

MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.

Neurologická klinika 1.LF UK a VFN



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ A SPINÁLNÍ NEUROLOGIE – KLINICKÝ POHLED

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

- autoimunitní zánětlivé onemocnění CNS
- zánět typicky postihuje zrakový nerv a míchu, méně často mozkový kmen, diencefalon atd.
- ~ 80 % případů pozitivita protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4-IgG)
- není podtypem roztroušené sklerózy a má nejčastěji relaps remitentní průběh

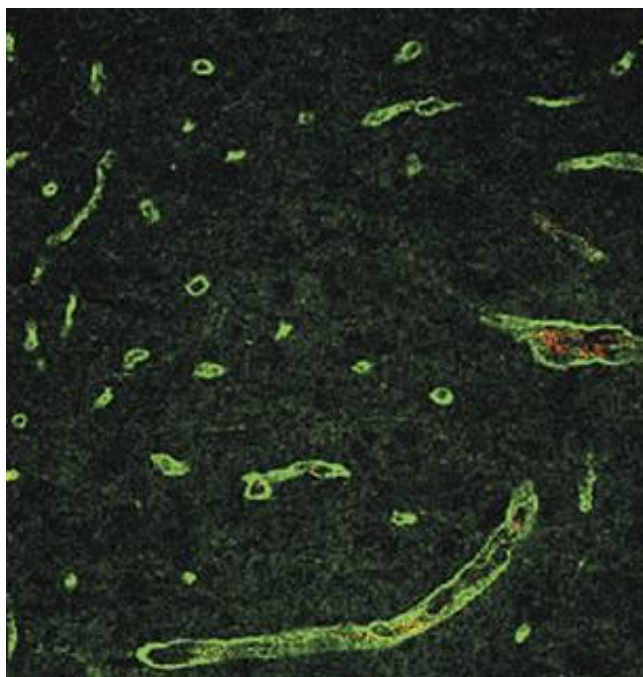
- 1894 Eugène Devic

„původní koncept“

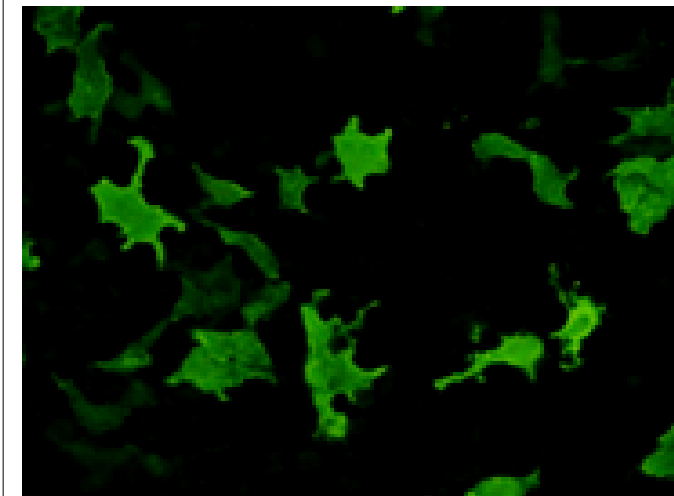
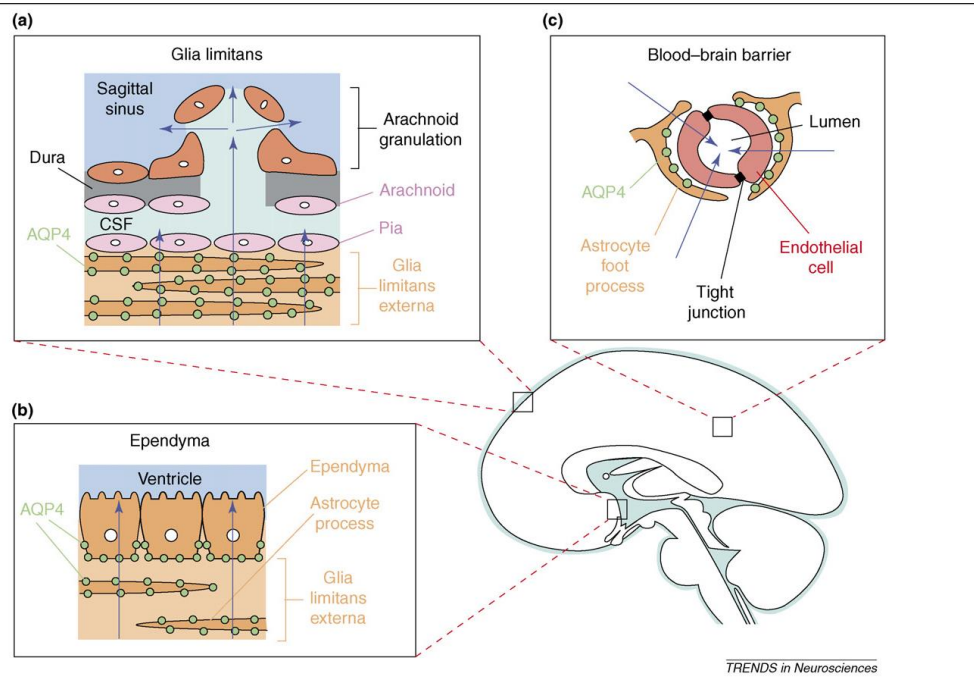
NMO – monofázické onemocnění těžká myelitida s bilaterální optickou neuritidou



Akvaporin 4 a autoprotiátky (AQP4-IgG)

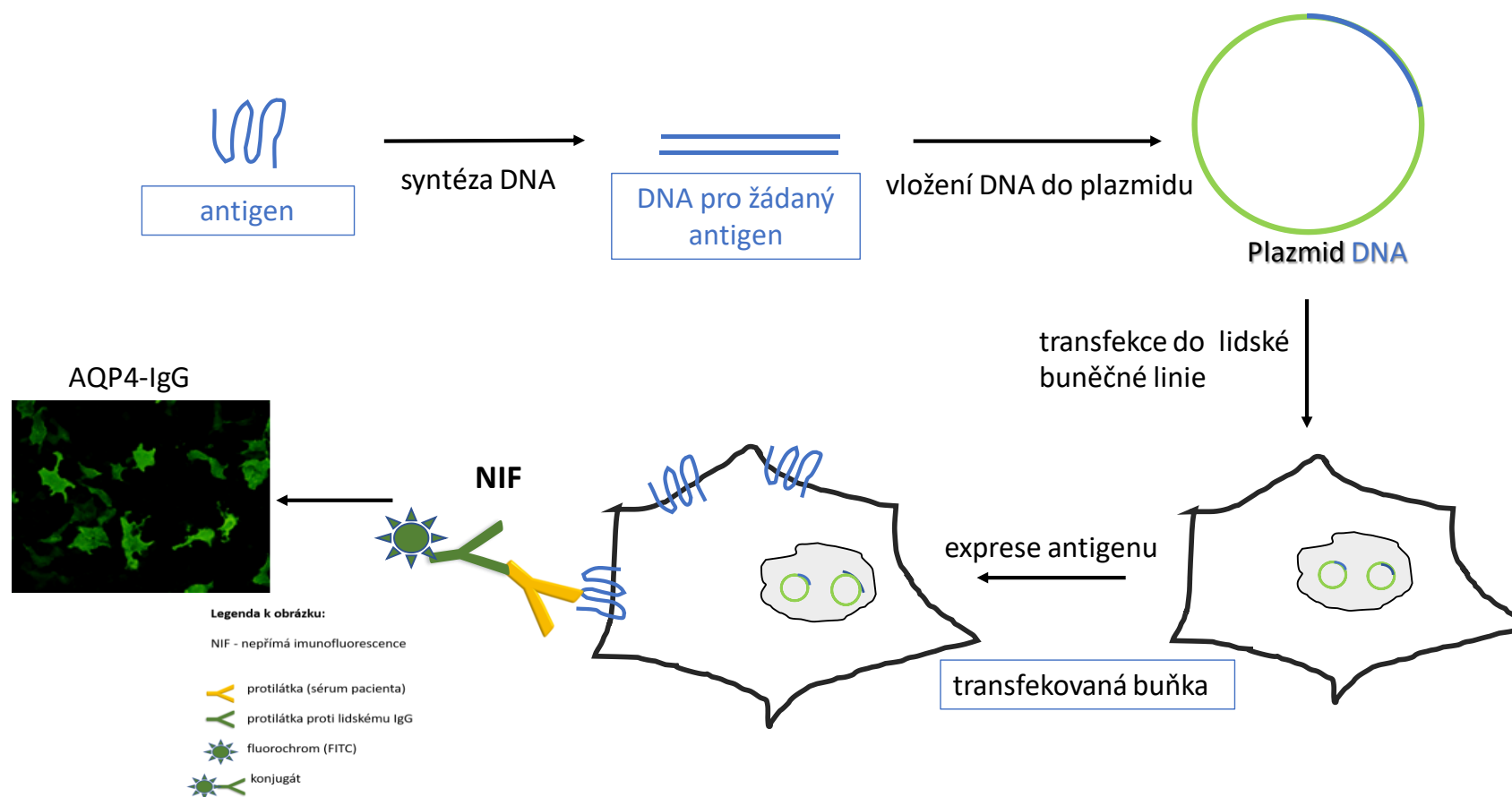


V. Lennon et al. 2004



Cell-based assay

Cell-based assay



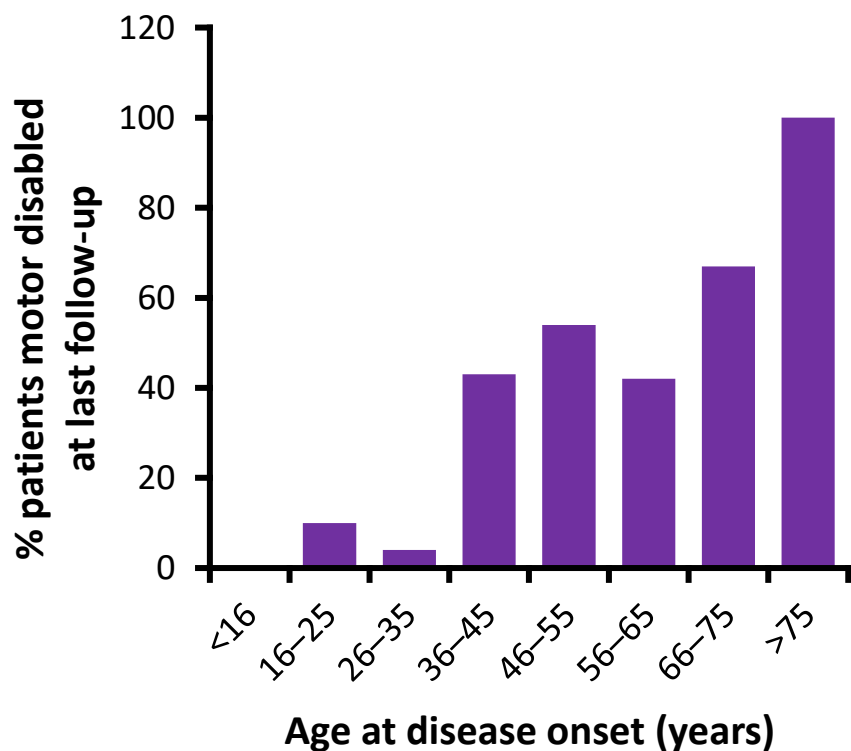
Nytrová a Král, Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra; v tisku Grada 2024

NMOSD – demografická data

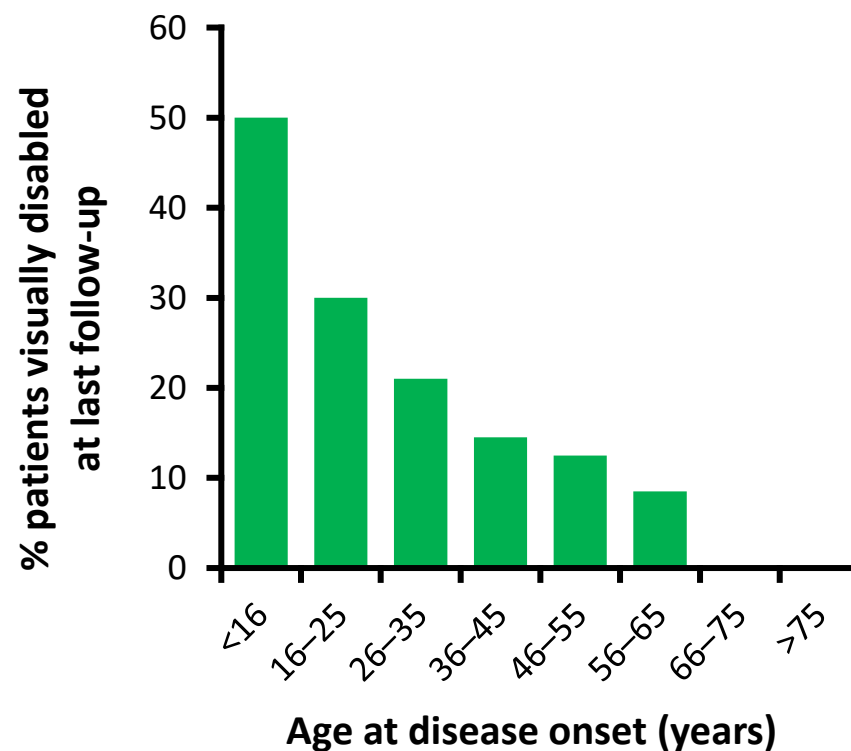
- převaha ženy (8-9:1), prevalence 1-4 na 100 tis/obyvatel
- první příznaky v jakékoliv dekádě života
- ataky
 - optická neuritida (těžké, oboustranné, rezidua)
 - míšní léze (lehké senzitivní až transverzální myelitis)
 - kmenové (sy area postrema, vestibulární sy...)
- průběh většinou RR bez progrese v mezidobí (invalidita je následkem atak)
(10% monofázický – zejména u AQP4-IgG séronegativních)

Pravděpodobnost trvalé disability v závislosti na věku počátku nemoci

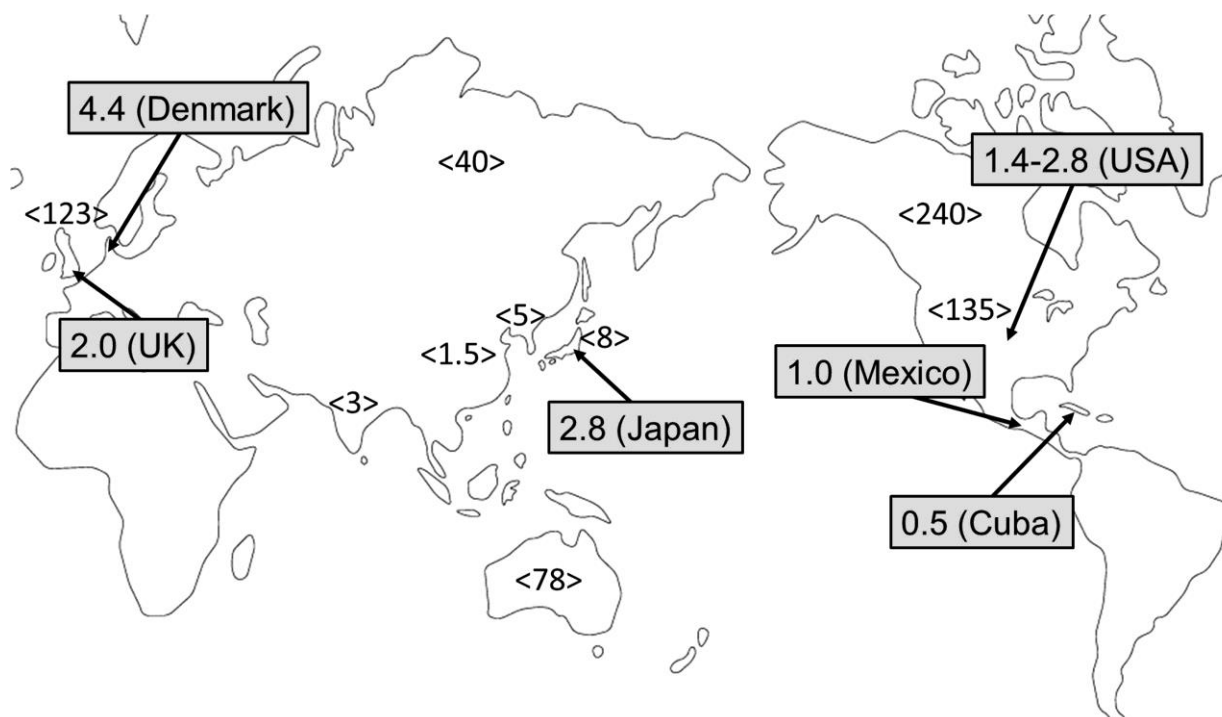
Probability of developing permanent motor disability depending on age at disease onset



Probability of developing permanent visual disability depending on age at disease onset



NMOSD: epidemiologie



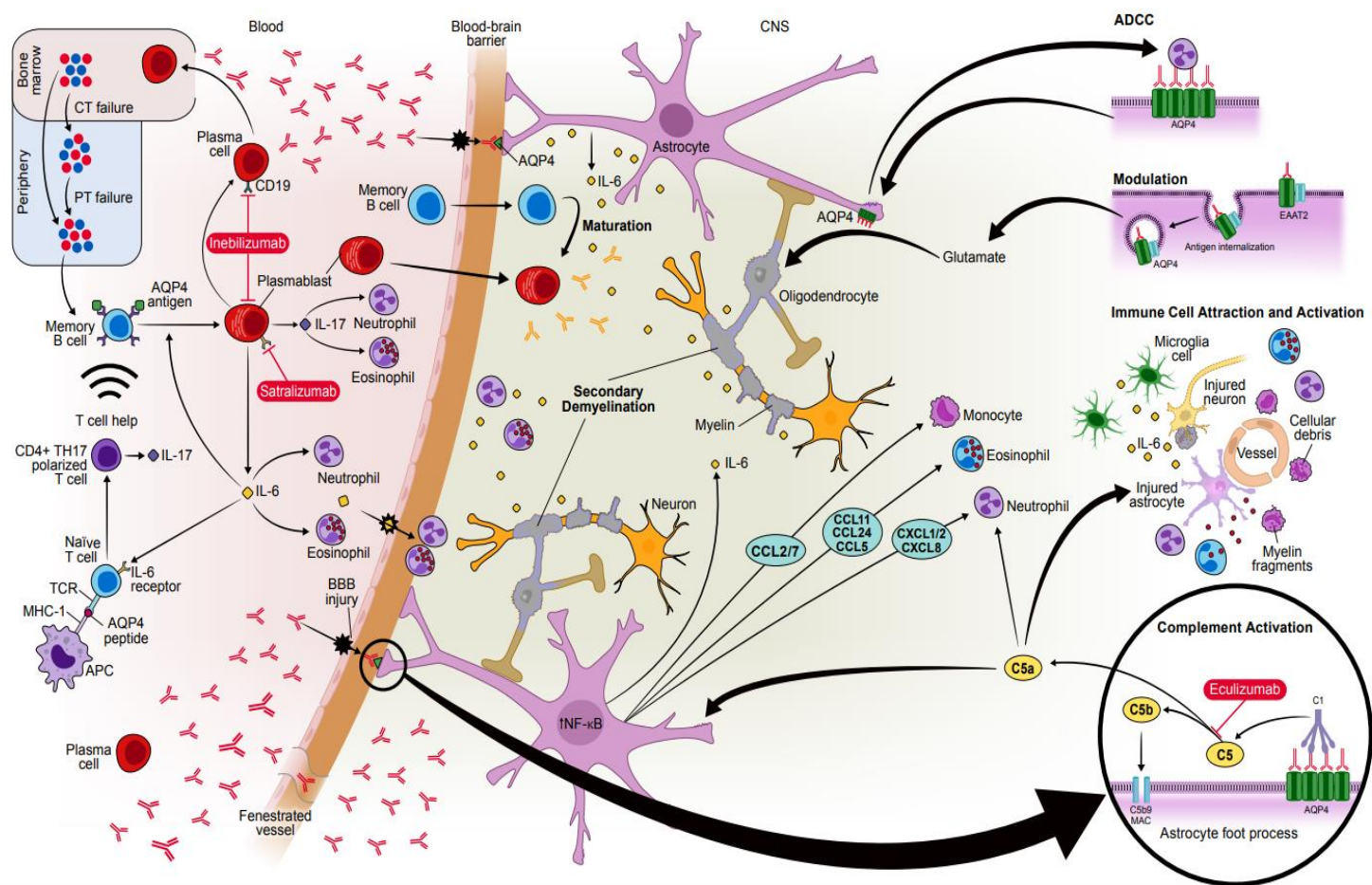
Proporcionální zastoupení
NMO/NMOSD v rámci
demyelinizačních
onemocnění CNS:
1-2 % u Indoevropanů
23 % u Brazilců
15-40 % u Asijců
> 90 % u Afroameričanů

Předpokládaná prevalence NMO: 0,5-4,4 /100 000 obyvatel

NMOSD

- častá koincidence s jinými autoimunitními chorobami:
 1. autoimunitní tyreoiditidy
 2. **myasthenia gravis**
 3. **systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom**
 4. **antifosfolipidový syndrom**
 5. ulcerózní kolitida
 6. **autoimunitní hepatopatie**
 7. další

Patogeneze AQP4-IgG^{poz} NMOSD



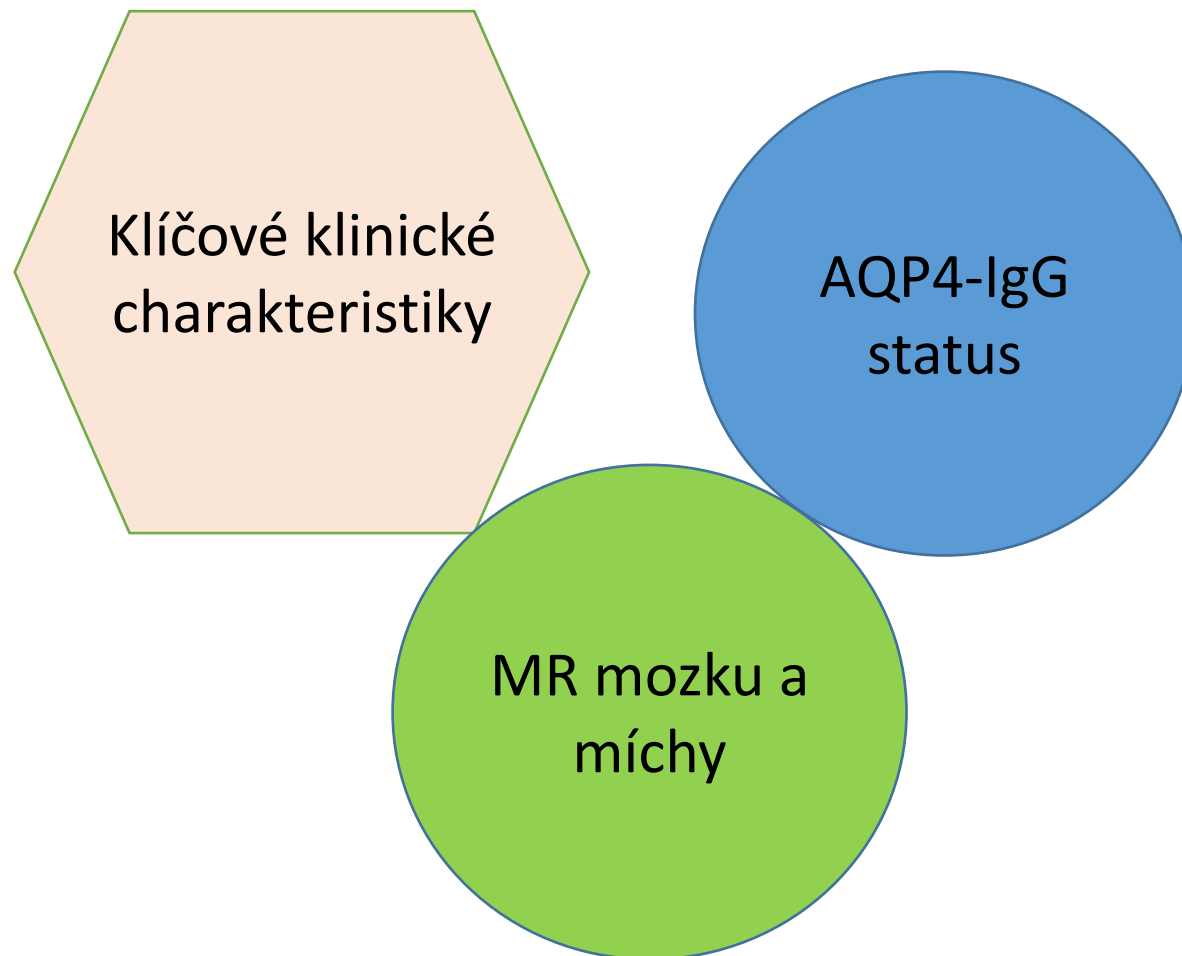
Klíčové pro terapii nemoci

3 základní oblasti možné cílené terapie:

- Signální dráha interleukinu-6
- Plasmablasty a plazmatické buňky
- Komplementová kaskáda

Wingerchuk D, Lucchinetti C., N Engl J Med 2022

NMO spektrum onemocnění (NMOSD) 2015 (International panel for NMOSD diagnosis)



NMO spektrum onemocnění (NMOSD) – 2015

Klíčové klinické charakteristiky (International panel for NMOSD diagnosis)

Časté příznaky

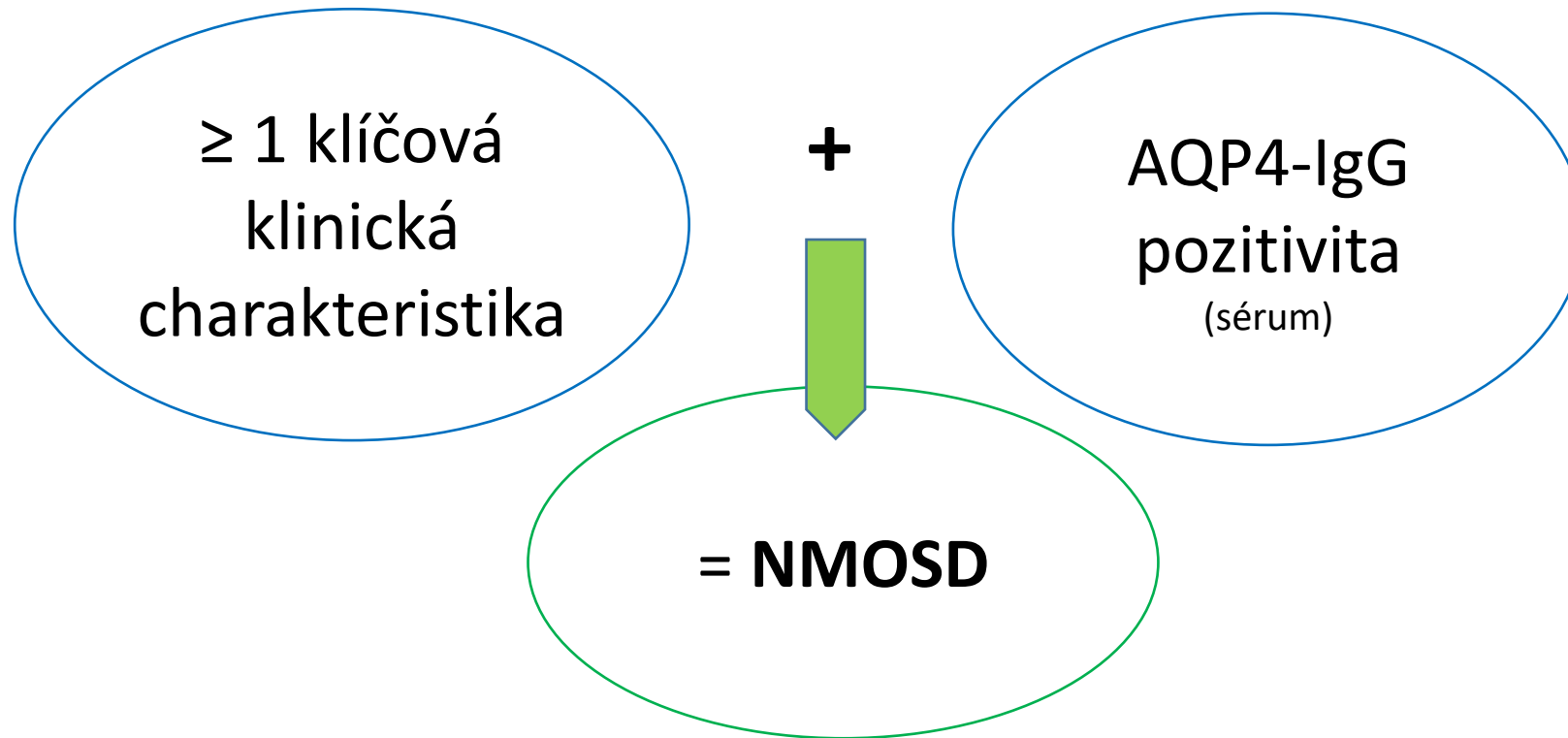
- Akutní myelitida
- Optická neuritida
- Syndrom area postrema (intenzivní nauzea a zvracení nebo singultus)

Méně časté symptomy

- Akutní kmenový syndrom
- Narkolepsie a diencefalické syndromy
- Cerebrální syndromy

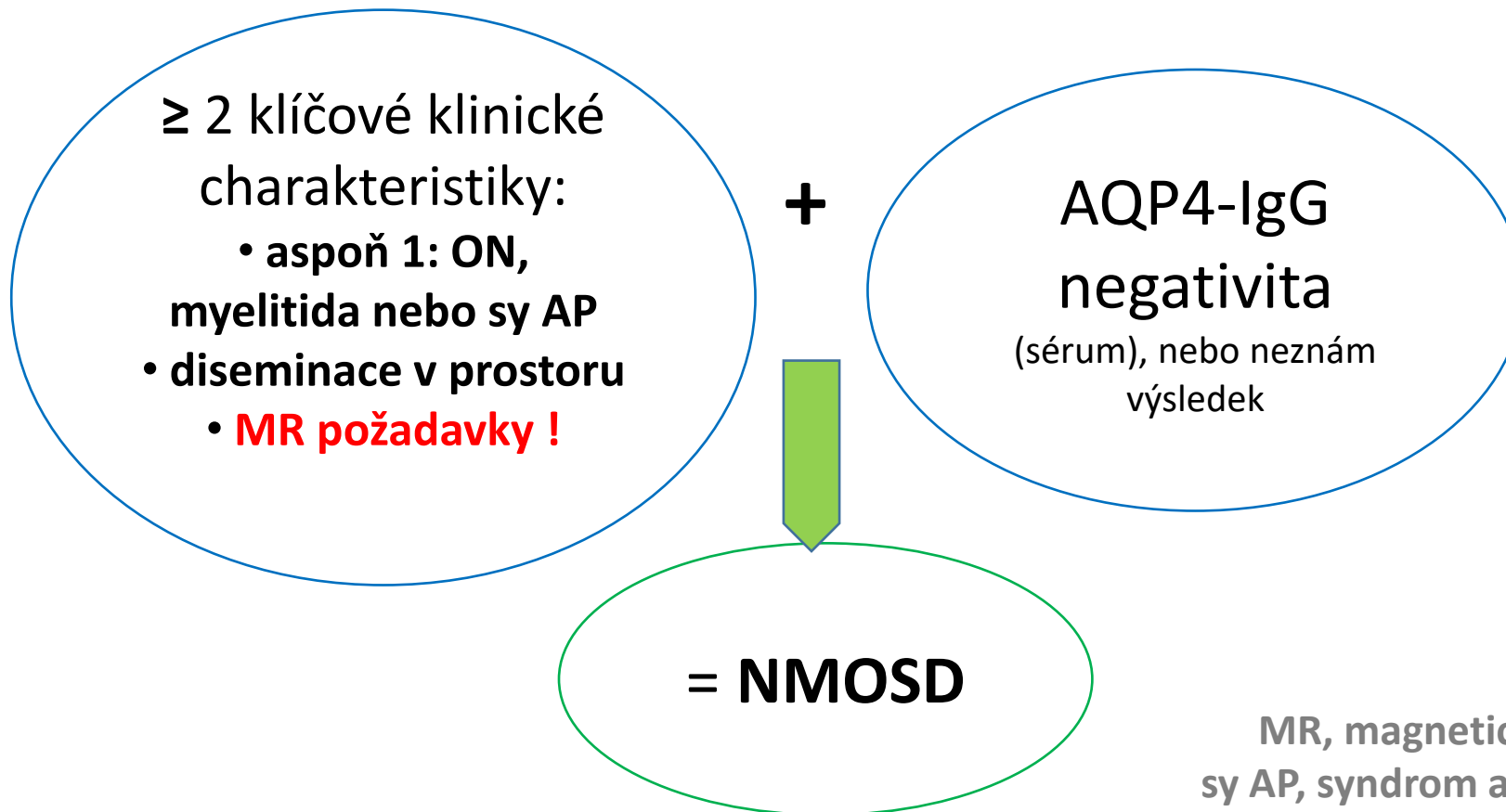
NMO spektrum onemocnění (NMOSD) 2015 (International panel for NMOSD diagnosis) u AQP4-IgG^{poz}

Vyloučení jiné alternativní diagnózy



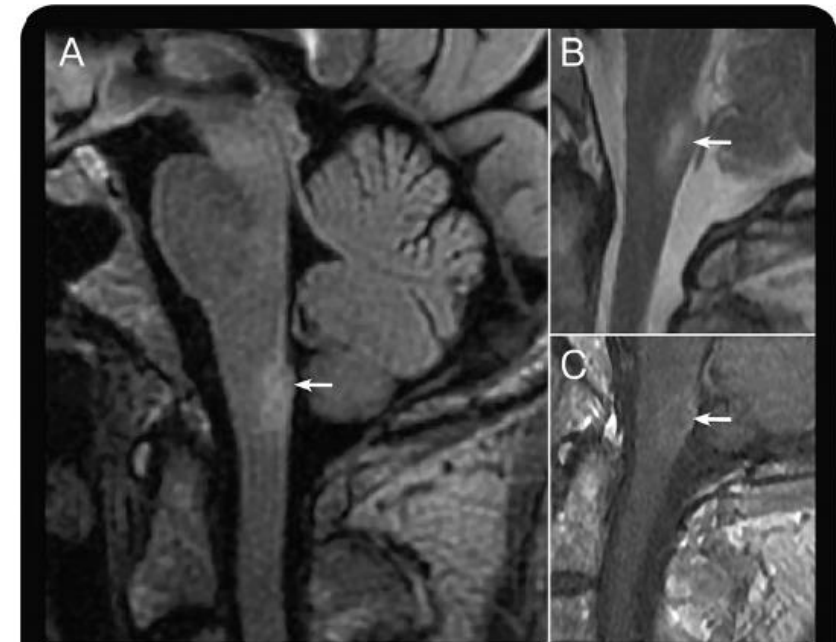
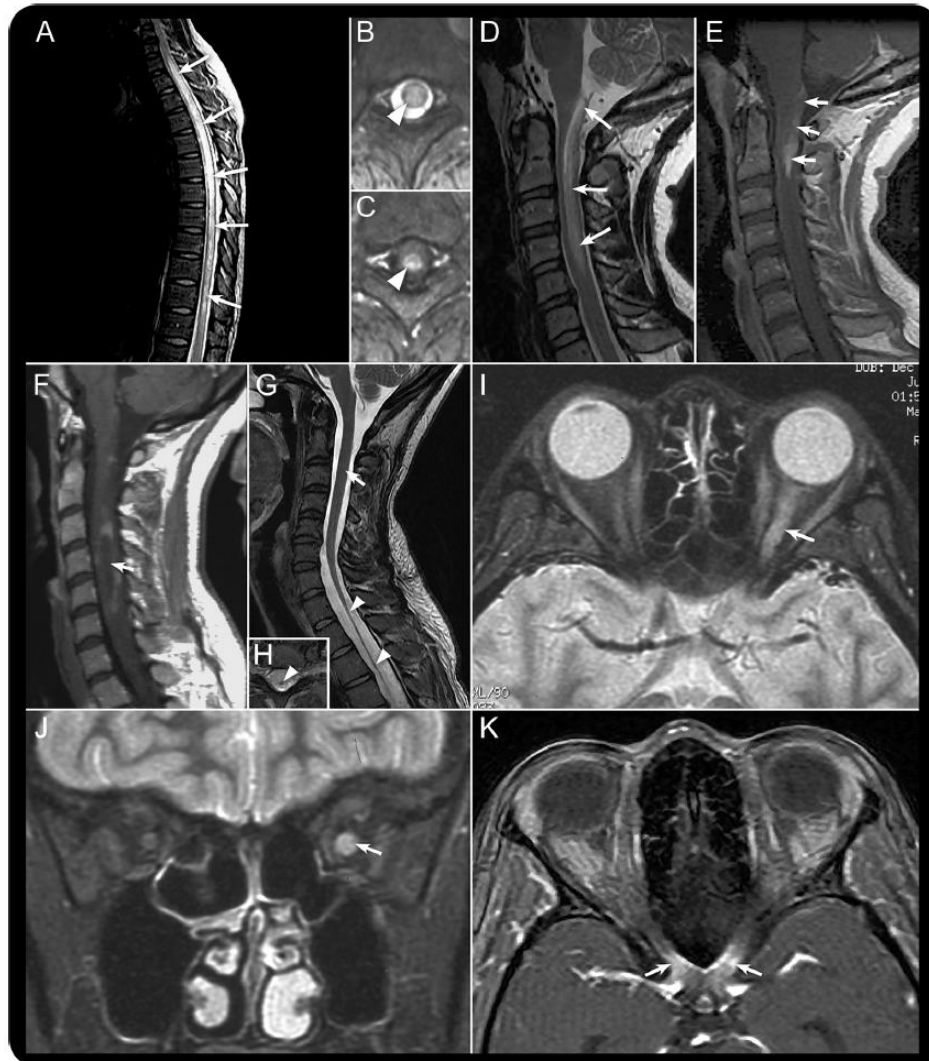
NMO spektrum onemocnění 2015 (International panel for NMO diagnosis) u AQP4-IgG^{neg} status

Vyloučení alternativní diagnózy



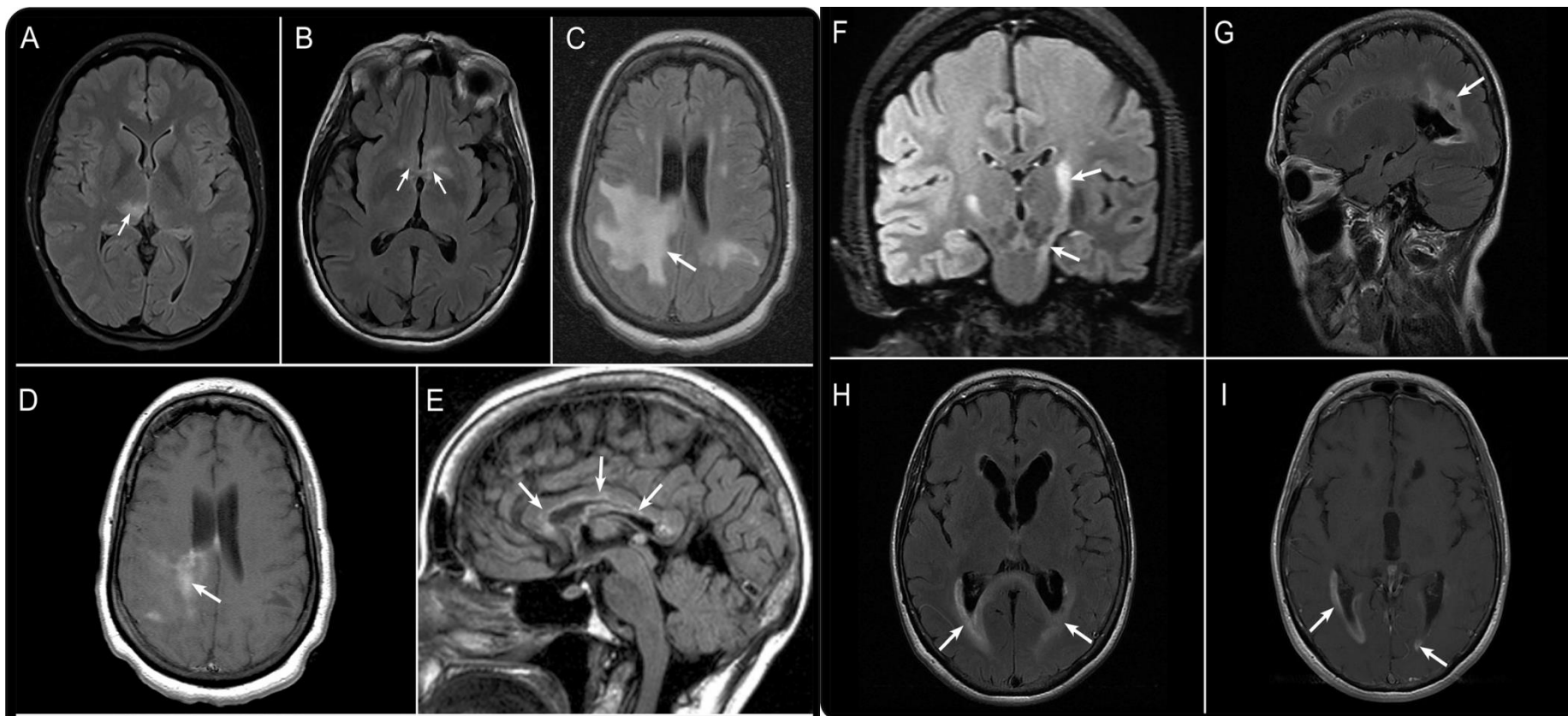
MR, magnetická rezonance
sy AP, syndrom area postrema
ON, optická neuritida

NMO spektrum onemocnění v případě AQP4-IgG^{neg} – MR požadavky (2015)

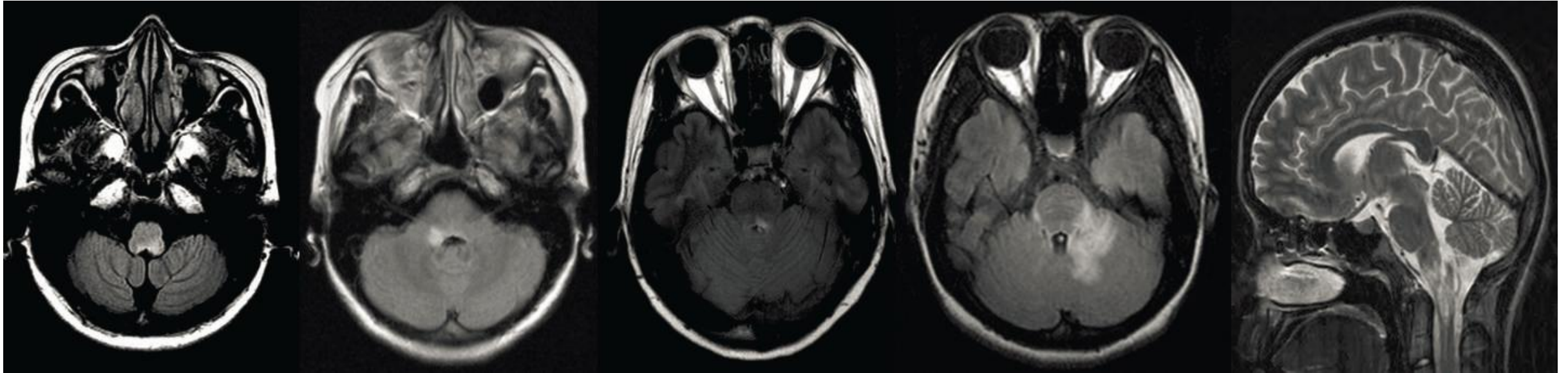


Wingerchuk et al., International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015

NMO spektrum onemocnění v případě AQP4-IgG^{neg} – MR požadavky (2015)



Diagnostika – MR mozku



- asi u $\frac{1}{4}$ pacientů jsou kmenové příznaky první manifestací NMOSD
- ložiska jsou typicky v kontaktu se IV. komorou

NMOSD a SLE

48letá pacientka

OA: SLE s dominantně kožně kloubním postižením (Plaquenil + Prednison) a sek. Sjögrenův sy

NO: 2010 - přijata pro týden postupně progredující parestezie hemi sin. s počátkem na LHK

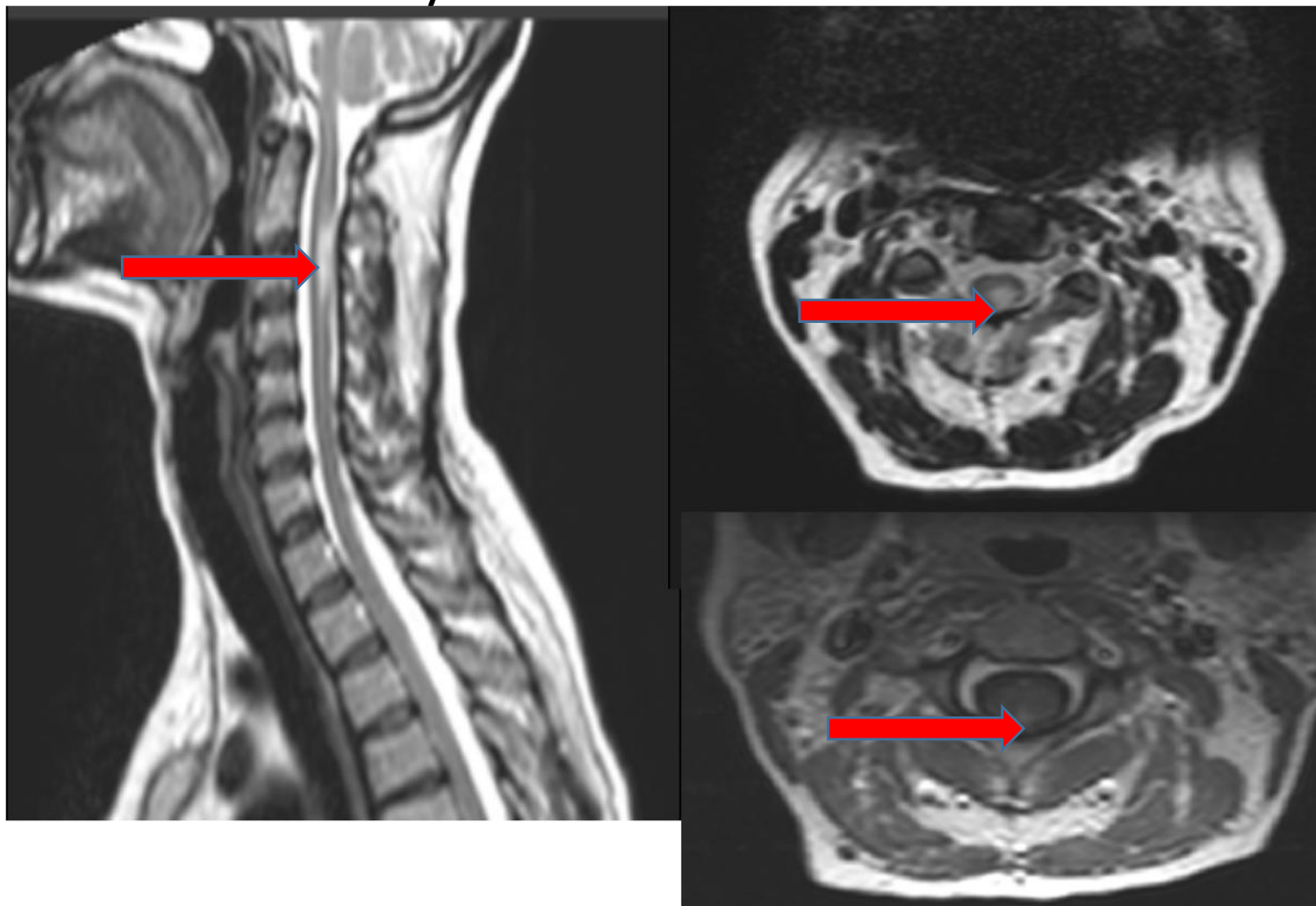
Vyšetření: MR mozku nespecifické změny, MR míchy, likvor (normální HEB, 5 shodných pásů v séru a likvoru, elementy v normě)

pozitivita AQP4-IgG v séru v titru (1:640)

terapie: Solu-Medrol 4g + cyklofosfamid

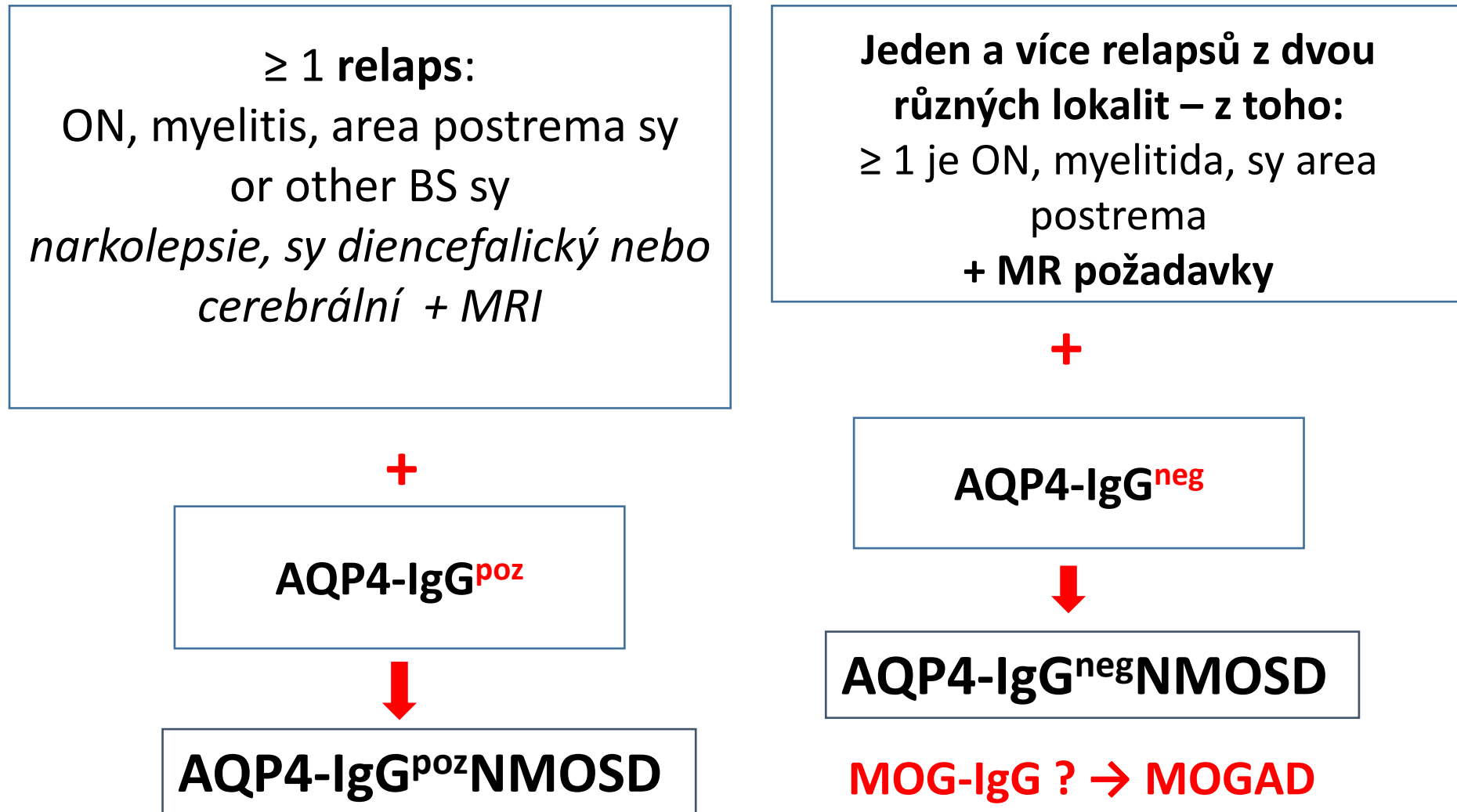
„krátké léze“ na MR míchy diagnózu NMOSD nevylučují!

MR krční míchy

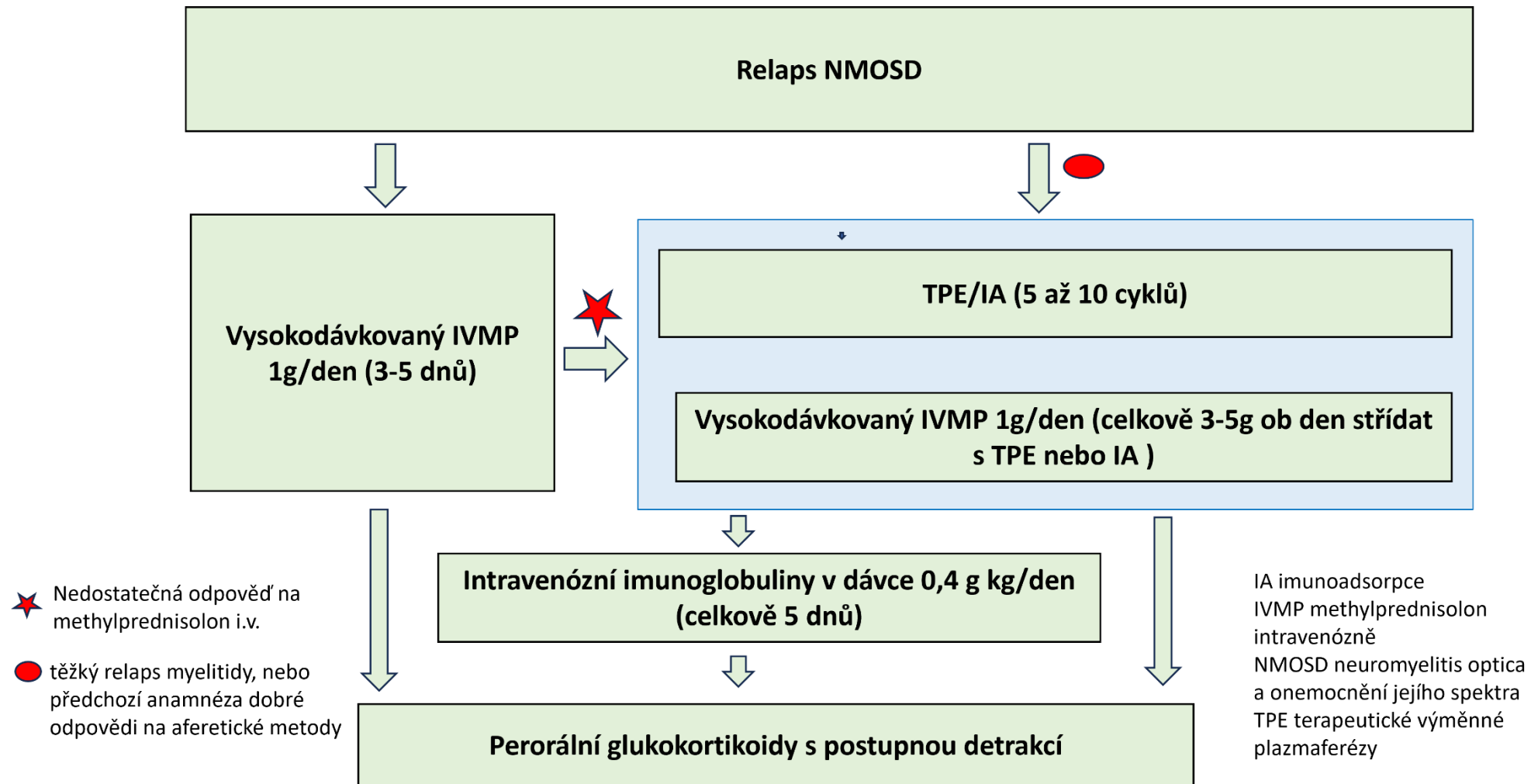


„short transverse myelitis“ je iniciální příznak NMOSD až u 14 % pacientů

NMOSD Wingerchuk 2015

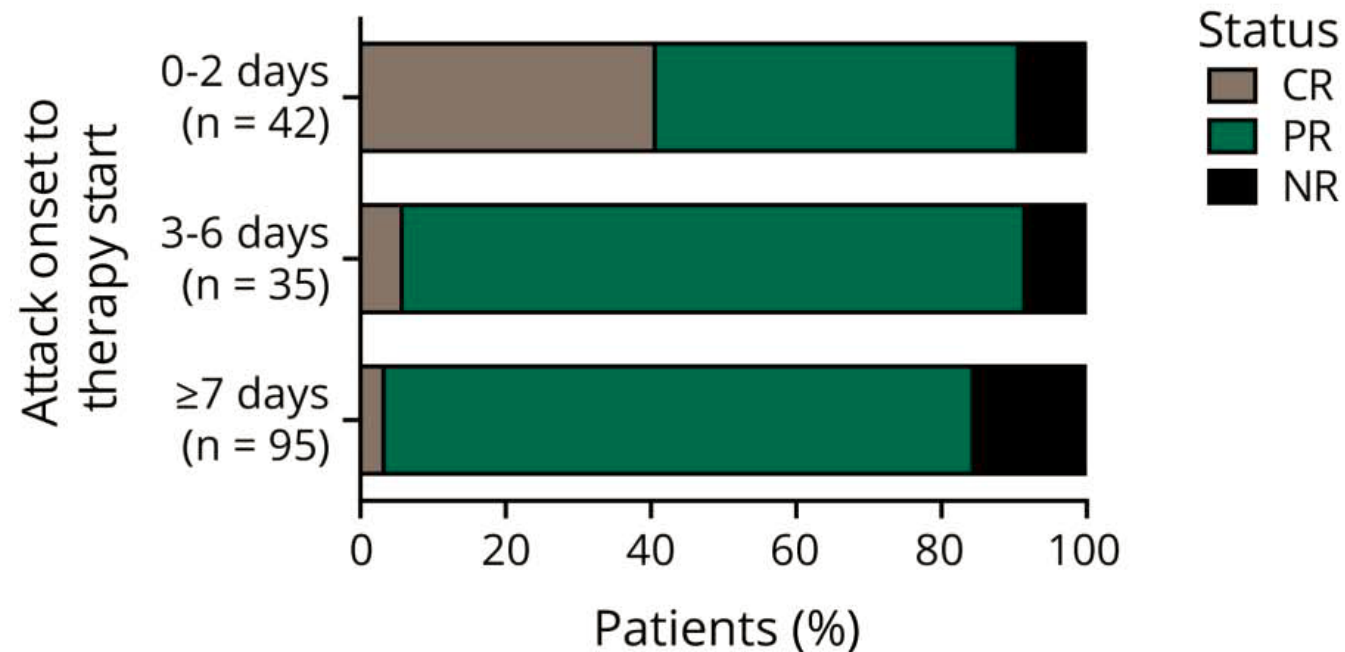


Léčba relapsů



Terapie relapsů u NMOSD pomocí plazmaferézy/imunoadsorpcce

E. Remission status according to delay of PE or IA



Šance dosáhnout kompletní remise klesá s věkem.

Jediný relaps NMOSD může způsobit trvalou invaliditu

zlepšení diagnostiky po roce 2008,

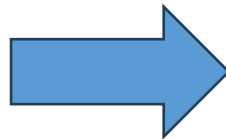
off-label terapie:

rituximab, tocilizumab

azathioprin,

mykofenolát mofetil,

IVIG



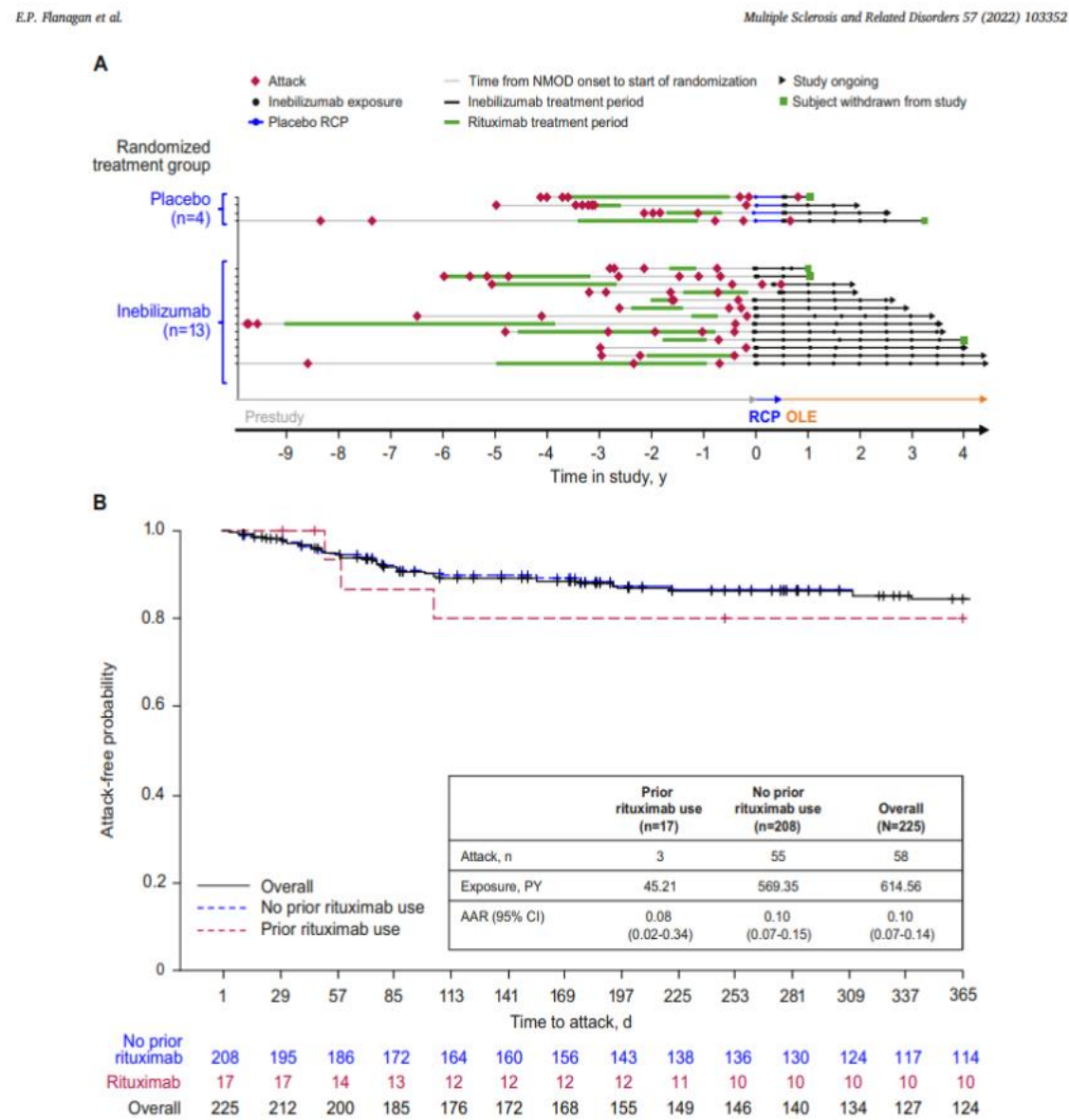
personalizovaná medicína
(na základě AQP4-IgG):

- inebilizumab
- ekulizumab/ravulizumab
- satralizumab

Inebilizumab

- humanizovaná monoklonální protilátka proti CD19^{poz} B lymfocytům
- v porovnání s rituximabem inebilizumab cílí i na CD19 pozitivní plazmablasty či plasmatické buňky
- i.v. podání

Cree BAC et al, Lancet. 2019;

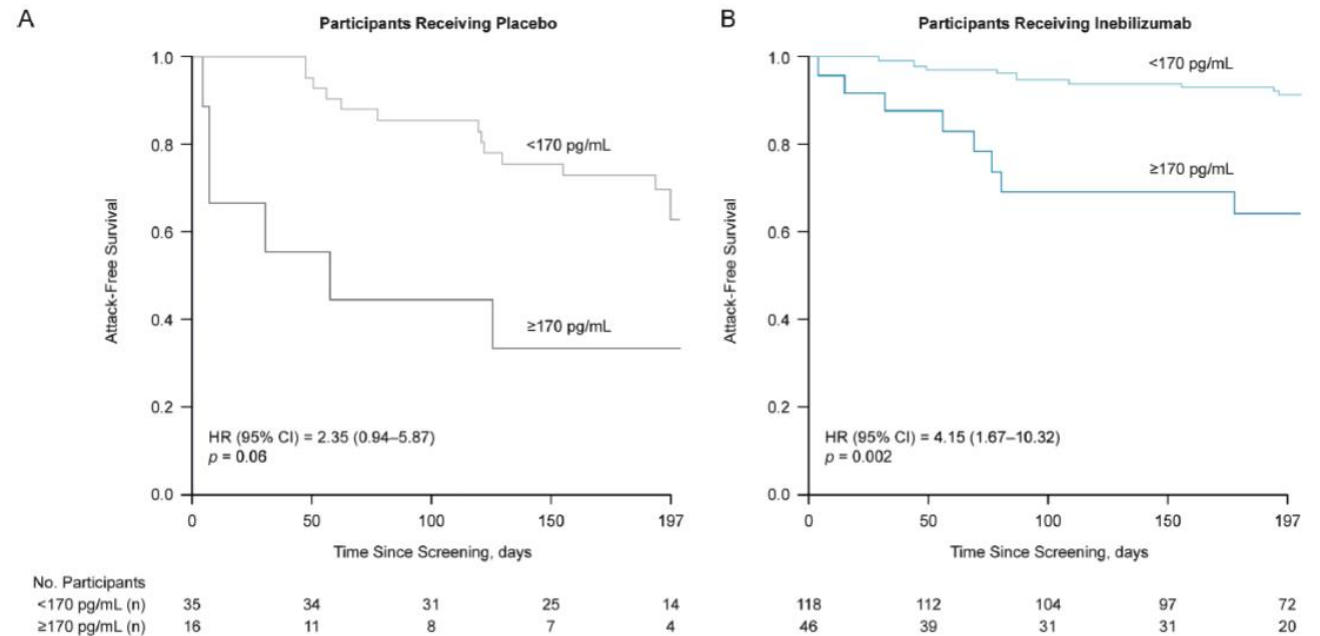


Inebilizumab

Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker

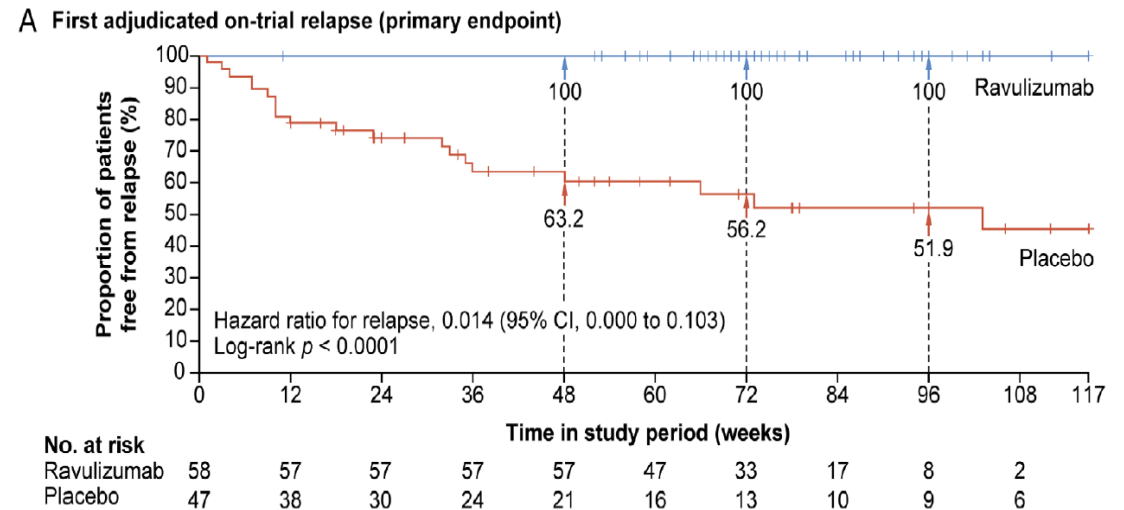
Orhan Aktas, MD ¹ Michael A. Smith, PhD ² William A. Rees, PhD ²
Jeffrey L. Bennett, MD, PhD ³ Dewei She, PhD,² Eliezer Katz, MD,²
Bruce A. C. Cree, MD, PhD, MAS, ⁴ on behalf of
the N-MOMentum scientific group and the N-MOMentum study investigators

Aktas et al: sGFAP as a Biomarker in NMOSD



Ravulizumab

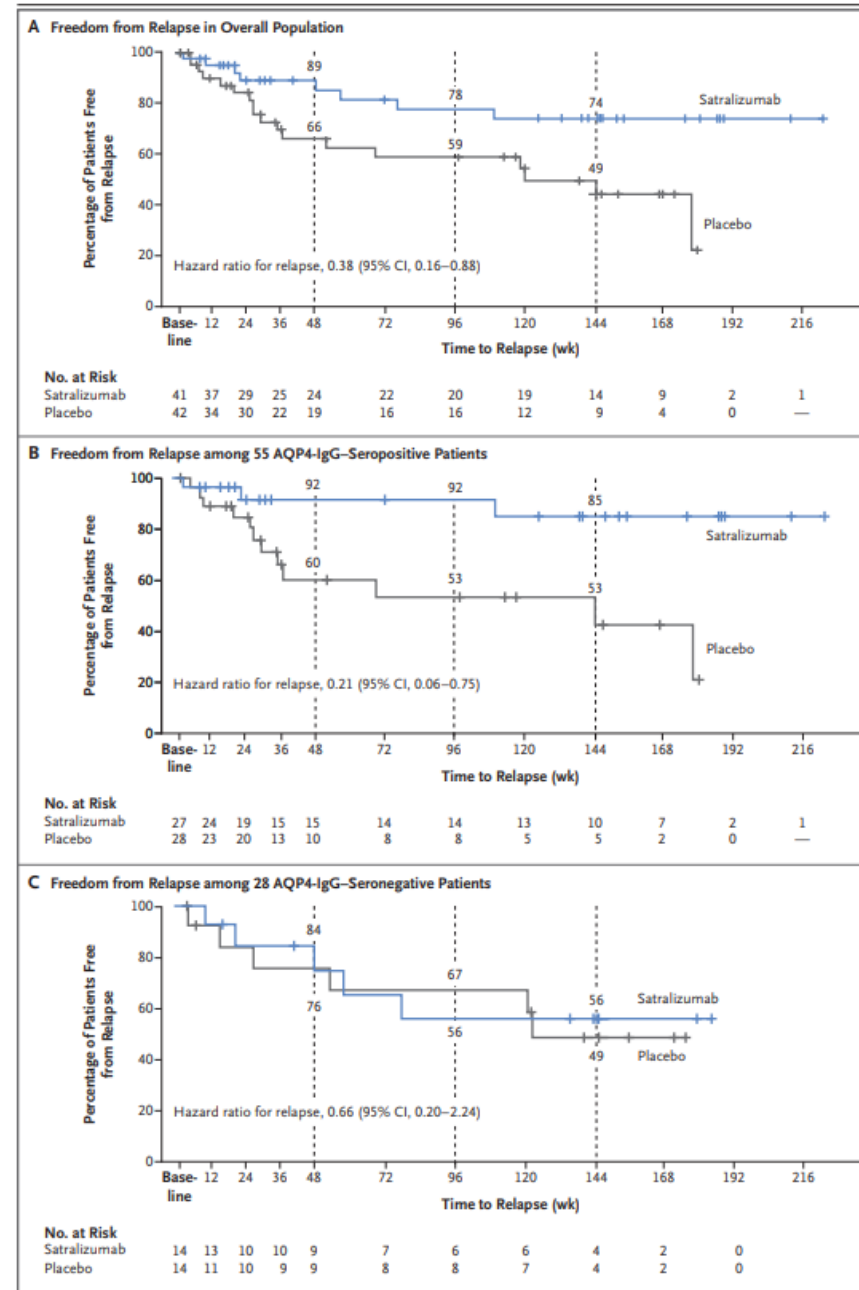
- rekombinantní humanizovaná protilátka proti C5 složce komplementu
- povinné očkování proti *N.meningitidis*
- dávkování dle váhy pacienta
- i.v. podání



Satralizumab

- rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka izotypu imunoglobulinů G2 (IgG2), která se váže na solubilní i membránově vázaný lidský receptor pro IL-6 (IL-6R)
- subkutánní léčba
- monoterapie nebo kombinace s imunosupresivní terapií (IST) pro pacienty s AQP4-IgG poz onemocnění neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD) u dospělých a adolescentů ≤ 12 let

Yamamura T. et al; N Engl J Med. 2019



On-label léčivé přípravky v prevenci relapsů u AQP4-Ig^{poz}NMOSD - standardy

Léčba je indikována po jedné atace onemocnění – v rámci první manifestace onemocnění nebo při relapsu na stávající imunosupresivní léčbě a má být preferována před léčbou off-label (rituximab, azathioprin, mykofenolát mofetil a další).

Paul F. et al, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023

Výběr správné léčby

1. Komorbidity v anamnéze (např. jiné autoimunity - SLE, APLA atd., popř. anamnézy infekcí)
2. Věk pacienta
3. Aktuální tíže ataky (včasnost nástupu léčby x možnost přerušení), věk počátku onemocnění
4. Plánování gravidity
5. Předchozí imunosupresivní léčba
6. Compliance

Off-label léčivé přípravky v prevenci relapsů u AQP4-Ig^{neg}NMOSD - standardy

- U pacientů s relativně dobrou úpravou obtíží po 1. atace je možné zahájení terapie azathioprinem v monoterapii, popř. v kombinaci s prednisonem se snahou během měsíců kortikosteroidy zcela vysadit.
- V případě, že je iniciální ataka lehká s úplnou úpravu, je možné nasadit terapii až v případě dalšího relapsu onemocnění.
- Rituximab je určen pro pacienty se závažnějším průběhem choroby (relaps s výrazným reziduem, časté relapsy, u kterých nebyla doposud použita žádná imunosupresivní léčba nebo tato léčba nevedla k prevenci relapsů).
- Pokud nedojde k dalšímu relapsu onemocnění, pak po 5 letech od počátku onemocnění je možné terapii přerušit.

Přehled chronické (prevence relapsů) terapie u NMOSD

Drug†	Mechanism of Action	Route and Dose	Side Effects	Key Risks
Prednisone	Immunosuppression	Oral; initial dose: 40–80 mg daily; maintenance dose: 5–30 mg daily	Dose-related systemic glucocorticoid effects	Gastrointestinal bleeding
Azathioprine	T-cell and B-cell suppression	Oral; 2–3 mg/kg daily	Nausea, vomiting, fatigue	Leukopenia, liver toxicity, infections, cancer
Mycophenolate mofetil	T-cell and B-cell suppression	Oral; 1–3 g daily	Nausea, diarrhea	Leukopenia, hypertension, teratogenicity; REMS program required for reproductive risks
Rituximab	B-cell depletion; anti-CD20 monoclonal antibody	Intravenous; initial dose: 1 g, repeated after 2 wk; maintenance dose: 0.5–2 g at 6-mo intervals	Infusion reactions	Infections, hepatitis B reactivation, immunoglobulin deficiency with prolonged use, reduced vaccine response
Eculizumab	Complement inhibition; anti-C5 monoclonal antibody	Intravenous; initial dose: 900 mg weekly for 4 wk and 1200 mg 1 wk later; maintenance dose: 1200 mg at 2-wk intervals	Nausea, headache, back pain	Meningococcal vaccine and REMS program required for risk of meningococcal infection‡
Inebilizumab	B-cell depletion; anti-CD19 monoclonal antibody	Intravenous; initial dose: 300 mg, repeated after 2 wk; maintenance dose: 300 mg at 6-mo intervals	Infusion reactions	Infections, immunoglobulin deficiency with prolonged use, reduced vaccine response‡
Satralizumab	Interleukin-6 inhibition; anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody	Subcutaneous; initial dose: 120 mg at wk 0, 2, and 4; maintenance dose: 120 mg at 4-wk intervals	Injection-site reactions, nasopharyngitis, headache, arthralgia	Infections, neutropenia, aminotransferase and lipid abnormalities‡

* REMS denotes Risk Evaluation and Mitigation Strategy.

† Eculizumab, inebilizumab, and satralizumab are approved by the Food and Drug Administration for relapse prevention in adults who have NMOSD with AQP4-IgG. There are no approved therapies for NMOSD in the absence of AQP4-IgG.

‡ Eculizumab is contraindicated in patients with unresolved *Neisseria meningitidis* infection. Inebilizumab and satralizumab are contraindicated in patients with active hepatitis B and those with active or latent tuberculosis.

Závěr

- AQP4-IgG^{poz} NMOSD je primární astrocytopatií
- on-label léčba u NMOSD je určena pacientům s pozitivitou AQP4-IgG
- terapie relapsu musí být bezodkladná
- délka kortikoterapie také závisí na léčivém přípravku snižujícím riziko relapsu
- off-label léčba zejména u AQP4-IgG^{neg} NMOSD

Onemocnění asociované s protilátkami proti
myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu
(MOGAD)
(dříve také MOG encefalomyelitida)

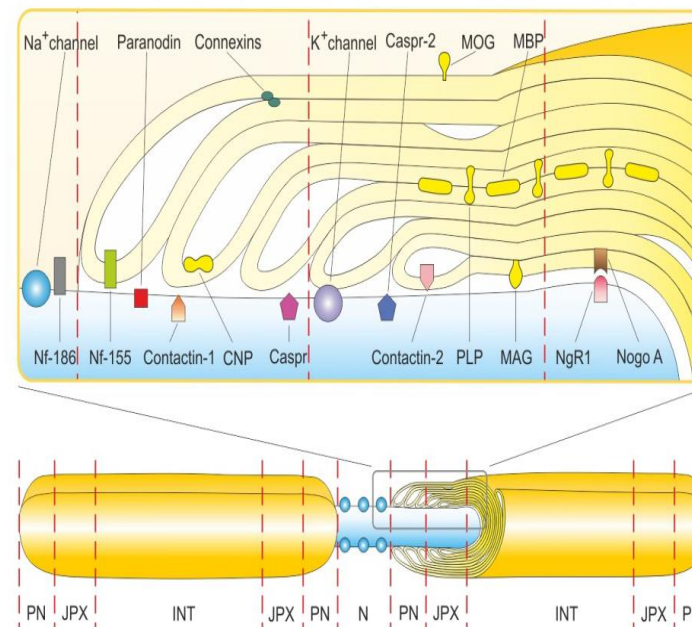
MOGAD

- autoimunitní **demyelinizační** zánětlivé onemocnění CNS
- rozdílný klinický obraz u dospělých a dětí, který se překrývá i s dalšími diagnózami (RS, NMOSD atd.)
- izolované nebo rekurentní myelitidy nebo ON, popř. rhombencefalitidy, ADEM, ADEM-ON, MDEM
- průběh choroby monofázický x rekurentní

Myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG)

- adhezivní molekula významná pro integritu myelinu
- MOG35-55 využíván k indukci experimentální autoimunitní encefalomyelitidy u myší

B Regional anatomy of the node of Ranvier



Patogeneze MOGAD

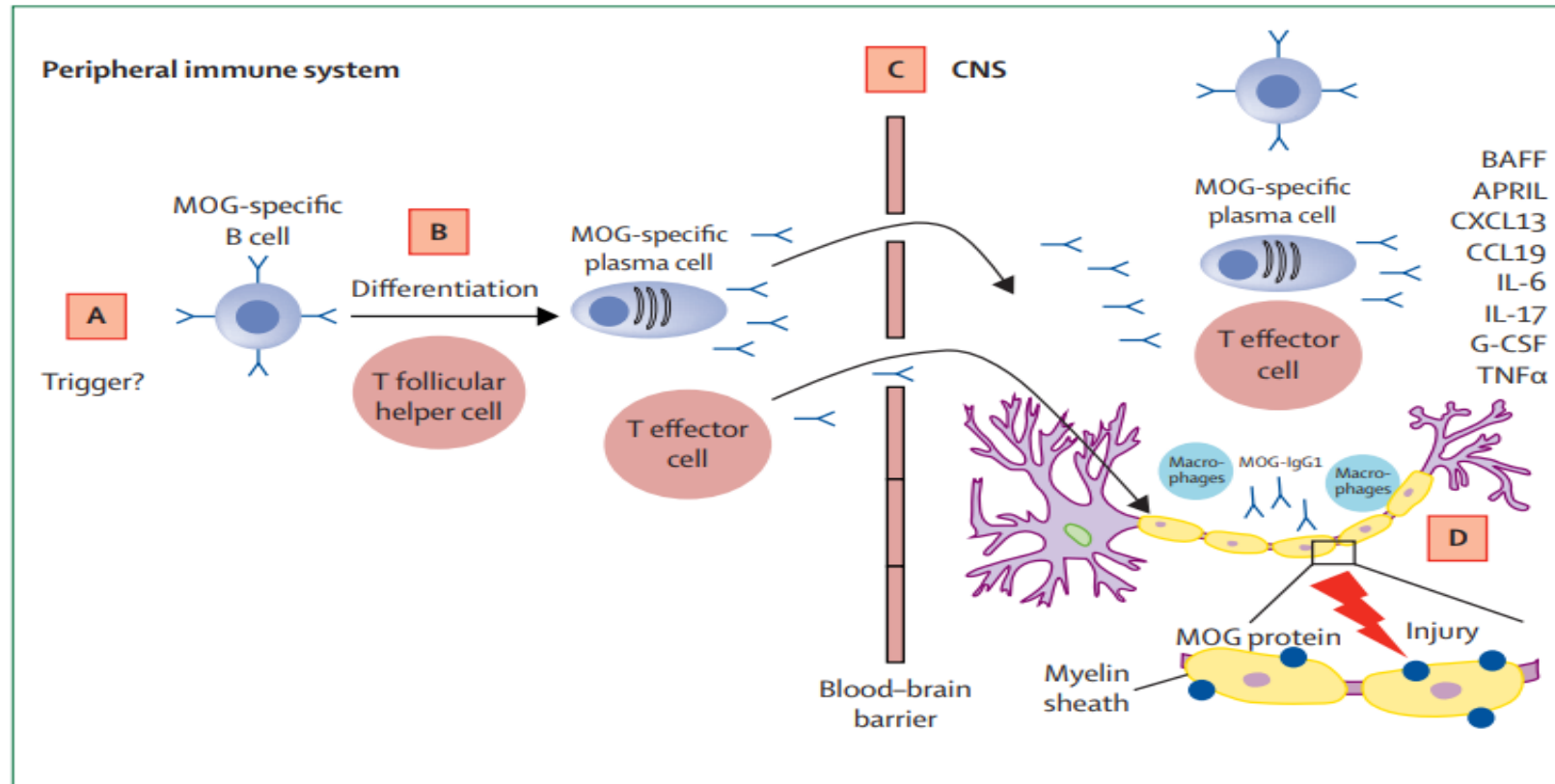


Figure: Proposed model for immunopathology of anti-MOG antibody-associated disease and potential treatment strategies

MOGAD – demografická data

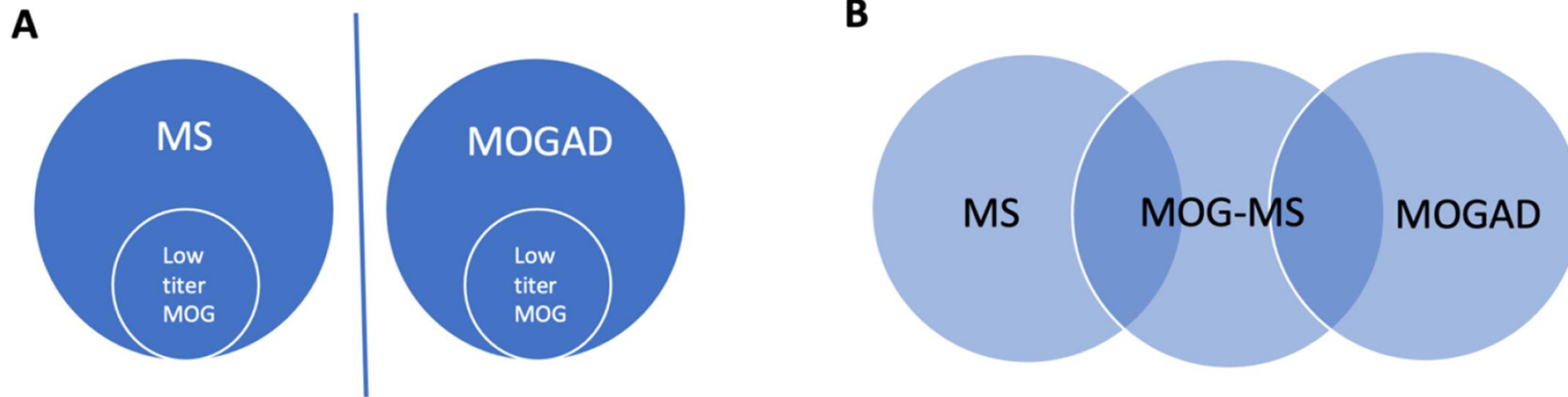
- 1,2 - 6,5 % všech demyelinizačních syndromů u dospělých (závisí dále na klinický projevech – např. u ON ve 2-4%, 10-15 % AQP4-IgG^{neg}NMOSD)
- ~ 40 % akutních demyelinizačních epizod u dětí
- prognóza: ~ 60 % dospělých vyvine trvalou disabilitu
~ 50 % dětí s RR průběhem má poruchu kognitivních funkcí

	Children			Adults			
	<10 years	10–17 years	All Children	18–39 years	40–59 years	≥ 60 years	All adults
Female to male ratio ^{33,38}	Similar	Similar	Similar	Slightly more female	Slightly more female	Slightly more female	Slightly more female
Presentation at onset ^{8,28,36,37}							
Optic neuritis	20–30%	50–60%	20–60%	50–65%	50–65%	50–70%	50–70%
Transverse myelitis	15–20%	15–20%	15–20%	20–40%	20–40%	20–40%	20–40%
Acute disseminated encephalomyelitis	50–60%	20–30%	20–60%	<8%	<8%	<8%	<8%
Brainstem demyelination	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Patients relapsing at 2 years ^{8,35,33}	NA	NA	40%	NA	NA	NA	40–44%
Risk of relapse ^{*38}	Very low	Low	Low	Moderate	Moderate	Very low	Moderate
Mean annualised relapse rate (SD) ³⁸	0.17 (0.31)	0.28 (0.38)	0.23 (0.35)	0.39 (0.62)	0.31 (0.52)	0.15 (0.27)	0.35 (0.58)
CSF oligoclonal bands ^{54,55}	<5%	<12%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Motor disability (reaching EDSS 3.0) ^{†33,38}	<10%	<10%	<10%	20–30%	20–35%	30–40%	20–40%
Visual acuity disability (reaching visual acuity 0.2) ^{†38}	<10%	<10%	<10%	<10%	10–20%	10–20%	<20%
Bladder, bowel, and erectile dysfunction or all three ³³	NA	NA	20%	NA	NA	NA	28–46%

Annualised relapse rate was calculated as number of relapses per year before treatment (excluding index event) and on-treatment only in patients with at least 6 months follow-up after initiation of treatment. Relapses were analysed for up to 2 years before initiation of therapy and for the duration of the time on therapy. No data are evaluable on the risk of relapse and bladder, bowel, and erectile dysfunction or all three stratified to the different age groups. We have therefore included a reference for all children and all adults. Refrain from drawing definitive conclusions regarding visual acuity disability and bladder, bowel, and erectile dysfunction or all three in children due to probable recall bias. Very low=lower risk than the reference category. Low risk=0–30% higher risk than the reference category. Moderate risk=30–60% higher risk than the reference category. EDSS=expanded disability status scale. NA=not applicable. * Age group <10 years old is the reference category. †Based on cohorts of patients with a median follow-up between 2 and 4 years.

Table 2: Demographic, clinical, and laboratory differences according to age at onset in myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease

Dva možné modely – MOGAD a RS jako odlišné onemocnění nebo spektrum ?



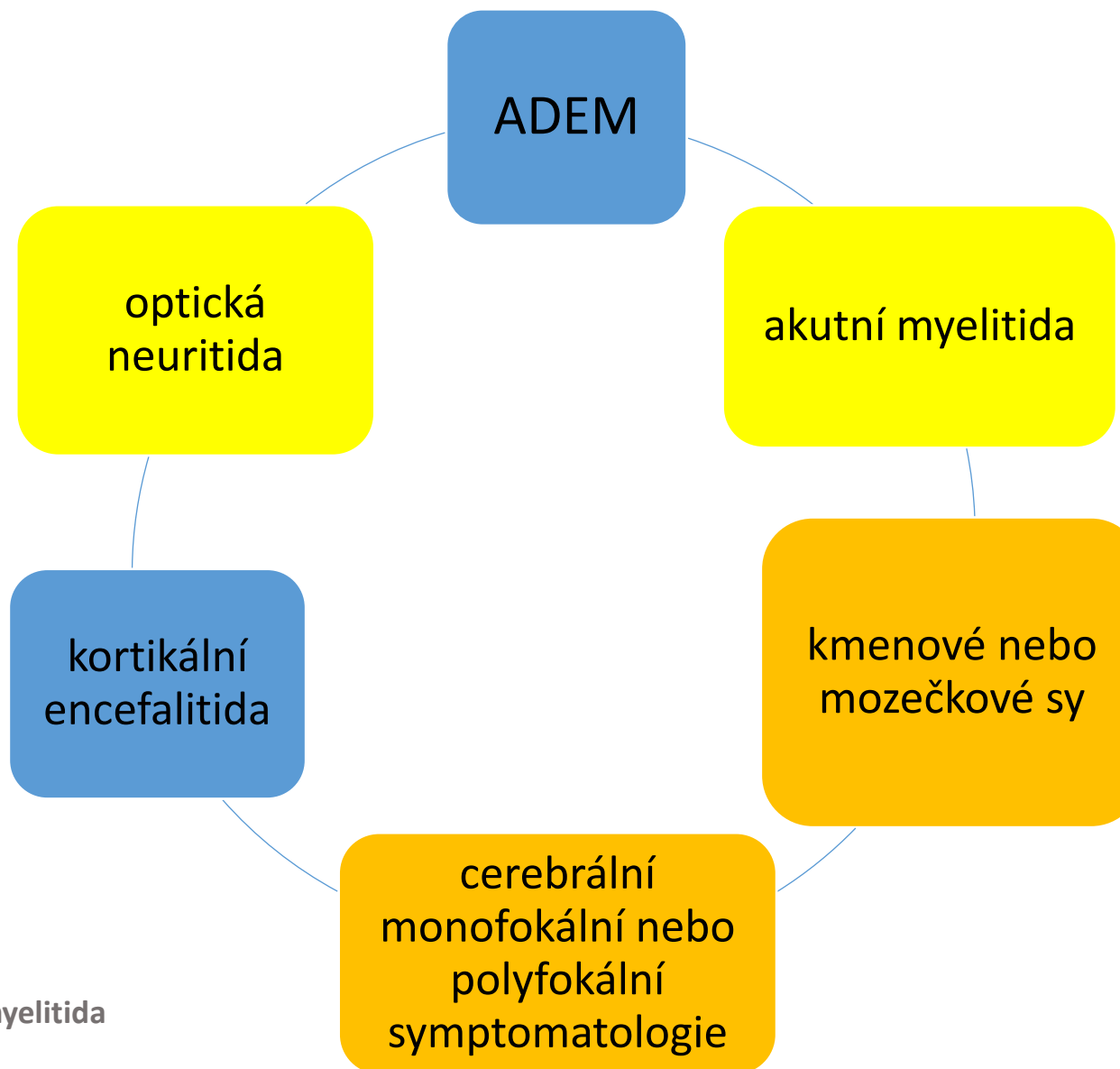
Levy M. et al. , 2022: Implications of Low-Titer MOG Antibodies, MSARD

MOGAD – navrhovaná diagnostická kritéria 2023 (IPMOGAD)

Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)			
(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum‡‡	Clear positive**	No additional supporting features required
		Low positive††	• AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
		Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	• Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema	
	Myelitis	• Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	• Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶¶			

MOGAD – klíčové klinické charakteristiky

~ 70 - 80 % optická neuritida
~ 20 % myelitis
< 10 % postižení mozku



ADEM - akutní diseminovaná encefalomyelitida
sy - syndrom

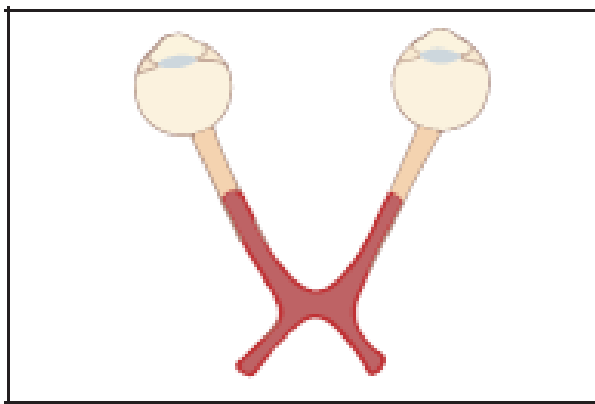
Banwell B. et al, Lancet Neurol. 2023

1. Optická neuritida (ON) u MOGAD

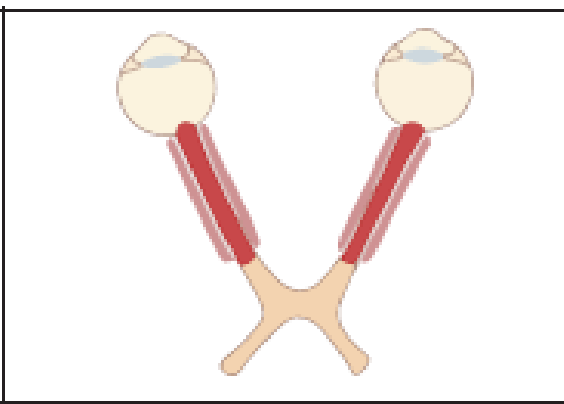
- **bilaterální** a/nebo těžká ON (izolovaná - 80 % ,nebo kombinace s myelitis/ADEM/kmenovým postižením)
- v rámci prodromů **cefalea** („migraine-like“ symptomu)
- ON s **edémem papily** (někdy s peripapilárními hemoragiemi)
- velmi dobrá odpověď na kortikosteroidy, ale **rebound** po jejich vysazení
- ON s minimální nebo netypickým nálezem pro RS na MR mozku, **absence OCB v likvoru**



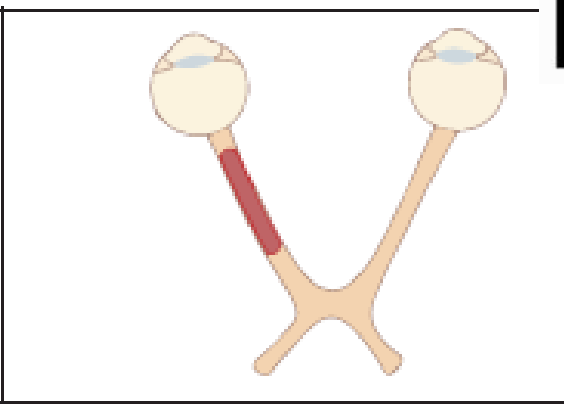
AQP4-IgG^{poz} ON



MOG-IgG^{poz} ON



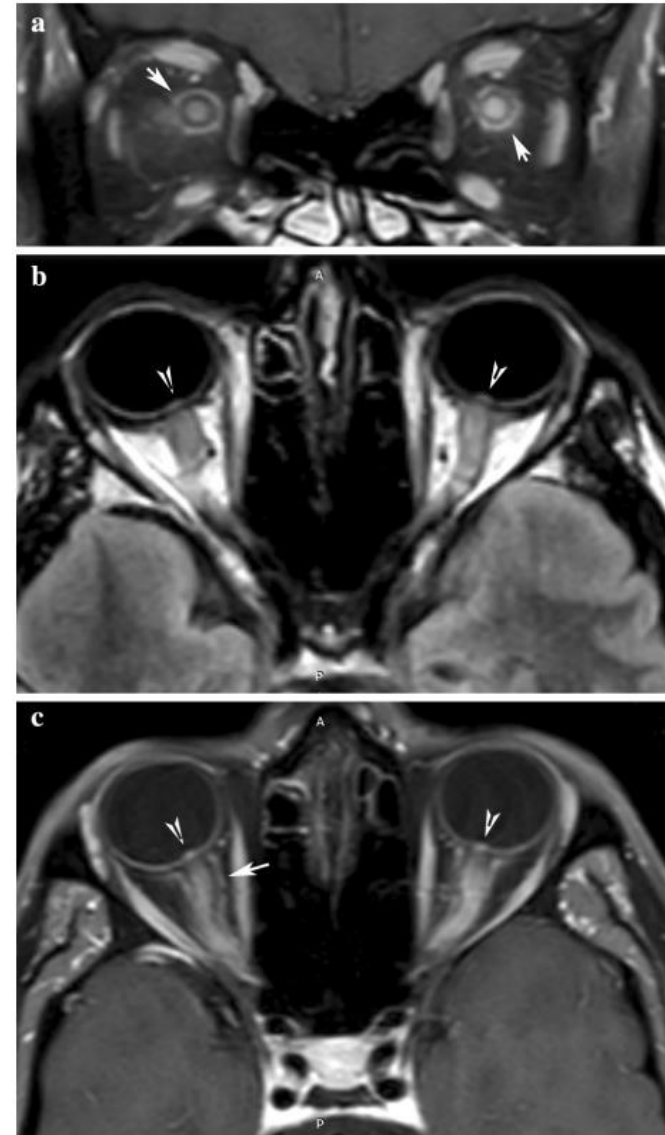
ON u RS



Dutra BG, et al., RadioGraphics, 2018
Biotti D, et al., J Neurol. 2017
Banwell B. et al, Lancet Neurol. 2023

1. Optická neuritida (ON) u MOGAD – MR charakteristiky

- dlouhé T2 hyperintenzní léze zrakových nervů
- + Gd enhancement
- perineurální enhacement



Biotti D, et al., J Neurol. 2017

Pacientka NN – 49 let

- OA: obezita (BMI 44,6; art. hypertenze na terapii)
- NO: „čt 22.8. pocit řezání v oku, bolest bulbu hlavně při pohybu, v neděli 25.8.2024 si již všimla změny barvocitu, myslela si, že je to z mastičky do očí, kterou dostala u oftalmologa. V pondělí 26.8. již prakticky vnímá jen obrysy v celém zorném poli OP. OL v normě. Nauzea 0, zvracení 0. Parestezie jen před OP karpálních tunelů - jinak 0, neguje v minulosti poruchy chůze, sfinktery v normě, diplopie 0, poruchy polykání 0.“ Vyšetřena na oční klinice – intraokulární neuritida
- Obj. neurologicky: porucha barvocitu OP, jen rozmazané obrysy, počet prstů nerozlišila, RAPD +++ OP

Pacientka NN

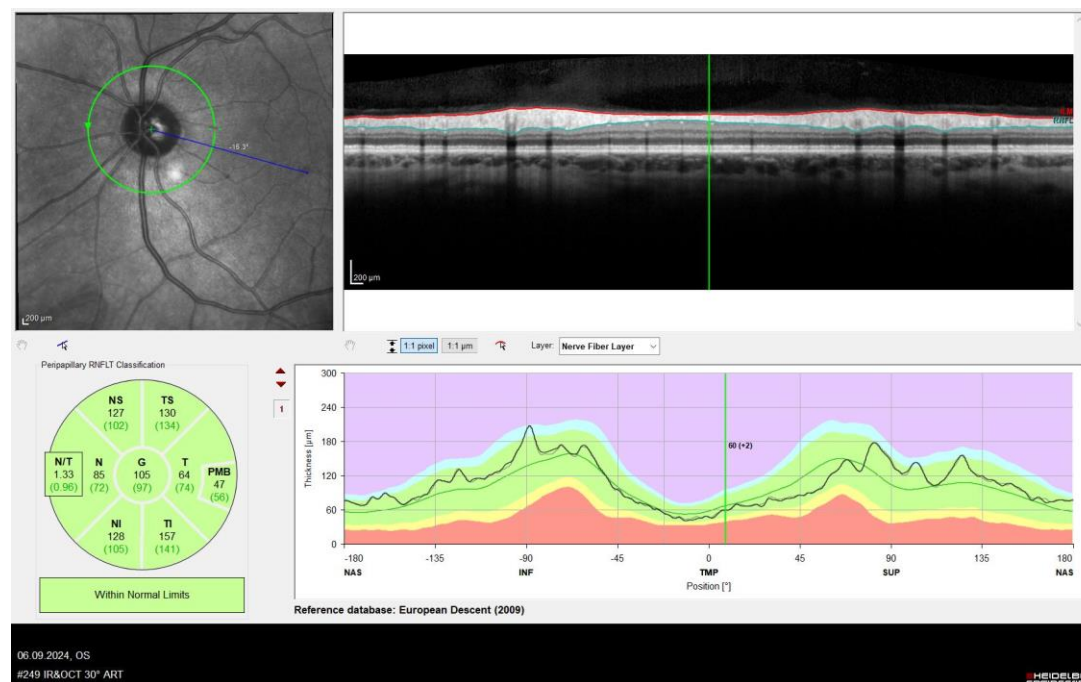
- MRI mozku a míchy – několik ložisek zvýšeného signálu v T2 supratentoriálně poz. Gd enhancement zrakového nervu dx.
- **Likvor:** normální počet elementů, převažují lymfocyty, od klidových, přes různě aktivované, ojediněle s naznačenou lymfoplazmocytní transformací. Zralé plazmatické buňky nezachyceny. Monocyty méně početné, klidové nebo jen mírně aktivované, bez známek lipofagocytní aktivity ve speciálním barvení. Neprokazujeme poruchu hematolikvorové bariery ani intrathekální syntézu imunoglobulinů výpočtem dle Reibera; lehce vyšší laktát 2,52 a neuron specifická enoláza

OCT vyšetření a otok papily zrakového nervu

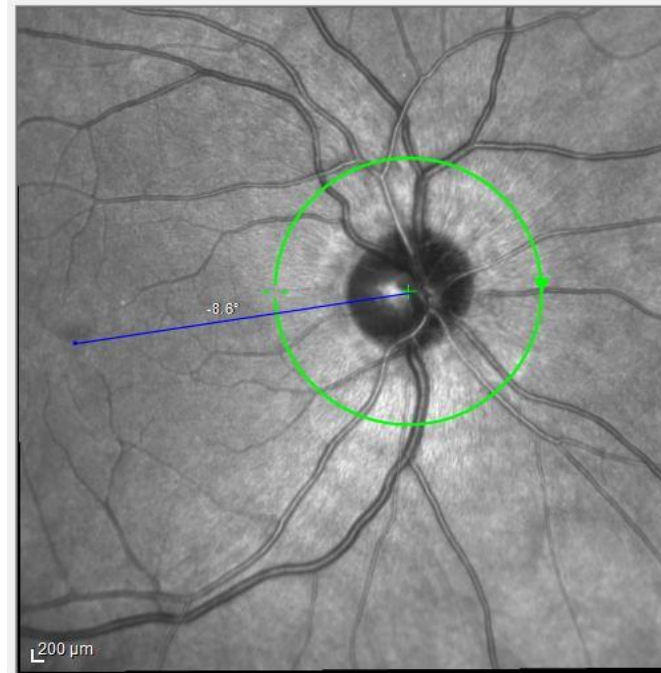
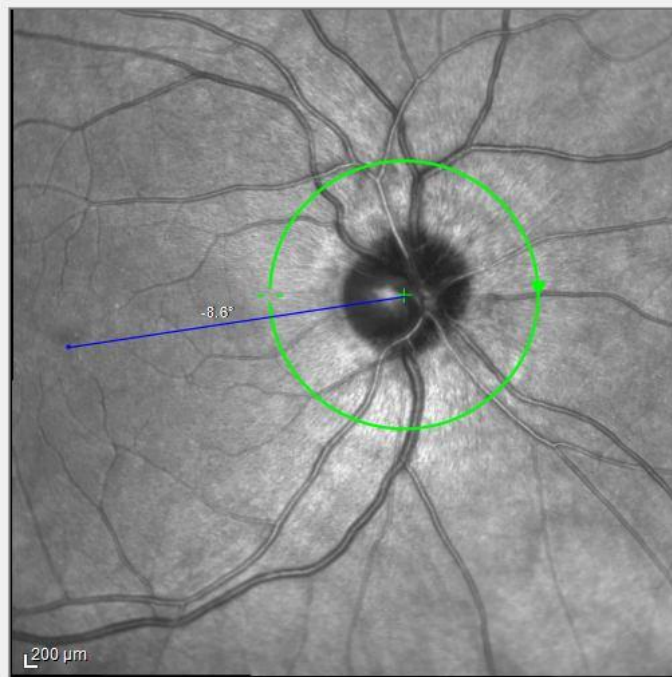
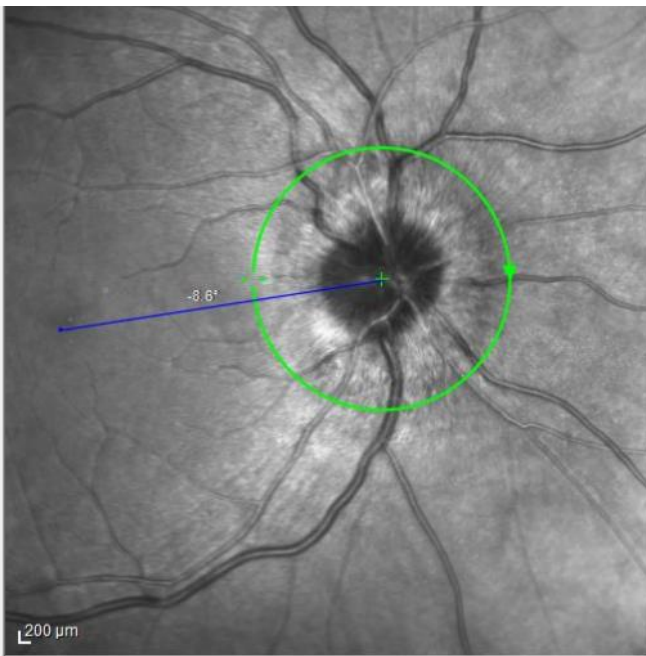
OCT – RNFL oko pravé (vstupní vyšetření)



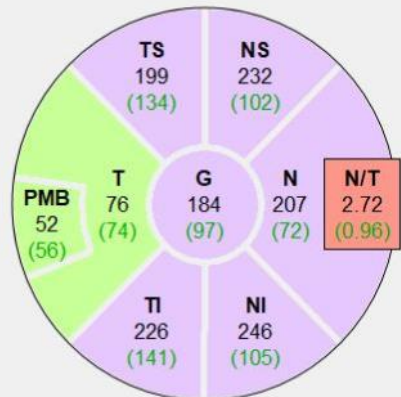
OCT – RNFL – oko levé



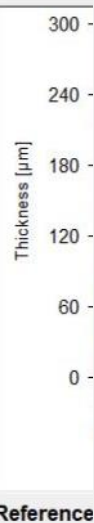
Srovnání
nálezu na
papile OP
před
zahájením
terapie
Solu-
Merolem a
po podání
5g – OCT
vyšetření
28.8., 2.9.
a 6.9.



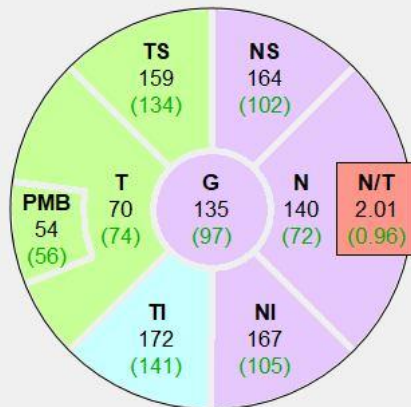
Peripapillary RNFLT Classification



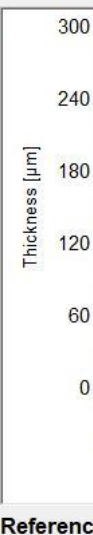
Above Normal Limits



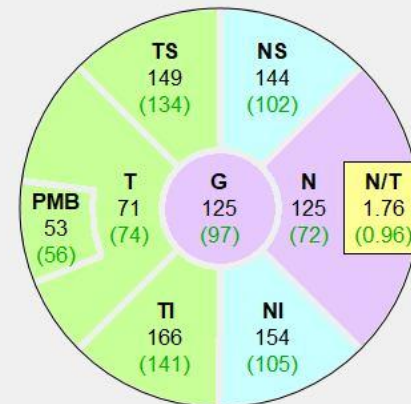
Peripapillary RNFLT Classification



Above Normal Limits



Peripapillary RNFLT Classification



Above Normal Limits

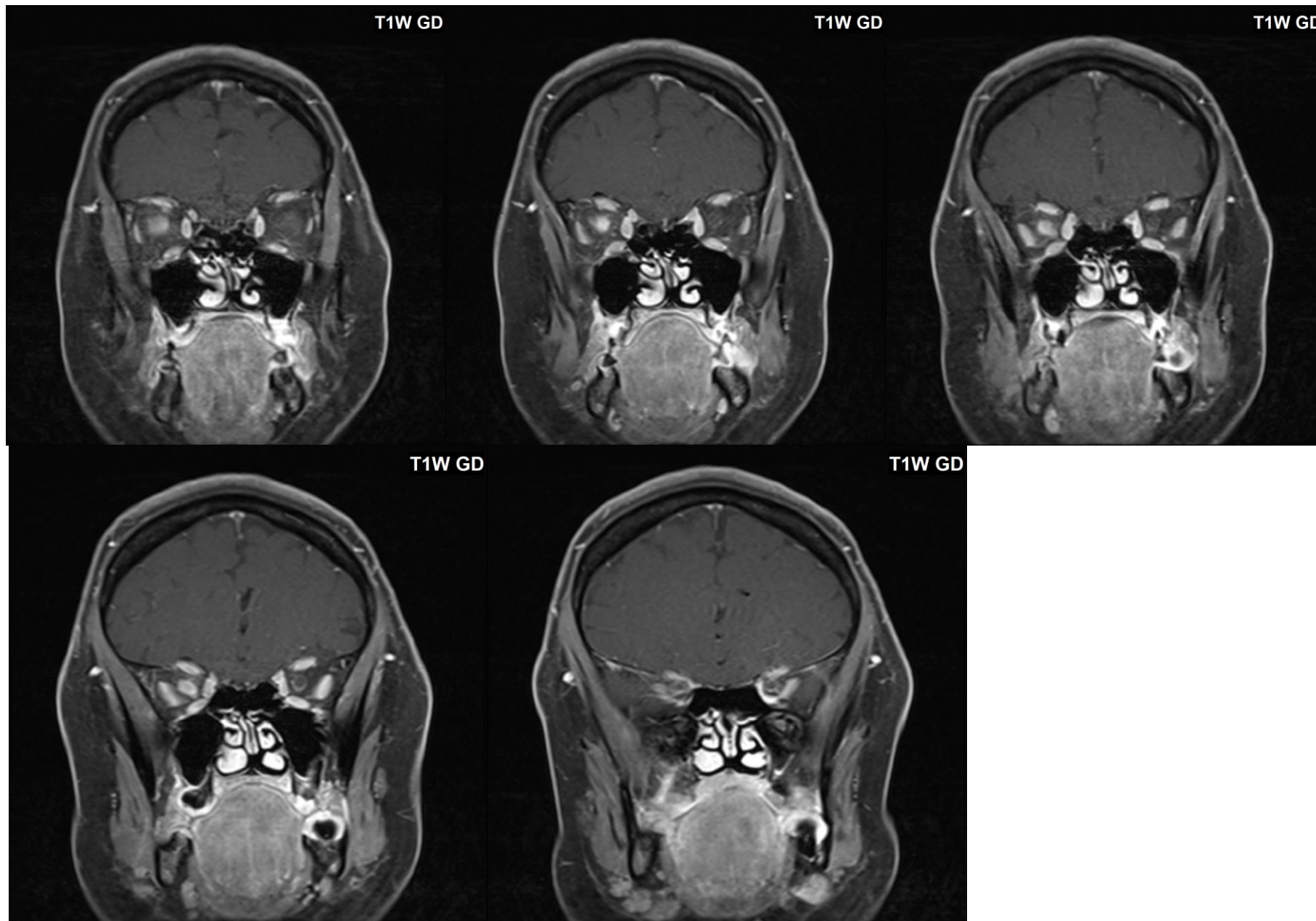


Pacientka NN

Gd sytící se oblast
pravého
zrkového nervu

Výsledky autoprotítek
MOG-IgG pozitivní v
séru titru 1:320

Diagnóza: MOGAD



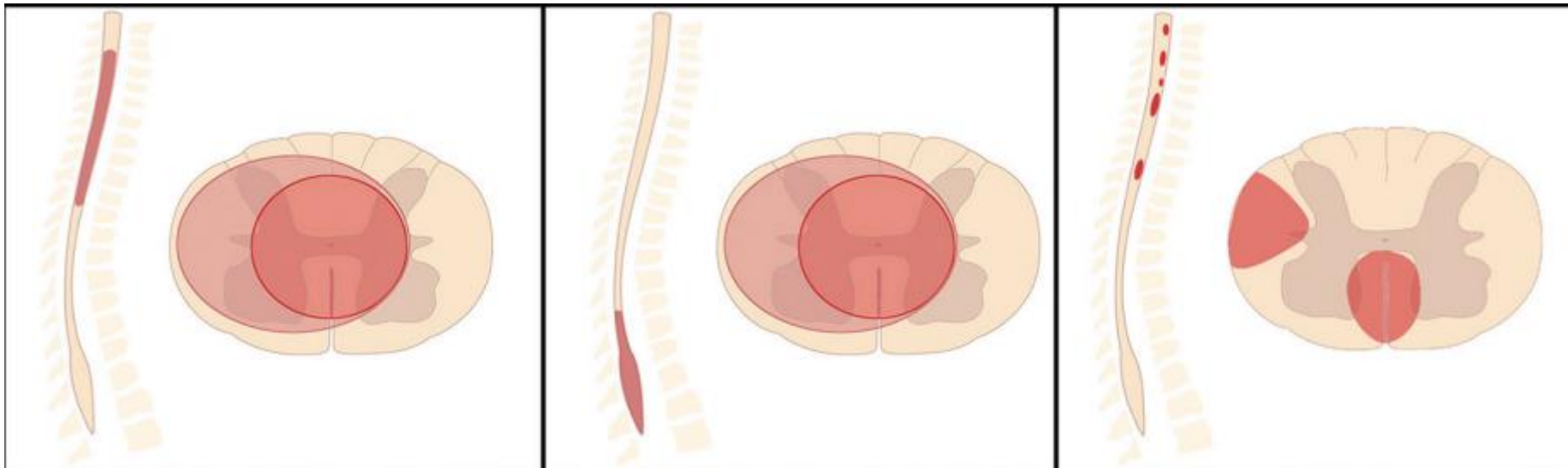
2. Akutní myelitida u MOGAD

- druhý nejčastější projev MOGAD u dospělých
- postižení conus medullaris (**sfinkterová a erektilní dysfunkce**)
- longitudinálně extenzivní myelitidy „**LETM**“ na MR páteře, ale i „short“ myelitis
- **„H sign“** na transverzálních řezech míchy - výrazné postižení šedé hmoty
- MR mozku bývá normální nebo asymptomatické léze
- likvor v relapsu: výrazná pleocytóza a/nebo **absence OCB**

AQP4-IgG^{poz} myelitida

MOG-IgG^{poz} myelitida

myelitida u RS



35letý pacient PP

9/2018 v úvodu si nejprve stěžoval na bolesti hlavy a rozmazané vidění (5 dní), poté senzitivní obtíže na DK + retence močová (900 ml). Vstupně neurologicky hyperestezie předních stran stehen, pahlhypestezie, hranice cití na trupu Th 10 - 11, pocit obruče, bez jasných známek motorického deficitu, sfinkterová dysfunkce, ameningeální

lumbální punkce: 934/1ul, CB 0,66, albumin 501, (AI 12,58), OCB neg, ↑ laktát, aktivované lymfocyty s polymorfonukleáry, dále lipofágy, známky úklidové reakce, sérologie neg.

zobrazení:

MR mozku s normálním nálezem

MR C-Th míchy - bez jednoznačného patologického signálu v oblasti C-Th míchy, ale nehomogenní signál v oblasti Th10 připouštějící incip. Myelitidu, na trasversálních řezech H příznak

terapie: původně zvažovaný neuroinfekt pac. léčen kombinací Ceftriaxon + Herpesin, nicméně tři dny po zahájení podávání nadále progrese obtíží ve smyslu hranice cití (Th4) a slabosti PDK

změna terapie a dg: Solu-Medrol 4 g, poté taper prednison

35letý pacient PP

- subj. zlepšením sfinkterů, chůze i čítí, úplná úprava vizu
- další 2 kontrolní MR míchy beze změny
- MOG-IgG pozitivní (titr 1:320), AQP4-IgG neg
- VEP latence vlny P100 je z OPL lehce nadhraniční bez významné difference. Trvání NPN komplexu je v normě.
- OCT v normě

Závěr: NMO like obraz - z dnešního pohledu MOGAD dle kritérií 2023

Další postup: azathioprin 100mg/d a vyklesal s kortikosteroidy (Prednison 5mg)

MOG-IgG 1:40 (12/2018,); 1:10 (8/2019); neg (10/2020)

ALE – 10/2022 běžná kontrola – stěžuje si na bolest zad (TH/L přechod, intenzita 4 z 10), NSA nebral

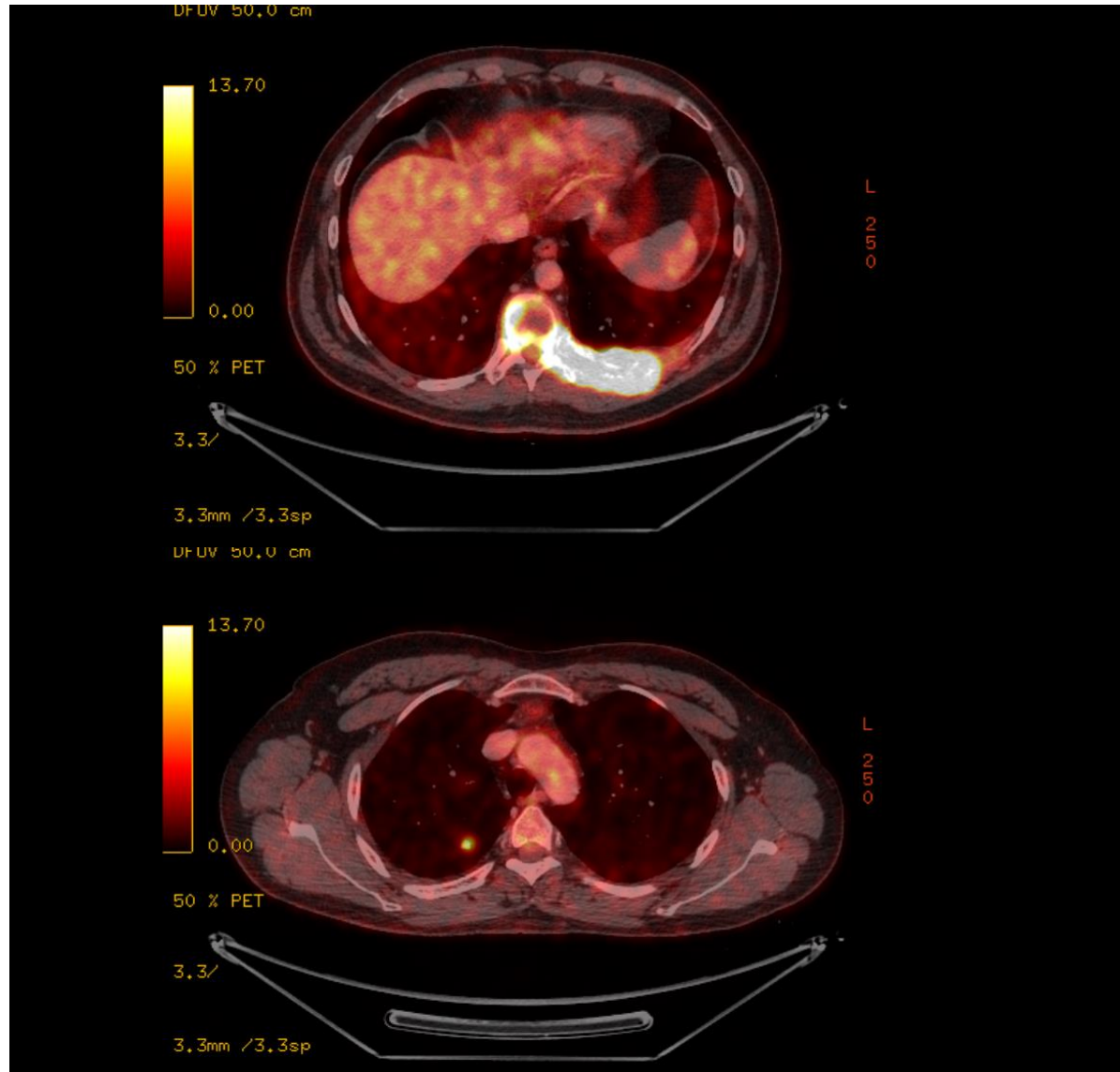
laboratoř: CRP 22, FW 41/66 → kontrolní MR páteře (spondylodiscitida?)

MR páteře STIR 10/20

MR páteře: rozsáhlý tumorózní proces v oblasti obratlového těla Th10, oblouku, proces transversus l.sin a především levého žebra, které patol. masa výrazně rozšiřuje a je zde maximum patol. infiltrace



PET CT 10/2020



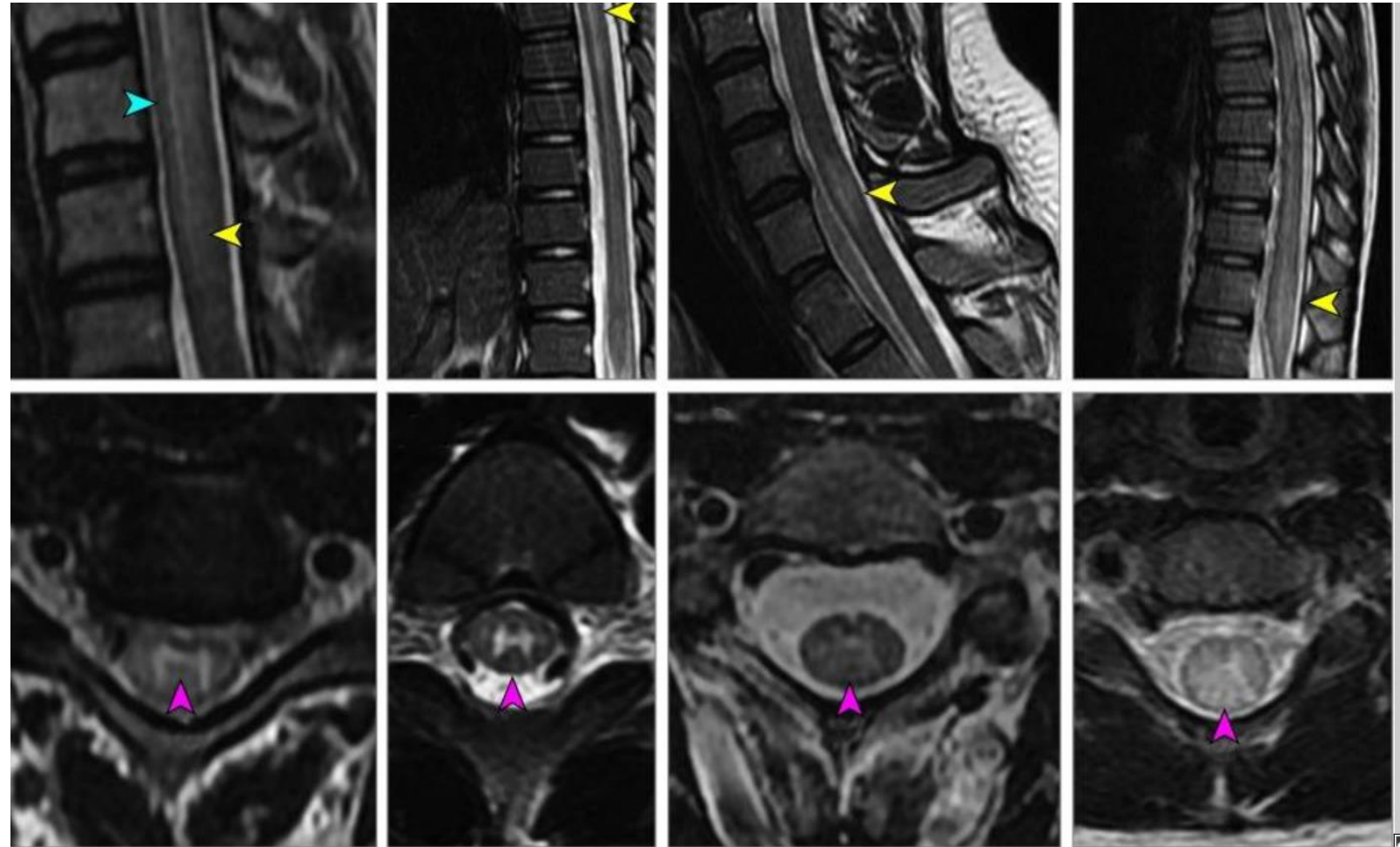
- PET/CT: hyperakumulující infiltrace Th10, dorzální části 10. žebra vlevo, s infiltrací pleury a drobným maligním fluidothoraxem a ložiskem ve vrcholu pravé plíce, dále jedna infiltrovaná uzlina

- Biopsie metastázy: kostní metastáza primárním zdroji v.s. v plíci - odpovídá primárnímu nemalobuněčnému plicnímu karcinomu - nejspíše adenokarcinomu.
- ALK (Cell Signaling Technology, klon D5F3) negativní
- ROS1 (Cell Signaling Technology, klon D4D6) negativní
- **PD-L1 (PharmDx Dako, klon 22C3)**
POZITIVNÍ - exprese PD-L1 zastižena v 100 % nádorových buněk.

onkologická léčba
(pembrolizumab)
2 roky remise

2. Akutní myelitida u MOGAD – MR charakteristiky

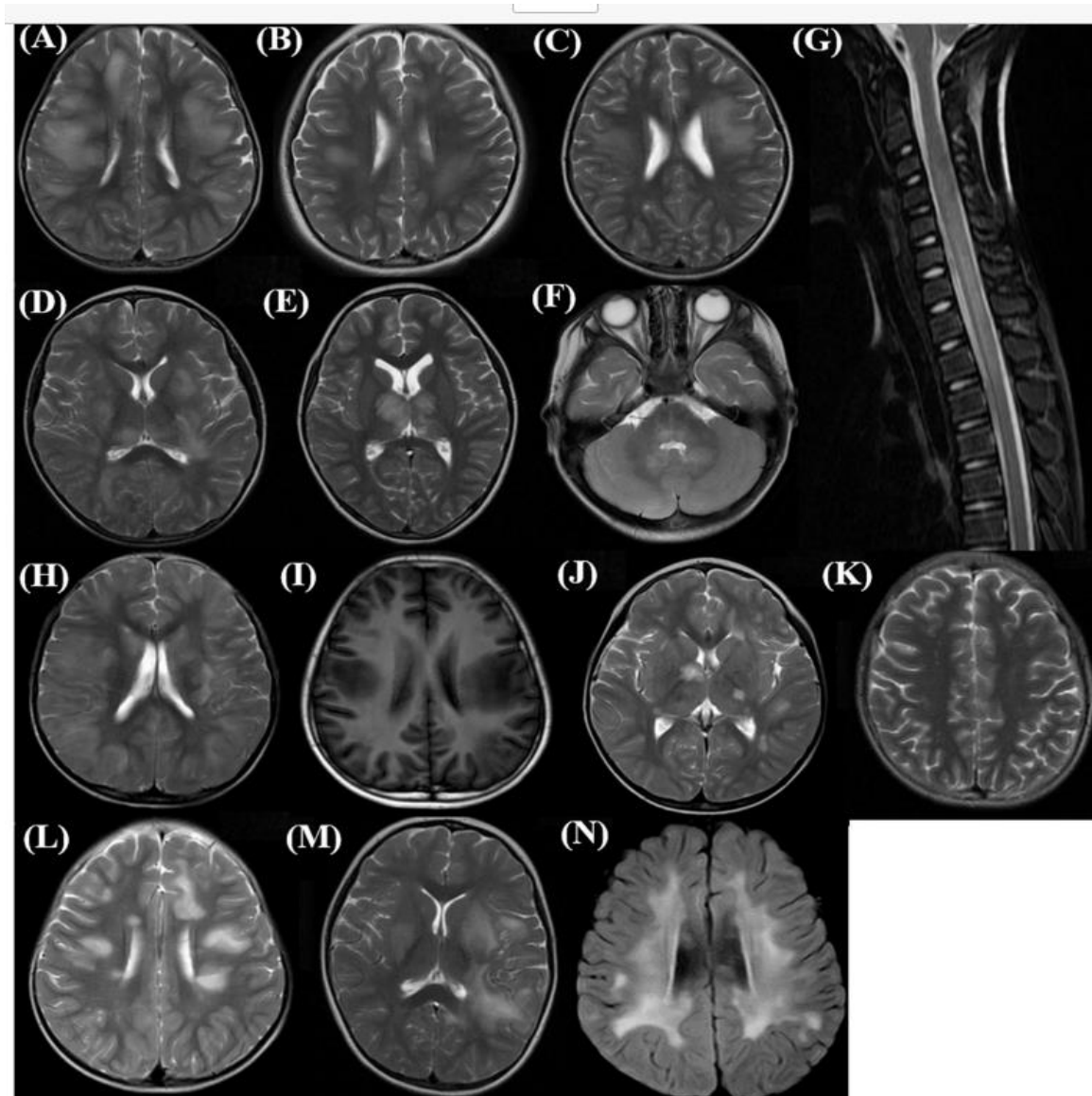
- LETM (~ 60 %) – longitudinálně extenzivní myelitida (rozsahem délky ≥ 3 obratlových těl)
- současně mohou být klinicky němé T2 hyperintenzity v oblasti mozku



3. Postižení mozku – ADEM u MOGAD

- **encefalopatie** (kvalitativní nebo kvantitativní poruchy vědomí, s výraznou iritabilitou mimo postiktální období)
- **epileptické záchvaty** +/- postižení míchy
- v anamnéze předchází infekce/vakcinace
- závažný klinický obraz, ale může být úprava ad integrum (otázkou je reziduální kognitivní postižení)
- multifokální lézemi na T2 na MR mozku v oblasti bílé a šedé hmoty (**thalamus**) s klinickým zlepšením koreluje normalizace MR nálezu (dynamika nálezu)

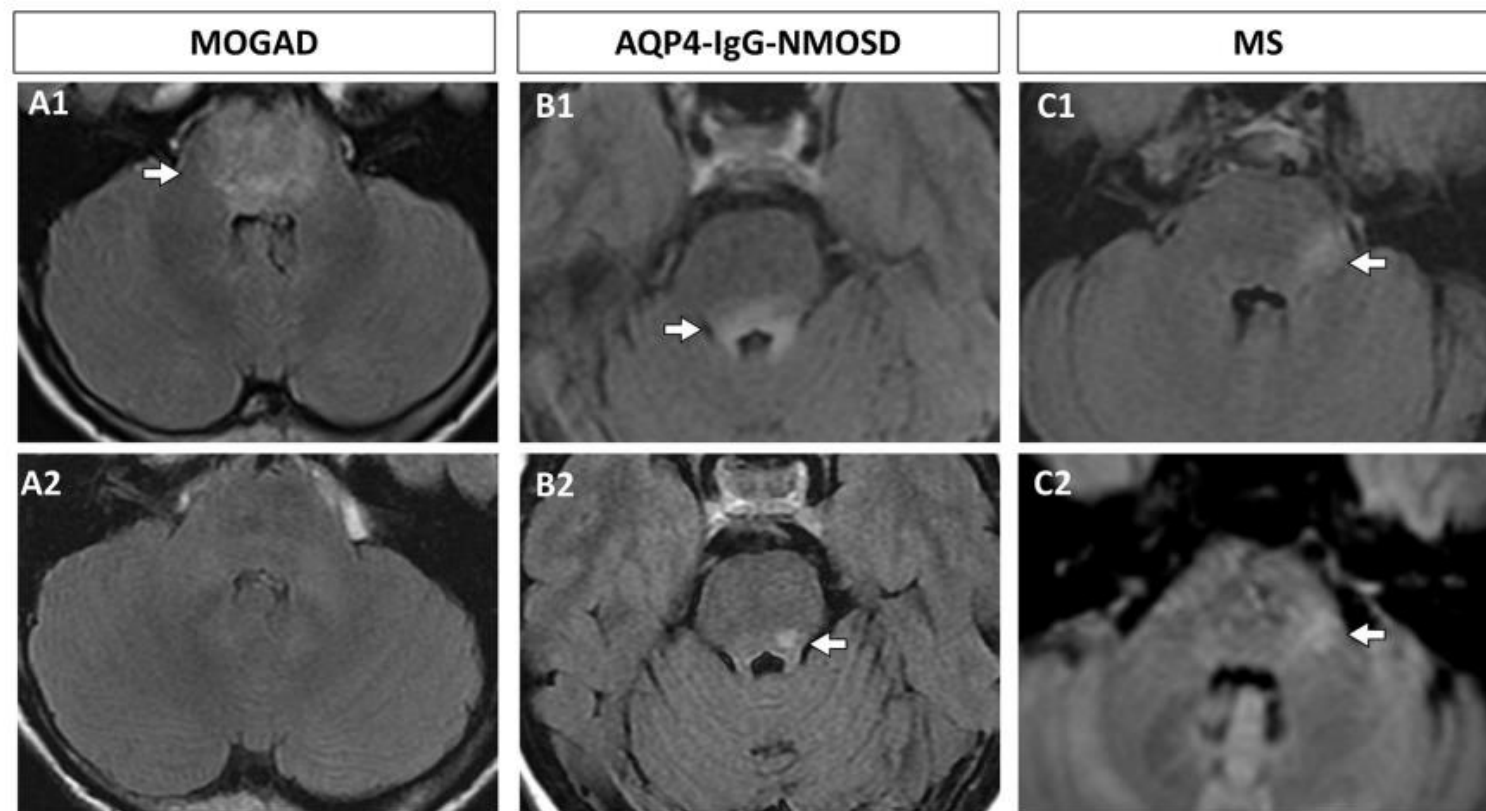
3. Postižení mozku – ADEM u MOGAD – MR nálezy



Banks SA et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020

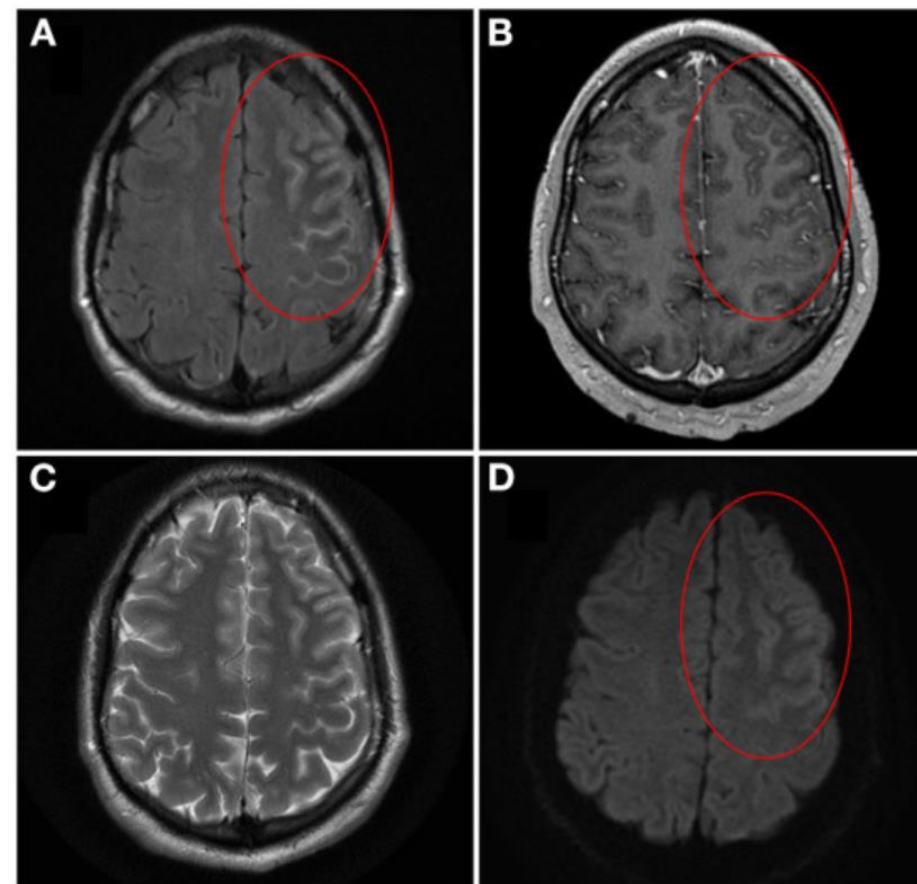
4. Postižení mozku – kmenové a mozečkové příznaky

- samostatně, ale často s ON nebo myelitidou
- vysoce variabilní klinické příznaky (závratě, parézy hl. nervů, dysartrie, dysfágie atd.), ale **u syndrom area postrema uvažovat zejména o NMOSD**, popř. u **internukleární oftalmoparézy o RS**
- postižení zejména pontu a pendunklů mozečku,
- MR mozku často normalizace nálezu během několika týdnů



5. Postižení mozku – kortikální encefalitida s epilepsií (**FLAMES** - **FLAIR** hyperintense **L**esions in **A**nti**M**OG associated **E**ncephalitis with **S**eizures)

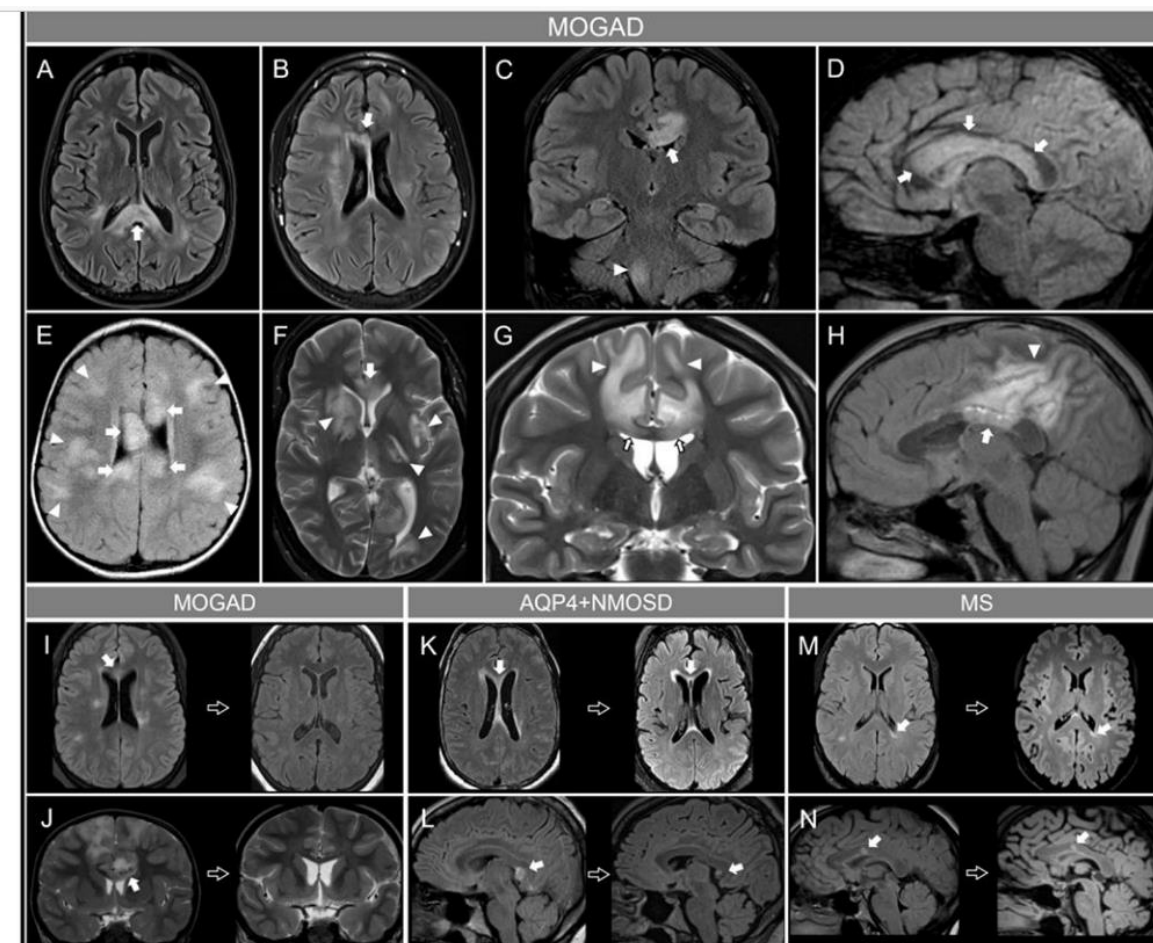
- je asociována s T2 hyperintenzitami v kortexu často provázené enhacementem přilehlých mening (často unilaterálně)
- rozvoj epilepsie (nově) – fokální nebo generalizované
- souběžně s dalším postižením (fokální neurologický deficit, afázie, cefalea, encefalopatie)
- velmi dobrá odpověď na kortikoidy



Ogawa et al. in 2017; Budhram A et al 2022, Front Neurol

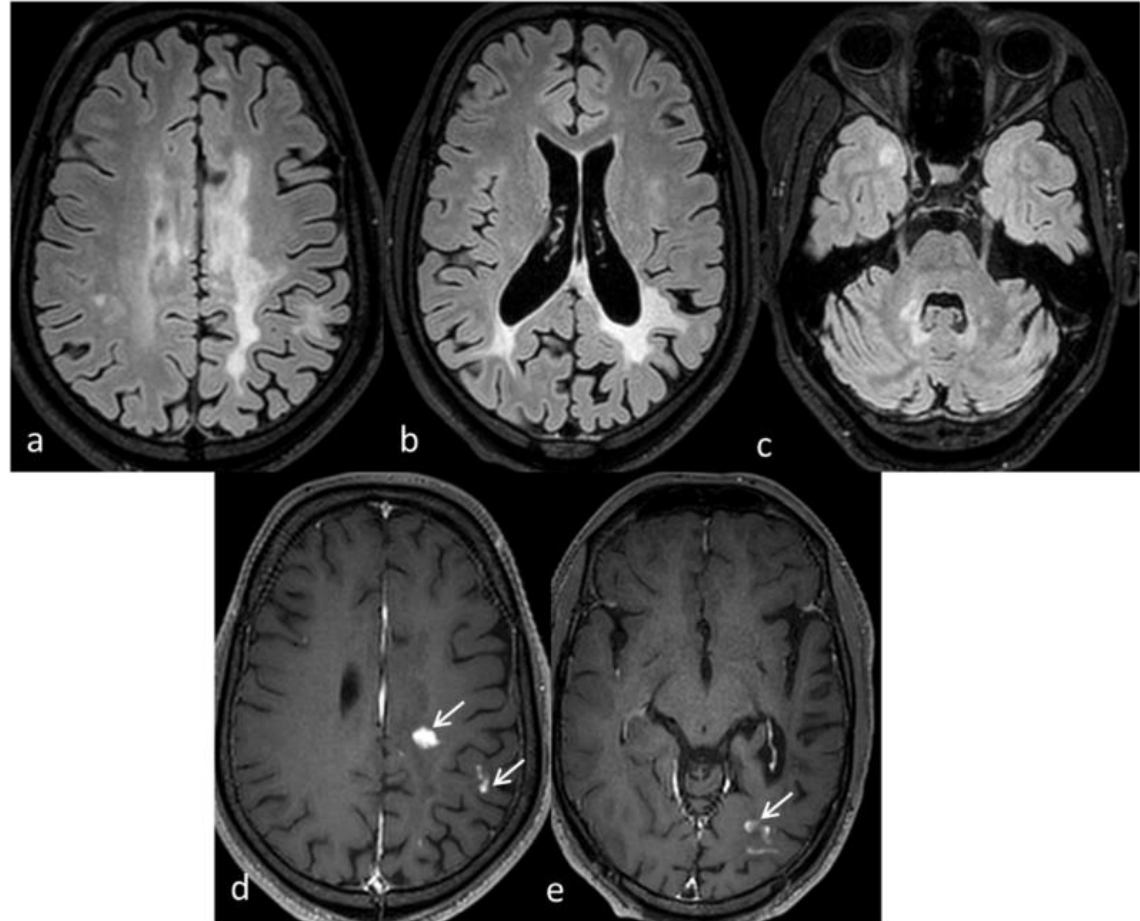
6. Postižení mozku – monofokální/polyfokální deficit

- limitovaná forma ADEM – „ADEM like“ - není encefalopatie
- klinický deficit se rozvíjí během hodin až několik dnů (na T2 MR odpovídající léze +/- Gd enhancující)
- nemá klinickou specifitu – spíše „MR koncept“
- T2 hyperintenzity zejména ve středním pendunku mozečku, kolem IV. komory, supratentoriálně kortikálně/juxtakortikálně, bílá hmota – CC apod.



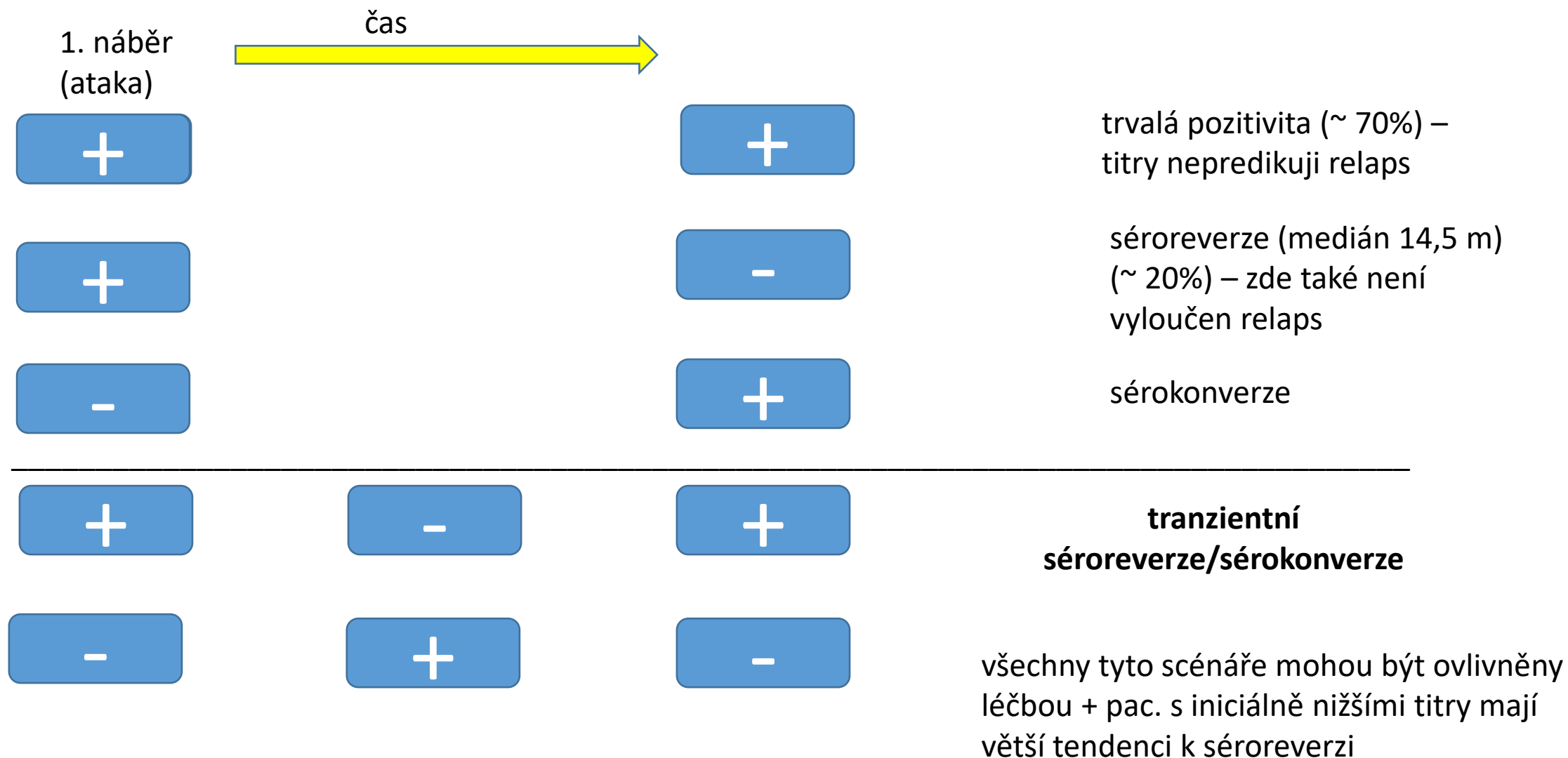
7. Postižení mozku – další manifestace/hraniční formy MOG spektra

- „leukodystrophy like pattern“ – těžké projevy; zejména děti
- aseptická meningitis
- postižení kraniálních nervů



Salunkhe M et al, Neurol Sci. 2023

Úskalí stanovení protilátek proti MOG



Onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD)

- autoimunitní **demyelinizační** onemocnění CNS charakterizované pozitivitou autoproti látek (MOG-IgG) v séru
- manifestace klinických obtíží bývá rozdílná u dospělých a dětí a může se překrývat i s dalšími diagnózami RS, NMOSD apod.
- průběh choroby monofázický x rekurentní
- invalidita je následkem atak nemoci, ale většinou je mírnější než u pacientů s AQP4-IgG^{poz} NMOSD, ALE jsou popsány i fulminantní průběhy
- u MOGAD není sekundárně progresivní fáze, resp. PIRA (x RS)

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD)

- primární astrocytopetie zprostředkovaná protilátkami proti AQP4 (AQP4-IgG u 80 % pacientů)
- nejčastější dif. dg (RS, tumory míchy atd.)
- velmi častá jiná autoimunitní komorbidita (SLE, SS, IBD atd.)
- u NMOSD není sekundárně progresivní fáze, resp. PIRA (x RS)
- invalidita je následkem atak nemoci

Závěr k MOGAD

- MOGAD je onemocnění odlišené od RS, AQP4-IgG^{poz}NMOSD
- MOGAD má různé klinické projevy, ale v dospělosti dominuje ON vs ADEM u dětí. Typický je akutní/subakutní průběh.
- V rámci diagnostiky je zásadní stanovení MOG-IgG. Toto vyšetření indikujeme na základě klinického obrazu, popř. dle nálezů na MR či v likvoru.

Diagnostika NMOSD/MOGAD - likvor

NMOSD

pleiocytoza > 50/3

porucha HEB

↑ laktát

lymfocyty, neutrofilý,
eosinofily

~ 40 % IgG nebo OCB u
AQP4-IgG^{poz}

MOGAD

pleiocytoza > 50/3

lymfocyty i neutrofilý

~ 10 % u IgG nebo
OCB

MOG-IgG CSF?

sérum MOG-IgG:
permanentně poz

x
tranzientně poz

RS

oligocytoza

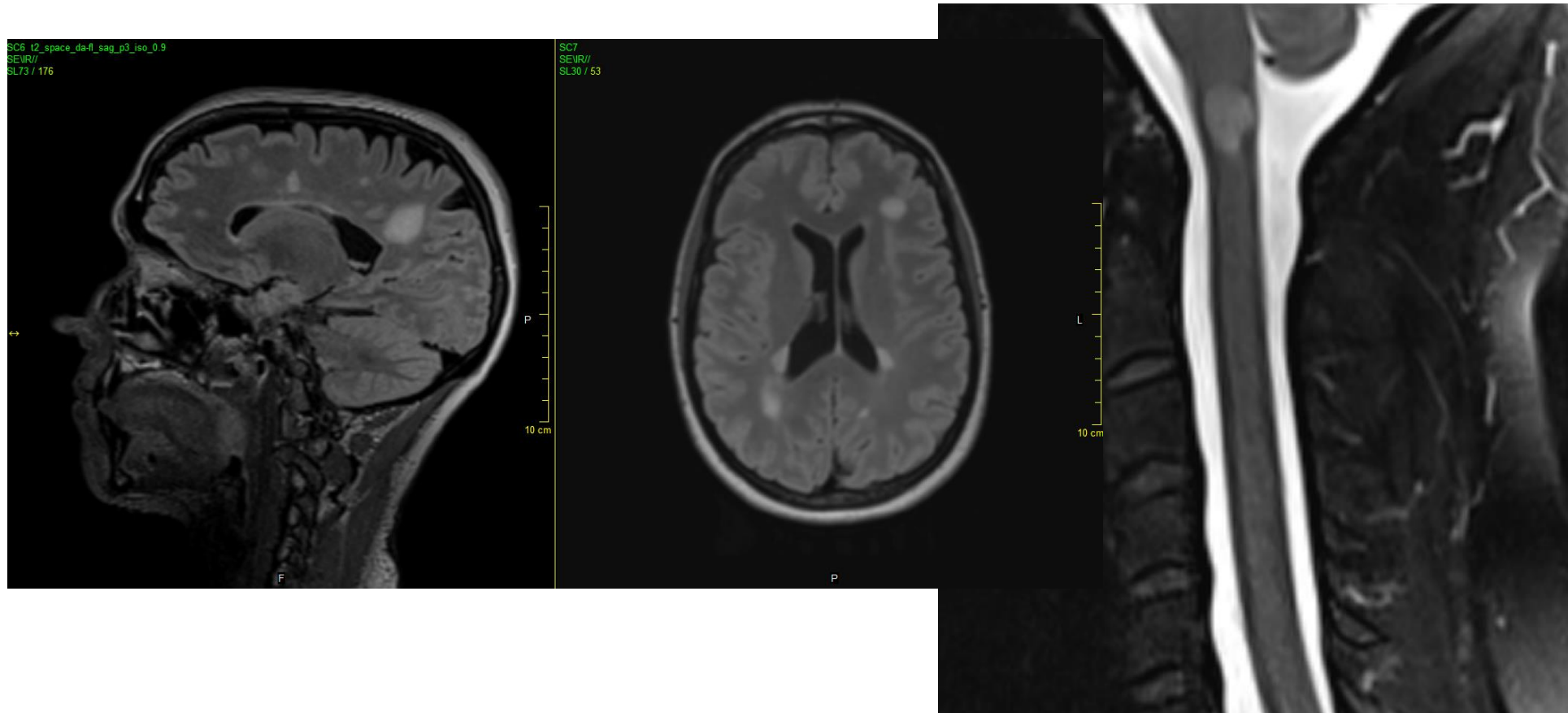
lymfocyty,
plazmatické
buňky

> 95 % pozitivní
OCB

Myelitidy u roztroušené sklerózy

- Léze typicky 1-2 segmenty, asymetrické, často v dorzolaterální oblasti, zejména C a Th mícha, v akutní fázi často sycení po podání kontrastu
- Klinicky **inkompletní** míšní léze, Lhermitův příznak, obručovitě sevření
- Pozitivní nález na **MR mozku**
- **Likvor** – oligocytóza, normální bílkovina, intrathekální syntéza IgG s oligoklonální skladbou

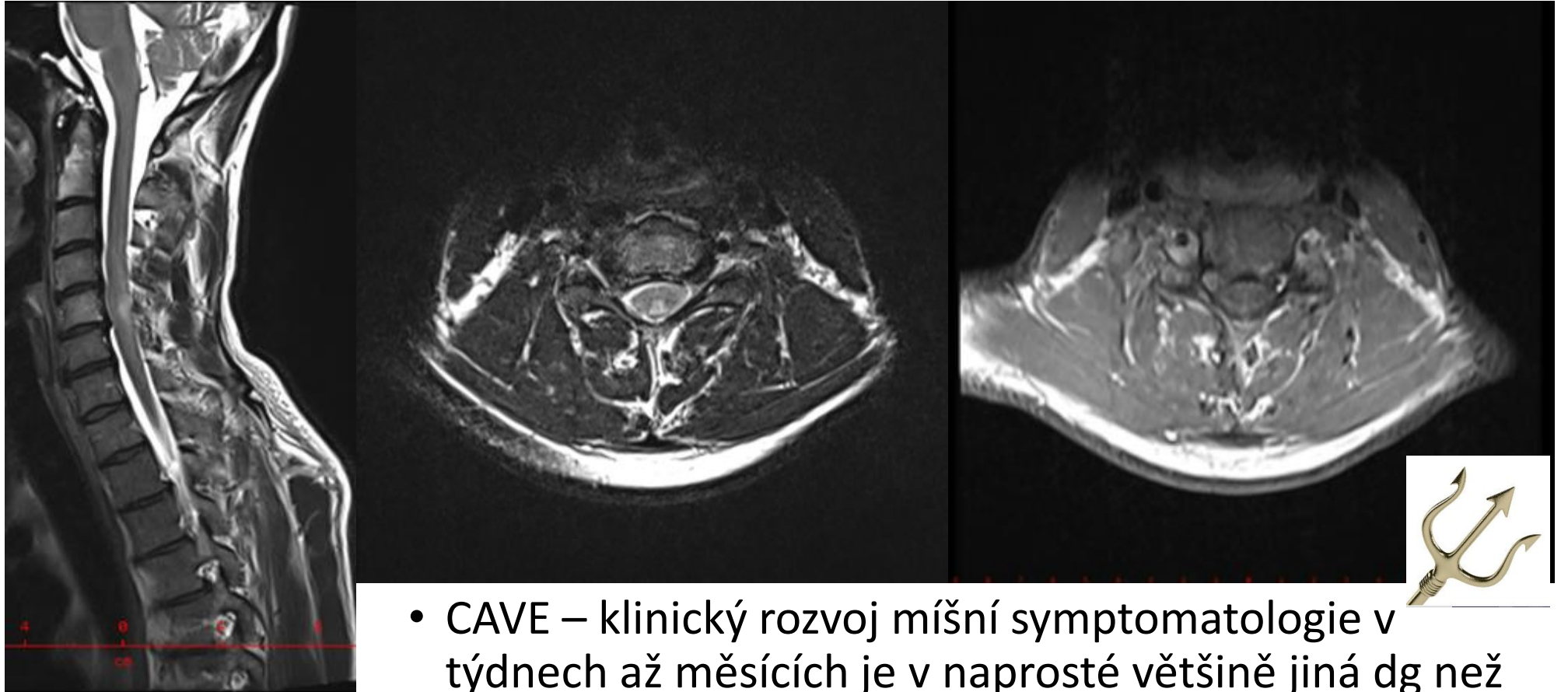
Myelitidy u roztroušené sklerózy



Neurosarkoidóza

- sarkoidóza je granulomatózní multisystémové postižení neznámé etiologie
- neurosarkoidóza < 5 % pacientů (myelitidy cca u < ¼)
- první manifestací může být LETM, nejčastěji jsou léze hlavových nervů (včetně uni- či bilaterální parézy VII, léze II. a další)
- rozvoj obtíží akutní/subakutní i chronický
- definitivní diagnóza je až histopatologická
- v likvoru: pleiocytóza, elevace bílkoviny, OCB pozitivita asi u poloviny pacientů, pokles glykémie (hypoglykorachie)

Diferenciální diagnostika LETM je široká



- CAVE – klinický rozvoj míšní symptomatologie v týdnech až měsících je v naprosté většině jiná dg než NMOSD nebo MOGAD
- neurosarkoidóza s míšním postižením
- sérová chitotriosidáza, ACE

LETM u neurosarkoidózy vs NMOSD

neurosarkoidóza

- hilová (mediastinální) lymfadenopatie
- dlouhý lineární subpiální enhancement
- perzistence sycení gadoliniem po více jak 2 měsících
- hypoglykorachie
- (↑koncentrace ACE a chitotriosidázy v séru)

LETM u NMOSD

- tonické (dystonické) spazmy
- předchozí ON
- area postrema syndrom
- koexistující jiné autoimunitní onemocnění v anamnéze
- AQP4-IgG

Myelopatie

kompresivní

tumor

vaskulární

postradiační

metabolické

Cu, vit E, vit B12,
metanol

celiakie

vs myelitidy

infekční

*Teplota, exantém,
meningeální
příznaky atd.*

autoimunity (AI)

v rámci systémové AI:

- SLE
- Sjögrenův syndrom
- Behcetova choroba
- neurosarkoidóza
- antifosfolipidový sy
- další vaskulitidy

orgánově specifická AI-CNS:

- roztroušená skleróza
- neuromyelitis optica
- MOG-IgG spektrum onemocnění
- ADEM
- postvakcinační/parainfekční
- paraneoplastická myelitis

Děkuji za pozornost!