

# Historie neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, vývoj diagnostických kritérií

History of neuromyelitis optica spectrum disorders, development of the diagnostic criteria

## Souhrn

Eugéne Devic na konci 19. století definoval neuromyelitis optica (NMO) jako monofázický syndrom charakterizovaný bilaterální optickou neuritidou a akutní myelitidou. Pokud se však podíváme na celé 19. století, pak ještě před zavedením termínu NMO nacházíme publikace o koincidenci akutního postižení zrakových nervů a míchy jiné etiologie než při neurosyphilis. Ve 20. století se výrazně rozšířil původní koncept monofázického syndromu na převážně relaps remitentní onemocnění i s dalšími klinickými projevy mimo zrakové nervy a míchu, např. s postižením mozkového kmene. Právě pro rozšíření klinického obrazu se v roce 2007 publikovala kritéria také pro onemocnění ze širšího spektra NMO s poslední revizí v roce 2015. Významnou roli v tomto sehrál objev protilátek proti akvaporinu-4 v roce 2004. Tyto sérové autoprotilátky jsou součástí diagnostických kritérií a umožnily definitivně odlišit toto onemocnění od RS. Stanovení těchto protilátek zlepšuje diagnostiku autoimunitních zánětlivých onemocnění CNS.

## Abstract

Eugene Devic defined neuromyelitis optica (NMO) as a monophasic syndrome characterized by bilateral optic neuritis and acute myelitis at the end of 19<sup>th</sup> century. When we look at the whole 19<sup>th</sup> century, prior to the definition of NMO, we can find publications about the coincidence of an impairment of the optic nerves and spinal cord of different etiology than in neurosyphilis. The original Devic's concept of the monophasic syndrome was adjusted to predominantly relapsing-remitting disorder with clinical manifestation affecting not only optic nerves and the spinal cord, but also the brain stem and other parts of the CNS during 20<sup>th</sup> century. In 2007, the diagnostic criteria for NMO spectrum disorders were published for this reason and were updated in 2015. The discovery of antibodies to aquaporin-4 played an important role in all these events. This serological biomarker has been implemented into the diagnostic criteria. Furthermore, these antibodies facilitated differentiation between NMO and MS. The assessment of aquaporin-4 improves the diagnostic procedure of the autoimmune inflammatory disorders of the CNS.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

## P. Nytrová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze



**MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.**  
Neurologická klinika a Centrum  
klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
128 08, Praha 2  
e-mail: petra.nytrova@lf1.cuni.cz

## Klíčová slova

historie – neuromyelitis optica a onemocnění širšího spektra – diagnostická kritéria – roztroušená skleróza – MOG encefalomyelitida

## Key words

history – neuromyelitis optica spectrum disorders – diagnostic criteria – multiple sclerosis – MOG encephalomyelitis

## Úvod

Neuromyelitis optica (NMO; známá též jako Devicův syndrom) a onemocnění jejího širšího spektra (NMO spectrum disorders; NMOSD) jsou autoimunitní onemocnění CNS typicky postihující zrakové nervy, míchu, mozkový kmen a méně často i supratentoriální oblasti [1,2]. Původní koncept monofázického syndromu s bilaterálním posti-

žením zrakových nervů a míchy se během 20. a 21. století značně změnil – např. se rozšířilo klinické spektrum možného postižení (např. oblast mozkového kmene, diencefala atd.). Ještě před více než 100 lety pacienti často umírali během první ataky (na respirační selhání nebo sepse z dekubitů nebo při retenci močové) [3]. S nástupem terapie kortikosteroidy a antibiotiky došlo ke zlepšení

přežití pacientů a bylo jasné, že průběh nemoci je častěji relaps-remitentní (u 90 % pacientů) [1]. K definitivnímu odlišení NMO a RS výrazně přispěl objev autoprotilátek proti akvaporinu-4 (AQP4-IgG) [4,5]. Tyto protilátky nacházíme přibližně u 80 % pacientů a jsou pro toto onemocnění specifické [6]. Víme, že tyto protilátky hrají zcela zásadní roli v patogenezi NMO. Došlo k jejich zařazení do

diagnostických kritérií pro NMO i NMOSD [2]. U přibližně 20 % pacientů s klinickým obrazem NMO však AQP4-IgG nenacházíme. Jedná se o heterogenní skupinu pacientů, přičemž část z nich vykazuje pozitivitu jiných autoprotiláték, např. proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) [7,8]. Proto je tendence mluvit o spektru onemocnění histologicky charakterizovaných buď primární autoimunitní astrocytopatií, nebo oligodendrocytopatií [9,10].

### Neuromyelitis optica v 19. století.

Časná historie NMO není příliš známá. Termín neuromyelitis optica („neuro-myélite optique aiguë“) byl představen Eugenem Devicem v roce 1894 na konferenci v Lyonu. Profesor Devic se svým studentem Fernandem Gaultem definovali pojem neuromyelitis optica jako monofázický syndrom charakterizovaný současným nebo těsně navazujícím rozvojem bilaterální optické neuritidy a akutní myelitidy [11,12]. Avšak už několik dekád před profesorem Devicem si zejména oftalmologové povšimli souvislosti mezi akutní slepotou a onemocněním míšním. Používal se termín „amaurose spinale“ / Spinale Amaurose“. Za autora tohoto termínu je považován Julius Sichel (1802–1886), který ve svém díle „Traité de l'ophtalmie, la cataracte et l'amaurose“ (1837) věnoval celou kapitolu této problematice a akcentoval potřebu důkladného neurologického vyšetření u pacientů s amaurozou. Soustředil se také na další příznaky mimo poruchy vizu, např. na necitlivost a poruchy hybnosti končetin, ale také na pocity skruží, mimovolní kontrakce končetin, poruchy sfinkterů, dušnost nebo kmenové okohybné parézy [3,13]. Postižení mozkového kmene u pacientů s NMO bylo akceptováno jako možný příznak amaurozy až po objevu protiláték proti AQP4-IgG, resp. MOG-IgG. Sichel také upozorňoval na různé typy spinálních amauroz, např. u kojících žen, přičemž některá recentní data poukazují na zvýšený výskyt relapsů v poporodním období u pacientek s NMO. Také jsou zde první zmínky o terapii u 14leté dívky s bilaterální poruchou vizu s přechodnou dilatací zornic a míšními bolestmi s kontrakcemi končetin, u které použili v terapii pijavice [3,13].

Dalším z lékařů, kteří publikovali o koincidenci myelitidy a amaurozy, byl oftalmolog Charles Joseph Frédéric Carron du Villards (1801–1860), který působil v řadě zemí. Při své práci v Jižní Americe léčil několik jedinců s koincidencí amaurozy a akutní myelitidy. Stejně jako Sichel použil termín „amaurose

spinale“. V rámci terapie doporučoval „pouštění žilou“, u kterého se předpokládal protizánětlivý efekt. Také se používalo přikládání pijavic nebo baněk podél páteře [3,14]. Další z významných lékařů 19. století byl Joseph Pierre Eleonor Pétrequin (1809–1876), který také publikoval o případu koincidencí amaurozy a zánětu míšního. Kromě klinického popisu se však Pétrequin detailně zabýval i patologickým nálezem. Na mozku, mozečku a míšních obalech nenalezl nic neobvyklého, ale zaznamenal zejména hnědošedé zbarvení míchy a ztenčení míšní tkáně distálně od výstupu nervus vagus. Na sítnici a optických nervech bylo přítomno kapilární překrvení. Pétrequin předpokládal, že onemocnění pacientů je způsobeno patologickým složením krve – „amaurose dyscrasique“ (využil tedy Galénův termín dyscrasia) [15,16]. Je to pozoruhodné, protože řada dalších později publikovaných prací jiných autorů spíše předpokládala poškození zrakových nervů jako následek poškození míchy a z ní vycházejících sympatických nervů. Pétrequinovu teorii podpořila v roce 1896 práce Karla Katze (1869–1944) a Theodora Karla Gustava von Lebera (1840–1917), kteří na základě podobností v poškození optických nervů a míchy předpokládali stejnou „noxu“ v krvi, která toto poškození způsobuje. Více než 100 let pak trvalo, než ony „noxae“ u pacientů s NMO byly objeveny – autoprotilátky proti AQP4-IgG a MOG-IgG [3,4,8,15]. Sichelův koncept „amaurose spinale / spinal amaurosis“ byl převzat a publikován v dalších významných knihách své doby, přičemž v německém očním lékařství nacházíme pojem „Spinal-Amaurosen“ (tedy množné číslo odlišované od „Cerebral-Amaurosen“). Maximilian Joseph Chelius ve své knize z roku 1843 („Handbuch der Augenheilkunde“) řadil mezi symptomy spadající pod tento pojem parestezie, parézy bez nebo se spasticitou, pocity skruží, arytmie, poruchy sfinkterové a další [17].

Edward Octavius Hocken byl anglickým oftalmologem, který v roce 1841 v časopisu Lancet použil také termín „spinal amaurosis“ a popsal případ dítěte s míšní lézí a bilaterální slepotou, která se pak v týdnech upravovala [18]. Významný byl také tím, že přemýšlel nad možnými souvislostmi a příčinou tohoto syndromu a spekoval o přímém šíření procesu z míchy. Dále předpokládal, že různé nemoci míšní mohou vyústit v postižení zrakových nervů a slepotu (kompletní nebo inkompletní). Nepodařilo se zjistit, zda byl nebo nebyl ovlivněn Sichelem [19].

V druhé polovině 19. století ustoupil původní význam „spinal amaurosis“ do pozadí. Převažovaly případy a publikace týkající se možné asociace amaurozy a postižení míšního (tabes dorsalis) u neurosyfilis a někdy se termín „spinal amaurosis“ používal právě v souvislosti s tímto infekčním onemocněním. Někteří autoři zdůrazňovali různé typy míšních amauroz. Christian Georg Theodor Ruete ve své knize „Lehrbuch der Ophthalmologie für Aerzte und Studierende“ upozorňoval, že neurosyfilis je jen jedna z možných příčin míšních amauroz [20]. Zdůrazňoval při tom práci Antonia Portala (1742–1832) z roku 1804, který popsal pravděpodobně prvního pacienta s možnou diagnózou NMO v západní literatuře. Byl jím Marquise de Causan, který akutně ztratil vizus a hybnost z důvodu zánětu optických nervů a míchy, aniž by bylo přítomné postižení mozku. U tohoto pacienta nebyla přítomna tabická porucha hybnosti [21].

Koincidencí amaurozy a míšního postižení nebyla opomenuta ani anglicky píšícími autory, kde jsou významné zejména práce jednoho z průkopníků užití oftalmoskopu, Thomase Clifforda Allbutta (1836–1925), např. „On the ophthalmoscopic signs of spinal disease“ [22].

V 80. a 90. letech 19. století byla publikována řada případů pacientů, které odpovídaly klinickému obrazu klasické NMO. Zásadní význam pak měla již zmiňovaná přednáška Eugena Devica na kongresu v Lyonu v roce 1894, kde ukotvil termín neuromyelitis optica [11]. Sám pojem neuromyelitis se objevil v medicíně již v předchozích dekádách, ale v jiném významu, např. jako zánět obratlů nebo jako „ascending neuromyelitis“ ve smyslu Landryho vzestupné obrny [3].

Devicovo označení NMO v následujících dekádách zůstává, ale vyvíjí se jeho pojetí, rozšiřuje se koncept, diagnostická kritéria a přístup k terapii.

### Neuromyelitis optica ve 20. a 21. století

Pro 20. století je ve vztahu k NMO charakteristická otázka vztahu této nemoci a RS. Ta zaměstnávala neurology po více než jedno století. Jedním ze zastánců teorie jednoho onemocnění byl i Russell Brain, který se ve své práci o RS a NMO z roku 1930 domníval, že jejich klinické a patologické rozdíly jsou jen v intenzitě a tíži, což není odůvodněním pro jejich oddělení [23]. Velmi špatná prognóza se zlepšila až terapeutickým užitím

kortikosteroidů, antibiotik (v případě infekčních komplikací), plazmaferéz a chronické imunosupresivní léčby ve 20. století. Zlepšilo se přežití pacientů a bylo evidentní, že průběh nemoci je nejčastěji relaps-remitentní. Další poznání přišlo s pokrokem v zobrazovacích technikách (zejména MR) a v laboratorních metodách. Definitivní odlišení NMO a RS umožnil až objev NMO-IgG/AQP4-IgG v séru pacientů [4], kteří naplnili Wingerchukova diagnostická kritéria z roku 1999. Tato kritéria se snažila o maximální odlišení pacientů s NMO od RS na základě klinického obrazu a nálezu při zobrazovacích vyšetřeních, popřípadě při analýze likvoru (tab. 1). Wingerchuk et al revidovali případy pacientů s diagnózou NMO z let 1950–1993 léčených na Mayo Clinic. Tito pacienti naplnovali původní Devicův koncept pro NMO. Je zde patrné, že kromě absolutních kritérií optické neuritidy a myelitidy je zde také podmínka absence lézí mimo tyto dvě lokality CNS. Vedlejší kritéria se opírala o zobrazení pomocí MR nebo vyšetření mozkomíšního moku. Přičemž bylo potřeba naplnit aspoň jedno hlavní podpůrné a dvě vedlejší podpůrná kritéria [24].

První stanovení autoprotilátek u NMO probíhala na tkáňových řezech mozečku primáta, kde byl u části pacientů poměrně typický vzorec barvení (perivaskulárně, subpiálně atd.). Nebyl znám cílový antigen těchto protilátek, a proto byly pojmenovány NMO-IgG (neuromyelitis optica imunoglobulin G) [4]. Až o rok později byl definován cílový antigen těchto protilátek, akvaporin-4, což pak vedlo k označení AQP4-IgG (akvaporin-4 imunoglobulin G) [5]. V souvislosti s pokrokem zobrazovacích technik (zejména MR) se u NMO také objevuje termín longitudinálně extenzivní (transverzální) myelitida (longitudinally extensive transverse myelitis; LETM), tedy myelitida, která dosahuje nebo přesahuje 3 obratlové segmenty při zobrazení páteře pomocí MR [25]. Tento pojem nesouvisí s klinickým pojmem transverzální myelitidy v naší terminologii. Někteří kritici také namítají, že by se měl používat termín myelopathie, nikoliv myelitida, protože o etiologii těchto dlouhých lézí nelze pouze z nálezů na MR usuzovat. Podání kontrastní látky a případný charakter syčení těchto ložisek může v určení zánětlivé etiologie napomoci. LETM je typická, avšak nikoliv specifická pro pacienty s NMO.

Případný nález LETM a pozitivita NMO-IgG/AQP4-IgG byla zakomponována do revidovaných kritérií pro NMO dle Winger-

**Tab. 1. Diagnostická kritéria pro NMO z roku 1999 [24].**

Pro stanovení diagnózy NMO musí být splněna všechna tři absolutní kritéria a minimálně jedno podpůrné kritérium hlavní a dvě vedlejší.

**Absolutní kritéria:**

1. optická neuritida
2. akutní myelitida
3. bez klinické manifestace onemocnění mimo míchu a optické nervy

**Podpůrná kritéria:**

**Hlavní**

1. negativní nález na MR mozku na počátku onemocnění
2. signálové změny na MR míchy dosahující nebo přesahující tři obratlové segmenty
3. pleiocytóza v likvoru > 50 leukocytů/mm<sup>3</sup> NEBO > 5 neutrofilů/mm<sup>3</sup>

**Vedlejší**

1. bilaterální optická neuritida
2. těžká optická neuritida se zrakovou ostrostí horší než 20/200 minimálně na jednom oku
3. těžká trvalá slabost v souvislosti s relapsem (MRC ≤ 2) na jedné nebo více končetinách

MRC – Medical Research Council Scale for Muscle Strength; NMO – neuromyelitis optica

**Tab. 2. Revidovaná diagnostická kritéria pro NMO dle Wingerchuka 2006 [25].**

Pro stanovení diagnózy NMO musí být splněna obě absolutní kritéria a minimálně dvě vedlejší kritéria.

**Absolutní kritéria**

1. optická neuritida
2. akutní myelitida

**Vedlejší kritéria**

1. nález na MR mozku nenaplnuje diagnostická kritéria pro roztroušenou sklerózu
2. MR míchy – myelitida délky ≥ 3 obratlovým segmentům (longitudinálně extenzivní myelitida [LETM])
3. pozitivita NMO-IgG v séru

NMO – neuromyelitis optica; NMO-IgG – neuromyelitis optica imunoglobulin G

chuka z roku 2006 (tab. 2) [25]. Dále se také zjistilo, že poměrně velké procento pacientů má již v počátku nemoci změny na MR mozku (typicky asymptomatické), což vedlo ke změně podmínek v diagnostických kritériích. Stále byla zachována podmínka disseminace nemoci v prostoru. Pacient tedy musel naplnit obě hlavní kritéria – tedy rozvinout optickou neuritidu a akutní myelitidu. Dále musela být také splněna dvě ze tří vedlejších kritérií (nález LETM nebo pozitivita AQP4-IgG v séru nebo nález na MR mozku nenaplnující kritéria pro RS).

Vyvstala však otázka, jak postupovat u pacientů, kteří např. trpí jen recidivující optickou neuritidou (ON) a mají pozitivitu AQP4-IgG, tudíž u nich nebyla naplněna obě hlavní kritéria? Pacienti s pozitivitou těchto

autoprotilátek mají velmi vysoké riziko další ataky a s tím spojeného neurologického deficitu. Objevily se proto různé termíny, jak označit tuto skupinu, např. „high risk“ pro NMO, limitované formy NMO apod. V roce 2007 Wingerchuk et al uvedli termín „spektrum neuromyelitis optica“ (NMOSD) [1]. Zde je nutné zdůraznit, že tato kritéria vedla často k jinému chápání vymezení této skupiny (tab. 3). Někteří autoři sem např. řadili pouze pacienty s pozitivitou AQP4-IgG.

Situace se výrazně zlepšila publikací posledních kritérií pro NMOSD v roce 2015, která dnes používáme v běžné klinické praxi. Jedná se o konsenzus mezinárodního panelu odborníků. Tato kritéria přikládají vysokou váhu pozitivitě AQP4-IgG v séru pacienta. Jejich výhodou je zejména možnost

**Tab. 3. NMO a onemocnění jejího širšího spektra dle kritérií 2007 [1].**

Spektrum NMO
NMO
Limitované formy NMO:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatická izolovaná nebo rekurentní longitudinálně extenzivní (transverzální) myelitida (≥ 3 obratlové segmenty)</li> <li>• optická neuritida – rekurentní nebo bilaterální (současné postižení obou zrakových nervů)</li> </ul>
Asijská optiko-spinální RS
Optická neuritida nebo longitudinálně extenzivní myelitida asociovaná se systémovým autoimunitním onemocněním
Optická neuritida nebo myelitida asociovaná s lézemi na mozku typickým pro NMO (v hypotalamu, corpus callosum, periventrikulárně nebo v oblasti kmene)
NMO – neuromyelitis optica

byla zakomponována v diagnostických kritériích pro NMO z roku 1999 a 2006, pokud je přítomna pozitivita AQP4-IgG. Naopak podmínka diseminace v prostoru je zachována v případě pacientů s negativitou AQP4-IgG (minimálně 2 různé jádrové klinické charakteristiky, z toho aspoň jedna je myelitida, ON nebo syndrom area postrema). Akceptovaly se i další kmenové syndromy jako možná ataka NMOSD. U příznaků jako narkolepsie či akutní cerebrální nebo diencefalický syndrom je potřeba vždy naplnit požadavky při zobrazení MR, které jsou také vyžadovány v případě negativy AQP4-IgG a jednotlivých syndromů (tab. 4) [2].

Dalším významným momentem bylo využití cell-based assay (CBA) ke stanovení protilátek proti MOG-IgG, které byly popsány asi u 10–15 % pacientů s AQP4-IgG<sup>neg</sup>NMOSD. Tyto protilátky byly v minulosti popisovány až u 40 % pacientů s klinicky

stanovení diagnózy již po první atace v případě positivity AQP4-IgG v séru pacienta. Dále se zde akceptuje mnohem širší skupina

příznaků, které mohou být nově akceptovány jako projev této nemoci. Není zde podmínka diseminace procesu v prostoru, která

**Tab. 4. Diagnostická kritéria pro NMOSD z roku 2015 [2,26].**

Jádrové klinické charakteristiky	
akutní myelitida	akutní kmenový syndrom
ON	symptomatická narkolepsie a akutní diencefalické syndromy (s NMOSD typickými mozkovými lézemi) <sup>†</sup>
APS	symptomatický cerebrální syndrom (s NMOSD typickými mozkovými lézemi) <sup>‡</sup>
AQP4-IgG <sup>poz</sup> NMOSD	AQP4-IgG <sup>neg</sup> NMOSD
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. minimálně jedna jádrová klinická charakteristika*</li> <li>2. pozitivní AQP4-IgG v séru (metodou stanovení CBA)</li> <li>3. vyloučení jiné alternativní diagnózy</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. minimálně dvě různé jádrové klinické charakteristiky, z toho <b>alespoň jedna je ON, myelitida nebo APS</b> (diseminace v prostoru)</li> <li>2. splnění požadavků při zobrazení MR pro daný případ**</li> <li>3. negativní test na AQP4-IgG v séru nebo nedostupnost stanovení</li> <li>4. vyloučení jiné alternativní diagnózy</li> </ol>
<b>Požadavky při zobrazení MR v případě narkolepsie, diencefalického sy<sup>†</sup> nebo cerebrálního sy<sup>‡</sup></b>	<b>**Požadavky při zobrazení MR u AQP4-IgG<sup>neg</sup>NMOSD</b>
<sup>†</sup> léze postihující hypotalamus, talamus nebo periependymální oblast III. komory mozkové; <sup>‡</sup> rozsáhlé, splývavé uni – nebo bilaterální léze v bílé hmotě nebo subkortikálně; <sup>‡</sup> léze corpus callosum dosahující minimálně poloviny jeho délky; <sup>‡</sup> dlouhá ložiska v kortikospinálních drahách uni – nebo bilaterálně zasahující do capsula interna nebo pedunkulů; <sup>‡</sup> rozsáhlé periependymální léze často s enhancementem gadolinia.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akutní optická neuritida s nálezem na MR mozku:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a) normálním nebo jsou přítomny pouze nespecifické změny bílé hmoty NEBO</li> <li>b) MR n. opticus s hyperintenzitami na T2 vážených obrazech nebo na T1 vážených obrazech s enhancementem optického nervu přesahujícím polovinu jeho délky nebo zasahujícím chiasma opticum;</li> </ol> </li> <li>2. akutní myelitida s MR nálezem léze délky ≥ 3 obratlových segmentů (longitudinálně extenzivní (transverzální) myelitida) NEBO kontinuální fokální atrofie míchy ≥ 3 obratlové segmenty u pacienta s anamnézou kompatibilní s myelitidou;</li> <li>3. syndrom area postrema vyžaduje nález na MR z oblasti dorzální medully oblongaty;</li> <li>4. akutní kmenový syndrom vyžaduje odpovídající kmenovou lézi na MR mozku s periependymálním uložením</li> </ol>
<p>* v případě symptomatického cerebrálního syndromu nebo narkolepsie či diencefalického syndromu je potřeba naplnění kritérií MR                      APS – syndrom area postrema; AQP4-IgG – autoprotilátky proti akvaporinu-4; CBA – cell-based assay; NMOSD – neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra; ON – optická neuritida</p>	

izolovaným syndromem, ale zde byly protilátky měřeny pomocí ELISA kitů, což se později ukázalo jako nevhodné a zatížené falešnou pozitivitou danou použitím nenativního proteinu [27]. MOG-IgG jsou dále asociovány i s dalšími onemocněními, jako je akutní disseminovaná encefalitida, encefalitida s epilepsií atd. V roce 2018 se pokusili formulovat první diagnostická kritéria Jarius et al (tab. 5) [28]. Tato kritéria zatím nejsou validována a musíme být velmi obezřetní v rámci procesu vyloučení jiné diagnózy. Pozitivita MOG-IgG v séru je podmínkou diagnózy MOG encefalomyelitidy. Ke stanovení těchto protilátek musíme použít metodu CBA. Tyto assaye mohou být komerčně dostupné nebo jsou prováděny ve specializovaných laboratořích. Velmi dobrá shoda jednotlivých CBA je u vysokých titerů protilátek a u jasně negativních vzorků, u hraničních nálezů se jednotlivé laboratoře liší [29]. Výsledky je potřeba interpretovat v kontextu klinických a zobrazovacích metod, popř. výsledků vyšetření likvoru (výrazná pleiocytóza, typicky absence oligoklonálních páسů). Také není zcela vyjasněna možnost positivity těchto protilátek u RS, ale v této skupině je pozitivita vzácná [30].

V československé neurologii 20. století se pojem neuromyelitis optica příliš neobjevoval. Dlouho se tradoval pohled na NMO jakožto těžkou variantu RS, která je v Evropě zcela raritní. Jedna kazuistika publikovaná na toto téma byla práce Doudlíka et al „Neuromyelitis optica jako parainfekční komplikace planých neštovic“ z roku 1975. Jednalo se o případ 15leté dívky, která po 8 dnech od výsevu eflorescencí varicely vyvinula transversální míšňí lézi. Za necelý týden se stav komplikoval bilaterální optickou neuritidou s těžkou poruchou vizu s výrazně obleněnou přímou fotoreakcí zornic a nálezem peripapilárního edému. Terapeutický postup spočíval v podání prednisonu, vitamínů B a penicilinu. Stav se začal zlepšovat po 3 týdnech. K výrazné, skoro plné úpravě neurologického nálezu dívka dospěla za 9 měsíců [31]. Lze jen spekulovat o případné pozitivitě protilátek. Nicméně klinický obraz spíše odpovídá NMO u pacientů s pozitivitou MOG-IgG, u kterého bývá těžká bilaterální ON s peripapilárním edémem a také velmi dobrá odpověď na kortikosteroidy s prakticky úplnou úpravou stavu. Tyto protilátky také nacházíme častěji u dětí. Zde vídáme průběh monofázický nebo může být delší latence mezi atakami v porovnání s AQP4-IgG<sup>poz</sup>NMOSD [8,32].

**Tab. 5. Diagnostická kritéria pro MOG encefalomyelitidu [28].**

**Pro stanovení diagnózy MOG encefalomyelitidy musí být splněna všechna uvedená kritéria**

1. monofázicky nebo rekurentně probíhající myelitida, ON, rhombencefalitida nebo encefalitida (popř. jejich kombinace)
2. MR nebo elektrofyziologický nález (vizuální evokované potenciály u izolované ON) kompatibilní s demyelinizačním onemocněním CNS
3. pozitivita MOG-IgG v séru stanovených pomocí cell-based assay

MOG-IgG – protilátky proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu, ON – optická neuritida

### Současný pohled na historii a vývoj diagnostických kritérií

Tento článek přináší poohlédnutí za historií NMO v 19. století od prvních pozorování koincidence akutního rozvoje amauroz a míšňí symptomatiky definované Sichelem („amaurose spinale“) přes formulaci a ukotvení termínu neuromyelitis optica Devicem a Gaultem až po vývoj diagnostických kritérií pro NMO (v roce 1999 a 2006), respektive NMOSD (v roce 2007 a 2015).

Velký zlom v pohledu na tento syndrom nastal s objevem NMO-IgG (AQP4-IgG). Ukončil dlouhá desetiletí diskuzí, zda se jedná o variantu RS nebo samostatné/samostatná onemocnění. Je zajímavé, že Devic prezentoval NMO jako syndrom, nikoliv jako nemoc, což se zdá v tuto chvíli vhodnější, protože víme, že přibližně 3/4 pacientů mají v séru pozitivní AQP4-IgG a jedná se o primární astrocytopatii, u které demyelinizace nastupuje sekundárně. Na druhou stranu další čtvrtina pacientů tvoří homogenní skupinu. Proto je lépe se na NMO dívat jako na klinický syndrom. Dále je potřeba akceptovat i mnohem širší klinický obraz u AQP4-IgG nebo MOG-IgG pozitivních pacientů, než který viděl Devic a Gault, proto se zavedl termín NMOSD.

V diagnostických kritériích z roku 1999 je postižení mimo zrakové nervy a míchu vylučujícím kritériem pro NMO. To se změnilo po objevu AQP4-IgG a následně u revizí těchto kritérií v roce 2006. Stále zde však byla podmínka diseminace procesu v prostoru. Tato podmínka byla zrušena až v kritériích pro NMOSD (2015), pokud prokážeme pozitivitu protilátek proti AQP4 v séru. Pacienti pak mohou být léčeni již s první atakou. V případě jasného klinického obrazu, ale s negativitou AQP4-IgG, mohou výrazně napomoci nálezy na MR pro příslušnou postiženou lokalitu, které jsou začleněny i do diagnostických kritérií pro NMOSD z roku 2015.

Objev MOG-IgG u pacientů s typickým klinickým obrazem pro NMO přinesl další otázky. Měli by být tito pacienti klasifikováni dle kritérií pro NMOSD? I vzhledem k částečně odlišnému průběhu choroby a odpovědi na terapii byla publikována kritéria pro MOG encefalomyelitidu. Pro tyto pacienty musí být navrženy vlastní klinické studie sledující efekt léčby.

Co můžeme očekávat v následujících letech v rámci diagnostických kritérií? Je možné, že další revizí kritérií pro NMOSD bude snaha o vyčlenění pacientů s pozitivitou MOG-IgG. Může dojít také k další úpravě kritérií pro MOG encefalomyelitidu, která zatím nejsou validována.

### Závěr

Za pojmy míšňí slepota, NMO nebo NMOSD je ukryta více než 200letá historie klinického pozorování a vědeckého bádání, které umožnily poodkrýt tajemství tohoto syndromu. Těžko by se k základním poznatkům došlo bez pokroku zobrazovacích a laboratorních metod. Bez prvotních klinických pozorování, kritického myšlení a úvah neurologů či oftalmologů o možné společné etiologii by NMO stále byla považována za variantu RS s těžkým průběhem.

### Grantová podpora

Podpořeno projektem Progres Q27/LF1.

### Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

### Literatura

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 805–815. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8.
2. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177–189. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.

3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Part 2: 'Spinal amaurosis', or how it all began. *J Neuroinflammation* 2019; 16(1): 280. doi: 10.1186/s12974-019-1594-1.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9451): 2106–2112. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202(4): 473–477. doi: 10.1084/jem.20050304.
6. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014; 5(3): 290–303. doi: 10.1111/cen3.12107.
7. Mader S, Gredler V, Schanda K et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 184. doi: 10.1186/1742-2094-8-184.
8. Kitley J, Woodhall M, Waters P et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79(12): 1273–1277. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac4e.
9. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3): 385–394. doi: 10.1097/WCO.0000000000000694.
10. Weber MS, Derfuss T, Metz I et al. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418762083. doi: 10.1177/1756286418762083. eCollection 2018.
11. Devic E. Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique – Autopsie. In: *Congrès français de médecine (Première Session; Lyon, 1894; procès-verbaux, mémoires et discussions; publiés par M. le Dr L. Bard)*. Paris: Lyon: Asselin et Houzeau, Louis Savy 1895: 434–439.
12. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse: Faculté de Médecine et de Pharmacie 1894.
13. Sichel J. Traité de l'ophtalmie, la cataracte et l'amaurose. Paris, Montpellier, Lyon, Londres, Strasbourg: Germer Baillière 1837.
14. Carron du Villards CJF. Lettre de M. Carron du Villards à M. Pétrequin *Annales d'Oculistique et Gynécologie* 1838; 1: 87–90.
15. Pétrequin JE. Nouveau traité de l'amaurose ou goute-sereine, considérée au point de vue clinique, avec des recherches nouvelles sur le méthodes spéciales de traitement qui conviennent à ses différentes espèces. In: *Annales de la Société de Sciences Naturelles, de Bruges, année 1840–1841*; 41. Bruges: Société de Sciences Naturelles 1840: 241–372.
16. Pétrequin JE. Nouvelles recherches sur l'action thérapeutique de la noix vomique et de ses préparations dans les affections paralytiques. *Gazette Medicale de Paris* 1838; 6: 676–682.
17. Chelius MJ. *Handbuch der Augenheilkunde*. E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung 1843.
18. Hocken EO. Illustrations on the pathology and treatment of amaurosis. Part IV. Amaurosis from affections of the spinal cord or its membranes. *Lancet* 1841; 36: 470–474.
19. Jarius S, Wildemann J B. 'Spinal amaurosis' (1841). On the early contribution of Edward Hocken to the concept of neuromyelitis optica. *Neurol* 2014; 261: 400–404.
20. Ruete CGT. *Lehrbuch der Ophthalmologie für Aerzte und Studierende*. 1st ed. Braunschweig: F. Vieweg und Sohn 1845.
21. Jarius S, Wildemann B. The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *J Neurol* 2012; 259(7): 1354–1357. doi: 10.1007/s00415-011-6355-8.
22. Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870; 95: 76–78.
23. Brain WR. Critical review: disseminated sclerosis. *QJM* 1930; 23: 343–391.
24. Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53(5): 1107–1114. doi: 10.1212/WNL.53.5.1107.
25. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485–1489.
26. Hartung HP, Graf J, Aktas O et al. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 – continuity and change. *Current Opinion in Neurology* 2019; 32(3): 327–337. doi: 10.1097/WCO.0000000000000699.
27. Kuhle J, Lindberg RL, Regeniter A et al. Antimyelin antibodies in clinically isolated syndromes correlate with inflammation in MRI and CSF. *J Neurol* 2007; 254(2): 160–168. doi: 10.1007/s00415-006-0299-4.
28. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Neuroinflammation* 2018; 15(1): 134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.
29. Reindl M, Schanda K, Woodhall M et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(2). pii: e674. doi: 10.1212/NXI.0000000000000674.
30. Jarius S, Ruprecht K, Stellmann JP et al. MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 88. doi: 10.1186/s12974-018-1108-6.
31. Doulík S, Šiblová O, Kryl R et al. Neuromyelitis optica jako parainfekční komplikace planých neštovic. *Cesk Slov Neurol N* 1975; 4: 238–242.
32. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.