

Časné příznaky a diagnostika roztroušené sklerózy v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Radek Ampapa

Centrum demyelinizačních onemocnění při neurologickém oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Roztroušená skleróza je chronické onemocnění centrálního nervového systému. Patofyziologickým podkladem choroby je autoimunitní zánět se současně probíhající neurodegenerací. Klinickým projevem poškození nervové tkáně jsou pestré neurologické symptomy, které mohou v časně fázi onemocnění spontánně regredovat a které lze zaměnit za jiné onemocnění. Nejčastěji se jedná o zánět zrakového nervu, poruchy citlivosti, závratě, poruchy hybnosti, diplopii nebo sfinkterovou dysfunkci. Pacient s prvním příznakem roztroušené sklerózy často vyhledá svého praktického lékaře. Vzhledem k charakteru onemocnění, které může vést k trvalému neurologickému deficitu, a současným léčebným možnostem je role praktického lékaře v diagnostickém algoritmu roztroušené sklerózy nezastupitelná. Rychle postavená správná diagnóza je klíčová pro časně zahájení léčby a významně zlepšuje prognózu onemocnění.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, časně příznaky, diagnostická kritéria.

Early symptoms and diagnosis of multiple sclerosis by the general practitioner

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system. The underlying pathophysiology of the disease is an autoimmune inflammation with concomitant neurodegeneration. The clinical manifestations of nervous tissue injury are a variety of neurological symptoms that can regress spontaneously in the early stage of the disease and can be mistaken for another disease. Most frequently, they include optic nerve inflammation, impaired sensitivity, vertigo, movement disorders, diplopia, or sphincter dysfunction. An initial symptom of multiple sclerosis often prompts the patient to visit the general practitioner. Given the nature of the disease that can result in a permanent neurological deficit and the current treatment options, the role of the general practitioner in the diagnostic algorithm for multiple sclerosis is irreplaceable. Reaching the correct diagnosis promptly is essential for early initiation of treatment, significantly improving the prognosis of the disease.

Key words: multiple sclerosis, early symptoms, diagnostic criteria.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které způsobuje demyelinizační poškození mozku a míchy. Jedná se o komplexní onemocnění centrálního nervového systému, u kterého panuje mnoho nejasností ohledně příčin i průběhu choroby. Přestože příčina RS není jasná, jsou známy rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost tohoto závažného onemocnění. Patří mezi ně např. kouření, nedostatek vitamínu D nebo chronický stres (1). Významnou roli pak pravděpodobně hra-

je infekce virem Epstein-Barrové (2). RS se podobně jako jiná autoimunitní onemocnění s přibližně dvoutřetinovou převahou projevuje u žen. První příznak RS nejčastěji pozorujeme ve věku mezi 20 až 40 lety. RS je nejčastější příčinou neúrazové invalidity u mladé dospělé populace (3). Odhad počtu pacientů s RS v Evropě je více jak 700 tisíc, celosvětově pak přes 2,5 milionu (4).

Diagnostická kritéria

Diagnóza RS se stanovuje na základě mezinárodních diagnostických kritérií, která

byla opakovaně aktualizována. Současně platná revize je z roku 2017. Umožňuje časně stanovení definitivní diagnózy RS při současném zachování vysokého stupně specifity (5). Stanovení diagnózy RS probíhá především na podkladě typického klinického průběhu a nálezu na magnetické rezonanci (MR). Významnou roli především v potvrzení diagnózy má pak vyšetření mozkomíšního moku (tab. 1). Na MR mozku se u pacientů s RS nachází hyperintenzní léze periventrikulárně, infratentoriálně, subkortikálně, ale i kortikálně, ložiska



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radek Ampapa, ampapar@nemji.cz
Centrum demyelinizačních onemocnění při neurologickém oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

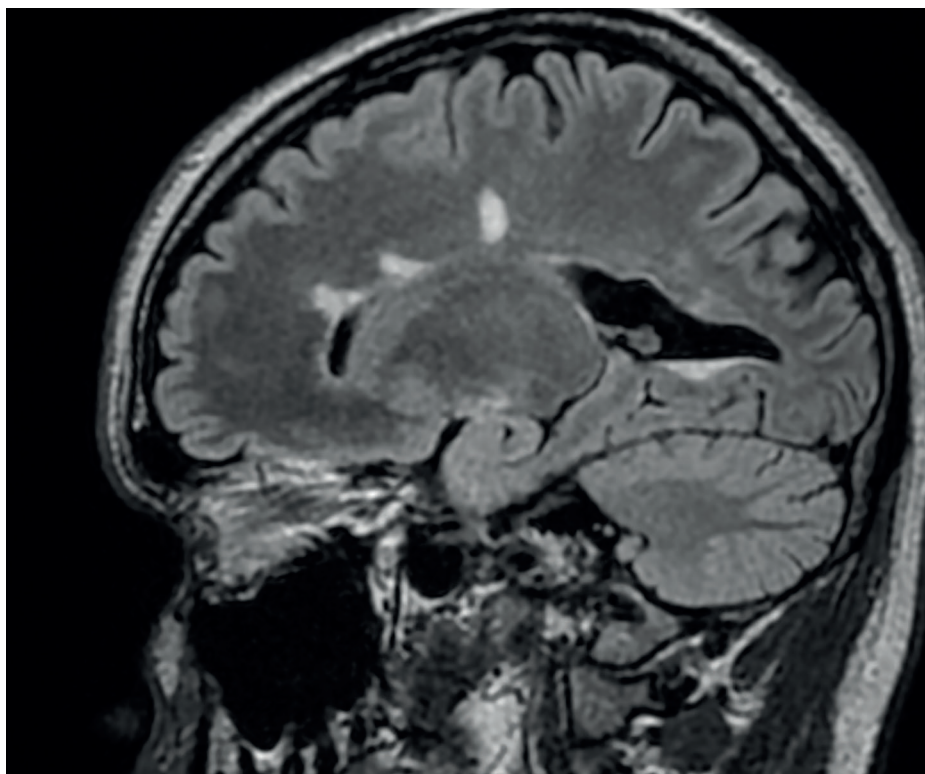
Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(3):169-172
Článek přijat redakcí: 27. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2022

Tab. 1. Diagnostická kritéria RS – revize z roku 2017 dle McDonalda. Jsou zohledněna klinická kritéria, nález na MR a v mozkomíšním moku. V současné době je většina pacientů s relaps-remitentní RS časně diagnostikována již po první atace, pokud je korelující nález na na MR a v mozkomíšním moku – zvýrazněno tučně. Poslední řádek tabulky popisuje diagnostická kritéria pro primárně progresivní RS

Klinická kritéria – relapsy:	Objektivní léze:	Doplňkové údaje:
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky z jiné anatomické lokalizace	Žádné
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	Diseminace v prostoru způsobená další klinickou atakou NEBO pomocí MR
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	Diseminace v čase způsobená druhou klinickou atakou NEBO pomocí MR NEBO průkazem specifické oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku
1 (CIS)	Objektivní klinický průkaz 1 léze	Diseminace v prostoru způsobená další klinickou atakou z jiné lokalizace CNS NEBO pomocí MR A zároveň Diseminace v čase způsobená další klinickou atakou NEBO pomocí MR NEBO průkazem specifické oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku.
0 (progrese choroby od počátku, primárně progresivní RS)		Rok progrese choroby (retrospektivně nebo prospektivně nezávisle na klinických relapsech) A nejméně 2 další kritéria: ≥ 1 hyperintenzní léze v jedné a/nebo více charakteristických lokalitách pro RS: periventrikulárně, kortikálně nebo juxtakortikálně, nebo infratentoriálně ≥ 2 hyperintenzní léze v míše přítomnost oligoklonálních pruhů v likvoru

MR kritéria pro diseminaci v prostoru zohledňují typické uložení demyelinizačních lézí v různých částech centrálního nervového systému. MR kritéria pro diseminaci v čase pak zohledňují současnou přítomnost aktivních a neaktivních lézí, případně pak vývoj lézí na MR provedených v časové souslednosti (4).

Obr. 1. Nález na magnetické rezonanci u pacienta s RS – typické hyperintenzní léze lokalizované periventrikulárně (tzv. Dawsonovy prsty)



jsou MR korelátem k demyelinizaci postižené nervové tkáni (obr. 1). Důležité je i MR vyšetření míchy, protože postižení míšních struktur je u RS poměrně časté. Potvrzení diagnózy a vyloučení jiných možných příčin klinických obtíží umožňuje imunologická analýza mozkomíšního moku, jejíž součástí je vyšetření specifických oligoklonálních pásů imunoglobulinů. Pro RS je typický tzv. vzorec II, u kterého nacházíme nález specifických oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku bez korelace v séru. Tento imunologický nález je důsledkem izolované autoimunitní aktivity v centrálním nervovém systému.

Klinický obraz RS u relaps-remitentního průběhu

U většiny pacientů dochází v průběhu choroby ke střídání období remise a relapsu. Mluvíme o **relaps-remitentním průběhu**. V období remise onemocnění může být pacient bez jakýchkoliv neurologických příznaků. Relaps roztroušené sklerózy má svoje specifické vlastnosti. Jedná se o neurologický příznak, který trvá alespoň 24 hodin, je typický pro RS, zároveň pacient nemá zvýšenou teplotu ani nejeví jiné známky infekce a současně není pod vlivem žádné významné stresové situace. Může se jednat o příznak, který se u pacienta nikdy neobjevil, zároveň se ale může jednat o symptom, kterým se v minulosti choroba projevila a který se nyní zhoršil. Příznak může mít kontinuální nebo paroxysmální charakter. Po relapsu následuje období údravy, která může být úplná nebo neúplná. V období mezi relapsy neurologický deficit nenarůstá. První klinický příznak typický pro RS nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS). Může se jednat o jednostrannou optickou neuritidu, poruchy hybnosti nebo citlivosti končetin, mozečkový či kmenový syndrom. Méně často pozorujeme sfinkterovou dysfunkci nebo bolesti trojklanného nervu. První příznak RS se často může manifestovat po prodělané infekci, větší stresové zátěži nebo např. v poporodním období. U části pacientů s relaps-remitentní RS může dojít postupem času ke změně klinického průběhu, kdy již frekvence atak klesá a dominuje pozvolné horšení neurologického deficitu, jedná se o **sekundárně progresivní RS**. Jedním ze základních cílů léčby RS je oddálení nebo zabránění přechodu RS do sekundárně progresivní fáze.

Tab. 2. Rozdělení současně užívaných léků určených pro relaps remitentní RS do dvou linií. V současnosti je stále častěji u pacientů s prognosticky negativními známkami onemocnění zahajována léčba ihned léky z druhé linie, případně u pacientů s aktivitou onemocnění navzdory léčbě lékem z první linie je léčba časné eskalována. Nově lze již i po prvním relapsu RS při přítomnosti negativních prognostických MR ukazatelů zahájit léčbu ofatumumabem a ocrelizumabem. Pozn. Ocrelizumab je vyjma relaps-remitentní RS indikován i k léčbě primárně progresivní RS. Prvním lékem určeným pro sekundárně progresivní RS je siponimod (Mayzent®), užívá se ve formě tablety 1x denně

První (základní) linie léčby		Druhá (eskalační) linie léčby	
<ul style="list-style-type: none"> ■ nižší účinnost ■ vyšší bezpečnost ■ jednodušší sledování možných nežádoucích účinků ■ většina léků ve formě injekcí, specifické vedlejší účinky plynoucí z injekční aplikace 		<ul style="list-style-type: none"> ■ vyšší účinnost ■ vyšší riziko závažných nežádoucích účinků ■ náročnější monitorace možných nežádoucích účinků ■ alternativa léků s dlouhodobým mechanismem účinku 	
Účinná látka (komerční název)	Dávkování	Účinná látka (komerční název)	Dávkování
Interferon beta-1a (Rebif 22®, Rebif 44®, Avonex®, Plegridy®)	Injekce 3x týdně s. c., 1x týdně im., 1x za 14 dní s. c.	Natalizumab (Tysabri®)	Infuze 1x měsíčně
Interferon beta-1b (Betaferon®)	Injekce obden sc.	Fingolimod (Gilenya®)	Tableta 1x denně
Glatiramer acetát (Copaxone 20®, Copaxone 40®)	Injekce 1x denně nebo 3x týdně s. c.	Alemtuzumab (Lemtrada®)	2 série infuzí / 2 let (1. rok 5 dní léčby, 2. rok 3 dny léčby), dále dle aktivity onemocnění
Teriflunomid (Aubagio®)	Tableta 1x denně	Ocrelizumab (Ocrevus®)	Infuze 1x za 6 měsíců (1. infuze rozdělena do 2 infuzí oddělených 14 dny)
Dimethyl Fumarát (Tecfidera®)	Tableta 2x denně	Kladribin (Mavenclad®)	2 pulsy ve formě tablet / 4 roky (1. a 2. rok léčby, každý rok rozdělen do dvou týdenních cyklů)
		Ofatumumab (Kesimpta®)	Injekce sc. 1x měsíčně (první měsíc navíc aplikace v 1. a 2. týdnu)

Optická neuritida

Optická neuritida (ON) je nejčastějším prvním příznakem RS. S poruchou zraku obvykle přichází mladá žena, která referuje pokles zrakové ostrosti na jednom oku. Častý je pocit mlhavého vidění, ale může být i těžká porucha vizu pouze se zachovaným světlocitem. Typická je periokulární bolest, která se zhoršuje při pohybu okem do stran. Časté jsou poruchy barvocitu a kontrastní citlivosti, bývají poruchy zorného pole. K rozvoji ON dochází během několika hodin až dnů, tedy ne okamžitě. V diagnostickém algoritmu je u pacienta se známkami ON důležité oftalmologické vyšetření. Příčiny ON mohou být různé a je nutné je vyloučit. Teprve negativní oční vyšetření (parafráze – lékař ani pacient nevidí nic) směřuje pacienta k neurologovi. Jiná situace je u pacienta s již diagnostikovanou roztroušenou sklerózou, zde lze předpokládat, že za poruchu vizu (v případě typického klinického průběhu) je zodpovědná demyelinizace zrakového nervu způsobená RS a pacienta lze odeslat přímo k neurologovi, který rozhodne o dalším postupu. V každém případě je ON akutní stav,

který vyžaduje pozornost a pečlivé došetření. Je z části pozitivní vlastností ON, že často s odstupem několika týdnů regreduje i bez specifické léčby a nemusí zanechat ani žádné reziduální postižení. Právě tato vlastnost ON ale může vést k tomu, že pacient lékaře nenavštíví, případně neabsolvuje všechna doporučená došetření, což může ve výsledku zpozdit stanovení diagnózy i o několik let.

Senzitivní příznaky

Mezi časté první příznaky RS patří i různorodé poruchy citlivosti. Může se jednat o bolestivé dysestezie, nepříjemné parestezie charakteru pálení či brnění nebo výpadky citlivosti (hypestezie, anestezie). Rozvoj je podobný jako u ON v průběhu hodin až dnů. Distribuce poruch citlivosti odpovídá centrálnímu postižení, jedná se tedy často o hemiparestezie, v případě míšního postižení pak bývá porucha citlivosti na trupu a obou dolních končetinách. Senzitivní příznaky jsou často pacienti i lékaři podceňovány. Jako příčina bývají často uvažovány vertebrogenní obtíže, a především u pa-

cientů s neurotickými rysy nevedou popsané změny citlivosti na končetinách k žádoucímu došetření.

Motorické a další symptomy

Pokud se jedná o poruchu hybnosti, ať už charakteru hemiparézy, paraparézy či izolované parézy jedné končetiny, obvykle je pacient došetřen rychle. Příčinou je jasný nepřehlédnutelný deficit, diagnosticky obtížnější je ovšem např. pouze diskretní oslabení svalové síly, které není objektivně patrné. Pacient někdy popisuje pouze zhoršení kondice, neschopnost běhu nebo rychlé chůze do schodů. Není výjimkou abnormální únava, kterou pacient nikdy v předchorobí neměl.

Poruchy okohybné inervace jsou obvykle spojené s diplopií a patří mezi poruchy funkce mozkového kmene. Bývají pro pacienty velmi nepříjemné, často jsou spojené s vertigem, nechutenstvím a nuceným držením hlavy. Neuralgie trigeminu se od ostatních příznaků liší paroxysmálním charakterem. Je popisována intenzivní šlehavá bolest v některé z inervovaných oblastí jednotlivých větví trojklanného nervu, nejčastěji je postižena 2. a 3. větev. Bolest může vyprovokovat jen malý dotyk, kousnutí do jídla, pití apod. Trvá vteřiny až minuty a je doprovázena vegetativním doprovodem.

Příznaky postižení mozečkových funkcí jsou u pacientů s RS také časté. Vyjma vertiga a nestability při chůzi můžeme u pacientů pozorovat i třes, který má obvykle intenzivní charakter, případně nepravidelný nystagmus. Velmi obtěžující pro pacienty bývají poruchy sfinkterových a sexuálních funkcí. Nejčastější je postižení funkce močového měchýře charakteru urgencí, dysurií, retence nebo inkontinence. I tyto méně časté příznaky mohou být prvním symptomem, který pacienta s RS postihne. Především u mladých pacientů, kde jsou jiné příčiny sfinkterové či sexuální dysfunkce méně pravděpodobné, je vhodné pomyslet i na možnost RS.

Klinický obraz u primárně progresivního průběhu

U menší části pacientů není průběh onemocnění charakterizován náhlými změnami stavu (relaps, ataka) a mezidobím, kdy nedochází ke změnám v neurologickém nále-

Obr. 2. Mapa Center pro léčbu roztroušené sklerózy v ČR: Brno (Fakultní nemocnice Brno, Fakultní nemocnice u sv. Anny), České Budějovice, Hradec Králové, Jihlava, Olomouc, Ostrava, Pardubice, Plzeň, Praha (Fakultní nemocnice Motol, Všeobecná fakultní nemocnice, Thomayerova nemocnice, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady), Teplice, Zlín (6)



zu. Naopak lze sledovat postupné narůstání neurologického deficitu již od počátku onemocnění. Mohou se objevit spíše krátká období stabilizace nebo nevýrazné zakolísání klinického stavu. Pacienti s **primárně progresivní RS** jsou v porovnání s relaps remitentním průběhem častěji muži a v době prvního příznaku mají vyšší věk. Obvyklou klinickou manifestací je porucha chůze způsobená paraparézou dolních končetin. Typickým pacientem s primárně progresivní RS je muž ve věku kolem 40–50 let, který si stěžuje na postupně se zhoršující chůzi již několik let.

Systém péče o pacienty s RS v České republice

Pokud první příznaky pacienta nejsou jednoznačné a pacient není vyšetřen přímo

neurologem např. v rámci urgentního příjmu, je obvykle prvním kontaktem s pacientem s podezřením na RS praktický lékař nebo v případně očních příznaků oftalmolog. Ostatní odbornosti jsou méně časté, ale např. při sfinkterové dysfunkci se může jednat o urologa.

Poté jsou pacienti odesláni do všeobecné neurologické ambulance, kde probíhá vlastní diagnostika onemocnění. Vyjma komplexního neurologického vyšetření a anamnézy je doplněna magnetická rezonance a obvykle v rámci spádového neurologického oddělení je provedeno vyšetření mozkomíšního moku. Odběr mozkomíšního moku může probíhat jako ambulantní zákrok nebo v rámci krátké hospitalizace, jejíž součástí může být v případě trvajících

neurologické symptomatologie podání nítrožilních kortikoidů. Léčba intravenózně podaným methylnprednisolonem v dávce 3–5 g je standardní léčbou relapsu RS.

V případech potvrzení RS nebo nejasnostech v provedených vyšetřeních a trvajícím podezření na RS je pacient odeslán do některého z RS center. V České republice je k dispozici síť 15 center (obr. 2), všechna mají statut centra vysoce specializované péče a poskytují komplexní péči o pacienty s RS. V RS centru je diagnóza definitivně potvrzena a zahájena adekvátní léčba v kontextu typu a aktivity vlastního onemocnění. K dispozici je stále se rozšiřující baterie léčiv, které umožňují snahu o personalizaci léčebné strategie (tab. 2). Součástí komplexní péče je monitorace aktivity onemocnění, sledování možných nežádoucích účinků léčby, rehabilitační i psychoterapeutické sledování.

Závěr

Současné léčebné možnosti RS jsou široké. Především u relaps remitentní formy došlo v posledních dvou dekadách k zásadnímu rozšíření možností léčby, které změnilo statut roztroušené sklerózy ze „sdělení osudu“ na léčitelné onemocnění. Jednotlivé léky se liší účinností, bezpečnostním profilem, formou podání a možnými vedlejšími účinky. Volba léčby závisí na aktivitě a typu onemocnění, komorbiditách, preferencích pacienta nebo např. plánování těhotenství. Klíčem k úspěšné léčbě RS ale zůstává včasná a správná diagnóza, a tedy i spolupráce všech zúčastněných lékařů.

LITERATURA

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018 Apr 21;391(10130):1622–1636.
2. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022 Jan 21;375(6578):296–301. doi: 10.1126/science.abj8222. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35025605.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Sep 28;343(13):938–52.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014 Sep 9;83(11):1022–4.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of

multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162–173.

6. NF Impuls: MS centra, centra pro léčbu a diagnostiku roztroušené sklerózy. Available from: <http://www.nfimpuls.cz/index.php/roztrousena-skleroza/ms-centra-pro-lecibu-roztrousene-sklerozy>.