

Záchyt roztroušené sklerózy v ordinaci praktického lékaře

prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

První příznaky roztroušené sklerózy RS mohou být velmi nenápadné a jsou často přehlédnuty nebo zůstávají nedovyšetřeny. Článek podává přehled nejčastějších prvních symptomů RS, které by měly vést k dalším vyšetřením. Jde o parestezie, oční příznaky, závratě, instabilitu, hybné poruchy, ale i o nespecifické příznaky jako je únava, deprese. Včasná diagnostika slouží dnes především k možnosti zahájit efektivní terapii, která je jedinou prevencí pozdější disability. Nová diagnostická kritéria umožňují v současné době stanovit diagnózu RS u řady pacientů již v době prvních příznaků. Je však vždy nutná i pečlivá diferenciální diagnostika a vyloučení ostatních příčin symptomů.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, parestezie, optická neuritis, diagnostická kritéria.

Detection of multiple sclerosis in the general practitioner

First symptoms of multiple sclerosis (MS) may be very discrete and are often overlooked or remain unresolved. The article provides an overview of most often seen first symptoms of MS which should lead to further examinations. These are paresthesias, ophthalmological symptoms, dizziness, instability, weakness, and also unspecific symptoms like excessive fatigue and depression. Nowadays, early diagnostics serves to early start of effective treatment which is the only prevention of later disability. New diagnostic criteria enable to set the diagnosis of MS in a lot of patients in the time of first symptoms. However, careful differential diagnostics to exclude other possible causes of symptoms is always mandatory.

Key words: multiple sclerosis, paresthesias, optic neuritis, diagnostic criteria.

Seznam zkratk

RS – roztroušená skleróza

ON – optická neuritida

MR – magnetická rezonance

CIS – klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrome)

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s podílem autoimunitních dějů v patogenezi. Imunitní systém je aktivován proti antigenům vlastní nervové tkáně, což vede k vývoji zánětlivých ložisek kolem drobných cév, a v důsledku zánětu k nastartování degenerativních pochodů, které v pozdější fázi převažují, vedou k trvalé invaliditě a mozkové atrofii. Protože léčebně ovlivnitelný je v současné době pouze zánět, plyne ze znalosti patogenese imperativ nutnosti zahájit léčbu včas, dříve než dojde k nevratnému poškození CNS takového rozsahu, že jsou vyčerpány přirozené rezervy CNS.

Susceptibilita k vývoji této choroby je dána kombinací genetických faktorů a prostředí. V genetické dispozici se uplatňuje především nastavení imunitního systému, nejde o jednovou chorobu, ale o kombinaci genů, a i u jednovaječných dvojčat je pravděpodobnost výskytu RS u druhého dvojčete pouze kolem 30 %. Prevalence v ČR je 170/100 000 obyvatel, incidence dosahuje 11/100 000 obyvatel podle

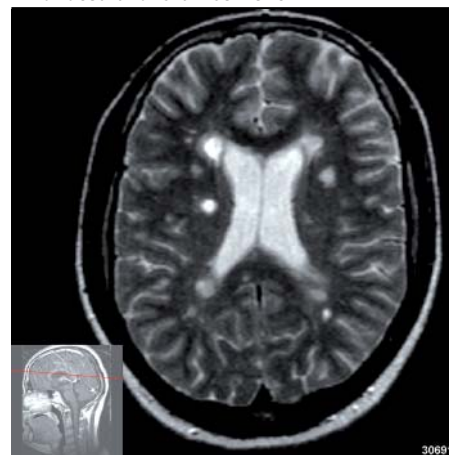
nedávno poskytnutých údajů zdravotních pojišťoven. Z environmentálních rizikových faktorů je dnes prokázána infekce EB virem (v anamnéze často najdeme infekční mononukleózu), nedostatek vitamínu D a kouření. Dalšími faktory, které se mohou objevit v předchorobí, jsou infekce (hlavně přechyzené a recidivující), stres aktivující hypotalamo-hypofyzo-nadledvinovou osu, hormonální změny (porod, menarché, menopauza). Ovšem bezprostřední příčina, která vede k přesmyku imunitní reakce proti antigenům CNS, není jasná.

Diagnostika RS doznala v posledních 15 letech značného pokroku. V roce 2001 byla zveřejněna McDonaldova diagnostická kritéria, která poprvé pracovala již i s nálezem na magnetické rezonanci (MR). V roce 2010 byla vypracována 3. verze těchto kritérií (1), která umožňují významný posun v časné diagnostice. Urychlení diagnostického procesu se považuje za velmi důležité proto, aby bylo možno co nejdříve zahájit léčbu pacienta s prvními příznaky nemoci ohroženého vývojem v klinicky jistou RS, která vede během 11–15 let u 57 % pacientů k nutnosti používat při chůzi oporu za účelem ujit vzdálenosti pouhých 100 m (2). I současná diagnostická kritéria pracují s průkazem diseminace procesu v prostoru a čase. Používají k tomu však kromě typického klinického obrazu i pomocných vyšetření, z nichž zásadní význam má MR, která, je-li správně pro-

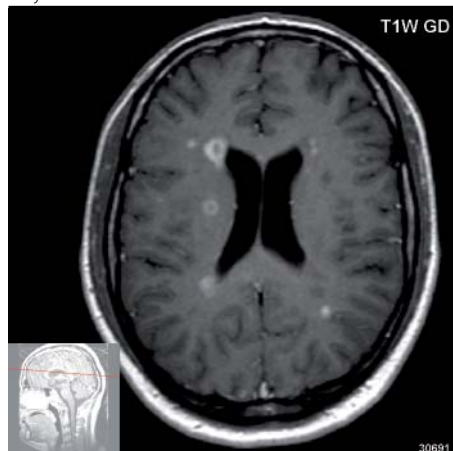
vedena, může prokázat diseminaci v prostoru i čase již při prvním vyšetření (3) (obrázek 1). První klinické příznaky, typické pro RS, zakládají diagnózu tzv. klinicky izolovaného syndromu (clinically isolated syndrome, CIS). MR může vést u takového pacienta přímo k diagnóze jisté RS.

Kromě rizikových faktorů lze u RS identifikovat i určité prognostické faktory. Nemoc má velmi individuální průběh, přesto pacienti, kteří mají reziduální neurologický nálezn po prodělané první atace (nebo prvních atakách), kteří mají mozečkové, sfinkterové či hybné poruchy na začátku choroby, mnoho lézí na první provedené MR, jsou většinou ohroženi rychlejším vývojem

Obrázek 1a. MR pacienta s prvními příznaky RS – mnohočetná ložiska v sekvenci T2W



Obrázek 1b. MR téhož pacienta po podání gadolinia – řada lézí enhancuje kontrastní látku (T1W); je tak doložena na jednom vyšetření MR přítomnost diseminace v prostoru (obrázek 1a) i v čase, neboť enhancující a neenhancující léze nejsou stejného stáří



Obrázek 2. Léze v krční míše v úrovni C2/3 zodpovědná za hemipareze (T2W)



invalidity. Výzkum prognostických faktorů je opět nejdůležitější pro terapeutické implikace. Pacient by neměl být nikdy zbytečně ponechán na nedostatečně účinné terapii, terapie by v takovém případě měla být včas změněna na účinnější (eskalační terapie).

Jaké jsou první příznaky, s nimiž pacient vyhledá lékaře?

Příznaky samozřejmě nejčastěji pocházejí z oblastí, kde je hustá koncentrace myelinizovaných vláken, tedy z mozkového kmene, míchy, optického nervu. Přibližně u jedné poloviny pacientů je iniciální příznak samostatný (monosymptomatický začátek), u poloviny je současně postiženo více systémů (polysymptomatický začátek, např. postižení motorické a senzitivní nebo parézy okohybných nervů a závrat). Je nutné zdůraznit, že polysymptomatický začátek onemocnění je prognosticky nepříznivější, vývoj v jistou RS je pravděpodobnější.

Tabulka 1. Výskyt iniciálních příznaků RS

Příznak	% výskytu	Nejčastější omyly
Parestezie	až 40	Vertebrogenní syndrom, neurotické obtíže, polyneuropatie
Optická neuritis	až 30	Cévní etiologie u starších pacientů
Hybné poruchy	20, u polysymptomatických začátků až 50 %	Periferní a kloubní příčiny
Vestibulární syndrom, diplopie, neuralgie trigeminu, mozečkové příznaky	5–10	Vertebrogenní příčiny, cévní, idiopatická neuralgie trigeminu, diabetes, alkohol
Sfinkterové obtíže, poruchy erekce	5	Urologické příčiny, psychogenní etiologie

Nejčastějším počátečním příznakem jsou poruchy citlivosti (až u 40 % pacientů představují první příznak onemocnění). Projevují se jako hypestezie, parestezie nebo hyperstezie na trupu a končetinách, bez distribuce v oblasti periferního nervu nebo kořene. Pacient si nejčastěji stěžuje na brnění, pocit doteku jako přes oděv, pocity pálení, bodání (4). Často jsou tyto obtíže bagatelizovány, léčeny bez další rozvahy aplikací B vitaminů, a je jim přisuzována vertebrogenní etiologie. Pacient je nejčastěji odeslán na rehabilitaci páteře, a to bez podrobnějšího vyšetření nebo zobrazovacích metod (obrázek 2). Matoucí pak je, že během několika týdnů obtíže často zcela odezní, takže ani pacient ani lékař nemají zpětnou vazbu, že šlo o něco jiného.

Retrobulbární neuritida je počátečním příznakem až u 30 % pacientů. Lehčí zánět se projevuje zamlženým viděním a poruchou barvocitu, těžší postižení výpadky části zorného pole nebo úplnou ztrátou zraku. Důsledkem zánětu je úbytek vláken v optickém nervu a atrofie papily na očním pozadí. Z pomocných vyšetřovacích metod je patologický VEP (vizuální evokované potenciály) a s odstupem času OCT (optická koherentní tomografie). Příznaky většinou vedou pacienta k očnímu lékaři, jsou ale pacienti, kteří čekají mnoho dnů s vyhledáním lékaře a někdy čekají až do vymizení příznaků a lékaře nenavštíví. To je jedna z nejzářadnějších vlastností choroby. Na počátku nemoci mohou příznaky beze zbytku vymizet. Oftalmolog by u každé optické neuritidy měl požadovat neurologické vyšetření, vyšetření MR a mozkomíšního moku.

Postižení mozkového kmene se může projevit okohybnými poruchami (dvojitě vidění, někdy s přítomností nystagmu) či závratí, která není rotační závrat s tahem k jedné straně, ale spíše jde o nejistotu v prostoru s nutností rozšířit bazi při chůzi i stojí. U starších pacientů s těmito příznaky je nutno vyloučit cévní etiologii a diabetes mellitus, u mladších je podezření na RS samozřejmě větší, i když ani zde nelze

diferenciální diagnostiku cévního postižení opomenout (zvláště při kombinaci hormonální antikoncepce, kouření a přítomnosti některé z mutací v koagulačním systému). Kmenové příznaky jsou také často zavádějící. Okohybné poruchy s dvojitým viděním vedou k dalšímu neurologickému vyšetření, závratě či nejistota v prostoru tak často ne. Opět je za příčinu považován blok krční páteře, což je sice možná příčina, ale bez dalších vyšetření není tento závěr zcela zodpovědný. U periferního vestibulárního syndromu způsobeného např. Meniérovou chorobou, je většinou závrat invalidizující, zvracení úporné a nystagmus vyjádřený. U centrálního vestibulárního syndromu, který je typický pro RS, nemusí být přítomen nystagmus, závrat nemá jednoznačný směr a vegetativní doprovod je chudší. Jedním z příznaků RS může být i neuralgie trigeminu. Na odstupu tohoto periferního nervu z kmene je několik milimetrů centrálního myelinu. Pokud se objeví neuralgie trigeminu u mladých lidí, je vždy třeba vyloučit jako příčinu i RS. Ke kmenovým poruchám se mohou přidružit (vzácně se objevit samostatně) mozečkové příznaky. Může jít o poruchy koordinace pohybu, neobratnost i při normální motorické funkci (často z ataxie, neschopnosti správně cílit pohyb) a mozečkový třes, který je především třesem intenzivním, není tedy přítomen v klidu, ale objevuje se v průběhu pohybu a sílí při snaze dosáhnout cíle. Mozečkové příznaky jsou opět nepříznivým prognostickým znamením pro průběh choroby, považujeme je proto za zvláště varovné.

Dalším nejčastějším příznakem jsou poruchy hybnosti. Slabost končetiny se může projevit až po určité zátěži (po několika stech metrech je tuhost v dolní končetině nebo zakopávání, pacient není sice omezen v dosahu chůze, ale není schopen popoběhnout, selhává ve sportech, které dosud bez problémů provozoval, těžší předměty mohou vypadnout z ruky, je obtížné psaní na klávesnici nebo se stane obtížným normální písmo apod.) U polysymptomatického začátku nemoci se hybné poruchy objevují

až v 50 %. Mají širokou diferenciální diagnostiku, ale vedou většinou k neurologickému vyšetření, posouzení, zda jde o centrální či periferní parézy, zhodnocení časového vývoje (u RS nebývá vývoj náhlý, ale během dnů), požadavku na zobrazovací či elektrofyziologické metody. Pokud se objevuje porucha chůze se ztuhlostí končetin a změnou chůzového vzorce až po určité vzdálenosti, je pacient někdy vyšetřován nejdříve ortopedem nebo revmatologem.

Asi v 5 % příznaků se mohou objevit sfinkterové obtíže jako první. Jde především o urgentní mikci bez adekvátní náplně močového měchýře, časté močení bez přítomnosti zánětu, retenci či pocit neúplného vymočení. Zřídka jde na počátku o samotnou inkontinenci. Vzhledem k tomu, že erektilní dysfunkce postihuje během vývoje RS přes 60 % mužů, mohou se vzácně objevit poruchy erekce i jako první příznak RS.

RS se bohužel může na začátku projevovat i velmi nespecifickými příznaky, jako je excesivní únava, celková nevykonnost, nesoustředěnost, poruchy paměti, deprese. Samozřejmě, že zde je diferenciální diagnostika velmi široká a i u již existující RS je v takovém případě nutno vyloučit chronickou infekci, anémii, poruchu funkce štítné žlázy (která je u pacientů s RS častá).

Je vždy menší chybou odeslat pacienta na neurologické vyšetření než bagatelizovat jeho příznaky, označit je za neurotické nebo psychogenní a diagnózu RS odsunout. Kromě toho, že pacient je frustrován nejistotou o svém zdravotním stavu, dochází k posunutí začátku terapie.

Navíc může jít o promeškání diagnózy podobného demyelinizačního onemocnění s horší prognózou a odlišnou léčbou, neuro-myelitis optica (NMO), Devicovy choroby. Ta byla donedávna považována za asijskou varian-

tu RS, ale po objevu protilátek proti aquaporinu 4, diagnostického testu pro toto onemocnění, se ukázalo, že existuje i v Evropě a tvoří asi 1,5 % všech demyelinizací. Klinicky se projevuje postižením očního nervu a míchy, tedy klinicky není odlišitelná od RS. MRI nález mozku je v době diagnózy normální nebo netypický pro RS, může být přítomna jen těžká (někdy oboustranná) porucha zraku, v případě paraparézy dolních končetin je přítomna na MRI míchy léze přesahující typicky alespoň 3 segmenty, která je zase netypická pro RS. V likvoru většinou nejsou přítomny oligoklonální pásy, mohou být přítomny polymorfonukleáry (které nejsou u RS). Akutní ataka této choroby se léčí stejně jako ataka RS vysokými dávkami kortikosteroidů a při nedostatečném efektu plazmaferezami. Další management je ovšem jiný, používají se azathioprin, cyklofosfamid, rituximab. Léky první volby (interferon beta, glatiramer acetát) ani druhé volby (natalizumab) nejsou u NMO úspěšné.

Pacient, u kterého byla potvrzena diagnóza roztroušené sklerózy nebo stanovena diagnóza CIS s vysokou pravděpodobností přechodu do jisté RS, by měl být odeslán co nejdříve do Centra pro demyelinizační onemocnění k zahájení léčby léky první volby (5). Centrum může také v nejasných případech dokončit diferenciální diagnostiku prvních příznaků (nebo provést všechna diagnostická vyšetření). Tím samozřejmě spolupráce s praktickým lékařem nekončí. Je partnerem v péči o pacienta s RS, ve sledování vedlejších účinků léčby, komorbidit, profylaxi a léčbě infekcí, které jsou vždy pro pacienta s autoimunitou ohrožující, zajišťuje sociální péči v pokročilých stádiích nemoci.

Literatura

1. 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.
2. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112(Pt 1): 133–146.
3. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkal KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677–686.
4. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Č a Slov Neurol N* 2008; 71/104(2): 121–132.
5. Havrdová E. Možnosti farmakologické léčby klinicky izolovaného syndromu. *Farmakoterapie* 2009; 5(6): 629–635.
6. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14(9): 1157–1174.

Vzniklo za pomoci programu
PRVOUK-P26/LF1/4.
MRI dokumentace zapůjčena laskavostí
prof. MUDr. Z. Seidla, CSc.,
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN.

Článek přijat redakcí: 14. 5. 2012
Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2012

prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
eva.havrdova@gmail.com

