

CESTA KE SPOLEHLIVÉ DIAGNOSTICE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

MUDr. Radomír Taláb, CSc.

MS centrum, Neurologická klinika FN a LF, Hradec Králové

Vývoj diagnostiky RS s poznáváním imunopatogenních mechanismů RS ve druhé polovině 20. století formuloval diagnostická kritéria určená pro klinickou praxi a klinický výzkum. V současné době představují základ pro diagnostiku RS v klinické praxi McDonald/Polmanova kritéria publikovaná v roce 2005.

Diagnostika RS by měla být jednotná a dostupná pro každého nemocného, u něhož je podezření na demyelinizační onemocnění CNS. Mezi základní požadavky na časnou a rychlou diagnostiku RS řadíme precizní aplikaci aktuální verze diagnostických kritérií, precizní diferenciální diagnostiku vylučující terapeuticky kauzálně řešitelné choroby, jiná zánětlivá a autoimunitní onemocnění CNS, některá neurodegenerativní onemocnění CNS. Časná a spolehlivá diagnostika je zejména determinována terapeutickým oknem RS pro léky první volby – DMDs.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, diagnostická kritéria RS, MR kritéria RS, mozkomíšní mok, oligoklonální IgG pásy, zrakové evokované potenciály.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(4): 210–214

Seznam zkratk

B – mozek

CIS – klinicky izolovaný syndrom

CNS – centrální nervový systém

DMDs – disease-modifying drugs

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

LP – lumbální punkce

MM – mozkomíšní mok

MR – magnetická rezonance

RS – roztroušená skleróza

SC – mícha

VEP – zrakové evokovaný potenciál

Úvod

Diagnostika RS prošla historicky dlouhou etapou klinického poznání od srovnávání klinických příznaků a sekčních patologických nálezů k moderním zobrazovacím metodám. Tato metoda byla klíčová i pro J. M. Charcotta, který v roce 1868 definoval triádu neurologických příznaků charakteristických pro RS: nystagmus, skandovaná řeč a intenční třes, s korepondujícím poškozením bílé hmoty mozku.

Přibližně 2,5 milionu nemocných RS na celém světě, nepředvídatelný průběh nemoci, deficit kauzální léčby, signifikantně nepříznivý vliv na kvalitu života a heterogenita nemoci přisuzující řadu let RS pozici „vylučované“ diagnózy determinuje snahu zvyšovat úroveň diagnostiky RS. Dramaticky nejvíce k tomu přispěla integrace největších technických a vědeckých poznání v medicíně.

Zrychlující se proces vývoje diagnostiky RS, adekvátně rozšiřujícím se znalostem imunopatogenních mechanismů RS ve druhé polovině 20. století, formuloval diagnostická kritéria určená pro klinickou

praxi a klinický výzkum (Schumacherova kritéria, Poserova kritéria, McDonaldova kritéria).

Ukazuje se, že význam a potřeba diagnostických kritérií není jenom pro stanovení diagnózy RS, ale i pro případy, kdy je nutná revize diagnózy. S vývojem a použitím nových léčivých přípravků, „disease modifying drugs“ (DMDs – nemoc ovlivňující léky), mají diagnostická kritéria význam pro stanovení účinnosti léčby event. její ukončení nebo změnu. Konečně stále více řešenou otázkou léčby RS je její zahájení v časném stadiu nemoci, nejlépe po první atace onemocnění, které prokazatelně ovlivňuje příznivě prognózu, kvalitu života nemocných a ekonomické důsledky RS.

Význam klinických symptomů a klinického obrazu

Diagnostický proces u RS představuje soustředění charakteristických dat pro RS. Absence typických příznaků pak zvyšuje význam příznaků nespecifických (tabulka 1) (5, 6).

Definování specifických a nespecifických klinických příznaků RS v historické době pouhého „kladívka a špendlíku“ přinesla Schumacherova kritéria 1965, která pro klinickou diagnostiku mají význam dodnes. Schumacher definoval RS jako chronické onemocnění CNS začínající v mladém věku ve formě atakovitě nebo chronické s objektivizovanými více-

četnými lézemi bílé hmoty CNS manifestujícími se v čase. Jedná se o kritéria opírající se pouze o klinická data (tabulka 2).

Paraklinické vyšetřovací metody

Vývoj laboratorních a zobrazovacích metod představoval v diagnostice RS kvalitativní změnu. Možnost jejich aplikace v diagnostice RS použil Poser 1983 (10), kdy spolu s dalšími specialisty formuloval nová diagnostická kritéria RS. Poser rozdělil RS na klinicky definitivní a pravděpodobnou, doplněnou specifickými nálezy zobrazovacích metod CNS a vyšetřením mozkomíšního moku. Korelátorem anatomická diseminace lézí CNS byly více-ložiskové abnormality v objektivním neurologickém vyšetření.

Průlom v diagnostice RS znamenala MR. Počáteční euforie daná mírou senzitivity MR zobrazení pro CNS byla vystřídána snahou zvýšit její specifitu pro RS. MR kritéria zobrazení pro RS prodělala genezi, na jejímž počátku byla kritéria, která formuloval Paty 1997. Byla specifická pro MR zobrazení RS a doplnila Poserova kritéria. V současnosti jsou všeobecně akceptována MR kritéria Barkhofova (2) (tabulka 5).

Tabulka 1. Nejčastější klinické příznaky RS

Základní	• zrakové • senzitivní • pyramidové • mozečkové a vestibulární • poruchy autonomní
Ostatní	• únava, sexuální dysfunkce, kognitivní a emoční dysfunkce, bolesti • paroxysmální symptomy

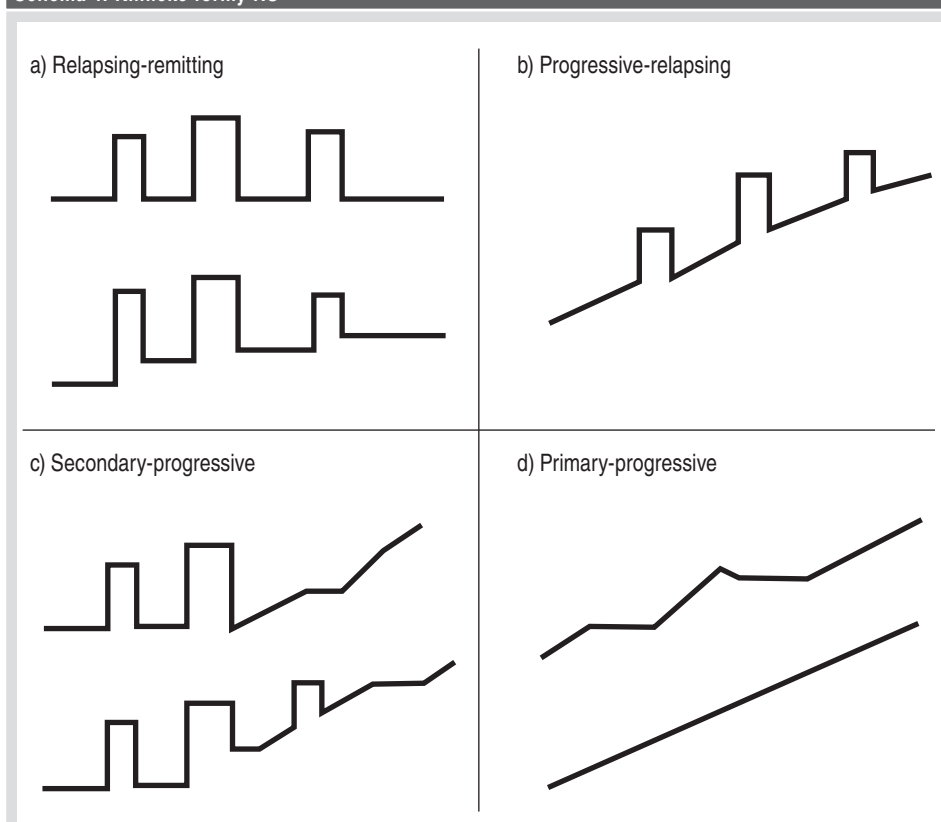
Tabulka 2. Schumacherova diagnostická kritéria RS

věk	10–50 let
léze CNS	léze bílé hmoty
léze CNS	diseminace v prostoru a čase
forma atakovitá	ataky nejméně 24 h, interval mezi atakami nejméně 1 měsíc
forma chronická	narůstající nebo stupňovitá progresse v 6 měsících
diferenciální diagnostika	žádná alternativa

Tabulka 3. McDonaldova kritéria 2001

klinické ataky	objektivní léze	paraklinická vyšetření
2 a více atak (R/R)	2 a více lézí	klinická diagnóza
2 a více atak (R/R)	1 léze	diseminace v prostoru na MR nebo 2 a více lézí MR + poz. MM nebo další ataka jiné lokalizace
1 ataka	2 a více lézí	diseminace v čase na MR nebo další ataka
1 ataka (CIS)	1 léze	diseminace v prostoru na MR nebo 2 < lézí na MR + pozitiv. MM a diseminace v čase na MRI nebo sekundární klinická ataka
progrese od vzniku (P/P)	1 léze	+MM a MRI (9 < T2) nebo 2 < SC nebo 4–8 B + 1SC nebo VEP s MR 4–8 lézí nebo VEP s MR < 4 + 1SC léze a diseminace v čase MR nebo kontinuální progrese 1 rok (Ann Neurol 2001; 50: 121–127)

Schéma 1. Klinické formy RS



Praktická aplikace Poserových a Patyho MR kritérií pro RS evokovala širokou diskuzi zaměřenou k otázkám užití diagnostických kritérií v klinické praxi. Na prahu 21. století byla diagnostická kritéria určena také pro klinické studie, které se zabývaly hodnocením účinnosti nových léků u RS, zejména účinnosti DMDs (interferon- β a glatiramer acetátu) u atakové formy RS. Výsledkem této diskuze bylo formulování nových diagnostických kritérií pro RS, McDonaldových kritérií 2001 (tabulka 3) (3, 7, 14).

McDonaldova kritéria provedla revizi klinických parametrů. Potvrdila Schumacherovu definici ataky (přítomnost neurologických příznaků alespoň 24 hod. s akceptováním formy trvalé nebo paroxysmální). Rovněž tak se ztotožnila s časovým intervalem mezi dvěma atakami v trvání alespoň 30 dnů.

Klinické symptomy poškození CNS, reflektující-li více než jednu lézi CNS, jsou důkazem diseminace

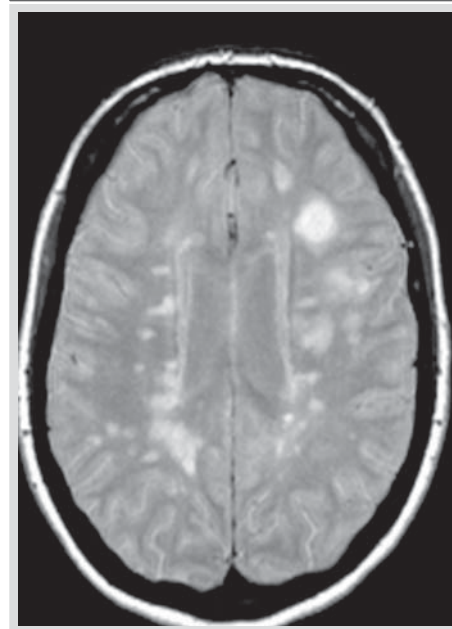
v prostoru. Časná fáze onemocnění může mít klinické limitace v případě CIS, který může být monofokální (1. ataka u 85 % pacientů) nebo multifokální. Klasickým příkladem klinicky monofokální první ataky RS (CIS) je zánět zrakového nervu, běžně označovaný jako retrobulbární nebo optická neuritida (11, 14). McDonaldova kritéria definují další podmínky, které umožňují stanovení diagnózy RS již po první atace klinických příznaků v případě, že jsou splněna kritéria paraklinická (abnormality specifické pro RS zobrazené MR, výsledky analýzy mozkomíšního moku – MM, hodnoty VEP).

Pomalá progrese zpravidla monofokální symptomatiky definovaná jako primárně progresivní forma RS (P/P RS) podle McDonaldových kritérií (10–15 % pacientů) předpokládá trvání příznaků alespoň 1 rok a nález jedné ze tří kombinací abnormalit paraklinických vyšetření (tabulka 3). Klinické formy RS McDonaldových kritériích korespondují s klinickou klasifikací forem RS standardně užívanou (schéma 1).

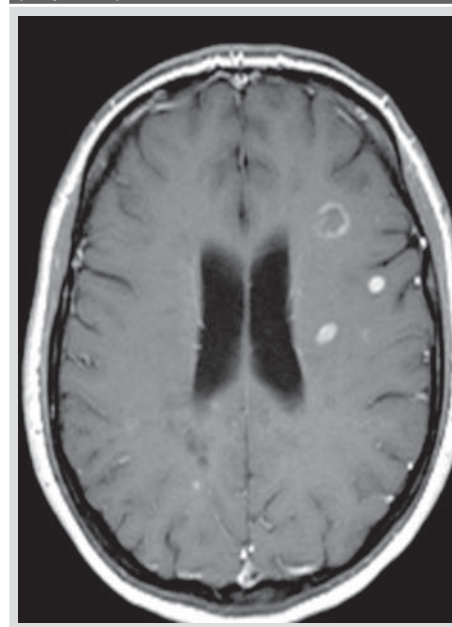
Tabulka 4. Barkhofova MR kritéria RS

předpoklad přítomnosti 3 ze 4 následujících abnormalit
1 Gd- zvýrazněné léze nebo 9 T2 hyperintenzních lézí
≥ 1 léze infratentoriální
≥ 1 léze juxtakortikální (subkortikální „U“ vlákna)
≥ 3 léze periventrikulární

Obrázek 1a. MR diseminace v prostoru (PD)

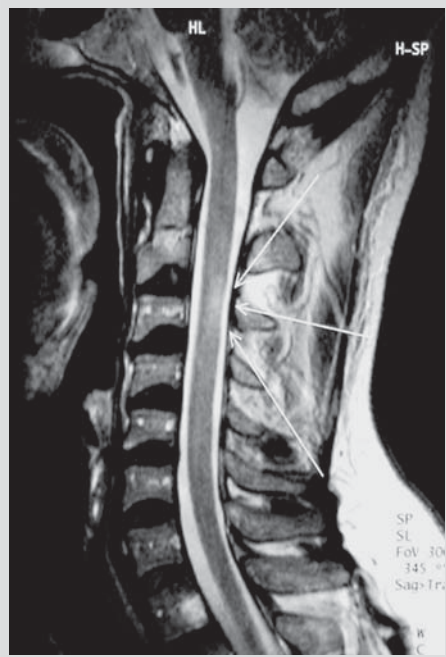


Obrázek 1b. MR diseminace v prostoru (T1 po k. l.)

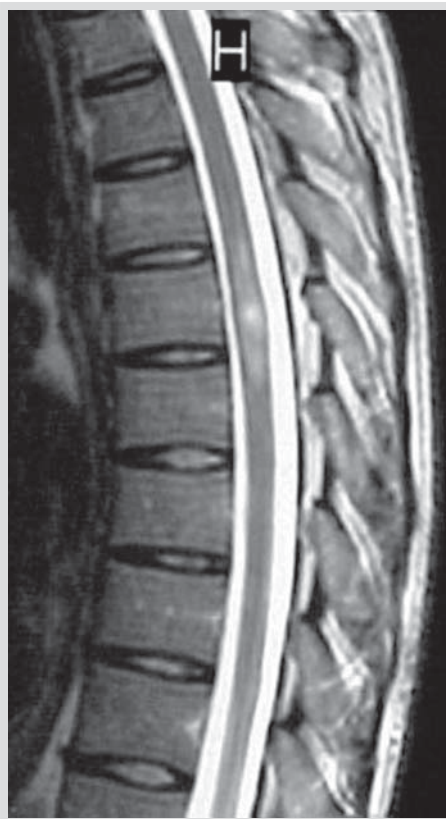


McDonaldova kritéria potvrdila základní triádu paraklinických vyšetřovacích metod u RS (MR, mozkomíšní mok, evokované potenciály). Reflektovala názory na senzitivitu a specifitu těchto paraklinických vyšetřovacích metod pro diagnostiku RS. Definovala parametry pro časnou diagnostiku RS v případě absence klinické diseminace v čase a prostoru a pro stanovení definitivní diagnózy RS a umožnila časně zahájení účinné léčby.

Obrázek 2a. MR diagnostika RS – míšní léze



Obrázek 2b. MR diagnostika RS – míšní léze



MR kritéria RS byla převzata podle Barkhofs 1997 (BKRS) (1, 2). Podstatou BKRS je zobrazení 3 ze 4 podmínek zobrazovacího vzorce RS, která určují míru specifity MR zobrazení pro diagnózu RS (tabulka 4).

Předpokladem časné a správné diagnostiky RS je v současné době nejen znalost těchto kritérií klinickými pracovníky a radiodiagnostiky, ale také akceptování klinického požadavku MR zobrazení v čase. BKRS nezohledňují detailně léze bílé

Tabulka 5. Diferenciální diagnostika RS

příčina – porucha	patologie – nemoc
infekce	Lymfská nemoc, lues, progresivní multifokální encefalopatie (PML), HIV
zánět	systémový lupus erythematosus (SLE), Sjogrenův syndrom, vaskulitida, sarkoidóza, Behčeto-va nemoc
metabolismus	deficit vitamínu B12, lysozomální poruchy, adrenoleukodystrofie, mitochondriální poruchy, genetické poruchy
neoplazma	lymfom CNS
nemoci páteře	cévní malformace, degenerativní onemocnění páteře, myelopatie

hmoty míchy, pouze konstatují, že léze míšní má totožný diagnostický význam jako léze mozková. Navíc zobrazení 2 a více lézí míšních diferencovaných v čase nebo prostoru při absenci mozkových lézí má pro diagnostiku RS vysokou míru specifity (obrázek 1a, b a 2a, b).

Vyšetření MM bylo a stále je standardní součástí diagnostiky RS. Nejen laboratorní analýza MM, ale také technika LP zjednodušila tento diagnostický krok. Byl překonán mýtus, že LP zhoršuje vývoj a prognózu RS. Zavedení Sprotteho atraumatické jehly a její správné používání změnilo LP v šetrný, snadný, rychlý, ambulantní, i když nadále invazivní, výkon. Komplikace LP, nejčastěji postpunkční syndrom, byly minimalizovány. Diagnostický algoritmus RS předpokládá u každého nemocného s podezřením na RS vyšetření mozkomíšního moku (5, 6, 12).

Vyšetření MM představuje analýzu velmi cenného biologického materiálu, proto musí být jeho zpracování bezchybné a detailní s požadavkem maxima informací z jeho minimálního objemu. Vedle standardního makro- a mikroskopického hodnocení, vyšetření biochemických parametrů je to přednostně identifikace intratékální syntézy IgG, protože třída IgG je v případě RS dominantní humorní imunitní odpověď, méně zaznamenáme intratékální syntézu IgM (v 19 %) nebo IgA (v 9 %).

Měření intratékální syntézy třídy IgG

- kvantitativně stanovením IgG indexu či IgG poměru
- kvalitativně stanovením oligoklonálních pruhů (u RS v alkalické oblasti vyšetřovaného spektra metodou isoelektrické fokusace s následným imunoblottingem)

Tato metoda a kritéria byla schválena a doporučena „Committee for European Concerted Action for Multiple Sclerosis“ 2001.

Kritéria pro detekci IgG oligoklonálních pásů v MM:

- izoelektrická fokusace je metoda s největší rozlišovací schopností a citlivostí pro detekci oligoklonálních pásů
- oligoklonální IgG musí být detekovány specifickým antisérem

- pro potvrzení intratékální syntézy musí být vzorek séra a MM pacienta analyzován paralelně pro porovnání rozdílů v IgG distribuci
- koncentrace IgG v MM a séru musí být nastavena na stejnou hladinu
- mělo by se předejít zahušťování MM
- přítomnost ≥ 2 oligo IgG pásů diferencních od pásů v séru je charakteristické pro RS.

Další diagnostické parametry v MM nejsou pro RS již tak specifické, přesto mohou být vyšetřovány. Může být přítomen zvýšený IgG index, rovněž tak může být zaznamenána lymfocytární pleocytosa $< 50/\text{mm}^3$ a přítomnost plazmatických buněk. Přestože analýza MM neinformuje o diseminaci lézí v čase a prostoru, průkaz intratékální syntézy IgG a více jak 2 oligoklonálních pásů v alkalické části spektra v MM oproti séru má až 95 % specifitu pro RS a informuje o povaze patogenetických dějů.

Posledním krokem z triády paraklinických vyšetření jsou evokované potenciály. McDonaldova kritéria akceptují pouze modalitu VEP, jejichž specifita pro diagnostiku RS dosahuje 80 %, a to bez ohledu na skutečnost, zda nemocný prodělal zánět zrakového nervu či nikoliv. Základní abnormitou VEP u RS je prodloužená latence, čas vedení vzruchu po zrakové dráze při nezměněném tvaru vlny P100. Podává objektivní informace o přítomnosti léze zrakové dráhy.

V současnosti se diagnostika RS opírá o McDonaldova kritéria revidovaná v roce 2005 (McDonald/Polman 2005) (8, 9), která reflektují klinické zadání stanovit diagnózu RS již po první atace neurologických příznaků, v časném stadiu – CIS.

CIS je definovaný jako izolovaný, náhlý vznik ložiskových příznaků CNS (mono- nebo multifokální). Nejčastěji jako zánět zrakového nervu, transversální myelitida, kmenový nebo mozečkový syndrom. CIS indikuje provedení paraklinických vyšetření, která mohou ozřejmit, že se jedná o první ataku RS a určit míru pravděpodobnosti konverze do klinicky definitivní RS (další klinickou atakou nebo MR zobrazenou diseminací v čase) při současné přítomnosti abnormit MM, ev. VEP specifických pro RS (4, 8, 9, 11).

Primárně progresivní forma RS (P/P RS) dle kritérií McDonald/Polmana je definována jako

jasně progredující klinický syndrom, nejčastěji jako spastická paraparéza DK, bez atak a remisí. McDonald/Polman 2005 kromě požadavku klinické progresy více jak 1 rok definuje požadavek 2 ze 3 parametrů:

- abnormita MR mozku (9 T2-vážených lézí nebo 4 < T2-vážené léze + abnormita VEP)
- abnormita MR míchy (2 lokální T2-vážené léze)
- abnormita MM (oligo IgG pásy nebo ↑ IgG Index nebo oba).

Základním principem McDonald/Polmanových kritérií zůstává princip **diseminace demyelinizačních lézí mozku a míchy v prostoru a v čase**, včetně zobrazení míšních lézí. Revize kritérií podtrhla význam triády základních paraklinických vyšetření v diagnostice RS.

Diferenciální diagnostika

Požadavek časná a rychlá diagnostika souvisí s precizní diferenciální diagnostikou vylučující terapeuticky kauzálně řešitelné choroby, jiná zánětlivá a autoimunitní onemocnění CNS, některá neurodegenerativní onemocnění CNS a některá onemocnění mitochondriální.

McDonald/Polmanova kritéria v současné době představují základ pro diagnostiku RS v klinické praxi (včetně MR, MM, VEP), schopnost predikovat RS a odlišit „MS-like“ patologii. Přesto pokračuje trvalé hledání, vyhodnocování a posuzování dalších diagnostických biomarkerů přibližujících se více k imunopatogenetickým mechanismům RS, než jen hodnocení jejich následků.

Diagnostika RS by měla být jednotná a dostupná pro každého nemocného, u kterého je podezření na demyelinizační onemocnění CNS. Požadavky na diagnostiku RS lze shrnout do základ-

ních tezí, které by měly být součástí standardní klinické praxe.

Závěr

Základní požadavky na současnou diagnostiku RS

- precizní časná a rychlá aplikace aktuální verze dg. kritérií (McDonald/Polman 2005), zejména:
 - nezbytnost triády paraklinických vyšetření
 - monitorování v čase klinicky a MRgraficky
 - rozpoznání CIS
- precizní diferenciální diagnostika vylučující terapeuticky kauzálně řešitelné choroby, jiná zánětlivá a autoimunitní onemocnění CNS, některá neurodegenerativní onemocnění CNS a některá onemocnění mitochondriální

- akceptace kontinuálního procesu časně diagnostiky, event. revize diagnózy RS a léčby informovaného pacienta (13)
- časná a spolehlivá diagnostika determinuje terapeutické okno RS pro léky první volby – disease-modifying drugs (DMDs)
- léčba DMDs pouze v Centrech pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (MS centra).

MUDr. Radomír Taláb, CSc.

MS centrum, Neurologická klinika FN
Nezvalova 265, 500 05 Hradec Králové
e-mail: talab@fnhk.cz

Literatura

1. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–2069.
2. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic MRI criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol* 2003; 53: 718–724.
3. Dalton CM, Brex PA, Miszkei KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47–53.
4. Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 3): iii15–iii20.
5. Havrdová E. *Neuroimmunologie*. Maxdorf: Jessenius, 2001, 451 s.
6. Havrdová E, Horáková D. Roztroušená skleróza. *Postgraduální medicína* 2004, 6, č. 4: 2–9.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
8. Nielsen JM, Korteweg T, Polman CH. Diagnosing MS: Recent guidelines and future goals focusing on magnetic resonance imaging. *The International MS Journal* 2007; 14: 29–34.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
10. Poser C, Paty D, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.
11. Taláb R, Fiedler J. Klinicky izolovaný syndrom v rámci včasné diagnostiky roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2004, 67/100, (5), s. 381–382.
12. Taláb R, Vališ M, Andrýs C, Talábová M, Krejsek J. Tau protein and beta amyloid in cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2004, 154, (1–2), s. 189.
13. Tintore M. Early MS treatment. *The International MS Journal* 2007; 14: 5–10.
14. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27–30.

www.neurologiepropraxi.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese