

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
Neurologická klinika**

**Vyšetrovacie metódy pri diagnostike, diferenciálnej diagnostike  
a monitorovaní vývoja sclerosis multiplex**

Autor: Doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD  
Spoluautori: ing. Petra Hnilicová, PhD, MUDr. Pavol Skáčík



Martin, 2023

Vyšetrovacie metódy pri diagnostike, diferenciálnej diagnostike  
a monitorovaní vývoja sclerosis multiplex

Vysokoškolské skriptá

Autor: Doc. MUDr Ema Kantorová, PhD

Spoluautori: ing. Petra Hnilicová, PhD, MUDr. Pavol Skáčík

Recenzenti:

Prof. MUDr Jarmila Szilasiová, PhD

MUDr Slavomíra Kováčová, PhD

Vydanie prvé:

Počet strán: 97

Text neprešiel jazykovou, gramatickou a štylistickou korektúrou. Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor. Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN: 978-80-8187-134-4

EAN: 9788081871344

Obsah

## Úvod

### 1. Vyšetrenie stupňa neurologického deficitu

Funkčné systémy:

#### A. Zrakový

Rozšírené vyšetrenie zrakového systému

Optická koherentná tomografia

Zrakový evokovaný potenciál

#### B. Kmeňové funkcie

Doplňkové testy merania kmeňovej dysfunkcie – Vestibulológia

#### C. Pyramídový systém

Doplňkové testy pyramídového systému

#### D. Mozočkový systém

#### E. Senzitívny systém

#### F. Sfinkterové funkcie

Doplňkové testy sfinkterových funkcií

#### G. Cerebrálne funkcie

#### H. Schopnosť pohybu

Expanded Disability Status Scale

### 2. Cerebrospinálny likvor

#### A. Základné parametre

#### B. Rozšírené vyšetrenie CSL

#### C. Oligoklonálne pásy

#### D. Protilátkový index Epstein-Barrovej vírusu (EBV) v likvore

#### E. MRZ reakcia

#### F. Bunková imunitná odpoveď pri sclerosis multiplex

### 3. Magnetická rezonancia – MAGNIMS kritériá

#### A. MAGNIMS kritériá modifikované v roku 2016 a platné v súčasnosti

#### B. Ostatné dodatkové alebo nadštandardné MR metódy – odporúčenie MAGNIMS-CMSC 2021

- C. Nadštandardné MR metódy v diagnostike a diferenciálnej diagnostike SM
- D. Monitorovanie vývoja SM
- E. Popis MR nálezov

#### 4. Neurofilamenty

#### 5. Genetická dispozícia

#### 6. Rozdiely medzi sclerosis multiplex a inými idiopatickými demyelinizačnými ochoreniami CNS

- A. NMOSD - Neuromyelitis optica spektrum ochorení  
Pediatrická NMOSD
- B. MOGAD – Ochorenia s protilátkami proti myelínovému oligodendrocytovému glykoproteínu
- C. ADEM – Akútna diseminovaná encefalomyelitída
- D. Relapsujúca optická neuritída
- E. CLIPPERS Chronický lymfocytárny zápal s pontínnym perivaskulárnym enhancementom a dobrou odpoveďou na podanie kortikoidov (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids)

#### 7. Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex a neuroinfekcií

- A. Neuroborelióza
- B. Diferenciálna diagnostika neuroinfekcií a autoimunitných ochorení podľa patologických zmien buniek v likvore
- C. Typy humorálnej odpovede v CNS

#### 8. Diferenciálna diagnostika demyelinizačných ochorení, systémových ochorení spojiva, neuroinfekcií a vaskulárnych ochorení

Systémové ochorenia spojiva

- A. Systémový lupus
- B. Behcetova choroba
- C. Neurosarkoidóza
- D. Sjogrenov syndróm

Vaskulárne ochorenia napodobňujúce autoimunitné demyelinizačné ochorenia

A. Primárna angiitída CNS

B. CADASIL

## **9. Paraneoplastické neurologické syndrómy**

### **Zoznam skratiek:**

ADEM	Akútna diseminovaná encefalomyelitída
AFP	Alfafetoprotein
AQP4 IgG	Protilátky IgG proti aquaporínovým kanálom typu 4
ANCA	Antinukleárny antigén
$\beta$ HCG	Humánný choriogonadotropin beta
BDI-II	Beck Depression Inventory – II
B-Ly	B-lymfocyty
CADASIL	Cerebrálna Autozómovo Dominantná Arteriopatia so Subkortikálnymi Infarktami a Encefalopatiou
CA-125	Karcinómový antigen - 125
CBA	Cell Based Assay
CJD	Creutzfeldt-Jacob Disease
CLIPPERS	Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids
C-miecha	Cervikálna miecha
CMSC	Consortium Multiple Sclerosis Centers
CMV	Cytomegalovírus
CNS	Centrálny nervový systém
CSL	Cerebrospinálny likvor
CT	Počítačová tomografia
DIR	Double Inversion Recovery
DIS	Diseminácia v priestore CNS

DIT	Diseminácia v čase
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAU	Európska urologická spoločnosť
EBV	Epstein-Barrovej vírus
EBNA	Nukleárny antigén EBV
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EP	Evokovaný potenciál
FDG-PET	Pozitronová emisná tomografia s použitím florodeoxyglukózy
FLAIR	Fluid Attenuation Recovery
GABA	$\gamma$ -amino maslová kyselina
GFAP	Gliárny fibrilárny kyslý protein
HAM-D	Hamiltonova ratingová škála na hodnotenie depresivity
HEB	Hemato-encefalická bariéra
HHV	Human Herpes Virus
HIT	Head Impulse Test
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Hlavný histokompatibilný antigen
ICI	Medzinárodná konzultácia o inkontinencii moču
IgG, A, M	Imunoglobulín typu G, A, M
KEB	Index energetickej bilancie
LETM	Longitudinálne extenzívna tranzverzálna myelitída
LUTD	Dysfunkcia dolných močových ciest
MADRS	Montgomery-Åsberg ratingová škála depresivity

# MAGNIMS Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

MI	Močová inkontinencia
MOG	Myelinový oligodendrocytový glykoproteín
MOGAD	Ochorenia CNS spojené s anti-MOG protilátkami
MR	Magnetická rezonancia
MRS	Magneticko rezonančná spektroskopia
MRZ	Measles, Rubella, Zoster - protilátkový index
MTR	Magnetizačný transfer
NMOSD	Neuromyelitis optica spektrum ochorení
NAAG	N-Acetyl-Aspartyl-Glutamát
NB	Neuroborelióza
NBC	Neuro Behcetova choroba
NFL	Neurofilamenty
OCB	Oligoklonálne pásy
OCT	Optická koherentná tomografia
ON	Optická neuritída
PACNS	Primárna angiitída CNS
PCR	Polymerázová reťazová reakcia
PPSM	Primárne progresívna sclerosis multiplex
PNS	Paraneoplastický neurologický syndróm
PWI	Perfusion Weighted Imaging
RIS	Rádiologicky izolovaný syndróm
RNFL	Retinal Nerve Fibre Layer
SDMT	Single Digit Modality Test



SIMOA	Single Molecule Array
SLE	Systémový lupus erytematodes
SM	Sclerosis multiplex
SPSM	Sekundárne progresívna sclerosis multiplex
STIR	Short-TI Inversion Recovery
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
Th-miecha	Torakálna/hrudná miecha
TV	Transvaginálna
VEP	Vizuálny evokovaný potenciál
VCA	Kapsidový antigen EBV
VOR	Vestibulárny okulárny reflex
VZV	Varicella Zoster Virus
WB	Western Blott
ZN	Zrakový nerv
25FWT	25-foot walk test, test chôdze na 7,5metra

**Zoznam tabuliek:**

1. McDonalldove kritériá 2017 MR kritériá diseminácie v priestore a čase
2. McDonalldove kritériá 2017 pre primárne progresívnu SM
3. Revidované McDonalldove kritériá
4. Diferenciálna diagnostika príčin head tilt reakcie
5. Prehľad neuropsychologických testov na hodnotenie kognitívnej dysfunkcie pri SM
6. Súhrn MR diagnostických nástrojov magnetickej rezonancie vhodných na hodnotenie a diferenciálnu diagnostiku roztrúsenej sklerózy
7. Diagnostické kritériá pre NMOSD s pozitivitou AQP4-IgG
8. Rozdiely medzi SM, ADEM a NMOSD
9. Diferenciálna diagnostika demyelinizačných ochorení, systémových ochorení spojiva, neuroinfekcií a vaskulárnych ochorení
10. Klasifikácia paraneoplastických syndrómov centrálneho nervového systému
11. Diferenciálna diagnostika niektorých paraneoplastických neurologických syndrómov
12. Odporúčené vyšetrovacie postupy pri diagnostike paraneoplastických neurologických syndrómov

**Zoznam obrázkov:**

1. Typy oligoklonálnej skladby
2. Zobrazenie mozgu podľa MAGNIMS kritérií
3. Zobrazenie miechy
4. Zobrazenie mozgu pomocou nadštandardných metód magnetickej rezonancie
5. Zobrazenie typických nálezov NMOSD
6. MR zmeny mozgu typické pre ADEM
7. Typické MR obrazy CLIPPERS syndrómu
8. Progresívna multifokálna leukoencefalopatia: oportunistická infekcia mozgu pri liečbe sclerosis multiplex natalizumabom
9. MR mozgu pri PACNS
10. CADASIL v pokročilom štádiu

## Úvod

Medicínsky výskum posledných desaťročí priniesol nové pohľady na mnohé chronické imunitne podmienené ochorenia, medzi ktoré patrí aj sclerosis multiplex (SM). Pokroky v oblasti neuroimunológie ukázali, že SM predstavuje heterogénnu skupinu, charakterizovanú rôznymi patomechanizmami, a teda následne i odpoveďou na liečbu. Rôzne mechanizmy účinku jednotlivých preparátov dovoľujú výber lieku podľa charakteru ochorenia jednotlivého pacienta, preto je vhodné pred začatím liečby detailnejšie sledovať a analyzovať zmeny a podrobne zistiť rozsah poškodenia CNS. Navyše sa stav pacienta v čase mení, a preto je vhodné dôkladne monitorovať priebeh zmien, vyhodnotiť efektivitu liečby s cieľom upraviť liečbu podľa miery aktivity SM.

Diagnóza SM sa v posledných rokoch výrazne zjednodušila, čo však zvyšuje riziko falošne pozitívnych nálezov, čo zvyšuje dôraz na širšiu a dôkladnejšiu diferenciálnu diagnostiku ochorenia.

Diagnostika sclerosis multiplex vychádza z “McDonaldových” kritérií z roku 2017. Sú zakomponované do indikačných kritérií pre liečbu imunomodulačnými preparátmi v Slovenskej republike. Prehľad diagnostických kritérií pre jednotlivé formy SM sú v tabuľke 1-3.

**Tabuľka č 1. McDonaldove kritériá 2017 MR kritériá diseminácie v priestore a čase**

Diseminácia v priestore	Diseminácia v čase
<p><math>\geq 1</math> T2 ložisko (asymptomatické/symptomatické) vo <math>\geq 2</math> lokalitách CNS typických pre SM</p> <p><input type="checkbox"/> periventrikulárne <input type="checkbox"/> juxtakortikálne/kortikálne <input type="checkbox"/> v zadnej jame <input type="checkbox"/> v mieche</p>	<p><input type="checkbox"/> simultánna prítomnosť asymptomatického/ symptomatického ložiska (alebo ložísk), enhancujúceho a neenhancujúceho po podaní kontrastnej látky</p> <p><input type="checkbox"/> <math>\geq 1</math> nové ložisko v T2W obraze alebo enhancujúce ložisko pri nasledujúcom MR vyšetrení</p>

**Tabuľka č 2. McDonaldove kritériá 2017 pre primárne progresívnu SM**

PPSM	Kritériá
Progresia neurologického deficitu počas jedného roku nezávislá na klinických relapsoch a platia aspoň dve kritériá z troch uvedených	<input type="checkbox"/> $\geq 1$ T2 ložisko (asymptomatické/symptomatické) v $\geq 2$ lokalitách CNS typických pre SM <input type="checkbox"/> periventrikulárne <input type="checkbox"/> juxtakortikálne/kortikálne <input type="checkbox"/> v zadnej jame <input type="checkbox"/> v mieche <input type="checkbox"/> $\geq 2$ T2 ložiská v mieche <input type="checkbox"/> prítomnosť oligoklonálnych protilátok v CSL

**Tabuľka č 3. Revidované McDonaldove kritériá**

Diagnóza definitívnej relapsujúcej SM	Potrebné doplnkové testy
$\geq 2$ relapsy, $\geq 2$ ložiská	Definitívna SM, žiadne ďalšie testy
$\geq 2$ relapsy, 1 ložisko (predchádzajúci relaps bol z inej anatomickej lokality)	Definitívna SM, žiadne ďalšie testy
1 relaps, $\geq 2$ ložiská	Diseminácia v čase je určená ďalším relapsom, alebo novým MR ložiskom, alebo pozitívitou oligoklonálnych protilátok v CSL
1 atak, 1 ložisko	Diseminácia v priestore je určená ďalším relapsom z inej anatomickej lokality alebo novým MR ložiskom a Diseminácia v čase je určená ďalším relapsom, alebo novým MR ložiskom, alebo pozitívitou oligoklonálnych protilátok v CSL

## 1. Vyšetrenie stupňa neurologického deficitu

Stanovenie neurologického deficitu pacientov s SM je veľmi dôležité nielen pri zhodnotení závažnosti deficitu, ale aj pre monitorovanie ochorenia a hodnotenie účinnosti liečby. Komplexnosť vplyvu SM na organizmus viedla k zavedeniu komplexných hodnotiacich systémov. Celosvetovo sa najčastejšie používa Rozšírená škála miery zneschopnenia – Expanded Disability Status Scale (EDSS).

V tejto škále sú štandardným neurologickým vyšetrením samostatne vyhodnocované jednotlivé neurologické funkčné systémy:

zrakový, kmeňový, pyramidový, senzitivný, sfinkterový, cerebrálny. Hodnotí sa tiež schopnosť chôdze a výkonnosť mobility. Celkové EDSS skóre sa vypočítava z jednotlivých subskóre.

### Funkčné systémy:

#### A. Zrakový systém

Hodnotenie zrakového systému spočíva v stanovení zrakovej ostrosti pomocou Snellenových optotypov. Pacient je vzdialený 5 metrov od vyšetrovacích tabuliek a číta postupne riadky so zmenšujúcimi sa znakmi. Je dovolená 1 chyba v danom riadku. Výsledok sa vypočítava podľa počtu správne prečítaných riadkov. Úplnú funkčnosť zrakového systému ukazuje pomer  $5/5 = 1,0$  (Prečítané všetky riadky z 5 metrov). Vyšetruje sa i celistvosť zrakového poľa a prítomnosť skotómov.

Porucha zraku nesúvisiaca so SM sa do skóre nezahŕňa. Výsledné skóre zrakového systému udáva už zníženie zrakovej ostrosti jedného oka. Pacient s refrakčnou vadou by mal mať primeranú korekciu počas celého vyšetrenia. Lepšie oko ovplyvňuje subskóre iba ak je zraková ostrosť  $\leq 0.33$ .

#### Zrakové pole:

0 – plné

1 – deficit je mierny, zistený len pri testovaní, pacient si ho neuvedomuje

2 – čiastočná hemianopsia, pacient si defekt uvedomuje

3 – kompletná homonymná hemianopsia.

#### Skotómy:

0 – neprítomné

1 – mierny skotóm zistený pri vyšetrení, pacient si ho neuvedomuje

2 – evidentný skotóm referovaný pacientom.

#### ***Vyhodnotenie skóre v zrkovom funkčnom systéme:***

0 – normálny nález, zraková ostrosť 1.0 obojstranne

1 – atrofia zrakového nervu a/alebo malý skotóm a/alebo zraková ostrosť horšieho oka menej než 1.0, ale viac ako 0.67

2 – horšie oko s maximom zrakovej ostrosti 0.67 – 0.34

3 – horšie oko s maximom zrakovej ostrosti od 0.33 – 0.21, alebo s rozsiahlym skotómom, a/alebo s miernym zúžením zrakového poľa

4 – horšie oko s maximom zrakovej ostrosti 0.2-0.1, a/alebo s výrazným zúžením zrakového poľa; stupeň 3 a lepšie oko s ostrosťou  $\leq 0.33$

5 – horšie oko s maximom zrakovej ostrosti  $<0.1$ ; stupeň 4 a maximum zrakovej ostrosti lepšieho oka  $\leq 0.33$

6 – stupeň 5 a maximum zrakovej ostrosti lepšieho oka  $\leq 0.33$ .

Zrakové poruchy sú pri SM časté. Z dôvodu aby tento izolovaný výsledok nesprávne neovplyvnil celkový stupeň zneschopnenia, robí sa korekcia zrakového subskóre.

Subskóre zrakového systému: 6 5 4 3 2 1

Konvertované skóre: 4 3 3 2 2 1

#### **Rozšírené vyšetrenie zrakového systému:**

##### **Optická koherentná tomografia**

Optická koherentná tomografia (OCT) je neinvazívna, bezkontaktná, rýchla, reprodukovateľná, zobrazovacia oftalmologická vyšetrovacia metóda, ktorá umožňuje prierezové a volumetrické zobrazenie jednotlivých vrstiev sietnice vrátane špecifických štruktúr a jednotlivých buniek.

Základný skenovací protokol OCT pre vyšetrenie pacientov s optickou neuritídou (ON), SM a NMOSD (Neuromyelitis optica spectrum disorders) z pohľadu neurológa zahŕňa analýzu vrstvy nervových vlákien sietnice (RNFL), analýzu papily zrakového nervu (ZN) a analýzu makulárnych zmien. Základný sken slúžiaci ku kvantifikácii hrúbky RNFL (axonov gangliových buniek sietnice v peripapilárnej oblasti) je peripapilárny cirkulárny sken. Normatívna databáza je vo väčšine prístrojov nastavená na snímací polomer 3,4 mm pri centrácii na stred papily. Nakoľko aj malý stupeň atrofie sietnice spôsobený neurodegeneráciou, môže byť ľahko maskovaný artefaktami, boli vyvinuté a do praxe implementované kritériá kontroly kvality OCT skenu.

Pre hodnotenie normálnych a abnormálnych nálezov bola stanovená hranica hrúbky RNFL 51.5  $\mu\text{m}$  pre temporálnu časť zrakového nervu a 88.8  $\mu\text{m}$  pre priemernú hrúbku RNFL. Tieto hodnoty vykazovali najvyššiu senzitivitu a špecifickosť pre potvrdenie prekonanej optickej neuritídy. Zistilo sa, že prekonaná optická neuritída spôsobuje radikálnejší priemerný pokles vrstvy RNFL (20.38  $\mu\text{m}$ ) než je bežný pokles spôsobený ochorením (7.08  $\mu\text{m}$ ), pričom najvýraznejší pokles bol v temporálnom kvadrante RNFL.

Rozdiel hrúbky RNFL o 10  $\mu\text{m}$  je spojený s 0.20  $\text{mm}^3$  redukciou objemu makuly. Oči s anamnézou ON a bez nej mali rovnaký stupeň redukcie objemu makuly. RNFL  $\leq 87\mu\text{m}$  predstavuje patologickú hranicu, s 2-krát vyšším rizikom rozvoja disability v priebehu nasledujúcich 2 rokov a 4-krát vyšším rizikom v priebehu nasledujúcich 5 rokov.

Rozdelenie výsledkov merania RNFL podľa podtypov SM ukazuje, že axonálna strata je typická pre sekundárnu (SPSM) aj primárne progresívnu (PPSM) formu SM. Priemerné hodnoty pre SPSM a PPSM boli od 53.6  $\mu\text{m}$ , SD 13.2  $\mu\text{m}$  do 63.7  $\mu\text{m}$ , SD 14.6  $\mu\text{m}$ . Tieto dve skupiny sa od seba líšili len hrúbkou temporálneho kvadrantu, ktorý bol menší u SPSM pacientov.

### **Vizuálny evokovaný potenciál - VEP**

Evokované potenciály (EP) sú schopné zaznamenať už subklinické zmeny integrity nervových dráh. V prípade SM je patomorfologickým substrátom poškodenia demyelinizácia alebo axonálna strata. Predĺženie latencie evokovanej odpovede je spôsobené spomalením vedenia nervovými dráhami, v dôsledku ich demyelinizácie. Ťažkej poruche vedenia nervovými dráhami zodpovedá neopakovateľná odpoveď, ktorá ukazuje prerušenie vedenia nervovou dráhou, t.j. kondukčný blok. Kondukčný blok sa môže prejaviť aj ako podstatné zníženie amplitúdy odpovede v porovnaní s normatívnymi hodnotami, alebo s už vykonaným



vyšetrením u sledovaného jedinca. V prípade VEP sa podľa štandardných údajov za normálnu latenciu považuje hodnota pozitívnej vlny 100ms +/- 10% (P100: 90 - 110ms). Je to vzdialenosť šírenia nervového podráždenia od neuroretiny k zrakovému analyzátoru v okcipitálnom laloku. Amplitúda vlny ukazuje intenzitu šírenia vzruchu, a nemala by klesnúť pod 4uV, horná hranica nie je jednoznačne stanovená. Odporúča sa však, aby si každé laboratórium stanovilo vlastné normy.

Výsledky evokovaných potenciálov korelujú s funkciou somatosenzorických, vizuálnych a motorických dráh. Kombinácia použitých metód vyšetrenia EP dokáže odhaliť mieru dysfunkcie pri SM. Napriek tomu zostávajú platné McDonalddove kritériá z roku 2001, ktoré zo všetkých modalít EP preferujú len VEP.

Posledná revízia McDonalddových kritérií pre diagnostiku SM z roku 2017 vyzdvihla význam vyhodnocovania poškodenia prednej časti zrakového systému pri stanovení definitívnej diagnózy. Panel odporúča používať VEP, MR metódy, ako aj OCT, napriek tomu, že spoločná diagnostická senzitivita a špecificita všetkých troch metód v hodnotení diseminácie ochorenia v čase a priestore nebola jednoznačne definovaná. Bolo poukázané na nedostatok validizačných štúdií.

## **B. Kmeňové funkcie**

Zameriavame sa na vyšetrenie jednotlivých znakov kmeňovej dysfunkcie

Okohybná porucha (Extraocular movement impairment)

0 – žiadna, normálny nález

1 – diskkrétne príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje

2 – mierna okohybná porucha, ktorú si pacient uvedomuje, alebo nekompletná paralýza okohybných pohybov jednostranne, ktorú si pacient neuvedomuje

3 – stredná okohybná porucha, nekompletná jednostranná paralýza, ktorú si pacient uvedomuje, alebo kompletná paralýza jedného pohybu, pohľadová paréza jedného oka

4 – ťažká porucha, kompletná paréza pohľadu jedným smerom na oboch očiach.

### Nystagmus

- 0 – žiadna, normálny nález
- 1 - pohľadom vyvolaný nystagmus
- 2 - pretrvávajúci nystagmus v horizontálnom alebo vertikálnom smere ale nie pri priamom pohľade, pacient si môže aj nemusí byť vedomý poruchy
- 3 – trvalý nystagmus pri priamom pohľade, trvalý nystagmus ktorý interferuje so zrakovou ostrosťou, kompletná internukleárna oftalmoplégia s nystagmom abdukujúceho oka, oscilopsia.

### Porucha nervus trigeminus

- 0 – žiadna, normálny nález
- 1 – mierne príznaky dysfunkcie
- 2 – mierne zníženie citlivosti, ktorú si pacient uvedomuje
- 3 – znížená taktilná citlivosť, znížená distriminácia ostrých a tupých podnetov v 2-3 dermatónoch vetiev n. trigeminus, neuralgia n. trigeminus (1 atak v posledných 24 hodinách)
- 4 – neschopnosť rozlišovať ostré a tupé podnety, alebo strata taktilnej citlivosti v zóne inervovanej n. trigeminus, jedno- alebo obojstranne.

### Slabosť mimického svalstva

- 0 – žiadna
- 1 – mierne príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý
- 2 – klinicky zjavná jednostranná paréza mimického svalstva, pacient si ju uvedomuje
- 3 – nekompletná paréza mimického svalstva
- 4 – kompletná jedno- alebo obojstranná paréza mimického svalstva.

### Strata sluchu

- 0 – žiadna
- 1 – mierne príznaky (zhoršenie sluchu pri nižšej intenzite stimulu, pacient si ju

neuveďomuje poruchu)

- 2 – mierne príznaky, ktoré si pacient uveďomuje
- 3 – mierna/stredná obojstranná porucha sluchu
- 4 – stredná až ťažká obojstranná porucha sluchu.

Poruchy sluchu spôsobené iným mechanizmom alebo starnutím sa do hodnotenia nezarátavajú.

### Dyzartria

- 0 – ťiadna
- 1 – mierne príznaky
- 2 – klinicky zjavná dyzartria, ktorú si pacient uveďomuje
- 3 – dyzartria zhoršujúca porozumenie počas komunikácie
- 4 – nemožnosť rozprávať.

### Dysfágia

- 0 – ťiadna
- 1 – mierne príznaky
- 2 – problém prehltnúť tekutiny
- 3 – ťažkosti s prehltaním tekutých aj tuhých látok
- 4 – závažné ťažkosti s prehltaním vyžadujúce úpravu stravy
- 5 – nemožnosť prehltáť.

### ***Vyhodnotenie subskóre kmeňových funkcií:***

- 0 – normálny nález
- 1 – mierne príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý
- 2 – mierny nystagmus alebo okohybná porucha, či iná kmeňová dysfunkcia
- 3 – stredný nystagmus alebo iná kmeňová porucha

4 – závažná dyzartria, dysfágia či iná závažná porucha

5 – neschopnosť prehľtať alebo rozprávať.

### **Doplňkové testy kmeňovej dysfunkcie – vestibulológia**

#### Aspekcia

Hodnotí sa pokojové postavenie očných bulbov v orbite. Jedným z jednoduchých testov na zistenie poruchy symetrického postavenia očných bulbov predstavuje Hirschbergov test – asymetria korneálneho reflexu. Pátrame po prítomnosti inklinácie hlavy (ang. Head tilt), ktorá je súčasťou takzvanej ocular tilt reakcie – skew deviácia, head tilt – k hypotropickému oku, okulárna kontrarotácia. Etiologicky môže byť prítomná pri viacerých léziách v centrálnom a periférnom vestibulárnom systéme (viď tabuľka č. 4). Jedná sa o poruchu v graviceptívnych spojoch, ktorých začiatok sa nachádza v utrikule. Môže byť prítomná vo viacerých klinických situáciách (pri lézii nervus trochlearis, pontomezencefalických léziách – horná časť mozgového kmeňa, vestibulárnych léziách, Wallenbergovom syndróme – dolná časť mozgového kmeňa). Pri tilt reakcii dochádza k vertikálnej divergencii očí, k náklonu hlavy a rotácii očných bulbov v smere náklonu hlavy.

**Tabuľka č 4. Diferenciálna diagnostika príčin head tilt reakcie**

<i><b>Inklinácia hlavy</b></i>	<b>Ipsilaterálne k lézii</b>	<b>Kontralaterálne k lézii</b>
<i>Lézia n. trochlearis</i>		+
<i>Akútna vestibulárna lézia</i>	+	
<i>Lézia v dolnej časti mozgového kmeňa</i>	+	
<i>Lézia v hornej časti mozgového kmeňa</i>		+

#### Okulomotorické vyšetrenie

Počas vyšetrenia u sediaceho pacienta hodnotíme nasledovné očné pohyby:

1. Vyšetrenie fixácie pohľadu v jednej pozícii tzv. gaze holding

2. Nystagmus
3. Plynulé sledovacie očné pohyby
4. Sakády – balistické očné pohyby
5. Vestibulo-okulárne reflexy (VOR)
6. Optokinetický reflex alebo optokinetický nystagmus
7. Konvergentné a divergentné pohyby.

1. Pri vyšetrení okulomotorického aparátu pozorujeme postavenie očných bulbov vo všetkých deviatich pozíciách. Sledujeme tzv. “gaze holding” alebo udržiavanie fixovaného pohľadu. Pátrame po prítomnosti nystagmu pri priamom pohľade a pri pohľade do strán a vertikálne (deviácia bulbov má byť cca 15 stupňov).

2. Spontánny nystagmus niekedy nemusí byť viditeľný, preto je nutné použiť optické alebo Frenzelove video-okuliare, s cieľom odstrániť fixáciu pohľadu. Typicky pri vestibulárnej neuritíde alebo ataku Meniérovej choroby je prítomný horizontálne-rotačný nystagmus, bijúci od lézie – zvyrazňuje sa pri odstránení vizuálnej fixácie. Ak nie sú dostupné vyššie uvedené vyšetrovacie nástroje pri zavretých očiach, dochádza k zvyrazneniu nystagmu očných bulbov. Pri pohľade v smere nystagmu sa zvyrazní, je jednosmerný - bije vo všetkých pozíciách rovnakým smerom.

Jeden z najdôležitejších klinických znakov v diferenciálnej diagnostike centrálného a periférneho vestibulárneho syndrómu je potlačenie nystagmu pri zrakovej fixácii. Pri periférnych léziách zraková fixácia utlmuje nystagmus. Pri centrálnom nystagme sa môže jednať o horizontálny, horizontálne-rotačný, vertikálny, diagonálny, hore/dolebijúci, rebound nystagmus, konvergenciu retrakčný nystagmus, pohľadový nystagmus, epileptický nystagmus a iné. Zároveň môže byť nystagmus prítomný iba v určitej polohe hlavy a tela, vtedy sa nazýva polohový nystagmus.

Pohľadový nystagmus (tzv. end-gaze nystagmus) predstavuje fyziologický nález, ak je v krajnej polohe prítomný iba niekoľko zášklbov (alebo sa udáva vyčerpanie do 20 sekúnd).

3. Pri vyšetrení plynulých sledovacích očných pohybov požiadame pacienta, aby sledoval prst vyšetrujúceho, vyšetrujeme pohyby v horizontálnej a vertikálnej rovine. Sledujeme, či sú rušené sakádami, môžu byť narušené pri demyelinizačných ochoreniach, ale aj vo vyššom veku, pri intoxikácii, liekmi alebo pri neurodegeneratívnych ochoreniach. Ak je pri akútnom vestibulárnom syndróme porucha plynulých sledovacích očných pohybov, predstavuje to jeden znak centrálného vestibulárneho syndrómu. Uvedené je ale nutné korigovať s celkovým klinickým stavom pacienta.

4. Pri vyšetrení sakád požiadame pacienta, aby rýchlo striedal fixáciu medzi dvoma stabilnými objektami, napríklad dvoma prstami. Vyšetrenie realizujeme v horizontálnej, vertikálnej, diagonálnej rovine. Pri sakádach hodnotíme latenciu, rýchlosť, presnosť a či sú konjugované.

U periférnych lézií sa poruchy sakád nevyskytujú. Môžeme vidieť diskonjugované horizontálne sakády pri internukleárnej oftalmoplégii na kontralaterálnej strane ako je smer sakád (spomalenie sakád addukujúceho oka). Sakády, pri ktorých je prítomné spomalenie, ale je zachovaný rozsah pohybu, sú typické pri poruchách mozgového kmeňa.

Porucha vertikálnych sakád je typická pre poruchy v hornej časti mozgového kmeňa (rostrálne interstinálne jadro mediálneho longitudinálneho fascikulu). Pri spomalení horizontálnych sakád je prítomná porucha v oblasti pontínnej paramediálnej retikulárnej formácie. Hypermetria sakád je typická pre cerebelárne poruchy. Hypermetria sakád na ipsilaterálnej strane a hypometria na kontralaterálnej sa vyskytuje pri patologickej lézii v laterálnej medulle oblongate. Pri cerebelárnych léziách môže byť prítomná hypometria (lézia v dorzálnej vermis cerebella), hypermetria (bilaterálna lézia nucleus fastigus posterior). Oneskorenie iniciácie sakád býva prítomné v oblasti cerebrálneho kortexu (apraxia hybnosti očí). Reflexné sakády možno hodnotiť pomocou vyšetrenia optokinetického nystagmu.

5. Vestibulo-okulárny reflex (VOR) zabezpečuje stabilný obraz na sietnici počas bežných pohybov, ako napríklad pri chôdzi. Keď realizujeme pohyb hlavou, okohybné svaly sú okamžite aktivované a dochádza k pohybu očí kontralaterálnym smerom. Pri poruchách VOR vzniká oscilopsia a nystagmus. Tie vedú k rozmazanému videniu, obraz akoby poskakoval, je nestabilný, napríklad nie je možné čítať z mobilu počas chôdze. VOR môžeme testovať pomocou head impulse testu (HIT). Pacient fixuje pohľad napr. na nos vyšetrujúceho a následne je hlava prudko otočená do pravej alebo ľavej strany o približne 15 stupňov. Uvedené vyšetrenie testuje funkčnosť laterálnych semicirkulárnych kanálikov. VOR môžeme vyšetrovať v rovine každého semicirkulárneho kanálika. Pri poruche jedného z vestibulárnych aparátov dochádza pri prudkom otočení hlavy k deviácii očných bulbov s hlavou a vzniká korekčná sakáda na vyšetrovaného. U niektorých pacientov s pozitívnym HIT nemusí byť korekčná sakáda voľným okom viditeľná. Tu získava význam využitie video-HIT.

6. Optokinetický reflex predstavuje kombináciu sakád a plynulých sledovacích očných pohybov. Pacienta požiadame, aby sledoval napr. optokinetickú pásku, prípadne prsty vyšetrujúceho. Pomocou optokinetickej odpovede vieme zistiť asymetriu sledovacích pohybov alebo sakád.

7. Vergencia predstavuje pohyb, pri ktorom dochádza k prekríženiu osí očných bulbov, jedná sa o diskonjugované horizontálne pohyby očí. Umožňujú binokulárnu fixáciu a stereopsiu vizuálnych cieľov v rôznych vzdialenostiach a sú zložené z konvergence (addukcie) a divergencie (abdukcie) oboch očí. Vyšetrenie vergentných pohybov realizujeme striedaním pohľadu na blízky a vzdialenejší predmet. Konvergenca je jednou z troch reflexných vizuálnych reakcií vyvolaných pri pohľade na blízky predmet. Ďalšími zložkami takzvanej triády pohľadu do blízka sú akomodácia šošovky, ktorá zaostrí objekt, a zúženie zrenice, ktoré zväčšuje hĺbku ostrosti a zostruje obraz na sietnici. V tomto prípade sa môžeme stretnúť s takzvaným “vergence retraction” nystagmom pri cerebelárnych léziách.

Vizuálna supresia vestibulo-okulárneho reflexu predstavuje ďalší diagnosticko-klinický test, kde pacient fixuje pohľad na palce rúk, ktoré má vystreté pred seba. Pasívne otáčame trup pacienta. U zdravého človeka dochádza k rušeniu vestibulo-okulárneho reflexu, oči ostávajú fixované na palce vyšetruvaného. Pri cerebelárnych poruchách a pri poruchách plynulých sledovacích očných pohybov dochádza k poruche supresie VOR a vzniká rýchla sakáda v smere rotácie.

### Polohové testy

V klinickom vyšetrení pacienta sa v rámci diferenciálnej diagnostiky medzi centrálnym alebo periférnym typom vestibulárnej poruchy riadime výsledkami Dix-Hallpikeových a DeKleynových polohových testov.

### Provokačné testy

Vyšetrenie “head shaking” nystagmu predstavuje doplnkovú metódu na zobrazenie asymetrie medzi pravým a ľavým vestibulárnym aparátom. Test je potrebné realizovať s Frenzelovými okuliarmi. Hlava sa v sede vo flexii 30 stupňov otáča 2-krát/s 10-20 krát. Pri periférnej unilaterálnej lézii vzniká horizontálny nystagmus bijúci s rýchlou fázou k zdravému uchu (kontraverzívny head shaking nystagmus). Nystagmus môže meniť smer. U ľudí so zdravým vestibulárnym aparátom môžu byť prítomné napríklad 1-2 nystagmoidné zášklby očných bulbov. Vertikálny nystagmus je nešpecifický, ale môže sa vyskytovať pri centrálnych vestibulárnych syndrómoch. Ipsiverzívny head shaking nystagmus sa popisuje pri poškodení laterálnej časti medulla oblongata. Medzi ďalšie provokačné testy patria Valsalvov manéver alebo kompresia trágu.

### Vyšetrenie postoja, chôdze a vestibulospinálnych reflexov

Pri unilaterálnej poruche vestibulárnej funkcie dochádza k ťahu osi tela v postoji smerom k poškodenému vestibulárnemu aparátu. U pacientov s vestibulárnou léziou a výraznou ataxiou postoja a chôdze, kde nie je možné udržať vzpriamený postoj, by mal byť nález podozrivý z cerebelárneho poškodenia. Vhodné je realizovať vyšetrenie normálnej chôdze a následne aj vyšetrenie tandemovej chôdze, hodnotiť šírku postoja, Rombergov test, vyšetrenia na penovej podložke (odstránime propioceptívnu inerváciu, čo má význam u pacientov s bilaterálnou zánikovou léziou vestibulárneho aparátu), Unterbergov test a Hautantovu skúšku.

### **C. Pyramídový systém**

Pri hodnotení pyramidového systému robíme podrobné testovanie šľachovo-okosticových, kožných reflexov, patologických pramidových javov, svalovej sily, doplníme pozičné testy a testy chôdze. Zameriavame sa na tieto parametre:

#### Šľachovo-okosticové reflexy

- 0 – neprítomné
- 1 – znížené
- 2 – normálne
- 3 – zvýšené
- 4 – reverzibilný klonus
- 5 – trvalý klonus.

#### Kožné reflexy

- 0 – normálne
- 1 – znížené
- 2 – neprítomné.



Plantárna odpoveď

- 0 – flexia prstov nohy
- 1 – neutrálna, žiadna
- 2 – extenzia palca, prstov nohy.

Hodnotenie svalovej sily

- 0 – žiadna svalová kontrakcia
- 1 – viditeľná kontrakcia bez pohybu v kĺbe
- 2 – aktívny pohyb proti gravitácii, ale nie proti odporu
- 3 – aktívny pohyb proti gravitácii, ale nie plná sila
- 4 – normálny pohyb.

Hodnotenie sa robí samostatne pre svaly horných končatín: m.deltoideus, m.biceps, m.triceps, flexory a extenzory zápästia. Na dolných končatinách sa testuje skupina flexorov bedra a kolena, skupina extenzorov predkolenia, dorzálna a plantárna flexia nohy.

Spasticita

- 0 – žiadna
- 1 – mierne zvýšený svalový tonus
- 2 – stredne zvýšený svalový tonus, ktorý nezabraňuje pohybu
- 3 – intenzívne zvýšený svalový tonus, ktorý obmedzuje pohyb
- 4 – kontraktúry.

Spasticita chôdze

- 0 – žiadna
- 1 – mierna
- 2 – stredne ťažká, interferuje s chôdzou

3 – ťažká, veľká interferencia s chôdzou.

### Celkový pohybový výkon (Overall motor performance)

0 – normálny

1 – mierne obmedzená schopnosť zložitých pohybových vzorcov a dlhšej

chôdze, ale nie je problém so svalovou silou pri izolovanom vyšetrení

končatín

2 – obmedzenie funkcie jednotlivých svalových skupín, ktoré znižuje pohybový

výkon.

Za zvýšenú unaviteľnosť svalov pri fyzickom výkone sa považuje redukcia pôvodných výkonov o 30-50%. Hodnotenie pohybového výkonu by malo zohľadňovať dlhodobejší, nie momentálny výkon, ktorý môže mať kolísavý charakter.

### ***Vyhodnotenie subskóre pyramídového systému:***

0 – normálny

1 – mierne príznaky bez zneschopenia (napríklad zvýšené reflexy)

2 – minimálne znechopenie, rýchla unaviteľnosť pri záťaži, alebo celkový

pohybový výkon st. 1 a svalová sila znížená na st.4 v 1-2 svalových

skupinách

3 – mierna až stredná hemiparéza alebo paraparéza, svalová sila st. 4 v 2-3

svalových skupinách

4 – stredne ťažká hemiparéza alebo paraparéza, svalová sila st. 2 na dvoch

končatinách alebo monoplégia (st. 0-1 na jednej končatine)

5 – paraplégia, hemiplégia (st 0-1 na dvoch končatinách), alebo ťažká paréza

v kvadrudistribúcii (st 2 na 4 končatinách)

6 – tetraplégia (st 0-1 na 4 končatinách).

### **Dodatkové testy pyramídového systému:**

- Pozičné testy (Mingazzini, pronačný test) horných a dolných končatín
- Poskoky na každej dolnej končatine jednotlivo:  $\geq 10$  je norma, 10-6 mierny stupeň,  $<6$  je stredný stupeň poškodenia, 0 poskokov reprezentuje ťažký stupeň poškodenia
- Chôdza na špičkách či pätách: 0 - norma, 1 – obmedzene, 2 – nie je možná
- Chôdza na krátke vzdialenosti 7.5 metra (25-Foot Walk Test: 25FWT) má veľkú variabilitu. Sú k dispozícii populačné normy a namerané hodnoty, porovnané s populačnou normou slúžia na výpočet kompozitného z-skóre v Multiple Sclerosis Functional Composite.
- Chôdza na 10, 20 alebo 30 metrov
- Chôdza na dlhé vzdialenosti: Chôdza na 100 metrov, 2-minútová chôdza a 6-minútová chôdza.

Z praktického hľadiska má väčší význam sledovať zmeny chôdze u jednotlivca v čase než porovnávať namerané hodnoty jednotlivca s populačnými normami. Testy chôdze na krátke vzdialenosti sú jednoduché na prevedenie, dostupné v každodennej praxi. Chôdza na dlhé vzdialenosti vyžaduje pripravený ohraničený terén, aj spoluprácu viacerých administrátorov.

Výsledky merania rýchlosti chôdze na krátke vzdialenosti (25FWT, test na 10, 20 alebo 30 metrov) majú význam pri rozlišovaní pacientov so SM od zdravých jedincov. Predpokladá sa, že zdravý jedinec prejde počas 6 minút vzdialenosť približne 500 metrov. Priemerný čas chôdze na vzdialenosť 7,5 metra je u zdravých 3-6 sekúnd. Pri rýchlej chôdzi je možné prejsť 100-120 metrov za 2 minúty. Zdravý človek má rýchlosť chôdze 3-7 km/hod.

25FWT, 2-minútový a 6-minútový test chôdze sú vhodné na určenie stupňa zneschopnenia u SM pacientov. Pacienti so závažnejším stupňom zneschopnenia (EDSS 4.5 – 6.5) majú dlhší nameraný čas za 6 minút a pomalší začiatok pohybu (predĺžený čas v 25FWT) než pacienti s nižším stupňom zneschopnenia (EDSS 1.5 – 4.0).

Testy chôdze na dlhé vzdialenosti pomáhajú pri vyhľadávaní pacientov, ktorí dospeli do sekundárne progresívnej fázy ochorenia, alebo na potvrdenie, že sa jedná o progresívne formy SM.

Napriek tomu, že 25FWT veľmi intenzívne koreloval s EDSS, ale aj testami chôdze na dlhé vzdialenosti, 6-minútový test chôdze sa zdá byť oveľa priekaznejší pri hodnotení reálneho

neurologického deficitu, miery svalovej unaviteľnosti. Umožňuje lepšie posúdiť celkový pohybový výkon a tým aj zostávajúcu funkčnú rezervu, ktorú pacient má. Výsledky merania 6-minútovej chôdze tiež veľmi dobre korelujú s údajmi udávanými samotným pacientom.

#### **D. Mozočkové funkcie**

Testujeme jednotlivé znaky cerebelárneho syndrómu.

##### Tremor hlavy

- 0 – žiadny
- 1 – mierny
- 2 – stredný
- 3 – závažný.

##### Ataxia trupu

- 0 – žiadna
- 1 – diskkrétne príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje
- 2 – mierne, instabilita pri zavretých očiach
- 3 – stredné, instabilita pri otvorených očiach
- 4 – ťažká, neschopnosť sedieť bez pomoci.

Izolovaná závažná ataxia trupu bez ataxie končatín sa hodnotí stupňom 3 mozočkového EDSS subskóre.

##### Ataxia končatín (tremor, dysmetria, dysdiadochokinéza)

- 0 – žiadna
- 1 – diskkrétne príznaky
- 2 – mierna, tremor a neobratnosť, čiastočná interferencia s funkciou
- 3 – stredná, tremor a neobratnosť, ktorý interferuje so všetkými činnosťami
- 4 – závažná, väčšina funkcií je obtiažna.

##### Tandemová chôdza

- 0 – normálna
- 1 – porušená

2 – nie je možná.

### Ataxia chôdze

0 – žiadna

1 – diskretná, ktorú si pacient neuvedomuje

2 – mierna ataxia chôdze

3 – stredná ataxia chôdze

4 – chôdza je z dôvodu ataxie výrazne obmedzená, pacient prejde len niekoľko krokov bez opory.

### Rombergov test

0 – normálny

1 – mierna instabilita pri zavretých očiach

2 – stredná instabilita pri zavretých očiach

3 – instabilita pri otvorených očiach.

### Ostatné mozočkové testy (Unterbergerov test, test pasivity)

0 – normálne

1 – mierna dysfunkcia

2 – stredná dysfunkcia

3 – ťažká dysfunkcia.

### ***Vyhodnotenie mozočkového subskóre:***

0 – normálny stav

1 – diskretná porucha, ktorej si nie je pacient vedomý

2 – mierna ataxia, alebo stredná instabilita v Rombergovom teste, alebo neschopnosť tandemovej chôdze

3 – stredná až závažná ataxia trupu alebo alebo končatín

4 – závažná ataxia trupu/chôdze a závažná ataxia troch až štyroch končatín

5 – neschopnosť urobiť koordinovaný pohyb z dôvodu ataxie

X – porucha pyramídovej funkcie alebo senzorický deficit interferuje s testami koordinácie.

## **E. Senzitívny system**

### Povrchová citlivosť (dotyk a bolesť)

0 – norma

- 1 – diskkrétne znížená povrchová citlivosť, ktorej si pacient nie je vedomý
- 2 – mierne zníženie dotykovej citlivosti a bolesti, pacient je schopný rozlišovať ostré a tupé vnemy
- 3 – stredná porucha, strata schopnosti rozlišovať ostré a tupé vnemy
- 4 – neschopnosť rozlišovať ostré a tupé vnemy a zníženie dotykovej citlivosti
- 5 – anestézia.

### Vibračná citlivosť

0 – norma

- 1 – stupeň 5 – 7 z 8 na kalibrovannej ladičke, alebo rozoznanie vibrácie 10 sekúnd, ale menej než vyšetrujúci
- 2 – stupeň 1 - 4 z 8 na kalibrovannej ladičke, alebo rozoznanie vibrácie 2 - 10 sekúnd
- 3 – úplná strata vibračnej citlivosti.

### Polohocit

0 – norma

- 1 – 1 až 2 nesprávne odpovede na distálnych častiach tela
- 2 – veľa nesprávnych odpovedí, neuvedomuje si polohu proximálnych kĺbov a častí tela
- 3 – strata percepcie pohybu, astázia.

Lhermiteov príznak a subjektívne vnímané parestézie nie sú súčasťou hodnotenia senzitívneho subskóre.

### ***Vyhodnotenie senzitívneho subskóre:***

0 – normálny nález

- 1 – mierne zníženie vibračnej alebo dotykovej alebo termickej citlivosti na 1 – 2 končatinách
- 2 – mierne zníženie dotykovej citlivosti alebo termickej citlivosti alebo polohocitu, alebo stredné zníženie vibrácie na 1 - 2 končatinách; a/alebo mierne zníženie dotykovej, termickej alebo vibračnej citlivosti na  $\geq 2$  končatinách
- 3 – stredné zníženie dotyku, bolesti alebo polohocitu, alebo stredné zníženie vibračnej citlivosti na 1 – 2 končatinách; a/alebo mierne zníženie dotykovej a termickej citlivosti, alebo stredný

- deficit vo všetkých propioceptívnych testoch na  $\geq 2$  končatinách
- 4 – evidentné zníženie dotykovej a termickej citlivosti na 1 – 2 končatinách; a/alebo evidentné zníženie dotykovej a termickej citlivosti, alebo závažný deficit vo všetkých propioceptívnych testoch na  $\geq 2$  končatinách
- 5 – strata citlivosti na 1 – 2 končatinách a/alebo evidentné zníženie všetkých propioceptívnych testov na väčšine tela s výnimkou hlavy
- 6 – strata citlivosti na celom tele s výnimkou hlavy.

## **F. Sfinkterové funkcie (močový mechúr a črevo)**

### Močová retencia

- 0 – bez poruchy
- 1 – diskretná porucha, nezasahujúca do životného štýlu
- 2 – močová retencia, časté infekcie močových ciest
- 3 – ťažká porucha, je nutná katetrizácia močového mechúra
- 4 – strata funkcie, nekontrolovaná inkontinencia.

### Močová urgencia a inkontinencia

- 0 – bez poruchy
- 1 – diskretná porucha, nezasahujúca do životného štýlu
- 2 – zriedkavá inkontinencia, s frekvenciou maximálne 1x týždenne, pacient nepravidelne používa vložky
- 3 – častá inkontinencia, s frekvenciou niekoľkokrát týždenne, alebo denne, pacient potrebuje vložky a iné inkontinenčné pomôcky
- 4 – strata funkcie močového mechúra.

### Porucha vyprázdňovania stolice

- 0 – bez porúch
- 1 – mierna zápcha, bez vplyvu na životný štýl
- 2 – stredná porucha, občas inkontinencia stolice, pacient potrebuje inkontinenčné pomôcky

- 3 – závažná porucha, pacient potrebuje lieky na zmäkčenie stolice a vyprázdnenie, niekedy manuálna evakuácia stolice
- 4 – úplná strata funkcie.

Sexuálne funkcie je tiež možné posudzovať, sú nepovinné, ale ak vzniknú, tak sa započítavajú do celkového skóre EDSS. Incidencia týchto porúch je vysoká, trpí ňou okolo 80% mužov a viac ako 70% žien s SM.

### Sexuálne funkcie

Muži:

- 0 – bez porúch
- 1 – mierna porucha udržať erekciu, ale schopný pohlavného styku
- 2 – stredne ťažká porucha udržať erekciu, zníženie libida, ale zostáva schopnosť pohlavného styku a dosiahnutia orgazmu
- 3 – závažná porucha, znížené libido, dosiahnutie erekcie a orgazmu je problematické
- 4 – strata funkcie.

Ženy:

- 0 – normálna funkcia
- 1 – mierna porucha lubrikácie, stále sexuálne aktívna, dosahuje orgazmus
- 2 – dyspareunia, hypoorgazmia, znížená sexuálna aktivita
- 3 – znížená sexuálna aktivita, anorgasmia
- 4 – strata funkcie.

Subskóre sfinkterových funkcií sa konvertuje, a až potom sa započítava do celkového EDSS.

Sfinkterové EDSS subskóre     6 5 4 3 2 1

Konvertované EDSS subskóre   5 4 3 3 2 1

### ***Vyhodnotenie sfinkterového subskóre:***

- 0 – normálne funkcie
- 1 – mierna retencia, zápcha alebo urgencia



- 2 – stredná močová urgencia/inkontinencia/retencia, alebo mierna urgencia/inkontinencia/retencia a stredne závažná porucha vyprázdňovania stolice
- 3 – častá močová inkontinencia alebo nutnosť intermitentnej katetrizácie mechúra, potrebuje farmakologické a mechanické prostriedky na vyprázdňovanie stolice
- 4 – trvalá katetrizácia – úplná strata funkcie močového alebo análneho sfinktera, zavedený permanentný močový katéter.

### **Dodatkové vyšetrenie funkcie močových ciest pri SM**

Súčasný štandard pre manažment dysfunkcie dolných močových ciest (LUTD), ktoré sú typické pre pacientov s SM, boli vypracované Medzinárodnou konzultáciou o inkontinencii moču (ICI) a Európskou urologickou spoločnosťou (EAU) pre neurogénne LUTD iba všeobecne, ale nie konkrétne pre pacientov so SM. Klinické návody vypracované ICI a EAU členia pacientov do základných a špecializovaných diagnostických a terapeutických postupov.

#### **1. Základné vyšetrenia symptómov dolných močových ciest u pacientov so SM**

(Úroveň odporúčania: A – jednoznačné odporúčanie na základe presvedčivých dôkazov z klinických štúdií, B – odporúčanie na základe niektorých dôkazov z klinických štúdií, C – odporúčanie je založené na skúsenostiach expertov a na panelovej diskusii).

- Základné urologické vyšetrenie je neinvazívne. Obsahuje anamnézu, vyšetrenie moču, mikčný denník, lokálne vyšetrenie, vyšetrenie reziduálneho moču. Voliteľnou súčasťou základného vyšetrenia je vyšetrenie prietoku moču – uroflowmetria (B).
- Základné urologické vyšetrenie vykonáva ktorýkoľvek urológ (C).
- Ultrazvukové vyšetrenie obličiek a močového mechúra je zaradované do algoritmu urologického vyšetrenia u pacientov so SM s cieľom včasnej detekcie urologických malignít, alebo iných komplikácií (C).
- Podľa neinvazívneho vyšetrenia je možné určiť, či pacient trpí uskladňovacími, alebo vyprázdňovacími symptómami dolných močových ciest alebo ich kombináciou (B).
- Podľa neinvazívneho vyšetrenia je možné určiť, ktorý symptóm je hlavným symptómom a na tento symptóm indikovať primárnu liečbu (A).

#### **2. Špecializované vyšetrenia symptómov dolných močových ciest u pacientov so SM**

- Špecializované urologické vyšetrenie vykonáva urológ, ktorý je erudovaný v diagnostike a liečbe neurogénnych dysfunkcií dolných močových ciest (C).
- Špecializované urologické vyšetrenie je indikované iba v prípadoch, ak nie je možné urologickú diagnózu a spôsob ďalšej liečby stanoviť základným urologickým vyšetrením (B).
- Špecializované urologické vyšetrenie obsahuje invazívne urodynamické vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie krvného séra, endoskopické vyšetrenie dolných močových ciest, v indikovaných prípadoch aj zobrazovacie metódy (CT, MR) alebo rádioizotopové vyšetrenie obličiek (C).

#### Symptómy neurogénneho mechúra pri SM

- a. pri léziách na suprapontínnej alebo spinálnej úrovni – problém s uskladnením moča, náplňou mechúra, redukovaná kapacita a zvýšená aktivita detruzora (50 - 74%). Pacient sa sťažuje na rôzny stupeň močovej urgencie, zvýšenú frekvenciu močenia, noktúriu a inkontinenciu.
- b. suprasakrálne spinálne dráhy – strata koordinovanej aktivácie detruzora a inhibície uretrálneho sfinktera - detruzoro-sfinkterová dyssynergia – problém s uskladnením, ale aj s vypudením moča (13 - 30%). Pacient sa sťažuje na časté močenie v menších porciách, pocit neúplného vyprázdnenia a zároveň sa niekedy objavuje inkontinencia moča.
- c. infrasakrálne dráhy – problém s vyprázdňovaním, znížená aktivita/ kontraktilita detruzora a znížená relaxácia sfinktera. Pacient udáva pocit “plného mechúra/tlaku v podbrušku” aj po vymočení, nemá nutkanie, nie je schopný vypudíť celý obsah mechúra, vyžaduje katetrizáciu.

Klasifikácia inkontinencie moču (IM) bola stanovená Medzinárodnou spoločnosťou pre kontinenciu.

Na základe symptómov sa rozlišuje inkontinencia moču urgentná, stresová, zmiešaná, a iné.

- a. Urgentná inkontinencia moču je symptóm mimovoľného úniku moču, ktorému prechádza silné nutkanie na močenie, alebo je s ním združené. Často je urgentná IM spojená s hyperaktivitou detruzora.

b. Stresová inkontinencia moču je symptóm mimovôľového úniku moču počas fyzickej námahy, cvičenia, kýchania alebo kašľania. Táto inkontinencia vzniká, keď prekoná vzostup intravezikálneho tlaku mechanizmus uzáveru mechúra, ktorý je oslabený následkom uretrálnej hypermobility a/alebo slabosti vnútorného uretrálneho zvierača. V prípade SM to sú najmä lézie sakrálnej miechy, ale u žien sa potiaže môžu znásobiť slabosťou svalstva panvového dna, najmä po viacnásobných pôrodoch.

c. Zmiešaná inkontinencia moču je prítomnosť urgentnej a stresovej IM súčasne.

Rozlišujú sa tri stupne IM:

- 1. stupeň: občasný únik moču, t. j. po kvapkách alebo maximálne 2-krát denne;
- 2. stupeň: častý únik moču, t. j. únik prúdom niekoľkokrát cez deň, objektivizovaný anamnézou, zhodnotením mikčného denníka alebo plienkovým testom;
- 3. stupeň: trvalý únik, t. j. únik niekoľkokrát denne aj v noci v ľahu, môže byť spojený s inkontinenciou stolice.

Testy na inkontinenciu moču slúžia na objektívne potvrdenie úniku moču a stanovenie jeho intenzity.

- Marshallov test je priame pozorovanie úniku moču v ľahu počas zakašľania, najlepšie pri plnom mechúri, avšak predtým, než má pacient silné nutkanie na močenie.
- Pad test (vložkový test) - odváži sa vložka alebo plienkové nohavičky na začiatku testu a potom znovu po vykonaní štandardných cvikov a činností, a odmeria sa rozdiel
- Meranie postmikčného rezidua – suprapubickou ultrasonografiou alebo katetrizáciou mechúra. Pred vyšetrením sa pacient vymočí. Opakované nameranie rezidua nad 100 ml ukazuje poruchu vypudzovania moča.
- Laboratórne vyšetrenia moču a krvi na vylúčenie inej príčiny, napríklad glykozúrie, diabetes insipidus, zápalu močových ciest a funkčného poškodenia obličiek.
- Mikčná karta: obsahuje informácie o frekvencii močenia a objeme porcií, o čase močenia, a tiež informácie o príjme tekutín a aktivitách.

## G. Cerebrálne funkcie

Hodnotenie cerebrálnych funkcií by malo byť realizované v spolupráci s erudovaným psychológom, ktorý vie zodpovedne posúdiť stav kognície u vyšetrovaného pacienta. Mieru

depresie a eufórie zisťujeme štandardným psychologickým vyšetrením a pomocou dotazníkových metodík. Prítomnosť neuropsychiatrických symptómov neovplyvňuje (nezachycuje) celkové EDSS skóre. Skóre EDSS ovplyvňuje miera únavy. Depresia však môže prechodne zhoršiť kognitívny výkon, čo by sa malo psychologickým vyšetrením odhaliť.

Depresívne poruchy sú liečiteľné antidepresívnou medikáciou alebo dlhodobejšou cieľnou psychoterapiou.

### Deficit kognitívnych funkcií

0 – neprítomný

1 – diskkrétne príznaky, nezasahujúce do životného štýlu

2 – mierne poruchy udávané pacientom alebo jeho blízkymi (znížená schopnosť dlhšie sledovať sled informácií, porucha vyhodnotenia a reaktivity na rôzne záťažové situácie, schopnosť zvládať bežné každodenné situácie, ale znížená tolerancia stresujúcich podnetov, znížená produktivita, obmedzenie aktivít pre výraznú únavu)

3 – zhoršené výsledky rýchlych skríningových testov, zachovaná orientácia miestom, časom, osobou

4 – zhoršená orientácia v jednom až dvoch zo sledovaných parametrov (miesto, čas alebo osoba), dopad na každodenné fungovanie

5 – úplná dezorientácia.

**Tabuľka č 5. Prehľad neuropsychologických testov na hodnotenie kognitívnej dysfunkcie pri SM (podľa Oreja-Guevara 2019)**

	BRB-N	Portaccio	BNB	MACFIMS	BICAMS
Čas vyšetrenia	30	< 30	< 30	90	< 90
Senzitivita	71%	94%	-	-	94%
Špecificita	94%	84%			84%
Testy	SRT SPART SDMT PASAT WLG	SRT SDMT PASAT-3	Verbal episodic memory test SDMT Verbal fluency tasks PASAT	CVLT-II BVMTR D-KEFS JLO COWAT	CVLT-II BVMT-R SDMT

BRB-N, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test; Portaccio, Brief battery of Portaccio; BNB, Short Neuropsychological Battery; MACFIMS, Minimal Assessment of

Cognitive Function in MS; BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; SRT, Selective Reminding Test; SPART, 10/36 Spatial Recall Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; WLG, Word List Generation; CVLT-II, Verbal California Learning Test-II; BVMTR, Visuospatial Memory Test Revised; D-KEFS, The Delis Kaplan Executive Functioning system sorting test; JLO: Judgment of line orientation test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test.

V bežnej klinickej praxi sa najviac osvedčil Single Digit Modality Test (SDMT). Je to rýchly skríniový test pozornosti a pracovnej pamäti. Jeho vykonanie trvá niekoľko minút, výsledok je k dispozícii hneď po ukončení testu. Špecifická a senzitivita SDMT pri SM bola validizovaná. Boli vypracované normy zohľadňujúce vek a dĺžku predchádzajúceho vzdelania. Najväčší význam má SDMT pri opakovanom použití u pacienta a vyhodnocovanie výkonov čase. Pokles o 4 body alebo o 10% v skóre SDMT oproti predchádzajúcemu testu sa považuje za patologický, svedčiaci pre pokles kognitívneho výkonu.

Test by sa mal vykonávať v tichej miestnosti, kde sa testujúci môže dostatočne sústrediť. Test je náročný na dobré zrakové schopnosti, preto by sa nemal vykonávať počas akútneho relapsu, ktorý postihuje zrakové nervy. Pacienti s chronickou zrakovou dysfunkciou by mali mať čo najlepšiu korekciu refrakcie. Výhodnejšou je ústna forma SDMT pred písomnou, kde sa výsledok môže skresliť pridruženými príznakmi ochorenia (napríklad tremorom).

Depresia sa môže prejavovať pod obrazom klasickej depresívnej epizódy s pretrvávajúcim smútkom, zníženou aktivitou, poruchami spánku, suicidálnymi myšlienkami alebo ako dystýmia, prípadne bipolárna afektívna porucha. Prevalencia depresie v populácii pacientov so SM sa pohybuje od 40 do 50 %.

Na odhalenie porúch nálady sa používa:

- Beckov inventár depresie (BDI-II), Hamiltonova ratingová škála na hodnotenie depresivity (HAM-D), Montgomery-Åsberg ratingová škála depresivity (MADRS).

### Únava

0 – žiadna

1 – mierna, neinterferuje s každodennými aktivitami

- 2 – stredná, interferuje ale neobmedzuje každodenné aktivity
- 3 – ťažká, jednoznačné obmedzenie denných aktivít (viac ako 50 % redukcia).

Prevalencia patologickej únavy pri SM sa udáva v 75 – 85 % prípadov.

Diagnostické testy a dotazníky na škálovanie miery únavy (Fatigue severity scale, Fatigue Impact Scale) sú preložené do slovenčiny, ale zatiaľ nie sú validizované pre slovenskú populáciu.

***Vyhodnotenie cerebrálneho subskóre*** - zníženie kognitívnych funkcií:

- 0 – neprítomné
- 1 – diskkrétne príznaky zhoršenia kognitívnych funkcií, mierna únava
- 2 – mierne príznaky zhoršenia kognitívnych funkcií, stredná až závažná únava
- 3 – stredne ťažký pokles kognitívnych funkcií
- 4 – evidentný, závažný pokles kognitívnych funkcií
- 5 – demencia.

## **H. Schopnosť pohybu**

Schopnosť pohybu je samostatný doplnkový parameter, ktorý pomáha stanoviť či upraviť presnejšie stupeň zneschopnenia. Stanovuje sa podľa maximálnej vzdialenosti, ktorú pacient dokáže prejsť bez oddychu, a podľa toho, či potrebuje alebo nepotrebuje pomoc. Pomoc jednej osoby pri chôdzi sa hodnotí ako obojstranná pomoc.

- Neobmedzený pohyb znamená, že pacient je schopný prejsť na akúkoľvek vzdialenosť bez pomoci inej osoby alebo pomôcky. V prípade, že pacient je schopný neobmedzeného pohybu je celkové EDSS medzi stupňom 0.0 až 5.0, podľa stavu ostatných funkčných systémov.
- Pacient, ktorý prejde maximálne 500 metrov bez zastavenia má EDSS minimálne 4.5 ( $\geq 4.5$ ). Vzdialenosť udávaná pacientom: maximálna vzdialenosť ktorú pacient prejde samostatne, bez pomoci. Pacient udáva aj čas, za ktorý prejde udávanú vzdialenosť.

Pomoc pri chôdzi

- 0 – žiadna, ortopedická bandáž váhonosných kĺbov nie je pomôcka

- 1 – jednostranná: jedna barla, vychádzková palica
- 2 – obojstranná: dve barly, dve vychádzkové palice, 1 osoba
- 3 – invalidný vozík.

***Vyhodnotenie subskóre schopnosti pohybu:***

0 - neobmedzená

1 - schopný samostatnej chôdze, ale výkon sa môže od zdravých osôb, či od predchádzajúcich výkonov mierne líšiť

2 -  $\geq 300$  ale  $< 500$  metrov bez pomoci a odpočinku (EDSS 4.5 – 5.0)

3 -  $\geq 200$  ale  $< 300$  metrov bez pomoci a odpočinku (EDSS 5.0)

4 -  $\geq 100$  ale  $< 200$  metrov bez pomoci a odpočinku (EDSS 5.5)

5 -  $< 100$  metrov bez pomoci a odpočinku (EDSS 6.0)

6 - jednostranná pomoc,  $\geq 50$  metrov (EDSS 6.0)

7 - obojstranná pomoc,  $\geq 120$  metrov (EDSS 6.0)

8 - jednostranná pomoc,  $< 50$  metrov (EDSS 6.5)

9 - obojstranná pomoc,  $\geq 5$  metrov ale menej ako 120 metrov (EDSS 6.5)

10 - používa invalidný vozík, vie samostatne prejsť 5 metrov s pomocou, vie sa samostatne postaviť a sadnúť si na vozík. Trávi v ňom 12 hodín denne (EDSS 7.0)

11- používa invalidný vozík s pomocou, urobí len niekoľko krokov. Potrebuje pomoc s presunom z a na vozík, ale vie sa vo vozíku samostatne presúvať (EDSS 7.5)

12 - väčšinu dňa je v posteli alebo je vo vozíku. Samostatne sa nevie presunúť. Niektoré samoobslužné výkony urobí, lebo má zachovanú pohyblivosť rúk (EDSS 8.0).

**Expanded Disability Status Scale**

0 – normálny nález, všetky subskóre sú 0

1.0 – bez zneschopenia, minimálne príznaky ochorenia v 1 funkčnom systéme (jeden FS stupeň 1)

1.5 – bez zneschopenia, minimálne príznaky ochorenia v  $\geq 1$  funkčnom systéme ( $v \geq 1$  FS stupeň 1)

2.0 – minimálne zneschopenia v 1 FS (v jednom FS 2, v ostatných 0 alebo 1)

- 2.5 – minimálne zneschopnenia v 2 FS (v dvoch FS 2, v ostatných 0 alebo 1)
- 3.0 – mierne zneschopnenie v 1 FS (1 FS stupeň 3, ostatné 0 alebo 1), pacient je stále plne mobilný; minimálne zneschopnenia v 3 alebo 4 FS (3 alebo 4 st. 2, ostatné 0 alebo 1), plne mobilný
- 3.5 – mierne zneschopnenia v 1 FS a minimálne v 1 - 2 (1 FS st. 3, 1 až 2 st. 2, ostatné 0 alebo 1); plne mobilný pacient s miernym zneschopnením v 2 FS (2 FS st. 3, ostatné 0 alebo 1); alebo plne mobilný pacient s minimálnym zneschopnením v 5 FS (5 FS st. 2, ostatné 0 alebo 1)
- 4.0 – mobilný bez pomoci a oddychu do vzdialenosti  $\geq 500$  metrov počas 12 hodín a viac, stredné zneschopnenia v 1 FS (1 FS st. 4, ostatné 0 alebo 1); alebo kombinácia stupňov 0 – 3, ktorá nesplňa kritériá pre predchádzajúci stupeň
- 4.5 – mobilný bez pomoci a oddychu do vzdialenosti  $\geq 300$  metrov väčšiu časť dňa, stredný stupeň zneschopnenia v jednom FS (1 FS st. 4), ostatné sú kombináciou stupňov 0 – 3
- 5.0 – mobilný bez pomoci a oddychu do vzdialenosti  $\geq 200$  metrov, stupeň zneschopnenia 5 v 1 FS a kombinácia stupňov 0 – 4 v predchádzajúcich FS
- 5.5 – mobilný bez pomoci a oddychu do vzdialenosti  $\geq 100$  metrov
- 6.0 – mobilný s jednostrannou oporou na vzdialenosť  $\geq 100$  metrov s oddychom alebo bez neho
- 6.5 – trvalá obojstranná opora pri chôdzi na minimálne 20 metrov bez oddychu
- 7.0 – chôdza je obtiažna, s pomocou prejde maximálne 5 metrov, 12 hodín dňa trávi na invalidnom vozíku a okolo neho, vie sa na ňom samostatne pohybovať
- 7.5 – urobí maximálne pár krokov s pomocou, väčšinu času trávi na invalidnom vozíku, potrebuje pomoc pri presune z/na vozík a pri posúvaní vozíka
- 8.0 – neschopný chôdze, väčšinu času trávi na lôžku alebo na invalidnom vozíku, potrebuje pomoc s mnohými sebaobslužnými aktivitami, je zachovaná funkcia rúk
- 8.5 – celý deň je na lôžku, čiastočne na invalidnom vozíku, potrebuje pomoc s väčšinou sebaobslužných aktivít, je čiastočne zachovaná funkcia rúk
- 9.0 – pacient na lôžku, odkázaný na celodennú pomoc, dokáže komunikovať a



samostatne jest'

9.5 – pacient na lôžku, odkázaný na celodennú pomoc, nedokáže efektívne

komunikovať a nedokáže samostatne jest' pre poruchu prehĺtania

10 – smrť v dôsledku sclerosis multiplex.

### **Literatúra:**

1. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821
2. Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology*, 2010; 117 (6): 1256–1264.
3. Bronstein A. Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance. Oxford University Press. 2013
4. Brune AJ, Eggenberger ER. Disorders of Vergence Eye Movements. *Curr Treat Options Neurol.* 2018
5. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 2009; 66 (11): 1366–1372.
6. Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J. Bradley's Neurology in Clinical Practice. London: ELSEVIER. 2016
7. Gijbels D, Dalgas U, Romberg A, et al Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. *Mult Scler.* 2012 Mar;18(3):364-71. doi: 10.1177/1352458511420598.
8. Grossmann J. Sivák Š, Michalik J, Kantorová E., Kurča E. Mnestické poruchy u pacientov so sclerosis multiplex. *Psychiatr. prax*; 2017; 18(1): 8–12
9. Halmagyi GC. The Video Head Impulse Test. *Frontiers in Neurology.* 2017; 8: 258.
10. Chen Sh, Sierra S, Shin Y, Goldman MD. Gait Speed Trajectory During the Six-Minute Walk Test in Multiple Sclerosis: A Measure of Walking Endurance. *Fron in Neurol* 2021, DOI=10.3389/fneur.2021.698599

- 11.Jerabek J. Diagnostika pacienta s akutní závratí. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie. 2015; 503-509.
- 12.Kantorová E, Michalik J, Sivák Š, et al. Evokované potenciály v diagnostike a monitorovaní vývoja roztrúsenej sklerózy. Neurológia. 2014; 9 (1): 18-22.
- 13.Kantorová E, Poláček H, Bittšanský M, et al. Hypothalamic damage in multiple sclerosis correlates with disease activity, disability, depression, and fatigue. Neurol Res. 2017 Apr;39(4):323-330.
- 14.Kantorová E, Žiak P, Kurča E, et al. Visual Evoked Potential and Magnetic Resonance Imaging are More Effective Markers of Multiple Sclerosis Progression than Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation. Front Human Neurosci. 2014; 8:10.
- 15.Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 Jul;18(7):914-24. doi: 10.1177/1352458512444498.
- 16.Kovacova S, Hnilicova P, Cierny D, et al. Information-processing speed in mildly disabled relapsing-remitting multiple sclerosis patients correlates with volumetry of optic chiasma and subcortical grey matter nuclei. Bratisl Lek Listy. 2022;123(9):678-684. doi: 10.4149/BLL\_2022\_108.
- 17.Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33(11): 1444 - 1452.
- 18.Lachváč Ľ. Inkontinencia moču v ambulancii praktického lekára. Via pract. 2010; roč. 7 (2): 73–79.
- 19.Leocani L, Medaglini S, Comi G. Evoked potentials in monitoring multiple sclerosis. Neurol Sci. 2000; 21: S889-S891.
- 20.Lízrová Preiningerová J, Němec P, Kousal P, et al. Optická koherenční tomografie v neurologii. 2020; Praha: Maxdorf Jessenius. ISBN 978-80-7345- 661-0.
- 21.Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. The Lancet Neurology. 2016; 15(6): 574-584.
- 22.Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry 2017; 88:697-708 doi.org/10.1136/jnnp-2016-315367.

- 23.Noval S, Contreras I, Munoz S, et al. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. *Multiple Sclerosis International*. 2011; Article ID 472790. doi:10.1155/2011/472790.
- 24.Pavne W, Blair K, Barrett M. Clinical diagnosis of bilateral vestibular loss: three simple bedside tests. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022; 41-5.
- 25.Petzold A, De Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(9): 921-932.
- 26.Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D. *Types of Eye Movements and Their Functions*. Neuroscience. 2001
- 27.Ringer ML. Orthostatic Hypotension. *StatPearls (Internet)*.2022
- 28.Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived 98 estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(12): 1449-1463.
- 29.Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*. 2013; 70(1): 34-43.
- 30.Sekhon R C. Nystagmus Types. *StatPearls (Internet)*.2022
- 31.Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;7 6:469-475.
- 32.Silek H, AkdumanRC. Case Report of an Epileptic Nystagmus: Clinical Characteristics. *Archives of Epilepsy*. 2022; 46-47.
- 33.Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig*. 2019;16(12):877-888. doi: 10.30773/pi.2019.0106.
- 34.Sivák Š. *Epizodické závraty z pohľadu praktickej neurológie*. Martin: Jesseniova lekárska fakulta v Martine.2021
- 35.Somisetty S, Das J. Neuroanatomy, Vestibulo-ocular Reflex. *StatPearls* 2022.
- 36.Strupp MM, Fischer C, Hans L, Bayer O. The takeaway Frenzel goggles. *Neurology*, 2014: 1241-1245.

37. Strupp M, Kremmyda O. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *J. Neurol*, 2014; 542-558.
38. Švihra J. Manažment symptómov dolných močových ciest u pacientov so sclerosis multiplex. *Multiple Sclerosis News*, 2022 ročník, 8 (1): 7-13.
39. Švihra J, Elias B, Javorka K, Kliment J. Diagnostics, and treatment of lower urinary tract functional disorders in young men. *Bratisl Lek Listy* 2000; 101 (5): 302-305.
40. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
41. Vargovčák M, Valanský L, Klímová E. Skleróza multiplex a urológ, *Klin. Urol*. 2007;3 (1): 33 - 40.
42. Welgampola MS, Bradshaw AP, Halmagyi GM. Assessment of the Vestibular System: History and Physical Examination. *Vestibular Disorders*. *Vestibular Disorders*, 2019: 1-11.
43. Wong A. Understanding skew deviation and a new clinical test to differentiate it from trochlear nerve palsy. *J AAPOS*, 2010: 61-7.
44. Zwegal A, Feil K, Schniepp R, Strupp MM. Cerebellar Dizziness and Vertigo: Etiologies, Diagnostic Assessment, and Treatment. *Seminars in Neurology*. 2019

## 2. Cerebrospinálny likvor

V cerebrospinálnom moku sa hodnotia pri SM viaceré parametre: základné parameter, imunologický profil v prietokovej cytometrii – bunková imunita, protilátková odpoveď, intratekálna syntéza Ig, oligoklonálna skladba Ig, MRZ reakcia, Reiberov graf.

Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru (CSL) patrí medzi základné požiadavky pri stanovení diagnózy SM. Aktuálne McDonaldove kritériá pre diagnostiku SM z roku 2017 dovoľujú stanoviť diagnózu definitívnej SM už v prípade klinicky izolovaného syndrómu (po prvej epizóde klinických príznakov ochorenia CNS), ak má pacient minimálne dve ložiská demyelinizácie na MR mozgu (reprezentujúce disemináciu v priestore CNS) a prítomnú intratekálnu syntézu Ig v likvore, ktorá reprezentuje disemináciu ochorenia v čase.

Vyšetrenie CSL sa vykonáva po jeho odbere lumbálnou punkciou za sterilných podmienok. Vyšetrenie sa vykonáva najčastejšie v sede, niekedy v ľahu. Ihla sa zavádza v dolnej časti priestoru L3/4 alebo L4/5 medzi tŕňovými výbežkami stavcov.

V CSL sa testujú základné a rozšírené parametre.

### A. Základné parametre v likvore

Medzi základné vyšetrenia CSL patrí biochemický rozbor a počet elementov.

Pri SM býva biochemický profil CSL normálny, t.j. hodnoty chloridov, celkových bielkovín, laktátu a glukózy sú v referenčnom pásme. Hladina glukózy predstavuje 1/3 sérových hodnôt, preto túto hodnotu treba posudzovať vo vzťahu k sérovým hodnotám. Počet elementov pri SM môže byť mierne zvýšený v 34% prípadov, napr. monocytárna oligocytóza do  $20 \times 10^9 /l$ , ale hodnoty elementov  $\geq 50 \times 10^9 /l$  sú pre SM netypické a treba uvažovať o inej diagnóze.

Cytológia likvoru je mnohými autormi považovaná za základnú metódu. Normálny počet elementov nemusí znamenať normálny cytologický nález. Z tohoto dôvodu je vhodné zhotoviť trvalý cytologický preparát základnom farbení May-Grunwald a Giemsa-Romanowski. Cytologické vyšetrenie dokáže presnejšie ukázať stupeň aktivácie lymfocytárnej populácie vrátane plazmocytov v prípade SM, ale tiež odlíšiť nález od neuroboreliózy charakterizovanej prítomnosťou serózneho zápalu, prípadne zistiť pôvodcu bakteriálneho zápalu. V prípade podozrenia na onkologické postihnutie CNS, malígnu infiltráciu meníng je potrebné ďalšie špecializované farbenie, napríklad podľa Papanicolaou alebo toluidínovou modrou pri dodržaní konkrétneho pH.

Ďalším parametrom je hodnotenie proteínov, pričom základným je hladina albumínu, albumínový kvocient (rozdiel hladiny albumínu v sére a CSL), určujúci priepustnosť hematoencefalickej bariéry (HEB).

Albumínový kvocient je závislý od veku. Najvyššie hodnoty sú v prvých troch mesiacoch života (priemer 9), od 1 do 30 rokov je albumínový kvocient stredný (2.6), od veku 30 rokov postupne rastie. V 50 -70-tych rokoch je priemerne na hodnote 5.5. Pri SM môže byť mierne zvýšený v úvode ochorenia, neskôr sa priepustnosť HEB a albumínový kvocient znižuje.

### B. Rozšírené vyšetrenie CSL

V rozšírenom vyšetrovacom algoritme sú na prvom mieste bielkoviny typu imunoglobulínov, ktoré je možné vyšetrovať kvantitatívne alebo kvalitatívne.

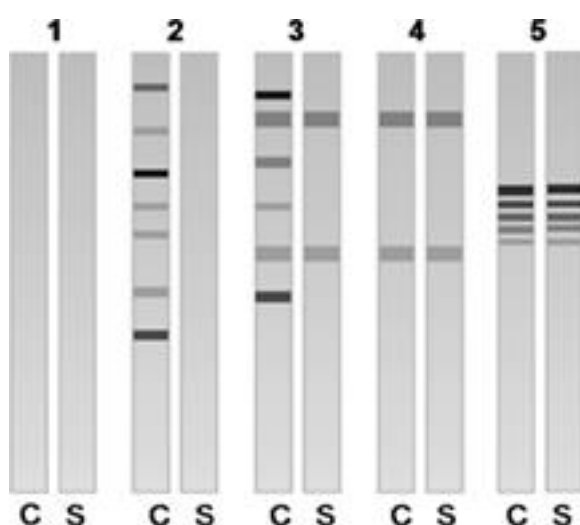
Panel expertov jednoznačne odporúča používať kvalitatívne metódy. pre vyšetrenie prítomnosti intratekálnej syntézy imunoglobulínov triedy IgG, oligoklonálnych pásov likvoru, izoelektrickú fokuzáciu na agarózovom gele s následným imunoblottingom. Tento system

využívajúci nekoncentrovaný likvor a simultánne vyšetrenie CSL a séra, má vysokú senzitivitu ( $> 95\%$ ) a špecifickosť ( $>86\%$ ). Iné metódy, ako napríklad vyšetrenie na polyakrylamidovom gele v kombinácii s izoelektrickou fokuzáciou alebo s využitím striebra nemajú dostatočnú špecifickosť pre IgG a považujú sa za nevhodné.

Senzitivita kvalitatívnych testov je vyššia ako kvantitatívnych. Pri kvantitatívnych je výsledok porovnaný s populačnou normou sérových protilátok, ktorá môže byť veľmi široká. Pri kvalitatívnych sa u každého jedinca porovnáva rozdiel IgG pásov v sére a CSL. Jedna z kvantitatívnych metód, IgG index, sa v minulosti považoval za priekazný pri diagnóze SM. Ako samostatný parameter nie je rovnocenný prítomnosti oligoklonálnych pásov meraných izoelektrickou fokuzáciou s imunofixáciou.

**C. Oligoklonálne pásy (OCB)** v likvore sa môžu nájsť aj pri iných zápalových, najmä infekčných ochoreniach CNS. Je preto dobré zaradiť oligoklonálne protilátky do skupín.

**Obrázok č 1. Typy oligoklonálnej skladby**



1 - neprítomné pásy v sére ani v likvore, zavretá bariéra/ normálny likvor

2 - pásy sa nachádzajú výlučne v likvore, neprítomné v sére - nález svedčí pre intratekálnu syntézu (typický nález pri SM)

3 - rovnaké pásy v sére aj likvore a niektoré pásy navyše v likvore - nález svedčí pre miernu systémovú a intenzívnu intratekálnu syntézu, porušená bariéra (SM alebo iné demyelinizačné, systémové choroby)

4 - identické pásy v sére a likvore - nález svedčí pre systémovú syntézu a pasívny prenos cez porušenú hematoencefalickú bariéru, bez intratekálnej syntézy. Pripúšťa sa možnosť produkcie protilátok rovnakým klonom B lymfocytov ktoré sú v sére aj likvore (zápalové ochorenia, ako napríklad polyradikuloneuritída Guillain- Barrého syndróm)

5 - identické monoklonálne pásy v sére aj likvore, typické pre prítomnosť paraproteínu (myelóm, monoklonálna gamapatia).

Intratekálne syntetizovaný IgG pri SM je úzko spojený s prítomnosťou ľahkých reťazcov imunoglobulínov. Voľné ľahké reťazce sú detekovateľné izoelektrickou fokusáciou s imunoblottingom CSL a vysoko korelujú s pozitivitou oligoklonálnej skladby, čo je možné použiť na dôkaz prítomnosti intratekálnej syntézy. Voľné ľahké reťazce môžu byť aj súčasťou oligoklonálnych protilátok IgA alebo IgM.

Pacienti s úvodnou normálnou skladbou protilátok likvoru (typ 1) zväčša konvertujú na typu 2 alebo 3 v priemere do 6 mesiacov od prvého vyšetrenia. Pozitivita oligoklonálnych pásov pretrváva počas celého ďalšieho života, sú za ňu zodpovedné klony autoimunitne expandovaných B-lymfocytov. Každý jedinec si vytvára svoju osobitú skladbu protilátok, ktorú nedokážu úplne eliminovať ani agresívne imunosupresívne metódy liečby ako napríklad imunoablácia vznikajúca po autológnej transplantácii kostnej drene.

Význam expandovaných klonov B-lymfocytov sa dáva do súvisu s jedným z mechanizmom vysvetľujúcich autoimunitné poškodenie CNS pri SM. Intratekálna protilátková odpoveď môže byť spôsobená akútnym zápalovým ochorením CNS so špecifickou odpoveďou na infekčný agens (vírusy, baktérie, parazity), alebo zostatková intratekálna syntéza protilátok pretrváva po prekonaní infekcie (pokles syntézy protilátok bez klinických symptómov). V prípade SM sa jedná pravdepodobne o chronický zápalový proces autoimunitného charakteru, kde nachádzame polyšpecifickú protilátkovú odpoveď bez dôkazu vyvolávajúceho antigénu.

Vírusové infekcie majú zásadnú úlohu vo vývoji autoimunitných demyelinizačných ochorení. Protilátky proti nukleárnemu antigénu EBV vírusu (EBNA) sa našli v sére vo všetkých skupinách SM pacientov, a pokladajú sa za nepriamy diagnostický marker SM. Predpokladá sa, že EBV má schopnosť infikovať B-lymfocyty. Latentná infekcia pamäťových B-lymfocytov ovplyvňuje periférny imunitný systém, dokáže exprimovať proteíny akútnej fázy zápalu (heat-shock) ako napríklad aB-crystallin, ktoré sú exprimované napríklad na oligodendrocytoch a proti ktorým vzniká zápalová odpoveď v CNS.

Dlhobá aktivácia B-lymfocytov sa dá vyhodnotiť nepriamo pomocou cytokínovej odpovede, napríklad zvýšenie hladín interleukínu -6.

#### **D. Protilátkový index Epstein-Barrovej vírusu (EBV) v likvore**

Prítomnosť včasných protilátok typu IgG proti EBV antigénu je biomarker aktívnej EBV infekcie, ktoré sa objavujú prechodne. Tieto protilátky môžu trvalo pretrvávať u asi 20% ľudí infikovaných EBV. Protilátky proti nukleárnemu antigénu EBV (anti-EBNA-1) sa objavujú 2 - 4 mesiace po infekcii a pretrvávajú po celý život. Protilátky proti kapsidovému antigénu (anti-VCA) sú prítomné od začiatku infekcie, zvyšujú sa po 2 - 4 týždňoch a po poklese pretrvávajú celý život. Pacienti so SM majú takmer 100% prítomnosť protilátok anti-EBNA-1. Paradoxne, intratekálna syntéza EBV IgG protilátok je nižšia než iných vírusov, čo viedlo k hypotéze, že EBV spôsobuje zvýšenú permeabilitu HEB v úvodných štádiách choroby, čo vedie k presunu B-lymfocytov produkujúcich polyklonálne protilátky do CNS. Predpokladá sa tiež, že EBV infikuje B-lymfocyty, čo zvyšuje ich reaktivitu a tvorbu polyklonálnych protilátok. Interakcia medzi EBV a imunitným systémom súvisí s genetickou predispozíciou. Vysoké anti-EBNA-1 titre sa zistili u nosičov HLA-DRB \*1501 polymorfizmu a neprítomnosti HLA-A2, pričom tieto faktory spoločne významne zvyšujú pravdepodobnosť vývoja SM.

#### **E. MRZ reakcia**

MRZ reakcia je pre SM špecifická, s výskytom pozitivity u približne 70% pacientov. Je definovaná prítomnosťou špecifického antigénneho indexu Sérum/Likvor  $> 1.4$  proti Morbillám, Varicelle a Rubeole. Pozitivita indexu všetkých troch vírusov je najvyššia u pacientov s pozitívnymi OCB.

MRZ reakcia je síce častá, ale nie je univerzálna, vzhľadom na to, že sa u pacientov s SM našli aj protilátky proti mnohým iným vírusom, napríklad Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), či voči Borelii.

#### **F. Bunková imunitná odpoveď pri sclerosis multiplex**

Poruchy bunkovej imunity, najmä dysbalancia medzi efektorovými a regulačnými lymfocytmi pri SM bola dávno popísaná. SM bolo pôvodne považované za ochorenie T-lymfocytov. Zastúpenie CD3CD4 a CD3CD8 lymfocytov a imunoregulačný index je možné zistiť prietokovou cytometriou periférnej krvi a CSL. Úloha B-lymfocytov pri vývoji SM bola zistená neskôr. Z prietokovej cytometrie je možné zistiť absolútny a relatívny počet zreých CD20



lymfocytov a nezrelých CD19 lymfocytov z vyššie uvedených tekutín, ale tieto informácie nevypovedajú presne o aktivite pamäťových klonov B-lymfocytov v CNS. Nepriamo sa o úlohe B-lymfocytov dozvedáme z protilátkovej odpovede. Intenzita intratekálnej syntézy protilátok likvoru, ako aj prítomnosť prozápalových cytokínov, napríklad interleukínu-6 svedčia o zapojení autoreaktívnych pamäťových B-lymfocytov. Pre SM svedčí cytologický nález zvýšeného množstva aktivovaných B-lymfocytov sprevádzaných plazmatickými bunkami.

### **Literatúra:**

- 1.Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):470-483. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00063-6.
- 2.Bertová D. Likvorová diagnostika ochorení postihujúcich nervový systém. *NewsLab*, 2016; roč. 7(1): 12–16.
- 3.Farrell RA, Antony D, Wall GR, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology.* 2009 Jul 7;73(1):32-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa29fe.
- 4.Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, et al. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to *in vivo* imaging. *Neural Regen Res.* 2019 Mar;14(3):373-386. doi: 10.4103/1673-5374.245462.
- 5.Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017; 264:453-466.
- 6.Jesenská L, Čierny D, Plicová L et al. Využitie stanovenia voľných ľahkých reťazcov imunoglobulínov v diagnostike sclerosis multiplex. *Neurol. praxi* 2018; 19(1): 53-58 | DOI: 10.36290/neu.2019.073
7. Kelbich P, Hejčl A, Procházka J, et al. Buněčnost likvoru, energetické poměry v likvorovém kompartmentu a intenzita zánětlivé odpovědi v centrálním nervovém systému. *Klin. Biochem. Metab.* 2013; 21 (42): 6–12.
- 8.Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol.Sci.* 2001;1:101–122. 4.

- 9.Reiber H, Ungefehr S, Jacobi Ch. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 1998; 4:111–117.
- 10.Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin. Chim.Acta*. 1987;163: 319–328.
- 11.Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, et al. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Jul;29(7):857-66. doi: 10.1007/s10096-010-0940-0.
- 12.Simon KC, van der Mei IA, Munger KL, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1\*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 2010; 74:1365-1371
- 13.Sobek O, Adam P, Kelbich P, et al. Vyšetření likvoru – současné možnosti. *Neurol. pro praxi* 2009; 10(5): 280–284.
- 14.Sundström P, Nyström M, Ruuth K, et al. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1\*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009 Oct 30;215(1-2):102-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.08.004.

### 3. Magnetická rezonancia – MAGNIMS kritériá 2021

Kritériá pre diagnostiku a manažment pacientov so SM zahŕňajú aj MR diagnostické kritériá. Ich aktualizácia prebieha v súlade s revíziou tzv. McDonaldových diagnostických kritérií pre SM. Posledná revízia diagnostických McDonaldových kritérií z roku 2017 zdôraznila nutnosť používania štandardizovaného protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu výsledku. S cieľom akceptovať tieto požiadavky, spoločnosť Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIM) a Consortium Multiple Sclerosis Centers (CMSC) vydala v roku 2021 nové odporúčania.

a. V štandardnom vyšetrovacom protokole zostávajú sekvencie, ktoré boli odporučené už kritériami MAGNIMS 2015 a CMSC 2016: axiálna T2-vážená (late echo), dual echo T2-vážená (turbo) spin echo sekvencia, axiálna a sagitálna T2-vážená Fluid-Attenuation Inversion Recovery (FLAIR), a postkontrastná axiálna T1-vážená sekvencia. Preferuje sa vyšetrenie 3T prístrojom. Príklady štandardného protokolu sú v Obrázku č 2 a v Tabuľke č 6.

b. Odporúča sa robiť presnejšie 3-dimenzionálne (3D) vyšetrenie a nie 2- dimenzionálne. Sagitálny 3D FLAIR možno považovať za najdôležitejšiu sekvenciu pre diagnózu SM a jej monitoring. Na pracoviskách, kde nie je možné urobiť vysokokvalitné 3D Flair skeny sa odporúča nasnímať vysokokvalitné 2D pulzné sekvencie s hrúbkou rezu  $\leq 3$  mm. T1-vážená sekvencia pred podaním kontrastu nie je potrebná, najmä ak sa vyšetrenie realizuje v 3T MR prístroji. Využitie 1.5T prístrojov je stále dostatočné na detekciu mozgových lézií, ale vyžaduje sa dobrá kvalita, adekvátny pomer signál/artefakt a dobrá priestorová citlivosť ( $\leq 1$  mm $\times$ 1 mm pixel v rozlíšení v 1 rovine). Prístroje s magnitúdou  $<1.5$ T nie sú vhodné.

Na druhej strane MR s vysokou magnitúdou 7T sa môžu použiť na detekciu zmien kortikálnej sivej hmoty, alebo pri diferenciálnej diagnostike. Interpretácia výsledkov však vyžaduje veľkú skúsenosť vyšetrujúceho.

c. Európska medicínska agentúra odporúča nenavyšovať dávky gadolína pri vyhľadávaní aktívnych lézií z dôvodu ukladania kontrastnej látky v tkanive CNS. Vyhovujúca je dávka 0.1 mmol/kg hmotnosti tela pri úvodnom vyšetrení.

#### **A. MAGNIMS kritériá modifikované v roku 2016 a platné v súčasnosti**

d. Pre zvýšenie špecificity, na vylúčenie inej diagnózy než SM, je pri hodnotení diseminácie ochorenia v priestore CNS vhodné zvážiť prítomnosť  $\geq 3$  demyelinizačných lézií lokalizovaných periventrikulárne.

e. Pri vyšetrení mozgu štandardným MR protokolom nie je možné rozlíšiť intrakortikálne, leukokortikálne a juxtakortikálne ložiská. Preto sa odporúča používať názov kortiko/juxtakortikálne lézie, čo vyjadruje spoločné poškodenie bielej hmoty veľmi blízko mozgovej kôry a zároveň sivej hmoty kortexu. Pre podrobnejšie odlíšenie je vhodné použiť nadštandardné MR skeny, napríklad DIR.

f. Pre deti vo veku  $\geq 11$  rokov s non-ADEM príznakmi demyelinizačného ochorenia platia rovnaké kritériá diseminácie v priestore a čase pre určenie definitívnej diagnózy SM ako pre dospelých; deti mladšie ako 11 rokov sa odporúča sledovať klinicky a pomocou MR, a len pri výskyte nových klinických prejavov a nových ložísk CNS prijať diagnózu SM.

g. Pre rádiologicky izolovaný syndróm (RIS) platia rovnaké MR kritériá DIS a DIT ako pre relapsujúcu SM. Diagnóza definitívnej SM sa pri DIS – RIS stanovuje v prípade klinického ataku ochorenia.

h. MR kritériá sú aplikovateľné aj u pacientov v Ázii a Latinskej Amerike, pokiaľ sa vylúčia iné alternatívne diagnózy, najmä NMOSD.

ch. Prítomnosť ne-enhancujúcich hypointenzných ložísk v T1váženom MR obraze sa neodporúča používať na určenie DIT u dospelých SM pacientov, ale je považovaná za jednoznačný príznak pediatrickej SM, odlišujúci toto ochorenie od monofázickej demyelinizácie (ADEM).

i. V prípade atypických ložísk je v rámci diferenciálnej diagnostiky potrebné zvážiť ďalšie získané alebo vrodené ochorenia bielej hmoty. Využitie MR vyšetrení v skeneroch s vysokým (3.0 T) a ultravysokým rozlíšením (7.0T) má v súčasnosti obmedzené praktické využitie, ale v budúcnosti by mohli pomôcť pri oddelení SM od iných alternatívnych diagnóz.

## **B. Ostatné dodatkové alebo nadštandardné MR metódy – odporúčenie MAGNIMS-CMSC 2021**

Difúzne váženie (DWI) nemôže nahradiť podanie gadolína na posúdenie aktívneho zápalu.

Vyšetrenie optických nervov nie je odporúčené pre všetkých pacientov, len u tých, kde sú atypické nálezy a podozrenie z neuromyelitis optica spektrum ochorení (NMOSD). Má význam pri atypickej izolovanej optickej neuritíde, chronickej relapsujúcej optickej neuritíde na upresnenie diagnózy. Oblasť optických nervov a prítomnosť demyelinizačných ložísk optických nervov sa pridáva ako dodatková oblasť hodnotenia diseminácie ochorenia v priestore (k periventrikulárnej, subkortikálnej, kmeňovej a spinálnej oblasti).

Meranie objemu mozgu akoukoľvek metódou, double inversion alebo phase-inversion recovery (DIR - sekvencie zamerané na mozgovú kôru), alebo vyšetrenie centrálnej vény a paramagnetického lemu zápalových ložísk nepatrí medzi štandardné diagnostické metódy pre nedostatok dôkazových a validizačných štúdií.

Vyšetrenie miechy je podľa MAGNIMS 2021 vysoko žiadané.

Štandardný protokol musí obsahovať minimálne dve z troch nižšie uvedených sekvencií: T2-vážené (turbo) spin echo so stredne dlhým echom, proton density- váženie

(turbo) alebo krátka sekvencia tau inversion recovery (STIR). Pri podaní gadolinia sa pridáva T1-vážené spin echo. Príklady sú v Obrázku č 3.

Ďalšie váženia (axiálne T2-vážené spin echo, proton density-weighted echo) sú nepovinné, ale môžu zvýšiť diagnostickú istotu pri rozlíšení SM od iných demyelinizácií.

Indikácie MR vyšetrenia miechy je:

- Diagnostický nález symptomatických a asymptomatických ložísk miechy určujúcich disemináciu v priestore a čase pri nejednoznačných ložiskách mozgu u klinicky izolovaného syndrómu
- Vylúčenie inej demyelinizácie (NMOSD, MOGAD)
- Dôkaz primárnej progresívnej formy SM
- Vylúčenie inej diagnózy, napríklad kompresívnej myelopatie
- Prognostické vyhodnotenie vývoja sekundárne progresívnej fázy SM
- Hodnotenie aktivity ochorenia pri stacionárnych ložiskách mozgu a evidentnej klinickej progresii
- Potvrdenie spinálneho relapsu alebo inej spinálnej patológie.

### **C. Nadštandardné MR metódy v diagnostike a diferenciálnej diagnostike SM**

Magnetizačný transfer (MTR) je metóda, ktorá dokáže odlíšiť demyelinizované a najmä remyelinizované časti ložísk a normálne vyzerajúcej bielej hmoty, preto by mohol byť využitý ako prognostický marker v monitorovaní liečby SM. Pri remyelinizácii sa tvorí novoformovaný, „redší“ myelín s odlišným MTR. V diferenciálnej diagnostike SM a ischemických zmien majú SM ložiská nižšie MTR.

Diffusion tensor imaging (DTI) - zobrazenie s difúznym tensorom (DTI) informuje o zmene integrity tkaniva, o strate tkanivovej anizotropie. Jedná sa o poruchu funkcie myelínových vlákien, ktoré strácajú svoje prirodzené usporiadanie. V T2 hyper- a v T1-hyposignálnych léziách, kde došlo k ireverzibilnému postihnutiu a strate axónov, sa zachytávajú výrazné abnormality DTI.

Perfúzne zobrazenie (PWI) zobrazuje lokálne zmeny v prekrvení. V klinickej praxi umožňuje merať kapilárnu perfúziu, pričom pri SM je možný vzťah medzi regionálnymi zmenami perfúzie a neuropsychologickým postihnutím.

Relaxometria. Pri SM sa predpokladá, že príčinou depozít Fe v sivej hmote je neurodegenerácia. Ich korelátom sú T2-hyposignálne zmeny v podkôrovej sivej hmote, konkrétne v oblasti globus pallidus, putamen, nucleus caudatus, substantia nigra, nucleus ruber a thalame.

Susceptibility weighted imaging (SWI) je metodika, využívajúca nehomogenity v magnetickom poli spôsobené prítomnosťou paramagnetických látok – venózneho hemoglobínu, ako aj železa, ktoré sa nenachádza v cievach. Najvyššia prítomnosť iónov železa je v chronických demyelinizačných plakoch a predpokladá sa, že vyššia koncentrácia znamená degeneráciu. Potenciál tejto metódy spočíva v dlhodobom monitorovaní depozitov železa, a teda degenerácie súvisiacej so SM, ale aj v diferenciálnej diagnostike SM pre schopnosť SWI detekovať centrálnu venulu v ložiskách. Tento znak je pre SM vysoko špecifický a senzitívny, a vie odlíšiť demyelinizačné ložiská mozgu od cievnych, kde sa nenachádza. Pri SM sa znak centrálnej venuly nachádza aj v ložiskách talamu a inej podkôrovej sivej hmoty, v pons a medulla oblongata. Venocentrické ložiská sú prítomné vo všetkých formách SM (relapsujúcich, primárne a sekundárne progresívnych). So zvyšujúcim sa vekom a prítomnosťou artériovej hypertenzie, diabetes mellitus sa znak centrálnej venuly v ložiskách stráca, čo signalizuje prevahu ischemických ložísk.

Znak centrálnej venuly nie je tiež prítomný v ložiskách pri NMOSD, systémových ochoreniach spojiva a Susacovom syndrome.

Funkčná magnetická rezonancia ukazuje hemodynamickú koreláciu neuronálnej aktivity a adaptačné mechanizmy mozgu v zmysle kortikálnej reorganizácie.

Magnetická rezonančná spektroskopia (MRS) – dokáže in-vivo vyhodnotiť viacero metabolitov: N-acetyl-aspartyl-glutamát (NAAG), kreatínín a fosfokreatínín, cholín, myoinositol, ako aj neurotransmiterov ako glutamát a glutamín a  $\gamma$ -aminomaslová kyselina (GABA). Vodíková MRS umožňuje hodnotenie poškodenia axónov alebo deštrukciu myelínu a remyelinizáciu. Pokles NAAG je spojený s axonálne-neuronálnym poškodením. Zvýšená hladina cholínu zodpovedá deštrukcii myelínu, ale aj remyelinizácii. Zvýšená koncentrácia myoinositolu svedčí pre gliálnu proliferáciu a astrogliózu. Akútny plak sa prejaví znížením

obsahu NAA a vzrastom cholínu a voľných lipidov. Pri SM sa objavujú aj poruchy koncentrácie neurotransmiterov. Zmeny glutamátu v rôznych častiach mozgu sa našli v súvislosti s kognitívnou poruchou. Regulácia cirkulácie glutamátu a GABA je porušená. MRS má potenciál detailne hodnotiť mieru poškodenia CNS, ale aj pomôcť v diferenciálnej diagnostike, odlíšiť tumoriformné ložiská pri SM od iných diagnóz, napríklad tumorov mozgu.

Zobrazenie mozgu pomocou nadštandardných metód MR sú v Obrázku č 4 a v Tabuľke č 6.

### **Monitorovanie vývoja sclerosis multiplex**

MR mozgu sa odporúča opakovať po 3 - 6 mesiacoch po začatí liečby imunomodulačnými liekmi 1. línie, z dôvodu monitorovania účinku liečby. Ďalšia indikácia je vysoké podozrenie z vývoj definitívnej SM. Gadolínium sa nepodáva.

Ďalšie MR vyšetrenia by sa mali realizovať po 12 mesiacoch rovnakým vyšetrovacím protokolom, ale bez podania gadolína. Vyšetrenie miechy nie je nevyhnutné. Tieto vyšetrenia sú indikované pri CIS nespĺňajúcom kritériá a pri subklinickom rádiologickom izolovanom syndróme (RIS). Pre potvrdenie definitívnej diagnózy SM v prípade RIS nestačí prítomnosť nových ložísk, vyžaduje sa klinický relaps.

### **Popis MR nálezov**

Vyžaduje sa štandardizovaný popis skúseným rádiológom, ktorý je dostatočne erudovaný v popise a odlíšení jednotlivých typov lézií štruktúr CNS.

Štandardné merania počtu T2 lézií je vhodné udávať presne pokiaľ ich je <20. Pri vyšších počtoch, prípadne splývaní lézií sa udáva približný počet: 20-50, 50-100, alebo >100. Pri počte lézií v mieche <10 sa udáva presný počet, pri vyššom len približne. Kortikálne/juxtakortikálne lézie, ak sú identifikované, sa popisujú samostatne.

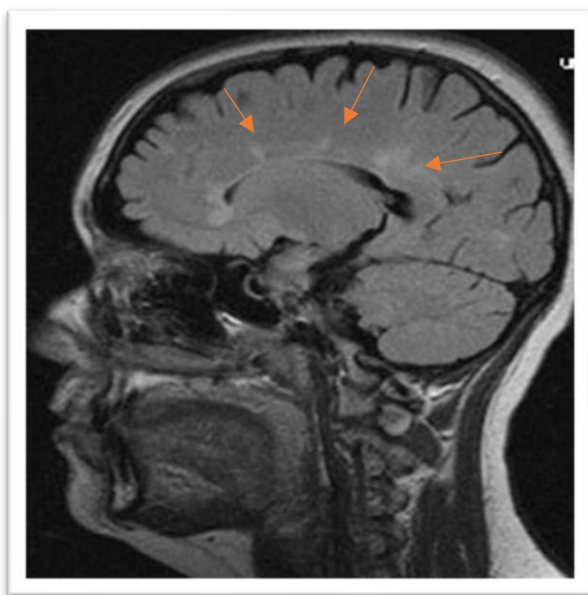
### **Tabuľka č 6. Súhrn MR diagnostických nástrojov magnetickej rezonancie vhodných na hodnotenie a diferenciálnu diagnostiku roztrúsenej sklerózy**

„zlatý štandard“	MR	hodnotenie CNS
	T1-vážené	atrofia mozgu/miechy; hypointenzity (tmavé oblasti) ~ definitívne narušenie axonálnej štruktúry, demyelinizácia, strata neurónov, edém
	gadolínium-sýtené kontrastné T1-vážené	hyperintenzity (svetlé oblasti) ~ aktívny zápal, rozpad hematoencefalickej bariéry, aktívna demyelinizácia
	T2-vážené	akútne prejavy ochorenia, aktívne lézie; hyperintenzity (svetlé oblasti) ~ edém, glióza, demyelinizácia
	FLAIR	zníženie interferencie z likvoru čo umožňuje lepšie vymedzenie periventrikulárnych a kortikálnych/juxtakortikálnych lézií; hyperintenzity ~ demyelinizované lézie
nadštandard	magnetizačný transfer	magnetizačný transfer ~ stupeň demyelinizácie
	difúzne (DWI, DTI)	hyperintenzity, vysoká difúzibilita, nízka frakčná anizotropia ~ demyelinizované axóny a poškodené nervové dráhy, ischemické a hypercelulárne lézie
	susceptibilitné (SWI)	hyperintenzity ~ depozity železa; mikrokrvácanie
	perfúzne (DSC, DCE, ASL)	hyperintenzity ~ akútne zápalové lézie; hypointenzity ~ degradácia tkaniva
	spektroskopia ( <sup>1</sup> H MRS)	MRS ~ detekcia metabolických zmien: znížený tNAA= neuro-axiálna dysfunkciu; zvýšený mIns=astroglióza; zvýšený tCho=katabolizmus membrán; zmeny Glx a GABA= zmeny neurotransmitterovej aktivity
	funkčné	manifestácia narušenej činnosti mozgu

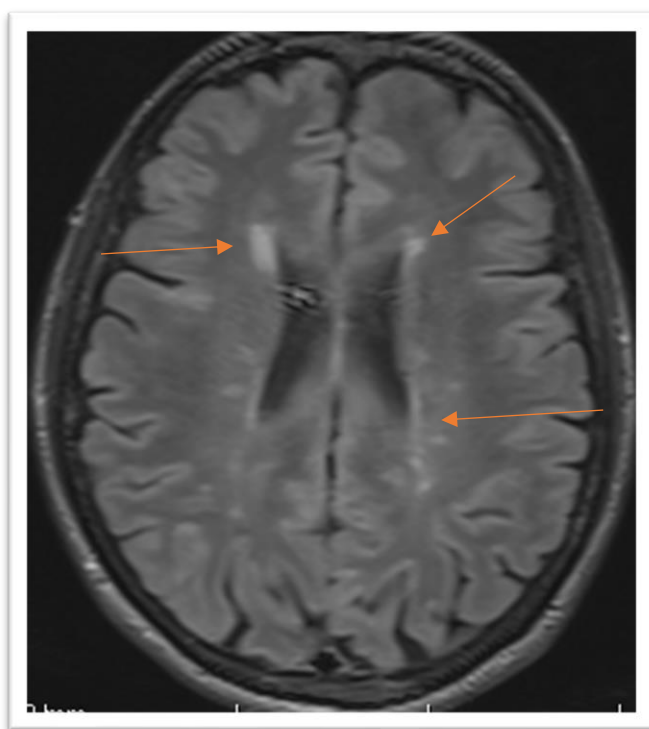
MR = magnetická rezonancia, CNS = centrálny nervový systém, FLAIR = Fluid Attenuation Recovery, DWI = Diffusion Weighted Imaging, DTI = Diffusion Tension Imaging. DSC = Dynamic Susceptibility Contrast, DCE = Dynamic Contrast - Enhanced, ASL = Arterial Spin Labeling, <sup>1</sup>H MRS = 1-protónová magnetická rezonančná spektroskopia, MRS = magnetická rezonančná spektroskopia, tNAA = N-acetyl aspartát, mIns = myoinositol, tCho = cholín, Glx = glutamate + glutamín, GABA =  $\gamma$ -aminomaslová kyselina

**Obrázok č 2. Zobrazenie mozgu podľa MAGNIMS kritérií (obrázky z archívu Neurologickej kliniky UN Martin)**

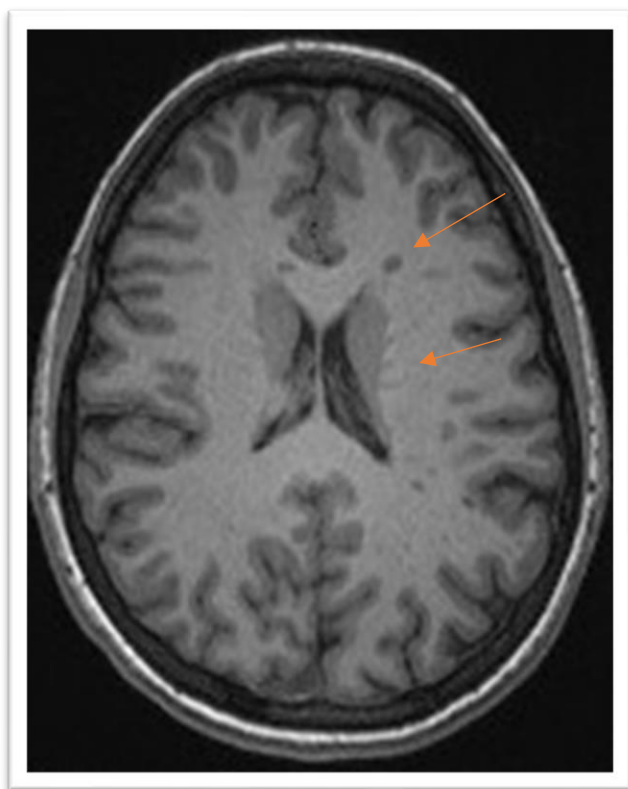




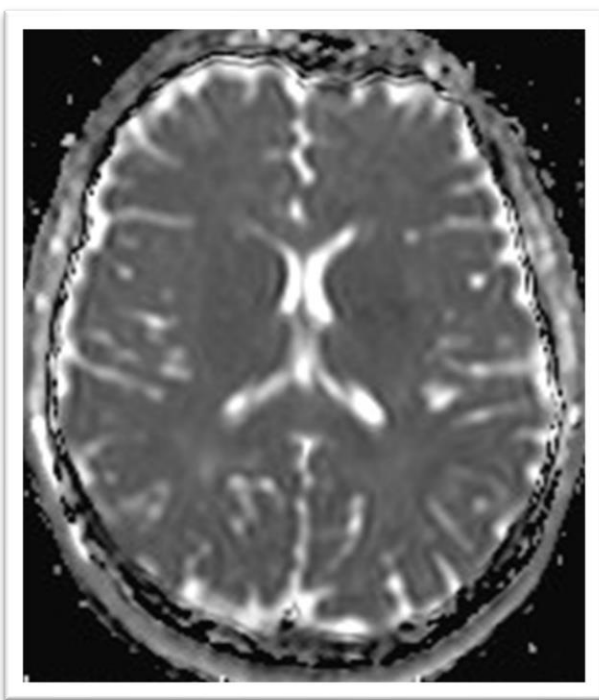
FLAIR sagitálny obrázok mozgu (hyperintenzné ovoidné ložiská lokalizované periventrikulárne, dlhou osou radiálne orientované na komory “Dawsonove prsty”)



T2 space FLAIR tranzverzálny, hyperintenzívne ovoidné ložiská, dlhou osou orientované na komory

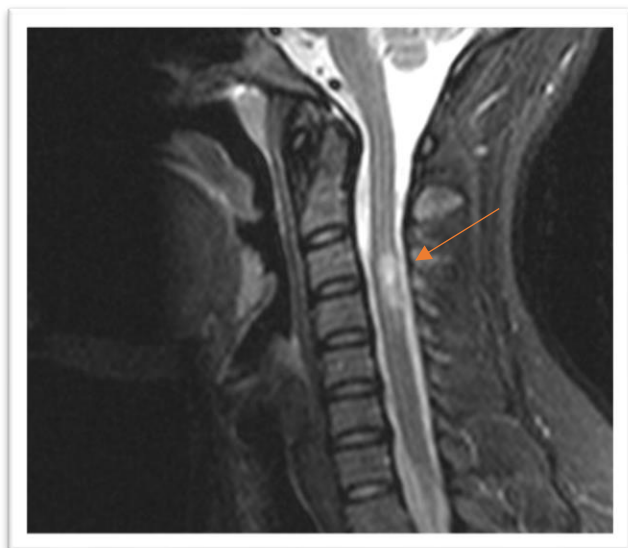


T1 MPRAGE transverzálny, hypointenzívne ložiská v periventrikulárnej a subkortikálnej oblasti tzv “čierne diery”



Difúzny obraz, ADC mapa, bez patologických zmien

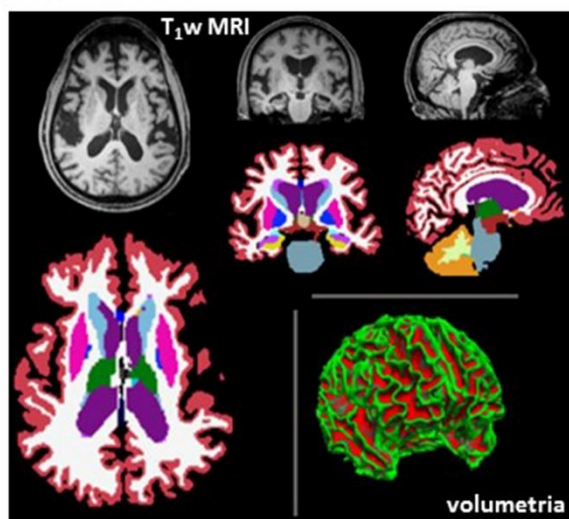
**Obrázok č 3. Zobrazenie miechy (z archívu Neurologickej kliniky UN Martin)**



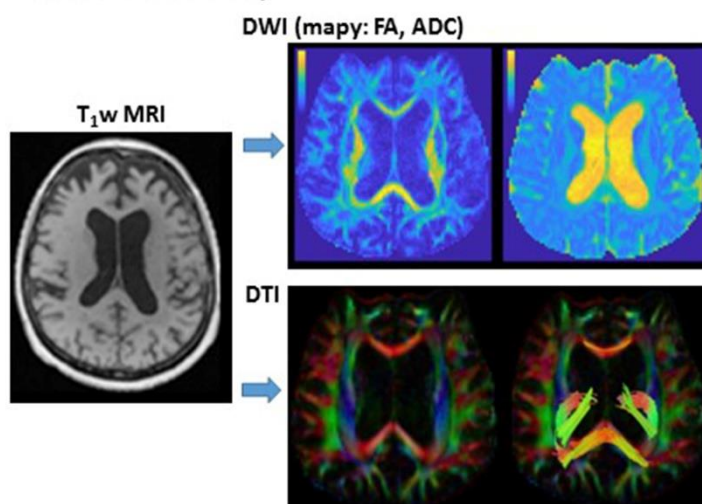
B. STIR sagitálny obrázok miechy (hyperintenzné ovoidné ložisko vo výške C3/4, lokalizované prevažne v zadnej časti miechy, v oblasti zadných povrazcov)

**Obrázok č 4. Zobrazenie mozgu pomocou nadštandardných metód magnetickej rezonancie (z archívu ing Petry Hnilicovej, PhD)**

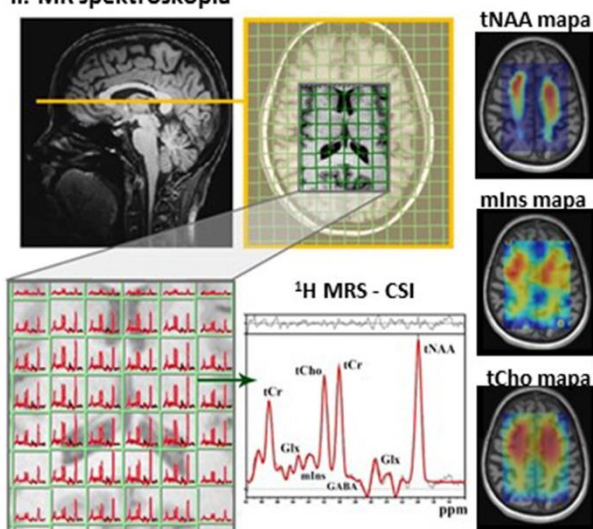
## I. MR volumetria



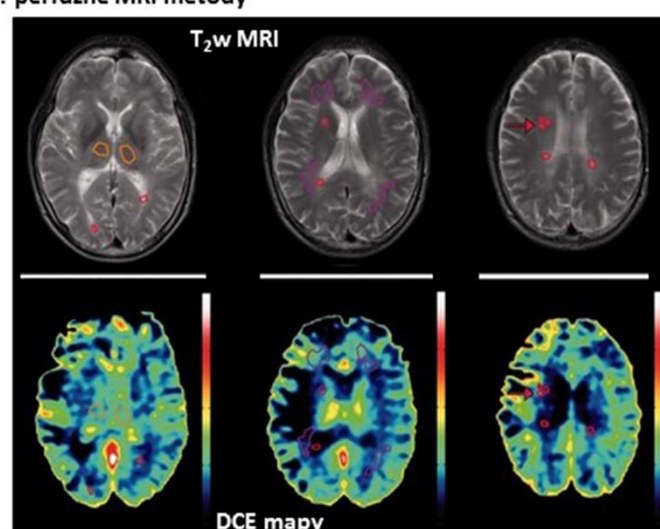
## III. difúzne MRI metódy



## II. MR spektroskopia



## IV. perfúzne MRI metódy



MR = magnetická rezonancia, MRI = Magnetic Resonance Imaging, T1w = T1 vážený obraz  
 MR, DWI = Difuse Weighted Imaging, FA = Fraction Anisotropy, ADC = Apparent diffusion  
 coefficient, DTI = Difusion Tension Imaging,  $^1\text{H}$ -MRS = 1-protónová magnetická rezonančná  
 spektroskopia, tNAA = N-acetylaspartát, mINS = myoinositol, tCho = cholín, tCr = kreatín,  
 Glx = glutamát + glutamín, DCE = dynamic contrast-enhanced

## Literatúra:

1. Daňová M, Belan V. Magnetická rezonancia a sclerosis multiplex. Neurol.praxi 2014; 15(2): 77-82.
2. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. Lancet Neurol. 2017; doi: S1474-4422(17)30469-6.

- 3.Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al.; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- 4.Guisset F, Lolli V, Bugli C, et al. The central vein sign in multiple sclerosis patients with vascular comorbidities. *Mult Scler.* 2021 Jun;27(7):1057-1065. doi: 10.1177/1352458520943785
- 5.Hnilicová P, Štrbák O, Kolisek M, Kurča E; Zelenák K, Sivák Š, Kantorová E, Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of Pathoetiology in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6117. <https://doi.org/10.3390/ijms21176117>
- 6.Sati, P., Oh, J., Constable, R. *et al.* The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol* 2016; 12, 714–722. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.166>
- 7.Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019; August 19. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478
- 8.Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2017; doi: S1474– 4422(17)30470–2.
- 9.Vanečková M, Nytrová P. Novinky v zobrazení a diagnostice u autoimunitních a zánětlivých onemocnění. *Neurol.praxi* 2018, 19(4): 243-250.

#### 4. Neurofilamenty

Neurofilamenty (NFL) sú vysokosenzitívnym biomarkerom poškodenia neurónov, ktoré pri SM korelujú s mierou klinickej a rádiologickej aktivity SM, ale aj s rýchlosťou neurodegenerácie (atrofiou mozgu a vývojom kognitívneho deficitu). NFL sú vhodným markerom aj na sledovanie konverzie relapsujúcej formy SM do sekundárne progresívnej fázy. Vyšetrenie NFL sa môže realizovať z likvoru aj zo séra, je však potrebné použiť vysokosenzitívnu metódu SIMOA. Sérové hodnoty NFL sú vyššie ako plazmatické. Pre sérové hladiny bola stanovená hodnota 10 pg/ml ako hranica normálnych hodnôt pre jedincov vo veku

< 40 rokov. Pre jedincov 40-ročných bola stanovená hranica 11 pg/ml, pre jedincov v 5. dekáde 16 pg/ml. Pre starších ako 60 rokov neboli stanovené normálne hodnoty, pretože tu mali nálezy veľmi vysokú variabilitu. Hladiny NFL treba korelovať okrem veku aj s telesnou hmotnosťou. Hodnoty NFL boli validované s ohľadom na tieto dva parametre, a pre výpočet je možné použiť vzorec: <https://shiny.dkfbasel.ch/baselNflreference>.

### **Literatúra:**

1. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. NfL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022 Mar;21(3):246-257. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
2. Szilasiová J, Fedičová M. Neurofilamenty ľahkých reťazcov a aktivita ochorenia u pacientov so sclerosis multiplex. *Neurol. praxi* 2021; 22(3): 212–216
3. Szilasiová J, Rosenberger J, Fedičová M, et al. Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Disease Activity Determined by No Evident Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients. *Eur Neurol.* 2021;84(4):272-279. doi: 10.1159/000515806.
4. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012;18(5):552-556. doi:10.1177/1352458512443092
5. Valentino, P., Marnetto, F., Martire, S., et al. Serum neurofilament light chain levels in healthy individuals: A proposal of cut-off values for use in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2021; 54,103090. doi:10.1016/j.msard.2021.103090

### **5. Genetická dispozícia**

Sclerosis multiplex má vyšší výskyt v rodinách. Je to však polygénové ochorenie s variabilnou penetranciou génov, kde hrá veľkú úlohu interakcia génov s faktormi prostredia a životným štýlom jedincov. Zvýšená náchylnosť na SM sa viaže na gény, ktoré kódujú Hlavný histokompatibilný antigen (HLA) systém. Medzi rizikové alely patria: HLA-DRB1\*15:01, HLA-DRB1\*13:03, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DRB1\*08:01 and HLA-DQB1\*03:02. Za protektívne alely sa považujú: HLA-A\*02:01, HLA-B\*44:02, HLA-B\*38:01 and HLA-B\*55:01. Z nich najväčší význam majú alely DRB1/DQB1. Na Slovensku bola dokázaná

súvislosť HLA-DRB1\*15:01 so závažnejším priebehom SM. Prítomnosť alely A/A alebo A/G HLA-DRB1\*15:01 súvisí so včasným začiatkom, rýchlejším a agresívnejším priebehom zápalových zmien a skorším vývojom neurologického deficitu relapsujúcich foriem SM. V našich podmienkach je možné vyšetriť polymorfizmus HLA-DRB1\*15:01, čo môže pomôcť nielen pri hodnotení závažnosti ochorenia, ale aj pri diferenciálnej diagnostike iných ochorení CNS.

### **Literatúra:**

- 1.Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet.* 2017 Dec;33(12):960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
- 2.Čierny D, Lehotský J, Kantorová E, et al. The HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles are associated with multiple sclerosis disability progression in Slovak population. *Neurol Res.* 2018 Jul; 40(7):607-614. doi: 10.1080/01616412.2018.1456711.
- 3.Isobe N, Keshavan A, Gourraud PA, et al Association of HLA Genetic Risk Burden With Disease Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016 Jul 1;73(7):795-802. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0980.
- 4.Michalik J, Čierny D, Lehotský J et al. Vybrané biologické a biochemické markery sclerosis multiplex *Neurol. praxi* 2014; 15(2): 68-70.
- 5.Michalik J, Čierny D, Kantorova E, et al. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population, *Neurological Research*, 2015; 37:12, 1060- 1067. doi: 10.1080/01616412.2015.1115212
- 6.Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al for the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2015 October; 47(10): 1107–1113. doi:10.1038/ng.3395.
- 7.Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. *N Engl J Med.* 2007; 357:851-862.
- 8.Rodriguez M, Kantarci OH, Pirko I. Multiple Sclerosis. Oxford University 94 Press, New York, 2013.

## **6. Rozdiely medzi sclerosis multiplex a inými idiopatickými demyelinizačnými ochoreniami CNS**

## A. NMOSD - Neuromyelitis optica spektrum ochorení

Neuromyelitis optica spektrum ochorení (NMOSD) je agresívne autoimunitné ochorenie CNS, spôsobujúce zápal očných nervov, miechy a niektorých častí mozgu a mozgového kmeňa. V minulosti sa používal názov Neuromyelitis optica alebo Devicova choroba. Objav protilátok proti aquaporinovým kanálom 4 (AQP4-IgG) bol pre etiopatogenézu a stanovenie diagnózy NMOSD kľúčový. NMOSD sa rozdeľuje na ochorenie s- a bez pozitivity protilátok proti AQP4-IgG (Tabuľka č 6., obrázok č 5.).

Súčasná diagnostika NMOSD sa opiera o diagnostické kritériá NMOSD z roku 2015 (IPND 2015, Wingerchuk et al, 2015: The NMOSD diagnosis is based on the International Panel for NMOSD diagnosis). K upresneniu diagnózy sa vykonáva vyšetrenie očné, vrátane OCT vyšetrenia, MR vyšetrenie mozgu, očných nervov a miechy, realizuje sa laboratórna diagnostika, CSL a vyšetrenie protilátok AQP4- IgG a MOG-IgG.

**Tabuľka č 7. Diagnostické kritériá pre NMOSD s pozitivitou AQP4-IgG**

<b>Diagnostické kritériá pre NMOSD s pozitivitou AQP4-IgG</b>
<b>1. Najmenej 1 hlavný klinický prejav</b> <b>2. Pozitívne protilátky AQP4-IgG</b> <b>3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz</b>
<b>Hlavné klinické prejavy:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. optická neuritída – uni- alebo bilaterálna, závažného stupňa</li> <li>2. akútna myelitída – presahujúca 3 spinálne segmenty, centrálna lokalizovaná, v úvode opuch miechy, neskôr segmentácie ložiska, možná atrofia miechy</li> <li>3. akútny kmeňový syndróm</li> <li>4. syndróm area postrema: epizódy inak nevysvetliteľného čkania, nauzey a vomitu</li> <li>5. symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický klinický syndróm</li> <li>6. symptomatický cerebrálny syndróm s typickými mozgovými léziami pre NMOSD</li> </ol>
<b>Diagnostické kritériá pre NMOSD bez AQP4-IgG alebo s nezámyšľavým stavom AQP4-IgG</b>



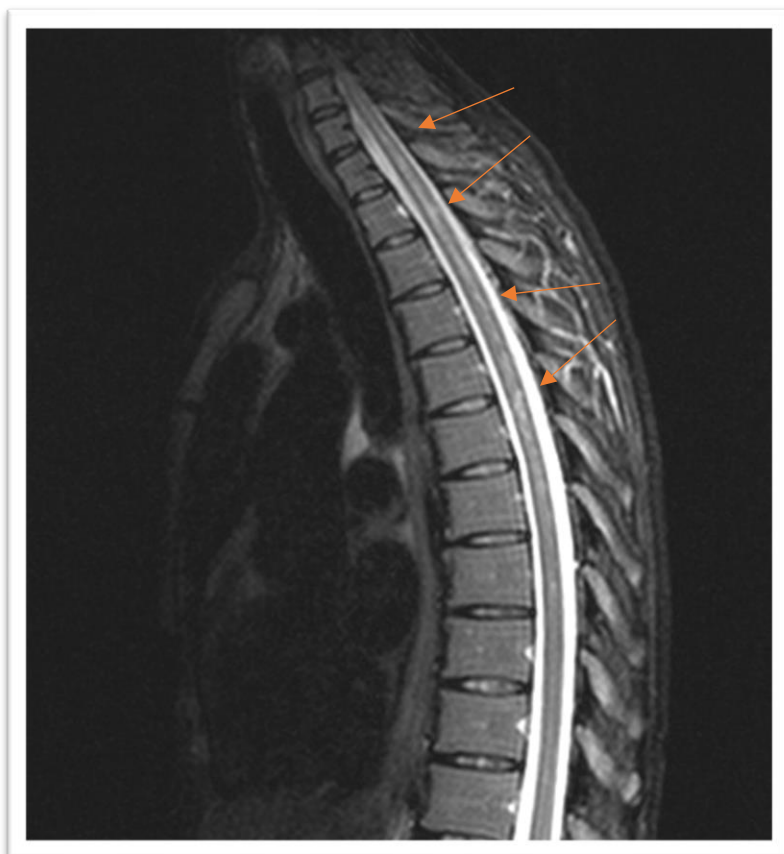
<p><b>1. najmenej 2 hlavné klinické prejavy (výsledok 1 alebo viac atakov a splňajú):</b></p> <p>a) Najmenej 1 klinický prejav musí byť optická neuritída, akútna myelitída s LETM, alebo syndróm area postrema</p> <p>b) Disseminácia v priestore (dva alebo viac odlišných základných klinických prejavov)</p> <p>c) Splnené vedľajšie MR kritériá</p> <p><b>2. Negatívne/neznámy status AQP4-IgG</b></p> <p><b>3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz</b></p>
<p><b>Vedľajšie MR kritériá NMOSD bez AQP4-IgG a NMOSD s neznámym stavom AQP4-IgG</b></p> <p>1. akútna optická neuritída: vyžaduje MR mozgu:</p> <p>a) normálny nález alebo len nešpecifické lézie bielej hmoty alebo</p> <p>b) MR optického nervu s T2W hyperintenznou léziou alebo s T1W gadolínium enhancujúcou léziou presahujúcou viac ako polovicu dĺžky optického nervu alebo zahŕňajúcu optickú chiasmu</p> <p>2. akútna myelitída: vyžaduje súvisiacu intramedulárnu MR léziu, ktorá presahuje hranicu 3 susediacich segmentov (LETM) alebo fokálnu atrofiu 3 a viac susediacich segmentov miechy u pacientov s anamnézou akútnej myelitídy</p> <p>3. syndróm postihnutia area postrema: lézie zadnej časti miechy/area postrema</p> <p>4. akútny syndróm mozgového kmeňa: periependymálne lézie mozgového kmeňa</p>

**NMOSD má definované hlavné charakteristiky lézií na MR mozgu a miechy:**

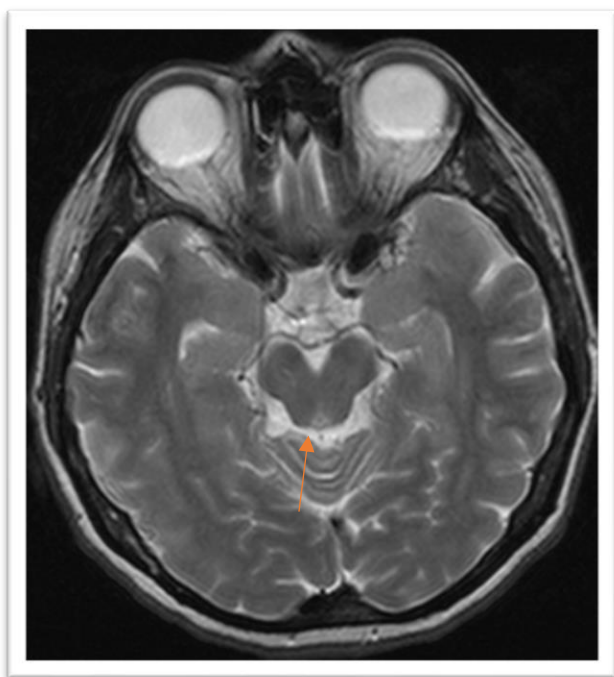
- ložiská v hypothalame, thalame, periependymálnej hmote, area postrema, nucleus tractus solitarius, často enhancujúce
- rozsiahle, splývajúce uni- alebo bilaterálne ložiská v bielej hmote alebo subkortikálne, nie „Dawsonove prsty“, nie je prítomná centrálna venula
- neprítomné kortikálne ložiská

- ložiská v corpus callosum v rozsahu minimálne 1/2 jeho dĺžky, neskôr atrofia
- dlhé ložiská v kortikospinálnych dráhach uni alebo bilaterálne zasahujúce do capsula interna alebo pedunkulov.

**Obrázok č 5. Zobrazenie typických nálezov NMOSD (obrázky z archívu Neurologickej kliniky UN Martin)**



STIR – hyperintenzné splývajúce ložiská lokalizované v centrálnej časti krčnej a hrudnej miechy a presahujúce 3 miechové segmenty, longitudinálne extenzívna tranzverzálna myelitída (LETM)



T2 tranzverzálny, hyperintenzívne zmeny area postrema označené šípkou

Pre NMOSD je charakteristická tvorba protilátok proti akvaporínu-4 (AQP4-IgG), ktorú vieme zistiť v sére pacientov (AQP4-IgG, tiež NMO-IgG). Senzitivita stanovenia pozitivity AQP4-IgG v sére je približne 80 % a špecificita je asi 98 %.

Panel expertov odporúča použiť na testovanie AQP4-IgG najcitlivejšiu metódu CBA “Cell-Based Assays”, čo je mikroskopická, respektíve, cytometrická detekcia. Pre jej ťažšiu dostupnosť sa zväčša realizuje nepriama imunofluorescencia a ELISA, ktoré majú nižšiu senzitivitu (63 - 64%) a občas aj falošne pozitívne výsledky (obvykle sú udané nízke titre protilátok). Samotný laboratórny výsledok sa má vždy interpretovať spoločne s klinickými a rádiologickými výsledkami.

Pri negatívnom výsledku sa odporúča urobiť retest ešte pred podaním kortikoidnej alebo B-Ly deplečnej liečby. Hodnoty AQP4-IgG u zlepšených a stabilizovaných pacientov klesajú, môžu konvertovať do negativity.

Panel expertov nepreferuje vyšetrenie protilátok v CSL. Objavili sa výsledky štúdií s menším počtom zaradených jedincov, ktoré testovali AQP4-IgG metódou CBA aj v likvore. Pozitivita AQP4-IgG v CSL bola zistená len u pacientov s pozitivitou AQP4-IgG v sére a počas relapsu ochorenia. Titer AQP4-IgG  $>1:250$  bol spojený s relapsom NMOSD. Testovanie v likvore však nezvýšilo senzitivitu a špecificitu. Prítomnosť AQP4-IgG v likvore sa vysvetľovala prienikom protilátok cez otvorenú hematoencefalickú bariéru, prípadne tvorbou

AQP4-IgG aquaporinovými kanálmi lokalizovanými na HEB. Senzitivita testov likvoru na AQP4-IgG je vo všeobecnosti nízka. Môže to viesť k mnohým falošne pozitívnym výsledkom pri interferencii s iným typom protilátok CSL.

Negativita oligoklonálnych protilátok v CSL je ďalší podporný marker pre NMOSD, napriek tomu že prítomnosť týchto protilátok sa prechodne môže objaviť u menej ako 20% NMOSD pacientov.

Pleocytóza buniek  $\geq 50$  leukocytov v CSL/ml je pre NMOSD typická (35%), najvyššie hodnoty sú počas relapsu. Cytologicky sú najčastejšie detekované neutrofily (44%) a eozinofily (10%).

Hodnoty gliálneho fibrilárneho kyslého proteínu (GFAP) sú v CSL pacientov NMOSD zvýšené počas relapsu, po niekoľkých dňoch až týždňoch klesajú.

Pacienti s NMOSD majú často duálnu symptomatiku iných demyelinizačných ochorení. Systémový lupus, Sjogrenov syndróm alebo myasthenia gravis môžu byť diagnostikované spoločne s AQP4-IgG pozitívnou NMOSD, čo zvyšuje diagnostickú silu NMOSD.

### **OCT v akútnej a chronickej fáze NMOSD**

Obojstranná ON je pri NMOSD veľmi častá (viac ako 80%), na rozdiel od SM, kde sa objavuje len v 23% pacientov. OCT vyšetrenie ukazuje významne závažnejšie postihnutie vrstiev sietnice pri ON pri NMOSD než pri SM. Slepota je po prekonanom akútnom ataku ON pri NMOSD sa objavuje v 22% prípadov.

Zistilo sa, že jedna epizóda ON pri NMOSD vedie k poklesu RNFL (TD-OCT Stratus) o približne 31  $\mu\text{g}$ , čo je o 24  $\mu\text{g}$  viac ako pri SM spôsobenej ON. Ďalšia epizóda vedie k zníženiu vrstvy RNFL o ďalších 10  $\mu\text{g}$ . Absolútne hodnoty závisia od typu používaného prístroja. Pri použití TD-OCT Stratus boli priemerné hodnoty RNFL u zdravých kontrol 106.24  $\mu\text{g}$ . RNFL pri ON po SM bola 83.85  $\mu\text{g}$  a NMOSD pacienti po ON mali hrúbku RNFL 65.44  $\mu\text{g}$ .

Dôležitá je tiež topografia poškodených vlákien. Na rozdiel od SM, pri NMOSD sú poškodené nielen temporálne kvadranty sietnice, ale obvykle zároveň aj horné, dolné a nazálne.

Relaps ON pri NMOSD spôsobujú zníženie celkového objemu makuly, v porovnaní s nálezmi u zdravých kontrol (5.83mm<sup>3</sup> vs 6.83mm<sup>3</sup>). Vrstva gangliových buniek sietnice je znížená najviac vo vnútornom okruhu, parafoveolárne. Mikrocystický edém makuly je typický pre NMOSD, pri SM býva vzácné.

Porovnanie očí s anamnézou prekonanej ON a bez, ukázalo hranične vyššiu hrúbku RNFL v klinicky nepostihnutom oku, ktorý ale nedosiahol signifikantnú hodnotu. Predpokladá

sa, že vyššia hrúbka RNFL ukazuje edém v dôsledku chronicky prebiehajúceho zápalu neuroretiny, očného nervu. Tento nález je v porovnaní s OCT pri SM-ON rozdielny. Napriek tomu sa pri oboch ochoreniach zisťuje postupné znižovanie vrstvy RNFL aj v očiach, ktoré neboli postihnuté akútnou ON.

### **Pediatrická NMOSD**

Pre NMOSD v detskom veku platia zhodné diagnostické kritériá ako pre dospelých. Pozornosť sa venuje izolovanej longitudinálne extenzívnej myelitíde (LETM), ktorá je spojená s negativitou AQP4-IgG. LETM sa môže v detskom veku objaviť aj v prípade SM alebo pri akútnej diseminovanej encefalomyelitíde (ADEM). Očakáva sa, že pediatrická NMOSD je polyfokálne demyelinizačné ochorenie s encefalopatiou a pozitivitou AQP4-IgG protilátok. V detskom veku je NMOSD encefalopatia charakterizovaná difúznymi léziami mozgu. Častejšie a však jedná o monofázické ochorenie.

### **Literatúra:**

1. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009 Nov;66(5):617-29. doi: 10.1002/ana.21802.
2. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines *The Lancet Neurology* 2016; 15(3): 292–303.
3. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*. 2010 Sep 8;7:52. doi: 10.1186/1742-2094-7-52.
4. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*. 2011 Jul 15;306(1-2):82-90. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.038.
5. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015; 84(11): 1165–1173.
6. Lízrová Preiningerová J a kol. Optická koherentná tomografie v neurologii. Maxdorf Jessenius. 2020, 99-105.
7. Szilasiova J, Gazda J, Cimprichová A, et al. Incidence and prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders in Slovakia, *Neurological Research*. 2022; 44:1, 38 46, DOI: 10.1080/01616412.2021.1952741

8. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurology. 2014; 261: 1-16.
9. Vanečková M, Nytrová P. Novinky v zobrazení a diagnostice u autoimunitních a zánětlivých onemocnění. Neurol.praxi 2018; 19(4): 243-250.
10. 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): 177–189.

## **B. MOGAD – Ochorenia s protilátkami proti myelínovému oligodendrocytovému glykoproteínu**

Ochorenia s protilátkami proti myelínovému oligodendrocytovému glykoproteínu sú autoimunitné ochorenie CNS, spôsobujúce zápal očných nervov, miechy a niektorých častí mozgu. MOGAD je častejšie u detí. Spoločný názov pre všetky jednotky je MOG-asociované ochorenia: MOGAD. Ochorenia majú zväčšia relapsujúci charakter, primárne progresívny priebeh je veľmi zriedkavý. Náhlý začiatok príznakov je tiež neobvyklý

Diagnostika MOGAD sa opiera o splnenie diagnostických kritérií, o vyšetrenie klinické, očné, vrátane OCT vyšetrenia, MR vyšetrenie mozgu, očných nervov a miechy, realizuje sa laboratórna diagnostika, CSL a vyšetrenie protilátok MOG-IgG.

Protilátky triedy IgG proti myelin oligodendrocytovému glykoproteínu (MOG-IgG), testované vysoko senzitívnymi testami (Cell-Based Assays) sú spojené s týmito klinickými jednotkami:

- Optická neuritída
- Myelitída
- Kmeňová encefalitída
- NMOSD - podobné ochorenia, negatívne AQP4-IgG
- ADEM - podobné ochorenia
- MOG – encefalomyelitída

Oligoklonálne protilátky v CSL sú negatívne v 90% prípadov. MRZ reakcia je negatívna v 100% prípadov. Intratekálna syntéza protilátok IgG a IgM môže byť prechodne prítomná počas ataku. Leukocyty v CSL sú zvýšené vo viac ako 50% prípadov (median 31 buniek/ul), lymfocyty a monocyty sú najčastejšie prítomné ( $> 100/\mu\text{l}$  v 12%, neutrofily v  $> 40\%$  prípadov, aktivované lymfocyty, plazmocyty a eozinofily zriedkavo). Zvýšený albumínový kvocient, dysfunkcia hemato-likvorovej bariéry je prítomná v 48-55% prípadov.

Zápalové zmeny v CSL sú častejšie u pacientov s encefalomyelitídou než s optickou neuritídou. Koncentrácia laktátu v CSL koreluje s počtom zápalových ložísk v mieche a je marker MOG – myelopatie.

MOG – encefalomyelitída je najčastejšie zamieňaná za SM, ale je to vzácna jednotka. Predstavuje len asi 1% prípadov diagnostikovaných ako SM.

Testovanie MOG-IgG protilátok sa odporúča v prípade výskytu týchto klinických príznakov:

1. monofázická alebo relapsujúca ON, myelitída, kmeňová encefalitída, alebo kombinácia vyššie uvedených
2. optická neuritída a rádiologicky alebo VEP potvrdená demyelinizácia zrakových dráh
3. pozitivita aspoň jedného z uvedených symptómov:
  - a. longitudinálne extenzívna myelitída a príznaky LETM, centrálné lokalizované
  - b. longitudinálne extenzívna atrofia miechy
  - c. lézie conus medullaris, najmä ako prvý príznak
  - d. trvalá sfinkterová a erektilná dysfunkcia po prekonanej myelitíde
  - e. longitudinálne extenzívne lézie zrakových nervov, prechiazmaticky a v oblasti chiazmy
  - f. obojstranná a rekurentná optická neuritída
  - g. závažný deficit zraku po prekonanej ON
  - h. perioptické vychytávanie gadolinia pri optickej neuritíde
  - i. prominujúce papily, papillitis, opuch očného nervu
  - j. normálne supratentoriálne MR u pacientov s ON, LETM alebo kmeňovou encefalitídou
  - k. ložiskové periventrikulárne zmeny mozgu netypické pre SM (nie sú ovoidné ložiská orientované kolmo osou na komory, nie sú prstencovito s sýtiace lézie)
  - l. rozsiahle splývajúce T2-hyperintenzívne ložiská mozgu, chýba znak centrálnej venuľy

- m. akútna respiračná insuficiencia, poruchy vedomia, zmeny chovania, epileptické záchvaty
- n. ADEM-podobná symptomatika, opakovaný ADEM, častejšie u detí  
nausea, zvracania a čkanie, vznikajúce epizodicky
- o. výskyt periférnej neuropatie spoločne s potiahnutím CNS
- p. pleocytóza CSF > 50/μl s prevahou neutrofilov
- q. negativita OCB, intratekálna syntéza protilátok (izoelektrická fokuzácia s imunoblottingom) potvrdená minimálne 2 testami
- r. histologický dôkaz demyelinizácie s intralezionálnymi depozitmi komplementu a IgG protilátok
- s. histologický typ II demyelinizačných znakov
- t. koexistencia teratómov alebo NMDAR encefalitídy
- u. dobrá odpoveď na podanie metylprednizolónu intravenózne
- v. časté relapsy pri liečbe interferónom beta alebo natalizumabom pri stanovenej diagnóze SM

Vyšetrovacie metódy protilátok MOG-IgG:

- Najcitlivejšia je metóda Cell-Based Assays, s využitím Fc-špecifickej alebo IgG1-špecifickej protilátky. IgM a IgA MOG protilátka sa neodporúča testovať. Hladina MOG-IgG  $\geq 1:160$  sa udáva ako pozitívna.
- Imunohistochemická metóda je menej citlivá, nie sú data o špecificite, neodporúča sa.
- Metódy peptide-based a Western blot sú nedostatočne špecifické, neodporúčajú sa.

Na vyšetrenie MOG-IgG sa používa serum, ktoré by sa malo spracovať do 1-2 dní, prevoz na suchom ľade v 4stupňoch C. Vyšetrenie je vhodné robiť v akútnej fáze. Po kortikoidnej liečbe alebo liečebnej plazmaferéze je potrebné čakať 1-3 mesiace, po B-Ly deplečnej liečbe 3-6 mesiacov, aby bolo vyšetrenie priekazné.

Cerebrospinálny likvor sa obvykle nevyšetruje, lebo MOG-IgG sa produkujú prevažne extratekálne, v likvore majú protilátky veľmi nízke titre. Individuálne sa môže zvažovať testovanie v špeciálnych prípadoch, ale je možná skrížená reaktivita s inými protilátkami.

### **OCT pri MOGAD v akútnej a chronickej fáze**

OCT v akútnej fáze MOGAD optickej neuritídy ukazuje výraznejší opuch zrakového nervu a väčšiu hrúbku retinálnej vrstvy optického nervu (RNFL) než je to pri SM. Hraničná hodnota, ktoré dokáže charakterizovať MOGAD je hrúbka 118 μm RNFL (má 74% senzitivitu



a 82% špecificitu). Úprava zrakových funkcií je však pri MOGAD oveľa rýchlejšia a efektívnejšia než pri SM alebo NMOSD. Viac ako 90% pacientov malo zlepšenie klinických, ale aj OCT parametrov do normálnych hodnôt.

Pri opakovaných epizódach ON, ktorá obvykle postihuje celý priebeh nervu vrátane chiazmy však došlo k redukcii RNFL na postihnutých očiach, a neskôr boli zaznamenané zmeny i na nepostihnutých očiach. Často sa diagnostikoval mikrocystický makulárny edém. Priebeh ochorenia je však oproti NMOSD miernejší.

### **Literatúra:**

- 1.Chen JJ,, Sotirchos ES,, Henderson AD, et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. Mult. Scler. Relat. Disord. 2022 ;58: art. no. 103525
2. Jarius, S., Pellkofer, H., Siebert, N. et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. J Neuroinflammation. 2020; 17: 261 doi.org/10.1186/s12974-020-01824-2
- 3.Jarius S, Paul F, Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation. 2018; 15:134 doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2
- 4.Lízrová Preiningerová J a kol. Optická koherentn tomografie v neurologii. Maxdorf Jessenius. 2020, 104-105
- 5.Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. Front Neurol. 2022 Jun 17;13: 885218. doi: 10.3389/fneur.2022.885218

### **C. Akútna diseminovaná encefalomyelitída – ADEM**

Akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM) je akútne zápalové ochorenie CNS (mozgu a miechy), ktoré vzniká v náväznosti na infekčné ochorenie alebo vakcináciu.

ADEM sa najčastejšie objavuje v detskom veku a zvyčajne sa jedná o monofázické multifokálne ochorenie. Môže sa objaviť ako postinfekčná alebo potvackinačná

encefalomyelopatia. Po prekonaní ADEM sa asi v 30% prípadov objaví relapsujúca SM v dospelosti.

Pacienti s ADEM musia splňať najmenej 2 z 3 diagnostických kritérií:

1. Klinické príznaky netypické pre sclerosis multiplex

- Porucha vedomia
- Hypersomnia
- Epileptické záchvaty
- Kognitívny deficit
- Hemiplégia, tetraplegia
- Afázia
- Bilaterálna optická neuritída

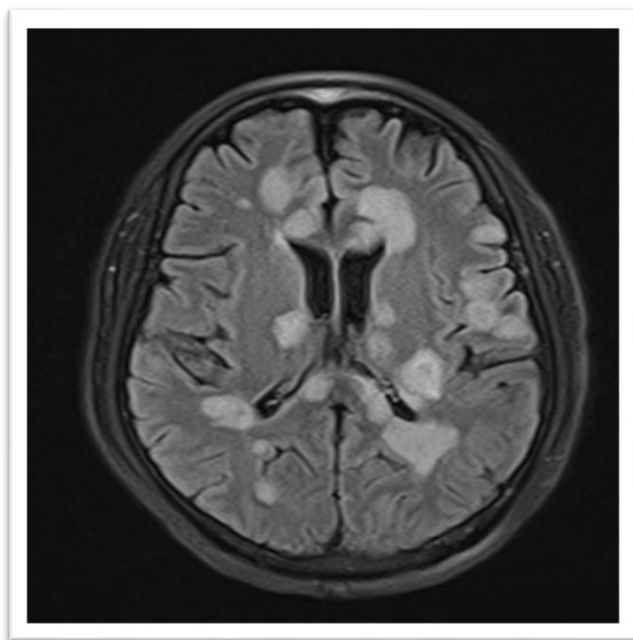
2. Neprítomnosť oligoklonálnych protilátok v likvore

3. Zmeny sivej hmoty (bazálne gangliá alebo kortikálne ložiská)

MR pri ADEM je charakterizované veľkým počtom ložísk, ktoré sú lokalizované v peri- a v paraventrikulárnej bielej hmote, sivej hmote. Ložiská nie sú ostro ohraničené, po podaní kontrastu sa uniformne sýtia. Prítomnosť T1 hypointenzných ložísk a nepravidelné sýtenie ložísk postkontrastne nie je typické. Po liečbe sa ložiskové zmeny môžu úplne stratiť.

V tabuľke č 7. sú prehľadne uvedené základné rozdiely medzi SM, ADEM a NMOSD.

**Obrázok č 6. MR zmeny mozgu typické pre ADEM ([www.radiopedia.org](http://www.radiopedia.org))**



T2 vážený obraz s mnoholočetnými hyperintenznými ložiskami peri- a paraventrikulárne a subkortikálne

### **Literatúra:**

1. O'Connor P, Marriott J. Chapter 2 - Differential Diagnosis and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Application and Pitfalls, in Luccinetti C, Hohfeld R. 2010; Multiple Sclerosis 3 Volume 34 E-Book.
2. De Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al: Acute fulminant demyelinating disease: A descriptive study of 60 patients. Arch Neurol 2007; 64:1426-1432.
3. Rodriguez M, Kantarci OH, Pirko I. Multiple Sclerosis. Oxford University 94 Press, New York, 2013

### **D. Relapsujúca optická neuritída**

Príčiny môžu byť rôzne:

- a. Zápalové
- b. Izolovaná optická neuritída, RION – relapsujúca inflamačná optická neuritída
- c. Optická neuritída pri SM, NMOSD, MOGAD, ADEM
- d. Optická neuritída parainfekčná:

- vírusové (adenovírus, coxsackie, cytomegalovírus, Epstein-Barr vírus, hepatitis A, B, HIV, osýpky, parotitis, herpes simplex, herpes zoster)
  - bakteriálne (*Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*)
  - fungálne (*Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp)
  - parazitárne (*Toxoplasmosis gondii* , *Toxocara canis* , *Leptospira*)
- e. Systémové ochorenia spojiva: sarkoidóza, systémový lupus, Sjogrenov syndróm, Behcetova choroba
- f. Postvakcinačná optická neuritída
- g. Ischemická optická neuropatia
- a) Predná ischemická optická neuropatia (veľkobunková arteritída, vaskulitída primárna, sekundárna pri systéový lupus). Nearteritická aterosklerotická optická neuropatia
- b) Zadná ischemická optická neuropatia: infekčná - herpes zoster, cytomegalovírus, *T. pallidum*, *B. henselae*, *M. tuberculosis*, *T. gondii*, *T. canis*, *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp.
- h. Infiltratívne/kompresívne
- Neoplastické: optický glióm, meningeóm, hemangióm, metastázy, lymfóm
- Non-neoplastické: sarkoidóza, systémový lupus, zápalové choroby čreva
- ch. Hereditárne: Leberova hereditárna optická neuropatia, iné mitochondriálne ochorenia
- i. Traumatické a radiáciou spôsobené
- j. Deficit vitamínov B 1, B 6, B 12, niacin, kyselina folová
- k. Toxické: metanol, etanol, etambutol, etylén glykol, disulfiram, tabak
- l. Iné ochorenia predného segmentu oka: glaukóm so zatvoreným uhlom
- m. Ochorenia sietnice: retinitis pigmentóza, dystrofia tyčíniek a čapíkov, paraneoplastická retinopatia, retinopatia asociovaná s recoverinom

### **Literatúra:**

1. O'Connor P, Marriott J. Chapter 2 - Differential Diagnosis and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Application and Pitfalls, in Luccinetti C, Hohfeld R. 2010; Multiple Sclerosis 3 Volume 34 E-Book.
2. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. J Neurol. 2014; 261(1):17-26.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2010; 17: 1019-1032.
4. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 45 (4): 1264-1268.

**E. CLIPPERS Chronický lymfocytárny zápal s pontínnym perivaskulárnym enhancementom a dobrou odpoveďou na podanie kortikoidov (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids)**

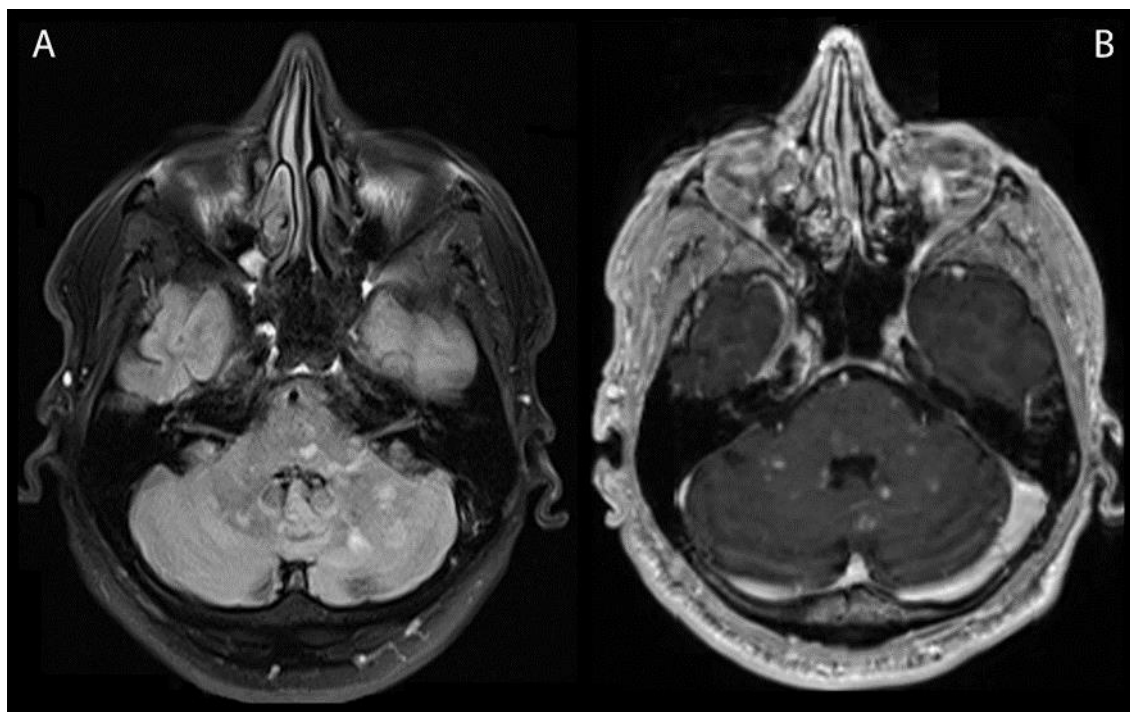
CLIPPERS je demyelinizačné zápalové ochorenie mozgového kmeňa neznámej etiológie, pre ktoré je charakteristická rýchla klinická a rádiologická odpoveď na vnútrožilové podanie kortikoidov.

Diagnostické kritériá pre CLIPPERS:

1. Klinické
  - a. Subakútny pontocerebelárny syndróm bez kognitívnych porúch
  - b. Recidívy a remisie pontocerebelárneho syndrómu
  - c. Liečba kortikoidmi je veľmi efektívna a vedie k vymiznutiu symptómov
  - d. Iná diagnóza je vylúčená
  - e. Ochorenie periférneho nervového systému nie je prítomné
2. Rádiologické
  - a. Drobné punktiformné až nodulárne ložiská priemeru < 3mm, dominantne v ponte a mozočku, bez perifokálneho edému a mass efektu
  - b. Zníženie postkontrastného sýtenia až vymiznutia ložísk po kortikoidnej liečbe
  - c. Homogénne T2 abnormality, ktoré nie sú rozsiahlejšie než sýtiace sa ložiská

d. Drobné T2 hyperintenzívne ložiská v mieche

**Obrázok č 7. Typické MR obrazy CLIPPERS syndrómu (obrázky z archívu Neurologickej klinika UN v Martine)**



A) T2 space FLAIR, viacpočetné hyperintenzné punktiformné ložiská < 3 mm v priemere (“príznak soli a pepru”) v strednom cerebelárnom pedunkule a v ponse

B) Homogénne sytenie gadolínium v ložiskách (post-gadolinium T1w)

#### **Literatúra:**

- 1.Kovacova S, Hnilicova P, Grossmann J, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) syndrome: Treatment approach depends on disease course. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022 Mar 21. doi: 10.5507/bp.2022.013.
- 2.Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain. 2010; 133(9): 2626–2634. 7.
- 3.Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfl eur NM, et al. Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. Neuroradiology. 2016; 58(3): 221–235.

4.Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain. 2017; 140(9): 2415–2425.

5.Zalewski NL, Tobin WO. CLIPPERS. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17: 65.

**Tabuľka č 8. Rozdiely medzi SM, ADEM a NMOSD**

	Sclerosis multiplex	Akútna diseminovaná encefalomyelitída	Neuromyelitis optica spektrum ochorení
Klinický priebeh	relapsujúci/ progresívny	monofázický /relapsujúci	monofázický/ relapsujúci
MR mozgu a miechy, lokalizácia lézií	periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne, miecha	periventrikulárne paraventrikulárne subkortikálne	nešpecifické, corpus callosum, hypothalamus, area postrema, mozgový kmeň okolo komôr /žiadne
MR mozgu a miechy – charakter lézií	T2 hyperintenzné, ovoidné, kolmo orientované na komory, sýtenie - neúplný prstenec Centrálna a zadná časť C a Th miechy	T2 hyperintenzné, veľké, nepravidelné, tumoriformné, rýchlo sa vyvíjajúce	T2 hyperintenzné v C a Th mieche splývajúce, presahujúce 3 vertebrálne segmenty, centrálne
Laboratórne markery genetika	žiadne špecifické laboratórne parametre HLA-DRB1*15, DQB1*06 HLA-DRB1*04:05 rs6897932 polymorfizmus	↑ protilátky proti vírusom v IgM a IgG triede  pozitívne PCR	protilátky AQP4- IgG  HLA-DRB1*03  HLA-DPB1*05:01  HLA-DRB1*12  HLA-DRB1*16:02

	receptora pre interleukin $7\alpha$		
Cerebrospinálny likvor	oligoklonálne protilátky IgG (IgM) typu 2, 3, zvýšený IgG index > 0,5 IgG index podľa Reibera neurofilamenty	oligoklonálne protilátky IgG a IgM typu 4	oligoklonálne protilátky IgG typu 4
Cerebrospinálny likvor	normo-proteinorhachia prevaha monocytov, mierne zvýšený počet buniek $\leq 20$	hyper-proteinorhachia, hypercelularita >100 polymorfonukleáry, monocyty, lymfocyty	hyper/normo-proteinorhachia, hypercelularita >50 polymorfonukleár monocyty
EP	pozitívne	negatívne, neskôr možná pozitivita	pozitívne

MR - magnetická rezonancia, NMOSD - neuromyelitis optica spektrum ochorení, C a Th miecha = krčný a hrudný úsek miechy, IgG = imunoglobulín triedy G, IgM = imunoglobulín triedy M, HLA = Human Leucocyte Antigen, HLA-DRB, HLA-DQB = polymorfizmy HLA, PCR = polymerázová reťazová reakcia, EP = evokovaný potenciál

## 7. Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex a neuroinfekcií

### Neuroborelióza



Pri diagnostike sa používajú najmä nepriame metódy detekcie tvorby protilátok proti boréliovým antigénom s využitím metódy ELISA a pri pozitívnom výsledku je nevyhnutná následná confirmácia špecifickou metódou Western blott. Western blott (WB) však môže byť falošne pozitívny, najmä v triede IgM, a to u pacientov s autoimunitnými ochoreniami. Boreliové antigény OspC and VlsE majú najväčšiu senzitivitu pre tvorbu protilátok v triede IgM. Na hodnotenie pozitívneho výsledku WB testu vyžaduje väčšina laboratórií pozitivitu aspoň dvoch z troch prúžkov v triede IgM (p24((OspC), p39 (BmpA) a p41 (Fla)) a piatich z desiatich prúžkov v triede IgG (p18, p21, p28, p30, p39, p41, p45, p58, p66, p93).

Dôkaz boréliovej DNA z biopsie pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) je pomerne citlivá metóda. V prípade neuroboreliózy (NB) využívame vyšetrenie mozgomiechového moku stanovením špecifických protilátok v sére a stanovením intratekálnej tvorby špecifických protilátok. Špecifické protilátky v CSL sa tvoria skôr ako v sére. Protilátkový index (pomer špecifických protilátok v CSL a v sére) má 97% špecificitu a 75% senzitivitu. Index likvor/sérum  $> 2,0$  naznačuje intratekálnu syntézu protilátok. Pri krátkodobom trvaní symptómov nemusí byť intratekálna syntéza protilátok detegovateľná, čo ešte nevylučuje akútnu neuroboreliózu.

Diagnostickým aj terapeutickým problémom môže byť chronická neuroborelióza. Pri tejto jednotke je v likvore prítomný obraz seróznej meningitídy (lymfocytárna pleocytóza, mierne zvýšené bielkoviny a normálna glykorachia). Pre presnú diagnostiku treba vyšetrenie CSL a stanovenie intratekálnej produkcie protilátok proti borélii spolu so stanovením špecifických protilátok v sére a vypočítaním protilátkového indexu (likvor/sérum index). Intratekálna produkcia protilátok môže pretrvávajúť aj niekoľko rokov po úspešnom preliečení, pričom senzitivita PCR na detekciu *Borrelia Burgdorferi* v likvore je u týchto pacientov extrémne nízka. V MR obraze sú prítomné T2 hyperintenzné ložiská, ktoré predstavujú zápalové zmeny. Niekedy sa nedajú odlíšiť od zmien pri SM a vyžadujú opakované sérologické aj likvorologické testy a precízne MR vyšetrenie.

Diagnózu potom stanovujeme na základe klinického obrazu, vyšetrením mozgomiechového moku, stanovením špecifických protilátok v sére a stanovením intratekálnej tvorby špecifických protilátok. Boréliové protilátky majú tendenciu pretrvávajúť v sére aj v likvore dlhodobo aj po úspešnej antibiotickej liečbe, preto je ťažké rozlíšenie aktívnej a prekonanej boréliovej infekcie. Pomôcť by mohli klesajúce hodnoty protilátok. Na včasnú diagnostiku sa zdá byť vhodný chemokín CXCL13, ktorý je účinným chemoreaktantom pre B lymfocyty, ktorý je v likvore prítomný najmä na začiatku ochorenia a jeho koncentrácia rýchlo klesá po antibiotickej liečbe.

Diferenciálna diagnostika neuroinfekcií a autoimunitných ochorení podľa patologických zmien buniek v likvore

- Lymfocytová pleocytóza: serózne neuroinfekcie, alebo tzv bakteriálne infekcie s vírusovým obrazom (borélie, leptospiry), sclerosis multiplex
- Monocytová pleocytóza: Guillain-Barré syndróm, systémové vaskulitídy CNS, kompresívne syndrómy, terminálna fáza neuroinfekcií, mozgové ischemie, sclerosis multiplex
- Granulocytová pleocytóza: bakteriálne neuroinfekcie, parazitárne, mykotické infekcie CNS, autoagresívne ochorenia - aquaporinopatie
- Tumorózna pleocytóza: Maligna meningeálna infiltrácia (primárne nádory alebo metastázy).

Z ďalších základných parametrov je veľmi nízky pomer glukózy (CSL/sérum  $<0.4$ ) a hyperproteinorhachia ( $\geq 1\text{g/l}$ ) podozrivý z bakteriálnej infekcie alebo neoplázie, ale nie SM. Podobne zvýšenie laktátu v likvore aj v sére a ich zvýšený pomer signalizuje prítomnosť neuroinfekcie. Napriek tomu, že výpovedná hodnota týchto testov je nízka, v rámci diferenciálnej diagnostiky je podobne možné hodnotiť hladinu chloridov, nízke hodnoty sú typické pre bakteriálne zápaly CNS, nie pre SM.

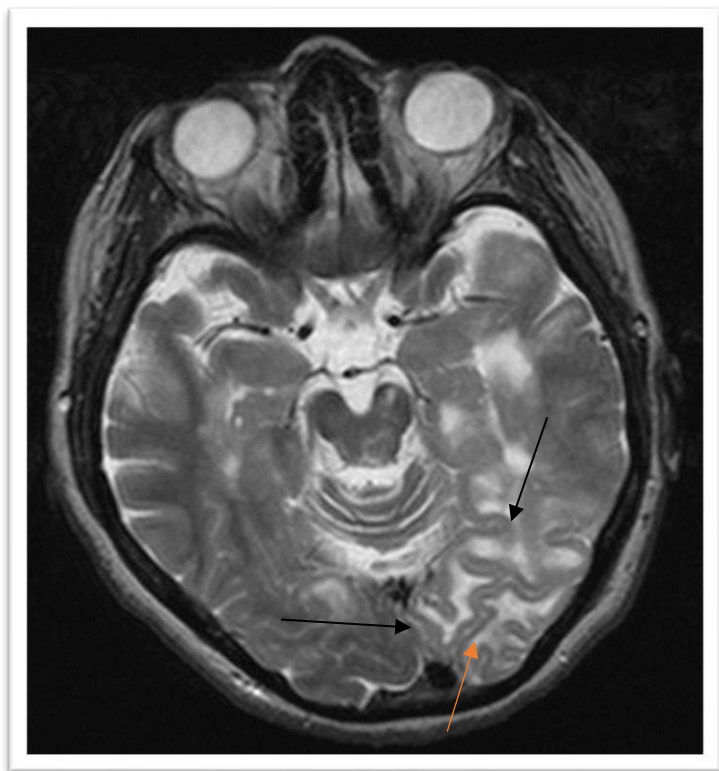
Pri podozrení na infekčný zápal CNS je tiež možné vypočítať koeficient energetickej bilancie (KEB). Slúži na posúdenie anaeróbného metabolizmu v likvorovom kompartmente. Vypočítava sa z rovnice:  $\text{KEB} = 38 - (18 \times \text{laktát CSL} / \text{glukóza CSL})$ . Výsledok vyjadruje priemerný počet molekúl adenosíntrifosfátu (ATP) vyprodukovaných za aktuálnych energetických pomerov v likvore z jednej molekuly glukózy.

Referenčné hodnoty v CSL sú 28,0 - 38,0.

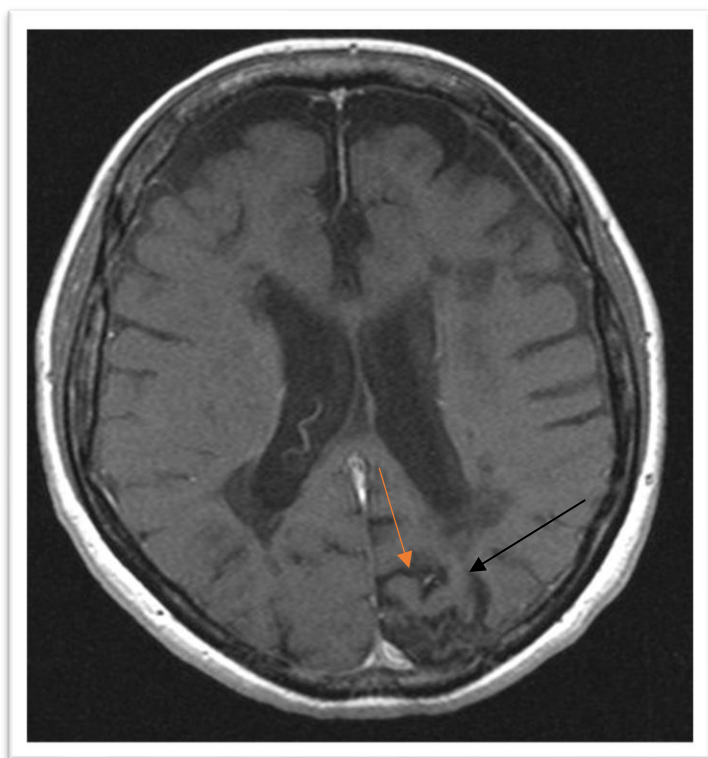
KEB znížené až záporné svedčí pre oxidačnú aktiváciu fagocytárnych elementov. Pri zvýšenom počte polynukleárov (granulocytárna pleocytóza) sa pri nízkom (pod 10) alebo zápornom KEB dá uvažovať o prebiehajúcom purulentnom /bakteriálnom zápale CNS.

Pri liečbe pacientov so SM niektorými imunomodulačnými liekmi musíme vždy myslieť aj na riziko vzniku oportunistickej infekcie CNS. Najčastejšie sa jedná o progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu spôsobenú John Cunningham vírusom. Zmeny mozgu pri tejto komplikácii sú na obrázku č 8.

**Obrázok č 8. Progresívna multifokálna leukoencefalopatia: oportunistická infekcia mozgu pri liečbe sclerosis multiplex natalizumabom (obrázky z archívu Neurologickej kliniky UNv Martine)**



T2 hyperintenzné neostro ohraničené kortiko-subkortikálne ložisko PML



T1 vážený obraz, atrofia okcipitálneho laloka, sulcus calcarinus

#### Typy humorálnej imunitnej odpovede v CNS

- Nezvýšený IgG, IgA, IgM: začiatok vírusovej a bakteriálnej meningitídy
- Dominancia IgG: sclerosis multiplex (IgM cca 25 %, IgA cca 9 %), neurosyphilis (výnimočne IgM, neprítomnosť IgA), chronická HIV encefalitída
- Dominancia IgA: neurotuberkulóza (dominancia IgA, slabá IgG ), mozgový absces, adrenoleukodystrofia
- Dominancia IgM: neuroborelióza (dominuje IgM:  $IgM > IgA > IgG$ ), akútne meningoencefalitída, non-Hodgkinov lymfóm postihujúci CNS

IgG + IgA + IgM: oportúnne infekcie (CMV, toxoplazmóza).

## Literatúra:

1. Bertová D. Likvorová diagnostika ochorení postihujúcich nervový systém. Newslab, 2016; roč. 7(1): 12–16.
2. EUALB. 2009. Recommendations for diagnosis and treatment of Lyme borreliosis: guidelines and consensus papers from specialist societies and ex guidelines and consensus papers from specialist societies and ex pert groups in pert groups in Europe and North America
3. Kelbich P, Hejčl A, Procházka J, et al. Buněčnost likvoru, energetické poměry v likvorovém kompartmentu a intenzita zánětlivé odpovědi v centrálním nervovém systému. Klin. Biochem. Metab. 2013; 21 (42): 6–12.
4. Odborné usmernenie MZSR o štandardizácii mikrobiologickej diagnostiky Lymfkej boreliózy. Vestník MZ SR 2009, Čiastka 26-28, strana 201.
5. Odborné usmernenie MZSR na diagnostiku a liečbu lymfkej choroby v SR Vestník MZSR, 2013, Čiastka 50-60, s. 297-314.
6. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, 24, 1234-1240.

### **8. Diferenciálna diagnostika demyelinizačných ochorení, systémových ochorení spojiva, neuroinfekcií a vaskulárnych ochorení**

V Tabuľke č 8. je uvedený prehľad základných rozdielov v klinickom obraze, MR zobrazení a laboratórnych nálezov medzi sclerosis multiplex, systémovými chorobami spojiva, neuroinfekciami a vaskulárnymi ochoreniami.

### **Tabuľka č 9. Diferenciálna diagnostika demyelinizačných ochorení, systémových ochorení spojiva, neuroinfekcií a vaskulárnych ochorení**

	Sclerosis multiplex	Systémové ochorenie spojiva	Neuroinfekcie	Vaskulárne ochorenia CNS
--	---------------------	-----------------------------	---------------	--------------------------

Klinické príznaky	relapsujúce/ progresia	relapsujúce/ progresia	monofázické	rekurentné/ progresia
MR vyšetrenie mozgu - postihnuté regióny	periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne, miecha	paraventrikulárne, infratentoriálne	subkortikálne, tumoriformné, splývajúce	periventrikulárne paraventrikulárne infratentoriálne
MR vyšetrenie miechy	centrálne a dorzálna časť miechy v C a Th úseku	zriedkavé/ C miecha pri Sjôgrenovom syndróme	zriedkavé/ difúzne, splývajúce	zriedkavé predné časti C miechy (syndróm artéria spinalis anterior), ischemia Th10-12
MR vyšetrenie - charakter ložísk mozgu	T2 hyperintenzné, ovoidné, kolmo orientované na komory, v zadných častiach C a Th miechy, sýtenie je neúplný prstenec	T2 hyperintenzné, drobné, nešpecifické nesýtia sa	T2 hyperintenzné, porucha difúzie, perifokálny edém, sýtenie úplný prstenec	T2 hyperintenzné, rôznej veľkosti, nešpecifické
CT mozgu	negatívne	negatívne	sýtenie obalov mozgu po kontrastnej látke, edém mozgu	pozitívne - ložiská identifikovateľné v natívnom obraze ako hypodenzity

Cerebrospinálny likvor	bielkoviny do 0,5g/l segmenty + lymfocyty <20  OCB triedy IgG - typ 2,3 zvýšený IgG index > 0,5 zvýšený IgG index podľa Reibera	bielkoviny do 0,5g/l segmenty + lymfocyty <20  OCB triedy IgG - typ 1,3 +/-zvýšený IgG index	bielkoviny > 0,5g/l segmenty + lymfocyty > 100 OCB triedy IgG- typ 4 špecifické protilátky triedy IgG, IgM  PCR vírusov kultivácia baktérie	bielkoviny do 0,5g/l segmenty+ lymfocyty <10  OCB triedy IgG - typ 1
Evokované potenciály	predĺženie latencie - demyelinizačné zmeny zníženie amplitúdy - axonálne zmeny v 1-5 modalitách	mierne predĺženie latencie - demyelinizačné zmeny zníženie amplitúdy - axonálne zmeny môžu byť zachytené pri pokročilých formách	negatívne pri nekomplikovanom priebehu  mierne zmeny pri ťažkých formách	negatívne

IgG - imunoglobulín typu G, IgM - imunoglobulín typu M, PCR - polymerázová reťazová reakcia/ polymerase chain reaction, MR - Magnetická rezonancia, CT mozgu - počítačová tomografia mozgu, C miecha - Krčná/Cervikálna miecha, Th miecha - Hrudná/Torakálna miecha, OCB – Oligoklonálne pásy typu IgG

### Systémové ochorenia spojiva

## A. Systémový lupus erytematodes

Neuropsychiatrické príznaky systémového lupus erytematodes (SLE) môžu byť difúzne alebo fokálne. Difúzne prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, afektívne poruchy, psychózu, kognitívnu dysfunkciu a akútny konfúzny stav. Fokálne prejavy sú charakterizované cerebrovaskulárnymi príhodami (5-18%), epileptickými záchvatmi (8-18%) alebo tranzverzálnou myelitídou, napodobujúcou NMOSD. Fokálne prejavy sú spojené s prítomnosťou antifosfolipidových protilátok, nezápalovou mikroangiopatiou a mozgovými mikroinfarktami.

V laboratórnej diagnostike sú najšpecifickejšie anti-dsDNA protilátky (92-96%), ktoré sú prítomné u 70% pacientov. Ďalšie protilátky, ktoré sa môžu objaviť pri SLE sú anti-ribozomálne, anti-GABARB1b and anti-GABARB2, anti-neuronálne a anti-endoteliálne protilátky.

Okrem vyššie uvedených protilátok pre SLE svedčí zvýšená sedimentácia, normálny C-reaktívny proteín a znížená koncentrácia komplementu. V CSL je mierna lymfocytóza, zvýšené bielkoviny a IgG index, znížená alebo normálna glukóza. V 15-85% prípadov sa môže objaviť pozitívna oligoklonálna skladba protilátok, čo predstavuje diferenciálne diagnostický problém. Albumínový index je často zvýšený, čo poukazuje na otvorenú HEB.

## B. Behcetova choroba

Behcetova choroba je chronické idiopatické relapsujúce zápalové cievne ochorenie. Zmeny CNS pripomínajúce SM sú popísané v 5-10% prípadov. Neuro-Behcet (NBC) sa obvykle prejavuje ako vaskulárne zápalové ochorenie mozgového tkaniva.

Veľké neostro ohraničené ložiská sú uložené v mozgovom kmeni. Ložiská majú tendenciu splývať a rozširovať sa do diencefala, bazálnych ganglií, a zriedkavo aj do miechy.

Klinicky sa ochorenie prejavuje léziou hlavových nervov, panuveitídou, poškodením zrakovej dráhy a epileptickými záchvatmi. Medzi typické klinické príznaky patria ulcerácie slizníc dutiny ústnej a urogenitálneho traktu a kožnými ložiskami.

Laboratórne je v CSL nález aseptickéj meningitídy. Zriedkavo sa môžu objaviť pozitívne oligoklonálne pásy v CSL (do 15%). NBC môže spôsobiť aj izolovanú cerebrálnu venóznou trombózu spojenú s intrakraniálnou hypertenziou.



### **C. Neurosarkoidóza**

Neurosarkoidóza je zápalové granulomatózne ochorenie, ktoré môže imitovať SM. Izolované postihnutie nervového tkaniva je vzácné, ale prejavy poškodenia nervového systému sú prítomné u 70-80% prípadov pacientov so sarkoidózou. Neurosarkoidóza spôsobuje veľmi často kraniálnu neuropatiu, najčastejšie léziu VII., II. a III. nervu. Poškodenie tvárového nervu môže byť obojstranné, a je spôsobené epi- a perineurálnym granulomatóznym zápalom a kompresiou nervu. Optická neuritída sa pri sarkoidóze diagnostikuje až v 35% prípadov.

Ložiskové zmeny mozgu sú netypické pre SM, väčšinou sú lokalizované v diencefale, najmä hypotalame, ale aj v hypofýze a v mieche (hrudná a krčná). Zriedkavo sa môžu objaviť aj okolo mozgových komôr. Sarkoidóza sa môže prejaviť aj endokrinopatiou. Častejšie sa manifestuje bolesťou hlavy, kognitívnou dysfunciou, afektívnou poruchou, prechodným ložiskovým deficitom.

Laboratórne testy nie sú špecifické. V CSL je nález lymfocytárnej pleoytózy, hyperproteinorhachie a hypo- či normoglykorachie. Zvýšené hladiny angiotenzín-konvertujúceho enzýmu v CSL sa môžu objaviť pri sarkoidóze ale aj pri iných demyelinizačných ochoreniach vrátane SM.

### **D.Sjogrenov syndróm**

Sjogrenov syndróm je autoimunitné ochorenie, ktoré má niektoré spoločné znaky so SM. Pri Sjogrenovom syndróme sa tvoria antinukleárne protilátky, najmä anti-Ro/SSA a anti La/SSB, ktoré spôsobujú poškodenie viacerých systémov vrátane CNS. Najviac sú postihnuté slinné a slzné žľazy, čo vedie k suchosti slizníc.

V mozgu sa môžu vytvárať T2/FLAIR hyperintenzné zápalové demyelinizačné ložiská pripomínajúce SM, vzhľadom na to, že sú v rovnakej lokalite. Pri Sjogrenovom syndróme sú ložiská spôsobené zápalom ciev malého kalibra, čo je možné zistiť angiograficky, alebo nadštandardnými MR technikami. Mozog môže byť postihnutý aj difúzne, čo spôsobuje encefalopatiu, psychiatrické príznaky, cerebelárne poškodenie, ale aj postihnutie hlavových nervov (NMOSD-pripomínajúce zmeny). Vaskulitída postihuje aj kožu, svaly a periférne nervové dráhy.

V CSL je lymfocytárna pleocytóza a mierne zvýšené bielkoviny. Oligoklonálne protilátky môžu byť tiež prítomné. V sére je zvýšený IgG index a môžu sa objaviť aj antifosfolipidové protilátky.

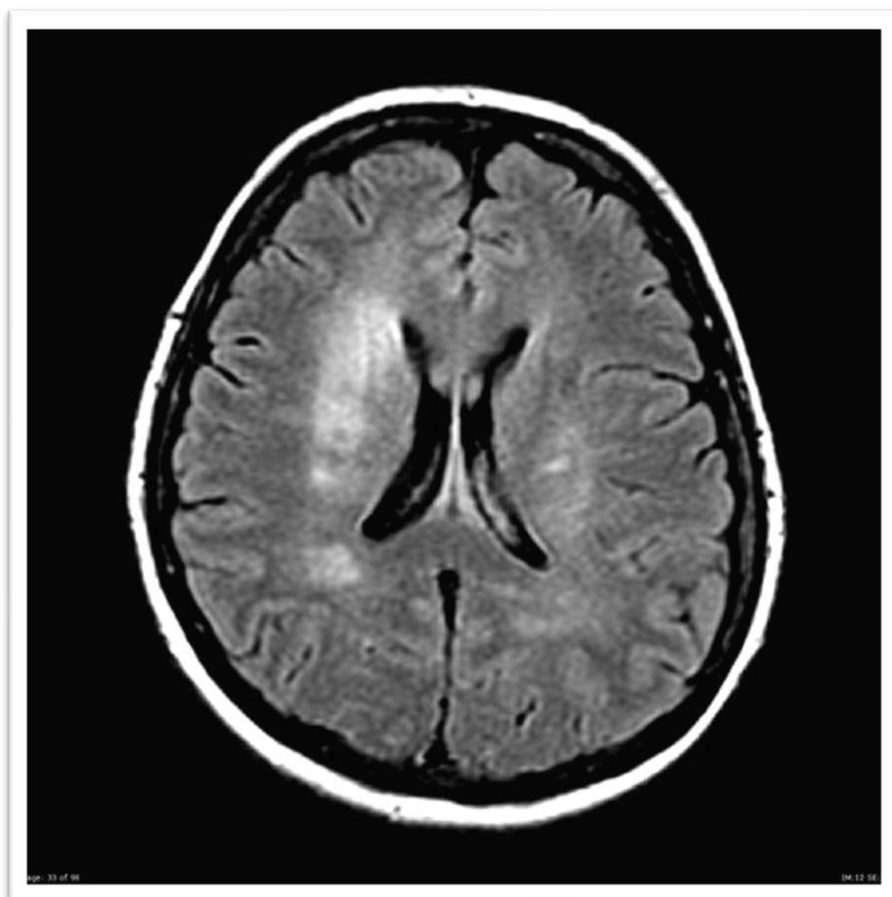
## **Vaskulárne ochorenia napodobňujúce autoimunitné demyelinizačné ochorenia**

### **A. Primárne angiitídy CNS**

Primárna angiitída CNS (PACNS) je vzácne zápalové ochorenie ciev. Postihuje častejšie jedincov mužského pohlavia v 5. decéniu. Klinické príznaky sú variabilné a komplexné. Pacienti majú bolesti hlavy, príznaky encefalopatie, ale aj príznaky fokálneho neurologického deficitu. Celkové príznaky sa vyvíjajú postupne, plíživo a intenzita fluktuuje. V rámci fokálneho deficitu sa môže objaviť aj príznak netypický pre SM, ako napríklad afázia. Medzi senzitívne sérologické markery patrí pozitivita antinukleárných antigénov (p-ANCA, c-ANCA). CSL vyšetrenie zobrazuje mierne zvýšenie celkového proteínu a buniek bielej rady. Oligoklonálne protilátky môžu byť u časti pacientov pozitívne.

MR mozgu zobrazuje nešpecifické patologické ložiská u väčšiny pacientov. V obrázku č 9. sú zmeny mozgu pri PACNS. Angiografia je metóda voľby pri stanovení diagnózy, I keď výsledky nemusia byť vždy pozitívne pre nízku špecificitu a senzitivitu metódy.

**Obrázok č 9. MR mozgu pri PACNS ([www.radiopaedia.com](http://www.radiopaedia.com))**



T2 hyperintenzné nešpecifické, splývajúce ložiská v paraventrikulárnej oblasti s prevahou vpravo

**B. CADASIL** (Autozomálne dominantná arteriopatia so subkortikálnymi infarktmi a leukoencefalopatiou)

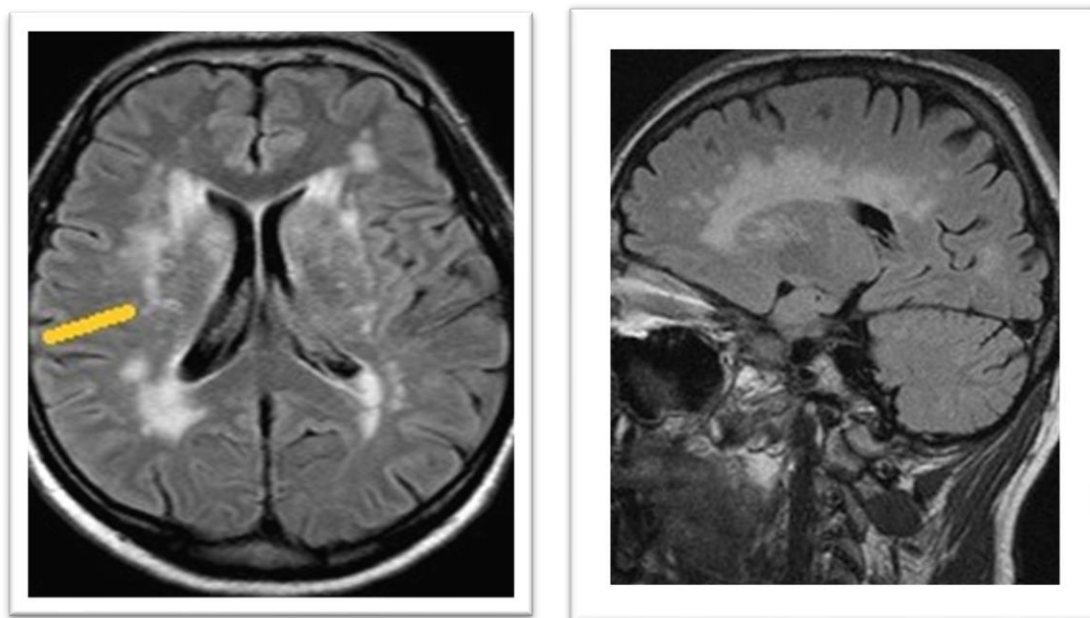
Ochorenie sa prejavuje viacpočetnými infarktami mozgu a leukoencefalopatiou. Má pomaly progredujúci charakter. Príčinou je mutácia receptora NOTCH3 génu na 19p13 chromozóme, ktorá je zodpovedná za tvorbu granulácií zužujúcich lumen drobných ciev mozgu. Je narušená autoregulácia krvného prietoku, vzniká artérová hypertenzia. Medzi typické klinické príznaky patrí migréna, opakované tranzitorné ischemické ataky alebo lakunárne infarkty. Pacienti trpia kognitívnou dysfunkciou až demenciou.

Ženy a muži sú postihnutí zvyčajne od 3. dekády života.

V úvodných fázach MR vyšetrenie mozgu ukazuje ložiská vo frontotemporálnych oblastiach, v externej kapsule, centrum semiovale, v kmeni a bazálnych gangliách. Neskôr

ložiská splývajú, čo môže imitovať ložiská pri SM. Zmeny sú zobrazené v obrázku č. 10. Často sa objavujú mikrokrvácania.

**Obrázok č 10. CADASIL v pokročilom štádiu (obrázky z archívu Neurologickej kliniky UN Martin)**



FLAIR tranzverzálny

FLAIR sagitálny

### **Literatúra:**

1. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol.* 2009;66(6):704–709. doi:10.1001/archneurol.2009.76
2. Bhattacharyya S, Berkowitz AL. Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Practical Neurology* 2016;16:195-200.
3. Engelter ST, Rueegg S, Kirsch EC, et al. CADASIL Mimicking Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol.* 2002;59(9):1480–1483. doi:10.1001/archneur.59.9.1480
4. Joshi S, Yau W, Kermode A. CADASIL mimicking multiple sclerosis: The importance of clinical and MRI red flags. *J Clin Neurosci.* 2017 Jan; 35:75-77. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.025.

5.O’Riordan S, Nor AM, Hutchinson M. CADASIL imitating multiple sclerosis: the importance of MRI markers. *Multiple Sclerosis Journal*. 2002;8(5):430-432.  
doi:10.1191/1352458502ms834oa

## 9. Paraneoplastické neurologické syndrómy

Paraneoplastické neurologické syndrómy (PNS) predstavujú heterogénnu skupinu porúch, ktoré môžu postihovať akúkoľvek časť nervového systému. Neurologické postihnutie je spôsobené vzdialeným pôsobením nádoru, ktorý exprimuje neuronálne proteíny, ktoré vyvolávajú imunitnú odpoveď. Dochádza k produkcii tzv. onkoneurálnych protilátok, ktoré sú mechanizmom molekulárnej mimikry namierené nielen proti nádoru, ale atakujú aj rôzne komponenty nervového systému. V tabuľke 9 je klasifikácia PNS a v tabuľke 10 širšia diferenciálna diagnostika PNS. V tabuľke 11 je zoznam odporučených vyšetrení.

**Tabuľka č 10. Klasifikácia paraneoplastických syndrómov centrálneho nervového systému** (podľa Graus et al., 2004)

Paraneoplastický syndróm	Typ
Encefalomyelitída	Klasický PNS
Limbická encefalitída	Klasický PNS
Kmeňová encefalitída	
Subakútna cerebelárna degenerácia	Klasický PNS
Syndróm opsoklonus-myoklonus Optická neuritída	Klasický PNS, asociácia s onkoneurálnymi protilátkami iba pri niektorých nádoroch
Paraneoplastická retinopatia	

Stiff person syndróm	
Nekrotizujúca myelopatia	Bez asociácie s onkoneurálnymi protilátkami
Ochorenie motoneurónov	Bez asociácie s onkoneurálnymi protilátkami

**Tabuľka č 11. Diferenciálna diagnostika niektorých paraneoplastických neurologických syndrómov (podľa Leypoldt, 2014)**

Syndróm	Diferenciálna diagnostika
Subakútna cerebelárna degenerácia	<p>Metastáza, alkoholizmus</p> <p>Toxické poškodenie (lítium, antikonvulzíva, 5-fluorouracil, cytozín arabinozid)</p> <p>Vitamínové karence (B1, B12, E, kyselina listová)</p> <p>Neparaneoplastické autoimunitné ochorenia (Miller-Fisherov syndróm, glutén-senzitívna enteropatia)</p> <p>Infekčné ochorenia (VZV, EBV, lues, Whippleova choroba, CJD)</p> <p>Ostatné: meningeálna sideróza, multisystémová atrofia, neurogedeneratívne ochorenia</p>
Limická encefalitída	<p>Infekčné ochorenia (HSV-1, VZV, vírus západonílskej horúčky, HIV/progresívna multifokálna leukoencefalopatia, Lues, CJD, HHV-6)</p> <p>Autoimunitné ochorenia (Sjögrenov syndróm, systémový lupus erytematosus, steroid- rezponzívna encefalopatia s protilátkami proti štítnej žľaze, primárna angiitída CNS)</p> <p>Gliómy</p>

Opsoklonus-myoklonus syndróm	Infekčné ochorenia (HIV, hepatitída C, vírus západonílskej horúčky, borelióza, CJD) Postinfekčné poškodenie (mykoplasma, salmonelóza, streptokokus) Toxické poškodenie (lítium, tricyklické antidepresíva) Vrodené ochorenia Epilepsia, metabolická, hypoxická encefalopatia Neurodegeneratívne ochorenia
Retinopatia	Vaskulárna etiológia Optická neuritída, Leberova hereditárna optická neuropatia Toxické poškodenie, nikotinizmus, alkoholizmus Amblyopia

CJD – Creutzfeld-Jacob Disease, VZV – Varicella-Zoster Virus, EBV – Epstein-Barr Virus, HIV – Human Immunodeficiency Virus, HHV – Human Herpes Virus, CNS – Centrálny nervový systém

**Tabuľka č 12. Odporučené vyšetrovacie postupy pri diagnostike paraneoplastických neurologických syndrómov (Giometto et al., 2010)**

Suspektný tumor, prevalencia medzi PNS	1. línia	2. línia	3. línia
Karcinóm pľúc SCLC 38,4%, NSCLC 7,9%	CT hrudníka (80-85%)	FDG-PET(CT)	Bronchoskopia/endobronchiálna sonografia s biopsiou
Karcinóm prsníka 9,7%	Mamografia/ ultrasonografia	MR prsníka (71-100%)	FDG-PET (CT)
Ovariálny teratóm	TV sonografia (58-94%)	CT/MR abdomenu a panvy (93-96%)	CT hrudníka – pre detekciu extrapelvických terátomov

Ovariálny karcinóm 10,5%	TV sonografia (69-90%), CA-125 (62%)	CT/MR abdomenu a panvy	FDG-PET (CT)
Testikulárny tumor 1,7%	Sonografia (72%), $\beta$ -hCG, AFP	CT/MR panvy	Biopsia (ak je vek >50 rokov, alebo nález kalcifikácií v sonografickom obraze)
Tymóm 2,7%	CT/MR hrudníka (75-90%)	FDG-PET (CT)	
Hodgkinov lymfóm 3,0 %, non-Hodgkinov lymfóm 3,4%	CT hrudníka a abdomenu, sonografia	FDG-PET (CT)	

CT = počítačová tomografia, MR = magnetická rezonancia, FDG-PET (CT) = pozitronová emisná tomografia s použitím fluorodeoxyglukózy, AFP = alfa fetoproteín,  $\beta$ -hCG = beta humárny choriogonadotropín, TV = transvaginálna, CA-125 = karcinómový antigen pre detekciu adenokarcinómov ovárií, ale aj krčka a výstelky maternice, SCLC = Small-Cell Lung Cancer, NSCLC = NonSmall-Cell Lung Cancer

### Literatúra :

- 1.Dalmau J., et al. 1999, Paraneoplastic Neurologic Syndromes: Pathogenesis and Physiopathology. Brain Pathology, 9: 275-284. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00226.x.
- 2.Giometto BG. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol. 2010; 67(3), 330–335.
- 3.Graus, F. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(8), 1135-1140. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
- 4.Leyboldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. Clin Exp Immunol. 2014 Mar;175(3):336-48. doi: 10.1111/cei.12185.



5.Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndrómy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogeneze a diagnostika. Neurologie pro praxi. 2013; 14(1), 9-11. ISSN 1213-1814.

### **Záver:**

Prístupy k diagnostike a liečbe demyelinizačných ochorení CNS sa za posledné dve dekády radikálne zmenili. Potreba včasného odhalenia príznakov ochorenia a dôkladné vyšetovanie prejavov chorôb počas liečby súvisia s modernými poznatkami o etiopatogenéze sclerosis multiplex a ostatných demyelinizačných ochorení a s rozširujúcimi sa možnosťami liečby týchto ochorení. Táto publikácia si dala za cieľ sumarizovať súčasné diagnostické postupy a ukázať základné vyšetrenia, ktoré sú potrebné pri širšej diferenciálnej diagnostike zápalových demyelinizačných ochorení CNS. Zdokonaľovanie laboratórnych metód a prebiehajúci výskum ochorení CNS určite priniesie nové informácie, ktoré zdokonalia náš prístup k pacientom s týmito ochoreniami a doplnia predkladaný text.