

# Myelitidy

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

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

Myelitidy reprezentují etiologicky heterogenní syndrom s akutním nebo subakutním začátkem, jehož příčinou je zánětlivé poškození míchy. Pro správnou diagnostiku je třeba rychlé využití kombinace zobrazovacích vyšetření (MR a / nebo CT) s vyšetřením mozkomíšního moku, případně další pomocná vyšetření, která ozřejmí systémový zánět. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno zvažovat zejména infekční či autoimunitní záněty (roztroušená skleróza, neuromyelitis optica, systémové autoimunity), u části případů i přes rozsáhlé vyšetření zůstává etiologie neznámá (idiopatické myelitidy).

**Klíčová slova:** myelitida, autoimunitní onemocnění, neuromyelitis optica.

## Myelitis

Myelitis represent an etiologically heterogeneous syndrome with acute or subacute onset that is caused by a spinal cord inflammation. In a diagnostic process, it is important to promptly use a combination of imaging techniques (MRI and / or CT) with cerebrospinal fluid examination, while other auxiliary tests may be used to elucidate a systemic inflammatory process. It is frequently associated with infectious or autoimmune diseases (multiple sclerosis, neuromyelitis optica, systemic autoimmune disease), but its etiology remains unknown in a substantial portion of cases, which are classified as idiopathic.

**Key words:** myelitis, autoimmune disease, neuromyelitis optica.

## Úvod

Myelitidy představují etiologicky heterogenní syndrom s akutním nebo subakutním začátkem, jehož příčinou je zánětlivé poškození míchy. Klinicky se projevují kombinací různých neurologických obtíží, typicky projevy svalové slabosti, senzitivních obtíží a autonomních symptomů. Základní diagnostická rozvaha v úvodu by vždy měla zahrnovat rozlišení kompresivní versus nekompresivní příčiny obtíží. V tomto bodě má klíčové postavení zobrazovací vyšetření – magnetická rezonance (MR) míchy či CT myelografie u pacientů s kontraindikací k MR. Po vyloučení zřejmých kompresivních myelopatií (tumor, krvácení, diskopatie) zůstává myelitida další diagnostickou možností.

Diagnostická kritéria pro myelitidy (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002) byla navržena již v r. 2002 (tabulka 1). Tato kritéria ve zkratce vyžadují odpovídající klinickou bilaterální míšní symptomatologii, která se rozvíjí v průběhu 4 hodin až 21 dnů (interval 4 hodin byl navržen z důvodu odlišení akutního infarktu míchy, který má náhlý začátek). Aktivní zánětlivý proces musí být potvrzen přítomností zánětlivých znaků v mozkomíšním moku (pleiocytóza či zvýšená produkce imunoglobulinů) nebo vychytáváním kontrastní látky na MR. Vlastní dělení myelitid je potom na skupinu idiopatických transverzálních myelitid, u kterých přes rozsáhlé diagnostické úsilí není nalezeno jiné onemocnění a na skupinu myelitid vázaných na jiná onemocnění. Mezi tyto z hlediska četnosti výskytu patří zejména autoimunitní onemocnění centrálního nervového sys-

tému (CNS) – roztroušená skleróza (RS) a neuromyelitis optica (NMO), dále skupina systémových autoimunitních onemocnění – systémový lupus erythematosus (SLE), Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, Behçetova nemoc, případně jiné vaskulitidy, infekční/parainfekční myelitidy, neurosarkoidóza, paraneoplastické poškození, aj.

Určitým pomocným vodítkem v diferenciální diagnostice je dělení podle délky léze na longitudinálně extenzivní transverzální myelitidu (LETM), při které vidíme léze delší než 3 segmenty (postihují většinou celý průřez míchy), a na akutní parciální transverzální myelitidu (APTM) s lézemi kratšími než 2 segmenty a většinou excentrickým asymetrickým poškozením.

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

## Roztroušená skleróza

Míšní poškození je u roztroušené sklerózy (RS) (Havrdová et al., 2013) častým projevem, často se vyskytuje již v úvodu onemocnění jako první příznak, kdy hovoříme o klinicky izolovaném syndromu. Vzhledem k četnosti výskytu RS (prevalence v České republice je asi 170 – 200 pacientů / 100 000) se s tímto typem myelitid tedy neurolog setkává často. Vlastní léze u RS jsou typicky v rozsahu 1–2 segmenty, asymetrické, často v dorzolaterální oblasti, zejména v krční a hrudní míše (obrázek 1). V akutní fázi bývá sycení po podání kontrastní látky. Klinicky se projevují většinou jako inkompletní míšní léze s projevy centrální parézy, senzitivními

Neurol. praxi 2015; 16(6): 328–332

obtížemi (velmi typické jsou Lhermittův příznak a pocity „obručového“ sevření), neurogenní poruchy sfinkterů. K diagnóze většinou vede pozitivní nález na MR mozku a nález intratékální syntézy imunoglobulinů G (IgG) s oligoklonální skladbou při izoelektrické fokuzaci.

## Neuromyelitis optica

Neuromyelitis optica (NMO) je závažné onemocnění, které je dnes řazeno mezi autoimunitně podmíněné astrocytopatie (Nytrůvá et Horáková, 2015). Zásadním momentem pro pochopení patogeneze a diagnostiky nemoci bylo objevení protilátek proti akvaporinu-4 (AQP-4), což je transmembránový vodní kanál, který se významně podílí na vodní homeostáze. AQP-4 je lokalizovaný zejména v oblasti výběžků astrocytů a je součástí hematoencefalické bariéry. Protilátky jsou typu IgG (AQP4-IgG) a po svém navázání na cílový antigen vedou ke spuštění imunitní reakce s aktivací komplementu a další infiltrací lymfocyty a granulocyty.

Klinicky jsou pro NMO typické relapsy optické neuritidy (ON) a myelitidy, buď izolovaně, nebo souběžně, ataky jsou většinou těžké s reziduem a mohou vést v krátké době k závažnému neurologickému poškození. Mimo tyto typické obtíže může ale být i symptomatika kmenová (nauzea a vomitus, singultus, diplopie, vestibulární syndrom), hypotalamické obtíže (polyurie, nadměrná denní spavost, hypotermie) či poškození sluchu.

Pro diagnostiku je významné vyšetření protilátek v séru. Standardem je stanovení na buňkách transfekovaných AQP4 (tzv. cell based assay – CBA)

**Tabulka 1.** Diagnostická kritéria pro transverzální myelitidu**Kritéria pro diagnózu transverzální myelitidy (idiopatické nebo spojené s jiným onemocněním)**

- Rozvoj senzorického, motorického či autonomního postižení z míšní úrovně
- Oboustranné symptomy (mohou být asymetrické)
- Jasně definovaná hranice cití
- Vyloučení kompresivní etiologie pomocí MR nebo CT myelografie
- Zánětlivé postižení prokázané pomocí pleiocytózy v likvoru nebo intratékální produkce IgG nebo syčení léze pomocí kontrastní látky
- Doba progresu klinických příznaků do jejich maxima trvá déle než 4 hodiny a méně než 21 dní (pokud se pacient s příznaky probudí, musí se ještě dále zhoršit)

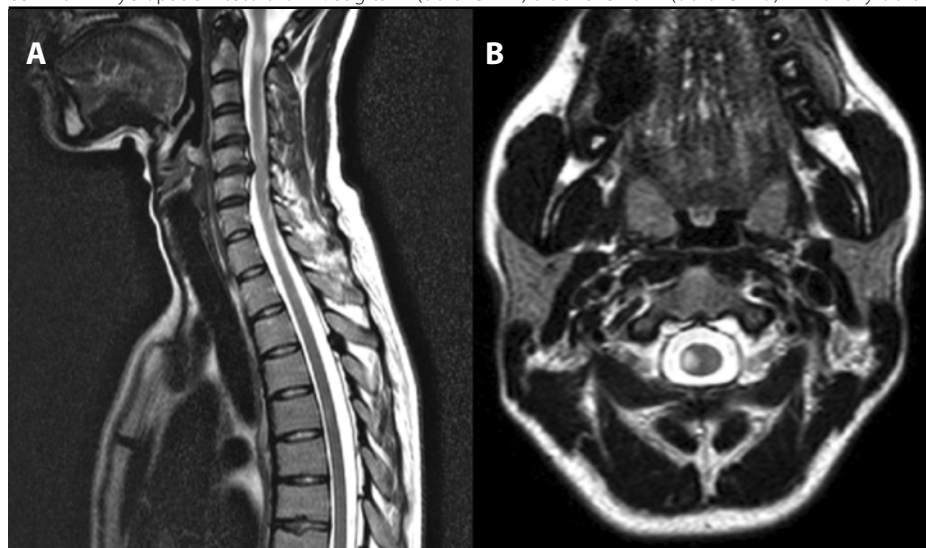
**Diagnózu transverzální myelitidy vylučuje**

- Anamnéza ozáření míchy v průběhu posledních 10 let
- Jasná distribuce léze v oblasti povodí přední spinální arterie
- Abnormální průtok na povrchu míchy odpovídající arteriovenózní malformaci

**Diagnózu idiopatické transverzální myelitidy vylučuje**

- Serologický nebo klinický průkaz systémového onemocnění (sarkoidóza, Behçetova nemoc, Sjögrenův syndrom, SLE)
- CNS manifestace syfilis, Lymeské boreliózy, HIV, HTLV-1, mykoplazmové infekce, či jiné virové infekce
- Nález na MR mozku podporující diagnózu RS
- Anamnestický údaj o proběhlé optické neuritidě

**Obrázek 1.** Pacientka s roztroušenou sklerózou, 36 let, vyšetření provedeno v 10. roce trvání choroby pro protrahovanou senzitivní ataku (hypestezie, bolesti v oblasti pravé horní končetiny, klinicky i suspektní kořenová iritace C6). Dle MR patologické ložisko intramedulárně v úrovni C2, nejspíše plaka při základním onemocnění. Spondylotické změny C3 až C7, max. C5/6 s dorzálním osteofytem, známky cervikální myelopatie v této úrovni. Sagitální (obrázek 1A) a transverzální (obrázek 1B) T2 vážený obraz



pomocí metody nepřímé imunofluorescence nebo průtokové cytometrie. Specificita je prakticky 100 %, senzitivita vyšší než 80 %. Na MR míchy jsou typické léze delší než 3 segmenty (LETM) s centrálním postižením šedé hmoty, často hypointenzní na T1 a s enhancementem (obrázek 2). Po léčbě kortikoidy nebo s odstupem času může dojít postupně k vymizení nebo fragmentaci původních míšních T2 lézí. Postupně dochází u většiny pacientů k významné míšní atrofii. Na MR mozku proti tomu bývá v úvodu nález buď negativní, nebo jsou ložiska v atypické lokalizaci (periependymální oblast Sylviova akveduktu, kolem III a IV komory, někdy zasahující i do oblasti hypotalamu, v oblasti prodloužené míchy často navazující na ložisko míšní, typicky s postižením area postrema, někdy i rozsáhlé edematózní léze supratentoriálně). Nález v likvoru závisí na době odběru – v atace může

být zvýšená koncentrace bílkoviny s významnou pleiocytózou typicky s přítomností neutrofilních a eozinofilních granulocytů, oproti tomu v remisi se nález upravuje, koncentrace bílkoviny bývá normální a cytologicky vidíme normální nález či lymfocytární oligocytózu. Na rozdíl od RS bývá pozitivita oligoklonálních proužků pouze asi ve 20–30 % a může časem vymizet.

V rámci stanovení diagnózy vycházíme z klinického obrazu a výsledků pomocných vyšetřovacích metod. V praxi používáme revidovaná Wingerchukova kritéria z roku 2006 (Wingerchuk et al., 2006). Mezi hlavní kritéria patří ON a myelitida, tři vedlejší kritéria se vztahují k nálezům na magnetické rezonanci míchy, mozku a stanovení AQP4-IgG v séru.

Pacienty s anamnézou izolované nebo rekurentní ON bez myelitidy a naopak pouze

s myelitidou a pozitivitou AQP4-IgG řadíme do skupiny poruch širšího spektra NMO (neuromyelitis spectrum disorders).

Až u 40 % pacientů s NMO je nemoc sdružená s výskytem dalších autoimunitních onemocnění, nejčastěji se jedná o SLE, antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom, ale i tyreoiditidu, revmatoidní artritidu či myastenii gravis.

U některých pacientů s klinickým obrazem typickým pro NMO však mohou být v séru protilátky proti AQP4 negativní. U části této skupiny pacientů byly prokázány jiné protilátky, např. proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG) nebo glycinovému receptoru (GlyR).

### Systémová autoimunitní onemocnění

Myelitidy v rámci systémových onemocnění bývají nejčastěji referovány u SLE a antifosfolipidového syndromu, byly ale také popsány u Behçetovy nemoci, Sjögrenova syndromu, revmatoidní artritidy či ankylozující spondylitidy. Patogeneze těchto myelitid byla klasicky spojována s probíhající vaskulitidou, trombózou a následnou ischemickou nekrózou v oblasti CNS. Objev protilátek proti akvaporinu-4 a nový náhled na neuromyelitis optica s definicí onemocnění jejího širšího spektra ovšem ukazují, že u řady pacientů se jedná právě o tento typ postižení s pravděpodobnou koincidencí NMO + dalšího autoimunitního onemocnění.

### Systémový lupus erythematoses

Postižení CNS je u SLE relativně časté, popisuje se až u 50 % pacientů. Typicky se jedná o postižení mozku – aseptickou meningitidu nebo vaskulární postižení (vaskulitidu, ischemickou cévní mozkovou příhodu). Oproti tomu myelitida je relativně vzácná, je popisována kolem 2–3 % případů, často ale jako první příznak onemocnění. Přehledový článek z roku 2014 (Li et al., 2014) popisuje dominantní postižení u žen (80 %), častěji v aktivní fázi nemoci, až u 1/3 případů se ale myelitida vyskytla v remisi nemoci.

V současnosti se ukazuje, že u řady případů, které byly dříve popisovány jako myelitida u SLE, se ve skutečnosti jedná o NMO asociovanou se SLE. V tomto případě má myelitida většinou formu LETM, často s následným rozvojem optické neuritidy, v séru pak nacházíme pozitivitu AQP4-IgG protilátek. U všech pacientů se SLE, kteří vyvinou ON nebo myelitidu, je proto vyšetření těchto protilátek indikováno.

### Behçetova choroba

Behçetova choroba (Al-Araji et Kidd, 2009) je systémová vaskulitida postihující malé cévy.

**Obrázek 2.** Pacient s neuromyelitis optica, první obtíže ve 30 letech (optická neuritida), ve 37 letech senzitivně motorická ataka (lehká spastická paraparéza) – na MR protáhlé ložisko Th 1–3 (obrázek 2A). Kompletní regrese ložiska při kontrolním vyšetření po dvou letech – po zaléčení kortikoidy a nasazení kombinované imunosupresivní terapie (obrázek 2B)



Etiologie nemoci není známá. Vyskytuje se převážně v asijské populaci, největší prevalence byla popsána v Turecku. Onemocnění začíná většinou mezi 30. až 50. rokem, častěji u mužů (poměr mužů:žen 2:1). Typickými příznaky nemoci je triáda: uveitidy, opakované aftózní vředy ústní dutiny a genitální vředy. Postižení CNS je popisováno asi u 10 % nemocných a zahrnuje zejména meningoencefalitidy (u 75 %) a myelitidy (u 10 %). Myelitida může být i první manifestací choroby, v tom případě může pomoci při diagnóze právě anamnestický údaj o výskytu opakovaných uveitid či ulcerací. Na MR jsou typické T2 hyperintenzní léze přesahující 2 segmenty, méně často je i nález v mozku. V likvoru je typicky pleiocytóza, zvýšená sedimentace svědčí pro systémový zánět.

### Sjögrenův syndrom

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

vány jsou ale i kratší multifokální léze. Sjögrenův syndrom je často sdružen s dalšími autoimunitními onemocněními, jako je revmatoidní artritida, SLE nebo NMO. Při podezření je indikováno doplnění AQP4-IgG protilátek.

### Neurosarkoidóza

Neurosarkoidóza je granulomatózní multisystémové onemocnění neznámé etiologie. Projevuje se zejména bilaterální hilovou adenopatií a plicními infiltráty, očními a kožními lézemi. Postižení CNS se odhaduje asi u 5–10 % pacientů, dominantně s postižením mozku, kde probíhá nejčastěji pod obrazem meningitidy, kraniálních neuropatií, encefalopatie či tumorálních lézí. Při míšním postižení se většinou jedná o subakutní průběh, jsou typické dlouhé míšní T2 léze přes 3 segmenty s nepravidelným enhancementem, byly popsány ale i kratší multifokální léze bez enhancementu. Definitivní diagnóza sarkoidózy je většinou stanovena až na základě biopsie, která prokáže nekaseifikující granulomy. Biopsie je prováděna z dostupných hrudních uzlin, při izolovaném postižení míchy je někdy nutné provést i míšní biopsii (Sohn et al., 2014). Vyšetření koncentrace angiotenzin konvertujícího enzymu má bohužel nízkou senzitivitu i specifitu.

### Parainfekční transverzální myelitidy

Jedná se buď o přímé infekční postižení, nebo o postinfekční, případně postvakcinační kompli-

kaci. Pro diagnózu parainfekční myelitidy svědčí anamnéza infekčního onemocnění v posledních 4 týdnech v kombinaci s laboratorním průkazem infekčního agens (kultivačním, serologickým nebo PCR). V případě postinfekční, případně postvakcinační myelitidy předpokládáme 3 hlavní mechanismy – molekulární mimikry (imunitní odpověď je zaměřená proti strukturám CNS, které jsou podobné antigenním strukturám na povrchu mikrobů), mikrobiální superantigeny, jež se váží na povrch T buněk a způsobují jejich polyklonální aktivaci a dominantně humorální postižení s polyklonální aktivací B buněk a ukládáním imunokomplexů. Nálezy na MR jsou nespecifické, většinou dlouhé T2 hyperintenzní léze se syčením po podání kontrastní látky na T1 váženém obraze.

V diferenciální diagnostice je nutné dále zvažovat možnosti paraneoplastické myelopatie, ischemické léze a cévní malformace.

Pokud ani přes rozsáhlé, opakované vyšetření neprokážeme jiné onemocnění, pak mluvíme o idiopatické myelitidě.

*Práce byla podpořena programem PRVOUK-P26/LF1/4 a grantem NT13237-4/2012.*

*Děkujeme za zapůjčení obrazové dokumentace z magnetické rezonance prof. MUDr.*

*Manuele Vaněčkové, Ph.D. (Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze).*

### Literatura

1. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8(2): 192–204.
2. Havrdová E a kol. (2013). Roztroušená skleróza. První vydání, Mladá fronta a.s., 2013.
3. Hermsen M, Klein R, Schmidt F, Weller M, Kuker W. Myelopathy in primary Sjogren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand* 2002; 105(6): 450–453.
4. Li XY, Xiao P, Xiao HB, Zhang LJ, Pai P, Chu P, Chan TM. Myelitis in systemic lupus erythematosus frequently manifests as longitudinal and sometimes occurs at low disease activity. *Lupus* 2014; 23(11): 1178–1186.
5. Nytrová P, Horáková D. Neuromyelitis Optica. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78(2): 130–138.
6. Sohn M, Culver DA, Judson MA, Scott TF, Tavee J, Nozaki K. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci* 2014; 347(3): 195–198.
7. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59(4): 499–505.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485–1489.

*Článek doručení redakci: 29. 7. 2015*

*Článek přijat k publikaci: 5. 9. 2015*

**doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.**

Neurologická klinika  
a Centrum klinických neurověd  
Univerzita Karlova v Praze,  
1. LF a VFN v Praze  
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2  
dana.horakova@vfn.cz

