

Najčastejšie chyby v diagnostike roztrúsenej sklerózy

MUDr. Darina Petrleničová, PhD.

Centrum pre liečbu sclerosis multiplex, 2. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Sclerosis multiplex (SM) je autoimunitné zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS). Klinické príznaky a priebeh ochorenia sú veľmi variabilné, SM sa najčastejšie prejavuje relapujúcimi príznakmi, ktoré v konečnom dôsledku vyúsťujú do invalidity. Skorá efektívna liečba je jedinou prevenciou progresie zneschopenia. Neexistuje žiadny laboratórny test definitívne potvrdzujúci diagnózu SM, ktorá zostáva, napriek revidovaným diagnostickým kritériám, predovšetkým diagnózou klinickou. Chybná diagnostika SM je častá a má značné následky v starostlivosti o pacienta.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, diagnostika, chyby v diagnostike

The most common mistakes in diagnostics of multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and neurodegenerative disorder of central nervous system. The clinical presentation and course of the disease are highly variable, MS is most commonly characterized by relapsing symptoms which ultimately result in disability. Early effective treatment is the only prevention of disability progression. There is no laboratory test definitively sufficient to diagnose MS, which, despite revised sets of criteria, remains mainly a clinical one. The misdiagnosis of SM common and has significant consequences for patient care.

Key words: multiple sclerosis, diagnostics, misdiagnosis

Via pract., 2016, 13(1): 21–24

Úvod

Sclerosis multiplex (roztrúsená skleróza) je heterogénne ochorenie charakterizované širokým spektrom neurologických symptómov vyplývajúcich z lokálit CNS poškodených zápalom, demyelinizáciou, axonálnou stratou a gliózou (tzv. plaky, obrázok 1). Diagnosticky je kľúčovým znakom SM diseminácia lézií v priestore a čase (1). Napriek značnému pokroku v porozumení patogenézy, diagnostike a liečbe SM, problém chybné diagnostiky pretrváva. Dôvodom je, že neexistuje definitívny diagnostický test, a to vrátane biopsie. Diagnóza SM je založená na syntéze klinického a rádiologického obrazu (magnetická rezonancia – MRI), podporená nálezom v mozgovomiechovom moku (oligoklonálne pásy alebo zvýšená intratekálna tvorba imunoglobulínov). Nevyhnutnosťou je vylúčenie alternatívnych diagnóz mimikujúcich SM klinicky a rádiologicky. Správne stanovenie diagnózy závisí do značnej miery od subjektívneho posúdenia stavu, z čoho vyplýva potreba dobrej klinickej skúsenosti a erudície, a pri tomto nevysspytateľnom ochorení často aj od medicínskej intuície. Najčastejšie diagnostické problémy predstavujú (tabuľka 1):

- diagnóza založená len na MRI náleze u asymptomatického pacienta,
- diagnostika v čase prvých príznakov, najmä keď tieto sú atypické,
- diagnózy mimikujúce SM ako vaskulitída či lymfóm CNS,

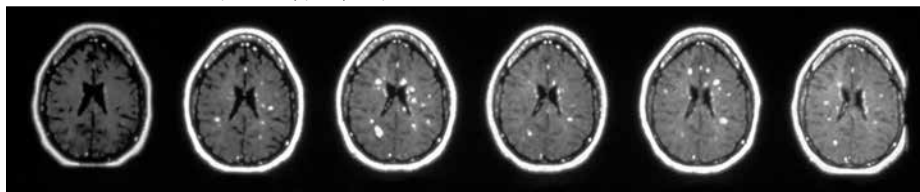
- diagnostika u psychiatrického pacienta, u ktorého chýbajú presvedčivé znaky pre podozrenie na SM,
- pacienti s funkcionálnym zneschopením a emočnou úzkosťou môžu mať tiež SM (2). Nemenej významný je fakt, že stále veľa lekárov váha s oboznámením pacienta s diagnózou SM, pacienti sú po prvom klinickom prejave ochorenia často vedení ako „zápalové/demyelinizačné ochorenie CNS či dokonca „SM v observácii“. Je pravda, že reakcia pacienta na takéto závažné

invalidizujúce ochorenie môže byť deštruktívna. Táto obava je ale v súčasnosti, ktorá ponúka kvalitnú liečbu, neopodstatnená. Oveľa deštruktívnejšie sú totiž následky neliečenej SM. Článok ponúka praktický prehľad o sclerosis multiplex so zameraním na správny diagnostický algoritmus s akcentom na ambulanciu praktického lekára.

Sclerosis multiplex

SM je chronické zápalové ochorenie CNS s veľkou variabilitou priebehu. Stupeň postih-

Obrázok 1. MRI obraz plakov typických pre SM

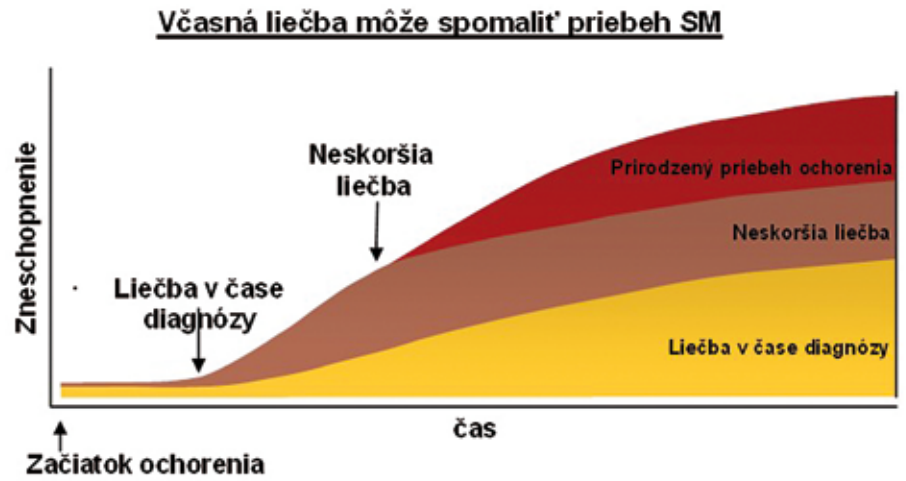


Tabuľka 1. Sclerosis multiplex: Časté chybné diagnostické momenty (upravené podľa Rudick RA, Miller EA., 2012)

Situácie	Možné omyly
Preklinická diagnóza	Incidentálny MRI nález podozrivý zo SM
Diagnóza pri prvom symptóme	Obzvlášť náročné pri atypickej klinickej prezentácii
MS podobné ochorenia	Napríklad vaskulitída, CNS lymfóm
Psychiatrické ochorenia bez dôkazu SM (napríklad somatoformná porucha)	Neurológ si je istý, že nejde o SM
Psychologické a psychiatrické faktory sú prítomné, ale pacient môže mať SM	Niektoré črty podporujú diagnózu SM; nie sú splnené diagnostické kritériá; emocionálne faktory vysvetľujú takmer/úplne funkcionálne zneschopenie

nutia môže kolísať od relatívne benígneho až po malígne formy vedúce k ťažkej invalidite pacientov v priebehu niekoľkých rokov. Nové liečebné preparáty, ktoré boli registrované v priebehu posledných 20 rokov alebo sú aktuálne vo fáze registrácie či klinických štúdií, znamenajú významnú nádej pre veľkú časť pacientov. Ochorenie síce v súčasnosti stále ešte nevieme vyliečiť, včasné a správne ovplyvnenie zápalu a zastavenie deštrukcie nervového tkaniva (obrázok 2) ale môže dlhodobo a možno aj trvale ochrániť ohrozené nervové tkanivo (3, 4). SM je najčastejšie invalidizujúce neurologické ochorenie medzi mladými ľuďmi, postihuje 2,3 milióna ľudí celosvetovo (5). Maximum výskytu je, žiaľ, práve v produktívnom veku 20 – 50 rokov, ale ochorenie postihuje aj deti, a čoraz častejšie sa aj v klinickej praxi stretávame s prípadmi SM nad 60 rokov. Medzi pacientmi jednoznačne dominujú ženy. Príčina SM stále nie je známa, etiológia ochorenia zahŕňa kombináciu genetických a environmentálnych faktorov. Viaceré štúdie poukázali na familiárne zoskupenie SM, určité zvýšené riziko existuje medzi príbuznými pacientov so SM, u jednovaječných dvojčiat však pravdepodobnosť výskytu SM u druhého dvojčaťa je len 30 %. Z environmentálnych vplyvov je najčastejšie skloňovaná infekcia vírusom Epstein-Barrovej (prekonaná infekčná mononukleóza v detstve), nedostatok slnečného žiarenia, vitamínu D a fajčenie. Ďalšími faktormi, ktoré sa môžu objaviť v predchorobí, sú infekcie (hlavne prechodené a recidivujúce), stres a hormonálne zmeny (napríklad pôrod, menopauza) (6, 7). Priebeh SM je síce vysoko rôznorodý a fenotypy ochorenia boli nedávno modifikované, ale rozoznávame 4 základné typy a to 1) relaps-remitujúci charakterizovaný atakom alebo novým zhoršením/opakovaním symptómov s následným plným alebo parciálnym zotavením, ku ktorému môže dôjsť aj spontánne. Liečba akútneho stavu – v záujme stlmiť zápal, a minimalizovať tak neuronálne poškodenie – vyžaduje podanie kortikoidov (pulzné intravenózne kúry metylprednizonom v dávke 3 – 5 gramov). Je dôležité definovať atak – ide o stav, keď neurologické symptómy pretrvávajú viac ako 24 hodín, pričom nemá súvis s febrilným/infekčným ochorením. Relaps-remitujúci priebeh SM je typický pre 85 % pacientov. Relapsy, najmä neliečené a časté, pacientov invalidizujú, v priebehu 10 – 15 rokov dochádza k 2) sekundárne progresívnemu priebehu ochorenia, keď sa stav v podstate trvale zhoršuje u časti pacientov s výskytom príležitostných relapsov. U 10 – 15 % pacientov je progresia klinického obrazu prítom-

Obrázok 2. Ovplyvnenie priebehu SM včasnou liečbou (podľa Jeffery DR., 2002)



ná od začiatku, 3) primárne progresívny priebeh postihuje najmä mužov, s klinickým obrazom paraparézy dolných končatín. Pre 4) primárne relabujúci priebeh je typická progresia stavu s akútnymi zhoršeniami s alebo bez zotavenia. Horšiu prognózu, rapidnejšiu progresiu ochorenia, ako aj rýchlejšiu konverziu tzv. klinicky izolovaného syndrómu (CIS – viď nižšie – prvý klinický prejav ochorenia) do definitívnej SM vieme určiť podľa viacerých prognostických faktorov: vek začiatku nad 40 rokov, mužské pohlavie, iníciaľne symptómy – motorické, mozočkové, sfinkterové alebo postihnutie viacerých systémov (tzv. polysymptomatický atak), reziduum po prvom ataku/relapse, frekvencia atakov počas prvých rokov ochorenia, krátky interval medzi prvými dvoma atakmi, výrazná progresia stavu/zneschopnenia po atakoch od začiatku ochorenia, kognitívne postihnutie v začiatkoch choroby, prítomnosť oligoklonálnych pásov v mozgovomiechovom moku alebo vysoký objem ložísk na vstupnom MRI (8).

Prvé prejavy sclerosis multiplex

Prvý atak/prejav ochorenia, tzv. klinicky izolovaný syndróm (CIS)/neurologická príhoda, sa u pacienta nemusí nikdy viac zopakovať, ale môže byť aj návratná, a stať sa tak prejavom komplexného ochorenia, akým je aj SM. Keďže dnes už vieme o ireverzibilnej a extenzívnej axonálnej deštrukcii, ktorá pri SM prebieha už v čase stanovenia diagnózy a neodvratne vedie k funkčnej nespôsobilosti (disabilite) – je pre budúcnosť pacienta veľmi dôležitá dôkladne preskúmať etiopatogénu klinicky izolovaného syndrómu z aspektu jeho pravdepodobnosti byť prvou demyelinizačnou príhodou s vysokým rizikom rozvoja do klinicky potvrdenej SM. Musíme vylúčiť všetky alternatívne diagnózy,

ktoré môžu mať podobný prvý klinický prejav ako SM (9). Diferenciálna diagnostika SM je rozsiahla a nad rámec tohto článku, ktorého cieľom je upozorniť na prvé prejavy (tabuľka 2) SM s následným odoslaním pacienta do špecializovaného centra pre diagnostiku a liečbu SM. Príznaky SM pochádzajú najčastejšie z oblastí, kde je hustá koncentrácia myelinizovaných vlákien, teda z mozgového kmeňa, miechy, optického nervu. Približne u polovice pacientov je iníciaľny príznak samostatný (monosymptomatický začiatok), u polovice je súčasne postihnutých viac systémov (polysymptomatický začiatok, napríklad postihnutie motorickej a senzitivnej dráhy, parézy okohybných nervov, závraty). **Poruchy citlivosti** patria medzi najčastejšie prvé symptómy SM, pacienti sa sťažujú na brnenie, pocity pálenia, bodania, a to rôzne na tele, bez špecifickej dermatómovej distribúcie. Ťažkosti zvyknú byť bagatelizované a prisudzované vertebrógennej etiológii. Pacient je tak často odoslaný na rehabilitáciu bez podrobnejšieho vyšetrenia či zobrazovacích metód. Zradné je, že ťažkosti môžu odznieť v priebehu niekoľkých týždňov spontánne, čím je podporená úvaha o ich vertebrógenom pôvode, a pacient tak zostáva nediagnostikovaný. **Retrobulbárna neuritída**, typicky jednostranná, je počiatočným príznakom u 30 % pacientov. Láhší zápal očného nervu sa prejavuje zahmleným videním a poruchou farbobocitu, ťažší výpadkom zorného poľa či stratou zraku. Príznaky opäť môžu odznieť spontánne, pacient tak často očného lekára ani nenavštívi. Každá optická neuritída je indikovaná oftalmológom na neurologické vyšetrenie (6). **Kmeňové syndrómy** sa obvykle prezentujú diplopiou, závratmi, poruchami rovnováhy, pričom o SM uvažujeme predovšetkým u predtým zdravých mladých ľudí so

Tabuľka 2. Prvé prejavy SM – možné omyly (podľa Havrdová E., 2012)

Príznak	% výskytu	Najčastejšie omyly
Parestézie	40	Vertebrogénny syndróm, neurotické ťažkosti, polyneuropatia
Optická neuritída	30	Cievna etiológia u starších pacientov
Poruchy hybnosti	20, pri polysymptomatickom začiatku až 50 %	Periférne a kĺbové príčiny
Vestibulárny syndróm, diplopia, neuralgia trigeminu, mozočkové príznaky	5 – 10	Vertebrogénne a cievne príčiny, primárna neuralgia trigeminu, diabetes, alkohol
Poruchy sfinkterov a erekcie	5	Urologické príčiny, psychogénna etiológia

špecifickým kmeňovým syndrómom, ako napríklad okohybné poruchy (tzv. internukleárna oftalmoplégia) či neuralgia n. trigeminus (9). **Mozočkové príznaky**, prognosticky veľmi nepriaznivé, sa prejavujú poruchami koordinácie, reči, trasom pri cílení, neobratnosťou končatín. Medzi ďalšie časté symptómy SM patria **poruchy hybnosti**, ktoré sa môžu preukázať až po určitej záťaži (chôdza, šport, písanie na klávesnici), ako stuhnutosť, podlamovanie či slabosť končatiny, sťažené písanie, vypadávanie predmetov z ruky. Takíto pacienti sprvu zväčša najskôr navštívia ortopéda/reumatológa (6). 50 – 90 % pacientov s SM trpí **dysfunkciou dolného močového traktu** – močová urgencia, inkontinencia, porucha vyprázdňovania močového mechúra sú najčastejšie symptómy. U 2 – 12 % pacientov môžu byť tieto príznaky iniciálnym prejavom SM (10). **Erektálna dysfunkcia** postihuje počas vývoja SM okolo 60 % mužov, vzácné môžu byť poruchy erekcie prvým príznakom SM (6). Sclerosis multiplex sa však nemanifestuje len fyzickými ťažkosťami, čo je ďalšia zradnosť tohto ochorenia. Pod klinický obraz SM patrí **kognitívna dysfunkcia a celý rad neurobehaviorálnych porúch**, najmä depresia, únava, úzkostné či spánkové poruchy a dokonca psychózy. Sú podmienené nielen reaktívne, ale skutočne aj patofyziológiou ochorenia samotného. Môžu byť prvými prejavmi SM u menšej časti pacientov, pričom sú nasledované typickými symptómami ochorenia, čo vedie k definitívnej diagnóze často o niekoľko rokov neskôr. **Kognitívne poruchy** sa vyskytujú u viac ako polovice pacientov s SM, a to už aj u pacientov s CIS. Často unikajú pozornosti, nakoľko ich rozvoj býva zväčša pomalý (11). **Depresia** s prevalenciou 40 – 60 % sa u pacientov s SM vyskytuje 3 – 5 x viac ako u bežnej populácie, oveľa častejšie ako pri iných chronických ochoreniach. Napriek tomu býva poddiagnostikovaná, aj vzhľadom na jej prekryvanie so spánkovými poruchami, únavou či

neurovegetatívnymi symptómami. Úzkostné poruchy sa vyskytujú pri 35 % SM, najčastejšie ide o generalizovanú úzkostnú poruchu, nasledovanú panikou a obsesívno-kompulzívnymi poruchami. Anxieta je typická skôr pre skoré štádiá ochorenia, pričom viac postihnuté sú ženy. Únava je extrémne častým symptómom SM, s prevalenciou od 53 až do 90 %. Ide o iný typ únavy, ako pociťuje zdravý človek, pacienti samotní ten rozdiel cítia. V dôsledku únavy nie sú napríklad schopní vstať z postele, robiť bežné a nezávažné denné aktivity, vykonávať prácu ako doposiaľ. Je nutné zdôrazniť, že únava môže byť aj prvým a solitárnym príznakom SM. Teplom sa zhoršuje, podobne ako ostatné príznaky SM. Spomedzi psychóz sa môže SM prehladnúť pri diagnostikovej schizofrénii, so spánkových porúch je potrebné spomenúť syndróm nepokojných nôh, podmienený miechovými léziami (12). Sclerosis multiplex je teda komplexné ochorenie, ktoré zahŕňa aj široké spektrum neuropsychiatrických symptómov.

Diagnostika sclerosis multiplex

Diagnóza SM zostáva naďalej diagnózou klinickou, opierajúcou sa predovšetkým o vyhlúčenie iných neurologických ochorení, ktoré by ju mohli svojim klinickým priebehom a MRI nálezom napodobniť. Diferenciálna diagnostika SM pomocou MR je neoddeliteľnou súčasťou diagnostického procesu. Jej cieľom je dokázať disemináciu ochorenia v priestore (viacpočetné lézie) a v čase (dynamika ochorenia opakovaním MR). Zrýchlenie diagnostického procesu vedie k závažnému rozhodnutiu klinika o iniciovaní skoršej liečby už po prvom ataku s vysokým rizikom konverzie do klinicky potvrdenej SM. Omyly v diagnostike môžu viesť k iatrogenizácii pacienta i k chybné indikovanej liečbe (13).

Magnetická rezonancia mozgu a miechy je senzitívna na detekciu lézií v bielej hmote typických pre SM. Existuje štandardizovaný MRI

protokol na mozog a miechu, vyvinutý medzinárodnou skupinou neuroológov a rádiológov, určený na diagnostiku a sledovanie pacientov so SM. Súčasné diagnostické kritériá na SM zahŕňajú špecifické MRI zmeny (obrázok 2) na dôkaz diseminácie lézií v priestore a čase. Kritériá boli viackrát revidované v snahe zachovať špecifitu pri zvýšenej senzitivite, aktuálne tak umožňujú diagnostikovať SM už pri prvom klinickom prejave konzistentnom s demyelinizáciou (tzv. klinicky izolovaný syndróm). Zmeny v bielej hmote sú ale časté v bežnej populácii so stúpajúcim vekom, a MRI kritériá by sa mali využívať obozretne u pacientov so symptómami atypickými pre SM, ale so začiatkom príznakov po 40. roku života. Toto odporúčenie je obzvlášť dôležité pri prítomnosti faktorov v príčinnej súvislosti s T2 hyperintenzívnymi plakmi ako hypertenzia, fajčenie, diabetes, hypercholesterolémia a migréna (14). Z pomocných vyšetrení je všeobecne silne odporúčané vyšetrenie mozgovomiechového moku (likvor). Dôkaz zvýšeného IgG indexu a dvoch alebo viac oligoklonálnych pásov v likvore oproti séru je dôležitý hlavne preto, že významne zvyšuje pravdepodobnosť prechodu CIS do definitívnej SM. Evokované potenciály (obzvlášť vizuálne – VEP) sú aktuálne odporúčané len v prípade diagnostických nejasností (15).

Záver

Sclerosis multiplex je ochorenie s veľmi širokým spektrom symptómov, od nešpecifických, ako je únava, až po závažné motorické či senzitivné poruchy. Skorá diagnostika znamená možnosť skoršej liečby a oddialenie ďalšieho ataku, a teda progresie zneschopnenia pacienta. Preto nie je chybou praktického lekára odoslať na neurologické vyšetrenie aj pacienta s obťažujúcimi, nepresvedčivými ťažkosťami psychologického rázu ako únava či úzkosť, najmä ak sú spojené s pocitmi trpnutia (často pripisovaným napríklad tetánii). V neurologickej ambulancii je zase dôležité nespoliehať sa bazálne na MRI nálezy, nešpecifické a atypické MR zmeny je nutné interpretovať opatrne. Pri psychiatrických ochoreniach je opatrnosť obzvlášť nutná, pri pacientoch nespĺňajúcich diagnostické kritériá je dôležité sa neunáhliť a informovať pacienta o potrebe ďalšieho klinického a rádiologického sledovania. V čase dostupnosti stále efektívnejšej a nákladnej imunomodulačnej liečby, ktorá ale má svoje špecifiká v zmysle nežiaducich účinkov, je nutná precízna a uvažlivá diagnostika. Je treba mať na zreteli, že skorá liečba poskytnutá vďaka včasnej diagnostike redukuje progresiu zneschopnenia pri tak devastujúcom ochorení,

akým SM bezpochyby je. Avšak liečiť pacientov, ktorí túto diagnózu skutočne nemajú, má závažné následky ako zdravotné, tak i ekonomické. Je na špecializovaných centrách pre diagnostiku a liečbu SM, aby každého pacienta odoslaného obvodným lekárom alebo neurológom uvážlivo zhodnotili a zvolili finálny postup.

Literatúra

1. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity review*. 2014;13(4–5):518–24.
2. Rudick RA, Miller AE. Multiple sclerosis or multiple possibilities. The continuing problem of misdiagnosis. *Neurology*. 2013;80(78):1904–1906.
3. Jeffery DR. Early interventions with immunomodulatory agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2002;197(1–2):1–8.
4. Horáková D, Vaněčková M. Význam magnetické rezonance ve sledování aktivity roztroušené sklerózy-pohled klinického neurologa. *Neurol. praxi*. 2012;13(6):320–324.
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple sclerosis 2013: A growing problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–24.
6. Havrdová E. Záchyt roztroušené sklerózy v ordinaci praktického lékaře. *Med. Praxi*. 2012;9(6–7):297–300.
7. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun. Rev*. 2010;9(5):A387–94.
8. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain*. 2013;136(9):2904–17.
9. Klímová N. Klinicky izolovaný syndróm. *Via pract*. 2007;4(10):466–471.
10. Wei DY, Drake MJ. Undiagnosed neurological disease as a potential cause of male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2016;26(1):11–6.
11. Feuillet L, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(1):124–127.
12. Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):411–424.
13. Ďaňová M, Klímová E. Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex pomocou magnetickej rezonancie. *Čes Rdiol*. 2011;65(4):307–316.
14. Traboulsee A, Simon JH, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis [online]. *Neuroradiol*. 2016. Available from: <www.ajnr.org>. =>
15. Havrdová E. Časná diagnostika a diferenciálna diagnostika roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi*. 2012;13(2):6–8.

MUDr. Darina Petrleňová, PhD.

Centrum pre liečbu sclerosis multiplex
2. neurologická klinika LF UK a UNB
Limbová 5, 833 05 Bratislava
darina.petrleňovicova@gmail.com
