

Akutní diseminovaná encefalomyelitida nebo roztroušená skleróza?

MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.¹, MUDr. Ing. Radek Tupý, Ph.D.², MUDr. Eliška Kopáčová¹,
MUDr. Marek Peterka^{1,3}

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Roztroušená skleróza je nejčastějším získaným chronickým zánětlivým demyelinizačním onemocněním CNS. Do diferenciální diagnostiky roztroušené sklerózy patří akutní diseminovaná encefalomyelitida, jež je monofázickým autoimunitním demyelinizačním onemocněním. Klinicky se akutní diseminovaná encefalomyelitida projevuje encefalopatií a multifokálním postižením. V rozlišení těchto dvou jednotek nám kromě klinického nálezu může pomoci magnetická rezonance a likvorologické vyšetření. Formou kazuistiky popisujeme vzácnou tumoriformní variantu roztroušené sklerózy, která se v úvodu projevila epileptickým záchvatem a encefalopatií.

Klíčová slova: akutní diseminovaná encefalomyelitida, roztroušená skleróza, magnetická rezonance, likvor, ofatumumab.

Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis?

Multiple sclerosis is the most common acquired chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. The differential diagnosis of multiple sclerosis includes acute disseminated encephalomyelitis, which is a monophasic autoimmune demyelinating disease. Clinically, acute disseminated encephalomyelitis is manifested by encephalopathy and multifocal involvement. In addition to clinical findings, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid examination can help us to differentiate these two entities. This case report describes a rare variant of tumefactive multiple sclerosis, which was initially presented with epileptic seizure and encephalopathy.

Key words: acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, ofatumumab.

Úvod

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) je jednorázové akutně až subakutně se rozvíjející autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS, které se klinicky projevuje encefalopatií, epileptickými záchvaty, mono- až kvadruparézou, hemianopsií, ataxií, sfinkterovými poruchami, ale i optickou neuritidou. Nejčastěji se rozvíjí po infekci či očkování u geneticky predisponovaných jedinců, typicky se vyskytuje u dětí a méně u mladých dospělých (Chvojka et al., 2020).

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS se současně probíhající axonální ztrátou. Ve většině případů probíhá v relaps-remitentní (RR) formě, u 10 % pacientů se jedná o primárně progresivní RS. Klinicky se projevuje optickou neuritidou, senzitivními, motorickými, kmenovými, mozečkovými, sfinkterovými a kognitivními příznaky. Na rozdíl od ADEM se u dětí vyskytuje vzácněji, nejčastěji je diagnóza stanovena u mladých dospělých žen.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):322-326

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.035>

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 13. 5. 2024

MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

potuznikp@fnplzen.cz

Obr. 1. CT mozku v 3/2022: víceložiskové postižení mozku s vazogenním edémem podezřelé z tumorózního postižení



Kromě klinického nálezu k rozlišení těchto dvou jednotek může pomoci magnetická rezonance (MR) a vyšetření likvoru.

V akutní léčbě u RS i ADEM indikujeme intravenózně vysokodávkované kortikosteroidy, při jejich neúčinnosti výměnné plazmaferézy, v případě ADEM i intravenózní imunoglobuliny.

U RS je důležité co nejdříve zahájit dlouhodobou léčbu DMT (disease modifying therapy), dle posledních doporučení pokud možno léky s vyšší účinností, tzv. HET (High Efficacy Treatment). Zahájení terapie HET již v časně fázi nemoci se ukazuje jako účinnější než v minulosti preferovaná eskalační strategie léčby (He et al., 2020; Spelman et al., 2021).

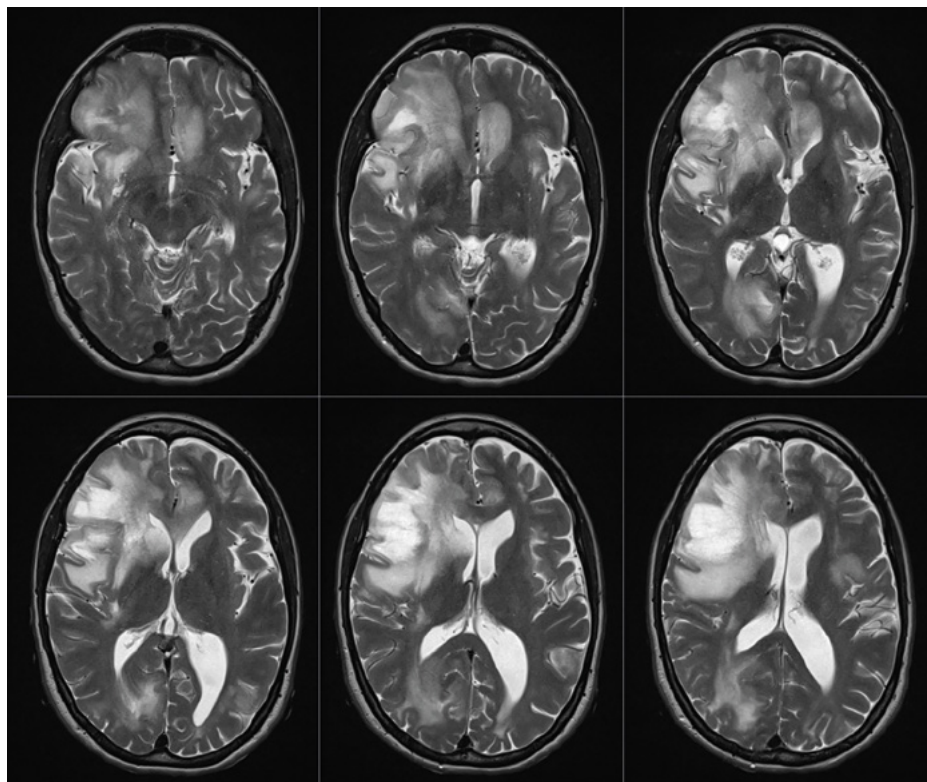
U ADEM není chronická medikace indikována.

Kazuistika

Jednatřicetiletá doposud vážněji nestojící pacientka s negativní epidemiologickou anamnézou (vč. vakcinace) byla přijata na spádové neurologické oddělení po prodělaném fokálním epileptickém záchvatu přecházejícím do bilaterálního tonicko-klonického z pravé hemisféry s pozáchratovou levostrannou hemiparézou.

Na vstupním CT mozku se prokázalo multiložiskové postižení tumorózního charakteru s nepravidelným edémem (Obr. 1), byla zahájena kortikosteroidní terapie intravenózním dexamethazonem a protizáchva-

Obr. 2. MR mozku v 3/2022: T2 vážený obraz s vícečetným hyperintenzními ložisky supratentoriálně



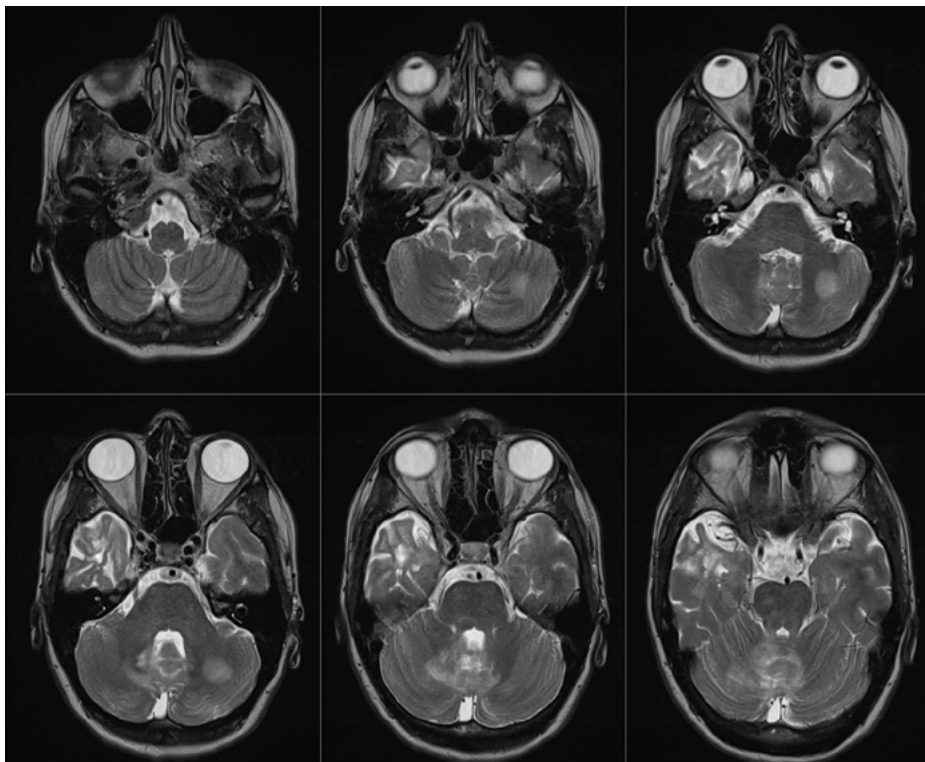
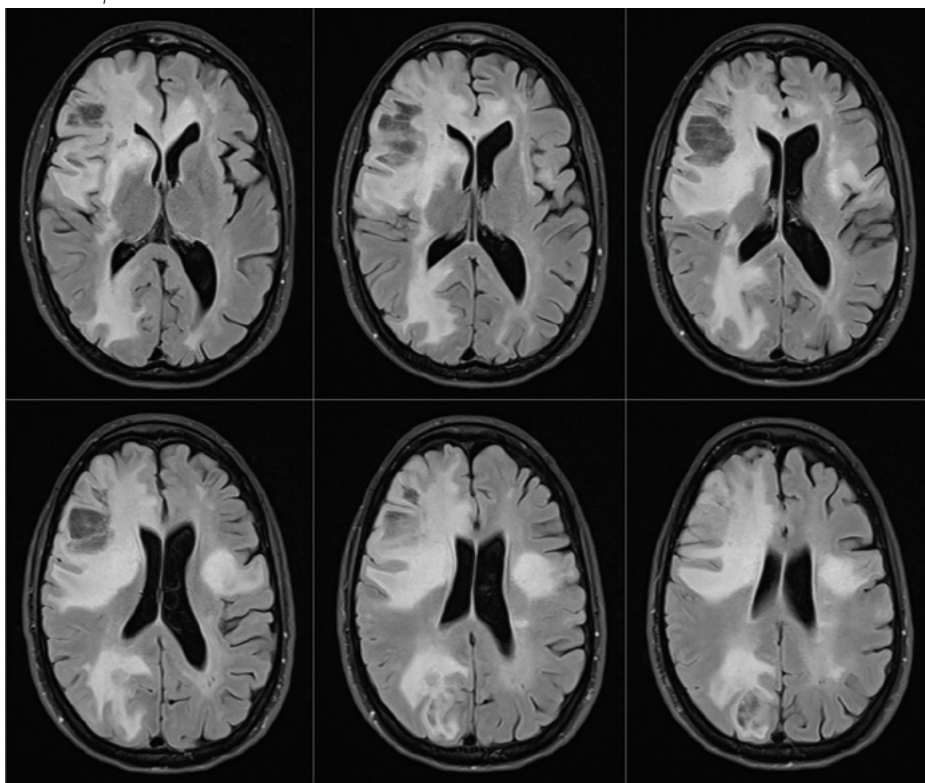
tová terapie levetiracetamem. Na doplněné MR mozku se potvrdilo rozsáhlé víceložiskové postižení bílé hmoty, vlevo frontálně tumoriformního vzhledu, dále i prodloužené a horní krční míchy a diskrétní opacifikace nehomogenního charakteru některých ložisek po podání kontrastní látky (Obr. 2, 3). Diferenciálně diagnosticky bylo vysloveno podezření na ADEM či RS, expanze se jevila jako málo pravděpodobná.

Klinický nálezný dále progredoval do bradykymie, kvadruparézy a kvadruparézy s levostrannou převahou a pacientka byla přeložena na neurologickou kliniku, vstupní EDSS (Expanded Disability Status Scale) 5,5.

V mozkomíšním moku byl cytologický nálezný v normě, prokázalo se 19 IgG oligoklonálních pásmů, z toho 16 nekorespondujících se sérem, pozitivní MRZ reakce (X-MO AI (CSQrel.): 1,7; X-RU AI (CSQrel.): 2,9; X-VZV AI (CSQrel.): 2,4) a Kappa index (90,4). Cytoflowmetrie neprokázala patologickou infiltraci likvoru. Krevní obraz a biochemie, vč. rozšířené laboratoře o náběr panelu vaskulitid, byly negativní. EEG bylo výrazně abnormní pro četnou intermitentní pomalou abnormitu bilaterálně, opakovaně nezávisle přítomny oboustranné epileptiformní grafoelementy.

Po přeléčení vysokodávkovanou intravenózní kortikoterapií (7 g methylprednisolonu) došlo ke zlepšení neurologického stavu, na lůžku byla již pacientka bez parézy a ataxie, trvalo však zpomalení psychomotorického tempa, levostranná kvadrantopsie (potvrzená očním lékařem) a ataktická chůze. Na kontrolní MR mozku došlo k mírné regresi nálezu, obraz odpovídal pokročilé demyelinizaci s cystoidní přestavbou v největších ložiscích (frontálně a okcipitálně vpravo) a vymizelo syčení po podání kontrastní látky (Obr. 4, 5). Na MR míchy se potvrdily vícečetné T2 vážené hypersignální plaky intramedulárně v rozsahu krční i hrudní míchy (Obr. 6). Kontrolní likvorologické vyšetření bylo bez vývoje, protilátky anti-MOG a anti-aquaporin-4 byly negativní. Vzhledem k nedostatečnému efektu léčby kortikosteroidy byla indikována série výměnných plazmaferéz. Epileptický záchvat se již neopakoval, kontrolní EEG bylo s mírným zlepšením nálezu a byla prozatím ponechána stávající protizáchvatová léčba. Pacientka nadále rehabilitovala a postupně se zlepšovala, v době vyšetření v RS centru měla EDSS 1,5.

Na kontrolní MR mozku půl roku od začátku potíží došlo k regresi sledovaných lézí bílé hmoty, zvýraznila se mozková atrofie a objevila se dvě nová ložiska v bílé hmotě

Obr. 3. MR mozku v 3/2022: T2 vážený obraz s vícečetným hyperintenzními ložisky infratentoriálně**Obr. 4.** Kontrolní MR mozku 3/2022: FLAIR s pokročilými demyelinizačními změnami s cystoidní představou supratentoriálně

periventrikulárně a juxtakortikálně (Obr. 7), což dále výrazně podpořilo diagnózu RR RS.

Pro těžkou ataku v úvodu onemocnění a významný nález na MR byla indikována léčba ofatumumabem z kategorie HET, zredukovali jsme protizáchvatovou terapii. Na nasazené léčbě je pacientka bez vedlejších nežádoucích účinků,

klinicky stabilní, v běžném životě bez omezení, s kontrolními MR mozku bez progresu demyelinizačního onemocnění.

Diskuze

Na rozdíl od RS je ADEM většinou monofázické demyelinizační onemocnění, které se ale

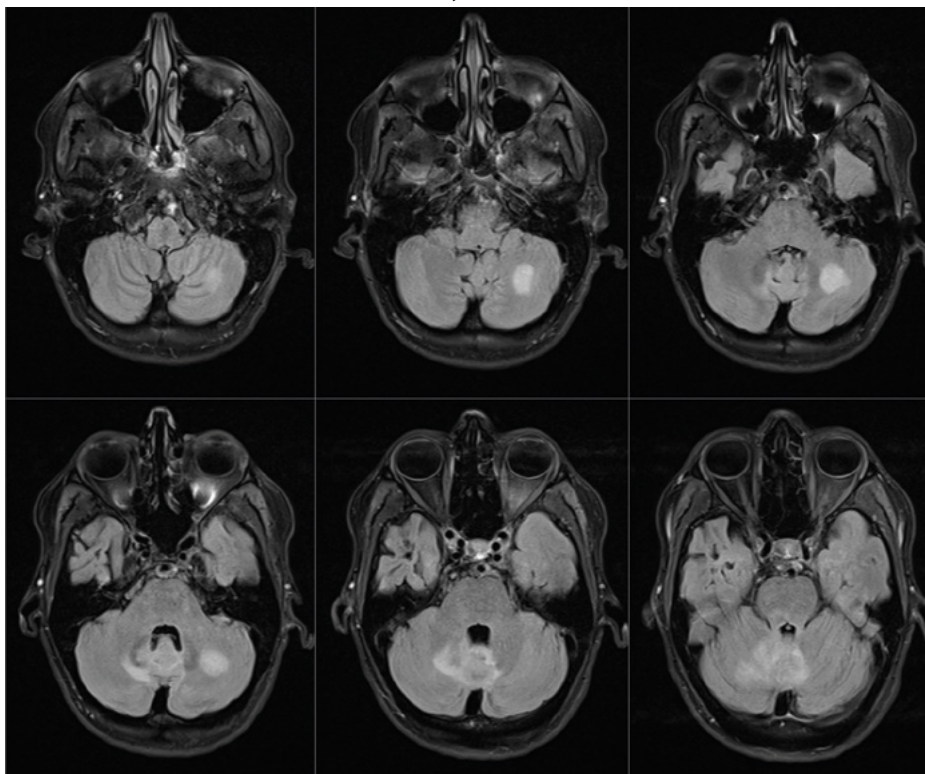
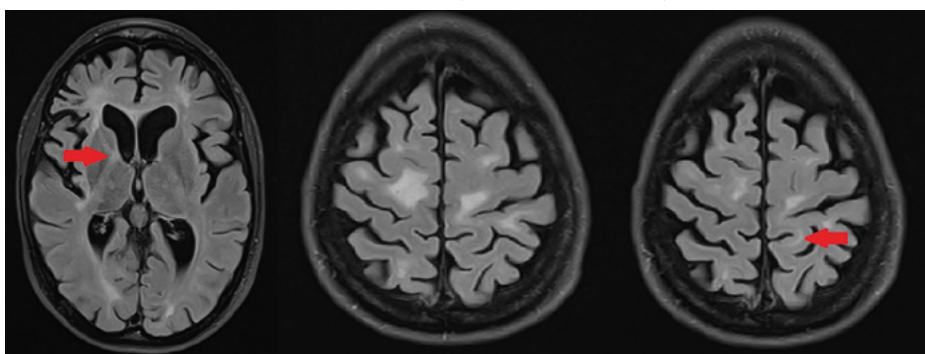
asi u 30 % pacientů vyvine do RS. Multifázická diseminovaná encefalomyelitida (MDEM) je vzácná (Krupp et al., 2013).

Pro potvrzení diagnózy RS je nutný průkaz demyelinizačních ložisek na MR v odpovídající distribuci dle McDonaldových kritérií z roku 2017. Diseminace v prostoru znamená přítomnost alespoň jedné léze v T2 váženém obraze na MR ve 2 ze 4 oblastí typických pro postižení při RS (periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální, míšní oblast). Pro průkaz diseminace v čase musí být na MR přítomna asymptomatická gadolinium vychytávající léze vedle nevychytávajících, nebo nová T2/gadolinium vychytávající léze oproti předchozímu vyšetření, nebo alespoň dva oligoklonální IgG pásy v likvoru nekorespondující se sérem (Thompson et al., 2018). U ADEM mívají léze na MR větší velikost, typická je i lokalizace infratentoriální, v centrální šedé hmotě (thalamy a bazální ganglia) a krční míše, bývá stranová asymetrie. Ložiska mají zvýšený signál v T2 váženém obraze a FLAIR, snížený signál v T1 váženém obraze, obvykle enhancují po aplikaci kontrastní látky (okrajově, nepravidelně, obláčkovitě) (Vaněčková, 2020). V čase regredují a na rozdíl od RS se jejich počet nezvyšuje.

V likvoru u ADEM bývá proteinocytologická asociace. U RS ve většině případů nacházíme mírnou pleocytózu a u 90 % pacientů oligoklonální pásy nekorespondující se sérem. U ADEM se vyskytují pouze v 10 % (Franciotta et al., 2008). Z dalších pomocných vyšetření vypadá pro RS jako nejspecifičtější MRZ reakce, je přítomna u 70–80 % pacientů se specifitou přes 90 %, v případě ADEM se nevyskytuje (Hottenrott et al., 2015).

Příznaky ADEM i RS dobře reagují na akutní terapii, první volbou jsou intravenózní vysokodávkované kortikosteroidy, při jejich nedostatečném efektu lze indikovat výměnné plazmaferézy, v případě ADEM i intravenózní imunoglobuliny.

Dlouhodobou léčbu zahajujeme pouze u RS, u relaps-remitentní formy vybíráme z široké škály DMT působících různými mechanismy účinku. Zpracovaná data z klinické praxe z národních a mezinárodních registrů prokazují lepší efekt včasného zahájení HET. Při zahájení léčby HET dochází k lepší

Obr. 5. Kontrolní MR mozku 3/2022: FLAIR s demyelinizačními změnami infratentoriálně**Obr. 7.** Kontrolní MR mozku 9/2022: dvě nová demyelinizační ložiska (šipky) a pokročilá mozková atrofie

stabilizaci nemoci, snížení pravděpodobnosti dalšího relapsu, oddálení progresse disability i zpomalení mozkové atrofie spojené s RS oproti eskalační strategii léčby (Burton et al., 2020, Uher et al., 2021).

Ofatumumab je humánní monoklonální protilátka anti-CD20, která byla v roce 2021 registrována EMA (European Medicines Agency, Evropská léková agentura) pro léčbu RR RS na základě studií ASCLEPIOS I a II

(Hauser et al., 2020). Ofatumumab podáváme subkutánně v dávce 20 mg v týdnu 0, 1, 2 a 4 a následně v měsíčním intervalu. V České republice je schválen a hrazen u pacientů s RR RS s invaliditou nepřesahující skóre 5,5 EDSS: 1) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu; 2) s aktivní formou choroby

Obr. 6. MR míchy 3/2022: T2 STIR s vícečetnými plakami intramedulárně v rozsahu krční i hrudní míchy

(1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech) a zároveň s významným nálezem na MR (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Léčba ofatumumabem není hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, například při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi v EDSS (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5) (SÚKL, 2021).

Závěr

ADEM patří do diferenciální diagnostiky RS, i když klinický průběh je ve většině případů jiný. U naší pacientky klinický obraz odpovídal ADEM, ale pomocná vyšetření, likvor bez proteinocytologické asociace, pozitivita MRZ reakce, oligoklonální pásy značící chronický průběh nemoci, MR s různým stádiem demyelinizačních změn odpovídajících diseminaci v čase, potvrdila diagnózu RR RS.

Pacientka je na nasazené léčbě ofatumumabem klinicky a radiologicky stabilní a i přes těžký průběh začátku nemoci nemá v běžném životě žádná omezení.

LITERATURA

1. Burton MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):e1041-e1051. doi: 10.1212/WNL.00000000000010135.
2. 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):125-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.004.
3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASC-

LEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.

4. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199096.
5. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, et al. The intrathecal, po-

lyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:27. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8.

6. Chvojka M, Gut J, Jiránek M. Akutní diseminovaná encefalomyelitida – ADEM. *Pediatr. praxi*. 2020;21(5):369-373. doi: 10.36290/ped.2020.076.
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pedia-

tric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.

8. Souhrn údajů o přípravku Kesimpta [Internet]. SÚKL 2021. [cit. 2024-04-21]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250537.

9. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation

vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197-1204. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738.

10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

11. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e979. doi: 10.1212/NXI.0000000000000979.

12. Vaněčková M. Nález na magnetické rezonanci u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83/116(Suppl1):S20–S30. doi: 10.14735/amcsnn2020S20.