

SM čiže Skleróza Multiplex I.

O Skleróze Multiplex (SM)

Skleróza multiplex (SM, roztrúsená skleróza) je heterogénne ochorenie postihujúce najčastejšie mladých ľudí, s rôznorodými klinickými príznakmi, ktoré odrážajú rôzne mechanizmy poškodenia nervového tkaniva. SM je najčastejšie chronické zápalové demyelinizačné ochorenie CNS. Zápal, demyelinizácia a axonálna degenerácia sú hlavné patogenetické mechanizmy, ktoré spôsobujú klinickú manifestáciu ochorenia. Príčina SM však zostáva neznáma. Všeobecne najakceptovanejšou teóriou je, že SM začína zápalovým autoimunitným poškodením, ktoré spúšťajú autoreaktívne lymfocyty. Neskôr dominuje mikroglálna aktivácia a chronická neurodegenerácia. Okrem straty myelínu a oligodendrocytov je axonálne poškodenie dominujúcim histopatologickým nálezom v SM léziách. Progresia ochorenia zahŕňa degeneratívnu fázu atrofie mozgu a axonálnej straty, ktorá nemá jednoznačnú súvislosť s imunitnými mechanizmami alebo zápalom.

Alternatívne teórie etiopatogenézy SM sú:

- Možná imunologická (ale nie autoimunitná) etiológia v dôsledku chronickej vírusovej infekcie.
- Neimunologická nezápalová etiológia v dôsledku geneticky podmienenému neuroglálnemu degeneratívne procesu
- Metabolická – dysfunkcia metabolizmu lipidov v dôsledku poruchy nukleárných transkripčných faktorov
- Vaskulárna – cerebrálna hypoperfúzia podmienená zníženou axonálnou aktivitou
- Vývojová – porucha neurálnej lišty - cristopatia

Epidemiológia a rizikové faktory SM

SM postihuje viac ženy ako mužov. Analýza 28 epidemiologických štúdií (1955-2000) ukázala, že odhadovaný pomer ženy: muži v incidencii SM narástol z 1,4 na 2,3. Novšia analýza a metaanalýza takisto potvrdila nárast SM u žien. Dôvod je neznámy.

Incidencia a prevalencia SM varíruje geograficky. Oblasť s vysokou frekvenciou (prevalencia 60/100 000 a viac) zahŕňa celú Európu (vrátane Ruska), južnú Kanadu, severné USA, Nový Zéland a juhovýchodnú Austráliu. Tieto geografické variácie je možné čiastočne vysvetliť rasovými odlišnosťami: biela populácia, najmä zo severnej Európy, je zdá sa najcitlivejšia; ľudia z Ázie, Afričania a americký Indiáni majú najnižšie riziko, ostatné skupiny majú stredné riziko.

Prevláda všeobecný názor, že existuje súvislosť medzi zemepisnou šírkou a SM, pričom riziko SM narastá smerom na sever. Jedným z možných vysvetlení je, že expozícia slnečnému žiareniu má protektívny účinok: buď ako efekt ultrafialového žiarenia alebo vplyv vitamínu D.

Medián pre vek nástupu SM je 23,5 roka a priemer 30 rokov. U žien je vrchol rozvoja SM o 5 rokov skôr ako u mužov. RR-SM nastupuje zvyčajne skôr, vo veku 25-29 rokov a môže prejsť do progresívnej SM v priemernom veku 40-44 rokov. Priemerný vek nástup primárne progresívnej SM je 35-39 rokov. Len zriedkavo sa SM rozvíja v siedmej dekáde života.

Vzhľadom na imunologickú patogenézu SM bola vyslovená hypotéza, že aktivácia imunitného systému (napr. očkovanie) môže spustiť ochorenie. Súvislosť medzi očkovaním a SM nebola preukázaná. Napriek tomu, že mnohé vírusy, napr. EBV, majú vzťah k SM, neexistuje konkrétny dôkaz spájajúci vírusy priamo s rozvojom ochorenia.

Ďalšie faktory životného prostredia

Mnohé štúdie naznačujú súvislosť medzi fajčením a SM. Fajčenie môže byť aj rizikovým faktorom pre progresiu ochorenia.

Mesiac narodenia sa považuje za možný rizikový faktor SM. Veľká populačná štúdia ukázala, že riziko SM je vyššie u tých, ktorí sa narodili v máji a znižuje sa u tých, ktorí sa narodili v novembri, naznačujúc, že pôsobenie prostredia počas gestačného alebo neonatálneho obdobia ovplyvňuje riziko SM počas neskoršieho života.

Zdá sa, že genetické faktory sa zúčastňujú na patogenéze SM. Riziko rozvoja SM sa spája s alelami triedy II hlavného histokompatibilného systému (MHC), najmä s lokusom DRA-DRB1.

V štúdiách s dvojčikami je riziko rozvoja SM pre dizygotné dvojčatá rovnaké ako pre súrodencov (3-5%), ale pre monozygotné dvojčatá je riziko minimálne 20% a môže sa priblížiť až k 39%.

Klinické príznaky SM

Neexistujú klinické príznaky, ktoré by boli jedinečné pre SM ale sú niektoré, ktoré sú vysoko typické pre toto ochorenie.

Typický pacient je mladý dospelý s 2 alebo viacerými klinicky zreteľnými epizódami CNS dysfunkcie a aspoň čiastočnou úpravou.

• **Optická neuritída (ON):**

Zvyčajne sa prezentuje ako akútne alebo subakútne unilaterálna bolesť očí, ktorá sa zväčša zvyčajne pri pohyboch očí. Nasleduje rôznej stupňovej straty zraku (skotómy) ovplyvňujúca najmä centrálnu videnie. Bilaterálne simultánna ON je pri SM veľmi zriedkavá. 90% pacientov získava normálny zrak v období 2-6 mesiacov od akútnej epizódy ON.

• **Internukleárna oftalmoplégia (INO):**

Porucha horizontálnych konjugovaných pohybov očných bulbov podmienená léziou fasciculus longitudinalis medialis.

• **Senzitívne príznaky:**

Tieto príznaky sú časté prvotné príznaky SM a sú prítomné takmer u každého pacienta niekedy v priebehu ochorenia. Najčastejšie senzitivne príznaky pri klinickom vyšetrení zahŕňajú:

- Rôznej stupňovej poškodenia vibračnej citlivosti a polohocitu
- Zníženú citlivosť na bolesť a dotyk v distálnych častiach všetkých 4 končatín
- Nerovnomerné oblasti zníženej citlivosti na bolesť a dotyk v končatinách a na trupe

Lhermittov fenomén: predklonom hlavy indukovaný prechodný príznak opisovaný ako elektrický šok prebiehajúci dole po chrbte a šíri sa do končatín.

• **Bolesť je veľmi častý príznak u pacientov s SM.**

Podľa multicentrickej štúdie hodnotiacej bolesť u SM pacientov sú typy a frekvencia bolesti v tejto populácii nasledovné:

- Neuralgia trigeminu : 2%
- Lhermittov príznak : 9%
- Dyzestézie : 18%
- Bolesť chrbta : 16%
- Viscerálna bolesť : 3%
- Bolesť tonické spazmy : 11%

• **Vertigo sa vyskytuje u 30-50% pacientov s SM.**

Často je spojené s hyper- alebo hypoakúziou, znecitlivením tváre alebo diplopiou.

• **Nystagmus sa vyskytuje u 2- 4% pacientov s SM.**

• **Motorické príznaky:**

Paraparéza a paraplégia je častejšia ako závažná slabosť horných končatín, a to kvôli tomu, že sa u pacientov s SM často vyskytujú lézie v descendných motorických dráhach spinálnej miechy.

- **Koordinácia:**
poruchy rovnováhy, poruchy koordinácie pri testoch s hornými končatinami a nezrozumiteľná reč sa môžu objaviť ako následok poškodenia mozočkových dráh.
- **Sfinkterové a sexuálne poruchy**
sú u pacientov s SM časté. Najčastejšou poruchou zo strany močového systému je urgentné močenie. Inkontinencia moču je častejšia pri progresii ochorenia. Obstipácia je častejšia ako inkontinencia stolice.
- **Citlivosť na teplo (Uhthoffov fenomén)**
je častý nález u pacientov s SM. Malé zvýšenie telesnej teploty môže prechodne zhoršiť aktuálne alebo predchádzajúce príznaky.
- **Paroxyzmálne fenomény:**
môžu sa vyskytnúť záchvaty motorických a senzitívnych príznakov, dysfágia, obstipácia a poruchy srdcového rytmu.
- **Únava je charakteristický nález pri SM.**
Je opisovaná ako fyzické vyčerpanie, ktoré nekoreluje s množstvom fyzickej aktivity.
- **Depresia.**
Afektívne poruchy sa vyskytujú u 2/3 pacientov s SM, depresia je najčastejšia.
- **Eufória**
sa zvyčajne spája so stredne ťažkým a ťažkým postihnutím psychických funkcií.
- **Kognitívne poruchy.**
34-65% SM pacientov má kognitívne postihnutie detekovateľné neuropsychologickými vyšetreniami, a dokonca môže byť prítomné už v čase nástupu ochorenia.
- **Epilepsia**
je u pacientov s SM častejšia ako u všeobecnej populácie, vyskytuje sa u 2-3% pacientov.

RELAPS/ATAK

Skleróza multiplex je najčastejšie charakterizovaná relapsami, ktoré sú definované ako akútne alebo subakútne klinické dysfunkcie, ktorá dosahuje svoj vrchol v priebehu niekoľkých dní až niekoľkých týždňov, s následnou remisiou, v priebehu ktorej príznaky do rôznej miery vymiznú. Všeobecne akceptovaná minimálna dĺžka trvania relapsu je 24 hodín.

Frekvencia relapsov je veľmi variabilná. Súhrn viacerých štúdií hovorí o priemernom rozpätí 0,4-0,6 relapsu za rok. Relapsy sú častejšie v prvých rokoch choroby a neskôr sa ich počet znižuje.

TYPY PRIEBEHU OCHORENIA

- **Relaps-remitujúca SM (RRSM)** je charakterizovaná jasne definovanými relapsami a obdobiami remisie s úpravou klinického nálezu na východiskovú úroveň. Týmto typom SM trpí v čase nástupu choroby 85-90% pacientov.
- **Sekundárne progresívna SM (SPSM)** je charakterizovaná úvodnou RR fázou s následnou progresiou s alebo bez občasných relapsov, slabou remisiou a plató obdobiami. Niektoré štúdie naznačujú, že SPSM sa nakoniec rozvinie u väčšiny pacientov s RRSM.
- **Primárne progresívna SM (PPSM)** je charakterizovaná progresívnym priebehom od samotného začiatku ochorenia s občasnými plató obdobiami a prechodným minimálnym zlepšením. Tento typ reprezentuje asi 10% pacientov. Pacienti nikdy nemajú typický relaps.
- **Progresívne relapsujúca SM (PRSM)** je charakterizovaná progresívnym priebehom od začiatku ochorenia, jasnými akútnymi atakmi, ktoré odoznievajú s alebo bez následkov. Medzi atakmi dochádza k progresii ochorenia.

Klinicky izolovaný syndróm (CIS)

CIS je akútny alebo subakútny neurologický syndróm, ktorý môže byť prvým klinickým prejavom SM. Je monosymptomatický – to znamená, že predstavuje prítomnosť jednej lézie v CNS – napr. stratu motorickej funkcie pravej ruky. CIS môže mať mnoho podôb ale pre vznik SM sú vysoko pravdepodobné a charakteristické hlavne tieto klinické prejavy: jednostranná optická neuritída, syndróm neobratnej ruky, diplopia spojená s internukleárnou oftalmoplégiou a parciálna transversálna myelitída. Bývajú prítomné aj iné príznaky, sú však menej špecifické, napr. rôzne senzitivné prejavy na končatinách. Pre CIS s možným vývojom do SM svedčí najmä náhly začiatok, obyčajne pretrvávajúci niekoľko hodín alebo dní, spojený s MR dôkazom kompatibilných demyelinizačných lézií v rôznom počte. Pre tieto lézie je typické, že nemajú žiadny, resp. len minimálny mass-efekt a v čase vyšetrenia sú často aktívne – Gd enhansujúce. Symptómy a príznaky môžu u pacientov ustúpiť spontánne alebo až po dostatočnej liečbe kortikosteroidmi. CIS môže predstavovať diagnostickú a terapeutickú dilemu. U viac ako 80% pacientov s CIS a MR léziami sa rozvinie SM, zatiaľ čo približne 20% pacientov nemá v budúcnosti už žiadny ďalší atak.

Rádiologicky izolovaný syndróm naznačujúci SM je definovaný ako stav bez zjavných klinických príznakov, ale s nálezom na MRI, ktorý je na základe lokalizácie a morfológie typický pre SM.

Diagnóza

SM je klinická diagnóza. Neexistuje klinický nález, ktorý by bol exkluzívny pre SM, ale sú príznaky, ktoré sú pre toto ochorenie charakteristické (pozri Klinické príznaky SM). Príznaky ochorenia môžu byť monofokálne (konzistentné s jednou léziou) alebo multifokálne (konzistentné s viacerými léziami). Diagnostické kritériá pre SM boli vypracované v roku 1983 (Poserove kritériá) a brali do úvahy klinické príznaky, laboratórne testy vrátane analýzy likvoru, evokované potenciály a MRI. Na základe ich výsledkov sa pacienti do kategórií od klinicky definitívnej SM, cez laboratórne podporovanú definitívnu SM až po pravdepodobnú laboratórne podporovanú SM. Poserove kritériá boli v roku 2001 nahradené McDonaldovými kritériami, ktoré boli revidované v roku 2005 a 2010 - tab.1-4.

McDonaldove diagnostické kritériá

McDonaldove kritériá boli vypracované v roku 2001, revidované v roku 2005 a opätovne revidované v roku 2010. Jednotlivé revízie reflektujú postupné narastanie poznatkov o SM a zlepšovanie dostupnosti ako aj výpovednej hodnoty zobrazovacích metód (predovšetkým MR) a ich cieľom bolo zjednodušiť diagnostiku SM za súčasného zachovania senzitivity a špecificity kritérií. Pre potreby indikácie a hradenia liečby musia pacienti na Slovensku spĺňať kritériá z roku 2005. Základom diagnostických kritérií je objektívna demonštrácia diseminácie CNS lézií v čase a priestore, a to buď na základe klinických príznakov alebo v kombinácii s MRI nálezom. Pre stanovenie diagnózy SM podľa McDonaldových kritérií je nevyhnutné dôkladné klinické vyšetrenie a vylúčenie iných možných príčin zistených porúch.

Tab.1. MR kritériá na dôkaz diseminácie v čase:

<i>Originálne McDonaldove Kritériá</i>	<i>2005 Revízia</i>	<i>2010 Revízia</i>
<p>1. Ak sa MR uskutoční 3 mesiace alebo viac po klinickom ataku, prítomnosť Gd-enhansujúcej lézie postačuje na dôkaz diseminácie v čase, ak sa lézia nenachádza na mieste predchádzajúcej lézie. Ak sa neobjaví enhansujúca lézia, je potrebné uskutočniť opakované MR. Časovanie následného MR nie je rozhodujúce, ale odporúča sa interval 3 mesiace. Nová T2 alebo gadolinium-enhansujúca lézia pri tomto vyšetrení spĺňa kritérium diseminácie v čase.</p>	<p>Existujú dve možnosti dôkazu diseminácie v čase pomocou MR:</p> <p>a. Detekcia Gd-enhansujúcej lézie najskôr 3 mes po iniciálnom klinickom ataku, ale na inom mieste ako pri pôvodnom ataku.</p> <p>alebo</p>	<p>Existujú dve možnosti dôkazu diseminácie v čase pomocou MR:</p> <p>a. Detekcia novej T2 a/alebo Gd-enhansujúcej lézie/í v akomkoľvek časovom odstupe po iniciálnom MR.</p> <p>alebo</p>
<p>2. Ak sa MR uskutoční skôr než 3 mesiace po klinickom ataku, musí sa urobiť ďalšie MR vyšetrenie 3 mesiace alebo neskôr po ataku a musí preukázať novú Gd-enhansujúcu léziu, čo znamená dostatočný dôkaz pre disemináciu v čase. Ak sa však nezobrazí enhansujúca lézia, je potrebné uskutočniť ďalšie MR nie skôr než 3 mes. po prvom MR, ktoré preukáže novú T2 léziu alebo enhansujúcu léziu.</p>	<p>b. Detekcia novej T2 lézie, ak sa objaví najskôr 30 dní po vzniku iniciálnej klinickej príhody (v akomkoľvek časovom odstupe).</p>	<p>b. Simultánna prítomnosť jednej asymptomatickej enhansujúcej a jednej neenhansujúcej lézie na iniciálnom MR.</p>

Tab. 2. MR kritériá pre diagnostiku SM a na dôkaz diseminácie v priestore:

<i>Originálne McDonaldove Kritériá</i>	<i>2005 Revízia</i>	<i>2010 Revízia</i>
<p>Tri z nasledujúcich kritérií:</p> <ol style="list-style-type: none"> Najmenej jedna Gd-enhansujúca lézia alebo deväť T2 hyperintenzitných lézií, ak ani jedna nie je enhansujúca Najmenej jedna infratentoriálna lézia Najmenej jedna juxtakortikálna lézia Najmenej tri periventrikulárne lézie 	<p>Tri z nasledujúcich kritérií:</p> <ol style="list-style-type: none"> Najmenej jedna Gd-enhansujúca lézia alebo deväť T2 hyperintenzitných lézií, ak ani jedna nie je enhansujúca Najmenej jedna infratentoriálna lézia Najmenej jedna juxtakortikálna lézia Najmenej tri periventrikulárne lézie 	<p>Najmenej 1 T2 lézia najmenej v 2 zo 4 lokalizácií typických pre SM:</p> <ol style="list-style-type: none"> Periventrikulárna Juxtakortikálna Infratentoriálna spinálna
<p>Poznámka: Jedna spinálna lézia nahrádza mozgovú léziu.</p>	<p>Poznámka: Spinálna lézia sa môže považovať za ekvivalentnú mozgovej infratentoriálnej lézii: enhansujúca spinálna lézia sa považuje za ekvivalentnú enhansujúcej mozgovej lézii a jednotlivá spinálna lézia sa môže počítať rovnako ako mozgové lézie pre dosiahnutie požadovaného počtu T2 lézií.</p>	<p>Poznámka:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pre DIS sa nevyžaduje prítomnosť enhansujúcej lézie. Infratentoriálne a spinálne lézie musia byť asymptomatické.

Tab. 3. Diagnóza primárne progresívnej formy SM:

<i>Originálne McDonaldove Kritériá</i>	<i>2005 Revízia</i>	<i>2010 Revízia</i>
<ol style="list-style-type: none"> Pozitívny likvor <ol style="list-style-type: none"> Diseminácia v priestore pri MR dôkaze 9 alebo viac T2 mozgových lézií alebo 2 alebo viacspinálnych lézií alebo 4 až 8 mozgových lézií a jednej spinálnej lézie alebo pozitívne VEP so 4 až 8 MR léziami alebo pozitívne VEP s menej než 4 mozgovými léziami plus 1 spinálnou léziou Diseminácia v čase podľa MR kritérií alebo kontinuálna progresia počas 1 roka 	<ol style="list-style-type: none"> Progresia ochorenia počas 1 roku (stanovená retrospektívne alebo prospektívne) Plus 2 z nasledujúceho: <ol style="list-style-type: none"> Pozitívne MR mozgu (9 T2 lézií alebo 4 a viac T2 lézií s pozitívnymi VEP) Pozitívne MR v spinálnej mieche (2 fokálne T2 lézie) Pozitívny likvor (prítomnosť oligoklonálnej IgG skladby alebo zvýšený index IgG alebo oboje) 	<ol style="list-style-type: none"> Progresia ochorenia počas 1 roku (stanovená retrospektívne alebo prospektívne) Plus 2 z 3 nasledujúcich kritérií ^a: <ol style="list-style-type: none"> Dôkaz o diseminácii v priestore na základe ≥ 1 T2^b lézií najmenej v 1 oblasti charakteristickej pre SM (periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne) Dôkaz o diseminácii v priestore v spinálnej mieche na základe ≥ 2 T2^b lézií v mieche Pozitívny likvor (prítomnosť oligoklonálnej IgG skladby alebo zvýšený index IgG alebo oboje)

Poznámka: ^a Kmeňové a spinálne lézie musia byť asymptomatické. ^b Pre DIS sa nevyžaduje prítomnosť enhansujúcej lézie.

Vyšetrenie likvoru

Kvalitatívne zhodnotenie likvoru (CSF) na prítomnosť oligoklonálnych IgG pásov (OCBs) pomocou izoelektrickej fokusácie je najdôležitejšie vyšetrenie likvoru v prípade zvažovania diagnózy sklerózy multiplex. Elevácia imunoglobulínov v likvore vzhľadom k ostatným proteínovým zložkám je častým nálezom u pacientov s SM a naznačuje intratekálnu produkciu imunoglobulínov. Dominuje zvýšená syntéza IgG, aj keď produkcia IgM a IgA je tiež zvýšená. Hladina IgG môže byť vyjadrená ako percento z celkového proteínu (norma <11%), ako percento albumínu (norma <27), použitím IgG indexu (norma <0,66-0,9 v závislosti od laboratória), alebo s pomocou vzorca pre produkciu intratekálneho IgG.

Abnormality produkcie intratekálneho IgG namerané vo forme IgG indexu alebo miery IgG produkcie sa vyskytujú u 90% pacientov s klinicky definitívnou SM.

Likvor je u väčšiny SM pacientov normálny, tlak likvoru tiež. Celkový počet elementov je spravidla vo fyziologickom rozmedzí (2/3 pacientov), len u menej ako 5% presahuje 15 buniek/ μ l a len zriedkavo prekročí 50 buniek/ μ l. Pri výraznejšej pleocytóze (> 50/ μ l) je potrebné myslieť na iné ochorenia. Lymfocyty v náleze dominujú, pričom väčšinu z nich tvoria T- bunky.

Oligoklonálne pásy (OCBs) nachádzame u viac ako 95% pacientov s klinicky definitívnou SM. Až 8% vzoriek likvoru pacientov bez SM vykazuje prítomnosť OCBs. Väčšinou ide o následok chronickej infekcie CNS, vírusových syndrómov a neuropatií. Prítomnosť oligoklonálnych pásov u monosymptomatických pacientov (CIS) predikuje významne vyššiu mieru progresie do SM ako u tých, ktorí OCBs nemajú.

Existuje 5 klasických obrazov pre OCBs zobrazovaných pri izoelektrickej fokusácii na agarovom gele s imunoblottingom:

- Typ 1- OCBs neprítomné v likvore a v sére
- Typ 2- OCBs prítomné v likvore, ale nie v sére, naznačujú intratekálnu IgG syntézu
- Typ 3- OCBs v likvore s ďalšími identickými OCBs v sére, ale stále naznačujúce IgG syntézu
- Typ 4- Identické OCBs v likvore aj v sére naznačujúce systémovú imunitnú odpoveď s normálnou alebo porušenou hemato-encefalickou bariérou a pasívnym prechodom OCBs do likvoru
- Typ 5- monoklonálne pásy v likvore aj sére, naznačujúce prítomnosť monoklonálnej gamapatie.

Typ 2 a 3 podporuje diagnózu SM.

Evokované potenciály(EP)

Evokované potenciály sa používajú na diagnostiku abnormalít CNS, ktoré môžu byť klinicky nedetekovateľné. Odhalenie subklinickej lézie v mieste vzdialenom od miesta klinických príznakov podporuje diagnózu multifokálnej SM.

Existujú 3 najčastejšie používané typy EP: somatosenzorické (SSEP), vizuálne (VEP) a kmeňové (BEAP):

- Pacienti s klinicky definitívnou SM majú patologické VEP v 85% prípadov. VEP sú dôležité najmä u pacientov, ktorí nemajú jasný a presvedčivý klinický obraz svedčiaci pre dysfunkciu nad úrovňou foramen magnum.
- SSEP sú patologické u 77% pacientov s SM, vrátane tých, ktorí nemajú žiadne senzitivne príznaky.
- BAEP patológie sú u pacientov s SM menej časté ako VEP a SSEP abnormality, vyskytujú sa u 67% pacientov.

V súlade s týmito zisteniami AAN odporúča v diagnostike SM používať VEP, ostatné sú používané len z výskumných dôvodov.

Oftalmologické vyšetrenie je rozhodujúce pri podozrení na optickú neuritídu. Pri intraokulárnom zápale optického nervu zápale dochádza v akútnom štádiu k edému papily, pri retrobulbárnom postihnutí môže byť nález normálny. Následkom prekonaného zápalu je atrofia papily, ktorá sa pri vyšetrení očného pozadia javí ako jej nablednutie.

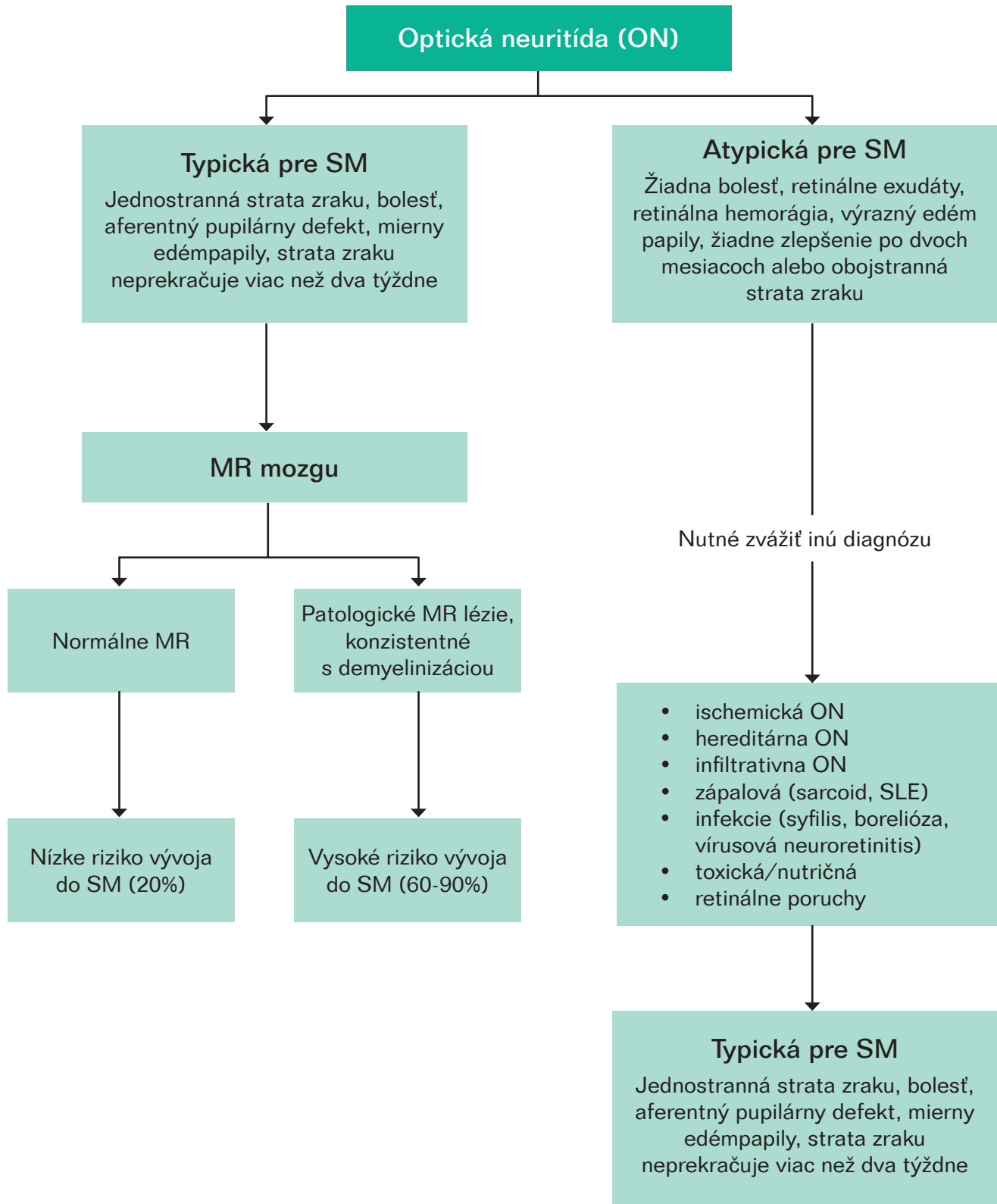
Diferenciálna diagnostika

Diferenciálna diagnostika je dôležitá u pacientov s atypický klinickým obrazom, s jednou epizódou alebo progresívnym priebehom ochorenia.

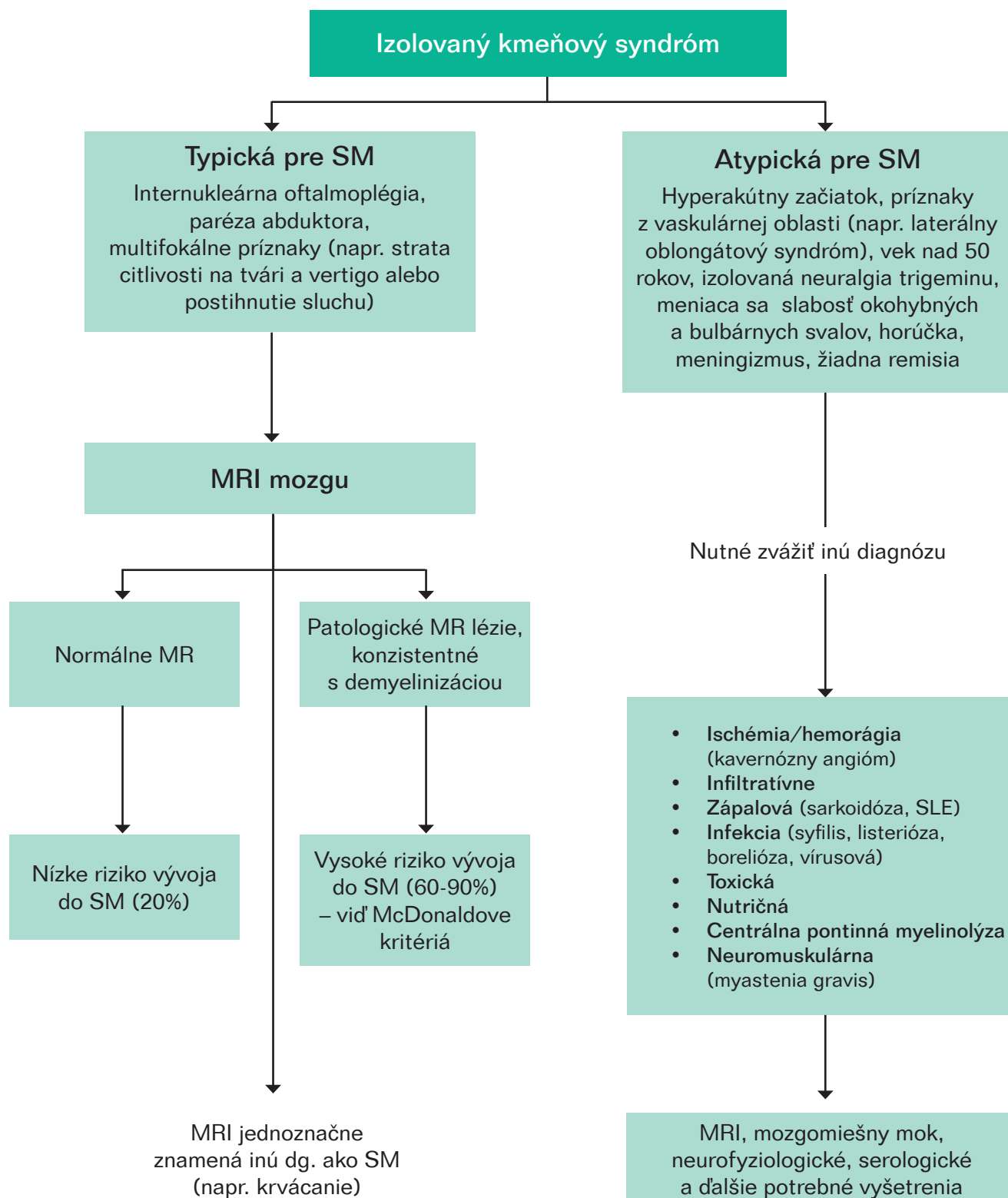
- Nezvyčajné senzitivné príznaky a problémy pacientov s ich popisom môžu viesť k chybnéj diagnóze histriónskej poruchy („hystérie“).
- Izolovaná epizóda s príznaky pripísateľnými jednej lokalite v CNS vytvára veľký priestor pre diferenciálnu diagnostiku, ktorý zahŕňa neoplazmy, infekcie alebo cievne príhody.
- Najviac ťažkostí prináša progresia CNS dysfunkcie. U týchto pacientov je potrebné veľmi starostlivo vylúčiť vyliečiteľné príčiny (kompresívne lézie miechy, AV malformácie, kavernózne angiómy, Arnold-Chiari malformácia), infekcie (humánný T-lymfotropný vírus typu I, HIV, borélie) alebo hereditárne choroby (metachromatická leukodystrofia dospelých, adrenoleukodystrofia, spinocerebellárne poruchy).

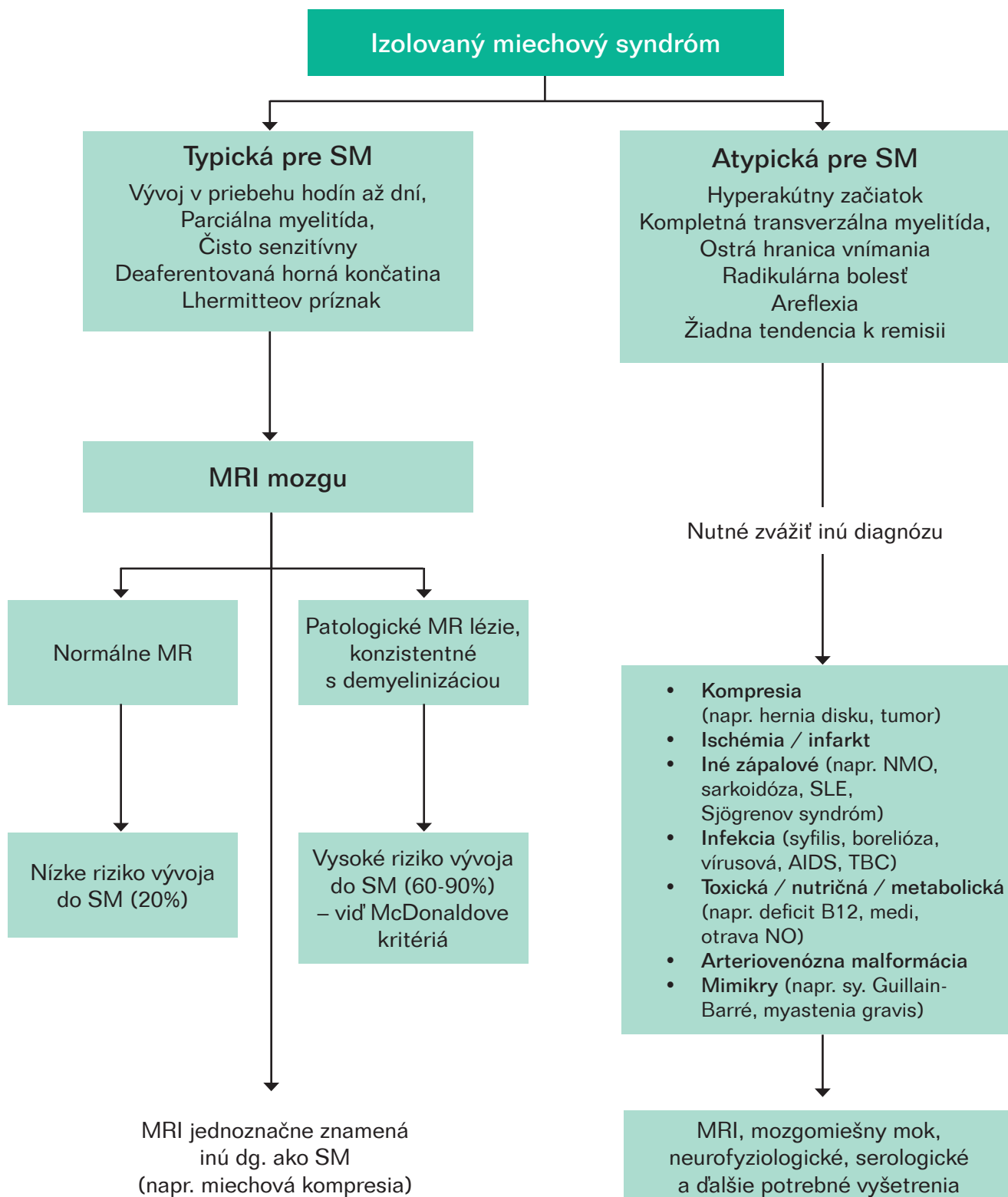
Tab. 4. 2010 Revidované McDonaldove diagnostické kritériá pre SM:

<i>Klinická prezentácia</i>	<i>Diagnostické požiadavky</i>
Dva alebo viac atakov; objektívny klinický dôkaz dvoch alebo viacerých lézií alebo objektívny klinický dôkaz 1 lézií s jednoznačným anamnestickým dôkazom ataku	Žiadne
Dva alebo viac atakov; objektívny klinický dôkaz jednej lézie	Diseminácia v priestore potvrdená: <ul style="list-style-type: none"> • MR <i>alebo</i> • Vyčkať na ďalší klinický atak na inom mieste
Jeden atak; objektívny klinický dôkaz dvoch alebo viac lézií	Diseminácia v čase potvrdená: <ul style="list-style-type: none"> • MR <i>alebo</i> ďalším klinickým atakom
Jeden atak; objektívny klinický dôkaz jednej lézie (monosymptomatický prejav; klinicky izolovaný syndróm)	Diseminácia v priestore potvrdená: <ul style="list-style-type: none"> • MR <i>alebo</i> nasledujúcim atakom poukazujúcim na ďalšiu léziu <i>a</i> Diseminácia v čase potvrdená <ul style="list-style-type: none"> • MR <i>alebo</i> • ďalším klinickým atakom
Postupná neurologická progresia susp. pre SM	Progresia ochorenia 1 rok (určená retrospektívne alebo prospektívne) <p><i>a</i> súčasne 2 z nasledujúcich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozitívne MR mozgu (≥ 1 T2 lézií v charakteristických oblastiach) • pozitívne MR spinálne miechy (≥ 2 T2 lézií v spinálnej mieche) • pozitívny likvor (prítomnosť oligoklonálnej IgG skladby alebo zvýšený index IgG alebo oboje)



Diferenciálna diagnostika kmeňového syndrómu





1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502.
3. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61:1615.
4. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707.
5. Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature* 1993; 362:68.
6. Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, et al. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 179:973.
7. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201:233.
8. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13:1173.
9. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; 172:146.
10. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *N Engl J Med* 2007; 357:851.
12. Friese MA, Jakobsen KB, Friis L, et al. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Nat Med* 2008; 14:1227.
13. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009; 41:776.
14. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet* 2009; 41:824.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2,
16. Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476:214.
17. Chaudhuri A, Behan PO. Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1610.
18. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278.
19. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123 (Pt 6):1174.
20. Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000; 157:267.
21. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354:942.
22. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol* 2010; 68:6.
23. Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, et al. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001; 12:301.
24. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:268.
25. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132.
26. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61:504.
27. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* 2003; 61:1032.
28. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461.
29. Healy BC, Ali EN, Guttman CR, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:858.
30. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:504.
31. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330:120.
32. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33:281.
33. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1273.
34. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:308.
35. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63:919.
36. Aschoff JC, Conrad B, Kornhuber HH. Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:570.
37. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:262.
38. Selhorst JB, Saul RF. Uhthoff and his symptom. *J Neuroophthalmol* 1995; 15:63.
39. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907.
40. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1996.
41. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227.
42. 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.
43. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58:840.
44. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292.
45. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6:677.
46. Rovira A, Swanton J, Tintore M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:587.
47. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74:427.
48. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113 (Pt 5):1269.
49. Rudick RA, Whitaker JN. Cerebrospinal fluid tests for multiple sclerosis. In: *Neurology/Neurosurgery Update Series*, Scheinberg P (Ed), CPEC, Princeton, NJ 1987. Vol 7, p.1.
50. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62:865.
51. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54:1720.
52. Miller DH, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*.
53. 2008 Nov;14(9): 1157-74.
54. Bednařík, Ambler, Růžička, *Klinická Neurologie- část speciální I.*, TRITON 2010
55. Eleonóra Klímová: *Ambulantná terapia*, 2008, roč. 6 (1): 28 – 32