

# Roztroušená skleróza/PGS (VPL)



## Tento článek je určen pro postgraduální studium Všeobecného praktického lékařství

Článek je součástí vypracovávaných atestačních otázek, jejichž seznam můžete najít na portálu Všeobecného praktického lékařství.

Podrobnější informace naleznete na stránce Roztroušená sklerosa/PGS.

## Diferenciální diagnostika roztroušené sklerozy (RS)

### Vyloučit příčiny, které lépe vysvětlují klinické/paraklinické nálezy

#### Klinické a paraklinické nálezy

- obsahují varovné příznaky (**red flags**) **svědčící pro jinou diagnózu** - vyloučíme příčiny symptomů lépe vysvětlující - RS je nepravděpodobná (je potřeba hledat jinou chorobu, zvl. léčitelnou)

nebo

- nasvědčují RS ale i **koincidenci** s další nemocí (provést testy a zobrazovací metody k potvrzení koexistence obou nemocí).

### Odlišení známek klinicky izolovaného syndromu a jiných afekcí

#### Oční příznaky

- **typické** - unilaterální retrobulbární neuritida, bolest při očních pohybech, částečná porucha vizu, centrální skotom, normální nález na papile;
- **méně časté** - bilaterální retrobulbární neuritida, bez bolesti, žádná percepce světla, střednětěžká prominence papily bez hemoragií, zadní uveitida;
- **atypické** - progresivní optická neuropatie, těžká trvalá orbitální bolest, trvalá úplná ztráta zraku, neuroretinitida, přední těžká uveitida.

#### Mozkový kmen a cerebellum

- **typický** - bilaterální internukleární oftalmoplegie, ataxie a nystagmus, paréze n. abducens (n. VI), obličejová hypestezie;
- **méně často** - unilaterální internukleární oftalmoplegie, hluchota, neuralgie trigeminu (n.V), paroxysmální tonické spasmy;
- **atypické** - kompletní zevní oftalmoplegie, cévní teritoriální syndrom, paréza n. oculomotorius (n.III), progresivní senzorická neuropatie n. trigeminus, fokální dystonie, tortikolis.

#### Mícha (spinální příznaky)

- **typický** - částečná myelopatie, Lhermittův příznak, deaferentace na horních končetinách, porucha taktilního cití (hmatu), urgentní inkontinence, erektilní dysfunkce, progresivní asymetrická spastická paraparéza;
- **méně často** - kompletní transversální myelitida, radikulopatie, areflexie, poruchy tepelného cití, Brown-Sequardův syndrom, inkontinence stolice, progresivní symetrická spastická paraplegie;
- **atypické** - teritoriální léze přední spinální arterie, syndrom kaudy, ostrá lokalizovaná segmentální bolest, akutní močová retence, progresivní senzorická ataxie.

#### Supratentoriální oblast

- **typický** - střední subkortikální kognitivní porucha, hemiparéza;
- **méně často** - epilepsie, hemianopsie;
- **atypické** - encefalopatie (halucinace, zmatenost, somnolence), korová slepota.

### Postup při diferenciální diagnostice

1. jsou symptomy **konzistentní se zánětlivým demyelinizačním onemocněním** (mono/multifokální)?
2. **vyloučení nedemyelinizačního syndromu** - demografické údaje, specifické příznaky, klinický průběh, radiologické a laboratorní testy;
  - a) klasifikace jako **idiopatické zánětlivé demyelinizační onemocnění** (podle specifických symptomů, klinického průběhu, radiologických a laboratorních testů);

- nejde o RS (neuromyelitis optica, akutní demyelinizační encefalomyelitida,... neklasifikováno);
  - konzistentní s RS (včetně CIS);
    - diseminace v čase a prostoru podle McDonaldových kritérií;
- b) určení diagnózy nezánettivého demyelinizačního onemocnění (poznáme-li red flags zvažujeme alternativní diagnózu).

## Nejčastější RED FLAGS - varovné nálezy, kdy pátráme po jiné diagnóze

- klinické nálezy:
  - **perzistující monofokální symptomy** - uvažovat strukturální lézi (Chiariho malformace,...), nádor mozku;
  - **periferní neuropatie** - zvážit deficit vitamínu B12, adrenoleukodystrofii, metachromatickou leukodystrofii, Lymeskou boreliózu;
  - **fulminantní průběh** - uvažovat akutní demyelinizační encefalomyelitidu, lymfom, trombocytopenickou purpuru;
  - **psychické změny u nemocných léčených natalizumabem** - zvážit progresivní multifokální leukoencefalopatii;
  - **poškození ledvin** - zvážit vaskulitidu, SLE, Fabryho nemoc;
  - **kardiální onemocnění, arteriální hypertenze** - vyloučit cerebrální infarkty (mnohočetné), mozkové abscesy (s endokarditidou), pravolevý srdeční zkrat;
  - **plicní poškození** - zvážit sarkoidózu, lymfomatoidní granulomatózu;
  - **progresivní ataxie** (bez jiných symptomů) - uvažovat multisystémovou atrofii, hereditární spinocerebelární ataxii, paraneoplastický cerebelární syndrom,
- zobrazovací metody:
  - **simultánní enhancement všech lézí na MRI** - uvažovat vaskulitidu, lymfom, sarkoidózu;
  - **perzistující enhancement gadolinia + zvolna se zvětšující léze na MRI** - možné jsou též lymfom, gliom, vaskulitida, sarkoidóza;
  - **lakunární infarkty** - uvažovat hypertenzi, cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie (CADASIL), Susacův syndrom,
- nálezy laboratorních odchylek:
  - **neuromyelitis optica / anti-akvaporin 4 v séru** - uvažovat neuromyelitis optica;
  - **specifické IgM v likvoru/PCR** - zvážit neuroboreliózu;
  - **antineuronální protilátky v séru** - uvažovat paraneoplastické syndromy či autoimunitní encefalitidy.

## McDonaldova diagnostická kritéria RS (podle revize z r. 2010)

Klinická manifestace	Diagnostická kritéria
>= 2 relapsy, objektivní klinický důkaz >= 2 lézí nebo 1 léze a anamnestický průkaz předcházející ataky	žádná
<= 2 relapsy, objektivní klinický důkaz 1 léze	MRI diseminace v prostoru, nebo další klinická ataka následkem léze v jiné lokalizaci v CNS
1 relaps, objektivní klinický důkaz >= 2 lézí	MRI diseminace v čase, nebo další klinický relaps
1 relaps, objektivní klinický důkaz 1 léze (klinicky izolovaný syndrom)	MRI diseminace v prostoru a čase, nebo další klinický relaps
závažná neurologická progresse nasvědčující RS (primárně progresivní RS)	1 rok progresse (retro/prospektivně určené) + 2 ze 3 násled. kritérií (důkaz MRI diseminace v prostoru v mozku nebo míše, nebo pozitivní nález v likvoru)

Požadavky na pomocná vyšetření při McDonaldových kritériích:

- **DIS** (diseminace v prostoru):
  - na MRI >= jedna T2W vážená léze ve 2 ze 4 oblastí CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální, míšní)
  - není nutné, aby léze vychytávala gadolinium, pokud má pacient klinicky míšní / kmenový syndrom, symptomatická léze se nezapočítává do počtu lézí.
- **DIT** (diseminace v čase):
  - na MRI nová T2W a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MRI proti předcházející, bez ohledu na načasování prvního skenu, nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících v jakoukoli dobu.
- **nález v likvoru:**
  - pozitivita při 2 a více oligoklonálních pásech v likvoru v alkalické oblasti, které chybí v séru, nebo zvýšený IgG index.

## Diagnostický algoritmus roztroušené sklerózy

1. klinicky definitivní **relaps-remitující roztroušená skleróza**
  - **2/více relapsů** (objektivní průkaz >=2 lézí, nebo objektivně 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky)
    - NE => přehodnotit diagnózu!
    - ANO => **diseminace v prostoru** (=DIS) ev. **diseminace v čase** (=DIT), **pozitivní nález v likvoru** (není nutné) = klinicky definitivní RS
  - **2/více relapsů, objektivní průkaz alespoň 1 léze**
    - NE => přehodnotit diagnózu!
    - ANO => **diseminace v prostoru**, nebo **další klinická ataka v jiné lokalizaci CNS** = klinicky

definitivní RS

2. jediná klinická epizoda:

- **jeden relaps s objektivním průkazem  $\geq 2$  lézí  $\Rightarrow$  diseminace v čase** (klinicky izolovaný syndrom s vysokou pravděpodobností konverze do klinicky definitivní RS), či **druhý relaps**
  - NE  $\Rightarrow$  přehodnotit diagnózu (vyšetřit likvor a dif.dg. testy...)
  - ANO  $\Rightarrow$  **konverze** z klinicky izolovaného syndromu **do klinicky definitivní RS**
- **jeden relaps s objektivním průkazem jedné léze  $\Rightarrow$  diseminace v prostoru** (klinicky izolovaný syndrom s vysokou pravděpodobností verze do klinicky definitivní RS) nebo **další klinický relaps jiné lokalizace a současně diseminace v čase**, nebo **druhý relaps**;
  - NE  $\Rightarrow$  přehodnotit diagnózu (vyšetřit likvor a dif.dg. testy...),
  - ANO  $\Rightarrow$  **konverze** z klinicky izolovaného syndromu **do klinicky definitivní RS**.

## Léčba roztroušené sklerózy - management léčby RS

### Terapeutický algoritmus RS

#### Klinicky izolovaný syndrom s pravděpodobným rozvojem RS / klinicky definitivní relaps relabující RS

- léky první volby:
  - glatimer acetát
  - IFN-beta
  - **při nedokonalé odpovědi / intoleranci, agresivní RS:**
    - léky druhé volby:
      - natalizumab
      - fingolimod
    - **nedokonalá odpověď / intolerance:**
      - další léčebné možnosti: IVIG (off label), mitoxantron, jiné alternativní možnosti
      - nové léky - dimethyl fumarát, teriflunomid, alemtuzumab (od r. 2014?)

#### Při přetrvávání relapsů a MRI aktivita nebo intolerance

- **switch** - změna z léků první volby:
  - IFN-beta  $\Rightarrow$  zvýšení frekvence / dávky
  - IFN-beta  $\Rightarrow$  glatimer acetát
  - glatimer acetát  $\Rightarrow$  IFN-beta
  - fingolimod  $\Rightarrow$  glatimer acetát / IFN-beta
  - natalizumab  $\Rightarrow$  glatimer acetát / IFN-beta
- **switch** - změna při léčbě druhé volby:
  - natalizumab  $\Rightarrow$  fingolimod
  - fingolimod  $\Rightarrow$  natalizumab

Intolerance léků první volby

- IVIG v off label použití.

Intolerance natalizumabu / fingolimodu nebo nedostatečná terapeutická odpověď

- mitoxantron.

Výrazná aktivita RS bez ovlivnění registrovanými léky

- rituximab, daclizumab (zatím off label), cyklofosfamid, autologní vysokodávková imunoablace s podporou kmenových buněk.

### Algoritmus managementu pacientů na terapii léky ovlivňujícími průběh nemoci

Léčený pacient (vyhodnocení během 6-12 měsíců):

- **negativní MRI**  $\Rightarrow$  snížení frekvence monitorace
- **aktivní MRI, pozitivní NABs při léčbě IFN-beta;**
  - **relapsy a/nebo progrese** (aktivní MRI)  $\Rightarrow$  změnit terapii;
  - **bez relapsů / bez progrese**  $\Rightarrow$  zvážení změny léčby.

Současná léčba RS **snižuje frekvenci** relapsů, disabilitu i aktivitu a atrofii na MRI. **Brzké zahájení terapie** u klinicky izolovaného syndromu **zpomaluje riziko rozvoje** klinicky aktivní roztroušené sklerózy. Kombinace **monitorace klinické a MRI sledování** lépe odráží efekt léčby. Při snížené efektivitě léků první volby nutno **změnit strategii v rámci léků první volby**, nebo při agresivnějším průběhu nutno nasadit **léky druhé volby**.

## Odkazy

### Související články

- Roztroušená sklerosa - článek pregraduální studium

- Roztroušená sklerosa/PGS - postgraduální studium neurologie (NeuroWiki)

## **Použitá literatura**

- PIŤHA, J, et al. Algoritmy diagnostiky a léčby roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2014, roč. 2014, vol. Suppl. C, s. Suppl.C, ISSN 1213-1814.