

# AKÚTNE LEUKOENCEFALOPATIE – DIFERENCIÁLNÁ DIAGNOSTIKA

MUDr. Iveta Lisá, CSc., prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

II. neurologická klinika LF UK a FNŠP Bratislava

Leukoencefalopatia je postihnutie bielej hmoty mozgu bez postihnutia vyšších kortikálnych funkcií. Klinický obraz je rôznorodý v závislosti od lokalizácie, rozsahu a stupňa postihnutia bielej hmoty. Radiologickým vyšetrením (CT a NMR) zistíme patologické zmeny v bielej hmote mozgu (unifokálne, multifokálne alebo difúzne).

V prezentovanej práci je uvedená na základe literárneho prehľadu najnovších prác klasifikácia akútnych leukoencefalopatií podľa príčiny. Je uvedená charakteristika (patogenetická, klinická, patologicko-anatomická a radiologická) a diferenciálna diagnostika jednotlivých typov akútnych leukoencefalopatií s podrobným rozborom najmä idiopatických zápalovo demyelinizačných, toxických a postradiačnej leukoencefalopatie ako i nedávno popísaného syndromu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie. Niektoré z uvedených skupín sú v práci dokumentované i kazuistikami z pracoviska autorov.

Široké spektrum akútnych leukoencefalopatií predstavuje náročný diferenciálne diagnostický problém. Správna etiologická diagnóza vychádza nielen z podrobnej anamnézy a detailného klinického neurologického a interného nálezu, ale vyžaduje často aj širokú škálu laboratórných testov (likvor, NMR, biochemické, hematologické, toxikologické, mikrobiologické, genetické, imunologické a neraz aj biop-tické vyšetrenie mozgu).

**Kľúčové slová:** akútna leukoencefalopatia, akútna disseminovaná encefalomyelitída, sclerosis multiplex, toxické leukoencefalopatie, postradiačná leukoencefalopatia, metabolicko-nutričné leukoencefalopatie, posteriorna reverzibilná leukoencefalopatia.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 94–98

## Zoznam skratiek

ACLA	antikardioplipínové protilátky
ADC	apparent diffusion coefficient
ADEM	akútna disseminovaná encefalomyelitída
ANNA	antinukleárne protilátky
CNS	centrálny nervový systém
CO	kyslíčnik uhol'natý
CT	počítačová tomografia
DSA	digitálna subtrakčná angiografia
DWI	diffusion weighted imaging
FDG	fluorodeoxyglukóza
JCV	virus z rodu Polyomavirus
LA	lupus antikoagulans
m.	morbus
MRS	magnetická spektroskopia
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
PCR	polymerázová reťazová reakcia
PET	pozitronová emisná tomografia
SLE	systémový lupus erythematosus
SM	sclerosis multiplex
SPECT	jednofotonová emisná počítačová tomografia
USG	ultrasonografia

Leukoencefalopatia je postihnutie bielej hmoty mozgu bez postihnutia vyšších kortikálnych funkcií. Klinický obraz je rôznorodý v závislosti od lokalizácie, rozsahu a stupňa postihnutia bielej hmoty.

U pacientov s akútnou leukoencefalopatiou možno však často pozorovať i príznaky, ktoré sa vyskytujú pri chorobách postihujúcich primárne šedú hmotu mozgu, ako sú poruchy vedomia, kognitívne poruchy a epileptické záchvaty. Radiologickým vyšetrením

Tabuľka 1. Rozdelenie akútnych leukoencefalopatií podľa príčiny:

<b>1. Zápalové:</b>
idiopatické zápalovo demyelinizačné ochorenia, M. Behcet, Hashimotova autoimúna encefalopatia, neurosarkoidóza, iné (Sjogrenov syndrom, systémový lupus erythematosus)
<b>2. Ischemicko-vaskulárne:</b>
trombembolické (kardiálne, arteriálne, paradoxné), vaskulopatie (Moya-Moya, retinokochleárna vaskulopatia, CADA-SIL, vaskulitída systémové, primárne CNS angiopatie, vaskulitída vyvolané liekmi, vaskulitída asociované s infekciou), venózne infarkty pri trombóze venózných sínov
<b>3. Metabolicko-nutričné:</b>
mitochondriálna encefalomyopatia, deficit vitamínu B12 centrálna pontínna myelinolýza, deficit kyseliny listovej, ketotická hyperglycémia, akútna porfýria
<b>4. Infekcie:</b>
cerebritis – absces, neuroborelióza, tuberkulóza, progresívna multifokálna leukoencefalopatia M. Whipple, HIV – primárna infekcia, oportunistická infekcia cysticerkóza, SSPE a ostatné pomalé vírusové ochorenia, neurolyues, neurobrucelóza
<b>5. Postinfekčné a postvakcinačné</b>
<b>6. Postradiačné po iradiácii krania:</b>
akútna, včasná oneskorená a neskorá reakcia
<b>7. Toxické:</b>
cytostatiká, imunosupresíva (cyklosporín, tacrolimus), antimikrobiálne látky (amfotericín B, hexachlorofen), nadužívané látky (toluén, etanol, kokain, heroín, MDMA – metyléndioxymetamfetamín), Extasy, toxíny z prostredia (CO, olovo, arzén), organické rozpúšťadlá (toluén, benzén, metanol), kyslíčnik dusnatý (vyvolaním akútneho deficitu vitamínu B12)
<b>8. Genetické:</b>
mitochondriálne encefalopatie, CADASIL
<b>9. Onkologické:</b>
neoplastické (gliomatos cerebri, primárny lymfóm mozgu, intravaskulárny lymfóm – neoplastická angioendotelio-matóza), paraneoplastické (limbická encefalitída, progresívna spasticita a demencia s antiampfyzinóznymi protilátkami, kmeňová encefalitída)
<b>10. Rozličné:</b>
reverzibilná posteriorna leukoencefalopatia

(CT a NMR) zistíme patologické zmeny v bielej hmote mozgu (unifokálne, multifokálne alebo difúzne) (1, 11). Podľa príčiny rozdeľujeme akútne leukoencefalopatie

na zápalové, ischemicko-vaskulárne, metabolicko-nutričné, infekčné, postinfekčné a postvakcinačné, postradiačné po iradiácii krania, toxické, geneticky

Tabuľka 2. Klinicko-patologické koreláty rôznych stupňov toxickej leukoencefalopatie

	mierny	stredný	ťažký
Klinické príznaky	žiadne	somnolencia	abúlia
	zmätenosť	apátia	akinetický mutizmus
	porucha pozornosti	porucha pamäti	stupor
	zmena osobnosti	demencia	kóma
NMR obraz	periventrikulárne hyperintenzní ložiská	difúzna hyperintenzita bielej hmoty	výrazná hyperintenzita bielej hmoty s areami nekrózy
Neuropatologické koreláty	ložiskový edém myelinu	difúzny edém myelinu zachované axóny	deštrukcia oligodendrocytov
Potenciál reverzibility	dobrý	stredný	nekróza zlý

podmienené, onkologické (neoplastické a paraneoplastické) a nedávno popísaný syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (tabuľka 1) (7, 12, 14).

1. Najširšou podskupinou zápalových leukoencefalopatií sú **idiopatické zápalové demyelinizačné ochorenia** klinicky sa prejavujúce pod obrazom akútnej leukoencefalopatie niekedy až s fulminantným priebehom. Existencia prechodných foriem medzi nimi svedčí pre spoločné patogenetické mechanizmy u tejto skupiny ochorení (14). U väčšiny z nich je do určitej miery postihnutie i sivej hmoty mozgu, z čoho rezultujú i niektoré nižšie uvedené klinické kortikálne symptomy. Do tejto podskupiny zaraďujeme: *Marburgovu variantu sclerosis multiplex*, *Balóovu koncentrickú sklerózu*, *Schilderovu myelinoklastickú difúznu sklerózu*, *akútnu disseminovanú encefalomyelitídu*, *tumoriformné lézie pri sclerosis multiplex*, *m. Devic (neuromyelitis optica)*.

*Marburgova varianta sclerosis multiplex* je ochorenie charakterizované rozsiahlou supratentoriálnou demyelinizáciou bielej hmoty s rýchlou progresiou a monofázickým priebehom, ktoré sa končí exitom do jedného roka v dôsledku sekundárnej lézie kmeňa s bulbárnou paralýzou. Patologicko-anatomicky nachádzame deštruktívne lézie s masívnou infiltráciou makrofágov, akútnou léziou axónov a nekrozou. Disseminované pôvodne malé lézie splyvajú do rozsiahlych plakov v bielej hmoty. Sú však prítomné i malé ložiská remyelinizácie. Patogeneticky sa predpokladá, že sa jedná o akútnu formu sclerosis multiplex asociovanú s vrodenými nezrelými fragilnými formami bázičného proteínu myelinu. Diferenciálne diagnosticky sa ťažko odlišuje od akútnej disseminovanej encefalomyelitídy len na základe klinického obrazu.

*Balóova koncentrická skleróza* je akútna varianta sclerosis multiplex s typickým jedinečným patologicko-anatomickým nálezom, fulminantným monofázickým klinickým priebehom, s týždne až mesiace progredujúcou cerebrálnou symptomatológiou a príznakmi intrakraniálnej hypertenzie, epileptickými záchvatmi, kognitívnym deficitom a fatickými poruchami, vedúca ku exitu do jedného roka od

začiatku ochorenia v dôsledku cerebrálnej herniácie alebo sprievodného infektu. Patologicko-anatomicky je charakterizovaná ložiskami fokálnej nekrózy v bielej hmote mozgu s tvorbou cibulovitých štruktúr v dôsledku striedania sa vrstiev demyelinizácie s vrstvami zachovaného myelinu.

Patogenéza je nejasná, navrhnuté boli teórie o rôznych vývojových stupňoch demyelinizácie v koncentrických vrstvách lézií, resp. teórie o striedaní sa vrstiev demyelinizácie a remyelinizácie. Existujú opäť prechodné formy medzi týmito ochoreniami, Marburgovou variantou a klasickou sclerosis multiplex.

*Mvelinoklastická difúzna skleróza* (m. Schilder) je zriedkavé progresívne demyelinizačné ochorenie začínajúce v detskom veku s bilaterálnymi symetrickými hemisferálnymi demyelinizáciami väčšími než 3×2 cm, s atypickými klinickými prejavmi (afázia, demencia, homonymná hemianopia, epileptické záchvaty, psychotické prejavy a známky intrakraniálnej hypertenzie). Patologicko-anatomicky demyelinizácia postihuje rozsiahle oblasti periventrikulárnej bielej hmoty s nekrozou tkaniva a dutinami. Postihnuté sú U vlákna s príľahlou vrstvou kortexu. Patologicko-anatomicky je toto ochorenie ťažko odlišiteľné od Marburgovej varianty sclerosis multiplex. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť hereditárne leukodystrofiu a hlavne adrenoleukodystrofiu.

*Akútna disseminovaná encefalomyelitída* je zaraďovaná do skupiny perivenózných encefalomyelitíd spolu s postinfekčnými, postvákcináčnými encefalomyelitídami a akútnou hemoragickou leukoencefalomyelitídou Hurstovou. U tejto skupiny ochorení sa jedná o monofázické ochorenie začínajúce 6 dní až 6 týždňov po expozícii antigénu (infekt, vakcinácia, podanie antiséra alebo niektorých liekov). Postihuje rovnako často obidve pohlavia všetkých vekových kategórií. Klinický priebeh je rýchlo progresívny s vývojom fokálneho alebo multifokálneho neurologického deficitu po niekoľkodňovom nešpecifickom prodromálnom štádiu charakterizovanom cefaleou, únavou, myalgiami a subfebrilitami.

Klinicky sa vyskytuje cefalea, teploty, cerebelárna a kmeňová symptomatológia, epileptické záchvaty, myelopatia, optická neuritída. Porucha vedomia až do hĺbky kómy je prognosticky nepriaznivým znamením quod sanationem i quod vitam. Mortalita sa pohybuje od 10 do 25%. V priaznivom prípade po vyvrcholení nastáva rýchla úprava stavu v priebehu dní až u 80% pacientov ad integrum alebo len s nevýznamným reziduom. Popisované sú relapsy ochorenia v priebehu nasledujúcich 18 mesiacov. V týchto prípadoch je ťažké odlišenie od sclerosis multiplex. Relaps typickej symptomatológie do 6 mesiacov od začiatku ochorenia je považovaný za relaps akútnej disseminovanej encefalomyelitídy a nie za sclerosis multiplex. Patologicko-anatomicky pozorujeme zápalové zmeny prevažne Robin-Virchowových priestorov a symetrickú perivenulárnu demyelinizáciu. U Hurstovej hemoragickej leukoencefalomyelitídy sú popisované perivenózne hemorágie a edém mozgu. Patogeneticky je akútna disseminovaná encefalomyelitída považovaná za tranzitnú autoimunitnú odpoveď voči myelinu alebo iným autoantigénom mechanizmom molekulárnej mimikry alebo nešpecifickou aktiváciou autoreaktívnych T lymfocytov.

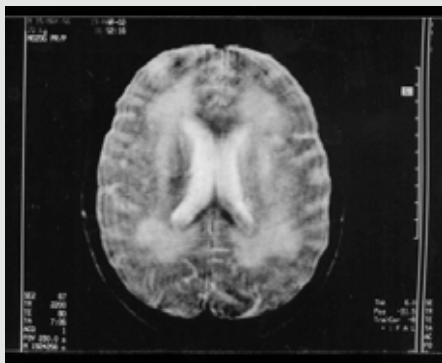
Diferenciálna diagnostika najmä voči sclerosis multiplex vychádza z čiastočných klinických a likvologických odlišností obidvoch ochorení. Klinicky je u akútnej disseminovanej encefalomyelitídy v porovnaní so sclerosis multiplex optická neuritída častejšie bilaterálna, myelopatia býva kompletná s areflexiou, sú častejšie poruchy vyšších kortikálnych funkcií a epileptické záchvaty sú tiež častejšie než u sclerosis multiplex. V likvore je výraznejšia pleiocytóza bez súčasného zvýšenia gamaglobulínov, resp. bez prítomnosti oligoklonálnej skladby. Takisto aj vymiznutie pôvodne prítomnej oligoklonálnej skladby gamaglobulínov svedčí skôr v prospech akútnej disseminovanej encefalomyelitídy pri diferenciálne diagnostických rozpakoch. NMR nálezy sú u obidvoch ochorení veľmi podobné. Nachádzame súčasne prítomné ložiská bez enhancementu i s pozitívnym enhancementom (1, 11).

*Tumoriformné lézie u sclerosis multiplex* majú charakteristickú cerebrálnu symptomatológiu s cefaleou, epileptickými záchvatmi, afáziou a poruchami vedomia. Na NMR nachádzame uni- alebo multifokálne po kontraste sa nafarbujujúce lézie, často expanzívne sa chovajúce s perifokálnym edémom. Ako rozlišovací znak oproti skutočným tumorom je tzv. open-ring enhancement na hranici s bielou hmotou u demyelinizačných lézií (4). Správna diagnóza sa stanoví často až na základe biopsického vyšetrenia lézií s patologicko-anatomickým nálezom hypercelulárnych ložísk s atypiou astrocytov s nukleárnymi inklúziami aj mitózami. Diagnózu demyelinizačného

procesu potvrdzuje nález množstva infiltrujúcich makrofágov a relatívne ušetrenie axónov.

*Neuromyelitis optica* (m. Devic) je prevažujúcim typom roztrúsenej sklerózy mozgomiechovej v Japonsku. Je charakterizovaná bilaterálnou optickou neuritídou a závažnou transversálnou myelitídou v úzkej časovej nadväznosti vedúcou ku slepote a paraplégii. Vyskytuje sa vo všetkých vekových skupinách. Má variantu monofázickú (35% prípadov) i relapsujúcu (65%). Prvá je častejšia u mladších pacientov a má lepšiu prognózu. Relapsujúci priebeh, častejší vo vyšších vekových skupinách, má prognózu horšiu. Patologicko-anatomicky je charakterizovaná difúznym edémom viacerých segmentov miechy s excesívnou infiltráciou makrofágov s demyelinizáciou a stratou axónov, s nekrozou bielej i sivej hmoty miechy s perivaskulárnym zápalom, chronické lézie gliozou a cystickou degeneráciou s tvorbou dutíniek a následnou atrofiou miechy a optických nervov. V nekrotických oblastiach miechy je proliferácia stien ciev s hyalinizáciou a zhrubnutím. Rovnaké postihnutie je i u optických nervov, chiazmy a mozgových hemisfér. U väčšiny pacientov s týmto ochorením sa zistila v sére prítomnosť protilátok (NMO-IgG) proti aquaporínu-4 nachádzajúcim sa v povrchovej membráne astroglie. Protilátkami spôsobená porucha funkcie tohoto kanála kontrolujúceho prienik vody do intracelulárneho priestoru sa považuje za jeden z hlavných patomechanizmov

**Obrázok 1.** NMR nález pacienta po intoxikácii kyslíčnikom uhoľnatým



**Obrázok 2a.** NMR nález pacientky s postradiačnou leukoencefalopatiou



u tohoto ochorenia. Atypický klinický obraz, priebeh, nálezy likvoro-logické, NMR a vysoký výskyt auto-protílátok ako i nepriaznivý priebeh svedčí skôr pre samostatnú jednotku, než pre pôvodne supponovanú variantu sclerosis multiplex. Významnú účasť v patogenéze M. Devic majú B lymfocyty. Ochorenie pripomína experimentálnu autoimunitnú encefalomyelitídu vyvolanú aplikáciou protílátok proti glykoproteínu oligodendrocytárneho myelínu (MOG).

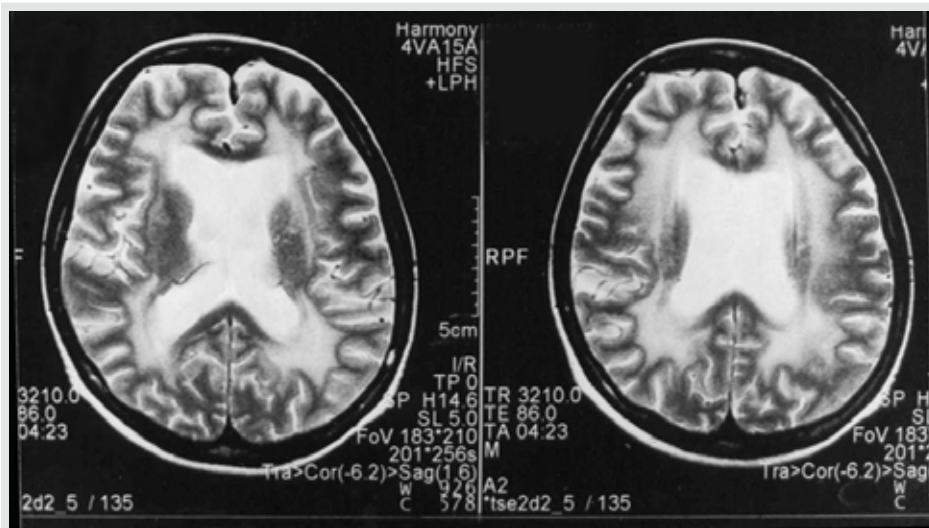
**2. Z infekčných leukoencefalopatií** v našich podmienkach najčastejšie sa vyskytujúcou je *neuroborelióza*. Klinicky aj NMR obrazom môže pripomínať prvý atak sclerosis multiplex a v cerebrospinálnom likvore môže byť i prítomná oligoklonálna skladba a zvýšená intrathekálna syntéza imunoglobulínov. Avšak na rozdiel od sclerosis multiplex je v likvore vyššia pleiocytóza a predovšetkým dokazateľná intrathekálna produkcia antiboreliových protílátok. Afinitu ku subkortikálnej bielej hmote s klasickou distribúciou parieto-okcipitálne má i *progresívna multifokálna leukoencefalopatia*, s ktorou sa môžeme pomerne zriedka stretnúť (najčastejšie u imuno-suprimovaných pacientov). Podozrenie na vírusovú etiológiu bolo potvrdené izoláciou JC vírusu z rodu Polyoma-Papovavirusov, ktorý sa šíri orofaryngeálnou alebo respiračnou cestou a s ktorým sa v priebehu života infikuje až 80% dospeléj populácie. Vírus latentne perzistuje v tkanivách retikuloendotelálneho systému a u imunosuprimovaných jedincov s postihnutím celúľárnej imunity (AIDS, lymfo- alebo myeloproliferatívne ochorenia, iné neoplastické, granulomatózne alebo zápalové ochorenia) môže vyvolať klinické prejavy (slabosť, poruchy reči, kognitívne poruchy, poruchy chôdze, zhoršenie videnia, poruchy citlivosti). Ochorenie má progresívny charakter s postupným postihnutím i hlbších častí bielej hmoty mozgu a je temer v 100% infaustné, nakoľko doteraz sa nepreukázala žiadna klinicky účinná liečba. V NMR obraze lézie sú prevažne lokalizované frontálne a parieto-okcipitálne, v oblasti

corpus callosum sú zriedkavejšie než u sclerosis multiplex. Kmeň a mozogček sú postihnuté len asi v jednej tretine prípadov. Spočiatku okrúhle až oválne izolované asymetrické lézie spývajú a stávajú sa rozsiahlymi. Pozitivita PCR na JCV v likvore má 75% senzitivitu a 100% špecifitu, prečo pri tomto náleze atypickým klinikom a NMR obraze považovaná za dostatočnú pre stanovenie diagnózy aj bez doteraz vyžadovanej biopsie mozgu. *Leukoencefalitída* sa vyskytuje asi u 30% pacientov s AIDS. Bilaterálne difúzne izolované až splyvajúce v T2 vážení hyperintenzívne lézie v MRI obraze majú neostré okraje a neenhansujú sa po podaní gadolinia.

*Mozgový absces a tuberkulóm* možno identifikovať na základe charakteristických nálezov v CT a NMR obraze a výsledkov doplnujúcich laboratórnych vyšetrení.

**3. Toxické leukoencefalopatie** predstavujú ďalšiu širšiu skupinu akútnych leukoencefalopatií (2). Vyvolať ich môže jednak použitie liečebne používaných látok, najmä lieky používané v liečbe neoplaziem (metotrexát – zvlášť po intratekálnom podaní, cisplatina, cytarabin, fluorouracil, fludarabin, karmustin, thiotepa, interleukín 2, interferon-alfa, levamisol), ďalej imunosupresíva (cyklosporín, tacrolimus), antimikrobiálne látky (amfotericín B, hexachlorofen). Časté bývajú leukoencefalopatie pri chronickom abúze etanolu, toluénu, kokainu, 3,4-metyléndioxy-metamfetamínu (Extasy), heroínu a psilocybinu ako aj pri expozícii toxínom environmentálnym (kyslíčnik uhoľnatý, arzén). Klinické príznaky leukoencefalopatie sa v týchto prípadoch rozvíjajú postupne a môžu byť rôzne závažné v závislosti od stupňa a doby expozície škodlivine (tabuľka 2) (podľa 7, 14). Diagnosticky okrem anamnézy a kompletného neurologického a interného vyšetrenia (príznaky cerebrálne, občas i cerebelárne, prejavy postihnutia mozgových nervov, hepatálne, kardiálne alebo hematologické) je významným prínosom vyšetrenie neuropsycholo-

**Obrázok 2b.** NMR nález pacientky s postradiačnou leukoencefalopatiou





logické s nálezmi typickými pre léziu bielej hmoty (poruchy koncentrácie, nepozornosť, poruchy retenencie pamäti, deficit novopamäti, vizuálne priestorová dysfunkcia, zmeny osobnosti a emočné poruchy (s relatívnym uchovaním kortikálnych funkcií, neprítomnosť fatických porúch). K potvrdeniu diagnózy zvlášť prispieva vyšetrenie zobrazovacie, menovite NMR s nálezom hyperintenzitných zmien signálu bielej hmoty v T2 vážení a najmä nové metodiky NMR (FLAIR, DWI, ADC, MRS). Nové metodiky umožnia diagnostikovať najmä včasné štádiá akútneho toxických leukoencefalopatií a odlišiť ich od iných príčin prejavujúcich sa neuropsychiatrickými príznakmi (systémové ochorenia metabolické ako urémia, hypothyreoz, hepatálna encefalopatia, kde býva NMR nález negatívny). Ako príklad uvádzame NMR nález nášho pacienta po akútnej intoxikácii kysličníkom uhoľnatým v klinickom obraze s pretrvávajúcim organickým psychosyndrómom, extrapyramidovou hypertonicko-hypokineticou symptomatológiou a cerebelárnou symptomatológiou (obrázok 1).

**4. Postradiačná leukoencefalopatia** vzniká po radioterapii mozgových nádorov, ale i nádorov susediacich orgánov (paranasálne dutiny, nasofarynx, báza lebečná a pod.). Incidencia postradiačnej leukoencefalopatie sa uvádza 5–24%. Radiačná tolerancia normálneho mozgového tkaniva závisí od celkovej dávky radiácie a dávky jednej frakcie terapie. Maximálna tolerovaná celková dávka pre celý mozog je 50+10 Gy, pre časť mozgu 60+10 Gy a pre 10 cm segment miechy 45–50 Gy. Dávka jednej frakcie terapie na deň by nemala u tumorov presiahnuť 1.8–2.0 Gy na deň a u metastáz 2,5–3,0 Gy na deň. Ďalšie faktory zvyšujúce riziko postradiačnej leukoencefalopatie sú veľký objem cieľového tkaniva, ožiarenie celého mozgu, sprievodné interné ochorenie (hypertenzia, diabetes mellitus, vaskulárne ochorenia), nízky vek (do 5 rokov) a súčasná aplikácia liekov toxických pre centrálny nervový systém (9).

Podľa priebehu rozoznávame tri typy postradiačnej leuko-encefalopatie:

1. akútna – vznikajúca dni až týždne po zahájení liečby,
2. včasná oneskorená vznikajúca 1 až 6 mesiacov po ukončení liečby na podklade tranzientnej demyelinizácie a prejavujúca sa zvýšenou iritabilitou, inokedy somnolenciou, stratou chuti do jedla, až exacerbáciou s tumorom asociovaných príznakov. Tieto dva typy odoznievajú zväčša spontánne,
3. neskorá postradiačná leukoencefalopatia vznikajúca 6 mesiacov až viac rokov po radioterapii je naopak ireverzibilným následkom poškodenia kapilárnych endotelialných buniek a oligodendrocytov s následnou ischémiou a nekrozou

bielej hmoty. Klinicky sa prejavuje endokrinnými dysfunkciami, neurokognitívnu deterioráciou až demenciou, kranialnými neuropatiami (n. VII, n. XII), poruchami vízu a cerebelárnou symptomatológiou. Patologicko-anatomicky dominujú v ložiskách postradiačnej leukoencefalopatie vaskulárne abnormality a demyelinizácia.

Patogenéza radiačného poškodenia bielej hmoty vychádza z radiačného poškodenia prekursorov oligodendrocytov (0-2A buniek) s následnou demyelinizáciou. V ložiskách sa potvrdilo zvýšené množstvo matrix metaloproteáz MMP 2 a MMP 9 ako i cytokínov (TNF – alfa, IL – 6 a TGF – beta) s následným narušením extracelulárnej matrix, stratou integrity hematoencefalickej bariéry a následným cerebrálnym edémom. Hromadenie fibróznych proteínov okolo ciev vedie ku hyalinizácii ich stien a následnej ischemickej demyelinizácii.

Diferenciálna diagnostika postradiačnej leukoencefalopatie býva náročná. Prínosom býva vyšetrenie FDG PET. U postradiačnej leukoencefalopatie nachádzame znížený metabolizmus glukózy na rozdiel od malígnych tumorov, kde je vychytávanie a metabolizmus glukózy naopak zvýšený. Diferenciálne diagnostickým problémom môžu byť gliomy nižšieho gradingu a metastázy, kde je hypometabolizmus glukózy v porovnaní s normálnym mozgom a sú tak zdrojom možných falošne negatívnych výsledkov. Falošne pozitívne výsledky môžu spôsobiť reparačné mechanizmy u postradiačnej leukoencefalopatie so zvýšeným metabolizovaním glukózy, resp. epileptické fokusy alebo event. abscesy.

Napriek týmto limitom dosahuje senzitivita FDG PET v diferenciálnej diagnostike postradiačnej leukoencefalopatie a gliomov vyššieho gradingu až 80–90 % a špecificita sa uvádza medzi 50–90 %. Na ilustráciu uvádzame NMR nález pacientky po operácii ependymómu v zadnej jame s anaplastickými partiami Gr. II-III s včasnou oneskorenou postradiačnou leukoencefalopatiou po radioterapii lineárnym urýchľovačom 1 TD 46 Gy a následne boost na oblasť tumoru 1D 60 Gy I a po opakovaných kúrach chemoterapie CCNU pre periventriculárne metastázy, ktoré po chemoterapii vymizli (obrázok 2).

**5. Syndróm posteriórnej reverzibilnej leukoencefalopatie** charakterizuje postihnutie bielej hmoty mozgu predilekčne parieto-okcipitálne, ale aj so šírením sa do oblasti bazálnych ganglií, kmeňa a cerebela. Klinicky ide o rýchle sa rozvíjajúci neurologický stav s cefaleou, nauzeou, vomitom, epileptickými záchvatmi, poruchami vízu až kortikálnou slepotou a poruchami vedomia, ktorý býva asociovaný s náhlým vzostupom krvného tlaku u pacientov s eklampsiou, renálnym ochorením alebo hypertenzívnou encefalopatiou, pacientov liečených imunopresívami alebo cytotoxickými liekmi (3, 5).

Popísaný bol aj ako prejav prvého ataku u akútnej intermitentnej porfýrie (13). Diagnosticky prínosné je najmä NMR s nálezom edému prevažne bielej hmoty mozgu parieto-okcipitálne, občas aj v oblasti bazálnych ganglií a kmeňa, či cerebela, najlepšie viditeľným v T2 W, DWI, ADC a FLAIR sekvenciách. Diferenciálne diagnosticky je potrebné odlišiť top of basilaris syndróm a trombózu venózných sínusov, kde v NMR obraze lézia postihuje i kortikálnu sivú hmotu v parietookcipitálnej oblasti. Etiopatogenéza je neznáma, zvažujú sa tri možné mechanizmy:

1. náhly vzostup krvného tlaku s narušením autoregulácie cerebrálnej cirkulácie, dilatáciou arteriol, otvorením tesných endotelialných spojení (gap junctions) a následným vazogénnym edémom mozgu,
2. vazospazmus v dôsledku náhleho vzostupu krvného tlaku a následná ischémiá mozgového tkaniva. Tento predpoklad podporujú nálezy hypoperfúzie pri SPECT vyšetrení a Dopplerovou USG ako i známky vazospazmu pri angiografickom vyšetrení týchto pacientov,
3. predpokladaný vznik náhleho edému axónov na podklade účinku cytotoxických liekov a imunopresív so zvýšením obsahu vody v bielej hmote, event. narušenie integrity hematoencefalickej bariéry v dôsledku priameho toxického vplyvu na stenu ciev.

Rozpoznanie tohoto syndrómu je nevyhnutné, nakoľko ide o plne reverzibilné zmeny, kde vysadením cytotoxického lieku, imunopresíva, normalizáciou hodnôt krvného tlaku sa v priebehu dní dosiahne úprava stavu pacienta ad integrum a zabráni sa inak ireverzibilnému poškodeniu mozgu (3).

S akútnymi leukoencefalopatiami sa stretávame v klinickej praxi u pacientov s veľmi heterogénnou akútnou vzniklou neurologickou symptomatológiou. Rozhodujúci význam v diagnostike akútneho leukoencefalopatií má NMR vyšetrenie, ktoré nám umožní spresniť lokalizáciu, rozsah a využitím nových metód (DWI, ADC, FLAIR a PD) i charakter postihnutia bielej hmoty mozgu. V ďalšej diferenciálnej diagnostike je okrem podrobných anamnestických údajov (dôležitých najmä u toxických a postradiačných leukoencefalopatií) nevyhnutné použiť ďalšie laboratórne diagnostické metódy. Kľúčový význam v rozlíšení zápalových od nezápalových akútneho leukoencefalopatií má vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru, ktoré môže prispieť k oddiferencovaniu tzv. idiopatických a infekčných leukoencefalopatií. U infekčných leukoencefalopatií sa opierame o charakteristický likvorologický nález a dôkaz prítomnosti infekčného agens novými metódami laboratórnej diagnostiky (PCR a ďalšie) a sérologickým dôkazom prítomnosti špecifických protilátok. Z nezápalových akútneho leukoencefa-

lopatí významnú skupinu tvoria ischemicko-vaskulárne leukoencefalopatie, hlavne na podklade mikrovaskulopatií. Ich diferenciálna diagnostika sa opiera okrem zobrazovacích metód (CT, NMR, USG a DSA) o rad laboratórných metód identifikujúcich rizikové faktory vaskulopatií. Najmä u mladých žien treba myslieť i na časté systémové ochorenia, zvlášť systémový lupus erythematosus, kde okrem klinického nálezu diagnózu potvrdí pozitívita auto-proti látok (ANNA, ACLA a LA a ďalších). V skupine metabolicko-nutričných leukoencefalopatií sa relatívne častejšie vyskytuje centrálna pontínna myelinóza u chronického abúzu etanolu, ale i porúch

elektrolytov. U pacientov vyššieho veku je potrebné myslieť na možný častejší deficit vitamínu B12. U mitochondriálnych leukoencefalopatií možno nájsť zvýšené hodnoty laktátu v sére. Podobne cieleňé biochemické laboratórne vyšetrenia prispievajú k rozpoznaní leukoencefalopatie u akútnej porfýrie ako aj ketotickej hyperglycémie.

## Záver

Široké spektrum príčin akútnych leukoencefalopatií predstavuje náročný diferenciálny diagnostický problém. Správna etiologická diagnóza vychádza nielen z podrobnej anamnézy a detailného klinické-

ho neurologického a interného nálezu, ale vyžaduje často aj širokú škálu laboratórných testov (likvor, NMR, biochemické, hematologické, toxikologické, imunologické, genetické, infektologické vyšetrenie a neraz i biopsické vyšetrenie mozgu).

*Práca je venovaná životnému jubileu prof. MUDr. Petra Kukumberga, PhD.*

## MUDr. Iveta Lisá, CSc.

II. neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava, Limbová 5, 833 05 Bratislava  
e-mail: iveta.lisa@fmed.uniba.sk

## Literatúra

1. Falini A, Kesavadas C, Pontesilli S, Rovaris M, Scotti G. Differential diagnosis of posterior fossa multiple sclerosis lesions – neuroradiological aspects. *Neurol Sci* 2001; 22 (Suppl 2): 79–83.
2. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001; 345 (6): 425–431.
3. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24–28.
4. Chakraborty S, Nagashima T, Saitoh M, Harada I, Miyama K, Tamaki N. Intracerebral ring-enhancing lesions in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Surg Neurol* 1995; 43 (1): 591–594.
5. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24 (5): 361–364.
6. Lennon WA, Kryzer IJ, Pittok SJ, Verkan AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–477.
7. Lisý L, Gogolák I, Lipovský L, Cibulčík F. Akútne leukoencefalopatie. *Lek Obzor* 2003; 7–8: 196–199.
8. Moroni I, Bugiani M, Bizzi A, Castelli G, Lamantea E, Uziel G. Cerebral white matter involvement in children with mitochondrial encephalopathies. *Neuropediatrics* 2002; 33 (2): 79–85.
9. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 725–734.
10. Schaefer PW, Gonzalez RG, Hunter G, Wang B, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient hyperintensity in selected patients with acute neurologic deficits. *J Neuroimaging* 2001; 11 (4): 369–380.
11. Triulzi F, Scotti G. Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (Suppl 1): 6–14.
12. Trojano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* 2001; 221 (Suppl 21): 98–102.
13. Utz N, Kinkel B, Hedde JP, Bewermeyer Ho. MR imaging of acute intermittent porphyria mimicking reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology* 2001; 43/121: 1059–1062.
14. Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute leukoencephalopathies differential diagnosis and investigation. *Neurologist* 1998; 4 (6): 148–166.