

Základní algoritmus vyšetření etiologie ischemické cévní mozkové příhody

MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Předkládaný článek shrnuje základní algoritmus vyšetření etiologie ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Rozebírá obecné principy etiologické klasifikace, příčinný a fenotypický. Detailně je rozebrána aktuálně pro denní klinickou nejvhodnější mezinárodně používaná příčinná klasifikace SSS-TOAST, která je upřesněním a vylepšením stále nejvíce používané klasifikace TOAST. SSS-TOAST rozděluje ischemické ikty stále na pět základních typů – kardioembolizační, ateroskleróza velkých tepen, onemocnění malých tepen, jiná určená a neurčená. Podle úrovně důkazu pak vymezuje tři síly etiologické klasifikace – jasná, pravděpodobná a možná. V článku jsou rozebrány vyšetřovací metodiky, které originální publikace klasifikačního systému vyžaduje. Součástí článku je schematické rozdělení vyšetřovacích taktik do tří panelů – základního (pro všechny pacienty s iCMP), pokročilého (pokud je negativní základní panel a u cévně mladších pacientů) a detailního (vysoce výběrového při významném klinickém podezření na vzácnou etiologii iCMP).

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, etiologická klasifikace, diagnostický algoritmus, SSS-TOAST.

Basic algorithm for the diagnostic evaluation of ischemic stroke

The presented article summarizes the algorithm for the diagnostic evaluation of patients with ischemic stroke. The general principles of stroke etiology classification, i.e. causative and phenotypic, are discussed. The classification system deemed the most practical for daily clinical practice SSS-TOAST is described in detail. SSS-TOAST is an upgrade of the most widely used classification system TOAST. It divides the ischemic strokes into five etiology subgroups (cardioembolic, large artery atherosclerosis, small artery occlusion, other etiology and undetermined). Based on the weight of evidence, each subtype is subdivided into three subcategories as evident, probable, or possible. The algorithm defines three diagnostic panels – basic (for ischemic stroke patients), advanced (if the basic panel examinations are negative or in all young stroke patients), and detailed (highly selective examinations for the rare causes of ischemic stroke).

Key words: ischemic stroke, classification, diagnostic algorithm, SSS-TOAST.

Úvod

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je výslednou katastrofou, ke které vede řada patologických stavů a onemocnění. V literatuře můžeme najít více než 150 nemocí, které vedou k uzavření mozkové cévy a ischemické nekróze mozkové tkáně. Navíc u takřka každého pacienta jde o souhrn více faktorů, rizik a onemocnění. Určit tak, který z nich byl tou pravou a hlavní příčinou, je tak dost často složité až nemožné. Proto si v klinické praxi pomáháme zařazením pacienta do etiologické

klasifikace. Smyslem klasifikace je určit na základě provedených vyšetření individuální stupeň rizika a prognózy daného pacienta a zahájit adekvátní sekundární prevenci. Předpokladem je pak pro danou klasifikaci mít doporučený minimální diagnostický panel s jasnými definicemi etiologických kategorií. Navíc je potřeba, aby stejná klasifikace byla používána, pokud možno ve všech klinických studiích, abychom věděli, kdy danou léčbu v sekundární prevenci můžeme použít podle zásad medicíny založené na důkazech.

Klasifikační systémy iCMP používají v zásadě dva přístupy – fenotypický nebo kauzativní (příčinný). Fenotypické klasifikace zahrnou všechny zjištěné výsledky vyšetření, aniž by určovaly jedinou nejpravděpodobnější příčinu. Pacient tak může být např. současně zařazen s fibrilací síní, významnou stenózou karotidy i rozsáhlou leukoaraiózou.

Nejvíce používanou fenotypickou klasifikací je ASCOD (Amarengo et al., 2013). Příčinná (kauzativní) klasifikace přiřadí pacienta do jediné

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, ales.tomek@gmail.com

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 12–16

Článek přijat redakci: 16. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2019

Tab. 1. SSS-TOAST klasifikace podle Ay et al. 2005

Etiologická kategorie SSS-TOAST	Úroveň důkazu – jasná (evident)	Úroveň důkazu – pravděpodobná (probable)	Úroveň důkazu – možná (possible)
Ateroskleróza velkých tepen	<ul style="list-style-type: none"> Okluze nebo stenóza ($\geq 50\%$ nebo $< 50\%$ s ulcerovaným plakem nebo trombózou) způsobená aterosklerózou v relevantních intrakraniálních nebo extrakraniálních tepnách Současné nepřítomnost akutních infarktů v jiném než stenotickém/okludovaném povodí 	<ul style="list-style-type: none"> Anamnéza ≥ 1 TIA, tranzientní poruchy zraku nebo iCMP ze stejného stenotického povodí v posledním měsíci Průkaz preokluze nebo akutní kompletní okluze suspektné aterosklerotické etiologie v klinicky relevantní tepně (neplatí pro a. vertebralis) Přítomnost ipsilaterální, unilaterální interteritoriální ischemie (watershed) nebo vícečetné ischemie různého stáří pouze v postiženém povodí 	<ul style="list-style-type: none"> Přítomnost aterosklerotického plátu promínujícího do lumen působícího mírnou ($< 50\%$) stenózou při absenci ulcerace nebo trombózy na plátu a současně anamnéza ≥ 2 TIA, tranzientní poruchy zraku nebo iCMP ze stejného stenotického povodí, z toho nejméně jedna příhoda v posledním měsíci Průkaz jasné aterosklerózy velkých tepen při chybné úplné dovyšetření pro jiné etiologické mechanismy
Kardioembolická (kardio-aortální embolizmus)	Přítomnost vysoce rizikového zdroje embolizace: <ul style="list-style-type: none"> trombus v levé síni/komoře fibrilace síní flutter síní recentní infarkt myokardu chlopnenní náhrada (bioprotéza, mechanická) chronický IM s EF LK $< 28\%$ symptomatické srdeční selhání s EF LK $< 30\%$ neischemická dilatovaná kardiomyopatie infekční endokarditida papilární fibroelastom myxom levé síně 	<ul style="list-style-type: none"> Přítomnost systémové embolizace Přítomnost vícečetných akutních infarktů podobného stáří, které jsou současně oboustranné/v zadním i předním povodí při nepřítomnosti preokluze/okluze relevantních tepen a jiných stavů vysvětlujících víceložiskové postižení (vaskulitida, vaskulopatie, hemostatické a hemodynamické poruchy) 	<ul style="list-style-type: none"> Přítomnost zdroje embolizace nízkého nebo nejistého významu: <ul style="list-style-type: none"> mitrální anulární kalcifikace foramen ovale patens (PFO) atriální septální aneuryzma (ASA) PFO + ASA aneuryzma síně levé komory bez trombu izolovaný echokонтast v levé síni komplexní plát v ascendentní aortě nebo oblouku aorty proximálně jiný (AV blok III. stupně, pre-excitační sy. A_j) Přítomnost vysoce rizikového zdroje embolizace bez dokončení všech vyšetření
Onemocnění malých tepen	Zobrazení jediné a klinicky odpovídající akutní ischemie < 20 mm v největším rozměru v teritoriu perforátoru a zároveň chybění jiné vysvětlující patologie velké tepny, z které daný perforátor odstupuje (fokální plát, disekce, vaskulitida, vazospasmus aj.)	<ul style="list-style-type: none"> Anamnéza TIA s typicky lakunárním syndromem v minulém týdnu Daná CMP splňuje klinicky jeden z pěti klasických lakunárních syndromů (čistě motorický, ataktická hemiparéza, čistě senzorický, senzo-motorický, dysarthria-clumsy hand) 	<ul style="list-style-type: none"> Klinicky klasický lakunární syndrom, ale není zobrazení, které by bylo dostatečně citlivé na zobrazení infarktu (MR) Průkaz jasné okluze perforující malé tepny, ale není kompletní dovyšetření etiologie
Jiná příčina (seznam jednotlivých onemocnění viz tabulka 2)	Přítomnost specifického onemocnění, které postihuje symptomatické mozkové cévy	Specifické onemocnění, které se projevilo v úzké časové návaznosti k vyšetřované CMP (disekce, kardiokirurgická nebo cévní operace/intervence)	Průkaz jasné příčiny CMP bez dokončení vyšetřovacího procesu
Neurčená příčina (nepoužívá se síla důkazu jako ve výše uvedených skupinách)	<ul style="list-style-type: none"> Kryptogenní embolická <ul style="list-style-type: none"> angiografický průkaz embolického uzávěru jinak zdravé mozkové tepny zobrazovací průkaz kompletní rekanalizace dříve uzavřené tepny přítomnost vícečetných akutních infarktů obdobného stáří bez detekovatelné abnormality mozkových tepen Jiná kryptogenní – nesplňuje kritéria kryptogenního embolizmu (výše) Nekompletní vyšetření etiologie – chybění vyšetření klíčových pro průkaz etiologie iktu Neklasifikovaná (více možných příčin jasné – přítomnost > 1 jasné příčiny iktu, nelze rozhodnout která byla příčinou) 		

Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. 2005; 58(5): 688–697.

kategorie na základě největšího a nejpravděpodobnějšího rizikové faktoru jako příčiny indexové příhody a zanedbá ostatní možné a méně významné spolupodílející se faktory. Nejvíce rozšířená je právě pro svoji jednoduchost klasifikace TOAST (Adams et al., 1993). Klíčovým důvodem setrvalého používání TOAST i přes její nedostatky je skutečnost, že ji použila většina klinických studií v posledních 20 letech. TOAST klasifikace byla několikrát přepracována, posledním upgradem je SSS-TOAST (Ay et al., 2005), která je uvedena v plném znění v tabulkách 1 a 2. Ve vědecké praxi je někdy používána jen nepatrně pozměněná počítačová verze SSS-TOAST – CCS, která je dostupná volně on-line (<https://ccs.mgh.harvard.edu>) (Ay et al., 2007).

Pro účely reálné klinické praxe se zdá aktuálně nejvhodnější používat klasifikaci SSS-TOAST. Důvodem je zejména právě její jednoduchost, široká znalost TOAST odbornou veřejností a hlavně její použití v klinických studiích v poslední době. Její hlavní nevýhodou je nejednoznačné určení povinného minimálního vyšetřovacího algoritmu. SSS-TOAST definuje jako seznam nutných vyšetření následující: zobrazení mozku (CT, MR), zobrazení intra- a extrakraniálních cév (ultrazvuk, CT angiografie, MR angiografie), monitorace srdečního rytmu, funkce a struktury (EKG, transtorakální echokardiografie (TTE)) a relevantní laboratorní vyšetření. Když základní kardiologické vyšetření (EKG, TTE) nepřinese jasný kardiální zdroj embolizace a stále není nalezena

relevantní příčina, tak je indikovaná transezofageální echokardiografie (TEE) a Holterovská EKG monitorace. Obdobně doplňkové laboratorní testy – hyperkoagulační stavy, imunologický screening mají být doplněny pouze při významném klinickém podezření. SSS-TOAST ale neurčuje přesné parametry vyšetření – například délku trvání monitorace srdečního rytmu nebo kdy a jak zvolit mezi MR a CT.

Právě pro nejednoznačné určení vyšetřovacího algoritmu pro účely tohoto článku přidávám doplňující informace o parametrech jednotlivých vyšetření tak, jak je to obvyklé na našem pracovišti.

Mimo klasifikační systémy zatím stojí klinický koncept embolického iktu z neurčeného zdroje

Tab. 2. Příklady onemocnění z etiologické kategorie SSS-TOAST „Jiná určená příčina“

■ Arteriální disekce
■ Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
■ CADASIL
■ Autoimunitní vaskulitida (systémová z postižením CNS, primární angiitis CNS)
■ Primárně infekční vaskulitida
■ Trombóza mozkových splavů a hlubokých mozkových žil
■ Fabryho nemoc
■ Fibromuskulární dysplazie
■ Meningitida, encefalitida
■ Migrenózní infarkt
■ MELAS
■ Nemoc Moya-moya
■ Primární antifosfolipidový syndrom
■ Syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS)
■ Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)
■ Srpkovitá anémie
■ Sneddonův syndrom
■ Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
■ Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
■ Embolizace/trombóza z aneuryzmatu
■ Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)
■ Hyperviskózní syndromy (polycytémie, leukemie, lymfom, sepse aj.)
■ Hypoperfuzní syndromy
■ Iatrogenní příčina (intervenční embolizace, disekce atp.)

(ESUS, embolic stroke of undetermined source) (Hart et al., 2014) a rovněž nový pohled na určení kauzality u pacientů s přítomným pravo-levým zkratem, nejčastěji foramen ovale patens, který je ošetřen např. v RoPE skóre (Kent et al., 2013) nebo v klasifikaci ASCOD. Oba tyto koncepty jsou detailně diskutovány v samostatných článcích v tomto čísle Neurologie pro praxi a jsou zahrnuty v předkládaném algoritmu.

Jak tedy správně určit etiologii a následnou sekundární prevenci v několika krocích?

Základní panel vyšetření

Tato vyšetření by měl mít každý pacient s akutní iCMP bez výjimky a bez ohledu na výsledky již hotových vyšetření a to optimálně během iniciální hospitalizace. Pro rozsah článku odkazujeme na schéma 1, kde je možná posloupnost vyšetření znázorněna graficky.

1. Zdroj kardioembolizace?

- Transtorakální echokardiografie (TTE) – základní vyšetření vhodné i pro pacienty se známým rizikovým zdrojem embolizace (např. fibrilace síní). Pokud TTE neprokáže zdroj embolizace, doplňujeme transezofageální echokardiografii (TEE).
- 12svodové EKG – naprostým minimem vstupně.
- Monitorace EKG na lůžku, optimálně s automatizovaným systémem pro detekci fibrilace síní – platí, čím déle, tím lépe (viz článek v tomto čísle).

- Kardiomarkery – vstupně troponin I nebo troponin T, optimálně třikrát opakování náběru po šesti hodinách, a dále NT-proBNP jako marker kardiálního selhání.

2. Stenóza velké mozkové tepny?

- Ultrazvukové vyšetření mozkových tepen v extrakraniálním i intrakraniálním průběhu (transkraniální barevná sonografie) – nutné, pokud nebyla vstupně CT angiografie (CTA), i pokud CTA bylo provedeno, ultrazvukové vyšetření poskytuje doplňující informace – zejména k ozřejmění stenózy, stavby plátu a průtokových poměrů před, v a za stenózou, určení jiné etiologie stenózy (např. disekce) a zhodnocení kolaterálního oběhu.
- CT angiografie – měla by být základní vstupní metodikou všech pacientů s akutní iCMP kde pomýšlíme na rekanalizační léčbu. Pokud není iniciálně provedeno, můžeme nahradit CTA ultrazvukem. Pokud je CTA zcela normální, pak lze vynechat ultrazvukové vyšetření. Naopak platí, že v případě patologického nálezu je optimální indikovat obě metodiky.

3. Postižení malých mozkových cév?

- CT nebo MR mozku? – Velmi orientační představu o možném postižení malých mozkových tepen nám dá CT mozku (průkaz hypodenzit v typické lokalizaci). Bohužel pro průkaz vykreslené ischemie perforátoru je i kontrolní CT s odstupem 24 hodin málo

senzitivní. Optimem je tedy MR zobrazení, kde můžeme jednak prokázat na difúzně váženém zobrazení (DWI) čerstvou ischemii malé tepny a zároveň zhodnotit postižení malých mozkových cév – leukoaraiózu, postižení bílé hmoty na sekvenci potlačující selektivně signál tekutiny (FLAIR, fluid attenuated inversion recovery) a přítomnost mikrokrevácení na sekvencích pro zobrazení hemosiderinu (susceptibilně vážené nebo gradient-echo sekvence). Zobrazení přímo jednotlivých perforátorů není aktuálně možné na používaných 1,5 T nebo 3 T přístrojích, vycházíme ze zobrazení typické lokalizace a velikosti akutní ischemie.

4. Je přítomen protrombotický stav?

- Základní parametry koagulace – APTT, PT, TT a d-dimer.
- Minimální screening na nádorové onemocnění – standardní RTG snímek hrudníku. Tento snímek nám navíc poskytne i informace o zánětlivých změnách a event. přítomnosti městnání v malém oběhu.

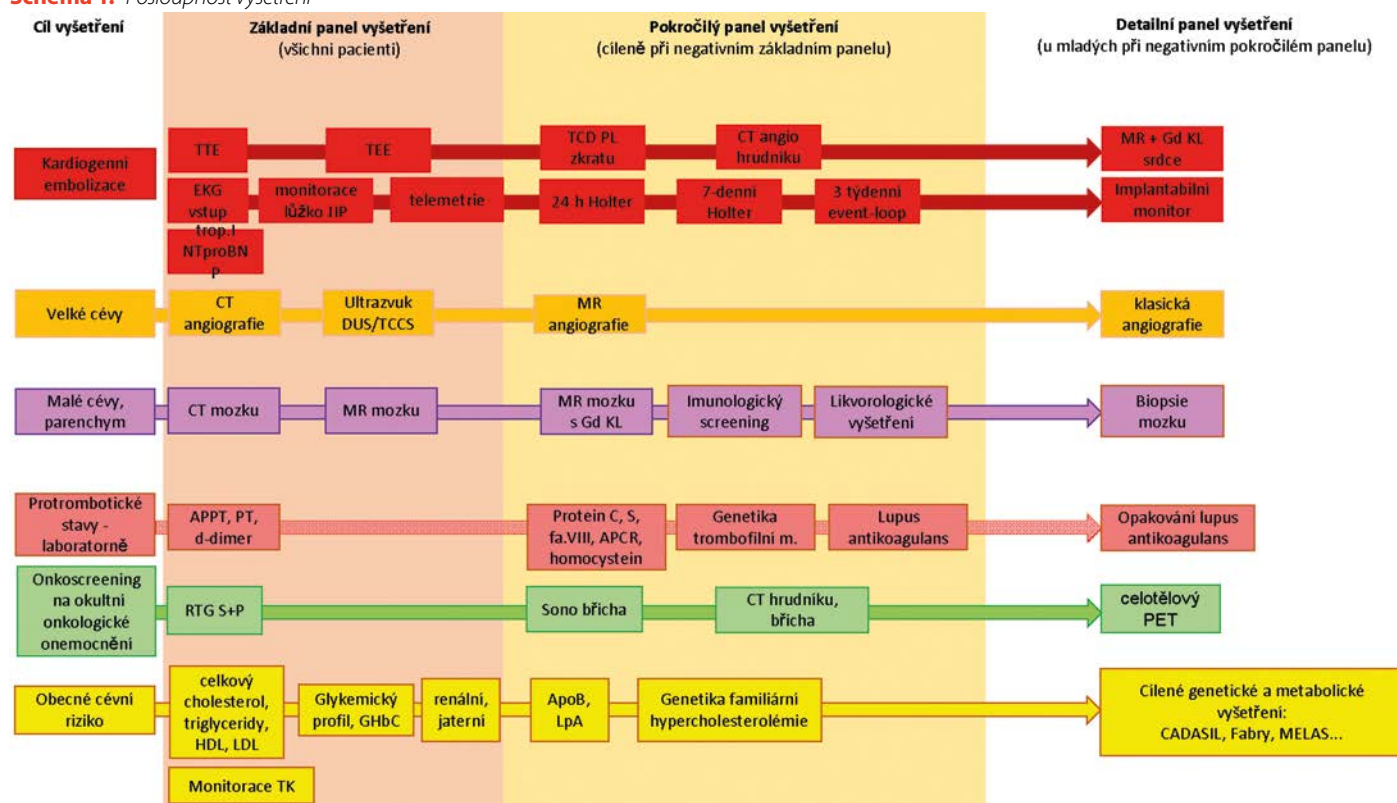
5. Jaké jsou obecné aterosklerotické rizikové faktory?

- U každého pacienta je vhodné stanovit laboratorní hodnoty lipidového metabolismu (celkový cholesterol, triglyceridy, HDL a LDL), glykemický profil a glykosylovaný hemoglobin, renální funkce. Standardem je monitorace krevního tlaku a to po dobu nejméně 72 hodin.

Pokročilý panel vyšetření

Vyšetření z pokročilého panelu indikujeme, pokud vyšetření ze základního panelu nepřinesla pozitivní nález, který by etiologii iCMP uspokojivě vysvětlil. Vždy je vhodné je doplnit u pacientů atypicky mladých, kde je častěji šance na jinou určenou a méně častou příčinu iCMP významně vyšší. Mladším věkem se většinou v literatuře rozumí věk do 55. roku života. Výjimkou jsou pacienti s atypicky pokročilým „biologickým cévním“ věkem, který je vyšší než jejich věk kalendářní – např. pacienti s diabetem I. typu nebo s familiární hypercholesterolémií. U těchto pacientů můžeme očekávat standardní etiologické podtypy jako u významně starší populace. Otázky ze základního panelu vyšetření zůstávají, jen na ně hledáme odpověď detailněji.

Schéma 1. Posloupnost vyšetření



1. Zdroj kardioembolizace?

- **Vyšetření pravo-levého zkratu** – pro diagnostiku PL zkratu je nutné podat echokonstrastní látku (např. agitovaný hydroxyetylskrub). Komplementární a primární screeningové vyšetření je TCD s podáním echokonstrastní látky.
- **Další srdeční patologie** – pokud iniciální TTE nepřinese informaci o zdroji možné kardioembolizace, vždy doplňujeme TEE. TEE je superiorní při vyšetření levé síně, zejména ouška levé síně (tromby, spontánní echo-kontrast), interatriálního septa (PFO, atriální septální defekty) a ateromatózy aorty. Další metodikou je MR srdce s Gd kontrastní látkou při podezření na nádorové poškození srdce. MR srdce je dále možnou alternativou TEE, pokud ho není pacient schopen či TEE odmítá s vědomím, že má menší výtěžnost než TEE.

2. Stenóza velké tepny

Vyšetřením třetí linie (po DUS a CTA) je MR angiografie. Zejména speciální sekvence na zobrazení cévní stěny nám můžou ozřejmit disekci stěny i když není významná intraluminální složka disekce nebo přímo poškození při vaskulitidě.

3. Nemoc malých tepen?

V druhé linii po nekontrastní MR při ischemickém poškození malých tepen je vhodné použít MR s podáním Gd kontrastu k zobrazení poruchy bariéry a vyloučení/potvrzení jiné etiologie (vaskulitidy aj.). Stejně tak v rámci diferenciální diagnostiky doplňujeme likvorologické vyšetření a imunologický screening. Likvorologické vyšetření může odhalit jinou – zánětlivou etiologii nebo vaskulitidu. Imunologický screening může přinést diagnózu systémové vaskulitidy s projevy v CNS.

4. Protrombotický stav?

Při důvodném podezření na protrombotický stav nádorové etiologie bez zjištěného nádoru doplňujeme pokročilejší onkoscreening – včetně např. CT hrudníku a břicha event. celotělový PET.

Detailní panel

Zejména u mladších pacientů ani s použitím pokročilého panelu nemusíme potvrdit možnou etiologii. První skupinou jsou pacienti, kde musíme vyloučit neaterosklerotické vaskulopatie – zejména vaskulitidu CNS. Jejich diagnostika vychází s průkazem typického poškození cévní stěny tepen středního a většího kalibru digitální subtrakční angiografií. U poškození vaskulitid s poškozením malých tepen je

nutná pro definitivní verifikaci diagnózy podle MR s Gd kontrastem biopsie mozku. Nejčastější jsou systémové vaskulitidy postihující CNS, diagnostikujeme je primárně podle imunologického screeningu a klinických projevů v jiných orgánech. Pro potvrzení systémové vaskulitidy, zejména aorty a velkých tepen, je možný celotělový PET (Tomek, 2015). Pokud jsou nepřítomna systémová poškození, tak diagnostikujeme per exclusionem primární angiitidu CNS (PACNS).

Druhou skupinou jsou pacienti, kde pomyslíme na jinou vzácnou patologii, kterou je třeba potvrdit doplněním řady cílených genetických nebo metabolických vyšetření – Fabryho nemoc, CADASIL, mitochondriopatie – např. MELAS aj.

Závěrem lze tedy shrnout, že každý pacient by měl být vyšetřen během první hospitalizace minimálně technikami, které jsou vedeny v základním panelu. Závěrem uvedeným v propouštěcí zprávě by pak měla být zjištěná etiologie. Je vhodné uvést, podle kterého klasifikačního systému diagnózu uzavíráme, nejvhodnější pro klinickou praxi se zdá klasifikace SSS-TOAST. Pokud není vyšetřovací panel dokončen a plánujeme vyšetření z pokročilého panelu doplnit ambulantně, je třeba uvést tuto skutečnost do závěru zprávy.

LITERATURA

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gorgon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment 1993; 24(1): 35–41.
2. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCOphenotyping). Cerebrovasc. Dis., 2013; 36: 1–5.
3. Ay H, Benner T, Murat Arsava E, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Avata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A Computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System 2007; 38(11): 2979–2984.
4. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Annals of Neurology 2005; 58(5): 688–697.
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. The Lancet Neurology 2014; 13(4): 429–438.
6. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, DiAngelantonio E, DiTullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Groffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013; 81: 619–625.
7. Tomek A. Vaskulitidy centrálního nervového systému. Neurol. praxi 2015; 16(6): 334–339.