

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA SCLEROSIS MULTIPLEX POMOCOU MAGNETICKEJ REZONANCIE

MULTIPLE SCLEROSIS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

přehledný článek

Monika Daňová¹
Eleonóra Klímová²

¹MR Prešov, s.r.o., Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce Trnavskej univerzity v Trnave, Slovenská republika

²Klinika neurológie FNsP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove, Slovenská republika

Přijato: 15. 8. 2011.

Korespondenční adresa:

MUDr. Monika Daňová
MR Prešov s.r.o., pracovisko magnetickej rezonancie
Hollého 14, 081 81 Prešov,
Slovenská republika
e-mail: danova.mr@gmail.com

SÚHRN

Daňová M, Klímová E. Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex pomocou magnetickej rezonancie

Diagnostika sclerosis multiplex (SM) sa opiera o dôkaz diseminácie ochorenia v priestore a v čase pri vylúčení iných neurologických ochorení, ktoré môžu byť svojím klinickým priebehom a rádiologickým nálezom SM veľmi podobné.

Kým vytvoreniu kritérií na splnenie daných požiadaviek diagnostiky SM sa venuje veľká pozornosť, kritériá pre diferenciálnu diagnostiku SM ostávajú v pozadí. Na druhej strane MR kritériá pre disemináciu SM v priestore dosahujú vysokú špecifickosť (89%) u tých pacientov, ktorí mali vylúčené iné neurologické ochorenia.

Pomerne často vidíme v MR nálezoch nešpecifické poškodenie bielej hmoty mozgu, pre ktoré nemáme jednoznačné vysvetlenie. Sú diagnostickým problémom, umožňujú MR podporu veľkého počtu ochorení, a takýmito nálezmi sa doposiaľ užívané kritériá nezaobierajú. Zároveň sa pri MR vyšetrení stretávame s nálezmi demyelinizačných lézií, ktoré svojou veľkosťou a uložením v bielej hmote mozgu pripomínajú SM, ale napríklad vek pacienta alebo priebeh jeho klinických ťažkostí nezapadajú do vzorca niektorej z foriem SM (obr. 1A,B).

V kontexte uvedeného môžu byť MR nálezy netypické pre SM alebo typické pre iné ochorenia nápomocné v procese diferenciálnej diagnostiky a manažmente pacientov s podozrením na SM. Európska skupina expertov nazvaná MAGNIMS (Magnetic resonance network in multiple sclerosis) definovala na základe vedeckých výskumov a dôkazov práve takéto skupiny ochorení

SUMMARY

Daňová M, Klímová E. Multiple sclerosis differential diagnosis by magnetic resonance imaging

Diagnosis of Multiple Sclerosis (MS) relies on the evidence of disease dissemination in time and space at the exclusion of other neurological diseases that may clinically or radiologically mimic MS.

While the establishment of criteria to meet the requirements of the diagnosis of MS is given much attention, the criteria for differential diagnosis of MS remain in the background. On the other hand, MRI criteria for dissemination in space is of high specificity (89%) in those patients who had ruled out other neurological diseases.

Quite often we see in the MRI findings a nonspecific white matter damage, for which we have no clear explanation. There are a diagnostic problems with it, enabling MRI support for a large number of diseases and such findings have not yet been engaged in the criteria used. Simultaneously on MRI scans we meet with the findings of demyelinating lesions suggestive of MS with their measurement and localisation in the white matter, but for example the age of a patient or his clinical course does not fit the pattern of any forms of MS (Fig. 1A,B).

In the context written above, the MRI findings atypical for MS or typical for other neurological diseases may be helpful in the process of differential diagnosis and management of patients with suspected MS. The European group of experts called MAGNIMS (Magnetic Resonance Network in Multiple Sclerosis) defined on the basis of scientific research and evidence exactly this group of diseases, and for practical illustra-

a pre praktickú názornosť i zdôraznenie ich významu sú označené červenou zástavkou.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, magnetická rezonancia, diferenciálna diagnostika, MAGNIMS.

tion and highlighting their significance they are marked with red flags.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, differential diagnosis, MAGNIMS.

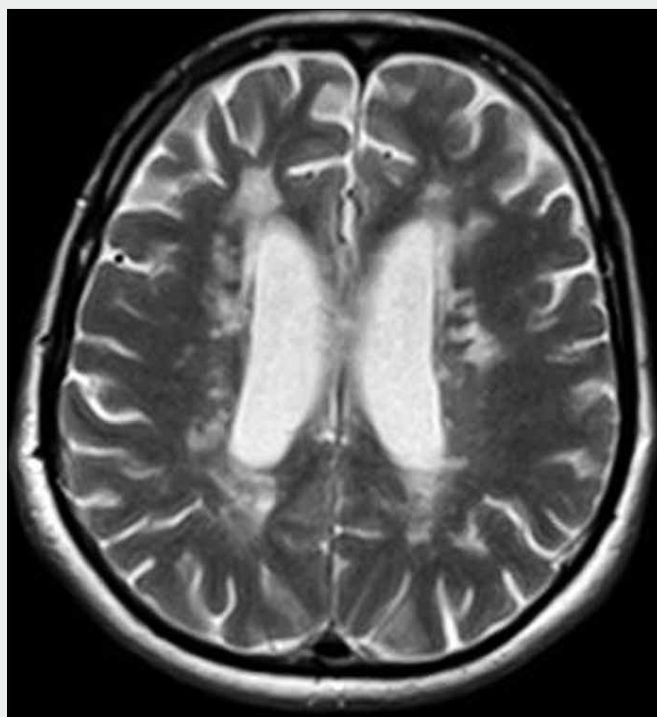
ÚVOD

Diagnostické kritériá sclerosis multiplex (SM) sa vyvíjajú viac než 50 rokov. Ich spoločným znakom je hľadanie ako potvrdiť disemináciu ochorenia v priestore (DVP) a v čase (DVČ) klinickými, paraklinickými alebo laboratórnymi vyšetreniami, a zároveň vylúčiť iné alternatívne ochorenia (1–4).

McDonaldove kritériá z roku 2001 začlenili ako prvé **magnetickú rezonanciu (MR)** do diagnostického procesu SM s dôrazom na skorú diagnostiku ochorenia u pacientov s izolovaným klinickým syndrómom (IKS) suspektným zo SM (unilaterálna optická neuritída, internukleárna oftalmoplégia, parciálna myelopatia). Keďže u väčšiny pacientov vzniká druhý atak v priebehu niekoľkých mesiacov až rokov, sú tieto kritériá považované viac za prognostické (predvídajú konver-

ziu IKS do klinicky potvrdenej SM) než za diagnostické. resp. diferenciálne – diagnostické (2). Od svojho vzniku boli kritériá viackrát upravované, naposledy v roku 2010 (5).

Pacient s podozrením na SM môže mať neurologické symptómy pri prvom vyšetrení **monofokálne** (bez DVP, pričom jedna lézia v CNS vysvetľuje jeho klinickú symptomatológiu), **multifokálne** (s DVP, má najmenej dve lézie v iných oblastiach CNS) a priebeh ochorenia môže byť monofázický (jedna príhoda), multifázický (relabujúci) alebo od začiatku progresívny. Obdobný klinický priebeh však môžu mať pacienti s infekčnými ochoreniami, neopláziami, vrodenými, metabolickými alebo vaskulárnymi ochoreniami CNS. Skupina non-SM idiopatických zápalových demyelinizačných ochorení CNS je pre rádiológov pomerne málo známa. Viaceré idiopatické zápalové demyelinizačné ochorenia CNS



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1. MR mozgu a miechy 62-ročného pacienta so SM a Parkinsonovou chorobou. A – T2 VO v transverzálnej rovine typické periventrikulárne lézie pre SM; B – T2 FLAIR v sagitálnej rovine. Zvýšený signál intramedulárne v rozsahu C2-C3 (z archívu MR Prešov, s.r.o)

Fig. 1. Brain and cervical spinal cord MRI of patient with MS and Parkinson's disease. A – T2 weighted image in transversal plane with MS typical periventricular lesions; B – T2 FLAIR in sagittal plane. Shows hyperintensity in cervical spinal cord C2-C3 (archives of MR Presov)

(IIDS – idiopathic inflammatory demyelinating diseases), akými sú napr. neuromyelitis optica alebo akútna diseminovaná encephalomyelitída vyvolávajú symptómy podobné SM, ale majú iný klinický priebeh, patofyziológiu, liečbu a prognózu. Pre pacienta má preto diferenciálna diagnostika jeho ochorenia kľúčový význam (6).

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA SCLEROSIS MULTIPLEX POMOCOU MR

Pomerne často vidíme v MR nálezoch nešpecifické poškodenie bielej hmoty mozgu, pre ktoré nemáme jednoznačné vysvetlenie. Takéto nálezy sú diagnostickým problémom, umožňujú MR podporu veľkému počtu ochorení. V roku 2005 sa konal v Amsterdame odborný neurorádiologický workshop, ktorého cieľom bolo definovať na základe poznatkov medicíny založenej na dôkazoch atypické MR obrazy SM, ktoré však podporujú alternatívne diagnózy a nemáme pre nich žiadne lepšie vysvetlenie. Zvýraznené sú červenou zástavkou „red flag“ a môžeme ich vnímať ako odborné návody pre diferenciálnu diagnostiku SM (5, 6) (tab. 1).

Táto „navigačná“ pomôcka je určená pre každodennú prax. Napríklad nález T1 hypointenzívnych lézií v mieche, v dĺžke presahujúcej v kranio-kaudálnom rozsahu 3 stavce (tzv. LETM – longitudinally extensive transverse myelitis) by mala viesť neurológa k úvahe o možnej neuromyelitis optica. Ďalším príkladom môže byť postihnutie capsula externa a temporálnych lalokov, ktoré by malo viesť lekára ku vyšetrovaniu genetických testov na vylúčenie cerebrálnej autozomálne dominantnej artériopatie s typickými subkortikálnymi infarktami a leukoencefalopatiou (CADASIL) (6).

Skupina expertov MAGNIMS pracuje intenzívne naďalej a v roku 2008 predkladá:

1. Sedemdesiatdeväť klinických a paraklinických (vrátane MR nálezu) „red flags“ – teda ochorení, ktoré môžu byť svojím klinickým priebehom i MR nálezom podobné SM.
2. Zdôraznená je potreba precíznejšej definície IKS – prvého prejavu SM.
3. Algoritmus ďalšieho postupu u pacientov po IKS s postihnutím v najčastejších oblastiach CNS – optický nerv, mozgový kmeň a miecha.
4. Klasifikačnú schému a diagnostické kritéria pre IIDS CNS (7).

Pre interpretáciu MR „red flags“ platí:

- ak pacient spĺňa McDonalldove kritériá SM z roku 2005
 - a nie je prítomný ani jeden z MR „red flags“
 - nie sú potrebné žiadne ďalšie vyšetrenia – diagnóza SM je istá;
- ak pacient spĺňa McDonalldove kritéria
 - a je prítomný minimálne 1 MR „red flag“
 - diagnózu SM je možné stanoviť len v takom prípade, ak je výsledok aspoň jedného relevantného doplnkového vyšetrenia negatívny;
- v prípade nejednoznačných výsledkov
 - sa odporúča sledovanie dynamiky klinického priebehu ochorenia pacienta, zopakovanie neurozobrazovacích alebo laboratórnych vyšetrení. S indikáciou imunomodulačnej liečby sa netreba unáhliť (7).

ZÁPALOVO-DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA

Variety sclerosis multiplex

K variantom SM (podľa niektorých samostatné klinické entity) patria: neuromyelitis optica- Devicova choroba, Balóova koncentrická skleróza – encephalitis periaxialis concentrica, akútna SM (Marburgov typ), Schilderova choroba – myelinoklastická difúzna skleróza, diseminovaná subpiálna demyelinizácia a tumoriformné demyelinizačné lézie (diagnostikované biopsiou) (8).

Neuromyelitis optica – Devicova choroba (NMO)

NMO alebo Devicova choroba typicky postihuje optické nervy a miechu a spravidla má relaps-remitujúci priebeh. Patogeneticky ide o akútny zápalový proces namierený proti astrocytom, ktorý spôsobuje demyelinizáciu a axonálne poškodenie. Na rozdiel od SM zápalový proces nie je sprostredkovaný T-lymfocytmi, ale B-bunkovou humorálnou autoimunitnou reakciou. Nedávno sa potvrdilo, že v imunopatogenéze NMO majú rozhodujúcu úlohu protilátky proti aquaporínu-4 (AQP4). AQP4 je transmembránový proteín III. typu, ktorý reguluje prestup vody cez bunkovú membránu u určitých typov nervových buniek v mozgu. Vodný kanál AQP4 je koncentrovaný na výbežkoch astrocytov, ktoré lemujú vonkajšiu stranu hematoencefalickej bariéry. Typické prípady NMO sa významne odlišujú od SM a určenie diagnózy nespôsobuje väčšie problémy. Ak sa NMO manifestuje izolovanou rekurentnou optickou neuritídou alebo myelitídou, môže to viesť k chybnému určeniu diagnózy SM (9). Pittock et al. (10) analyzovali MR nálezy na mozgu u 120 pacientov s dokázanými protilátkami proti AQP4 v sére. U 8 z nich sa opakoval podobný vzorec signálových abnormalít v bielej hmote mozgu, predovšetkým v hypotalame a okolo 3. a 4. komory. Sú to oblasti s vysokou expresiou AQP4. Tieto lézie sa zdajú byť charakteristické, ak nie špecifické pre NMO a spektrum jej ochorení. Pre SM sú atypické. Na určenie diagnózy NMO a jej diferenciálno-diagnostické odlišenie od iných zápalových ochorení CNS boli vypracované viaceré diagnostické kritériá zahrňujúce kombináciu klinických, zobrazovacích a laboratórnych parametrov (11, 12).

Medzinárodný panel expertov (6) vyžaduje pre stanovenie diagnózy NMO splnenie všetkých troch hlavných kritérií:

- optická neuritída na jednom alebo oboch očiach;
- transverzálna myelitída, klinicky kompletná alebo inkompletná, spojená s hypersignálnym ložiskom v T2 váženom obraze (VO) dosahujúcim veľkosť aspoň troch stavcov a hyposignálne ložisko v T1 VO, ak sa objaví počas akútnej epizódy myelitídy;
- vylúčenie sarkoidózy, vaskulitídy, klinicky potvrdeného systémového lupus erythematoses alebo Sjögrenovho syndrómu.

Jedno z dvoch vedľajších kritérií vyžaduje MR vyšetrenie mozgu, ktoré môže byť **buď normálne, alebo s nálezom:**

- nešpecifických lézií v T2VO, ktoré nespĺňajú Barkhofove kritériá SM (upravené McDonalldove kritériá);
- lézie dorzálny oblongáty pokračujúce alebo nepokračujúce na krčnú miechu;
- lézie v hypotalame a/alebo v kmeni;
- lineárne periventrikulárne/v corpus callosum abnormality (ale nie ovoidné, nemajú konfiguráciu Dawsonových prstov).

Tab. 1. **MRI red flags sugestívne z diagnózy alternatívnej k SM (7)**Table 1. **MRI red flags suggestive of a diagnosis alternative to multiplex sclerosis (7)**

Biela hmota mozgu	
normálne vyzerajúca	NMO (lézie neprítomné alebo len ich malý počet) ATM
veľké lézie	MS (niekedy splyvajúci a perifokálny edém), BCS (koncentrické špirálovité alebo prstencovité zvýraznenie), PACNS (s mass efektom)
symetricky distribuované lézie	ADEM, AFL
neostré okraje lézie	ADEM
dawsonové prsty neprítomné alebo zriedkavé	ADEM
regresia nálezu/bez nových lézií na kontrolnej MR	ADEM
T2 hyperintenzity v temporálnom laloku, u-vláknach vo vertexe, v capsula externa a inzulárnej oblasti	CADASIL
obojsstranné mnohopočetné mikrokrvácania	CADASIL, SVD
často intaktné corpus callosum a cerebellum	CADASIL, SVD
lézie v centre corpus callosum, nepostihnutá periféria	Susacov syndróm
krvácania	PACNS
simultánny enhancement vo všetkých léziách	ADEM, PACNS, sarkoidóza
infarkty	SID, PACNS, SVD
bodkovitý enhancement v parenchýme	PACNS, sarkoidóza, NBD
predominancia lézií v oblasti kortico/subkortikálnej junkcie	SID
difúzne postihnutie bielej hmoty	NBD, encefalitída (HIVE), SVD, CADASIL
trombóza mozgových splavov	NBD
veľké a infiltratívne lézie mozgového kmeňa	NBD
postihnutie prednej časti temporálneho a dolnej časti frontálneho laloka, spojené s enhancementom alebo mass efektom	encefalitída, HSE
izolované lézie s prstencovitým enhancementom (často kompletným)	abscess
mass efekt	abscess
mnohopočetné, asymetricky uložené lézie začínajúce v juxtakortikálnej lokalizácii, s progresívnym zväčšovaním	PML
veľké lézie s neprítomným/zriedkavým mass efektom	PML
rozsiahle a bilaterálne izolované periventriculárne abnormality	B12D, ACD
Sivá kôrová hmota	
kortikálne/subkortikálne lézie v teritóriách ciev	MELAS
dominuje kortikálne postihnutie nad postihnutím bielej hmoty	encefalitída
infiltrujúce lézie, ktoré nedodržiavajú hranice medzi sivou a bielou hmotou	abscess
Hlboko uložená sivá hmota	
obojsstranné lézie	ADEM (v junkcii šedobielej hmoty), CADASIL
lakunárne infarkty	CADASIL, SVD
T1 hyperintenzity v pulvinar thalami	FD
mnohopočetné diskretné lézie v oblasti bazálnych ganglií a v thalame	Susacov syndróm
rozsiahle a infiltrujúce lézie v oblasti bazálnych ganglií	NBD
T2 hyperintenzity v oblasti nucleus dentatus	AFL (CTX)
Miecha	
veľké a edematózne lézie	NMO (s korešpondujúcimi T1 hypointenzitami), ADEM, ATM, Sjögrenov syndróm
difúzne abnormality v zadných povrazcoch	B12D, ACD
Iné	
bez okultných zmien v NAWM	NMO, Lymská choroba, SID (okrem NSLE)
lakunárne infarkty v pons varoli	CADASIL, SVD
rozšírené virchow-robinove priestory	HHC, PACNS
difúzne zvýšenie obsahu laktátu v mr spektroskopii	MELAS
meningeálny enhancement	Susacov syndróm, PACNS, NBD, meningitída, Lymská choroba, sarkoidóza
hydrocephalus	sarkoidóza
neprítomnosť lézií v optických nervoch	PML
regionálna atrofia	HHC (hippocampus a nc. amygdalae), NBD (mozgový kmeň)

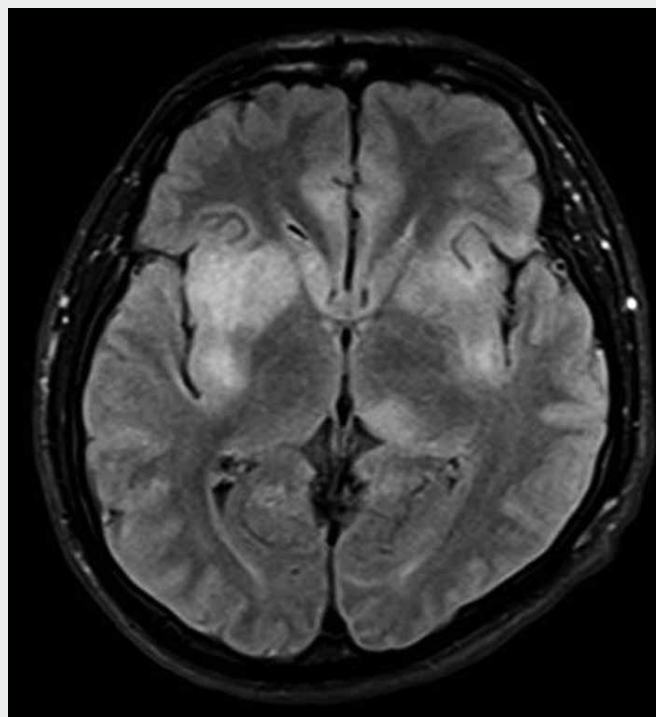
ACD – získaný nedostatok medi, ADEM – akútna diseminovaná encephalomyelitída, AFL – dospelá forma leukoencefalopatie, AMS – akútna forma SM – Marburgský typ, ATM – akútna transverzálna myelitída, B12D – nedostatok vitamínu B₁₂, BCS – Balóva koncentrická skleróza, CADASIL – cerebrálna autozomálne dominantná arteriopatia so subkortikálnymi infarktmi a leukoencefalopatiou, CTX – cerebrotendinózna xantomatóza, FD – Fabryho choroba, HC – hyperhomocysteinémia, HIVE – HIV encefalopatia, HSE – herpetická encefalitída, MELAS – mitochondriálna encefalopatia s laktátovou acidózou a porážke – podobnými epizódami, MR – spektroskopia, NAWM – normálne vyzerajúca biela hmota, NBD – Behçetova choroba s postihnutím CNS, NMO – neuromyelitis optica, NSLE – neuropsychiatrický lupus erythematosus, PACNS – primárna angiitída CNS, PML – progresívna multifokálna encefalopatia, SID – systémová imunitne sprostredkovaná choroba, SSP – subakútna sklerozujúca panencefalitída, SVD – choroba malých ciev

Z uvedeného je zjavné, že došlo k zmene názoru na MR vyšetrenie mozgu, keďže prítomnosť mozgových lézií nevylučuje

diagnózu NMO dokonca ani vtedy, ak sú podobné SM léziám, ale v takých prípadoch musia byť prítomné protilátky proti



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B

Obr. 2. **Akútna diseminovaná encephalomyelitída, muž, 19 rokov po vakcinácii.** A – sag T2 difúzne postihnutie pontu a rozsiahly hypersignál v medulla oblongata a v úrovni C2 intramedulárne s extenzívnym edémom/bez typických lézií pre SM v corpus callosum; B – T2 FLAIR s typickým bilaterálnym hypersignálom v bazálnych gangliách, caput nuclei caudati a thalame vľavo (z archívu MR Prešov, s.r.o)

Fig. 2. **ADEM, men, 19 years after vaccination.** A – diffuse involvement pons and extensive hyperintensities in the medulla oblongata and on level C2 with extensive intramedullary edema /without lesions in corpus callosum; B – transversal T2 FLAIR with typical bilateral hyperintensities in the basal ganglia, caudate heads and left thalamus (archives of MR Presov)

AQP4, čo je druhé z vedľajších kritérií. Rozlíšenie medzi NMO a SM je kľúčové z hľadiska liečby, ktorá je rozdielna (13).

Koncentrická skleróza (Baló) – encephalitis periaxialis concentrica

Prvý klinický popis ochorenia je od Marburga z roku 1906, pomenované je po maďarskom patológovi Józsefovi Baló, ktorý prvý popísal charakteristické patologické zmeny mozgu post mortem u 23-ročného pacienta – zóny demyelinizácie sa koncentricky zoskupujú okolo centra, pričom medzi nimi vždy zostávajú zachované vrstvy myelínu (pripomína na priečnom reze cibúľu). Lézie sa nachádzajú obvyčajne okolo ciev.

Pre začiatok ochorenia je typický vek medzi 20.–50. rokom života, najmladší pacient známy z literatúry mal 4 roky. Ochorenie je zriedkavé, podľa niektorých autorov sa častejšie vyskytuje v Číne a na Filipínach. Klinický priebeh je ťažký, vo väčšine prípadov monofázický a smrteľný v priebehu niekoľkých týždňov. Predpokladá sa, že Balóova koncentrická skleróza by mohla predstavovať medzistupeň medzi Marburgovým variantom a typickou SM. Vysvetlenie neobvyčajného vzorca demyelinizácie však chýba. Do éry MR bolo možné stanoviť diagnózu len *post mortem*, v literatúre sa však objavujú aj správy potvrdennej diagnózy *ante mortem* pomocou MR, čo je obrovský diagnostický pokrok. Na rozdiel od SM sú pri koncentrickej skleróze Baló ložiská demyelinizácie uložené iba supratentoriálne, početné a izolované, ale aj zmiešané s léziami typickými pre SM. Koncentrické pásy demyelinizácie majú prstencovitý enhancement, častejšie vo vonkajších zónach (14).

Akútna, fulminantná SM (Marburgov typ)

Je považovaná za jednu z veľmi vzácných hraničných foriem SM (súbor ochorení, ktoré niektorí klasifikujú ako formy/varianty SM, iní ako samostatné ochorenie). Postihuje mladých ľudí z „plného zdravia“, má monofázický priebeh a zvyčajne je ochorenie smrteľné v priebehu niekoľkých týždňov. Prvý prípad popísal rakúsky neurológ Otto Marburg v roku 1906 u 30-ročnej ženy, ktorá zomrela do 30 dní od úvodných symptómov ochorenia. Typickým MR nálezom sú veľké, splývajúce lézie postihujúce mozgový kmeň, častejšie však bielu hmotu (BH) mozgových hemisfér. V okolí lézií je prítomný edém a samotné lézie sa sýtia po podaní kontrastnej látky. Nález je ťažko odlišiteľný od akútnej diseminovanej encephalomyelitídy (14).

Iné demyelinizačné ochorenia

Akútna diseminovaná encephalomyelitída (ADEM)

Ochorenie známe aj ako postinfekčná encephalitis/encephalomyelitis alebo postvakcinačná encephalomyelitis. ADEM nie je dôsledkom priameho infikovania tkaniva CNS infekčným agens, ale imunitne sprostredkovaný proces namierený proti myelínovým antigénom. Klinické prejavy sa vyvinú v časovej súvislosti s infekciou alebo vakcináciou, častejšie sú choré deti. Približne 70 % pacientov má pozitívnu anamnézu vakcinácie, ale sú známe aj prípady ADEM bez dokumentovateľných súvislostí.

MR nálezu dominujú multifokálne, infratentoriálne i supratentoriálne uložené difúzne a symetrické lézie bielej

hmoty mozgu. V akútnej fáze sú postkontrastne aktívne a zároveň majú neostré okraje. Typické sú najmä v bazálnych gangliách (BG) a thalamu (obr. 2A). Pri porovnaní MR nálezov ADEM vs. SM sú ADEM lézie zriedkavé okolo postranných komôr a v corpus callosum, miechové lézie sú veľké a s extenzívnym edémom na rozdiel od rozmerovo menších SM lézií, u ktorých edém chýba (obr. 2B). U ADEM kontrolné MR vyšetrenie po 6 mesiacoch neodhalí nové lézie a pôvodné buď úplne regredujú alebo sa nemenia (15). Žiadne absolútne kritériá na odlíšenie ADEM od 1. ataku SM však neexistujú.

Transverzálna myelitída (TM)

Transverzálna myelitída je príkladom IKS so širokým spektrom diferenciálnej diagnostiky. Jednou z možností je aj SM. Pre pacienta po TM, napokon diagnostikovaného ako SM sú častejšie asymetrické nálezy – predominantne senzorické symptómy a relatívne malý motorický deficit. MR lézie nepresahujú vo svojom rozsahu viac než tri stavce a sú uložené v edematóznej mieche viac na jej okrajoch. Na mozgovej MR môžu byť prítomné charakteristické periventrikulárne lézie. Práve MR mozgu s multifokálnymi zápalovými ložiskami definuje skupinu chorých s TM so zvýšeným rizikom rozvoja SM. Pacient s monofokálnou demyelinizáciou (TM alebo ON) a prejavmi mozgových lézií na MR konzistentných s demyelinizáciou má 83% šancu splniť kritériá pre SM v čase IKS, alebo do nasledujúcich 10 rokov v porovnaní s 11% pacientov s normálnym MR mozgu (16).

HYPOXICKO-ISCHEMICKÉ VASKULOPATIE A VASKULITÍDY

Všeobecné poznámky

Najčastejším diferenciálno diagnostickým problémom pri hodnotení nálezov MR vyšetrení mozgu je odlíšenie hypoxicko-ischemických lézií od možných SM lézií. Približne 5–10% ľudí vo veku 20–40 rokov má bielo-hmotné lézie na MR pri chorobe malých ciev (small vessels disease – SVD) a ich prevalencia rastie na 100% s vekom. Aj náhodné MR nálezy lézií BH u ľudí bez neurologických prejavov, môžu byť klasifikované ako vaskulárne. V protiklade k perivenulárnej lokalizácii SM lézií je uloženie hypoxicko-ischemických lézií určené priebehom artérií. Lézie postihujúce vaskulárne teritórium môžu byť uložené kortikálne (typicky u ochorení spojených s makroangiopatiou), v BG (pri mikroangiopatii a tromboembolickom ochorení) alebo v interteritoriálnej oblasti (chronické ischemie). Infratentoriálne lézie sú typické pre SM, ale môžu sprevádzať aj SVD. Kým lézie pri SM sú uložené na periférnej časti ponsu, na báze IV. komory a v intra-axiálnom priebehu trigeminálneho traktu, lézie pri subkortikálnej arteriosklerotickej encefalopatii sú zvyčajne v centrálnej časti ponsu (17).

CADASIL: cerebrálna arteriopatia so subkortikálnymi infarktami a leukoencefalopatiou s autozomálne dominantnou dedičnosťou

CADASIL ako klinickú jednotku po prvýkrát popísali Sounderland a Walinder v roku 1977. Ochorenie je spôsobené mutáciou génu NOTCH3, v klinickom obraze sú typické subkor-

tikálne ischemické príhody (často tranzitórne), progresívna subkortikálna demencia, migréna s aurou, poruchy nálady, depresia. Príznaky ochorenia sa objavujú v priemere v 45 rokoch života, pacienti obvykle zomierajú do 60 rokov života.

Na MR je typický nález mnohopočetných, bilaterálne uložených lakunárných infarktov (BG, capsula interna, thalamus a pons) a difúzne T2 hyperintenzity v hlbokoj a periventrikulárnej BH. Typický je prítomný T2 hypersignál v temporálnom laloku, U-vláknach vertexu, v oblasti capsula externa alebo v insulárnej oblasti a početne mikrohemoragie. Na rozdiel od SM je zriedkavo postihnutý cortex, corpus callosum a infratentoriálna oblasť – okrem ponsu Varoli (18).

Susacov syndróm

Susacov syndróm je zriedkavá klinická kombinácia mikroangiopatie slimáka, sietnice a mozgu. V akútnom štádiu MR vyšetrenie potvrdí početné hyperintenzívne lézie v T2VO a postkontrastný enhancement v infra aj supratentoriálnej časti bielej i šedej hmoty mozgu. Dominantne je však postihnuté corpus callosum, a to jeho centrálna časť, pričom periféria je intaktná (opačne u SM). Častým nálezom je postihnutie hlbokoj šedej hmoty (BG) a thalamu, ktoré je u SM zriedkavé. Určitým diferenciálne diagnostickým „vodítkom“ je leptomeningeálny enhancement viditeľný pri Susacovom syndróme (19).

Vasculitídy

Primárna angiitída CNS je zriedkavé ochorenie neznámej príčiny, definované ako vaskulitída postihujúca CNS bez dokázaného systémového ochorenia. MR nález mozgu varíruje od normálneho nálezu v bielej hmote po difúzne zmeny charakteru infarktov (v šedej a bielej hmote), veľké lézie s mass efektom, hemoragie, kalcifikáty a leptomeningeálny/ piálny a bodkovitý/ložiskový enhancement postihujúci veľké perivaskulárne priestory. Najdôležitejším MR nálezom je súčasný enhancement vo všetkých/vo väčšine lézií v mozgu a miechy (20).

SYSTÉMOVÉ OCHORENIA

Niektoré z týchto ochorení môžu postihnúť BH mozgu a spôsobíť remitujúco-relabujúce alebo progresívne neurologické prejavy, pričom samostatné postihnutie mozgu je zriedkavé.

Systémový lupus erythematosus (SLE)

Tri percentá pacientov so SLE má aj postihnutie CNS s neuropsychiatrickými prejavmi. MR nálezy nie sú špecifické, lézie sú lokalizované periventrikulárne a v subkortikálnej časti BH a ŠH a sú neodlíšiteľné od SM lézií. Pre lézie pri SLE však nie je typický postkontrastný enhancement a len zriedkakedy sú prítomné lézie typu „black holes“ v T1VO (21).

Morbus Behçet

Vaskulitické ochorenie malých až stredne veľkých ciev, ktoré sa častejšie vyskytuje u juhoeurópanov, obyvateľov krajín Stredozemného mora a v Japonsku. Typickými symptómami sú stále recidivujúce afly sliznice ústnej dutiny a väčšinou aj genitálií, okrem toho zápal očí (uveitída), zápaly kĺbov a vaskulitída rôznych orgánov. Zápal očí môže nezriedka viesť k oslepnutiu. Skutočne typickými pre m. Behçet sú vaskulitídy

žil, ktoré sú inak veľmi zriedkavé. Postihnutie CNS u pacientov s m. Behçet sa udáva v rozsahu 30–86 %. T2 hyperintenzity nájdeme v mozgovom kmeni a BG, môže byť prítomný edém a enhancement v akútnej fáze. Pri kontrolnom vyšetrení sa lézie zmenšia alebo zmiznú.

Prítomná je atrofia mozgového kmeňa, ktorá nie je typická pre SM. Trombózu v oblasti venózných splavov potvrdíme MR angiografiou (22).

Sarkoidóza

Multisystémové granulomatózne ochorenie neznámej etiológie, s častejším postihnutím žien. Typické je postihnutie sellárnej oblasti, môže infiltrovať infundibulum a vzniká obraz hypofyzitídy. Prítomný je simultánny enhancement početných lézií v BH v dôsledku primárnej angiitídy CNS na rozdiel od SM. Zároveň pri tomto ochorení a pri m. Behçet je prítomný enhancement v oblasti mening a bodkovitý enhancement pozdĺž Robin- Wirchových priestorov. Ďalším príznakom neurosarkoidózy v MR obraze môže byť hydrocephalus (23).

INFEKČNÉ OCHORENIA

Progresívna multifokálna leukoencefalopathia (PML)

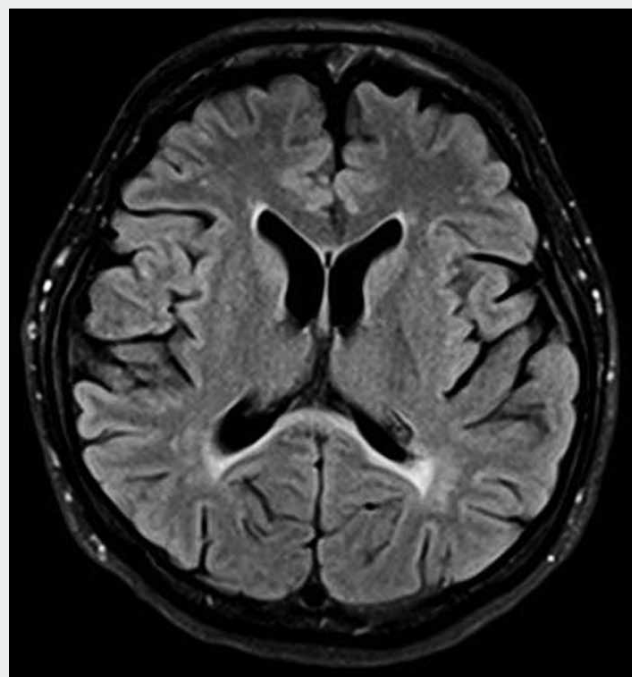
MR je vysoko senzitivnou metódou u pacientov s podozrením na PML pre jej možnosti detekovať lézie vo včasnom štádiu, dokonca ešte pred vznikom klinických príznakov. MR odhalí multifokálne a asymetrické lézie výlučne v BH, typicky začínajúce v juxtakortikálnej lokalizácii. Ohraničenie je neostré a majú nepravidelný tvar. Typicky, ani pri veľkých léziách nie je prítomný mass efekt. Lézie nikdy nepostihujú optické nervy a zriedkakedy sú prítomné v mieche. V T1 sú hypointenzívne. Lézie sú bez enhancementu po kontraste, resp. ľahké periférne sytenie je u HIV pacientov po liečbe. Pri kontrolných vyšetreniach sú postihnuté aj iné oblasti a MR nález progreduje v priebehu 1–2 mesiacov, bez prítomnosti fokálnej atrofie (24). PML je aj jednou z možných komplikácií liečby SM natalizumabom/Tysabri, prečo na to dôrazne upozorňujeme.

Lymská borelióza (LB)

Pôvodcom ochorenia je spirocheta *B. burgdorferi* (Bb). Neurologické prejavy zahŕňajú známky meningitídy, kraniálnej neuropatie, polyradikuloneuritídy, periférnej neuropatie, encephalomyelitídy a encephalopatie. Encephalomyelitída pri neuroborelióze môže imitovať MS-like syndróm. Dôkaz systémovej Bb infekcie nedokazuje, že je to príčina MS-like choroby. Infekcia CNS-Bb a SM môžu byť v koincidencii. Vzťah medzi LB a SM zostáva neobjasnený a diskutabilný, najmä v oblastiach endemického výskytu. MR vyšetrenie CNS potvrdí T2 hyperintenzity veľmi podobné SM léziám. V diferenciálnej diagnostike môže byť nápomocný výrazný enhancement mening (pri meningitíde) pri LB v porovnaní s SM (25).

Infekcia HIV

Subakútna HIV encephalitída reprezentuje poškodenie BH u pacientov s imunitným deficitom. U 15–30 % pacientov s AIDS dôjde k poškodeniu BH cytomegalovírusom alebo priamo HIV. Charakter postihnutia je difúzny, bilaterálny a nepravidelný s neostrými okrajmi. Podľa stupňa demyelin-



▲ Obr. 3

Obr. 3. Muž, 20 rokov – transversálne T2 FLAIR s hypersignálom šíriacim sa zo splenia do bielej hmoty v oblasti trigona, typická lokalizácia pri X-viazanej leukodystrofii (z archívu MR Prešov, s.r.o)

Fig. 3. Men, 20 years – transversal T2 FLAIR shows confluent hyperintensity due to demyelination of the peritrigonal white matter, corpus callosum splenium in a characteristic distribution for X-linked adrenoleukodystrophy (archives of MR Presov)

začných zmien je v T2 nález mierne až výrazne zvýšený, V T1 znížený a prítomná je atrofia mozgu. Po podaní kontrastnej látky sa lézie nesýtia (26).

METABOLICKÉ OCHORENIA

Dospelé formy leukoencefalopatií

Klasické leukodystrofie (adrenoleukodystrofia, metachromatická leukodystrofia – Krabbeho nemoc) majú rôzne neurologické prejavy často pripomínajúce SM, rovnako je to aj v prípade MR nálezov. Vo všetkých prípadoch sú však na rozdiel od SM bielo-hmotné lézie obojstranne symetrické (obr. 3). Pre cerebrotendinózu xanthomatózu je patognomický T2 zvýšený signál v nucleus dentatus spolu s hyposignálnou komponentou pre prítomnosť hemosiderínu (27).

Fabryho choroba

Je na X-chromozóm viazané recesívne dedičné metabolické ochorenie charakterizované poruchou odbúravania glykosfingolipov, ktoré sa hromadia v rôznych tkanivách vo forme depozitov vďaka deficitu aktivity lysozomálneho enzýmu – alfa galaktozidázy A. Základnou príčinou ochorenia je mutácia génu na dlhom ramienku chromozómu-X, ktorý kóduje enzým alfa-galaktozidázu A. Ženy sú obvyčajne bez klinických prejavov, u mužov sa ťažkosti objavujú pred adolescenciou, najčastejšie však v 3. decénii. CNS manifestácia je dôsledkom multifokálnej oklúzie malých ciev a následnej ischemie, re-

kurentné strokes môžu byť u mladých ľudí chybne vnímané ako ataky SM. Prítomnosť angiokeratómov alebo korneálnej dystrofie môže upozorňovať na ochorenie. Diagnóza sa potvrdí dôkazom deficitu leukocytárnej alfa galaktozidázy a liečba je enzymatická substitučná (ERT).

V MR obraze sa môžu znázorniť nešpecifické hypersignálne lézie v T2VO v hlbokaj a v subkortikálne uloženéj BH oboch hemisfér. Dôležitým vodítkom v diferenciálnej diagnostike SM môže byť hypersignál v T1VO v oblasti pulvinar thalami, ktorý sa uvádza u 25 % pacientov (28).

Získané metabolické ochorenia

Mnoho metabolických ochorení má nález v MR neodlíšiteľný od SM. Niektoré nálezy môžu byť vodítkom pre vylúčenie SM, napr. pri nedostatku B₁₂ vitamínu nájdeme pri MR mozgu T2 hypersignálne zmeny periventriculárne a pozdĺž zadných rohov miechy, ktoré regredujú po náhrade vitamínu B₁₂ (29).

DISKUSIA

Sclerosis multiplex je heterogénnym ochorením CNS s variabilným klinickým priebehom. Tradične je zaraďovaná medzi autoimunitné ochorenia, v jej patogenéze majú hlavnú úlohu zápal a neurodegenerácia. Oba môžu prebiehať súčasne, avšak vo väčšine prípadov podiel zápalových pochodov prevažuje v úvodných štádiách choroby. SM sa tak stala prototypom v spektre získaných ochorení CNS, pre ktoré je charakteristický rôzny stupeň zápalu. Stanoviť správne diagnózu SM (a zároveň vylúčiť iné alternatívne diagnózy) je rozhodujúce, pretože priebeh iných, SM podobných ochorení môže mať inú prognózu, patogenézu i liečbu. S rozvojom čiastočne efektívnych liekov modifikujúcich priebeh ochorenia sa stáva SM liečiteľnou, dokázané veľmi skoré a potenciálne nezvratné poškodenie axónov spojené s progresívnou atrofiou mozgu je podkladom pre zahájeniečasnej imunomodulač-

nej liečby. Podobný prístup badať vo všeobecnosti aj v liečbe iných autoimunitných ochorení. Je preto prioritné stanovenie správnej diagnózy SM, resp. IKS, čo nám umožní erudované vysvetlenie problematiky ochorenia, čo má významný dopad na kvalitu života pacienta. Pomer chybnej diagnózy SM je približne 5–10 %, dokonca aj špecialistami v problematike SM (30). SM zostáva naďalej diagnózou klinickou, pretože doteraz nie je známy definitívny laboratórny test, potvrdzujúci ochorenie. V rámci diagnostického procesu sa opierame o výsledky vyšetrení, ktoré nám pomáhajú vylúčiť alternatívne diagnózy, aby sme mohli s konečnou platnosťou stanoviť diagnózu. SM. MR je jedným z nosných pilierov diagnostiky ochorenia. Odborné výstupy skupiny MAGNIMS a ich spracovanie formou „red flags“ sú pre diferenciálnu diagnostiku ochorenia v praxi prínosom.

ZÁVER

Diagnóza SM zostáva naďalej diagnózou klinickou, opierajúcou sa predovšetkým o vylúčenie iných neurologických ochorení, ktoré by ju mohli svojim klinickým priebehom i MR nálezom napodobniť. Diferenciálna diagnostika SM pomocou MR je neoddeliteľnou súčasťou diagnostického procesu. Jej cieľom je dokázať disemináciu ochorenia v priestore CNS (viacpočetné lézie) a v čase (dynamika ochorenia opakovaním MR). Zrýchlenie diagnostického procesu vedie k závažnému rozhodovaniu klinika o iniciovaní skoršej liečby už po prvom ataku s vysokým rizikom konverzie do klinicky potvrdenej SM. Avšak omyly v diagnostike môžu naopak viesť k neúmyselnej iatrogenizácii pacienta i k chybne indikovanej liečbe. V literatúre sa uvádza, že až v 10–15 % môže byť chybné stanovenie diagnózy SM – dokonca aj expertmi v danej problematike (30). V predložennom článku autorky prezentujú najnovšie výsledky/návrhy európskej skupiny expertov MAGNIMS k diferenciálnej diagnostike ochorenia.

LITERATURA

1. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–2069.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
4. Tintoré MJ, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–434.
5. Polman CH, Reingold S, Banwell BB, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69: 292–302.
6. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple sclerosis* 2008; 14: 1157–1174.
7. Tarek A CH, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol* 2006; 5: 841–852.
8. Simon JH, Kleinschmidt-Demasters BK. Variants of Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 703–716.
9. Špalek P, Kosoň P. Neuromyelitis optica – aquaporínová kanálopatia: Patogéneza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2011; 6(1): 7–11.
10. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390–396.
11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
12. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–1032.
13. Vaněčková M, Horáková D, Burgetová Nemcová J, Seidl Z. Neuromyelitis optica- nova diagnostická criteria. *Ces Radiol* 2009; 63(3): 238–241.
14. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and

- acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004; 25: 361–363.
15. **Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005; 62: 1673–1680.
16. **Seifert T, Enzinger C, Ropele S, et al.** Relapsing acute transverse myelitis: a specific entity. *Eur J Neurol* 2005; 12: 681–684.
17. **Barkhof F, Scheltens P.** Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 21–30.
18. **O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al.** MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001; 56: 628–634.
19. **Susac J.** Susac's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 351–352.
20. **Campi A, Benndorf G, Filippi M, et al.** Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord, *Neuroradiology* 2001; 43: 599–607.
21. **Miller DH, Buchannan N, Barker G, et al.** gadolinium enhanced MRI of the centra nervous in systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1992; 239: 460–464.
22. **Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR, et al.** Neuro-Behçet disease. *Neurologist* 2005; 11: 80–89.
23. **Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, et al.** Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 649–661.
24. **Yousry TA, Major EO, Ryschkewtsch C, et al.** Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–933.
25. **Nachman SA, Pontrelli L.** Central nervous system Lyme disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 123–130.
26. **Hawkins CP, Mc Laughlin JE, Kendall BE, et al.** Pathological findings correlated with MRI in HIV infection. *Neuroradiology* 1993; 35: 264–268.
27. **Isella V, Marzorati L, Curto N, et al.** Primary progresive multifocal leukoencephalopathy: report of a case. *Funct Neurol* 2005; 20: 139–142.
28. **Takanashi J, Barkovich AJ, Dillon WP, et al.** T1 hyperintensity in the pulvinar: key imaging feature for diagnosis of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 916–921.
29. **Scherer K.** Images in clinical medicine. Neurologic manifestations of vitamin B12 defi ciency. *N Engl J Med* 2003; 348: 2208.
30. **Burks JS, Johnson KP (eds.)** Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation. New York: Demos 2000; 127–140.