

NOVI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI MULTIPLE SKLEROZE

New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Lorena Radolović-Prenc¹, Juraj Sepčić², Ivana Vidović¹, Milan Prenc¹

¹Opća bolnica Pula, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Summary: Multiple sclerosis (MS) is diagnosed on the basis of clinical findings. The diagnosis requires the appearance of lesions separated in time and space and the exclusion of other symptoms that imitate MS. There are many classifications based on clinical presentation. These criteria have been replaced by criteria that include subclinical deficit seen on three-dimensional analysis of the EMP (visual, brainstem auditory and somatosensory) or the MRI of CNS. As techniques for CSF analyses have improved, like the oligoclonal bands (OCBs) and the intrathecal immunoglobulin G (IgG) production, a new category has been created - MS supported by laboratory tests that are included in Poser's diagnostic criteria for MS. In 2001 the McDonald criteria were recommended, and in 2005 and 2010 they were revised. They were created with the purpose to make the MS diagnosis more exact and well-timed. Many diseases can be similar to the multiphasic syndrome of CNS with relapse remitting course in young adults. In recent times diagnosis is eased by the use of MRI. It is considered the most sensitive imaging modality for diagnosing sensitivity of imaging. Sensitivity of imaging is 93% and it can be seen in determining the number, the size and the location of lesions. Despite high sensitivity in diagnosing MS, typical discrete multifocal lesions of white matter CNS seen on MRI are not specific only for MS. Many diseases show identical lesions on MRI imaging. Some examples of these diseases are: variants of MS (Charcot, Devic, Schilder, and Marburg), the process of physiological ageing, Alzheimer dementia, migraine, subcortical atherosclerotic encephalopathy (Binswanger disease), leukodystrophy, encephalitis, (provoked by viruses, spirochete, microbacteria of tuberculosis). Particular caution is needed in patients with clinical picture compatible with MS, and identical multiple lesions of white matter on MRI, but with normal CSL findings. In that case, it is necessary to perform further tests in order to get the final diagnosis. Difficulties in differential diagnosis are caused by neurological diseases which are similar to MS even in clinical and MRI results including CSL findings. No single test helps to establish or exclude an MS diagnosis. MS and other less frequent diseases are diagnosed only after a large number of diagnostic tests.

Key words: multiple sclerosis, diagnostic criteria, differential diagnosis

Uvod

Multipla skleroza (MS) je upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja se javlja u mladim odraslih. Najčešće je egzacerbacijsko-remitirajućeg tijeka, a prve manifestacije su najčešće vezane za poremećaj osjeta (40%), vida (35%), rjeđe za motorne ispade (21%) i sindrome vezane uz leziju kralježnične moždine (16%), te malog mozga (15%). Smetnje sfinktera javljaju se kao prvi simptom u 4% slučajeva (1). U nekih bolesnika s vremenom remisija nije potpuna, te oni ulaze u progresivnu fazu bolesti (sekundarna progresija) odnosno postupno razvijaju nepovratne neurološke poremećaje. Ipak u trećine bolesnika ne dolazi do bitne progresije bolesti ni više godina nakon nastupa prvih simptoma (benigna forma MS). U malog broja bolesnika razvija se progresivno pogoršanje od samog početka bolesti (primarno progresivna MS) (1).

MS se obično dijagnosticira na osnovu anamneze, kliničke slike, analize CSL i MR. Ipak ponekad klasični kriteriji nisu dovoljno specifični. Pravovremeno postavljanje točne dijagnoze poželjno je radi prikladne terapije. Stoga je neophodan razvoj sve specifičnijih dijagnostičkih metoda. Danas se dijagnoza MS bazira na anamnezi i obiteljskoj anamne-

zi, analizi EMP, MR, CSL. Premda je uvriježeno shvaćanje MS kao inflamatornog procesa, novija istraživanja ukazuju na neurodegenartivnu komponentu rano u tijeku bolesti, gdje veliku ulogu u dijagnostici ima pozitronska emisijska tomografija (PET). PET se također koristi u procjenjivanju aktivnosti bolesti, istražujući aktivaciju mikroglije i inflamaciju kao markere aktivnosti. McDonaldovi kriteriji, uvedeni 2001. godine, bili su prvi koji su inkorporirali MR nalaz mozga i leđne moždine u dotadašnju dijagnostiku MS. Revidirani su 2005. te 2010. godine, a uključuju postojanje najmanje dva napadaja s objektivnim kliničkim dokazima o najmanje dvije lezije, ili najmanje dva napadaja s objektivnim kliničkim dokazom jedne lezije uz diseminaciju u prostoru dokazanom MR nalazom ili dvije i više MR lezija uz pozitivan nalaz CSL kod drugog klinički dokazanog napadaja. Ili jedan napadaj s objektivno dokazane najmanje dvije lezije uz diseminaciju u vremenu na MR ili pri drugom kliničkom napadaju, odnosno jedan napadaj s objektivnim dokazom jedne lezije uz diseminaciju u prostoru prikazanu na MR; ili dvije i više MR lezija konzistentnih sa MS uz pozitivan nalaz CSL i diseminacija u vremenu prokazana na MR ili klinički prilikom drugog napadaja. Neurološka progresija

koja sugerira MS i jedna godina progresije bolesti i dvoje od sljedećeg: pozitivan nalaz MR-9 T2 lezija ili 4 T2 lezije uz pozitivan nalaz VEP-a, pozitivan nalaz MR spinalne moždine sa dvije fokalne T2 lezije i pozitivnim nalazom CSL.

Dodatne pretrage su neophodno potrebne zbog dijagnosticiranja alternativnih manje čestih bolesti (2, 3).

1. Bolesti koje oponašaju MS klinički, ali se jasno razlikuju na MR živčane osi
 - *Wegenerova granulomatoza* je rijetka bolest nepoznate etiologije karakterizirana nekrotizirajućim vaskulitisom i granulomatoznom upalom koja može zahvatiti sve organe, a u 50% slučajeva daje neurološke manifestacije, obično po tipu multiple kranijске neuropatije. Češće se javlja u muškaraca. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom i prisustvom laboratorijskih znakova vaskulitisa (6).
 - *Whippleova bolest* je rijetka bolest nepoznate etiologije koja se javlja u srednjoj životnoj dobi s brojnim neurološkim sindromima kao što su kognitivne smetnje, vidni poremećaji ili diskinezije, lezije kranijских živaca. MR lezije kortikalno i bijele tvari subkortikalno koje se pojačavaju kontrastom-gadolinijem, slične su kao u MS. U biopsičkom materijalu kore mozga i dure nalaze PAS pozitivni makrofagi (Schiffove stanice) (1).
 - *Strukturalne anomalije moždanog debla, foramen magnum i leđne moždine* ponekad stvaraju dijagnostičke poteškoće prema MS. Simptomi se izražavaju porastom intrakranijškog tlaka, progresivnom cerebelarnom ataksijom, lezijom kranijских živaca i spastičnom tetraparezom. Dijagnoza se postavlja analizom MR koja pokazuje abnormalnost kranio-cervikalnog prijelaza i laboratorijskim nalazima (CSL pokazuje proteinorahiju bez pojave oligoklonalnih područja IgG) (1).
 - *Izolirani spinalni sindrom uzrokovan unutarjom i vanjskom kompresivnom lezijom* (7). Osobite diferencijalne stvaraju vaskularne anomalije koje daju sliku kronično progresivne ili fluktuirajuće mijelopatije. MR osobito u kombinaciji s angiografijom ima izuzetan značaj u tim slučajevima (8).
 - *Subakutna kombinirana degeneracija leđne moždine u karciniji vitamina B12* ponekad stvara dijagnostičke teškoće. Prominentna je slika demijelinizacije medule spinalis uz propadanje lateralnih i stražnjih snopova. Treba razmatrati moguću ahlorhidriju, megaloblastičnu anemiju i serumsku koncentraciju B12 vitamina i folata (9, 10, 11).
 - *Bolest motornog neurona*. Tipična klinička slika amiotrofične lateralne skleroze sa znacima bolesti gornjeg i donjeg motoneurona ne stvara dijagnostičke poteškoće prema MS. No, u ranoj fazi bolesti kad je zahvaćen samo gornji motorni neuron u diferencijalnu dijagnozu ulazi primarno progresivna forma MS. MR, međutim, prikazuje degeneraciju kortikospinalnog trakta, simetrične hiperintenzivne lezije kapsule interne, centra semiovale i, manje česte, cerebelarnih krakova i ponsa, te lateralnih kolumni (12).
 - *Ozljeda glave* kao posljedicu može dati demijelinizacijske lezije bijele tvari, ali predilekcijsko mjesto kojih je fron-

talni i temporalni režanj. MR SŽS često pokazuje fokalnu atrofiju i subkortikalne lezije bijele tvari u tim regijama koje su slične MS (13).

- *Disocijativni poremećaj* (14, 15), psihotična depresija (16), pa čak shizofrenija (17) kao i druge psihičke smetnje mogu davati kliničku sliku sličnu MS, no tijekom bolesti, a osobito MR živčane osovine i nalaz CSL pomažu u diferencijalnoj dijagnozi.
2. Bolesti koje oponašaju MS klinički i na MRI (CSL uredan ili nespecifičan)
 - *AIDS*. Poremećaj SŽS je čest u HIV inficiranih pacijenata. Multiple lezije bijele tvari prikazane na MR ne mogu se razlikovati od onih u MS. Ukupna koncentracija proteina i stanica u likvoru je obično povećana u granicama koje su referentne za MS, ali nema oligoklonalnih područja IgG. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je odrediti protutijela protiv HIV u serumu (3).
 - *Cerebrovaskularne bolesti i koagulopatije*. Cerebrovaskularne bolesti čak ni s multiplim infarktima ni subakutna arteriosklerotska encefalopatija (Binswanger) ne miješaju se često sa MS, jer se javljaju u starijoj životnoj dobi, a dijelom jer se razlikuju u kliničkoj slici. MR prikazuje često lezije koje pripadaju određenom arterijskom teritoriju i zahvaćaju i korteks, a i paraventricularne lezije manje su difuzno rasprostranjene. U slučaju sumnje na koagulopatiju potrebno je odrediti protein C, protein S, antitrombin III, aktivator plazminogena, lupus antikoagulant. Također treba učiniti kardiološki pregled, EKG i ehokardiografiju, Doppler sonografiju, ekstrakranijšku i transkranijšku radi isključenja mogućih embolijskih izvora (2).
 - *Mitohondrijske encefalopatije* posljedica su mitohondrijalnog poremećaja koji rezultira simptomatologijom vezanom za SŽS, ali i nerazjašnjivim simptomima bolesti izvan tog sustava. Obično su MR abnormalnosti različite s predilekcijom za masivne lezije slične infarktu, smještene kortikalno te u bazalnim ganglijama, ali ponekad se nalaze i difuzne lezije bijele tvari (2). Ako je suspektna mitohondrijalna encefalopatija bazirana na kliničkoj slici, obiteljskoj anamnezi i nalazu MR živčane osi mora se izmjeriti razina laktata i piruvata u serumu i CSL. Pozitivni nalaz u serumu i likvoru zahtijeva biopsiju skeletnog mišića i analizu detekcije mutacije mitohondrijalne DNA radi isključenja mitohondrijske encefalopatije (1,2).
 - *CADASIL* je sindrom cerebralne autosomne dominantne arteriopatije sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom vezan za kromosom 19q12. Javlja se između 30 i 50 godine života s tipičnom kliničkom slikom ponavljanih "stroke-like" epizoda i razvojem progresivne subkortikalne demencije. Nalaz MR živčane osi je sličan kao u MS. Nalaz CSL je uglavnom uredan i nema oligoklonalnih područja. Dijagnoza se potvrđuje tipičnim kliničkim tijekom, neuroradiološkim nalazom, arteriopatskim poremećajem i rezultatima genske analize (1).
 - *Degenerativni ataksični poremećaji* su također skupina bolesti nepoznate etiologije. Diferencijalna dijagnoza između Friedreichove ataksije i MS ne stvara probleme.

Mnogo je teže kad postoje atipični slučajevi hereditarne i sporadične cerebelarne ataksije i spastična paraplegija, jer kombinacija ataksije i spasticiteta česta je i u MS. Ako je moguće ispitati više članova obitelji koji pokazuju sličan sindrom, to olakšava dijagnozu. Nalaz EMP može biti patološki. Mali dio bolesnika ima pozitivan nalaz oligoklonalnih vrpce u CSL. Nalaz MR SŽS je značajan u diferencijalnoj dijagnozi jer pokazuje često atrofiju malog mozga i leđne moždine. Sekundarno se razvije degeneracija i gliozna koja se očituje hiperintenzivnim lezijama bijele tvari koje mogu biti locirane periventrikularno (13).

3. Bolesti koje oponašaju MS kako kliničkom slikom, tako nalazom MR i CSL

- *Vaskulitisi* (Sustavni lupus eritematosus (SLE), Sjögren sindrom Panarteritis nodosa). U analizi vaskulitisa mora se učiniti procjena antikardiolipinskih antitijela, otkrivanje antinuklearnih antitijela, antitijela protiv native DNA, te ostali testovi za isključivanje vaskulitisa, upalnih bolesti vezivnog tkiva, a prema nalazima eventualno i imunofluorescencija kože, retinalna fluorangiografija te cerebralna angiografija i biopsija kože i mišića (2).
- *Behcetova bolest* predstavlja višesustavnu bolest nepoznatog uzroka u kojem je često zahvaćen SŽS. Karakteristične su mukokutane ulceracije usta i perineuma koje prate i prethode neurološkim simptomima. Poteškoće u diferencijalnoj dijagnozi predstavlja pojava optičkog neuritisa i paraplegije, no one su rjeđe nego u MS. Analiza likvora pokazuje porast broja stanica i proteina kao u MS. Registrirana su i oligoklonalna područja imunoglobulina. Nalaz MR mozga može biti sličan kao u MS, ali se ponekad opisuju i leptomeningealne priraslice, te lezije moždanog debla bez promjena bijele tvari. Atrofija moždanog debla i malog mozga bez cerebralne atrofije može se vidjeti u Behcetovoj bolesti, a nije uobičajena u MS (1, 2).
- *Lymeova bolest*. Javljaju se neurološke manifestacije kao spastična parapareza, hemipareza, transverzni mijelitis, cerebelarna ataksija, lezije kranijalnih živaca, encefalitis što otežava diferencijalnu dijagnozu prema MS (18, 19). U likvoru je registrirana pleocitoza (upalna limfocitoza), intratekalna sinteza imunoglobulina i oligoklonalna područja u izoelektričnom fokusiranju. Dakle, dijagnoza neuroborelioze bazira se na verifikiranju protutijela protiv Borrelie burgdorferi sintetizirane u SŽS (18, 19).
- *Sarkoidoza* zahvaća SŽS u otprilike u 5% slučajeva. Diferencijalna dijagnoza prema MS teška je osobito ako se neurološki deficit javlja kao prvi znak bolesti. Najčešći su simptomi vezani za poremećaj očnog živca i lezije kranijalnih živaca (1). CSL u pacijenata sa sarkoidozom pokazuje lokalnu sintezu oligoklonalnih područja imunoglobulina. Periventrikularne lezije bijele tvari vidljive na MR mozga slične su kao u MS. Ponekad je dijagnoza olakšana dokazivanjem leptomeningealnih priraslica i periventrikularnih zadebljanja. Za isključenje sarkoidoze, uz Kveimov test procjenjuje se aktivnost konvertaze angiotenzina I u serumu i likvoru. Može se učiniti i biopsija dostupnih lezija (2, 3).

- *Adrenoleukodistrofija* predstavlja genetski determiniran poremećaj u kojem se javlja nakupljanje vrlo dugih lanaca masnih kiselina. X vezani tip nasljeđivanja bolesti može se manifestirati u odrasloj dobi kao adrenomijeloneuropatija s progresivnim oštećenjem medule spinalis i klinički evidentnom perifernom neuropatijom (2, 3). Dijagnoza se potvrđuje određivanjem masnih kiselina vrlo dugih lanaca u serumu (2).
- *Tropska spastična parapareza* vezana za HTLV1 može klinički imitirati MS progresivne forme. Ako je prisutna kronična mijelopatija, osobito u bolesnika karibskog i japanskog porijekla, potrebno je učiniti test na protutijela na HTLV1 (2).
- *Leberova nasljedna optička atrofija*. Bolest sa relativno rapidnim razvojem obostrane sljepoće sa optičkom atrofijom koja započinje u odrasloj dobi. Nasljeđivanje je maternalno. MS može imati iste simptome ali bez hereditarne osnove i s boljim izgledom za oporavak vida. U podlozi bolesti je mutacija mitohondrijalne DNA. Najčešća je točkasta mutacija na poziciji 11778 (1).
- *Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM)*. Za razliku od MS ovo je obično monofazična bolest kojoj često prethodi virusna infekcija ili vakcinacija. Klinička slika se razvija u nekoliko tjedana i za razliku od MS javlja se u mlađoj životnoj dobi. Ipak postoje kliničke i laboratorijske razlike između ta dva entiteta: 1) postinfektivni neuritis je obično bilateralan, simetričan, dok je u MS obično unilateralan; 2) transverzni mijelitis u MS je obično parcijalan, dok je u ADEM kompletan s arefleksijom (18, 19); 3) pleocitoza je izrazitija, a oligoklonalna područja prolazna ili odsutna, dok u MS trajno perzistiraju. Na MR snimkama prisutne simetrične difuzne lezije bazalnih ganglija i bijele tvari malog mozga karakteristične za ADEM, rijetke su u MS. Serijski MR živčane osovine pomaže u diferencijaciji monofazičnih od polifazičnih bolesti, jer u kontrolnim nalazima nalaze se lezije jednake starosti i to u akutnoj fazi u ADEM, dok su lezije različite starosti u MS (18). Nalaz likvora nije značajan u diferencijalnoj dijagnozi ove dvije bolesti. U dijagnosticiranju treba učiniti analizu antitijela protiv neurotrofnih virusa (1).

Zaključak

Ni jedan laboratorijski test nije patognomoničan za MS. Klasični klinički kriteriji (anamneza, obiteljska anamneza i praćenje kliničkog tijeka bolesti), analiza evociranih moždanih potencijala (EMP), ispitivanje živčane osi nuklearnom magnetskom rezonancom ili abnormalnosti nalaza CSČL ponekad nisu dostatni za sigurnu dijagnozu MS. Neophodan je dakle razvoj specifičnijih i osjetljivijih metoda radi pravovremenog postavljanja dijagnoze i odgovarajuće terapije.

U literaturi se često prikazuju slučajevi bolesnika u kojih je postavljena radna dijagnoza MS, a primjenom dodatnih testova dokazalo se da se radi o drugim bolestima koje pokazuju neuroradiološke ili laboratorijsko-imunološke sličnosti sa MS. Cilj je ovog rada prikazati značaj i doprinos čitavog spektra dijagnostičkih pretraga koje se mogu kori-

stiti u kliničkoj praksi, a s ciljem potvrđivanja dijagnoze MS ili dijagnosticiranja alternativnih manje čestih bolesti SŽS i združenost MS-a s drugim bolestima SŽS-a.

Izvori/References

- Fieschi C, Gasperini C, Ristori G. *Differential Diagnosis in Multiple Sclerosis*, u: Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R. (ur.): *Multiple Sclerosis Clinical Challenges and Controversies*. London: Martin Dunitz, 1997; 65-85.
- Giang DW, Grow VM. *Clinical Diagnosis of MS*. Arch Neurol 1994; 51: 61-6.
- Poser CM, Paty DW, Schneinberg L. *New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols*. Ann Neurol 1983; 13: 227-231.
- Sinnige LG, Teeuwissen E, Hew JM, Minderhoud JM. *Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Parameters in Multiple Sclerosis*. Acta Neurol Scand 1995; 91: 188-91.
- Offenbacher H, Fazeras F, Schmidt R. *Assessment of MRI Criteria for Diagnosis of MS*. Neurology 1993; 43: 905-908.
- Berlit P, Kessler Ch, Storch B, Krause KH. *Immunovascularitis und Nervensystem*. Nervenarzt 1983; 54: 477-503.
- Tosi L, Righetti CA, Zanette G, Beltramello A. *A Single Focus of Multiple Sclerosis in the Cervical Spinal Cord Mimicking a Radiculopathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64 (2): 277.
- Tartaglino LM, Friedman, Flanders AE, Lublin FD, Knobler, Liem M. *Multiple Sclerosis in the Spinal Cord: MR Appearance and Correlation with Clinical Parameters*. Radiology 1995; 725-32.
- Reynolds EH, Linnell, Faludy JE. *Multiple Sclerosis Associated with Vitamin B12 Deficiency*. Arch Neurol 48; 808-811.
- Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, Crellin RF, Kirker SG. *Vitamin B12 Metabolism in Multiple Sclerosis*. Arch Neurol 1992; 49 (6): 649-52.
- Goodkin DE, Jacobsen DW, Green R. *Biologically Significant Serum Vitamin B12 Deficiency in Multiple Sclerosis Inadequately Documented*. Arch Neurol 1992; 49(7): 683.
- Confavreux C, Moreau T, Jouvet A, Tommasi M, Aimard G. *Association of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Multiple Sclerosis*. Rev Neurol 1993; 149: 351-3.
- Kesselring J, Miller DH. *Differential Diagnosis*, u: Miller DH, Kesselring J. (ur.): *Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis*. Cambridge University press, 1997; 63-108.
- Russo MB, Brooks, Fontenot J, Dopler BM, Neely ET, Halliday AW. *Conversion Disorder Presenting as Multiple Sclerosis*. Mil Med 1998; 163(10): 709-10.
- Bignami A, Gherardi D, Gallo D. *Sclerosi a placche acuta a localizzazione ipotalamica con sintomatologia psichica di tipo malinconici*. Rivista di Neurologia 1961; 25: 25-30.
- Clarke T, Wadhwa U, Leroi I. *Psychotic Depression. An Atypical Initial Presentation of Multiple Sclerosis*. Psychosomatics 1998; 39(1): 72-5.
- Dieterle L, Staudacher T. *Schizophreniform Psychosis with Polydipsia and Electrolyte Imbalance in Multiple Sclerosis*. Nervenarzt 1998; 69 (8) : 698-701.
- Traboulsee AL., Li DK., *The Role of MRI in the Diagnosis of Multiple Sclerosis*. Adv Neurol. 2006; 98: 125-46.
- Triulzi F, Scotti G. *Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis: Contribution of Magnetic Resonance Techniques*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64 (suppl1): 6-14.
- Fieschi C, Gasperini C, Ristori G et al. *Patients with Clinically Definite Multiple Sclerosis, White Matter Abnormalities on Mri, and Normal Csf: If Not Multiple Sclerosis, What is it?* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(2): 255-6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*. Ann Neurol. 2011; 69: 292-302.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al. *Mult Scler. Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis: A Consensus Approach*. Mult Scler. 2008; 14(9): 1157-74.
- Bandettini PA. *What's New in Neuroimaging Methods?* Ann NY Acad Sci. 2009; 1156: 260-93.
- Kiferle L, Politis M, Muraro PA, Piccini P. *Positron Emission Tomography Imaging in Multiple Sclerosis-Current Status and Future Applications*. Eur J Neurol. 2011; 18(2): 226-31.
- Haines JD, Inglese M, Casaccia P. *Axonal Damage in Multiple Sclerosis*. Mt Sinai J Med. 2011 March; 78(2): 231-43.

Adresa za dopisivanje: Lorena Radolović-Prenc,
Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Pula, A. Negri 6,
52.100 Pula, Hrvatska, E-pošta: lorena.radolovic@net.hr
tel-fax 052376200
GSM 0992290069