

Diferenciální diagnostika amyotrofické laterální sklerózy

MUDr. Jana Cepková¹, MUDr. Aleš Kopál¹, MUDr. Leoš Ungermann, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.^{1,2}

¹Neurologická klinika Pardubické krajské nemocnice, Pardubice

²Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice

³Radiologické oddělení Pardubické krajské nemocnice, Pardubice

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je charakterizována postižením centrálního i periferního motoneuronu. Podle současných kritérií (dle Awaji-shima) lze na základě klinického nálezu i elektrofyziologického vyšetření stanovit pravděpodobnou i jistou diagnózu ALS. Nejčastěji se vyskytuje klasická forma ALS se začátkem na končetinách či v bulbární oblasti s postupnou generalizací. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit celou řadu generalizovaných a pro různé fokální formy ALS i dalších převážně neurologických nemocí.

Klíčová slova: motoneurony, pyramidová dráha, atrofie svalů, parézy, EMG nálezy

Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis is characterized by an impairment of central and peripheral motoneurons. According to contemporary diagnostic criteria (Awaji-shima) on the basis of clinical findings and electrophysiological investigation there is possible to determine a probable or a definite diagnosis of ALS. A classical form of ALS with the beginning in the extremities or in the bulbar region with gradual generalization occurs most frequently. In a differential diagnosis there is necessary to exclude the whole series of generalized disorders and for various focal forms of ALS also further neurological diseases.

Key words: motoneurons, pyramidal tract, muscle atrophy, paralysis, EMG findings

Stanovit diagnózu amyotrofické laterální sklerózy (ALS) je závažný a odpovědný krok. Jedná se o nemoc, která neúnavně progreduje a vede ke smrti nemocného. Pro terapii této nemoci není dosud k dispozici léčba, která by vedla ke zlepšení klinického stavu a ani léčba, která by progresi jasně zpomalila. Dokonce není k dispozici ani diagnostický test, který by vedl přímo ke správné diagnóze. Přitom existuje celá řada nemocí, které napodobují ALS a její varianty (Kiernan et al., 2011). A v diagnostickém procesu je nejdůležitější objevit tyto choroby, a to co nejdříve. Jedná se o nemoci, které mají svou kauzální léčbu či jsou alespoň léčbou ovlivnitelné.

Klinický nález u nemocných s ALS se vyznačuje rozvojem příznaků postižení centrálního motoneuronu: spasticita – chůze, tuhé a neobratné prsty na HK, jazyk s pomalými pohyby (latero-laterální diadochokineze pomalá a spastická, jazyk jakoby přivázan ke spodině ústní), hyperreflexie, klony, Babinského jev, i známky postižení periferního motoneuronu: atrofie, parézy, kontraktury, fascikulace, křeče. Progrese onemocnění je trvalá, bez přestávek a bez remisí. Nejsou senzitivní poruchy. Časté jsou však i další

„non-motorické potíže“ – např. hypersalivace u bulbární formy (Talbot, 2009).

Stanovení diagnózy ALS je výsledkem dosti komplikovaného procesu. Kromě zhodnocení klinického nálezu s postižením centrálního i periferního motoneuronu, a to rozsahu, progresu, dynamiky procesu. Je nezbytné i neurofyziologické vyšetření (Al-Chalabi et al., 2016). Proto byla v roce 2008 podrobena kritické analýze dosavadní „revidovaná El Escorial kritéria“ a stanovena kritéria nová – nazvaná podle japonské lokality, kde se konference konala – „Awaji-shima“. Stanovení diagnózy dle El Escorial kritérií vedlo k tomu, že pouze 31% splňovalo kritéria pro definitivní diagnózu v době klinické manifestace a dokonce při úmrtí byla v 10% diagnostikována pouze možná ALS (Ambler, 2013). Awaji-shima kritéria podstatně zrychlila diagnostický proces, zvýšila diagnostickou senzitivitu, a to bez zvýšení falešně pozitivních diagnóz (tabulka 1).

V klinickém nálezu bývá celá řada příznaků, které jsou pro ALS dosti charakteristické (Turner et al., 2013) (tabulka 2).

Přitom nejsou postiženy okohybné svaly ani sfinktery.

V rámci ALS je možno rozlišit jak formy generalizované, tak i fokální (Štětkářová et al., 2018) (tabulka 3).

V průběhu diagnostiky ALS se vyskytuje celá řada dalších nemocí, které se v klinickém nálezu do značné míry podobají ALS. O těchto nemocech napodobujících ALS musí být klinik informován a musí znát důležité odlišující parametry (Hardiman et al., 2011). Z obecného pohledu se jedná o stavy uvedené v tabulce 4.

U fokálních forem je nutno vyloučit celou řadu dalších nemocí, jejichž klinický nález je rovněž ohraničen na určitou oblast (Vlčková, 2016).

Cervikální/lumbální stenóza

Jedná se o velmi časté degenerativní onemocnění cervikálního či lumbálního úseku páteře se zúžením jak v předozadní, tak i v horizontální rovině. Postupně dochází ke kompresi míchy, mening, cévního zásobení, kořenů a tímto mechanismem k lézi periferního i centrálního motoneuronu. V rámci myelopatie se vyvíjí porucha chůze se spasticitou i ataxií a postupně také sfinkterové potíže – retence moči, zácpa, sexuální poruchy.

Tab. 1. Doporučený protokol EMG vyšetrení pri podozrení na ALS, dle Awaji-Shima (Štětkařová et al., 2018)

Oblasť	Svaly
Horní, dolní končetiny	Průkaz změn v jednom proximálním a v jednom distální svaly, které jsou inervovány jiným nervem a z jiného míšního segmentu
Torakální oblast	Postačí průkaz změn v jednom svaly, vhodné jsou paraspinnální svaly (Th5–6), m. rectus abdominis; nedoporučují se segmenty Th11–12
Bulbární oblast	Postačí průkaz změn v jednom svaly (jazyk, m. masseter, mimické svaly, m. sternocleidomastoideus)

Tab. 2. Typické nálezy u nemocných s ALS

Příznak	Poznámky
Fascikulace a atrofie jazyka oboustranně	Fascikulace jsou převážně po stranách jazyka, atrofie svalstva jazyka má fokální charakter; význam těchto příznaků je vyšší při současném nálezů zvýšeného maseterického reflexu
„Split hand“	Atrofie jsou na laterální polovině ruky – zejména m. abductor pollicis brevis a m. interossei dors. primus, přitom m. abductor digiti minimi má zachovanou trofiku i sílu
Fascikulace	Fokální i generalizované; je nezbytné po nich pátrat – včetně svalů stehna, břicha, pažních pletenců
Head drop	Jedná se o projev slabosti extenzorů šíje; v diferenciální diagnostice je nutno uvažovat o myastenii a myopatii
Emoční poruchy	V popředí je přehnaná odpověď na emoční stimulaci, často se záchvaty pláče, a to spolu s bulbárními příznaky a zvýšeným nasopalpebrálním reflexem
Kognitivní a behaviorální příznaky	Známky současně přítomné frontotemporální demence (ve 30 %)

Tab. 3. Klinická prezentace ALS – jednotlivé formy

Forma – fenotyp	Charakteristika	Výskyt
Klasická forma	Začátek na DK (30 %) či HK (25 %)	55–60 %
Progresivní bulbární paralýza	Nejprve dysartrie a dysfágie a pak postupné šíření na další skupiny bulbárního a šíjového svalstva	20–25 %
Progresivní svalová atrofie (PMA)	Léze pouze periferního motoneuronu	5–8 %
Primární laterální skleróza (PLS)	Léze pouze centrálního motoneuronu	2 %
Primární postižení respiračního svalstva	Zejména paréza bránice oboustranně s nutností umělé ventilace	Do 3 %
Flail arm	Progrese déle 3–5 let, často obě HK s postižením svalů pletence a paže, terminálně dochází k šíření paréz, včetně dýchacích svalů	Zřídka
Flail leg	Progredující paréza končetin v oblasti pletence, přitom je dlouho noha silná	Zřídka
Hemiplegická forma	Tato „Millsova forma“ s postižením centrálního i periferního motoneuronu na jedné straně	Velmi vzácná

Tab. 4. Neurologické nemoci napodobující ALS

Převažující symptomy	Napodobující nemoci	Rozlišující parametr
Léze centrálního motoneuronu	- Primárně progredující roztroušená skleróza - Hereditární spastická paraplegie	- Pomalou progredující, senzitivní poruchy, oligoklonální pásy - Vznik v mladším věku, pouze DK, rodinný výskyt
Léze periferního motoneuronu	- Multifokální motorická neuropatie - Bulbospinnální svalová atrofie (Kennedyho nemoc) - Čistě motorická forma CIDP - Neuralgická amyotrofie (léze plexus brachialis) - Myozitida s inkluzními tělisky (IBM) - Benigní fascikulační syndrom	- Slabost je větší než atrofie svalů, postižení prstů, bloky - Fascikulace jazyka a periorálně, gynekomastie - Kolísající průběh, EMG - Bolest při vzniku, senzitivní příznaky malé, pomalá regrese - Postižení stehna, rukou – flexe prstů, přepadání hlavy, CK - Není oslabení svalů
Smíšená léze (centrální i periferní)	Cervikální spondylogenní myelopatie	Bolesti krční páteře, poruchy čítí, sfinkterové poruchy

V úrovni komprese kořenů (a případně i předních rohů míšních či při ischémii při kompresi a. spinalis anterior) se rozvíjí parézy, atrofie svalů a často rovněž poruchy čítí. Právě poruchy

čítí s poruchou senzitivního neurogramu při elektrofyziologickém vyšetření a sfinkterové poruchy odlišují tyto kompresivní potíže od ALS (Kadanka et al., 2017) (obrázky 1 a, b).

Tumory mozku/kmeny/míchy

Tumory cervikokraniálního přechodu mohou vyvolat centrální parézu ipsilaterální horní končetiny spolu s amyotrofiemi ruky, a tímto imitovat postižení předních rohů v oblasti dolní krční míchy. S postupnou progresí dochází k ipsilaterálnímu postižení dolní končetiny a nakonec postižení kontralaterálních končetin. Pro intramedulární tumory v oblasti přední komisury je typické postižení spinothalamického traktu s poruchou vnímání tepla a bolesti a v postižených segmentech dochází k rozvoji příznaků chabé parézy s hypotrofiemi a fascikulacemi, které mohou imitovat ALS (Baek et Desai, 2007) (obrázky 2 a, b).

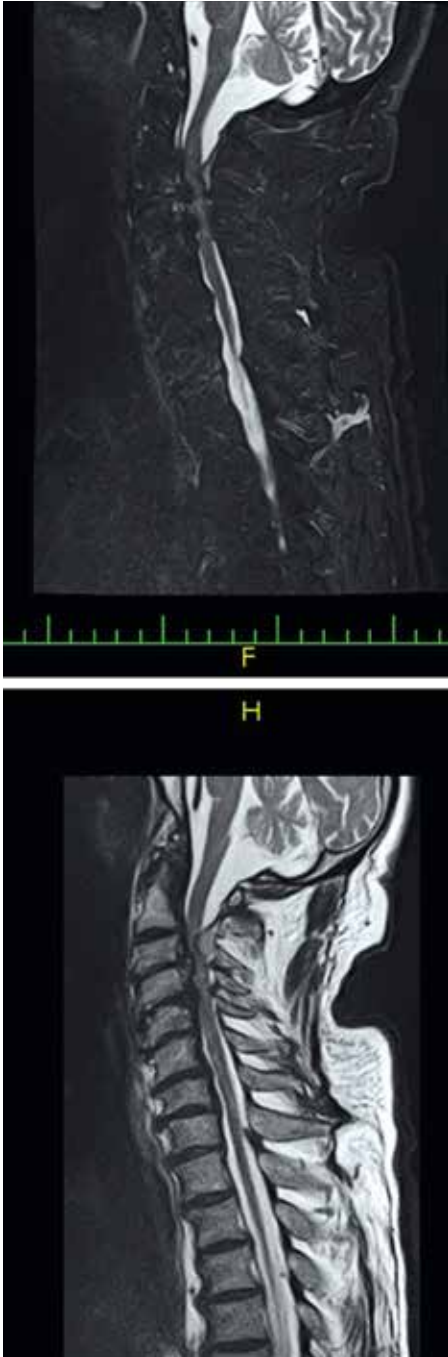
Multifokální motorická neuropatie s kondukčním blokem

MMN s kondukčním blokem je demyelinizační neuropatie postihující pouze motorická vlákna. Projevuje se bloky vedení (redukce arey sumačního svalového akčního potenciálu pod 50 %), křečemi, myokymii, fascikulacemi a rozvojem atrofií svalů. Parézy a atrofie svalů se vyvíjejí v inervační oblasti jednotlivých postižených nervů. Pro MMN je typické postižení n. ulnaris při zachování plné funkce svalů v oblasti n. medianus (a naopak). Tento charakter postižení zachovávající oblasti jednotlivých nervů není u ALS – pro ni je typická segmentální distribuce, například ve formě „split-hand“ (Menon et al., 2014). Dalším charakteristickým nálezem v časném stadiu MMN je malý stupeň atrofie svalů i při výrazné paréze těchto svalů. Paréza je důsledkem bloku vedení a nikoliv axonální léze (alespoň v počátcích onemocnění). U MMN se nevyskytují příznaky léze centrálního motoneuronu (Preston et Shapiro, 2013).

Monomelická amyotrofie – Hirayama

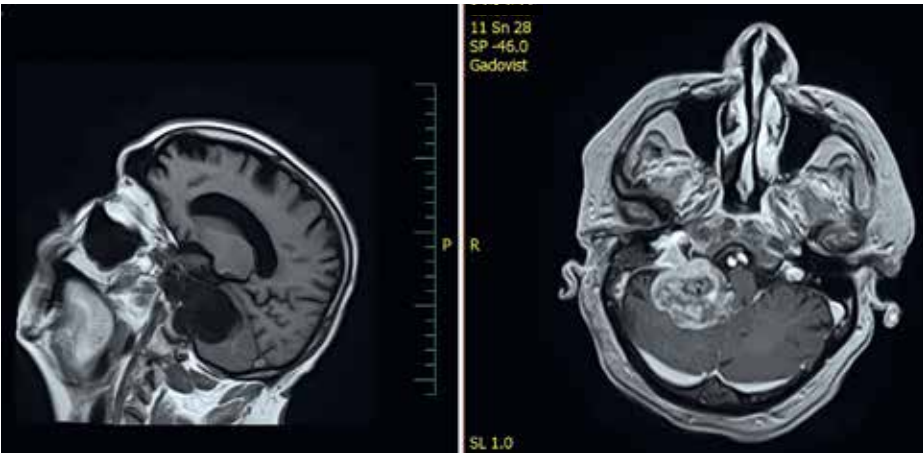
Monomelická amyotrofie se projevuje rozvojem paréz a atrofií svalů jedné horní končetiny; pouze u 20 % nemocných se vyskytne i lehké postižení druhostranné HK. Nemoc se nejčastěji vyskytuje u mladých mužů (16–25 let),

Obr. 1 a, b. Muž, 81 let, přijat na neurologii s podezřením na ALS; asi před měsícem se objevilo postupné oslabení PHK s atrofiemi svalů akrálně, pyramidové jevy na DK, bez poruch čítí, bez sfinkterových poruch; na MRI C úseku v rozsahu C2–5 primárně i sekundárně užší páteřní kanál s VD vzdáleností 5 mm; v rozsahu těla C3 je měkkotkáňová expanze; jednalo se o generalizovaný Merkelův karcinom



s maximem výskytu v Ásii (Japonsko, Čína, Indie). Parézy a atrofie svalů posti-hují svaly inervované míšními segmenty C7–Th1. Svaly pletence pažního bývají ušetřeny, a to včetně m. brachioradialis (C5–6). Parézy a atrofie svalů progredují po několik let a pak se nemoc stabilizuje. Nemocní si stěžují na zhoršení potíží při chladném počasí. Při vyšetření MRI se

Obr. 2 a, b. Muž, 76 let, poslán ambulantním neurologem k hospitalizaci s podezřením na ALS; asi čtyři měsíce progredovala dysfagie, dysfonie a dysartrie; nemocný uchyloval již značně atrofický jazyk s výraznými fascikulacemi doprava, patro vpravo níže, zvrací reflex naznačen a atrofie interesosů na obou HK; při MRI mozku prokázána objemná extraaxiální expanze 45 × 45 × 35 mm propagující se do foramen jugulare s výraznou impresí oblongaty, pontu, pravé mozečkové tonsilly; hodnoceno jako schwannom postranního smíšeného systému



Tab. 5. Nemoci napodobující ALS mají různou patogenezi

Skupiny podle původu, patogeneze	Jednotlivé poruchy
Imunitní a zánětlivé poruchy	Myasthenia gravis, polymyozitida, myozitida s inkluzními tělísky (IBM), CIDP, paraproteinemické neuropatie, Sjögrenův syndrom
Toxické a metabolické poruchy	Chronická intoxikace olovem, rtuť, nedostatek mědi, tyreotoxikóza, hyperparathyreóza, glutenové neuropatie
Geneticky podmíněné poruchy	Kennedyho nemoc, mitochondriální poruchy, hereditární spastická paraparéza (HSP), adrenomyeloneuropatie, multifokální motorická neuropatie s kondukčním blokem
Strukturou podmíněné poruchy	Spondylogenní myelopatie, poruchy lební báze, nádory míchy, lumbosakrální radikulopatie
Infekční nemoci	Postpolio syndrom, lymeská borelióza, HIV, West Nile disease
Různé	Syndrom benigních fascikulací, paraneoplastické neuromuskulární syndromy, lymfoproliferativní nemoci

v dolní cervikální oblasti nacházejí roz-šířené venózní plexy dorzálně od míchy a ischemické změny v oblasti předních rohů míšních. Nález je výraznější na sagitálních MRI snímcích v předklonu (Williams, 2013).

CIDP (chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie)

Nemocní s čistě motorickou for-mou CIDP se projevují parézami a atrofiemi svalů. Důležité je EMG vyšetření s nálezem demyelinizačního typu ne-uropatie, průběh s atakami a remisemi i pozitivní reakce na léčbu.

Radikulopatie a neuropatie

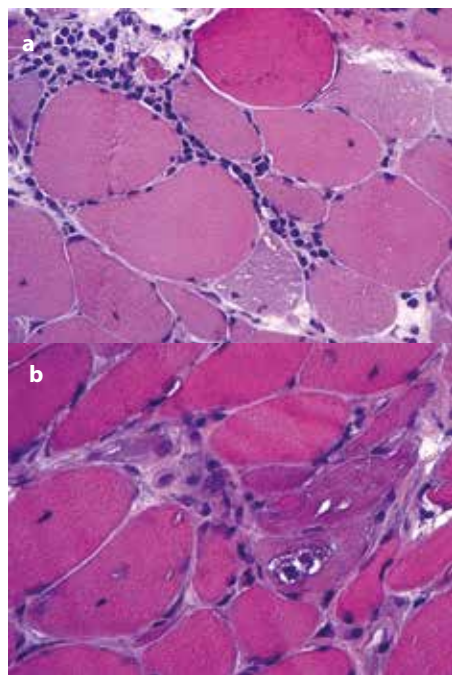
Komprese nervových kořenů vzniká nejčastěji na podkladě degene-rativních změn páteře. Léze nervového kořene či kořenů se manifestuje bolestí radikulárního charakteru v kombina-ci s blokem daného segmentu páteře.

U mnoha nemocných však mohou chy-bět bolesti, senzitivní příznaky i blok páteře a v popředí jsou motorické po-ruchy – chabé parézy s hypotrofiemi a fascikulacemi. Léze periferních nervů nebývají provázeny bolestmi a mnohdy mají pouze malé až zanedbatelné sen-zitivní příznaky. Pak se projevují rovněž chabou parézou i atrofií. V diferenciální diagnostice ALS pak přicházejí nejčastěji léze n. ulnaris a léze n. peroneus.

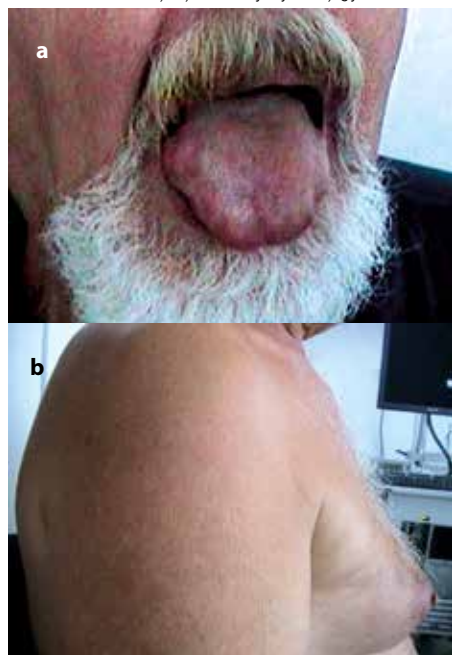
Myozitida s inkluzními tělísky (IBM)

IBM je možno zaměnit s fokálními formami ALS (např. PMA). IBM je nej-častěji se vyskytující zánětlivou myopatií ve věku nad 50 let. Častěji se vyskytuje u mužů. Projevuje se generalizovanou slabostí, se stranovými asymetriemi, avšak distální svaly bývají postiženy výrazněji. Jsou postiženy flexory prstů rukou, dále m. iliopsoas, quadriceps, ti-bialis anterior, biceps brachii i triceps

Obr. 3 a, b. Myozitida s inkluzími tělísky (poskytl prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.); a) endomyziálně je zastižen lymfocytární infiltrát, v několika vlákních jsou přítomny „lemované vakuoly“; b) lemované vakuoly obsahující jemně granulární bazofilní materiál (HE, zvětšení 600x)



Obr. 4 a, b. Bulbospinální svalová atrofie (poskytl MUDr. Petr Ridzoň); a) atrofie jazyka; b) gynekomastie



surae. Asi u 1/3 nemocných se postupně rozvine dysfágie. Hladina CK bývá mírně zvýšená, avšak může být v mezích normy. Při EMG vyšetření se často nacházejí fibrilace, pozitivní vlny a změny MUP (akčních potenciálů motorických jednotek). Změněné MUP mají většinou myogenní charakter (kratší a nižší). Avšak asi 30 % MUP mívá neurogenní, „reiner-

vační tvar“ (vysoké amplitudy, delšího trvání). Na rozdíl od ALS se u nemocných s IBM nevyskytují fascikulace a krampy. Přesto je diferenciální diagnostika obtížná a mnohdy až biopsie svalu vede ke správné diagnóze (Amato et Russel, 2008) (obrázky 3 a, b).

Syndrom benigních fascikulací

Fascikulace se mohou vyskytnout u každé osoby a jsou benigním příznakem. Všeobecně je známý těsný vztah fascikulací a ALS. Proto s fascikulacemi, jako jediným příznakem, přicházejí zdravotníci pracovníci, IT odborníci, příbuzní nemocných s ALS a další. V klinickém nálezů se nacházejí fascikulace v různých svalových skupinách, ale nejsou parézy ani atrofie svalů. V EMG vyšetření se prokáže přítomnost fascikulací, avšak MUP mají normální charakteristiku (tvar, stabilitu, nábor, firing rate). Rovněž fascikulace mají stabilní tvar. Osoby se syndromem benigních fascikulací je třeba nejprve pečlivě vyšetřit (včetně EMG) a pak ujistit, že se jedná o neškodný příznak, že tyto izolované fascikulace nejsou příznakem vážné nemoci (Williams, 2013).

Bulbospinální svalová atrofie (Kennedyho nemoc)

Onemocnění patřící do skupiny nemocí motoneuronu, s hereditárním podkladem s vazbou na X chromozom. Zpočátku se nemoc projevuje slabostí a fascikulacemi DK, postupně dochází k pomalému šíření na trup, HK a bulbární oblast. V rozvinutém stadiu mají nemocní (muži) těžkou proximální slabost končetin, tremor, krampy, polykací a artikulační obtíže, gynekomastii (Ehler et al., 2019) (obrázky 4 a, b).

Syndromy napodobující PLS

Dostí velký počet nemocí může napodobovat PLS, která se vyznačuje postupnou progresí spastické parézy (od nohou až po bulbární svaly s nápadně pomalou a namáhavou artikulací, dysfágií). Značná část imitujících nemocí je vyřazena na podkladě nálezů MRI mozku a krčního úseku míchy. Na T2-vážených a FLAIR snímcích lze prokázat změny pyramidových drah – jedná se o pozi-

tivní diagnostický nález potvrzující lézi centrálního motoneuronu. Celou řadu nemocí s postižením míchy (i mozku) je třeba odlišit od ALS – je to roztroušená skleróza, cervikální spondylóza, Chiariho malformace, familiární spastická paraparéza, adrenomyeloneuropatie a další. Primárně progresivní roztroušenou sklerózu je obtížné rozlišit a teprve dlouhé sledování (opakované MRI nálezy i průkaz oligoklonálních pářů v likvoru) vede ke správné diagnóze. Pro neurofyzilogickou diagnostiku PLS je charakteristická nevýbavnost kortikálních MEP při normální výbavnosti spinálních (kořenových) MEP. V EMG se nenacházejí známky postižení periferního motoneuronu (nejsou fibrilace, fascikulace ani změny MUP) (Baek et Desai, 2007).

Head drop

Progredující slabost extenzorů šíje vede postupně k přepádávání hlavy dopředu. I když je head drop typický pro nemocné s ALS, vyskytuje se rovněž u nemocných s myastenii (kolísání v průběhu dne), s myopatií (např. IBM), s izolovanou myozitidou šíjových svalů, u celé řady svalových dystrofií, ale také u revmatických chorob (m. Bechtěrev), nemocí krční páteře a dalších. MRI a CT cervikální oblasti je pro diferenciálně diagnostické účely nezbytné.

Metabolické a toxické poškození (zejména myelopatie)

Deficit vitamínu B₁₂ a deficit mědi jsou známou příčinou postupně progredující myelopatie. I když může převažovat porucha motoriky, přesto u většiny nemocných bývá přítomna porucha cití. Motorické neuropatie je často obtížné odlišit od ALS. Při chronické intoxikaci olovem se vyskytují léze periferního motoneuronu s postupnou progresí. U porfyrie se jedná o motorické neuropatie atakovitě nastupující. Příslušné biochemické vyšetření (hladiny B₁₂, mědi, olova, kyseliny delta-aminolevulové, porfyrinů) vede ke stanovení příčiny (Williams, 2013).

Paraneoplastická neuropatie imitující ALS

Projevuje se rychlou progresí paréz a atrofií a nápadným úbytkem hmot-

nosti. ALS-like syndromy se vyskytují u nemocných s lymfomou či karcinomem mamky (převažuje postižení centrálního mononeuronu). Při podrobném vyšetření se objeví jemné poruchy čítí.

Literatura

1. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chio A, Brook BR, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–94.
2. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill, 2008.
3. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Praha: Triton, 2013.
4. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007; 74–81.
5. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews/Neurology* 2011; 7: 639–649.
6. Kadanka Z Jr, Adamova B, Kerkovsky M, Kadanka Z, Dusek L, Jurova B, Vlckova E, Bednarik J. Predictors of symptomatic myelopathy in degenerative cervical spinal cord compression. *Brain Behav* 2017; 7(9): e00797. doi: 10.1002/brb3.797. eCollection 2017 Sep.
7. Kiernan MC, Vucic C, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–955.
8. Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Insights from the split-hand phenomenon. *Clinical Neurophysiology* 2014; 125: 186–193.
9. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. London: Elsevier Saunders, 2013.
10. Štětkářová I, Matěj R, Ehler E. Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114: 546–554.
11. Talbot K. Motor neuron disease. *Neurology in Practice* 2009; 9: 303–309. doi: 10.1136/jnnp.2009.188151.
12. Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neuron disease. *Pract neurol* 2013; 13: 153–164. doi: 10.1136/practneurol-2013-000557.
13. Vlčková E. Amyotrofická laterální skleróza. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 362–365.
14. Williams TL. Motor neurone disease: diagnostic pitfalls. *Clinical Medicine* 2013; 13(1): 97–100.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 383–389

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika Pardubické
krajské nemocnice
Kyjevská 44, 530 00 Pardubice
edvard.ehler@nempk.cz

