byť postihnuté všetky oblasti mozgu, existujú oblasti s predilekčným postihnutím ako je periventrikulárna a paraventrikulárna biela hmota mozgu a mezolimbické oblasti temporálneho laloka. Periventrikulárne lokalizované lézie môžu deformovať komorový systém, zasiahnuté môže byť aj corpus callosum, bazálne gangliá, thalamus, kortex a kortiko-medulárne rozhranie. Postihnutie je v úvode ochorenia väčšinou symetrické a postupne s progresiou dochádza k výraznejšiemu asymetrickému postihnutiu. Súčasne môžu byť v oblasti lézií viditeľné kalcifikácie (137, 138).

Výšetrenie likvoru: mierna hyperproteinorácia, malígne bunky nebývajú zachytené (1).

Biopsia: definitívnu diagnózu stanovíme po bioptickom vyšetrení infiltrovaného tkaniva. Obvykle sa nádor skladá z elongovaných gliálnych buniek, ktoré zodpovedajú astrocytom, sú difúzne infiltrované medzi normálne bunky nervového tkaniva bez toho, aby narúšali ich histoarchitektoniku, avšak môže byť viditeľná deštrukcia myelínových obalov. Vo väčšine prípadov majú nádorové bunky astrocytický vzhľad, ale sú známe aj gliomatózy s prevahou oligodendrocytov. Mitotická aktivita buniek je variabilná (137).

Obr. 36 Gliomatosis cerebri. Séria MRI náálezov u pacientky s gliomatosis cerebri
a) nález v čase stanovenia diagnózy: hyperintenzívne lézie v oblasti ľavého parietálneho laloka v subkortikálnej a periventrikulárnej bielej hmote mozgu,
b) MR mozgu po 6 mesiacoch od stanovenia diagnózy
c) MR mozgu po 18 mesiacoch od stanovenia diagnózy
d) MR mozgu po 23 mesiacoch od stanovenia diagnózy
(prevzaté z Keene 1999, so súhlasom držiteľa autorských práv).



10.2 Primárny lymfóm CNS

Primárny lymfóm CNS je forma extranodálneho lymfómu non-Hodgkinovko typu, ktorý vzniká de novo v CNS, pričom v dobe stanovenia diagnózy sa rovnaký tumor nedokáže v lymfatickom tkanive iného orgánu. Ak je tumor metastázou systémového lymfómu, hovoríme o sekundárnom lymfóme CNS (16). Z histologického hľadiska 96 % primárnych lymfómov CNS pochádza z B lymfocytov, ostatné 4 % z T lymfocytov (139).

Primárny lymfóm CNS sa vyskytuje najčastejšie v 5.–6. dekáde života. Frekvencia výskytu v posledných rokoch výrazne vzrástla v súvislosti so zvýšením počtu imuno-kompromitovaných pacientov (AIDS, imunosupresívna liečba). Asi 80 % všetkých nádorov je lokalizovaných supratentoriálne, najčastejšie v bielej hmote frontálneho a parietálneho laloka a corpus callosum. Menej často môže byť prítomný v oblasti thalamu a bazálnych ganglií. Zvyšných 20 % predstavujú infratentoriálne lokalizované tumory. Raritné sú lymfómy v oblasti miechy a izolovaný leptomeningeálny lymfóm (súčasné postihnutie leptomeningov spolu s postihnutím parenchýmu je pomerne časté, ak sa vyskytne izolované leptomeningeálne postihnutie, ide skôr o metastatické postihnutie pri systémovom lymfóme).

Asi 1/3 lymfómov má mnohopočetný výskyt (2–8 lézií), v ostatných prípadoch ide o solitárne lézie (16).

Klinický obraz

Príznaky postihnutia CNS sú nešpecifické – bolesti hlavy, kognitívna dysfunkcia, zmeny osobnosti, správania, dezorientácia, epileptické paroxyzmy a fokálna neurologická symptomatika korešpondujúca s miestom výskytu lymfómu. Meningeálny syndróm sa vyskytuje pri súčasnej infiltrácii meningov.

Diagnostika

MR mozgu: solitárny alebo multiplicitný nález T1 hypointenzívnych, T2 izo alebo hypointenzívnych lézií väčšinou s rozsiahlejším perifokálnym edémom (T2 hyperintenzívny). Typickým nálezom je pozitívny homogénny enhancement po podaní kontrastnej látky (prstencovitý periférny enhancement môže byť prítomný, ak sa lymfóm vyskytuje u imunokompromitovaných pacientov) (obr. 37) (140). V difúzne vážených obrazoch signál lézie závisí od jej celularity – hypercelulárne tumory sú hyperintenzívne v DWI a hyposignálne v ADC mape, ak je v centre prítomná nekróza, hodnota signálu na ADC mape je zvýšená (1).

Vyšetrenie likvoru: cytologické vyšetrenie – môže zachytiť malígne bunky, hlavne ak je súčasne prítomná infiltrácia meningov, negatívny nález však nevylučuje diagnózu. Senzitívnejším vyšetrením je *prietoková cytometria s imunofenotypizáciou*, ktoré umožnia odlíšiť normálne lymfocyty od nádorových (141). Zlatým štandardom v diagnostike stále ostáva *biopsia mozgu/meningov* (1).

Obr. 37 MR mozgu 66 ročnej pacientky s primárnym lymfómom

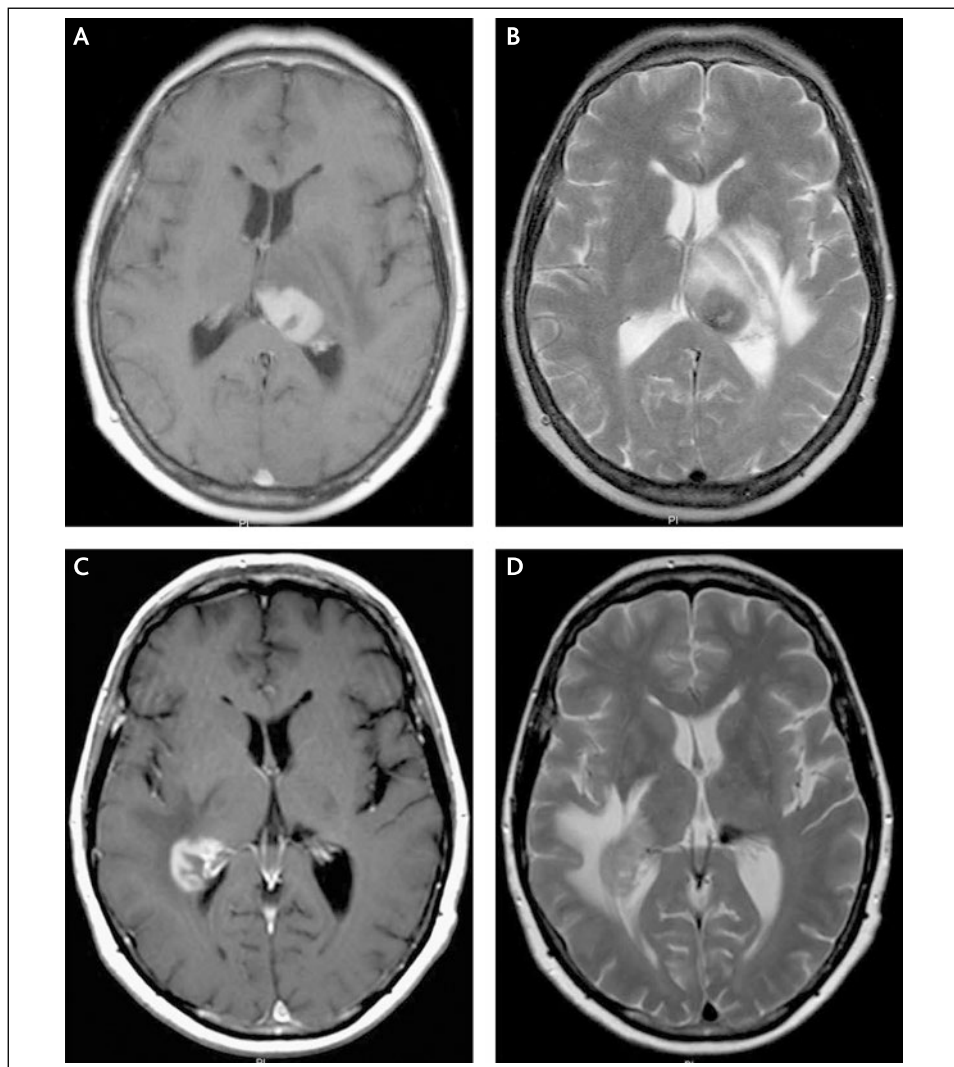
a) T1VO s podaním gadolína zobrazuje enhancujúcu léziu v oblasti ľavého talamu

b) T2VO zobrazuje zmiešanú hypo- a izointenzívnu léziu obklopenú hyperintenzívnym lemom,

(c-d) rekurencia tumoru po 15 mesiacoch, c) T1VO s podaním gadolína zobrazuje enhancujúcu léziu v periventrikulárnej bielej hmote vpravo,

d) korešpondujúci obraz v T2VO

(prevzaté z Schulte-Altedorneburga, 2012 so súhlasom držiteľa autorských práv).



10.3 Lymfomatoidná granulomatóza

Lymfomatoidná granulomatóza je lymfoproliferatívne ochorenie, ktoré podľa WHO klasifikácie patrí medzi nádory pochádzajúce zo zreých B buniek. Je charakterizovaná tvorbou angiocentrických lymfoidných infiltrátov (B-lymfocyty, plazmatické bunky, T-lymfocyty, histiocyty), granulomatózou (lymfocytárny infiltrát, v ktorého strede je centrálna nekróza) a angitídou (lymfocytárna infiltrácia cievnej steny). Z epidemiologického hľadiska ide o raritné ochorenie, častejšie sú postihnutí muži (2:1) v 5. a 6. dekáde života. Patogenéza nie je známa, určité práce naznačujú asociáciu lymfomatoidnej granulomatózy s infekciou EBV.

Klinický obraz

Najčastejšie postihnutými orgánmi sú pľúca (kašeľ, dyspnoe, hemoptýza), koža (erytematózne makuly) a nervový systém. Postihnutie NS sa popisuje u 30 % prípadov, môže sa vyskytovať spolu so systémovými prejavmi, ale boli referované aj prípady izolovanej neurologickej lymfomatoidnej granulomatózy. Príznaky pri postihnutí CNS sú nešpecifické, bolesti hlavy, epileptické záchvaty, stavy zmätenosti, ataxia chôdze, hemiparézy. Súčasne býva aj postihnutie PNS vo forme mononeuritis multiplex alebo polyneuropatií (1).

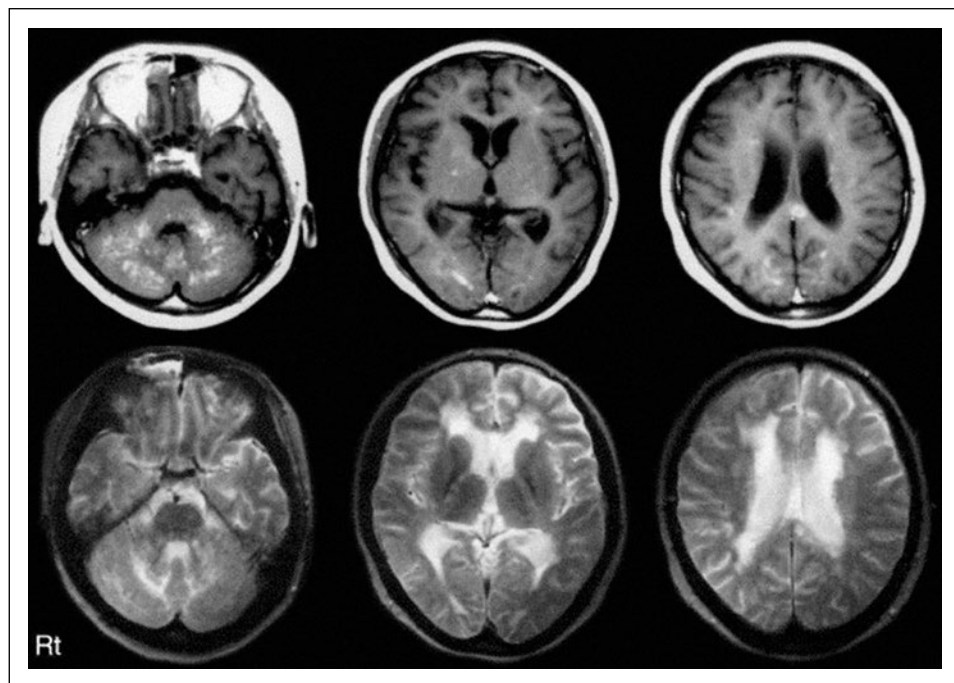
Diagnostika

Diagnostika je obtiažna vzhľadom na to, že neexistuje špecifický marker ochorenia. Definitívnu diagnózu umožní histologické vyšetrenie biopsickej vzorky poškodeného tkaniva.

V laboratórnych nálezoch môže byť leukopénia s lymfopéniou.

MR mozgu: zobrazí jednotlivé alebo častejšie multifokálne lézie bielej hmoty mozgu bez predilekčnej lokalizácie, môžu byť prítomné supra aj infratentoriálne a sú rôzneho tvaru. Menšie izolované lézie lokalizované okolo komôr môžu imitovať lézie pri SM. V T2VO sú hyperintenzívne, T1VO hypointenzívne a po aplikácii kontrastnej látky môžu vykazovať bodkovitý alebo lineárny enhancement, ktorý je charakteristický pre lymfomatoidnú granulomatózu (obr. 38) (142). Väčšie lézie sú sprevádzané perifokálnym edémom a môžu vykazovať mass efekt, čím pripomínajú tumor. Lézie sa môžu nachádzať aj v sivej hmote mozgu, súčasne býva prítomné i postihnutie leptomeningov a kraniálnych nervov, ktoré sa prejaví ich pozitívnym enhancementom po podaní gadolína. Podkladom týchto lézií je najčastejšie lymfocytárny angiocentrický infiltrát, časť lézií je dôsledkom obliterácie lúmenu malých ciev – lakunárne infarkty (141).

Obr. 38 MR mozgu pacienta s lymphomatoidnou granulomatózou. T1VO s podaním kontrastnej látky (horný riadok) a T2VO (spodný riadok) zobrazuje multiplicitné hyperintenzívne lézie s pozitívnym bodkovitým enhancementom obojstranne v cerebelárnych hemisférach, pedunkuloch, cerebrálnej bielej hmote mozgu a corpus callosum (prevzaté z Mizuno, 2003 so súhlasom držiteľa autorských práv).



11 PRAKTICKÉ IMPLIKÁCIE A ZÁVER

Častým diferenciálne diagnostickým problémom v dennej praxi neurológa je spomedzi získaných demyelinizačných ochorení sclerosis multiplex. Včasná a správna diagnostika SM je dôležitá z hľadiska skorého zahájenia imunomodulačnej liečby, ktorá z dlhodobého hľadiska spomaľuje progresiu ochorenia a oddiaľuje invalidizujúcu dizabilitu.

Tabuľka 17 zobrazuje najčastejšie získané demyelinizačné ochorenia, ktoré svojimi klinickými príznakmi, nálezmi neurozobazovacích vyšetrení alebo likvorologickým nálezom môžu imitovať sclerosis multiplex a znaky, ktorými ju môžeme od sclerosis multiplex odlíšiť.

Tab. 17 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex podľa Rolak, 2007.

ochorenie	podobnosť s SM	odlíšenie od SM
Neuromyelitis optica	Klinické príznaky – optická neuritída, myelitída	Myelitída musí presahovať cez 3 a viac miechových segmentov Zvyčajne negatívne OCB v likvore Pozitívne NMO-IgG protilátky MR mozgu v úvodných štádiách býva bez demyelinizačných lézií
ADEM	Výskyt u mladých pacientov Klinické príznaky ako pri SM (optická neuritída, myelitída) MR lézie bielej hmoty mozgu a miechy	Vyššia incidencia u detí (5–7 rokov) Prejavy encefalopatie, poruchy vedomia Najčastejší priebeh je monofázický Lézie v MR obraze sá väčšie ako pri SM
Behcetova choroba	Klinické symptómy Relaps remitujúci priebeh Výskyt u mladých ľudí MR lézie bielej hmoty mozgu	Viac postihnutí muži Systémové prejavy Lézie v MR obraze sú častejšie lokalizované v oblasti mozgového kmeňa a BG V likvore pleocytóza (častejšie zmiešaná lymfocytárna a neutrofilová) bez charakteristickej intratekálnej syntézy Ig Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mukokutánných lézií
Sarkoidóza	Klinické symptómy (vrátane optickej neuritídy a myelopatie) MR lézie bielej hmoty mozgu	Systémové prejavy, hlavne pľúcne Zvýšené hodnoty ACE v sére aj likvore V MR obraze pozitívny postkontrastný enhancement Definitívnu diagnózu stanoví biopsia (koža, lymfatické uzliny, pľúca)
Sjogrenov syndróm	Môže mať relabujúci priebeh ochorenia. Klinické symptómy (častá progresívna myelopatia). MRI-lézie bielej hmoty mozgu. Likvor – pozitívna intratekálna syntéza Ig aj OCB.	Sérologická pozitivita SS-A(Ro) a SS-B (La) protilátok. Dominantný sicca syndróm + ďalšie systémové prejavy. Lézie bielej hmoty sú prevažne subkortikálne.

SLE	Častý výskyt u mladých žien Relaps – remitujúci alebo progresívny priebeh Klinické symptómy – vrátane optickej neuritídy a myelopatie MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – pozitívna intratekálna syntéza Ig aj OCB u 60 % pacientov (aj keď väčšinou je prítomný nižší počet OCB ako pri SM, menej ako 5)	Sérologická pozitivita ANA a anti-dsDNA protilátok Systémové prejavy Často prítomná psychiatrická symptomatika, ktorá dominuje Výskyt epileptických záchvatov Postihnutie PNS
Systémová skleróza	Výskyt u mladých žien Klinické symptómy – aj keď postihnutie CNS je raritné, častejšie je postihnutie PNS, ktoré môže imitovať CNS príznaky – senzitívne prejavy v oblasti tváre a rúk (neuropatia n. trigeminus alebo n. medianus) MR lézie bielej hmoty mozgu (väčšinou asymptomatické)	Príznaky postihnutia CNS sú raritné. Prítomné sú systémové prejavy. Pozitívne autoprotilátky: anti Scl-70, alebo anti-centromerové. Nie sú pozitívne OCB ani intratekálna syntéza Ig
Susacov syndróm	Výskyt u mladých žien Relabujúce symptómy (vertigo, strata vísu, encefalopatia) MR lézie bielej hmoty mozgu	Abnormálny audiogram a fluorescenčná angiografia retiny Likvor – pleocytóza, bez intratekálnej syntézy Ig a OCB
Primárna vaskulitída CNS	Častejší výskyt u mladých pacientov Relabujúce neurologické symptómy MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – pleocytóza, hyperproteinorácia, raritne aj pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB	Pozitívny angiografický náález Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mozgu/meningov. Výskyt mozgových infarktov v rôznom štádiu (akútne, subakútne, chronické)
Antifosfolipidový syndróm	Relabujúca fokálna neurologická symptomatika (cerebelárna a kmeňová, optická neuritída, transverzálna myelitída) MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB asi u 20 % pacientov	Pozitívne titry ACLA, LA, anti β 2-GP1 Epi paroxyzmy, postihnutie PNS, systémové prejavy (trombózy, artritídy, aborty, predčasné pôrody) Responzivita klinických príznakov na antikoagulačnú liečbu
Migréna	Častejší výskyt u mladých pacientov Tranzitória alebo rekurentná neurologická symptomatika MR lézie bielej hmoty mozgu	Hemikránia, nauzea Likvor je v norme
Binswangerova choroba	MR lézie bielej hmoty mozgu	Výskyt skôr u starších pacientov s rizikovými vaskulárnymi faktormi Obraz status lacunaris v MR obraze Prítomnosť subkortikálnej dysfunkcie Likvor je v norme
Zmeny súvisiace so starnutím mozgu	MR lézie bielej hmoty mozgu	Výskyt skôr u starších pacientov Likvor je v norme

Trombotická trombocytopenická purpura	Častejší výskyt u mladých žien Relabujúca neurologická symptomatika MR lézie bielej hmoty mozgu	MR zmeny častejšie postihujú sivú hmotu mozgu Abnormality zrážacích parametrov Trombocytopenia
PML	Klinické príznaky MR lézie bielej hmoty mozgu	Výskyt u imunokompromitovaných pacientov Symptomatika je progredujúca, nie relabujúca, má subakútny začiatok Trvanie ochorenia krátke MR lézie sú väčšie a viac konfluentné, nie sú ostro ohraničené Pozitivita JVC PCR metódou v likvore Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mozgu
Whippleova choroba	Klinický obraz je zvyčajne progresívny, ale môžu sa vyskytovať fluktuácie alebo relapsy neurologických symptómov. MRI lézie bielej hmoty mozgu (aj keď častejšie sa vyskytujú v sivej hmote).	Častejší výskyt u mužov. Prítomné sú systémové prejavy(GIT) patognomickým nálezom je okulomastikálna myorytmia. MRI lézie sú častejšie lokalizované v sivej hmote mozgu ako v bielej. Pozitivita T.whipplei PCR metódou.
Neuroborelióza	Fokálna neurologická symptomatika MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – môže byť pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB, hyperproteínoráchia	Anamnesticky erythema migrans Pozitivita antiboreliových protilátok v likvore stanovená Westernblotom
Syphilis	Klinické symptómy (optická neuritída, myelopatia,fokálne neurologické príznaky) MR lézie bielej hmoty mozgu	Výskyt častejšie u ID pacientov Pozitivita protilátok proti T.pallidum stanovená špecifickým testom (FTA-Abs, MHA-TP, TPHA, Westerblott).
HIV/AIDS	Klinické symptómy (optická neuritída, myelopatia, fokálne neurologické symptómy) MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – ľahká hyperproteínoráchia s lymfocytárnou pleocytózou, pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB	Výskyt v rizikových skupinách Pozitivita anti-HIV protilátok stanovená Westernblotom
Brucelóza	Klinické symptómy (optická neuritída, myelopatia, fokálne neurologické symptómy) MR lézie bielej hmoty mozgu	Častý výskyt horúčky Pozitivita špecifických protilátok proti brucelle
SSPE	Progredujúci alebo relabujúci neurologický deficit Častejší výskyt u mladých pacientov MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB	Dominujúcimi príznakmi sú demencia a poruchy správania. Priebeh je rýchly (týždne–mesiace) EEG vykazuje charakteristické periodické vzorce. Dôkaz vírusu morbil PCR metódou Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mozgu

Centrálna pontínna myelinolýza	Klinické symptómy – kmeňová symptomatika MR lézie bielej hmoty mozgu	Výskyt v rámci ťažkých systémových ochorení s hyponatriémiou. Monofázický priebeh Likvor – bez patologického nálezu
Hashimotova encefalopatia	Relabujúci neurologický deficit Výskyt u mladých pacientov MR lézie bielej hmoty mozgu Likvor – môže byť pozitívna intratekálna syntéza Ig a OCB aj keď v nízkom percente	Dominuje zmätenosť, kognitívny deficit Pozitívita anti-TG a anti TPO protilátok Regresia lézií po liečbe steroidmi
Deficiencia vitamínu B12	Klinické symptómy (hlavne progredujúca myelopatia) MR lézie bielej hmoty mozgu	Abnormality krvného obrazu Nízka hladina vitamínu B12 Zvýšená koncentrácia homocysteínu a kyseliny metylmalonovej v sére
Deficiencia folátu	Klinické symptómy (diplopia, myelopatia, a iné CNS príznaky) MR lézie bielej hmoty mozgu	Nízka hladina folátu v sére Zvýšená koncentrácia homocysteínu a kyseliny metylmalonovej v sére
Gluténová senzitivita	MR lézie bielej hmoty mozgu	Pozitívita anti-gliadínových Ab a anti-TGA protilátok
CNS lymfóm	Klinické príznaky MR lézie bielej hmoty mozgu	Lézie homogénne enhancujúce Likvor – pozitívna cytológia na malígne bunky (imunofenotypizácia) Lézie sú kortikoid-responzívne Definitívnu diagnózu stanoví biopsia mozgu
Gliomatóza	Klinické príznaky Výskyt u mladších pacientov MR lézie bielej hmoty mozgu periventrikulárne	Lézie vykazujú mass efekt a perifokálny edém Likvor – bez patologického nálezu Definitívnu diagnózu potvrdí biopsia mozgu
Leukoencefalopatia po RAT a CHT	Klinické príznaky MR lézie bielej hmoty mozgu	Anamnesticky liečba RAT alebo CHT
Toxické leukoencefalopatie spôsobené užívaním drog	MRI lézie bielej hmoty mozgu. Klinické príznaky	Anamnéza užívania drog (aj keď je niekedy ťažké získať tento údaj). Symptómy pri abstinencii ustupujú. Likvor: bez patologického nálezu.
Enviromentálne toxíny	Klinické príznaky MR lézie bielej hmoty mozgu	Anamnéza expozície toxínom Symptómy ustupujú po prerušení expozície toxínu Likvor – bez patologického nálezu

Diagnostický algoritmus získaných demyelinizačných ochorení CNS.

Tabuľka (tab. 18) zobrazuje diagnostický algoritmus získaných demyelinizačných ochorení.

Tab. 18 Diagnostický algoritmus získaných demyelinizačných ochorení

anamnestické údaje	vek vzniku symptómov
	predchorobie
	užívanie liekov – cytostatiká, chemoterapeutiká
	expozícia enviromentálnym toxínom
	expozícia radiačnému žiareniu
	abúzus drog, alkoholu
	údaje o gravidite, spontánnych potratoch
	údaj o recentnom úraze
klinické prejavy	nástup symptómov – akútne, subakútne, chronické
	fokálna alebo difúzna neurologická symptomatika
	prítomnosť postihnutia meningov
	postihnutie miechy
	postihnutie optických nervov
	postihnutie periférneho nervového systému
laboratórna diagnostika	prítomnosť iných ako neurologických prejavov (kožné, GIT, muskuloskeletálne, respiračné, hematologické atď.)
	priebeh ochorenia – monofázický, relaps-relabujúci, progresívny
	vyšetrenie KO + dif. KO
	renálne parametre
	hepatálne parametre
	hemokoagulačné parametre (prípadne komplexné hematologické vyšetrenie za účelom vylúčenia trombofilného stavu)
	ionogram
	hladina vit. B12
	hladina homocysteínu a kyseliny metylmalonovej
	hladina folátu
autoprotilátky	hormóny štítnej žľazy (TSH, FT4, T3)
	ANA
	Anti-dsDNA
	Anti DNP
	c-ANCA
	p-ANCA
	Anti-SS-A (Ro)
	Anti-SS-B (La)
	Anti-centromérové
	Anti-Jo1
	Anti-RNP
	Anti-Sm

	Anti PM-Scl
	Anti-Scl-70
	Anti-histon
	Anti-p62
	Anti-sp100
	Anti-citrulínové (CCP)
	ACLA, LA, Anti β 2-GP1
	antineuronálne (anti Hu, anti Ri, anti Yo)
	anti TPO, anti TG
	antigliadínové AGP, antiendomyziálne AEP
	RF
	imunologické vyšetrenie: CIK, hladina komplementu C3, C4
vyšetrenie likvoru	elementy
	biochémia (proteíny, glukóza, chloridy, laktát)
	cytológia (v prípade potreby aj prietoková cytometria)
protilátky (likvor+sérum)	IgM, IgG antiboréliové Ab metódou ELISA, v prípade pozitivity konfirmácia Westernblotom
	netreponémové reagínové testy (RRR, VDRL), v prípade pozitivity konfirmačný test (FTA-Abs, TPHA, Westernblott)
	anti HIV protilátky (ELISA, v prípade pozitivity konfirmačný test – PCR RNA vírusu, Westernblott)
	protilátky proti Brucelle IgM, IgG
	protilátky proti Morbilli vírusu IgM, IgG
	protilátky proti Rubeolle IgM, IgG
	protilátky proti EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 (+PCR)
	anti-HCV, anti-HBV protilátky
	PCR DNA Mycobacterium tuberculosis
angiografické vyšetrenie (CTAG, MRA, DSA)	v prípade podozrenia na vaskulitídu CNS
biopsia mozgu	

Tab. 19 Najčastejšie vyšetrované protilátky a ich asociácia s autoimunitným ochorením

autoprotilátky	ochorenia pri ktorých sú prítomné
ANA (antinuclear antibody)	SLE
Anti-dsDNA (double-stranded DNA)	SLE
c-ANCA (proteins in neutrophil cytoplasm antibody)	Wegenerova granulomatóza
p-ANCA (neutrophil perinuclear antibody)	mikroskopická polyangiitída, Churg Strauss syndróm, nešpecifikované systémové vyskultídy
Anti-SS-A (Ro)	primárny Sjogrenov sy, SLE
Anti-SS-B (La)	primárny Sjogrenov syndróm
Anti-centromérové	limitovaná forma sytémovej sklerodermie
Anti-Jo1	polymyozitída
Anti-RNP (ribonucleoprotein)	SLE, zmiešané ochorenia spojiva
Anti-Smith	SLE
Anti PM-Scl	
Anti-Scl-70	systémová skleróza
Anti-histon	SLE a liekmi indukovaný SLE
Anti CCP (cyclic citrullinated protein)	reumatoidná artritída
RF	reumatoidná artritída
ACLA	antifosfolipidový syndróm
LA	antifosfolipidový syndróm, SLE
Anti β 2-GP1	antifosfolipidový syndróm
antineuronálne – anti Hu, Ri, Yo	paraneoplastické syndrómy

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Marjo S. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Third edition.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2005. ISBN 13-978-3-540-22286-6.
2. F.A. McMorris and R.D. McKinnon: *Regulation of Oligodendrocyte Development and CNS Myelination by Growth Factors: Prospects for Therapy of Demyelinating Disease Brain Pathology* 1996, 6: 313-329.
3. Baron W., Hoekstra D. *On the biogenesis of myelin membranes: Sorting, trafficking and cell polarity.* Febs Letters, 2010; 584(9):1760-1770
4. Ganong W.F. *Přehled lékařské fyziologie.* ISBN:80-85787-36-9.
5. Ascherio A, Munger K. *Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention.* Semin Neurol 2008, 17-28.
6. Recent insight in the epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006, 13:700-22.
7. Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al. *for the International Multiple Sclerosis genetics Consortium- Risk alleles for multiple sclerosis identified by genome-wide study.* N Engl J Med 2007, 357:851-862.
8. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ et al. *twin concordance and siblings recurrence rates in multiple sclerosis.* Proct Natl acad Sci USA 2003, 100:12877-12882.
9. Havrdová E. *kol. Neuroimunologie.* Praha: Maxdorf, 2001. ISBN: 80-85912-24-4.
10. Dean G., Grimaldi G., Kelly R. et al. *Multiple sclerosis in southern Europe. I. Prevalence in Sicily in 1975.* J epidem Commun Health 1979, 33:107-110.
11. van der Mei IA, Ponsonby AL, Taylor BV, et al. *Human leukocyte antigen –DR15, low infant sibling exposure and multiple sclerosis: gene-environment interaction.* Ann Neurol 2010, 261-265.
12. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, et al. *Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis.* J Neurol 2009;256:577-585.
13. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, et al., *Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study.* BMJ 2005, 330:120.
14. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. *Gestational vitamin D and risk of multiple sclerosis in offspring.* Ann Neurol 2011, 70:30-40.
15. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, et al. *Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins.* Neurology 2007, 69:381-388.
16. Bednařík J, Ambler Z, Ružička E. *a kolektiv. Klinická neurologie.* Praha: Triton 2010 ISBN 978-80-7387-38-9.
17. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology 1983, 11: 1444-52.
18. Polman CH et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.* Ann Neurol 2011, 69:292-302.
19. Zivadinov R., Leist TP. *Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis.* J Neuroimaging. 2005, 15:105-215.
20. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* Brain. 1997, 120:2059-2069.
21. Poloni G., Minagar A., Haacke E.M, et al. *Recent developments in imaging of multiple sclerosis.* The Neurologist 2011, 17:185-204.
22. Rolak L.A., Fleming J.O., *The differential diagnosis of multiple sclerosis.* The Neurologist 2007, 13:57-72.
23. Hesselink J R., *Differential diagnostic approach to MR imaging of white matter disease.* Top Magn Reson imaging 2006, 17: 2343-263.
24. Smith AB, Smiriotopoulos JG. *Imaging evaluation of demyelinating processes of the central nervous system.* Postgrad Med J 2010;86:218-229.
25. Wei Hu, Lucchinetti CF. *The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases* Semin Immunopathol 2009 31:439-453.
26. Wang L., Liu Y. *Balo's concentric sclerosis.* Lancet 2010; 376: 189
27. Poser CM, Goutieres F, Carpentier MA, et al. *Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis.* Pediatrics 1986, 77:107-112.
28. McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. *Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature.* Pediatr Neurol, 2002 26:18-25.
29. Bacigaluppi S, Polonara G, Zavanone ML. *Schilder's disease: non-invasive diagnosis? A case report and review.* Neurol Sci 2009, 30:421-430.
30. Argyriou AA, Makris N. *Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system.* Acta Neurol Scand. 2008; 118: 209-217.
31. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. *Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica.* Brain. 2008; 131: 3072-3080.
32. Graber DJ, Levy M, Kerr, et al. *Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4.* J Neuro inflammation. 2008; 5: 22.
33. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. *Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis.* Brain 2007, 130:1194-1205.
34. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.* Neurology 2006; 66: 1485-1489.

35. J. Sellner, M. Boggild, M. Clanet et al. *EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis Optica*. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1019–1032.
36. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. *Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression*. *Arch Neurol* 2006, 63(7):964–968.
37. Eckstein C, Saidha S, Levy M. *A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis*. *J Neurol* 2012, 259:801–816.
38. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al. *Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature*. *Mult Scler* 2012 18: 1135–1143
39. Bergamaschi R, Toniatti S, Franciotta D, et al. *Oligoclonal bands in Devic's neuro-myelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations*. *Mult Scler* 2004; 10: 2–4.
40. Antel JP, Birnbaum G, Hartung HP, Vincent A. *Clinical neuroimmunology*. Oxford University Press, New York, 2005 ISBN: 978-0-19-851068-0.
41. Fujinami RS, Oldstone MB. *Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity*. *Science* 1985; 230:1043–1045.
42. Merkler D, Horvath E, Bruck W, et al. *'Viral déjà vu' elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self*. *J Clin Invest* 2006; 116: 1254–1263.
43. Lipton HL. *Theiler's virus infection in mice: an unusual biphasic disease process leading to demyelination*. *Infect Immun* 1975; 11:1147–1155.
44. Brinar VV, Poser CM. *The spectrum of disseminated encephalomyelitis*. *Clin Neurol Neurosurg* 2006, 108(3):295–310.
45. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. *Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children*. *Neurology* 2009, 72(11):968–973.
46. Sawanyawisutha K, Phuttharak W, Tiamkaos S, et al. *MRI findings in acute disseminated encephalomyelitis following varicella infection in an adult*. *J Clin Neurosci*, 2007; 14: 1230–1233
47. Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, et al. *Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases*. *J Neuroimmunol* 2008, 200(1–2):125–128.
48. Kumar SR, Mone AP, Gray LC, Troost BT. *Central pontine myelinolysis: delayed changes on neuroimaging*. *J Neuroimaging* 2000; 10:169–172.
49. Karp BI, Laureno R. *Pontine and extrapontine myelinolysis: aneurologic disorder following rapid correction of hyponatremia*. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:359–373.
50. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. *Diffusion-weighted MR imaging of the brain*. *Radiology* 2000; 217:331–345.
51. Levin J, Högen T, Patzig M. *Pontine and extrapontine myelinolysis associated with hypernatraemia*. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114(9):1290–1.
52. James SJ, Melnyk S, Pogribna M, et al. *Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology*. *J Nutr* 2002; 132(8 Suppl):2361–65.
53. Kernich C A. *Vitamin B12 deficiency and nervous system*. *The Neurologist*. 2006, 12: 169–170.
54. Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. *Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report*. *Encephale* 2003; 29(6): 560–565.
55. *Merritt's textbook of neurology, 9th edition*. Lewis P. Rowland. Williams&Wilkins, 1995, North providence Rd, Suite, Media, USA. 945–948.
56. Bor MV, Nexø E, Hvas AM. *Holo-transcobalamin concentration and transcobalamin saturation reflect recent vitamin B12 absorption better than does serum vitamin B12*. *Clin Chem* 2004;50:1043–9.
57. Vry M.S., Haerter K., Kastrup O., et al. *Vitamin B12 deficiency causing isolated and partially reversible leukoencephalopathy*. *Journal of Neurology*, 2005, 252: 980–982.
58. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, et al. *Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases*. *J Neurol Sci* 2010; 288:194–6.
59. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. *Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?* *Arch Neurol* 2003;60:164–71.
60. Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. *Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy)*. *Intern Emerg Med* 2006; 1:15–23.
61. Valk Chen N, Qin W, Wei C, et al. *Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: Report of two cases*. *Journal of the Neurological Sciences* 2011, 300: 169–172.
62. Seo SW, Lee BI, Lee JD, et al. *Thyroid autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:504–6.
63. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. *Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insight into pathogenesis of hypertensive encephalopathy*. *Radiology* 2000, 217:371–376.
64. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, et al. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis*. *Ann rheum Dis* 2001, 60:534–537.
65. Li R, Mitchell P, Dowling R. *Is hypertension predictive of clinical recurrence in posterior reversible encephalopathy syndrome?* *J Clin Neurosci*. 2013;20(2):248–52

66. Goldmund K. Celiakie. *Pediatric pro praxi*, 2001; 3:106-11.
67. Poloni N, Vender S, Bolla E, et al. Gluten encephalopathy with psychiatric onset: case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009 Jun 26; 5:16.
68. Kieselich M, Errazuriz G, Posselt HG. Brain White-Matter Lesions in Celiac Disease: A Prospective Study of 75 Diet-Treated Patients. *Pediatrics* 2001; 108:21-24.
69. Geilprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol*. 2010 Jun;20(6):1492-501.
70. Bourekas E, Varakis K, Bruns D, et al. Lesions of the Corpus Callosum: MR Imaging and Differential Considerations in Adults and Children. *AJR* July 2002; 179: 1 251-257.
71. Filley CM. Toxic leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22 5:249-260.
72. Soussain C, Ricard D, Fike J R et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet*. 2009, 7; 374:1639-51.
73. Asao C, Korogi Y, Kitajima M. Diffusion-Weighted Imaging of Radiation- Induced Brain Injury for Differentiation from Tumor Recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 ;26(6):1455-60.
74. Kim J, Chang KH, Song IC, et al. Delayed Encephalopathy of Acute Carbon Monoxide Intoxication: Diffusivity of Cerebral White Matter Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1592-1597.
75. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, et al. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000;55:273-280.
76. Roohi F, Kula R.W., Mehta N. Twenty-nine years after carbon monoxide intoxication. *Clinical Neurol Neurosurg* 2001; 103: 92 - 95.
77. Server A, Hovda KE, Nakstad PH, et al. Conventional and diffusion-weighted MRI in the evaluation of methanol poisoning. *Acta Radiol*. 2003; 44(6):691-5.
78. Rosenberg NL, Grigsby J, Dreisbach J, et al. Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:21-34.
79. Borne J, Riascos R, Cuellar H. Neuroimaging in drug and substance abuse part II: opioids and solvents. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(3):239-45.
80. Tan TP, et al. Toxic leukoencephalopathy after inhalation of poisoned heroin: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:175-178.
81. Au-Yeung K, Lai C. Toxic leukoencephalopathy after heroin inhalation. *Australas Radiol*. 2002; 46:306-308.
82. Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:589-605.
83. F. Peng et al. CT and MR findings in HIV-negative neurosyphilis. *European Journal of Radiology* 2008, 66: 1-6.
84. Brinar VV, Habek M. Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet*. 2006 Dec 23;368(9554):2258.
85. Páralová L. Sexuálně přenosné infekce v urologii. *Urol. praxi*, 2011; 12(4): 220-227.
86. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:55-66.
87. Schneider PJ, Reisinger EX, Gerschlager W, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:899-903.
88. Rajeha A., Lui Y., Pinzon-Ardila A. et al. Use of diffusion-weighted imaging in recurrent central nervous system Whipples disease: a case report and review of the literature. *Clin Imaging* 2010; 34: 143-147.
89. Shakir RA. Brucellosis. In: Shakir RA, Neuman PK, Poser CM, eds. *Tropical Neurology*. Cambridge: WB Saunders; 1996:168-179.
90. Al-Sous M, Bohlega A, Al-Kawi M., et al. Neurobrucellosis: Clinical and Neuroimaging Correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004, 25:395-401.
91. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. *Unusual clinical presentations in an endemic region Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):52-9.
92. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet Neurol* 2003;362:1639-47.
93. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbial and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2007; 49: 13-21.
94. Bednářová J. Cerebrospinal fluid profil in Neuroborreliosis and its diagnostic significance. *Folia Microbiol*. 2006; 51(6): 599-603.
95. Fernandez RE, Rothberg M, Ferencz G, et al. Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(3):479-481.
96. Kruger H, Heim E, Schuknecht B, et al. Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI, and HLA study of 27 cases. *J Neurol* 1991; 238(5):271-280.
97. Safak M, & Khalili K. An overview: human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J. Neurovirol*. 2003, 9 (Suppl. 1), 3-9.
98. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; 577:19-45.
99. Chowdhary S, Chamberlain M. A Progressive Neurologic Disorder with Multiple CNS Lesions: A Neuroimaging Clinicopathologic Correlation. *J Neuroimaging*. 2008 ;18(3):340-4.
100. Cinque P., Koralnik I. J., Gerevini, S., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect. Dis*. 2009;9: 625-636.

101. Yousry, T. A. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl J Med* 2006; 354: 924–933.
102. Global Natalizumab (Tysabri) Safety Update, Biogen Idec, May 2013.
103. Berger JR, Houff S. Progressive multifocal leukoencephalopathy: lessons from AIDS and natalizumab. *Neurol Res* 2006; 28(3):299–305.
104. Shah R., Bag A.K., Chapman P.R. et al. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy *Clinical Radiology* 2010, 65:431–439.
105. Koralnik I. J., Boden D., Mai V. X., et al. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52: 253–260.
106. Sindic, C. J. et al. Detection of CSF-specific oligoclonal antibodies to recombinant JC virus VP1 in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neuroimmunol* 1997, 76: 100–104.
107. Akram M, Naz F, Malik A, et al. Clinical profile of subacute sclerosing panencephalitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 485–8.
108. Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, et al. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1947–54.
109. Filippi M., De Stefano N., Dousset V., McGowan J.C. MR imaging in white matter diseases of the brain and spinal cord. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005. ISBN 3-540-40230-6.
110. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122(2):171–85.
111. Watts RA, Scott DG. Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillieres. Clin Rheumatol* 1997, 11:191–217.
112. Salojin KV, Le TM, Nassovov EL, et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with various forms of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14:163–169.
113. Cacoub P, Maisonneuve T, Thibault V, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001, 28:109–118.
114. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:661–670.
115. Mathieson PW, Oliveira DB. The role of cellular immunity in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995, 100:183–185.
116. Lavier J. Gomes. The Role of Imaging in the Diagnosis of Central Nervous System Vasculitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010, 10:163–170.
117. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007, 62(5):442–451.
118. Charil A, Yousry TA, Rovaris M et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation. *Lancet Neurol.* 2006; 5(10):841–52.).
119. Žurek M. Systémové ochorenia spojiva: *Dermatol. praxi* 2009; 3(4): 173–177.
120. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V (2001) Behç, et disease. *Curr Opin Rheumatol* 13(1):18–22.
121. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresh AR. Neuro-Behç, et disease a review. *Neurologist.* 2005; 11:80–89.
122. Lee S.H, Yoon P.H, Park S.J. et al. MRI findings in Neuro-Behcet disease. *Clinical Radiology* (2001) 56: 485±494
123. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke* 1991; 22:410–13.
124. F Sardanelli, A Iozzelli, B Cotticelli, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis *Ann Rheum Dis* 2005; 64:777–779.
125. Hluší A, Krčová V Antifosfolipidový syndróm. *Interní medicína pro praxi* 2003/9.
126. Levine J, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002; 346:752–63.
127. Nytróvá P, Kalistová H, Kovářová I. Antifosfolipidový syndrom aneb syndrom, jenž může napodobit roztroušenou sklerózu *Neurol. pro praxi* 2009; 10(1): 54–57.
128. Rodrigues CE, Carvalho JF. Clinical, radiological and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: Report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheu*, 2011, 40(4): 349–357
129. Čiferská H, Horák P, Heřmanová Z, et al. *Interní Med.* 2006; 10:
130. Kim SM, Waters P, Vincent A, Sjogren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjogren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009, 15(9):1062–1068.
131. Espinosa G, Mendizabal A, Minguez S, et al. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(4):246–256.
132. Joseph FG, Scolding NJ. *Neurolupus. Pract Neurol* 2010, 10(1):4–15.
133. Graham JW, Jan W. MRI and the brain in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003, 12, 891–896.
134. Jennings J.E, Sundgren P.C, Atwood J. et al. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* (2004) 46: 15–21
135. Jennekans FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms in clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41:619–30.
136. Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2000.

137. Keene, DL, Jimenez C, Hsu E. MRI Diagnosis of Gliomatosis Cerebri. *Pediatr Neurol*. 1999 Feb;20(2):148-51.
138. Keene D.L., Jimenez C., Hsu E. MRI diagnosis of gliomatosis cerebri. *Pediatr Neurol* 1999; 20:148-151.
139. Deckert, M. & Paulus, W. Malignant lymphomas. In: *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC, 2007*, Lyon, France.
140. Schulte-Altedorneburga G., Heusera L., Pels H. MRI patterns in recurrence of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *EJR*, 81 (2012) 2380–2385.
141. Abrey, L.E., Batchelor, T.T., Ferreri, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *JCO*, 2005, 23: 5034–5043.
142. Mizuno T., Takanashi T., Onodera H. et al. A case of lymphomatoid granulomatosis/angiocentric immunoproliferative lesion with long clinical course and diffuse brain involvement. *J Neurol Sci*, 213 (2003) 67–76.

ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA
CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

diagnostika a diferenciálna diagnostika

MUDr. Marianna VITKOVÁ

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.

vydala Zuzana Číčelová v roku 2013

grafický design © Zuzana Číčelová

tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.

Zvolenská 19

821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-89434-16-9

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS

MUDr. Peter Jombík, PhD.
OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ
MYOGÉNNE POTENCIÁLY

MUDr. Marek Sýkora, PhD.
PORUCHY KARDIOVASKULÁRNYCH REGULÁCIÍ U PACIENTOV
S NÁHLOU CIEVNOU MOZGOVOU PRÍHODOU

MUDr. Janka Surovcová, PhD.
PROTROMBOTICKÉ STAVY A TROMBÓZY
VENÓZNYCH SPLAVOV A MOZGOVÝCH ŽÍL

MUDr. Karin Gmitterová, PhD.
KOGNITÍVNE PORUCHY PRI PARKINSONOVEJ CHOROBE

MUDr. Ivana Vachalová, PhD.
STEREOTAKTICKÁ RÁDIOCHIRURGIA V LIEČBE INTRAKRANIÁLNYCH
ARTERIOVENÓZNYCH MALFORMÁCIÍ

MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.
URČENIE DOMINANCIE HEMISFÉR
POMOCOU VYBRANÝCH VYŠETROVACÍCH METÓD

MUDr. Norbert Leško
AKÚTNÁ LIEČBA ISCHEMICKEJ CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

MUDr. Martina Martiníková
STATUS EPILEPTICUS

RNDr. Katarína Lexová Kolejáková, PhD.
MOLEKULÁRNO-GENETICKÁ DIAGNOSTIKA
ALZHEIMEROVEJ CHOROBY

MUDr. Marianna Vitková
ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA
CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-89434-16-9



9 788089 434169