

Novinky v zobrazení a diagnostice u autoimunitních a zánětlivých onemocnění

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.¹, MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.²

¹Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Práce seznamuje čtenáře s novinkami v diagnostice roztroušené sklerózy (RS) a neuromyelitis optica (NMO) a dále představuje ne příliš známou jednotku CLIPPERS – chronický lymfocytární zánět s pontinním perivaskulárním enhancementem a reakcí na podání kortikoidů v obraze magnetické rezonance (MR). V posledních dvou letech byla diskutována podpora diagnostiky RS pomocí MR tak, aby byla kritéria co nejjednodušší, zároveň vysoce senzitivní při neklesající specifitě. V prosinci 2017 byla publikována zatím poslední revize McDonaldových kritérií. Článek prezentuje uceleně nejnovější revizi McDonaldových kritérií a diskutuje oblasti, u kterých došlo ke změně. U NMO s pozitivitou protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4-IgG) byly revidovány nálezy na MR mozku. Původní koncept normální MR mozku je již dávno překonán. Toto onemocnění je z patogenetického pohledu považováno za primární astrocytopatii se sekundární demyelinizací. U části pacientů, u kterých nenacházíme AQP4-IgG mohou být v séru přítomny protilátky proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu, tzv. MOG-IgG a diskutuje se celé spektrum onemocnění asociovaných s těmito protilátkami. Uvádíme nejnovější kritéria pro NMO a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD) a typické nálezy na MR, které pomáhají v jejím odlišení od RS a jsou definovány v diagnostických kritériích z roku 2015.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, neuromyelitis optica, CLIPPERS, magnetická rezonance, diagnostická kritéria.

Advances in imaging and diagnosing autoimmune and inflammatory diseases

The paper introduces the reader to advances in diagnosing multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) as well as presents a not very well known entity referred to as CLIPPERS – chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids as seen on magnetic resonance imaging (MRI). In the recent two years, the support of MS diagnosis using MRI has been discussed in order for the criteria to be as simple as possible while being highly sensitive with a sustained specificity. In December 2017, the latest revision to the McDonald criteria was published. The article coherently presents the latest revision to the McDonald criteria and discusses the areas where changes have been made. In the case of NMO with anti-aquaporin-4 antibody positivity (AQP4-IgG), brain MRI findings have been revised. The original concept of normal brain MRI has long been surpassed. In terms of pathogenesis, this disease is considered to be primary astrocytopathy with secondary demyelination. In a proportion of patients in whom AQP4-IgG is not detected, antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) may be present in the serum, and the whole spectrum of diseases associated with these antibodies is discussed. Also presented are the latest criteria for NMO and its spectrum disorder (NMOSD) and typical findings on MRI that aid in distinguishing it from MS and that are defined in the 2015 diagnostic criteria.

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, CLIPPERS, magnetic resonance imaging, diagnostic criteria.

Roztroušená skleróza

MR je vysoce senzitivní, ale daleko méně specifická metoda při diagnostice RS. Diferenciální diagnostika ložisek zvýšené intenzity signálu

v T2 váženém obraze v bílé hmotě je velmi rozsáhlá. V současnosti neexistuje žádný specifický test, který by diagnózu RS jednoznačně potvrdil. Diagnóza se určuje na základě splnění určitých

kritérií (nyní revidovaných McDonaldových kritérií, poslední revize v roce 2017), která kombinují klinické vyšetření s paraklinickými testy (MR a vyšetření likvoru).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
manuela.vaneckova@vfn.cz, Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova,
1. lékařská fakulta a VFN v Praze, Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 243–250
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2018

Pro diagnostiku RS byl mezní rok 2001, kdy bylo poprvé uznáno, že klinická ataka může být nahrazena ložiskovým nálezem na MR (McDonaldova kritéria). Od té doby byla tato kritéria opakovaně revidována se snahou o co nejvyšší senzitivitu a specifitu.

Vyhodnocení stávajících diagnostických kritérií skupinou MAGNIMS

V roce 2015 byla zpětně vyhodnocována MR kritéria pro podporu diagnostiky RS u pacientů s prvními neurologickými příznaky budícími podezření na RS – CIS (klinicky izolovaný syndrom). Byla přijata jejich revize s přihlédnutím k možnosti rozšíření sekvencí v diagnostickém protokolu (Filippi et al., 2016) a možnosti nevydělovat symptomatická ložiska. Tím se zabývala práce Brownlee a kol., kteří pozměnili kritéria dvěma způsoby: 1. zařadili také asymptomatické léze v symptomatické oblasti a 2. testovaná změna – byla zařazena všechna ložiska v symptomatické oblasti. Tyto dvě změny porovnali s kritérii McDonald 2010 (Brownlee et al., 2016). Modifikovaná kritéria měla výrazně vyšší senzitivitu než původní McDonaldova kritéria z roku 2010 – 73 % versus 80 % respektive 87 %, pro druhý způsob. Tyto výsledky vedly k významné změně, nově počítáme v rámci diagnostiky všechna hypersignální ložiska, bez ohledu, či jsou symptomatická nebo asymptomatická (Brownlee et al., 2016). Tato změna se týká ložisek v rámci kritéria diseminace v prostoru (DIS – diseminace in space) i v čase (DIT – disemination in time). Novým kritériem je ložisko v oblasti nervus opticus (n.opticus), což reflektuje fakt, že 20–31 % pacientů s CIS má optickou neuritidu (Filippi et al., 2016). Ložiska v oblasti n. opticus jsou velmi časté u RS onemocnění, v pitevnických studiích je udávána jejich přítomnost až v 94–99 % (Kolappan et al., 2009). Částečnou limitací je MR zobrazení této oblasti, kdy nemusí být patologie v oblasti zrakového nervu vždy dobře detekovatelná. Optická neuritida je v MR obraze charakterizována hypersignálním ložiskem v T2 váženém obraze, postkontrastním zvýrazněním a rozšířením zrakového nervu. Vzhledem k možnému falešně pozitivnímu nálezu jednoho ložiska periventrikulárně došla expertní skupina MAGNIMS (magnetic resonance imaging in multiple sclerosis) k závěru, že z hlediska diferenciální diagnostiky je vyžadován nálezn alespoň tří loži-

sek periventrikulárně, protože např. až 30 % pacientů s migrénou má na MR jedno ložisko v této oblasti, a splnilo by tak toto kritérium. Ložiska periventrikulárně můžeme najít také i u zdravých kontrol. Někdy jsou mylně interpretována periventrikulární ložiska při frontálních rozích posterolaterálních komor („čepičky“), která jsou přítomna v rámci fyziologického stárnutí. Podmínka alespoň jednoho ložiska infratentoriálně nebo intramedulárně se nemění. S rozšířením sekvencí 3D: fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), double inversion recovery (DIR), či novější phase sensitive – inversion recovery (PSIR) a MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo) se otvírá možnost detekce kortikálních ložisek, což reflektují poprvé tato nová kritéria – přítomnost kortikálního nebo juxtakortikálního ložiska. Kortikální ložiska se vyskytují u více než 30 % pacientů s CIS. Jen zřídka jsou patrné u zdravých dobrovolníků a také pomáhají v diferenciální diagnostice RS, nejsou u pacientů s migrénou a NMOSD). MAGNIMS kritéria se tak zjednodušila v porovnání s McDonaldovými kritérii z roku 2010, při zachování přesnosti (Filippi et al., 2017) (splnění dvou podmínek z pěti: tři a více ložisek periventrikulárně; ložisko infratentoriálně; subkortikálně/kortikálně; intramedulárně, v oblasti zrakového nervu). Kritéria pro diseminaci v čase zůstávají stejná, jen již se nevydělují symptomatická ložiska. Bohužel žádná tato kritéria neřeší plně problematiku diferenciální diagnostiky ostatních onemocnění centrálního nervového systému (CNS) charakterizovaných obdobným průběhem jako u RR RS (neuromyelitis optica, Sjögrenův syndrom, vaskulitida a akutní diseminovaná encefalomyelitida). MAGNIMS skupina diskutovala použití přístrojů magnetické rezonance o různé síle magnetického pole a jejich

vliv na co nejčasnější diagnostiku RS. Při porovnání 1,5 T a 3 T přístroje má 3 T MR signifikantně vyšší detekci kortikálních, infratentoriálních a periventrikulárních ložisek. Použití přístrojů o vysoké síle magnetického pole 7 T nevedlo k rychlejší diagnostice (Filippi et al., 2017).

Revidovaná McDonaldova kritéria 2017

Na kongresu ECTRIMS 2017 v Paříži byly představeny zatím poslední kompletní změny McDonaldových kritérií – McDonaldova kritéria, revize 2017 (Thompson et al., 2017). Ta většinu změn navržených MAGNIMS 2016 kritérií inkorporovala, respektive vyjma dvou. Doporučila ještě zvážit kritérium ložiska v oblasti zrakového nervu, s tím, že je potřeba ještě další studie, než dojde ke změně kritérií, stejně tak ponechala podmínku jednoho periventrikulárního ložiska (tabulka 1). V poznámce ke kritériím je uvedeno, že u pacientů nad 50 let a pacientů s cévními rizikovými faktory by měla být diagnóza RS určována s maximální opatrností vzhledem k možnosti přítomnosti periventrikulárních ložisek u těchto pacientů bez souvislosti s RS. Pro diagnostiku primárně progresivní formy také platí, že se nedělá rozdíl mezi symptomatickými a asymptomatickými ložisky (tabulka 2). Diskutoval se radiologicky izolovaný syndrom (RIS), stejně jako u kritérií z r. 2010 platí, že splnění DIT a DIS a přítomnost oligoklonálních pášů, bez klinické ataky nenaplnuje diagnózu. Tato oblast vzhledem k vysokému procentu pacientů, u nichž se v budoucnu vyvine RS, bude prioritně zkoumána, stejně tak solitární skleróza, u které je přítomno jedno ložisko a není tak splněno kritérium pro DIS. Vyšetření mozkomíšního moku je součástí těchto kritérií, u pacientů s jednou

Tab. 1. Revidovaná McDonaldova kritéria 2017 pro diseminaci v prostoru a čase na MR (Thompson et al., 2017)

	Diseminace v prostoru	Diseminace v čase
CIS	<p>≥ 1 T2 ložisko (asymptomatické/symptomatické) v alespoň dvou lokalizacích ze čtyř typických regionů CNS pro RS</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ periventrikulárně ■ juxtakortikálně/kortikálně ■ v zadní jámě ■ intramedulárně 	<ul style="list-style-type: none"> ■ simultánní přítomnost asymptomatického/symptomatického ložiska (nebo ložisek) enhancing po podání kontrastní látky a neenhancing ložiska v jakémkoliv čase nebo ■ alespoň jedno nové ložisko v T2W obraze nebo enhancing ložisko na následujícím vyšetření MR

Tab. 2. Revidovaná McDonaldova kritéria 2017, primárně progresivní forma (Thompson et al., 2017)

PPRS	Jednorocní progresse onemocnění (retrospektivně či prospektivně) nezávislá na klinických relapsech a platí alespoň dvě ze tří:	<ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 1 T2 ložisko (asymptomatické/symptomatické) v alespoň jedné lokalizaci ze čtyř typických regionů CNS pro RS (periventrikulárně, juxtakortikálně/kortikálně, infratentoriálně) ■ ≥ 2 T2 ložiska intramedulárně ■ přítomnost oligoklonálních pášů v mozkomíšním moku (MM)
------	--	---

Tab. 3. Revidovaná McDonaldova kritéria 2017 (Thompson et al., 2017)

Klinický stav	Doplňková data nutná k diagnóze RS
dvě a více atak; objektivně přítomnost dvou a více lézí	■ dg. RS (další vyšetření nejsou nutná)
dvě a více atak; objektivně přítomnost jedné léze (v anamnéze předchozí ataka v odlišné anatomické lokalizaci)	■ dg. RS (další vyšetření nejsou nutná)
dvě a více atak; objektivně přítomnost jedné léze	■ diseminace v prostoru demonstrována další klinickou atakou jiné lokalizace nebo DIS na MR
jedna ataka; objektivně dvě a více lézí	■ diseminace v čase demonstrována další klinickou atakou nebo DIT na MR nebo přítomnost MM specifických oligoklonálních pásů
jedna ataka; objektivně přítomnost jedné léze	■ diseminace v prostoru charakterizovaná další klinickou atakou jiné lokalizace nebo DIS na MR a ■ diseminace v čase charakterizovaná další klinickou atakou nebo DIT na MR nebo přítomnost MM specifických oligoklonálních pásů

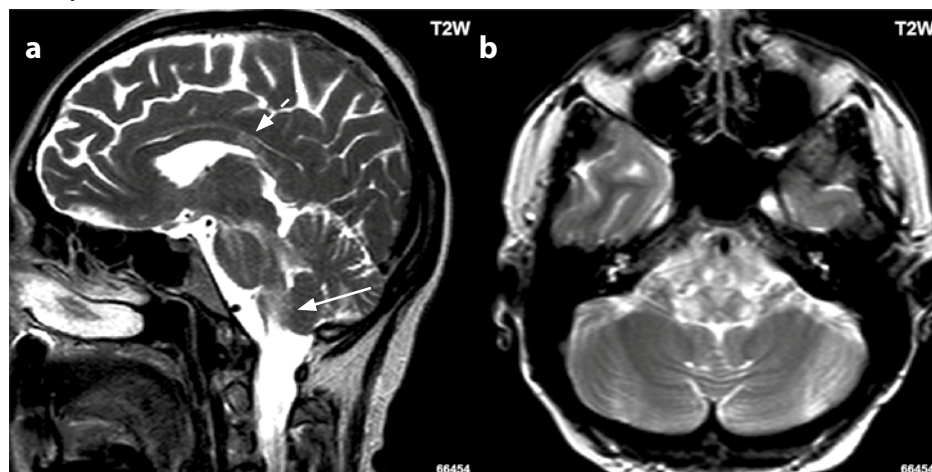
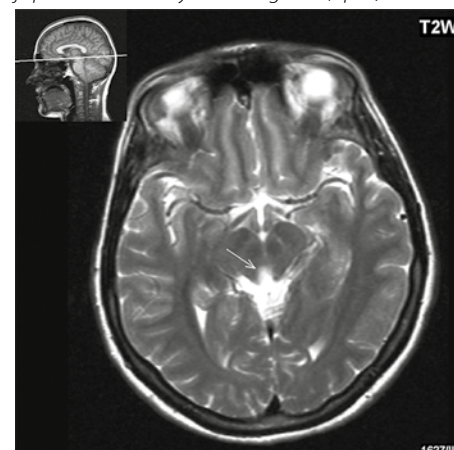
atakou a nesplněním MR kritérií či u primárně progresivní formy (tabulka 3).

Neuromyelitis Optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD)

Pro správnou diagnostiku, především pro odlišení od RS, je nutné znát typický nález na MR u NMO. Odlišení těchto dvou onemocnění má zcela zásadní význam pro správný terapeutický postup, který se u těchto dvou jednotek liší. Pro neuromyelitis optica je typická také přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4) v séru pacientů (AQP4-IgG též NMO-IgG). Jejich senzitivita je přibližně 80 % a specifita kolem 98 %. Akvaporin-4 je exprimován zejména astrocyty v oblasti perivaskulární, subependymální a glia limitans. Tomu pak odpovídají MR nálezy. Nicméně postižení CNS nacházíme i v oblastech nespecifických, které s ní nejsou spjaté. Na začátku onemocnění jsou popisována ložiska v oblasti mozkového parenchymu u 43–70 % pacientů s NMOSD (Kim et al. Neurology 2015). Výskyt těchto ložisek dále stoupá s délkou trvání nemoci. Pro NMOSD jsou typická ložiska periependymálně v okolí III. komory a akveductu – v thalamu, hypothalamu a ventrálně v mozkovém kmeni (obrázek 1). Jedna z oblastí, která je vysoce specifická pro toto onemocnění je area postrema a nucleus tractus solitarius (ložiska se vyskytují u 7–46 % pacientů s NMOSD), čemuž klinicky odpovídá syndrom area postrema charakterizovaný protrahovaným singultem nebo nauzeou se zvracením (obrázky 2a, b). Ložiska v prodloužené míše často přecházejí na krční míchu, mají typicky lineární tvar. Ložiska v této oblasti mohou asociovat s prvním klinickým příznakem, nebo s akutní exacerbací onemocnění. U NMOSD bývají u 12–40 % pacientů ložiska v oblasti corpus callosum, která bývají často edematózní, heterogenní na rozdíl

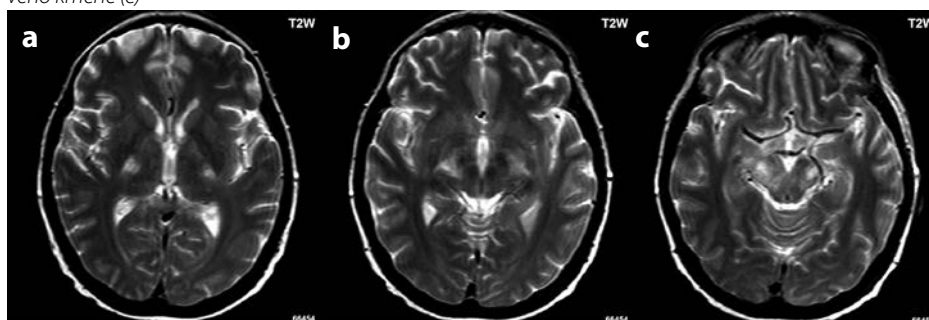
od ovoidních ložisek u RS (obrázek 2a). V chronické fázi mají tato ložiska tendenci se zmenšovat, nebo mohou i vymizet, často později dochází k atrofii corpus callosum. Postižení v bílé hmotě může být značně rozsáhlé, splývavé, ložiska jsou často větší než 3 cm, nebývá přítomen mass efekt. Je vyšší signál na ADC mapě, což je korelátem vasogenního edému s akutní demyelinizací. Tato rozsáhlá ložiska se vyskytují častěji u AQP4-IgG séropozitivních NMO pacientů než negativních. U určitých podskupin pacientů s NMOSD může být postižen kortikospinální trakt, a to buď uni nebo bilaterálně, ložiska zasahují do hluboké bílé hmoty, je patrný zvýšený signál v oblasti zadního raménka kapsuly interny a zasahují do cerebrálních pedunkulů (obrázky 3a, b, c). Tato lokalizace není spojená se zvýšenou expresí AQP4 a do současnosti nebylo objasněno, proč je pyramidová dráha postižena, ale může se jednat zejména o pacienty s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG). Drobnoložiskové postižení bílé hmoty je u NMOSD relativně časté, je zcela

Obr. 2a, b. NMO, MOG-IgG pozitivní pacient, T2 vážený obraz, sagitální rovina řezu, ložisko v oblasti corpus callosum, které je odlišného tvaru než u RS pacientů (přerušovaná šipka). Zvýšený signál v oblasti dorzolaterální části oblongáty (area postrema, tractus solitarius) (šipka). Dále je patrný zvýšený signál v oblasti středního mozečkového pedunkulu, v oblasti pontu a mezencefalonu (a). Ložiska v oblasti dorzolaterální oblongáty, zasahují do nucleus tractus solitarii bilat (b)

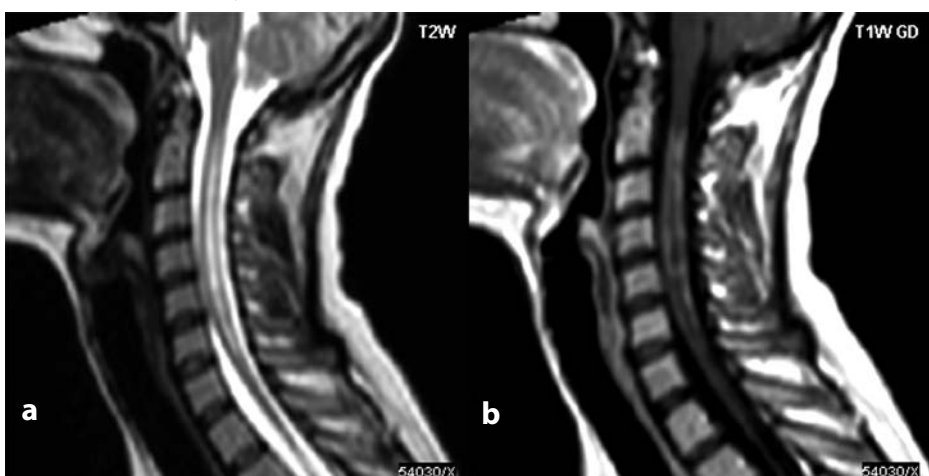
**Obr. 1.** NMO, AQP4-IgG pozitivní pacient, T2 vážený obraz, transverzální rovina řezu, v okolí akveductu je patrné ložisko zvýšeného signálu (šipka)

nespecifické, jedná se o vícečetná drobná hyperintenzní ložiska v T2 váženém obraze a FLAIR, tato ložiska bývají u NMOSD často asymptomatická. Je variabilní přítomnost postkontrastního zvýraznění (vyskytuje se v 9–36%), na rozdíl od RS je diskrétní, hůře ohraničený, připodobňuje se k mrakům. Optická neuritida je v obraze MR charakterizována rozšířením n. opticus, zvýšeným signálem v T2 váženém obraze a postkontrastním zvýrazněním po podání KL. Poslední studie naznačují, že u NMOSD je častěji postiženo chiasma a oboustranná ložiska, jinak je nález obdobný jako u RS. Ložiska v oblasti míchy jsou rozsáhlejší než u RS, typicky svojí délkou dosahují nebo přesahují výšku tří obratlových těl, mluvíme o tzv. longitudinálně extenzivní transverzální myelitidě (LETM). Tato ložiska jsou typicky uložena také centrálně v šedé hmotě. V akutním stadiu je přítomen edém, na T1 obrazech jsou léze hypointenzní a mohou se sytit po podání gadolinia (Wingerchuk et al., 2015). Nejčastěji jsou léze

Obr. 3a, b, c. Stejný pacient jako na obrázku 2. Je patrný zvýšený signál v T2 váženém obraze v oblasti pyramidové dráhy bilat. – v zadních ramínkách kapsuly interny (a, b), v cerebrálních pedunkulech mozko-
vého kmene (c)



Obr. 4a, b. NMO, AQP4-IgG pozitivní pacient, T2 vážený obraz v sagitální rovině, je patrné intramedulární hypersignální ložisko, které mírně rozšiřuje míchu, svojí délkou přesahuje výšku třech obratlových těl – v úrovni od C2 po C6 (a, b) – tzv. LETM. Ložisko je uloženo centrálně. Po podání KL je patrné nepravidelné, převážně okrajové postkontrastní zvýraznění (b)

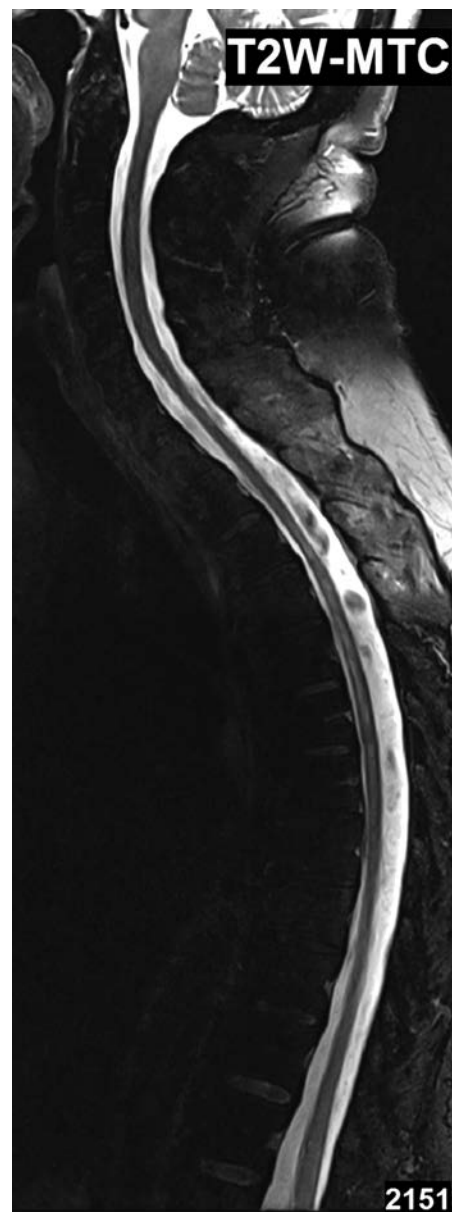


v oblasti krční a horní hrudní míchy (obrázky 4a, b). Typické rozsáhlé intramedulární ložisko se může v průběhu onemocnění měnit, v období remise či po léčbě vysokými dávkami kortikoidů se mohou zobrazovat jako vícečetná drobná ložiska, která již nesplňují délkou kritéria pro LETM. Také u pacientů, kteří jsou již na chronické imunosupresivní léčbě pro jiné autoimunitní onemocnění nebo předcházející optické neuritidy můžeme vidět ložiska kratší (Vaněčková et al., 2010). Po opakovaných myelitidách je často patrná atrofie míchy, která koreluje s neurologickým postižením (obrázek 5). Na rozdíl od RS nejsou u NMOSD kortikální ložiska, ložiska v bílé hmotě nemají tvar Dawsonových prstů, ovoidní tvar ložisek při perivenulární demyelinizaci je u NMOSD méně častý (Kim et al., 2015).

MR mozku, zrakových nervů a míchy hraje jednu z hlavních rolí v diagnostickém procesu NMOSD. V mezinárodním konsenzu diagnostických kritérií pro NMOSD z roku 2015, jsou jednak uvedena konkrétní rezonanční kritéria pro daný klinický obraz nebo provedení MR vyšetření je podstatné z důvodu vyloučení jiné diagnózy či koincidenci různých onemocnění. Pro sta-

novení diagnózy je nutné pojmenovat klinické obtíže pacienta, zda odpovídají tzv. jádrovým klinickým charakteristikám typickým nebo méně častým (tabulka 4). Je také nezbytné stanovení AQP4-IgG v séru pacienta, kdy tento výsledek dále spoluurčuje i MR požadavky na stanovení diagnózy NMOSD, zejména v případě, že protilátky v séru jsou negativní (Wingerchuk et al., 2015). Rozlišujeme tedy dvě základní situace (obrázek 6): 1. pacient má vyjádřenu klinickou symptomatiku dle tzv. jádrových charakteristik a má pozitivní protilátky proti AQP4; v tomto případě jsou kladeny konkrétní MR požadavky v situaci, kdy se jedná o příznaky charakteru narkolepsie, diencefalických syndromů a symptomatické léze mozkových hemisfér (tabulka 4); 2. u pacienta nenacházíme AQP4-IgG v séru; klinicky a pomocí zobrazovacích metod musí být u pacienta prokázána roztroušenost procesu v prostoru, tzn. ataky musí být z různých lokalit CNS a minimálně jedna z nich musí být myelitida, optická neuritida nebo syndrom area postrema. Konkrétní MR požadavky jsou pak uvedeny v tabulce 4.

Obr. 5. NMO, AQP4-IgG pozitivní pacient, T2 vážený obraz s potlačením tuku a magnetizačním transferem, je patrná atrofie v oblasti hrudního úseku míchy a nepravidelná ložiska intramedulárně, od obratlového těla Th3–Th8



CLIPPERS (chronický lymfocytární zánět s pontinním perivaskulárním enhancementem a reakcí na podání kortikoidů; chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids)

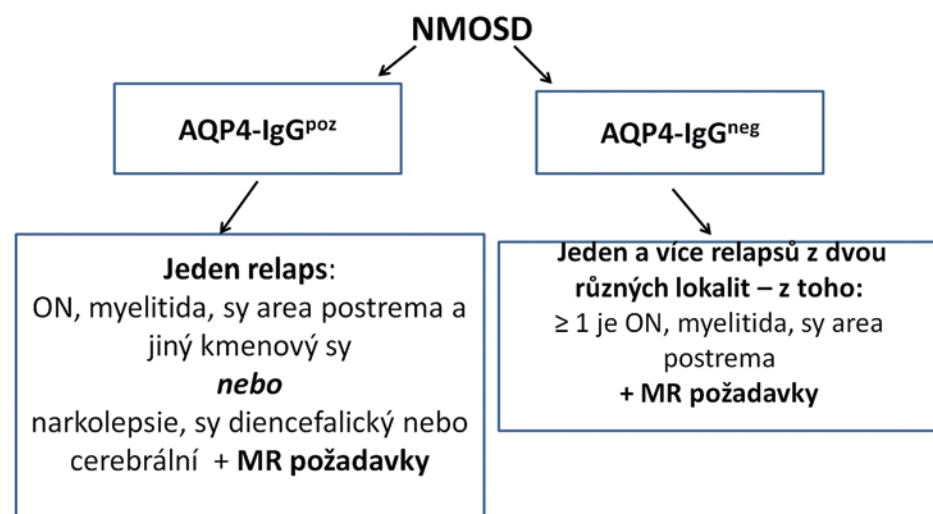
Jedná se o onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno infiltrací T lymfocytů v perivaskulárních prostorech a mozkovém parenchymu. Typická je rychlá reakce na podání kortikoidů, a to jak v klinickém, tak MR obraze (Taieb et al., 2016). Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 2010 a pro jeho diagnózu byla přijata tato kritéria: 1. postižení kmene (na zobrazovacích metodách, klinické příznaky), 2. predominantní postižení pontu

Tab. 4. Jádrové klinické charakteristiky a specifické MR požadavky pro diagnózu NMOSD dle mezinárodního konsenzu panelu odborníků (Wingerchuk et al., 2015)

Jádrové klinické charakteristiky	
Hlavní Myelitida Optická neuritida Syndrom area postrema	Méně časté Akutní kmenový syndrom Narkolepsie a diencefalické syndromy * Cerebrální syndrom **
MR požadavky v případě * a **	MR požadavky u AQP4-IgG ^{neg} NMOSD
* léze postihující hypothalamus, thalamus nebo periependymální oblast III. komory mozkové ** rozsáhlé, splývavé uni- nebo bilaterální léze v bílé hmotě nebo subkortikálně ** léze corpus callosum dosahující minimálně 1/2 jeho délky ** dlouhé ložiska v kortikospinálních drahách uni- nebo bilaterálně zasahující do capsula interna nebo pedunkulů ** rozsáhlé periependymální léze často s enhancementem gadolinia	a. akutní optická neuritida s nálezem na MR mozku: a) normálním nebo jsou přítomny pouze nespecifické změny bílé hmoty NEBO b) MR n. opticus s hyperintenzitami na T2 vážených obrazech nebo na T1 vážených obrazech s enhancementem optického nervu přesahující polovinu jeho délky nebo zasahující chiasma opticum b. akutní myelitida s MR nálezem léze délky ≥ 3 obratlové segmenty (LETM) NEBO kontinuální fokální atrofie míchy ≥ 3 obratlové segmenty u pacienta s anamnézou kompatibilní s myelitidou c. syndrom area postrema vyžaduje MR nález z oblasti dorzální medully oblongaty d. akutní kmenový syndrom vyžaduje odpovídající kmenovou lézi na MR mozku s periependymálním uložením

Tab. 5. Návrh diagnostických kritérií pro CLIPPERS (Tobin et al., 2017)

1. Klinické
■ Subakutní pontocerebellární dysfunkce s/nebo bez dalších CNS symptomů jako kognitivní porucha a myelopatie
■ CNS symptomy pozitivně reagují na léčbu kortikosteroidy
■ Nepřítomnost onemocnění periferního nervového systému
■ Nedostatek alternativního vysvětlení klinických symptomů
2. MR
■ Homogenní enhancující noduly bez prstenčitého enhancementu nebo mass efektu predominantně v oblasti pontu a mozečku, menší než 3 mm v průměru
■ Významné snížení enhancementu v souvislosti s léčbou kortikosteroidy
■ Homogenní T2 abnormality, které nejsou rozsáhlejší než enhancující ložiska
■ Ložiska v míše v T2WI, které nejsou rozsáhlejší než enhancující ložiska
3. Neuropatologická
■ Densní lymfocytární zánět s perivaskulární predominancí a parenchymální difúzní infiltrací; obě – bílá i šedá hmota může být infiltrována
■ Predominantní infiltrace T buňkami (CD4 > CD8) s variabilní komponentou makrofágů
■ Nepřítomnost ztráty myelinu nebo fokální sekundární ztráty myelinu
■ Nedostatek alternativního vysvětlení pro patologický nález

Obr. 6. Diagnostické schéma pro neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD) (Wingerchuk et al., 2015)

a středního mozečkového pedunkulu, 3. regrese po podání kortikoidů (jak klinicky tak i na MR), 4. absence alternativní diagnózy, 5. bez imunosupresivní terapie má relaps-remitující průběh, přičemž ataky splňují první 4 kritéria, 6. lymfocytární infiltrace okolo či ve stěnách cév mozkového kmene při biopsii (biopsie, však není pro onemocnění indikována). Cerebelární ataxie a diplopie jsou nejčastějšími příznaky atak (Pittock et al., 2010). V roce 2017 byl publikován návrh nových kritérií, která by lépe diferencovala CLIPPERS od ostatních diagnóz, u nichž je také přítomna vícečetná postkontrastně se zvýrazňující ložiska (Tobin et al., 2017). Navržená kritéria se dělí na klinickou, MR a neuropatologickou část, rozlišují definitivní CLIPPERS, když pacient splní všechna kritéria a pravděpodobný CLIPPERS, když jsou splněna klinická a MR, bez možnosti neuropatologického vyšetření (tabulka 5) (Tobin et al., 2017). Dříve se také uvažovalo, že by se mohlo jednat o premalignitu nebo pouze o iniciální klinický syndrom jiného onemocnění, ale od toho bylo upuštěno a vedlo to k výše zmíněnému návrhu kritérií, která by CLIPPERS lépe definovala. V MR obraze jsou patrná hypersignální ložiska v T2 váženém obraze a FLAIR v mozkovém kmeni, bez patrného mass efektu. Postkontrastní zvýraznění bývá klasicky tečkovité, ale může být i nodulární. Postkontrastně se zvýrazňující ložiska se někdy šíří do mezencefalonu, prodloužené míchy nebo krční míchy, supratentoriálně se mohou šířit i do centrální šedi a do bílé hmoty. Nepostihuje kortex, hypothalamo-hypofyzární osu, leptomeningy. V rámci diferenciální diagnostiky přichází v úvahu řada onemocnění – lymfom, intravaskulární lymfom, CNS lymfomatoidní granulomatóza, neurosarkoidóza, primární cerebrální angitida, Behcetovo onemocnění, demyelinizační onemocnění, chronické perivaskulární záněty (TBC, neurolyues), histiocytóza (Zalewski et Tobin, 2017).

Může být i varianta s postižením supratentoriálně, kterému se říká SLIPPERS – supratentorial lymphocytic inflammation with parenchymal perivascular enhancement responsive to steroids, klinicky se projevuje izolovaným postižením paměti.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem RVO – VFN64165, AZV garantem NV18-04-00168 a projekt Progres Q27/LF1 Ministerstva školství ČR.

LITERATURA

1. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkil KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology*. 2016; 87(7): 680–683.
2. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, Frederiksen J, Enzinger C, Barkhof F, Gasperini C, Brownlee W, Drulovic J, Montalban X, Cramer SP, Pichler A, Hagens M, Ruggieri S, Martinelli V, Miszkil K, Tintorè M, Comi G, Dekker I, Uitdehaag B, Dujmovic-Basuroski I, Rocca MA. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2017; pii: S1474–4422(17)30469–6.
3. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F, Filippi M, Massimo, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines *The Lancet Neurology* 2016; 15(3): 292–303.
4. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Wuelfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim SH. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015; 84(11): 1165–1173.
5. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol*. 2009; 256(3): 305–319.
6. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aemele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinshenker BG, Aksamit AJ, Krueger BR, Shuster EA, Keegan BM. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133(9): 2626–2634.
7. Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfleur NM, Moulignier A, Thouvenot E, Allou T, Lacour A, Hoang-Xuan K, Pelletier J, Labauge P. Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. *Neuroradiology*. 2016; 58(3): 221–235.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintorè M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2017; pii: S1474–4422(17)30470–2.
9. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Mandrekar J, Dubey D, Debruyne J, Keegan BM. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017; 140(9): 2415–2425.
10. Vaněčková M, Horáková D, Havrdová E, Nytrková P, Němcová J, Seidl Z. Retrospektivní studie nálezů na magnetické rezonanci míchy a mozku u pacientů s diagnózou neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 164–168.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85(2): 177–189.
12. Zalewski NL, Tobin WO. CLIPPERS. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 65.