

Diagnostika roztroušené sklerózy: může docházet k chybám a omylům?

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Vzhledem k imunopatologickým dějům uplatňujícím se v patogenezi roztroušené sklerózy a jejich vysoké aktivitě v počátku nemoci je kladen důraz na časnou diagnostiku tohoto onemocnění. Chybná diagnóza roztroušené sklerózy zůstává v současné klinické praxi nadále aktuálním problémem. Studie naznačují, že nesprávně diagnostikovaní pacienti jsou často vystaveni dlouhodobým zbytečným zdravotním rizikům. Lékař si musí být vědom alternativních diagnóz, jako jsou např. funkční neurologické poruchy, migréna a cévní onemocnění mozku, které spolu s méně častými diagnózami – zánětlivé, infekční a metabolické poruchy, mohou napodobovat RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, diagnostika, chybná diagnostika.

Diagnosis of multiple sclerosis: can errors and mistakes occur?

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. Early diagnosis is the goal due to high activity of immunopathological processes during the beginning of this disease. Misdiagnosis of multiple sclerosis remains a topical problem in current clinical practice. Studies indicate that misdiagnosed patients are often exposed to prolonged unnecessary health care risks. The clinician needs to be aware of alternative diagnoses, such as functional neurologic disorders, migraine, and vascular disease, along with uncommon inflammatory, infectious, and metabolic disorders that may mimic MS.

Key words: multiple sclerosis, diagnosis, misdiagnosis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku. První neurologické potíže, které jsou podezřelé z rizika rozvoje klinicky definitivní RS, nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS). Jedná se o epizodu způsobenou zánětem v jedné nebo více částech centrálního nervového systému (CNS) trvající nejméně 24 hodin (Efendi, 2015). U jedinců s CIS se může, či nemusí vyvinout klinicky definitivní RS. Zásadním kritériem pro stanovení

diagnózy klinicky definitivní RS je nutnost o přítomnosti diseminace v prostoru (klinicky či dle MR) a čase (vedle další ataky či MR nálezu i prostřednictvím přítomnosti oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku) (Thompson et al., 2018). Při druhé a další atace je již pacient veden pod diagnózou relabující-remitující (RR) formy RS. Po 10–15 letech od vzniku onemocnění přejde značná část neléčených nebo nedostatečně léčených pacientů do sekundárně progresivní (SP) formy RS. U pacientů, kteří nebyli léčeni biologickou léčbou, byl u jedné třetiny zaznamenán přechod do SPRS v průběhu 8 let, u další třetiny po 15 letech a u po-

slední třetiny po 30 letech (Scalfari et al., 2014). V této fázi onemocnění dochází k pozvolné progresi invalidity. Aktivita zánětu vyhasíná a neurodegenerace se stává hlavní příčinou neurologického poškození. Přibližně u 10 % pacientů dochází k pozvolnému nárůstu neurologického poškození bez klinických atak, jedná se o primárně-progresivní formu RS (PP RS). Samostatnou kapitolou je tzv. radiologicky izolovaný syndrom (RIS). Poškozeným je jedinec s vysoce suspektním nálezem na MR z demyelinizačního onemocnění typu RS, nicméně bez klinických známek svědčících pro RS (Okuda et al., 2009).



doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):274-280

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2023

Diagnostika onemocnění

Diagnostická kritéria pro RS byla vytvořena před více než 50 lety s cílem pomoci výzkumu. Základ diagnostiky choroby vyplývá z klinického hodnocení pacientových obtíží a fyzikálního vyšetření, které ukazuje na lézi CNS. Schumacherova kritéria z roku 1965 kladla důraz na dysfunkci dvou nebo více částí nervového systému vyplývajících z postižení bílé hmoty, časově oddělených, bez možnosti vysvětlení jinou chorobou (Schumacher et al., 1965).

McDonaldova kritéria pro diagnózu RS, která byla poprvé zavedena v roce 2001, byla revidována v letech 2005, 2010 a 2017. Současná kritéria z roku 2017 jsou uvedena v tabulce 1. V těchto kritériích, vyjma zhodnocení klinického nálezu, má nezastupitelnou roli magnetická rezonance (MR) mozku a míchy podpořená vyšetřením mozkomíšního moku. MR mozku a míchy zobrazí oblasti, kde proběhla demyelinizace (tzv. léze či plaky). Typické oblasti, kde se vyskytují ložiska RS, jsou: periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální nebo míšní. Léze jsou charakterizovány jako T2 hyperintenzní ložiska o velikosti nejméně 3 mm v průměru. Pokud se ≥ 1 T2 hyperintenzní léze vyskytuje nejméně ve dvou ze čtyř výše uvedených oblastí CNS, je splněno kritérium pro diseminaci v prostoru (DIS) pro RS. Pro zvýraznění aktivních lézí může být nitrožilně podána kontrastní látka gadolinium. Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu znamenají průkaz diseminace v čase (DIT).

Vyšetření mozkomíšního moku získaného lumbální punkcí může poskytnout důkaz chronického zánětu CNS. U mozkomíšního moku je testována přítomnost oligoklonálních pásů. Nález dvou a více pásů, které se nenacházejí v séru, je vysoce specifický pro pacienty s RS. Tento nález je přítomen až u 95 % nemocných a je považován za průkaz intratékální syntézy imunoglobulinu G (IgG). Kromě průkazu oligoklonálních pásů ve třídě IgG, může být u nemocných přítomna i pozitivita ve třídě IgA, IgM nebo lehkých řetězců kappa a lambda (Thompson et al., 2018).

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro RS dle McDonalda, revidovaná v roce 2017

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika je dostačující; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo nová léze na MR
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo na MR DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka
nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru		
0		Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázaná pomocí ≥ 1 T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální/kortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní nález v mozkomíšním moku (2 nebo více oligoklonálních pásů a/nebo IgG syntéza)

Kritéria z roku 2017 mohou usnadnit dřívější splnění diagnostických kritérií pro RR formu RS. Některé studie ukázaly, že ze všech nově doporučených pacientů pro specializovaná centra RS bylo u 30–67 % z nich nakonec zjištěno, že RS nemají (Carmosino et al., 2005; Kaisey, 2017; Solomon et al., 2016). Multicentrická série případů sestávající z pacientů, kterým byla nesprávně diagnostikována RS, ukázala, že více než 50 % z nich si nesprávnou diagnózu neslo nejméně 3 roky a více než 5 % bylo chybně diagnostikováno po dobu delší než 20 let. Hlavními důvody chybné diagnózy RS bylo nevhodné použití McDonaldových kritérií u syndromů netypických pro demyelinizaci, chybějící objektivní klinické nálezy odpovídající RS, nesprávná interpretace kritérií pro diagnózu RS nebo přílišné spoléhání na abnormality na MR v případě nespecifických neurologických příznaků (Solomon et al., 2016).

Mnoho případů chybné diagnózy tedy není selháním McDonaldových kritérií, ale jejich nevhodným použitím u pacientů, pro které primárně nebyla určena. V 65 % případů nepřesná aplikace kritérií pro neurologické onemocnění, s atypickými projevy pro

demyelinizační příhodu, vedla k nesprávné diagnóze (Brownlee, 2018).

Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Potenciální zvýšení chybných diagnóz tedy může být i následkem potřeby rychlého zahájení léčby (Solomon et Corboy, 2017).

Typické projevy RS vs. atypické projevy pro RS

Autoři McDonaldových kritérií z roku 2017 zdůrazňují jejich použití pouze u syndromů typických pro demyelinizaci. Nejčastějšími diagnózami zaměňovanými za RS jsou funkční neurologické poruchy a migréna. To naznačuje, že někteří kliničtí lékaři si neuvědomují, že McDonaldova kritéria jsou určena pouze pro použití u typických demyelinizačních syndromů, nebo mohou nesprávně identifikovat migrenózní nebo funkční projevy jako typické pro demyelinizaci. Niž jsou uvedeny klinické projevy typické a atypické pro roztroušenou sklerózu (Solomon et al., 2019).

Tab. 2. „Red flags“ v diagnostice RS

Red flags	
1.	Normální neurologické vyšetření, nespecifické neurologické symptomy nesvědčící pro postižení centrálního nervového systému
2.	Monofokální symptomy (bez diseminace v prostoru)
3.	Progredující průběh (bez diseminace v čase), náhle vzniklé obtíže (vznik v průběhu minut až hodin), krátce trvající symptomy (minuty až hodiny)
4.	Chybějící remise onemocnění
5.	Začátek v dětství nebo ve věku více než 50 let
6.	Přítomnost psychiatrického onemocnění
7.	Přítomnost systémového onemocnění
8.	Významná rodinná anamnéza (vhodnost genetického vyšetření)
9.	Symptomy z postižení šedé hmoty mozku (dementia, afázie, epileptické záchvaty)
10.	Periferní symptomy (periferní neuropatie, fascikulace)
11.	Akutně vzniklá hemiparéza
12.	Recidivující symptomy ze stejné lokalizace CNS
13.	Bolest hlavy jako dominující symptom
14.	Nepřítomnost typických symptomů pro RS (bez retrobulbární neuritidy, sfinkterové dysfunkce, senzitivní symptomatiky atd.)
15.	Protrahovaný benigní průběh onemocnění

- Pro RS: jednostranný zánět zrakového nervu, mírný průběh, s částečnou nebo plnou úpravou
- Proti RS: oboustranný zánět zrakového nervu, těžký průběh, s chabou úpravou
- Pro RS: diplopie v důsledku internukleární oftalmoplegie
- Proti RS: bolest hlavy, s nebo bez diplopie
- Pro RS: porucha čítí v obličejí nebo neuralgie trigeminu u mladého pacienta
- Proti RS: akutně/subakutně probíhající kognitivní deficit
- Pro RS: mozečkový syndrom zahrnující ataxii a nystagmus
- Proti RS: závrať bez kmenových nebo mozečkových příznaků
- Pro RS: porucha čítí nebo motoriky odpovídající postižení míchy s částečnou nebo plnou úpravou
- Proti RS: porucha čítí na končetinách neodpovídající centrální distribuci, transversální myelitida

Je nezbytné zhodnocení diferenciální diagnózy se specifickým posouzením přítomnosti klinických nebo radiologických nálezů, které mohou být netypické pro danou diagnózu RS. Řada vynikajících rešeršních studií obsahuje podrobné seznamy, tzv. red flags, které napomáhají k vyloučení či potvrzení diagnózy RS (Kelly et al., 2012; Toledano et al., 2015). Například neuromyelitis optica se může projevovat zánětem zrakového nervu nebo transversální myelitidou, která může být myl-

ně považována za projev RS. Typické red flags uvádí tabulka 2 (upraveno dle Kelly et al., 2012; Rolak et Fleming, 2007; Toledano et al., 2015).

Potvrzení anamnestických projevů objektivními neurologickými nálezy

Společně se na zjištěnou anamnézu neurologických projevů bez objektivních důkazů pro splnění McDonaldových kritérií pro DIT přispívá v téměř 50 % k chybné diagnostice RS (Solomon et al., 2016). Obecně je vhodné získat objektivní důkazy, které potvrdí, že předchozí události souvisí s podezřením na demyelinizaci. Objektivní důkaz dysfunkce CNS při neurologickém vyšetření nebo v důsledku paraklinického vyšetření, jako je MR nebo zrakové evokované potenciály (VEP), musí být přítomny a lokalizovány vzhledem k předchozím příznakům. Navíc úroveň objektivních důkazů podporujících historické epizody demyelinizace se může lišit. Příkladem silně podporujícím demyelinizaci je internukleární oftalmoplegie u pacienta s diplopií v anamnéze. Méně specifické objektivní nálezy dysfunkce CNS jsou Babinského příznak, asymetrická hyperreflexie, či mozečková ataxie. Nejméně specifické jsou pak subjektivně vnímané obtíže, jako je například porucha čítí.

Výsledky paraklinických testů mohou rovněž poskytnout objektivní důkaz o předchozí epizodě demyelinizace. Příkladem mohou být zrakové evokované potenciály, kdy prodlouže-

ná latence vlny P100 podporuje demyelinizaci nebo somatosenzorické evokované potenciály ukazující na potenciální míšní lézi. Pomocí může rovněž magnetická rezonance, a to například zobrazením léze v mediálním longitudinálním fascikulu odpovídající předchozí epizodě diplopie, která je charakteristická pro internukleární oftalmoplegii (Solomon et al., 2019).

Léze na MR

Častým problémem je nesprávná interpretace abnormálních nálezů na MR, která přispívá k chybné diagnóze RS. Jedna studie zjistila, že pouze 11 % pacientů, kteří byli odesláni do specializovaných center pro léčbu roztroušené sklerózy na základě abnormálního nálezu na MR, byla následně diagnostikována RS (Carmosino et al., 2005). K chybné diagnóze RS přispěla zejména nesprávná interpretace toho, co představuje periventrikulární nebo juxtakortikální umístění léze. Periventrikulární zóna se nachází v těsné blízkosti postranních komor. Histopatologicky je RS perivenulárním typem demyelinizace. Postižena bývá zejména bílá hmota podél hlubokých medulárních žil, které probíhají kolmo na stěnu postranních komor. To vysvětluje, proč se ložiska objevují v periventrikulárních oblastech a mají příčně protáhlý tvar (tzv. Dawsonovy prsty). Juxtakortikální zóna, tzv. U-vlákná, jsou axony, které propojují kortex dvou sousedních gyrů (Feitová, 2002). Podle diagnostických kritérií z roku 2017 může jediná periventrikulární léze sloužit jako jedna ze dvou oblastí potřebných pro splnění MR kritérií pro DIS. Periventrikulární hyperintenzity jsou také spojeny s cévním onemocněním mozku v rámci small vessel disease a rovněž přirozeným stárnutím. Jsou přítomny u více než 60 % pacientů po šedesátém roce věku (Wen et Sachdev, 2004). Autoři McDonaldových kritérií z roku 2017 důrazně doporučují zvážit požadavek na přítomnost nejméně tří periventrikulárních nebo kalózních lézí u starší populace a u pacientů se známými komorbiditami spojenými s T2 hyperintenzními lézemi na MR tak, aby se předešlo chybným diagnózám (Thompson et al., 2018).

Po prvním začlenění MR do kritérií DIS a DIT dle McDonaldových kritérií z roku 2001 bylo stanoveno, že léze budou obvykle větší než 3 mm v průměru (McDonald et al., 2001).

INZERCE

Tab. 3. *Magnetická rezonance a onemocnění imitující RS*

1.	Věkem podmíněné změny
2.	Akutní diseminovaná encefalomyelitida
3.	Vaskulitida CNS
4.	Behçetova nemoc
5.	Sjögrenův syndrom
6.	Sarkoidóza
7.	Neuromyelitis optica
8.	Susacův syndrom
9.	Novotvary (lymfomy CNS, mozkové tumory či metastázy)
10.	CADASIL (cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií)
11.	Leukoaraióza, subkortikální aterosklerotické encefalopatie
12.	PML (progresivní multifokální encefalopatie)
13.	Lymeská nemoc
14.	HTLV-1 infekce
15.	CNS lupus
16.	Mitochondriální encefalopatie
17.	Antifosfolipidový syndrom

Revize z roku 2017 definují lézi jako oblast, která má v podélné ose velikost alespoň 3 mm (Thompson et al., 2018). Zohlednění velikosti léze může snížit riziko chybné diagnózy. Navíc stále častější zavádění MR skenerů s vyšším rozlišením (např. 3 T s 1 mm řezy) pravděpodobně zvýší identifikaci drobných T2 vážených hyperintenzních lézí. Jedna studie zjistila, že většina zdravých jedinců s průměrným věkem 44 ± 8 let měla na 3 T zobrazení mozku alespoň jednu T2 váženou hyperintenzní lézi, ale typický průměr byl pouze 2–4 mm (Neema et al., 2009). K potvrzení správné diagnózy RS je tedy vhodné použít kritérium velikosti léze nejméně 3 mm, ložiska u pacientů s RS jsou často větší než 6 mm (Solomon et al., 2019).

Identifikace kortikálních lézí může usnadnit časnější diagnostiku RS. Zahrnutí kortikálních lézí do diagnostických kritérií může snížit počet chybných diagnóz RS odlišením RS od migrény a NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder). McDonaldova kritéria z roku 2017 doporučují, aby tyto léze byly považovány za rovnocenné juxtakortikálním lézím (Thompson et al., 2018).

Podle McDonaldových kritérií z roku 2010 bylo splnění DIT pro diagnózu RS s jedinou klinickou příhodou možné, pokud byla přítomna asymptomatická gadolinium enhancující léze s dalšími T2 váženými lézemi splňující DIS (Polman et al., 2011). Podle revizí z roku 2017 může být DIT splněna při přítomnosti jakékoli gadolinium enhancující léze (včetně symptomatických lézí) spolu s alespoň jednou

neenhancující T2 váženou hyperintenzní lézí (Thompson et al., 2018).

Tabulka 3 představuje onemocnění, jejichž nálezy na MR mohou imitovat RS (upraveno dle Rolak et Fleming, 2007).

Vyhodnocení mozkomíšního moku

Revize McDonaldových kritérií z roku 2017 nyní umožňují, aby přítomnost oligoklonálních páسů splňovala kritéria DIT, což poskytuje další možnost, jak stanovit diagnózu RS pomocí jediné klinické epizody demyelinizace a jediné MR mozku. Tyto změny jsou přinejmenším částečně založeny na nedávných údajích z velké studie, které naznačují, že u pacientů splňujících kritéria DIS dodatečná přítomnost pozitivních oligoklonálních páسů zvyšuje specifitu a má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro diagnózu RS (Arrambide et al., 2018). Je však třeba také poznamenat, že nálezy v CSF typické pro RS nejsou pro RS specifické. Oligoklonální páсы mohou být přítomné i u jiných zánětlivých nebo infekčních onemocnění. K zamezení chybné diagnózy RS je doporučeno, aby se oligoklonální páсы používaly ke splnění kritérií DIT pouze u pacientů podobných populaci, ze které byly tyto údaje validovány, tj. u mladších pacientů (< 50 let), u kterých se vyskytují především symptomy typické pro demyelinizaci, jako je zánět zrakového nervu, kmenové nebo míšní syndromy (Solomon et al., 2019). Oligoklonální páсы mají vysokou negativní prediktivní hodnotu, a proto by jejich nepřítomnost

měla být signálem naznačujícím možnost alternativní diagnózy.

Primárně progresivní RS

Diagnostika primárně progresivní RS může být obzvláště náročná. Diagnostická kritéria pro PP RS se v revizích z roku 2017 nezměnila s výjimkou zahrnutí kortikálních a symptomatických lézí pro splnění kritérií DIS. McDonaldova kritéria z roku 2017 definují progresivní průběh jako „trvale se zvyšující objektivně dokumentované neurologické postižení nezávislé na relapsech“. Průběh PP RS mohou napodobovat některá neurodegenerativní a vaskulárních onemocnění. Obdobně jako v původních McDonaldových kritériích (2001) je doporučeno před definitivním stanovením diagnózy PP RS vyhodnotit mozkomíšní mok. Ačkoli oligoklonální páсы nejsou specifické pro RS, stanovení diagnózy PP RS při absenci oligoklonálních páسů je značně rizikové. I u osob s přítomnými oligoklonálními páсы v mozkomíšním moku je třeba zvážit alternativní zánětlivá a paraneoplastická onemocnění (Miller et al., 2008).

Diferenciální diagnostika

Diagnostikovat roztroušenou sklerózu znamená vyloučit jiná onemocnění, která lépe vysvětlí klinické i paraklinické nálezy. Pochybnosti o správné diagnostice RS přicházejí v momentě, kdy symptomy nebo laboratorní nálezy jsou atypické. Obecně jsou diagnostická kritéria pro RS založena na třech hlavních principech: 1. průkaz diseminace lézí v čase, 2. průkaz diseminace lézí v prostoru, 3. správná diagnóza RS, tzn. posouzení diferenciální diagnostiky (Garcea et al., 2009).

Existují dva faktory poukazující na pacienty, kteří nemají RS. Prvním faktorem je klinický nále, tedy nepřítomnost typických symptomů pro RS (bez retrobulbární neuritidy, sfinkterové dysfunkce, senzitivní symptomatiky atd.). Druhým faktorem je nepřítomnost typických nálezu na MR a při vyšetření z mozkomíšního moku (Rolak et Fleming, 2007).

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) je imunitně-zprostředkované zánětlivé onemocnění CNS postihující převážně bílou hmotu, objevující se typicky po infekci nebo vakcinaci. Symptomy mohou být obdobné RS, typické jsou projevy subakutní ence-

falopatie (porucha vědomí, chování, kognice) a s vývojem obvykle od jednoho týdne do 3 měsíců (Sadaka et al., 2012).

Neuromyelitis optica (NMO) je zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující dominantně zrakový nerv a míchu s typickou pozitivitou protilátek typu IgG1 proti AQP4. Obvyklými klinickými projevy jsou retrobulbární neuritida a myelitida, méně častěji se projevuje kmenovými symptomy, narkolepsií nebo symptomy vyplývajících z poškození area postrema (singultus, nauses, vomitus) (Wingerchuk et al., 2015).

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease (MOGAD) je autoimunitní onemocnění spojené s přítomností protilátek proti MOG. MOG se nachází na vnější straně myelinové vrstvy. Typickými projevy jsou optická neuritida a transverzální myelitida. Oproti RS často postihuje oba zrakové nervy, vyskytuje se stejně často u mužů i žen. Nemocní mají obvykle výbornou terapeutickou odpověď na kortikoidy a přibližně polovina pacientů již nevyvine za život další ataku (Weber et al., 2018).

Značně rozsáhlou skupinu tvoří vaskulitidy. Mezi tyto jednotky mj. patří: Behçetova nemoc (autoimunitní onemocnění s orálními a genitálními ulceracemi, očními a kloubními projevy), Sjögrenův syndrom (autoimunitní zánět postihující žlázy s vnitřní sekrecí s projevy xerostomie a keratokonjunktivitidy), systémový lupus erythematosus (autoimunitní multiorgánové onemocnění s nadprodukcí autoprotilátek), sklerodermie (imunopatologické onemocnění charakterizované vaskulopatií a fibrózou) a primární angiitida CNS (progredující až fulminantní zánět postihující malé tepny mozku a míchy). Za RS mohou být zaměněny pro obdobné symptomy charakteru myelopatie, léze zrakového nervu, neuralgie trigeminu, matoucí může být současně i pozitivita oligoklonálních pásů.

Z neuroinfekcí je nutné vyloučit Lymeskou nemoc. Jedná se o infekční onemocnění způsobené spirochetou *Borrelia burgdorferi*. K odlišení napomůže přítomnost erythema chronicum migrans v anamnéze, likvorologický nálezní podporující dg. borreliózy (PCR) a pozitivita markeru CXCL13. Mezi jiné infekční nemoci napodobující RS patří syphilis a herpetické encefalitidy.

U nemocných s HIV se vyskytují neurologické příznaky vyplývající z ovlivnění zrakového nervu, může být přítomna míšní symptomatika, fokální deficit s lézemi bílé hmoty na MR a abnormálním nálezem při vyšetření mozkomíšního moku. Závažnou komplikací je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jedná se o infekční onemocnění mozku způsobené John Cunninghamovým virem (JCV). Projevy PML zahrnují poruchy řeči, zraku, slabost, změny nálad a chování nebo epileptické záchvaty.

Diferenciálně diagnosticky je nutno promýšlet rovněž na nádorová onemocnění. Lymfom CNS se vyskytuje zejména u imunosuprimovaných pacientů, neurologickým projevem je obvykle fokální deficit s výrazně enhancujícími lézemi na MR. Glioblastom je maligní gliom mozku vycházející z astrocytů. MR zobrazuje zónu prstenčitého hyperintenzního lemu s centrálním hypointenzním jádrem nekrotické tkáně. Diagnózu podpoří biopsie. Pro spinální tumory (zejména astrocytom nebo ependymom) je charakteristická progredující míšní symptomatika. Paraneoplastické syndromy jsou způsobeny nádorovým onemocněním a jeho nepřímým vlivem na nervový systém pomocí onkoneurálních protilátek. Symptomy jsou různorodé (mozečková a kmenová symptomatika, zánět zrakového nervu), může být i přítomnost oligoklonálních pásů.

Deficit vitamínu B₁₂ se nejčastěji objevuje při perniciózní anémii. V krevním obraze jsou známky megaloblastové anémie, diagnózu podpoří přítomnost protilátek proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru.

Spondylogenní cervikální myelopatie je závažné onemocnění míchy, které je zatím nedostatečně diagnostikováno, i když jde o nejčastější netraumatickou myelopatii u lidí starších 14 let. Klinický obraz lze charakterizovat jako zpočátku lehké poruchy chůze, neobratnost rukou při jemné motorice, poruchy cití na jedné nebo několika končetinách, bolest za krkem a krční radikulopatie. Později jako rozvíjející se amyotrofii a spasticitu na horních končetinách, spasticitu na dolních končetinách a prohloubenou poruchu chůze (Kadaňka, 2010).

V rámci diferenciální diagnostiky je nutné ještě zmínit somatoformní poruchy, chronický

únavový syndrom a fibromyalgický syndrom. Pro somatoformní poruchy je příznačná přítomnost tělesných příznaků bez prokazatelných organických patologických změn. Pacienty jsou obvykle mladí nemocní s recidivujícími obtížemi zahrnující poruchy hybnosti, citlivosti, závrativé stavy. Obdobně jako u chronického únavového syndromu a fibromyalgického syndromu je normální nálezní při vyšetření MR, evokovaných potenciálů a mozkomíšního moku (Vališ et Pavelek, 2020).

Závěr

Panel odborníků, který formuloval McDonaldova kritéria z roku 2017, připustil, že současná kritéria „nebyla vytvořena za účelem odlišení RS od jiných onemocnění“, ale spíše k usnadnění včasné diagnózy RS u pacientů s typickými demyelinizačními syndromy. Diagnostika RS je podložena správnou interpretací klinických a paraklinických vyšetření za podpory platných diagnostických kritérií. Komplikované jsou stavy, kdy se lékař setkává s pacientem, jehož dg. RS je nejistá a byla stanovena před desítkami let. McDonaldova kritéria nebyla u takových pacientů hodnocena. Objektivní důkazy o předchozí epizodě demyelinizace již nemusí být přítomny. Spoléhání se na historické informace může vést k utvrzení nesprávné diagnózy. Na MR mozku, který dříve splňoval DIS, se mohou objevit ischemická ložiska svědčící pro onemocnění malých cév při souběhu diskrétními demyelinizačními lézemi v průběhu času. Pravidelné přehodnocování již dříve stanovené diagnózy RS je tak součástí optimální péče o pacienty s RS.

Chybná diagnóza RS může být spojena se závažnými riziky a potenciální morbiditou. Správná identifikace syndromu typického pro demyelinizaci je nedílnou součástí stanovení přesné diagnózy RS a prevence chybné diagnózy. Revize McDonaldových kritérií z roku 2017 výrazněji než předchozí kritéria začleňují otázky týkající se problému chybné diagnózy RS a poskytují konkrétní doporučení pro prevenci chybných diagnóz.

Práce byla částečně podpořena grantem FN HK 00179906. Tento výstup vznikl v rámci programu COOPERATIO, vědní oblast NEUR.

LITERATURA

1. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075-1084.
2. Brownlee WJ. Use (and misuse) of the McDonald criteria to diagnose multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:209-210.
3. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Corboy JR. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol*. 2005;62:585-590.
4. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatr Ars*. 2015;52(Suppl. 1):S1-S11
5. Feitová V. Současné možnosti a význam vyšetření magnetickou rezonancí v diagnostice roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Neurol. praxi*. 2002;5:252-255.
6. Garcea O, Villa A, Cáceres F, et al. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting. *Mult Scler*. 2009;15(Suppl. 3):S1-S12.
7. Kadaňka Z. Spondylogenní cervikální myelopatie. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(3):209-226.
8. Kaisey MGB. Misdiagnosis of multiple sclerosis and common alternate diagnoses. *Mult Scler J*. 2017;23:680-975.
9. Kelly SB, Chaila E, Kinsella K, et al. Using atypical symptoms and red flags to identify non-demyelinating disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):44-8.
10. 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(1):121-7.
11. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74.
12. Neema M, Guss ZD, Stankiewicz JM, et al. Normal findings on brain FLAIR MRI scans at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:911-916.
13. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
15. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007;13(2):57-72
16. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):211-23.
17. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75.
18. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965;122:552-68.
19. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016;87(13):1393-9.
20. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:567-572.
21. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33.
22. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol*. 2008;255(Suppl. 1):37-43.
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
24. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(8):57.
25. Vališ M, Pavelek Z. *Roztroušená skleróza pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2020. Jessenius. ISBN 978-80-7345-573-6.
26. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418762083.
27. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage*. 2004;22:144-154.
28. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.