

Chyby a omyly v diagnostice roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice

Pozdní stanovení diagnózy roztroušené sklerózy vede k prodlevě v zavedení léčby ovlivňující průběh onemocnění a tím horší prognóze. V případě falešně pozitivní diagnózy kromě neúčelně vynaložených finančních prostředků vystavujeme pacienta rizikům nežádoucích účinků léků. Je třeba věnovat patřičnou pozornost analýze anamnestických údajů, správnému zhodnocení klinického vyšetření a realisticky interpretovat pomocná vyšetření.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, diagnostika, léčba, chyby, omyly.

Errors and mistakes in diagnosing multiple sclerosis

The late establishment of the diagnosis of multiple sclerosis results in delay in treatment initiation, affecting the course of the disease, and thus in poorer prognosis. In the case of a false positive diagnosis, in addition to funds being expended inappropriately, the patient is exposed to the risk of adverse drug effects. Particular attention has to be paid to patient history data analysis, proper assessment of clinical evaluation, and realistic interpretation of auxiliary examinations.

Key words: multiple sclerosis, diagnosis, treatment, errors, mistakes.

Neurol. praxi 2015; 16(3): 144–148

Úvod

Diagnostika roztroušené sklerózy (RS) je založena na diseminaci klinických příznaků v čase a prostoru s podporou nálezu na magnetické rezonanci (MRI) mozku a krční míchy, což vychází z poslední verze diagnostických kritérií (Polman, et al., 2011). Nejčastější formou onemocnění je relaps–remitující RS, která v 50–60% případů přechází do sekundárně progresivní formy. Primárně progresivní RS se vyskytuje u méně než 10% nemocných (Antel et al., 2012).

Klinicky izolovaný syndrom (CIS, clinically isolated syndrom) je první neurologickou epizodou, trvající více než 24 hod. s pravděpodobným vývojem do klinicky definitivní RS (CDMS) (Miller, Chard et Ciccirelli, 2012). Rizika vývoje CDRS se zvyšují při multifokálním klinickém nálezu, při výskytu lézí na MR mozku a krční míchy a při průkazu oligoklonálních páسů IgG event. i IgM a IgA v mozkomíšním moku, které nemají korelát v séru. Klinická epizoda se může manifestovat monofokální nebo multifokální symptomatologií. Nejčastějšími klinickými projevy je retrobulbární neuritida, kmenové syndromy či postižení krční míchy.

Při stanovení diagnózy RS dochází nejčastěji k pozdnímu stanovení diagnózy, nebo záměně s jiným onemocněním. Může dojít ke špatné interpretaci morfologických a laboratorních nálezů. Důsledkem je pozdní zahájení léčby, což vede k časnějšímu nástupu disability a zhoršení kvality života.

Pozdní diagnóza

Nejčastější příčinou, vedoucí k opožděné diagnóze, je podcenění subjektivních příznaků. Jedná se zejména o příznaky senzitivní, které bývají nesprávně vyhodnoceny jako vertebrogenní, či neurogenní. Parestezie však málokdy odpovídají kořenové propagaci, či distribuci periferního nervu. Vyskytují se v atypických lokalizacích a nereagují na běžnou léčbu. Další možností manifestace RS je neuralgie trojklaného nervu, která může být projevem demyelinizační léze v oblasti mezencefala. Neuralgie bývá dána do souvislosti s neurovaskulárním konfliktem, nebo je označena jako idiopatická.

Dalším, často přehlédnutým symptomem, jsou závratě, které mohou být doprovázeny vegetativními příznaky. Podceněny bývají sfinkterové obtíže. V běžné praxi je obtížné diferencovat nespecifické příznaky, např. kognitivní poruchu a únavu.

Velmi diskutovaná je RS s pozdním začátkem. Při pečlivé analýze anamnestických údajů lze vypátrat řadu příznaků, které mohly být projevem předchozích relapsů. Touto problematikou se zabývala studie, která dokonce překvalifikovala pacienty diagnostikované v pozdějším věku z primárně progresivní do sekundárně progresivní formy onemocnění (Roohani et., 2014).

Záměna s jinou diagnózou

Diferenciální diagnostika je u RS relativně široká, v praxi je však u více než 90% pacientů stanovena diagnóza CIS nebo CDRS správně.

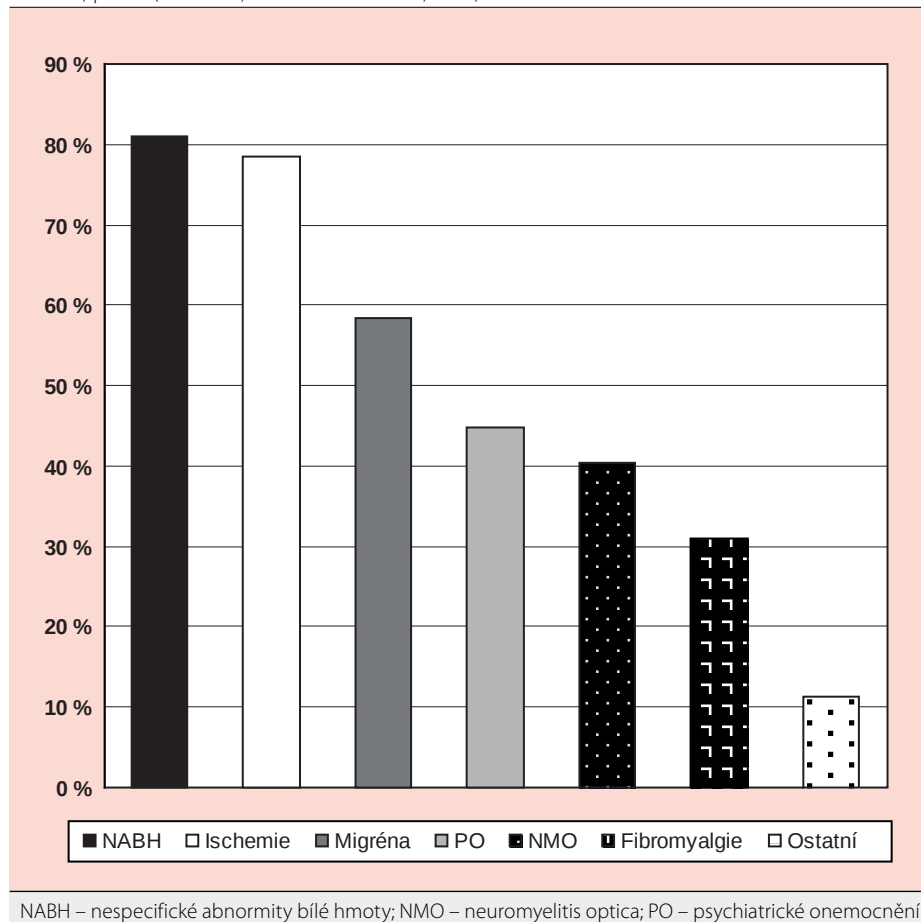
Na druhé straně je možné, že pod diagnózou RS se skrývá zcela jiné onemocnění.

Recentní studie, provedená v USA, sledovala výskyt mylných diagnóz u 122 z 242 oslovených neurologů. 95% z nich uvedlo, že se setkali s pacienty diagnostikovanými jako RS, u kterých v dalším průběhu nebyla diagnóza potvrzena. U většiny pacientů byla dokonce zahájena terapie léky, ovlivňujícími průběh onemocnění (disease modifying drugs – DMD). Takto bylo identifikováno 598 pacientů během jednoho roku. Nejvíce chybných diagnóz bylo uvedeno v souvislosti s nespecifickými abnormalitami bílé hmoty patrnými na MRI mozku a cévním onemocněním mozku. Analýza chybných diagnóz je uvedena v tabulce 1. Z této studie vyplývá, že stanovení mylné diagnózy není zcela výjimečné a přináší kromě problémů etických i socioekonomickou újmu (Solomon, Klein et Bourdette, 2012).

Nesprávná interpretace magnetické rezonance

MRI mozku a krční míchy je základním vyšetřením, které může odlišit RS od jiných chorob s podobnou symptomatologií. Vyšetření je však nespecifické. V některých případech může být iniciální vyšetření pomocí MRI normální a po podezření na RS prokáže až kontrolní vyšetření s odstupem několika měsíců až let. Diseminace ložisek v čase je možné prokázat současným nálezem enhancujících a neenhancujících lézí po podání kontrastní látky. Ložiska jsou obvykle

Tabulka 1. Přehled nejčastějších nálezů u pacientů diagnostikovaných původně jako roztroušená skleróza; podle (Solomon, Klein et Bourdette, 2012)



NABH	81 %
Ischemické změny	78,5 %
Migréna	58,5 %
PO	44,8 %
NMO	40,5 %
Fibromyalgie	31 %
Ostatní (celiakie, fokální dystonie, paraneoplastická encefalopatie, konverzní porucha, psudotumor, HTLV-1 myelopatie, cervikální myelopatie, neurosarkoidóza, Susacův syndrom, cerebelární ataxie)	11,2 %

velikosti od 5 mm do 10 mm. Bývají uložena periventrikulárně a subkortikálně v oblasti U vláken. Vzhledem k tomu, že se jedná o periventrikulární typ demyelinizace, mají tato ložiska často protáhlý tvar kolmý na osu postranní komory (Dawsonovy prsty). Další predilekční lokalizací je corpus callosum. Infratentoriální léze se obvykle vyskytují v cerebelárních pedunkulech, v pontu a v okolí IV. komory. K diagnostice může přispět nález „černých děr“ v T1W obrazech. Současná diagnostická kritéria pomáhají vyloučit v diferenciální diagnóze procesy monofokální s monofázickým průběhem. Přesto však může dojít k falešně pozitivním nálezům, mylně interpretovaným jako suspektní z RS. Jedná se o celou škálu zánětlivých, vaskulárních, neuro-

degenerativních, metabolických a maligních afekcí (Vaněčková et Seidl, 2013).

Specifita a senzitivita vyšetření mozkomíšního moku

Přesto, že vyšetření mozkomíšního moku (MM) není požadováno, v poslední verzi diagnostických kritérií má významnou roli v diferenciální diagnostice, zejména při zvážení možnosti CIS. Recentní multicentrická studie prokázala, že nejvýznamnějšími prediktory konverze CIS do CDRS je počet a objem lézí na MRI, věk a přítomnost oligoklonálních imunoglobulinů IgG (oligoclonal bands – OCB) vyšetřených izoelektrickou fokusací v likvoru, bez jejich korelátu v séru (Kuhle et al., 2015). Senzitivita OCB se pohybuje mezi 85–92 %, specifita je 90–95 % (Bourahoui et al., 2004). Senzitivita se zvyšuje vyšetřením v třídách IgM a IgA a dále vyšetřením lehkých řetězců kappa a lambda.

Tzv. falešně pozitivní OCB v likvoru bez korelátu v séru byly nalezeny i u jiných neurologických onemocnění, např. u lymfomu, Sjögrenova syndromu, Lymeské boreliózy a dalších. Z těchto důvodů je nutné požadovat komplexní vyšetření likvoru včetně pátrání po nejčastějších patogenech, průkaz zánětlivých a neurodegenerativ-

ních markerů a samozřejmě podrobné cytologické vyšetření. Pokud nejsou OCB nalezeny a není žádné jiné uspokojivé vysvětlení neurologických příznaků než CIS, je vhodné vyšetření MM s odstupem opakovat.

Evokované potenciály

Vyšetření evokovaných potenciálů (EP) má v diagnostice RS stále své místo. Umožňuje diferencovat „klinicky němou“ lézi v bílé hmotě centrálního nervového systému (CNS). Největší význam má vyšetření zrakových EP (VEP). Typickým nálezem je prodloužení latence vlny P100 se zachovanou amplitudou a tvarem komplexu N-P-N. Vyšetření EP je však nespecifické a je třeba jej hodnotit v kontextu s ostatními nálezy.

Závěr

Přesto, že aktuální diagnostická kritéria umožňují stanovit onemocnění již ve stadiu CIS, je třeba pečlivě vyhodnotit klinický nález a MRI mozku a krční míchy. MRI může vyloučit jiné klinické jednotky, či podpořit diagnózu CIS, např. průkazem současné přítomnosti enhancujících a neenhancujících lézí v typických lokalizacích. Nález v MM je prediktivním ukazatelem rozvoje CDRS. Stanovení správné diagnózy a včasné zahájení léčby významně ovlivňuje další vývoj onemocnění, zejména oddálením ireverzibilních změn CNS.

Literatura

1. Abreira V, Alvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Cámara C, Casanova B, Cubillo S, de Andrés C, Espejo C, Fernández O, Ferrer J, Figueredo MA, García-Merino A, García-Sánchez MI, García-Trujillo JA, Gómez M, González-Oria C, Gosis A, Izquierdo G, Jiménez J, López-Trascasa M, Montalbán X, Moreno MJ, Muñoz D, Nuñez V, Muriel A, Navarro J, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prada A, Ramil E, Ramo-Tello C, Rodríguez C, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Rodríguez-Antigüedad A, Rodríguez-Molina JJ, Ruiz E, Saiz A, Sarasola E, Simó M, Yagüe J, Villar LM. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. *J Immunol Methods* 2011; 371(1–2): 170–173.
2. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol* 2012; 123 (5): 627–638.
3. Bourahoui A, De Seze J, Gutierrez R, CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11(8): 525–529.
4. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick J, Meier UC, Marta M, Costa GD, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N, Thouvenot E, Iaffaldano P, Dierenzo V, Khademi M, Piehl F, Comabella M, Sombekke M, Killestein J, Hegen H, Rauch S, D'Alfonso S, Alvarez-Cermeño J, Kleinová P, Horáková D, Roesler R, Lauda F, Llufríu S, Avars T, Uygunoglu U, Altintas A, Saip S, Menge T, Rajda C, Bergamaschi R, Moll N, Khalil M, Marignier R, Dujmovic I, Larsson H, Malmestrom C, Scarpini E, Fenoglio C, Wergeland S, Laroni A, Annibali V, Romano S, Martínez A, Carra A, Salvetti M, Uccelli A, Torkildsen Ø, Myhr K, Galimberti D, Rejdak K, Lycke J, Frederiksen J, Drulovic J, Confavreux C, Brassat D, Enzinger C, Fuchs S, Bosca I, Pelletier J, Pi-

card C, Colombo E, Franciotta D, Derfuss T, Lindberg R, Yaldizli Ö, Vécsei L, Kieseier B, Hartung H, Villoslada P, Siva A, Saiz A, Tumani H, Havrdová E, Villar L, Leone M, Barizzone N, Deisenhammer F, Teunissen C, Montalban X, Tintoré M, Olsson T, Trojano M, Lehmann S, Castelnovo G, Lapin S, Hintzen R, Kappos L, Furlan R, Martinelli V, Comi G, Ramagopalan S, Giovannoni G. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015 Feb 13.

5. Miller D, Chard D, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157–169.

6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L,

Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.

7. Roohani P, Emiru T, Carpenter A, Luzzio C, Freeman J, Scarberry S, Gary G, Davidson L, Parry, G. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 444–449.

8. Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. "Undiagnosing" multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012; 78(24): 1986–1991.

9. Vaněčková M, Seidl Z. Radiodiagnostický algoritmus roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2013; 14 (Suppl. C): 9–13.

Článek doručen redakci: 24. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2015

MUDr. Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení
KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice
Duchcovská 53, 415 29 Teplice
pithaj@seznam.cz

