

Diagnostika a diferenciální diagnostika RS

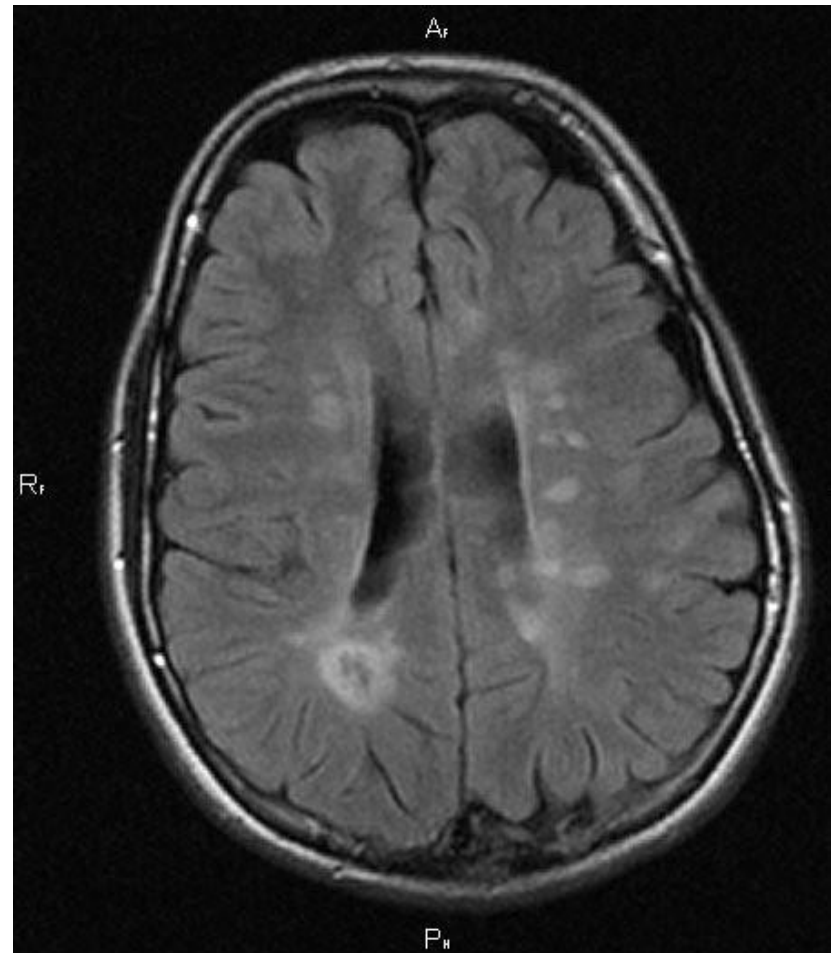
Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika LFUK a FN Plzeň
MS Centrum Teplice, KZ a.s.

33.ČSNS PRAHA, 27.-30.11.2019

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS=MS) - background

- zánětlivá a neurodegenerativní aktivita nejenom v lézích na MR
- zánětem prostoupena normálně vypadající bílá a šedá hmota mozku – průkaz MR spektroskopie, histopatologický, MR T7
- OCB a další markery v likvoru



Fenotypy roztroušené sklerózy

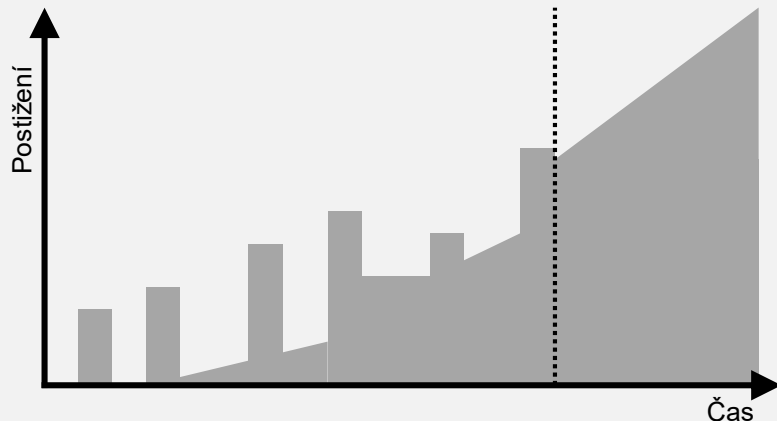
Relabující formy (85 – 90 %)

Relaps-remitentní (RR RS)

„roztroušené ataky s úplným, nebo neúplným zotavením pacienta.“

Sekundárně progresivní (SP RS)

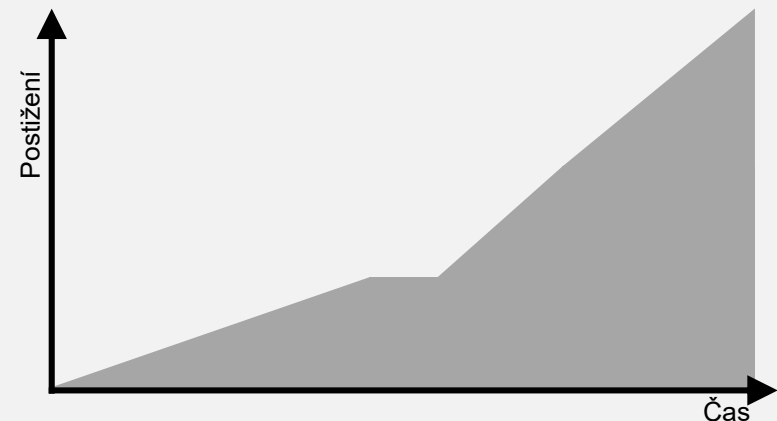
Začíná jako RRRS a potom přejde do fáze progresivní, kde již nemusí být přítomny ataky. V současnosti se asi 80 % pacientů do této fáze dostane.



Primárně progresivní (10 – 15 %)

Primárně-progresivní (PP RS)

Pozvolné zhoršování symptomů, zpravidla bez atak.



RS – terminologie

- **ataka = relaps**
 - min. 24 h trvající neurologické symptomy monofokální nebo multifokální
 - vzácně min. 24 h trvající záchvatovitě se opakující neurologické symptomy (senzitivní, motorické etc.) 25-50x a více/24 h
 - subjektivní symptomy a objektivní nálezy typický pro akutní demyelinizační příhodu
 - absence obecných příznaků zánětu (↑ TT, CRP, FW etc.)
- **remise:** min. 30 dní mezi 2 atakami

RS – první manifestace

RIS – radiologicky izolovaný syndrom

- klinicky asymptomatická fáze
- MR zobrazené demyel. léze
- MR dif. dg. vs. klinika
- markery: OCB, IgG, NfL

CIS – klinicky izolovaný syndrom

- monofokální
 - zánět ZN (ON) etc.
 - MR symptomatické nebo asymptomatické demyel. léze
- multifokální
 - senzitivně-motorická symptomatika etc.
 - MR symptomatické nebo asymptomatické demyel. léze

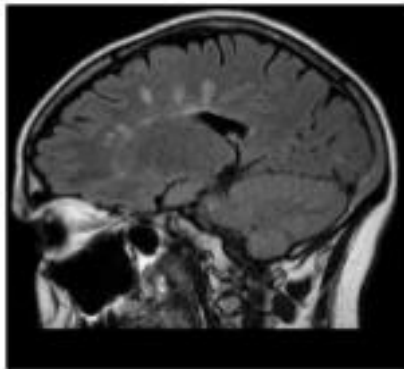
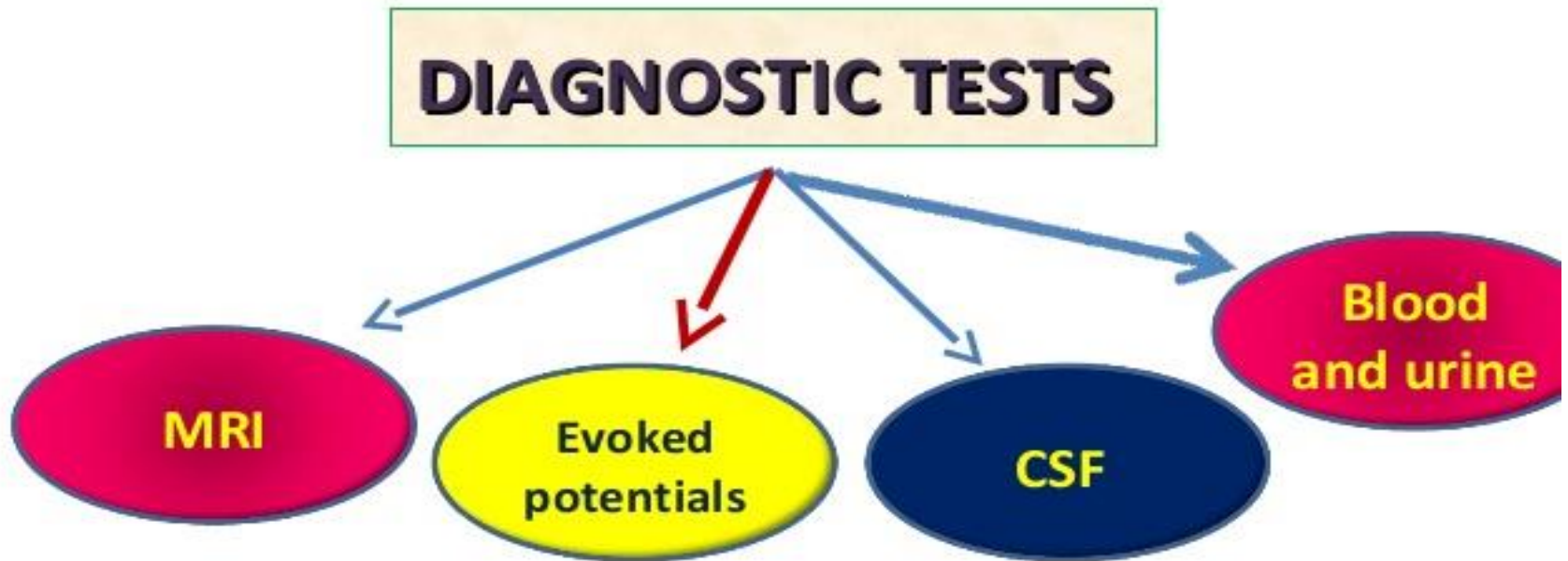
Dg. RS – anamnéza a klinika

- **cílená otázka hledání episod** imponujících jako relaps nebo akutní zánětlivá demyelinizace
- **souvislost s předchozími chorobnými a zevními vlivy**: jiná zánětlivá onemocnění, další onemocnění, stres, vyčerpání, porod etc.
- **střídání** asymptomatických a symptomatických fází jiných chorobných stavů
- **výsledky vyšetření** anamnesticky z jiné indikace než RS (MR, VEP, CSF)

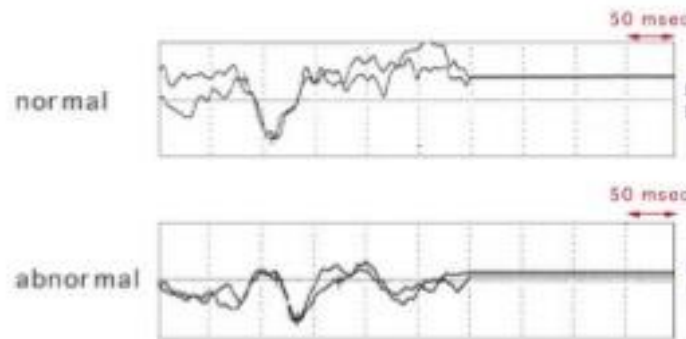
Klasický postup

- klinická symptomatika slučitelná s RS
- DIS - potvrzení diseminace v prostoru MR (alespoň jedno ložisko v alespoň dvou lokalizacích typických pro RS:PV, JK nebo K, IF, S)
- DIT - potvrzení diseminace v čase (MR, Gd+, likvor)
- vyloučení jiných příčin klinické symptomatiky (diferenciální diagnostika, red flags)

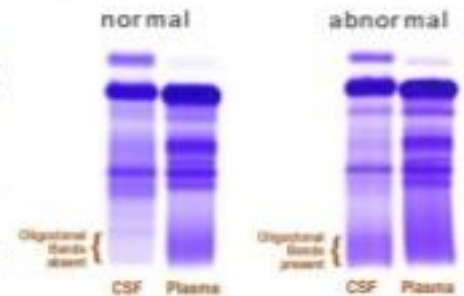
Dg. RS -primární algoritmus



Visual Evoked Potentials



Oligoclonal Bands in CSF



Dg. RS - lumbální punkce a mozkomíšní mok (CSF)

- jednoduchý ambulantní výkon atraumatickou jehlou
- 1-3 hodiny – klidový režim
- minimum postpunkčních potíží

Výsledky u RS:

- přítomnost oligo IgG pásů (OCB ≥ 2), které nejsou v séru (isoelektrická fokusace)
- kappa a lambda řetězce
- přítomnost zvýšeného IgG indexu ≥ 0.7
- lymfocytární pleocytosa $< 50/\text{mm}^3$
- podporuje průkaz výskytu imuno- a zánětlivých lézí, když je MR negativní nebo jsou atypické příznaky
- 95% specificita

Dg. RS – elektrofyziologické metody

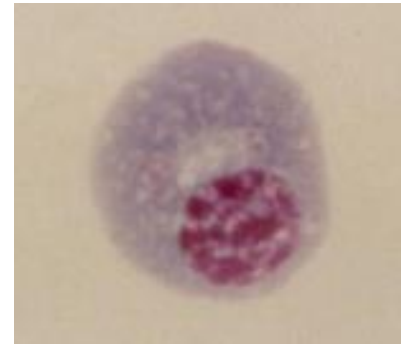
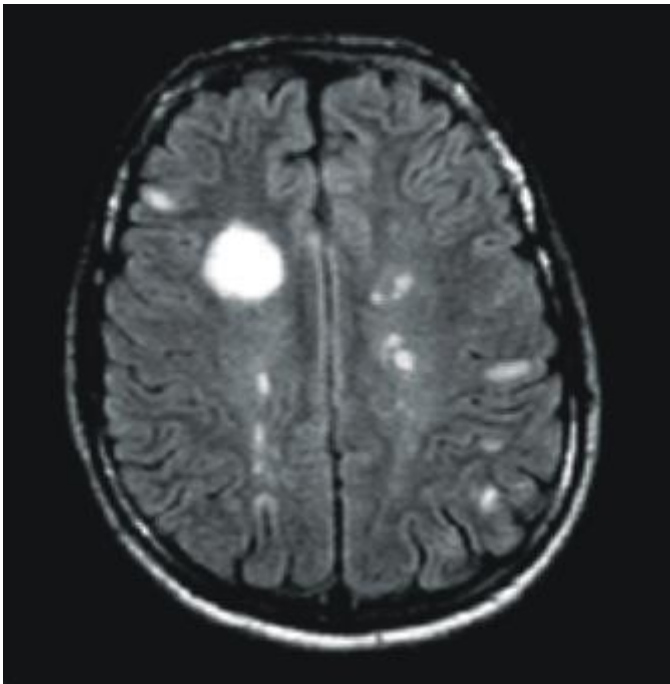
- evokované potenciály (EP) jsou odpovědí na působení definovaného stimulu po definované nervové dráze
- dle McDonaldových kritérií definován diagnostický význam pouze u **zrakových evokovaných potenciálů** (VEP)
- **interokulární difference latencí, udávaná obvykle 8-10ms, je nejsenzitivnějším kritériem pro abnormální VEP u pacientů s RS**
- **specifita VEP pro diagnostiku RS dosahuje až 80% ⇒ bez ohledu na skutečnost, zda nemocný prodělal zánět zrakového nervu či nikoliv**

Dg. RS-OCT (optická koherentní tomografie)



- OCT = neinvazivní vyšetřovací metoda
 - měření tloušťky peripapilární vláknité vrstvy sítnicového nervu (retinal nerve fibre layer=RNFL)
 - umožňuje usuzovat na stupeň degenerativních změn mozku
 - měřením tloušťky RNFL lze diferencovat optickou neuritidu (ON) u RS od optické neuritidy u neuro-myelitis optica (NMO) až s 94% specificitou
- biologický marker degenerativních změn mozku již v časně fázi RS

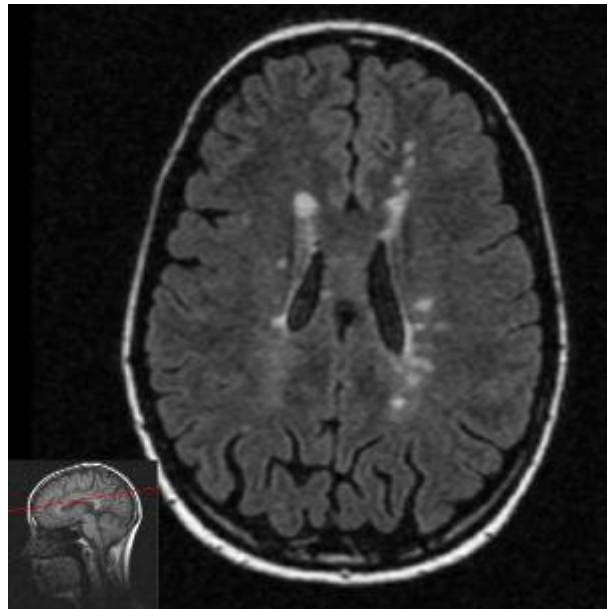
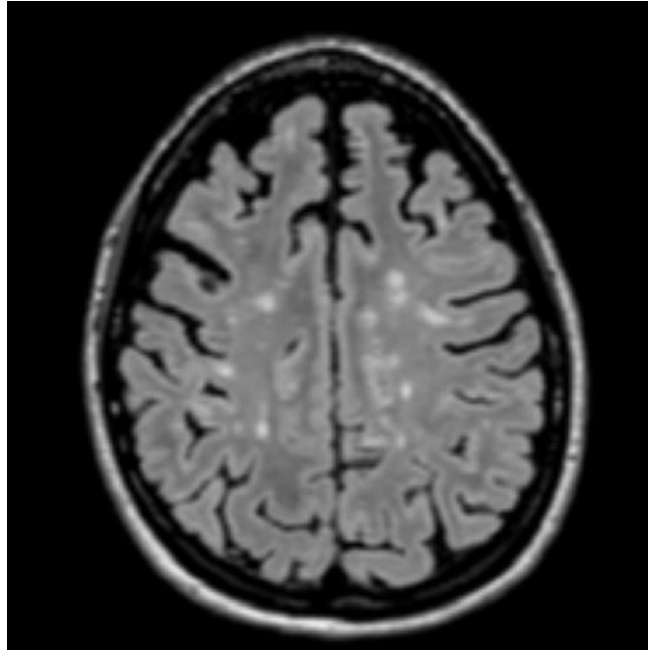
Diagnostika RS: průkaz diseminace procesu v prostoru a čase



diagnostická kritéria podle McDonalda 2001,
updated 2005, 2011, 2017
kritéria neaplikovat "roboticky"
všechna vyšetření zvážit v kontextu příznaků

Update Dg. kritérií z r. 2010 - 2017

- panel 30 odborníků, organizované NMSS a ECTRIMS
- léze na MR se počítají, ať jsou **symptomatické** nebo **asymptomatické**
- **kortikální** léze se počítají také, nejen léze **juxtakortikální**
- **likvor** slaví comeback – u pacientů s CIS a lézemi potvrzujícími diseminaci v prostoru potvrzuje dg. remitentní RS bez další potřeby prokazovat diseminaci v čase



Dg. kritéria – update P/P

- **kritéria** pro **primární progresi** zůstávají, pouze jsou přípustné symptomatické a kortikální léze stejně jako u RR RS
- **průběh** je v době diagnostiky stanoven “dočasně” (provizorně) a je hodnocen při každé další kontrole

Diagnostická kritéria PP RS dle McDonaldových kritérií z roku 2017

**1 rok progresu postižení
(hodnoceného prospektivně, nebo retrospektivně)
nezávisle na klinickém relapsu.**

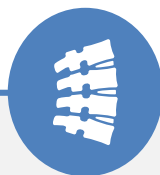
...a alespoň dva z
následujících:



Jedna a více **T₂ hyperintenzních lézí charakteristických pro RS**

v jednom nebo více umístěních:

- Periventrikulární.
- Kortikální / juxtakortikální.
- Infratentoriální.



Dvě a více T₂ hyperintenzních lézí v míše.



Přítomnost oligoklonálních pásů v CSF.

Primární dg. algoritmus ⇒ léčba

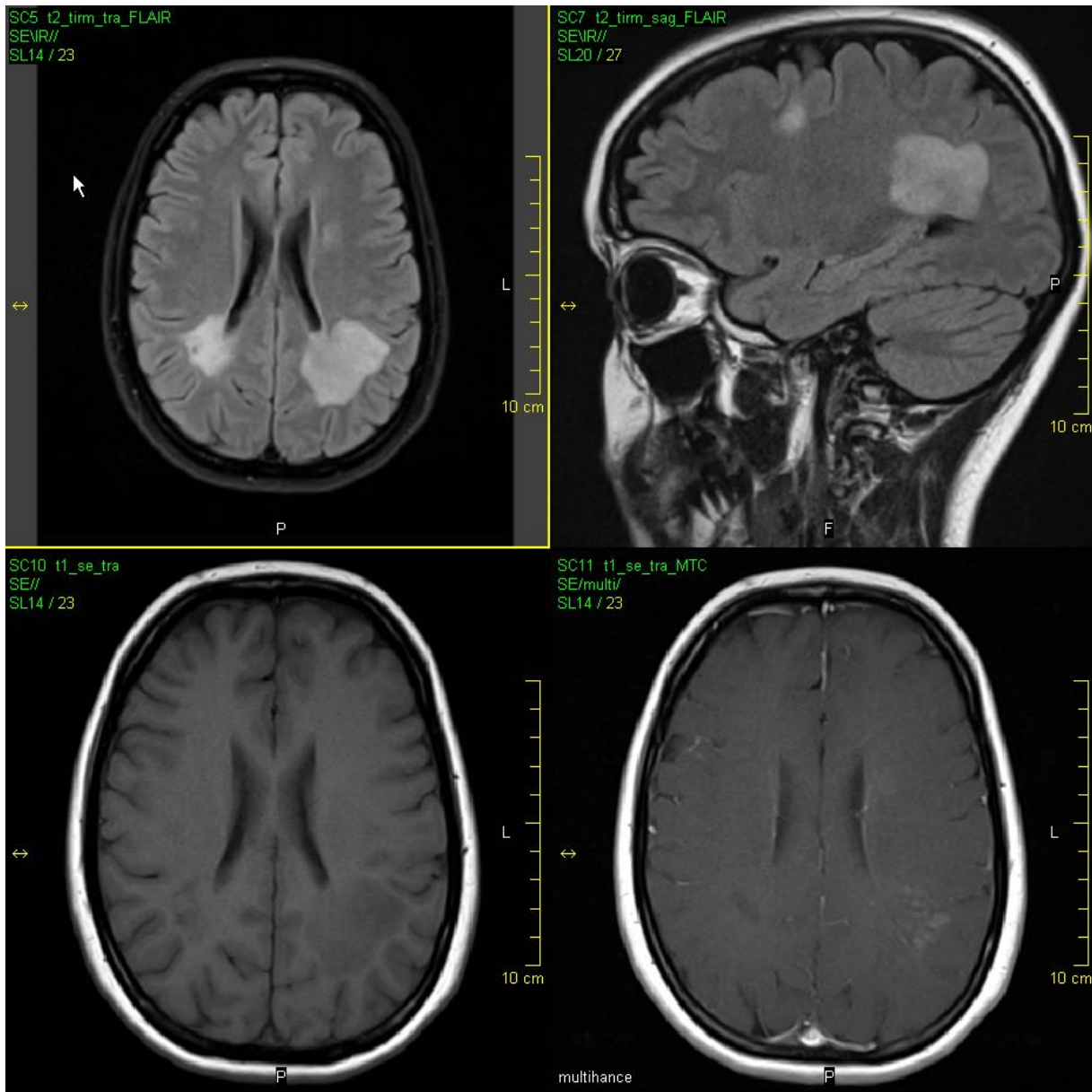
- každý pacient s podezřením na RS
 - MR mozku ev. míchy před a po aplikaci k.I. – Gd! = časná dg. RS!
 - LP – mozkomíšní mok
 - VEP zrakové evokované potenciály
 - OCT
 - pokud dg. RS ⇒ léčba do 4 týdnů start
- **absence typických klinických příznaků** zvyšuje význam příznaků nespecifických a nálezů paraklinických vyšetření
- **další RS podobná onemocnění:** neuromyelitis optica (NMO), akutní diseminovaná encefalomyelitis (ADEM) apod.
- celkem nutno vyloučit 100 jiných chorob (Lisak AAN 2004)

Idiopatické non MS záněty CNS

- ADEM
- NMO/NMOSD
- MOG-AD (myelin-oligodendrocyte-glycoprotein-antibody disease)

ADEM

- vzácné monofázické onemocnění, častěji děti
- akutní průběh, multifokální, polysymptomatický začátek
- projevy encefalopatie
- MR - atypická ložiska (hluboká šedá hmota, kortex)
- likvor- pleocytóza (nemusí být) bez OCB
- rekurentní formy (vzácně) - nový relaps > 3 měsících

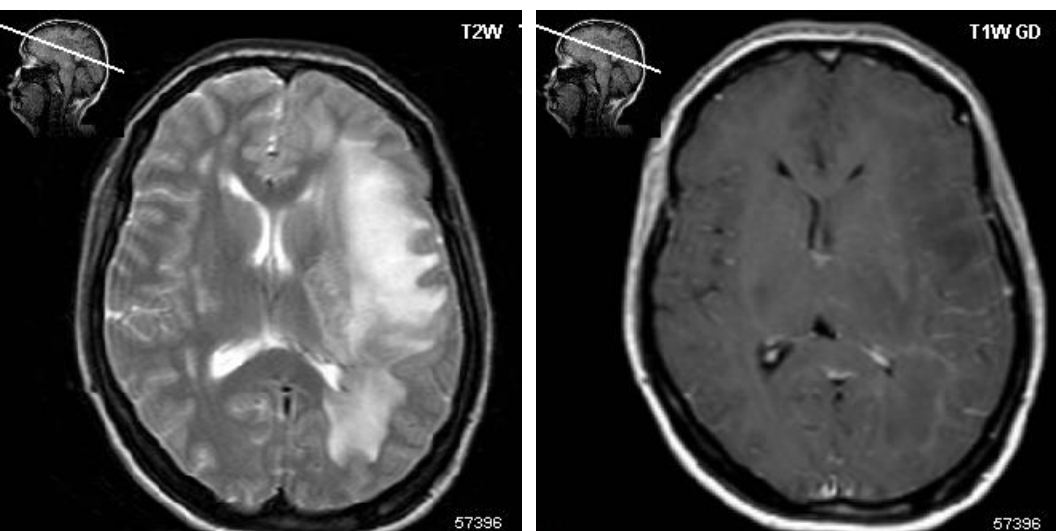
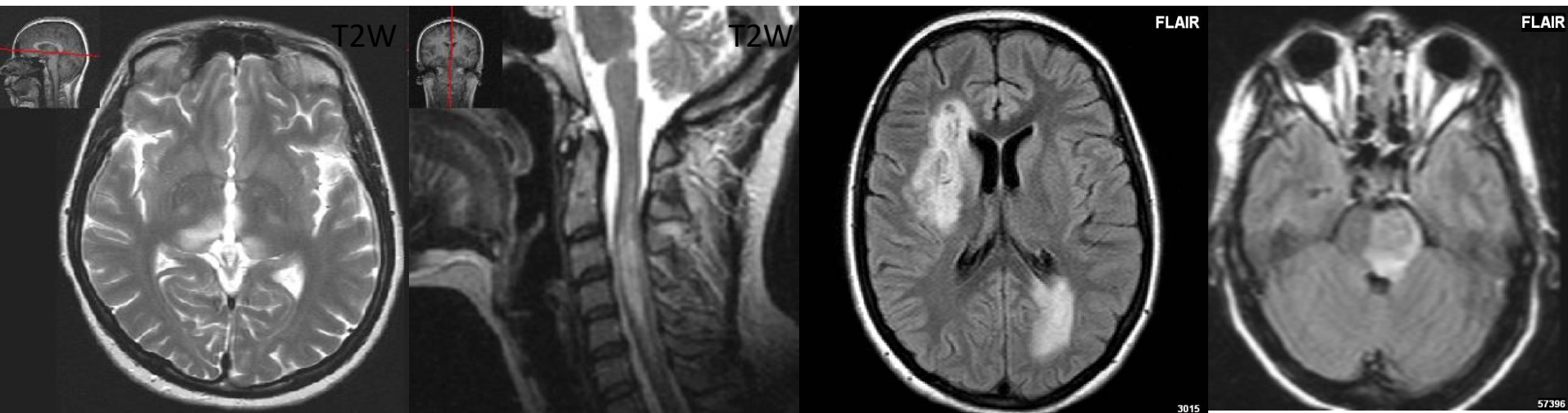


F, 24 let

← **Příznaky:**
po větším stresovém
zatížení poruchy visu,
špatná orientace v
prostoru, poruchy
paměti, lehká fatická
porucha

LÉČBA

**Methylprednisolon
Plasmaferézy**



ADEM

Asi 30 % pacientů
dospělého věku, kteří
jsou iničiálně
diagnostikováni jako
ADEM, vyvine později
RS.

Příloha č. 3 Standardu pro diagnostiku a léčbu RS a NMO/NMOSD

- klinická a paraklinická vyšetření vykazují **varovné příznaky (red flags)**, které ukazují na jinou diagnózu
- RS je nepravděpodobná
- zaměřit úsilí k určení jiné choroby ⇒ zvláště pokud se jedná o chorobu léčitelnou

Nejčastější dif. dg alternativy RS

- Systémové autoimunity
- Tumory
- Cervikální myelopatie
- Sarkoidóza
- Degenerativní onemocnění
- Jiná onemocnění (neuroborelióza)

Příloha č. 3 Standardu pro diagnostiku a léčbu RS a NMO/NMOSD

- klinické a/nebo paraklinické nálezy nasvědčují RS zároveň **s další současnou** chorobou
- indikace zobrazovacích vyšetření a laboratorních testů k potvrzení koexistence obou nemocí

Systemové autoimunity

Vaskulitidy

- Antifosfolipidový syndrom
- SLE
- Behçetova choroba

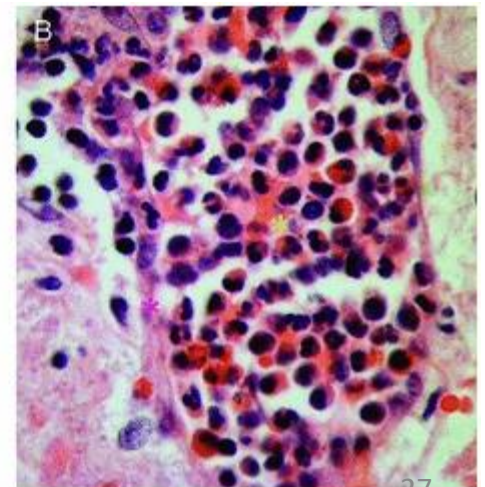
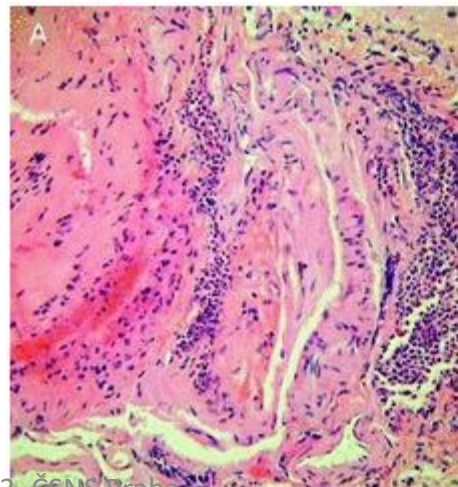
Red flags:

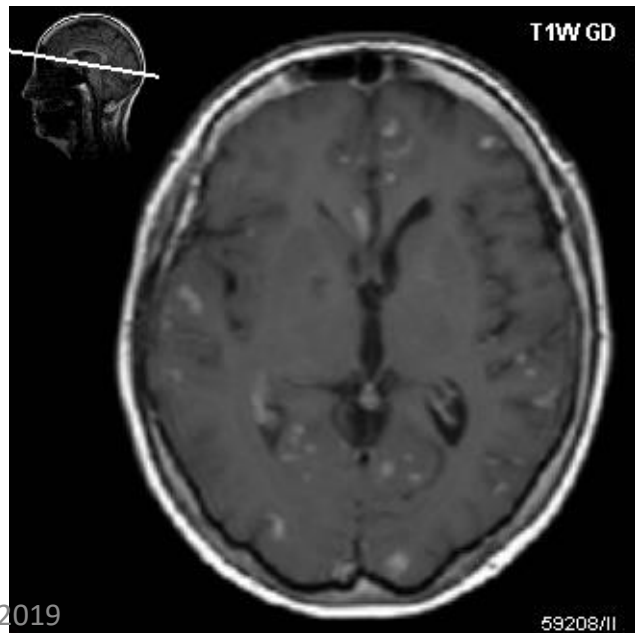
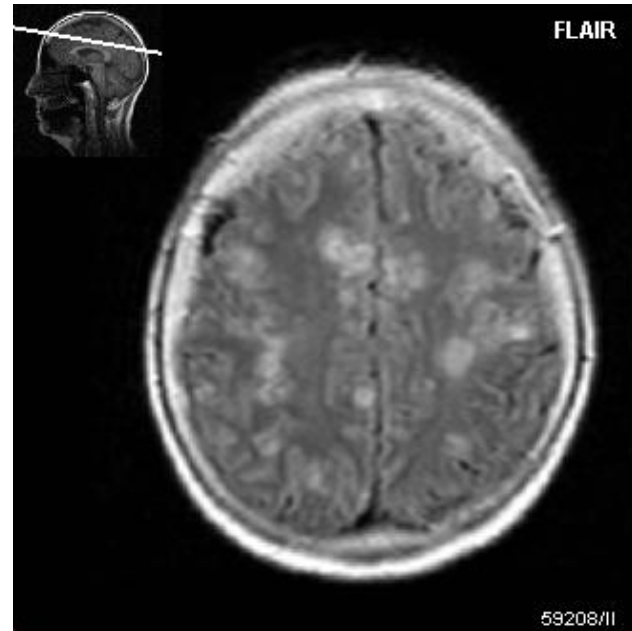
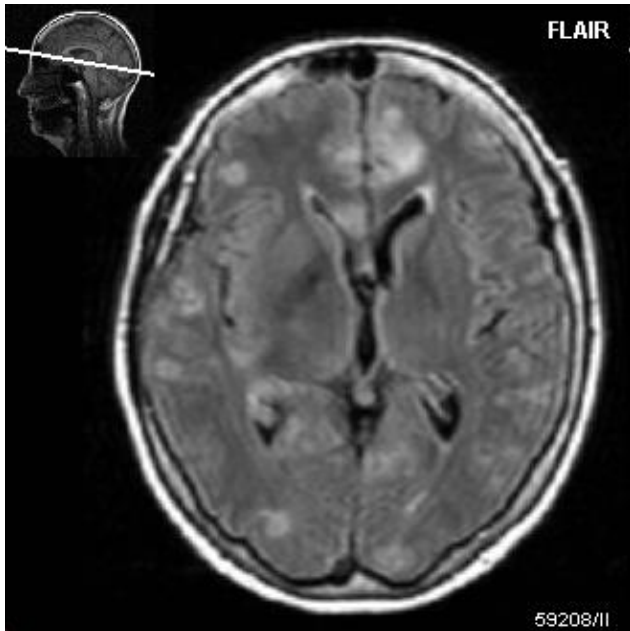
Kožní postižení – rash, livedo retikularis
Spontánní aborty
Trombózy
Ledvinné postižení
Atypický nález na MR

Vasculitis

- ložiskové neurologické symptomy
- bolest hlavy
- změny vnímání, myšlení nebo chování
- diagnóza: MRI, AG, biopsie

Amara et al. Brain Behav. 2011
September; 1(1): 57–61



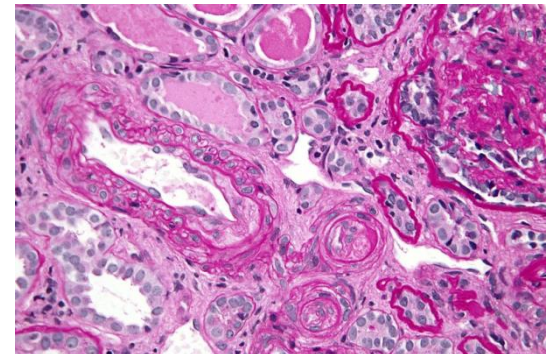


Antifosfolipidový syndrom =

- autoimunitní hyperkoagulační stav způsobený antifosfolipidovými protilátkami (APS)

APS způsobuje :

- krevní sraženiny (trombózy) v arteriích i vénách
- komplikace těhotenství (potrat, předčasný porod, preeclampsie)

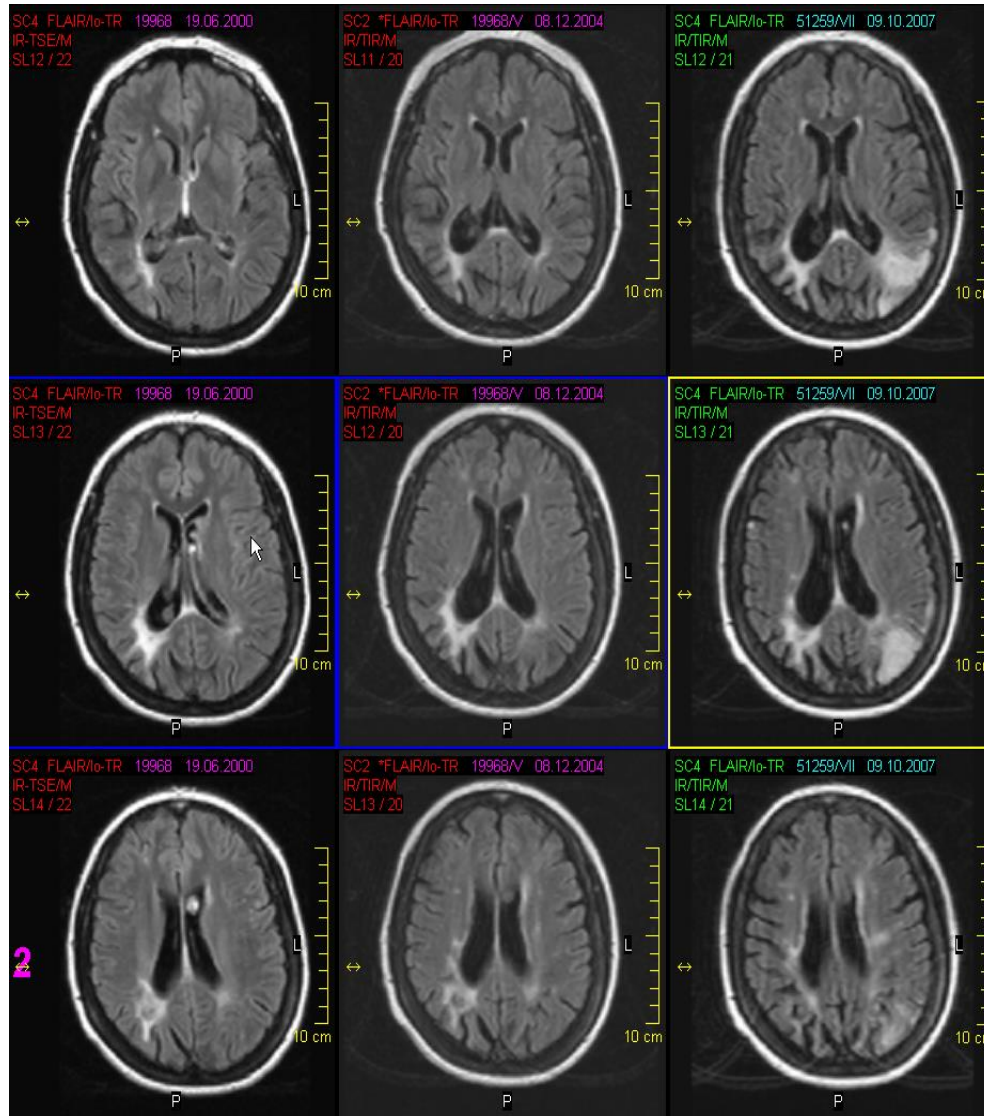


APS

6/03

12/04

10/07

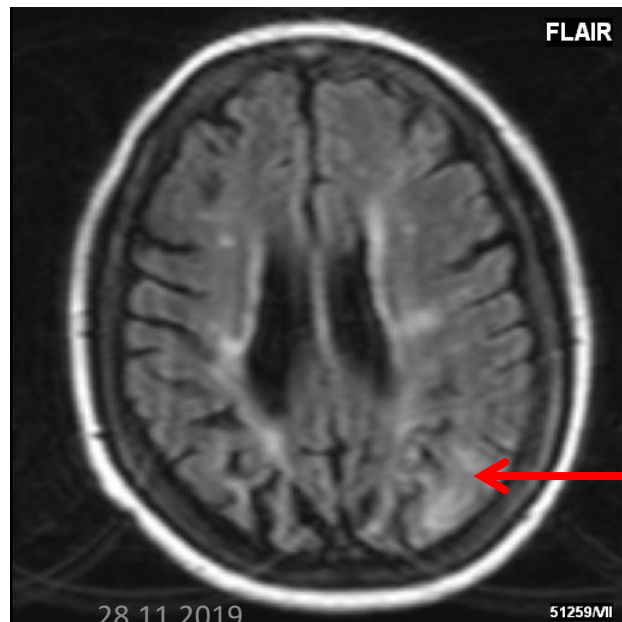
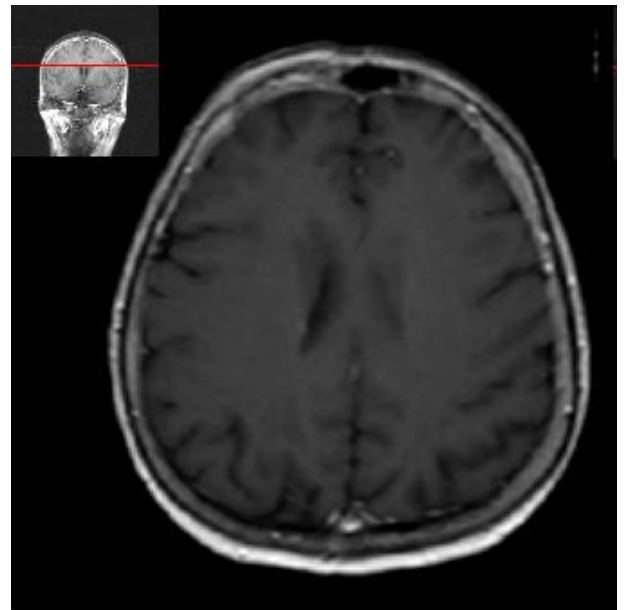
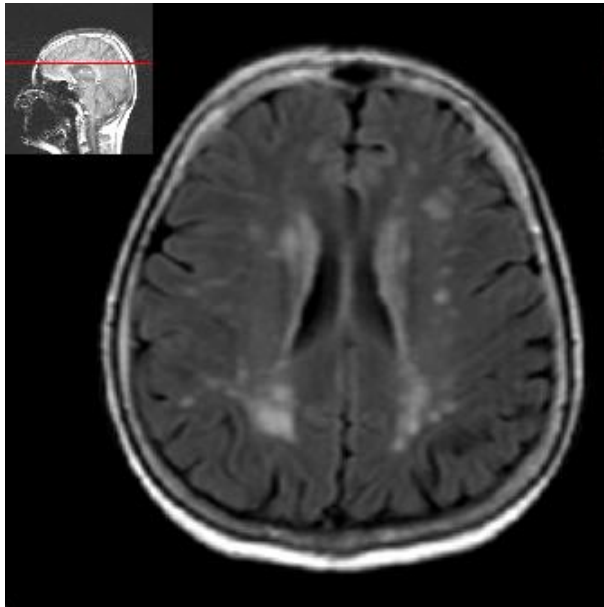
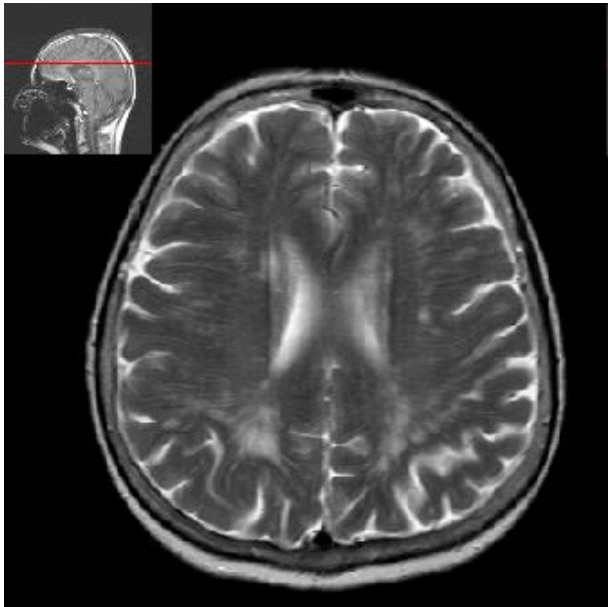


F, 1953

poč. 1990
cephalea

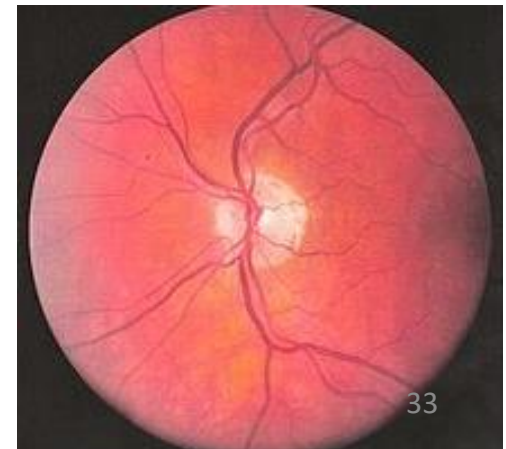
SLE = multisystémové autoimunitní postižení pojiva

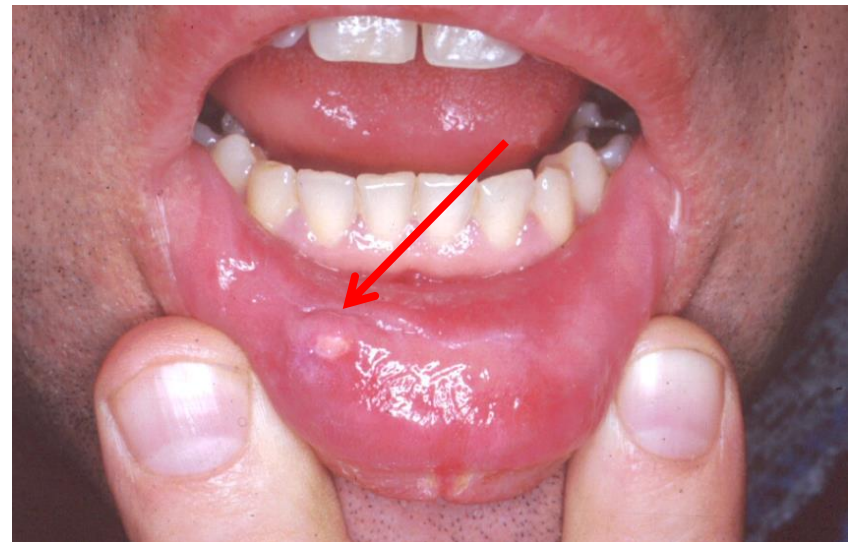
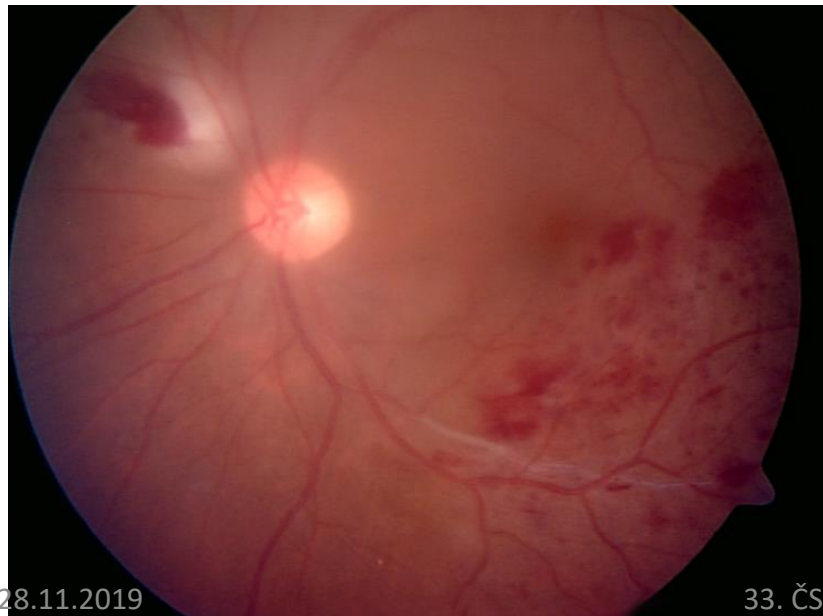
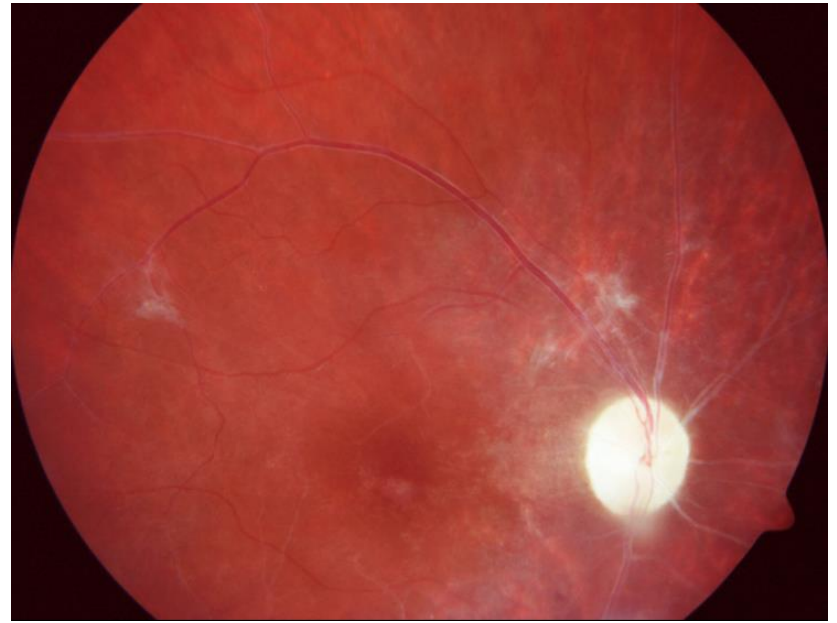
- změny mentálního stavu mohou být následkem difusní cerebritidy
- fokální kortikální dysfunkce díky tromboembolické cerebrovaskulární příhodě (stroke u 5-10%)
- epileptické záchvaty se objevují až u 14-25% pacientů s SLE ve srovnání s 0.5-1% v populaci
- postižení mozkových nervů (parézy n. III, kraniální neuropatie, ON)
- periferní neuropatie (18%)
- jiné: parkinsonismus, myoklonus



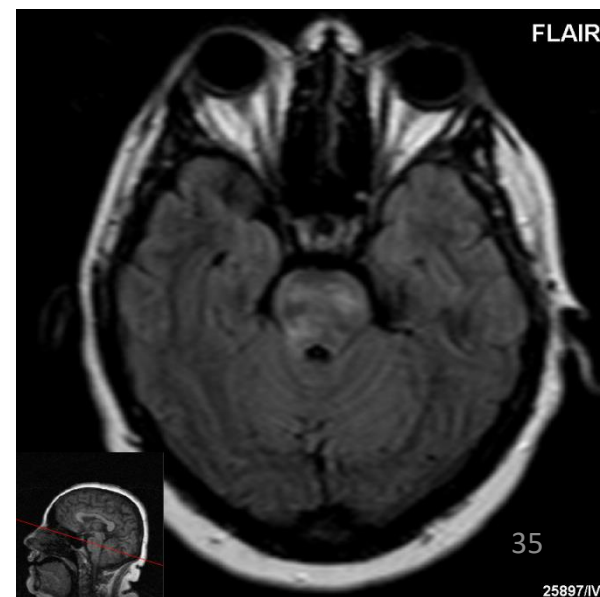
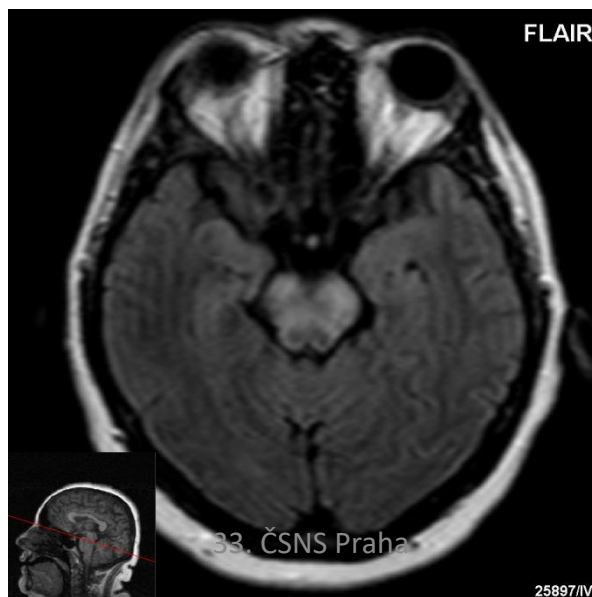
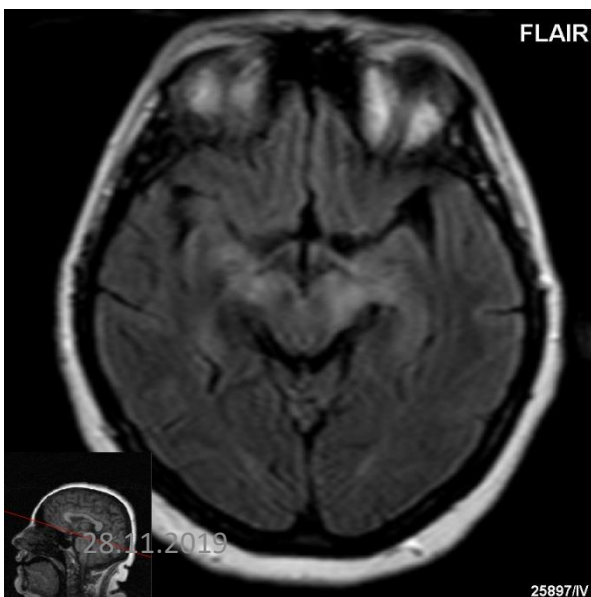
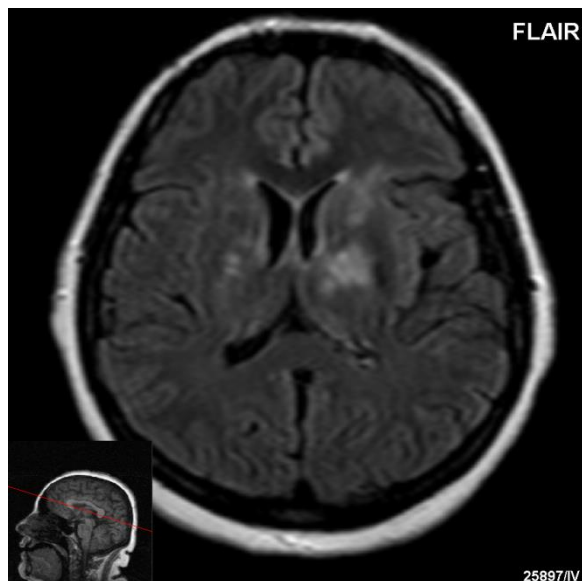
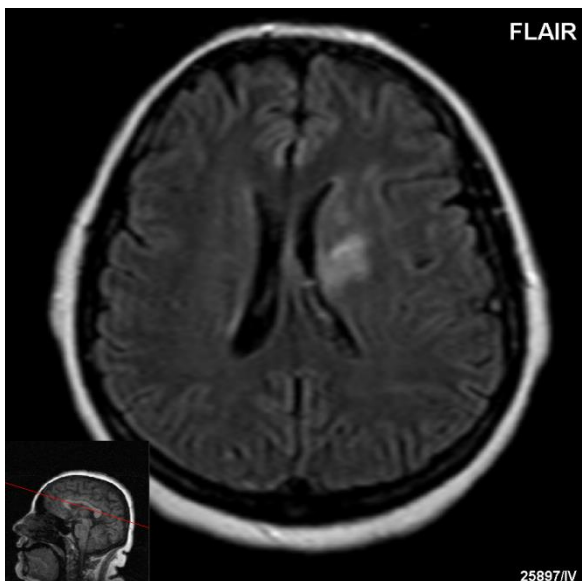
Behçetova choroba = imunitně zprostředkovaná vaskulitida malých cév

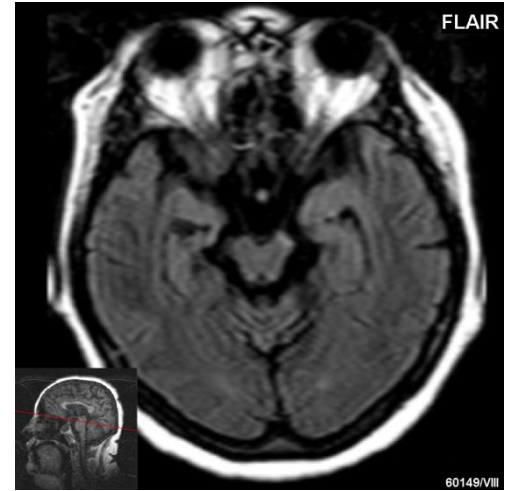
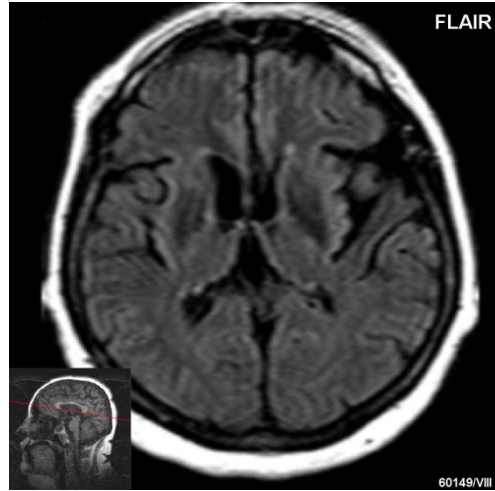
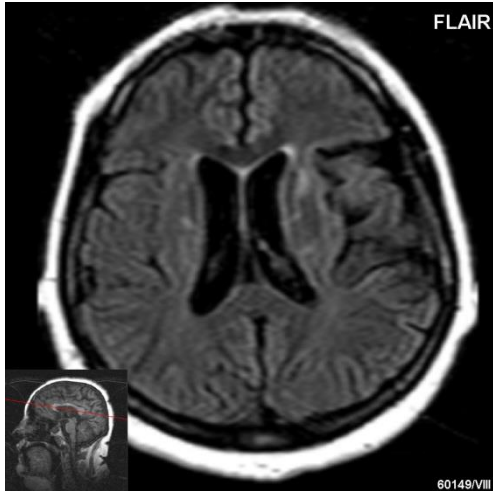
- uveitis, optická neuropatie - atrofie optického nervu - nejčastější příčina poškození zraku
- slizniční vředy (orální, genitální)
- orgánové poškození
- rekurentní aseptické meningitidy
- vaskulární trombózy jako je trombóza sinů
- organický psychosyndrom (zmatenost, záchvaty, poruchy paměti)



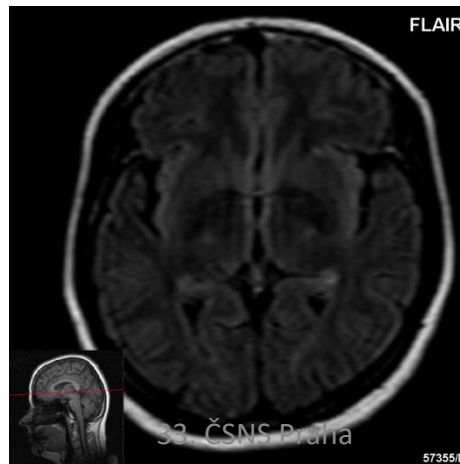
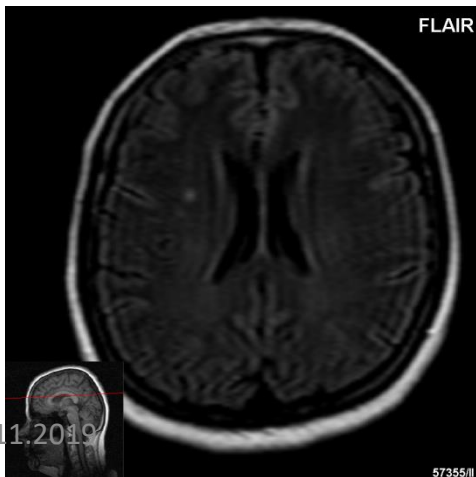


Behçetova choroba, CSF: 2 OCB, diferenciální rozpočet CSF bb:
54% lymfocytů, 30% monocytů, 13% neutrofilů, 3% plazmatických bb



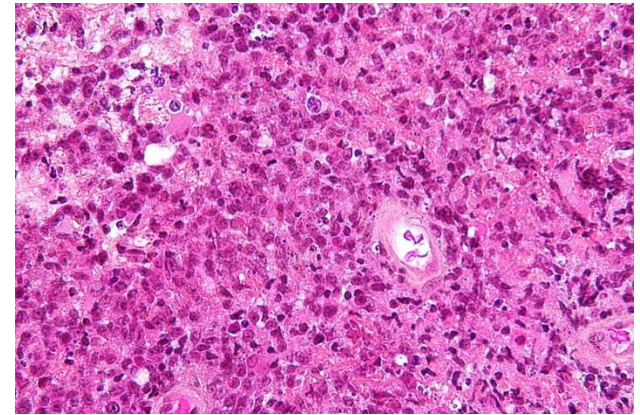


neurologický nález může být normální navzdory uveitidě, vřídkům, hypertenzi, trombózám, renálnímu selhání a MRI

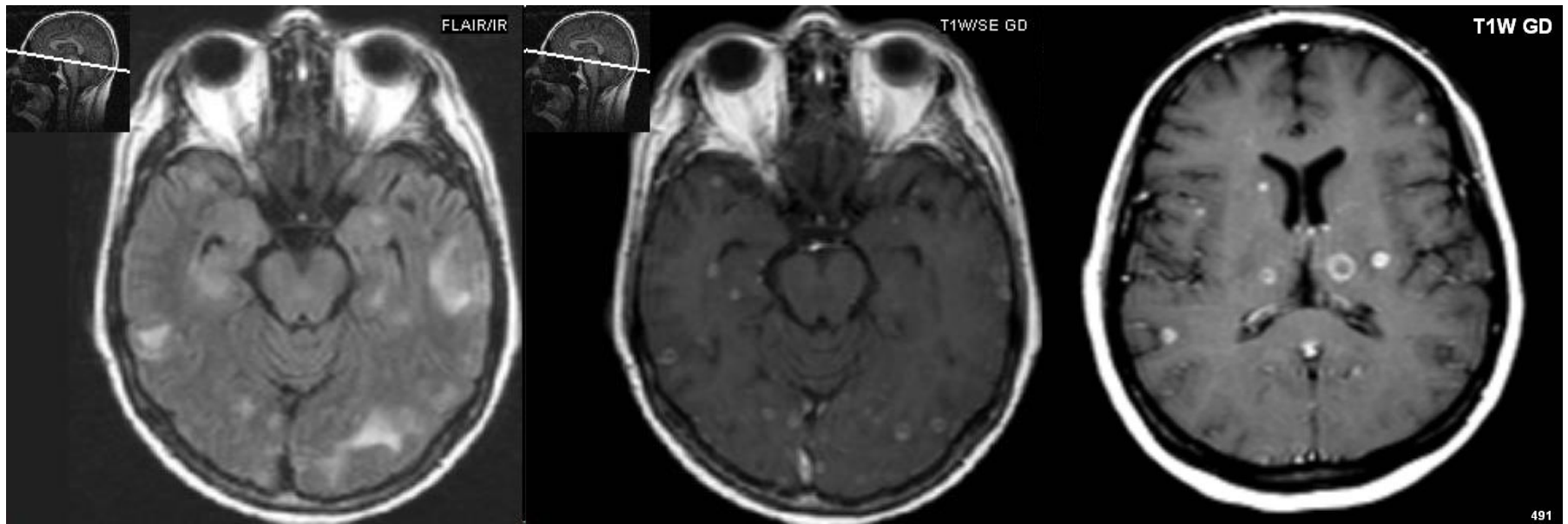


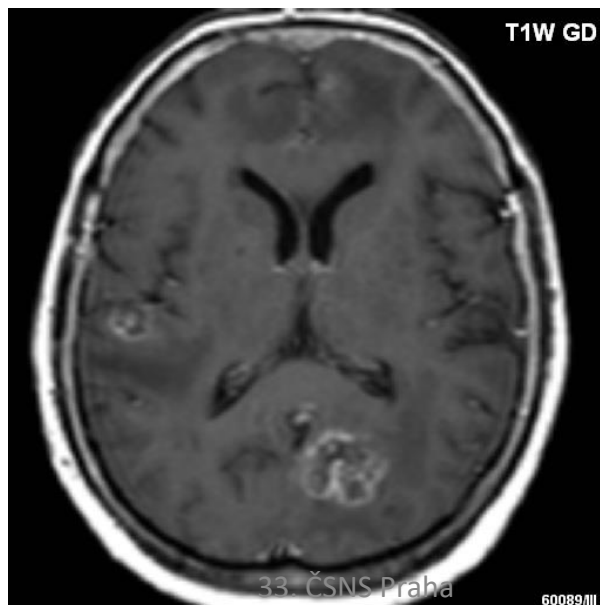
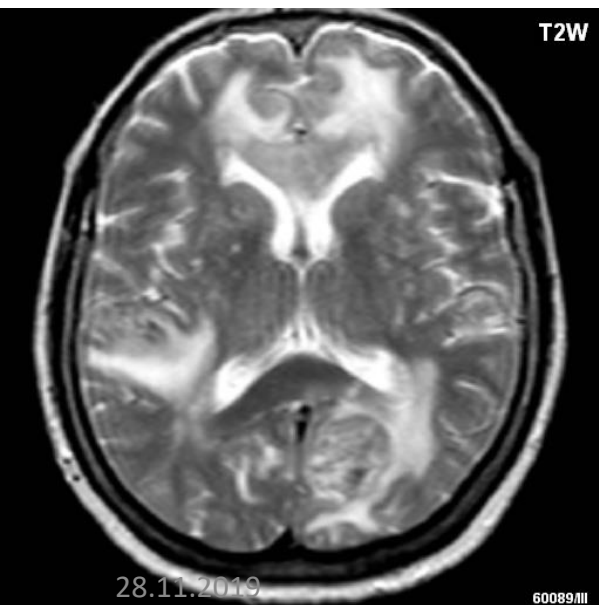
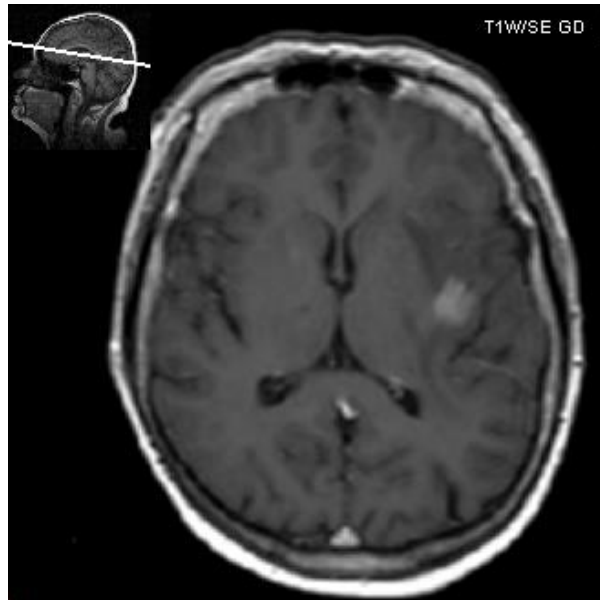
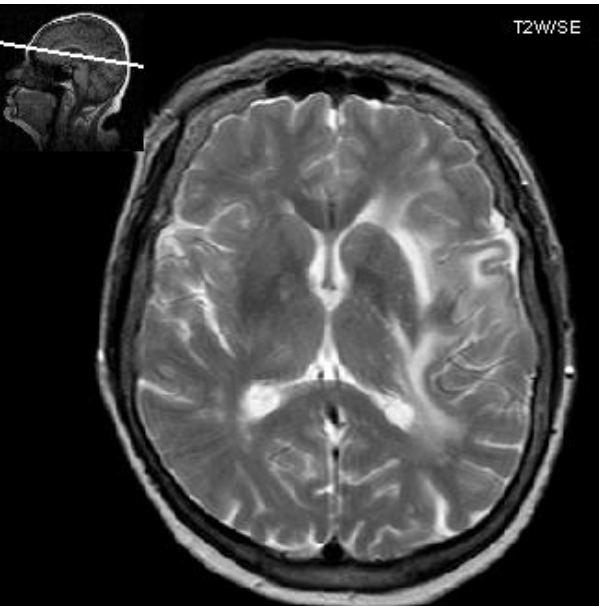
Alternativní diagnózy

Tumory: Primární lymfom CNS



- typicky u pacientů imunokompromitovaných (AIDS - EBV infection)
- 10násobný nárůst incidence v posledních desetiletích u imunokompetentní populace
- většina: B-buněčný non-Hodgkinský lymphom
- MRI: mnohočetné léze s prstencovitým enhancementem
(toxoplasmózu lze odlišit jen mozkovou biopsií!)
- radioterapie + chemoterapie





Neuroborelióza

Lymfská borelióza(LB) – neuroborelióza - nejčastější a nejzávažnější varianta zánětlivých onemocnění CNS

- standardem v rámci detailní analýzy séra a likvoru vyloučit tuto zánětlivou aktivitu i za hemato-likvorovou bariérou
- LB v České republice nejrozšířenější antropozoonóza s roční incidencí až 61/100 000 obyvatel
- původce *Borrelia burgdorferi* sensu lato přenáší nejčastěji klíště *Ixodes ricinus*
- často probíhá monosymptomaticky (n. facialis, radiculitis) nebo jako první stadium kognitivní dysfunkce nebo neuropsychiatrické poruchy nebo multifokální centrální příznaky „MS-like“ symptomy, imitující obraz RS
- LB u dětí je relativně častější než u dospělých vzhledem k rizikovému prostředí

Základní požadavky na dg. a dif.dg. RS

- precizní aplikace aktuální verze **dg. kritérií McDonalda 2010-2017**
- precizní **aplikace MR kritérií** (MAGNIMS 2016)
- laboratorní **biomarkery** (CSF-OCB, kappa-lambda; hladina vit. D, NfL?)
- precizní **diferenciální diagnostika** vylučující terapeuticky kauzálně řešitelné choroby (jiná zánětlivá a autoimunitní onemocnění CNS, některá neurodegenerativní onemocnění CNS a některá onemocnění mitochondriální)
- **včasná a spolehlivá diagnostika předpokladem vstupu do terapeutického okna RS pro léčbu první linie RS a garance stupně účinnosti**