

Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

Tomić, Zora

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:209888>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Zora Tomić

Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

Diplomski rad



Zagreb, 2015

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju, KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Maria Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Kratice

ACE- angiotenzin- konvertaza enzim

AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije (prema engl. *acquired immunodeficiency syndrome*)

ADEM- akutni diseminirani encefalomijelitis

AV- arteriovenske

APS- engl. *antiphospholipid syndrome*

CIS- engl. *clinically isolated syndrome*

CLS- cerebrospinalni likvor

CNS- centralni nervni sustav

DNA- engl. *deoxyribonucleic acid*

EEG- elektroencefalografija

EMNG- elektromioneurografija

EMP– evocirani moždani potencijali

MR–magnetna rezonancija

MS- multipla skleroza

NMO- engl. *neuromyelitis optica*

PCR- engl. *polymerase chain reaction*

PPMS– primarno progresivna multipla skleroza

RA- reumatoidni artritis

RRMS– relapsno- remitirajuća multipla skleroza

SLE– sistemski lupus eritematosus

SPMS– sekundarno progresivna multipla skleroza

Sadržaj

1.	Sažetak	VI
2.	Summary	VII
3.	Uvod	1
4.	Dijagnoza	3
	4.1. Klinički simptomi	3
	4.2. Paraklinički kriteriji	4
5.	Diferencijalna dijagnoza	8
	5.1. Tumorski procesi	8
	5.2. Vaskularne bolesti	9
	5.3. Autoimune bolesti	10
	5.4. Psihijatrijske bolesti	15
	5.5. Metaboličke bolesti	15
	5.6. Infektivne bolesti	16
6.	Zaključak	20
7.	Zahvale	21
8.	Literatura	22
9.	Životopis	27

Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

1. Sažetak

Autor: Zora Tomić

Multipla skleroza je kronična, upalna, autoimuna, bolest središnjeg živčanog sustava, tijekom koje dolazi do progresivne demijelinizacije bijele tvari mozga i kralježnične moždine. Uobičajni simptomi su vidne i okulomotorne smetnje, parestezije, slabost, spasticitet i urinarna disfunkcija. Ovisno o kliničkom obliku bolesti, nakon različito dugog razdoblja, periodi pogoršanja i poboljšanja postupno dovode do invaliditeta.

Danas se dijagnoza multiple skleroze bazira na anamnezi, kliničkom statusu, analizi EMP, MR I CSL, no niti jedan test nije patognomoničan. Mnoge bolesti uzrokuju slične simptome kao MS i tako otežavaju konačnu dijagnozu. U diferencijalnu dijagnozu multiple skleroze tako spadaju tumorski procesi, vaskularne (AV malformacije, vaskulitisi), infektivne (HTLV 1 i 2, HIV, sifilis, borelioza), traumatske (hernije diska), autoimune (ADEM, NMO, RA, APS, SLE, Sjögrenova i Behçetova bolest, sarkoidoza), psihijatrijske (konverzivni poremećaj), metaboličke (manjak vitamina B12, centralna pontina mijelinoliza) te druge bolesti.

Iako je diferencijalna dijagnoza multiple skleroze široka, kvalitetno uzeta anamneza, klinički pregled, paraklinički kriteriji te kontinuirano praćenje pacijenta mogu je znatno suziti i tako omogućiti pravilno liječenje pacijenta.

Ključne riječi: multipla skleroza, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza

Differential diagnosis of multiple sclerosis

2. Summary

Author: Zora Tomić

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune disease of central nervous system, in the course of which there is a progressive demyelination of white matter of the brain and of the spinal cord. Most common symptoms are visual and oculomotor disturbances, paresthesias, weakness, spasticity and urinary dysfunction. Depending on the clinical type of disease, after a varying amount of time periods of worsening and getting better gradually lead to disability.

Today, the diagnosis of multiple sclerosis is based on anamnesis, clinical status, analyses of EMP, MRI and CSL, however neither of those tests are pathognomonic. Many diseases cause similar symptoms to those of MS and thus make the final diagnosis difficult. Therefore, in the differential diagnosis of MS there are tumors, vascular diseases (AV malformations, vasculitis), infectious diseases (HTLV 1 and 2, HIV, syphilis, borreliosis), traumas (disc hernia), autoimmune diseases (ADEM, NMO, RA, APS, SLE, Sjögren's and Behçet's, sarcoidosis, psychiatric illnesses (conversion disorder), metabolic diseases (B12 deficiency, central pontine myelinolysis) and various other diseases.

Although the differential diagnosis of multiple sclerosis is broad, a proper anamnesis and clinical exam, paraclinical criteria and continuous assessment of the patient can narrow it down significantly and make the correct treatment of the patient possible.

Key words: multiple sclerosis, diagnosis, differential diagnosis

3. Uvod

Multipla skleroza je kronična, upalna, demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Njena prevalencija raste u područjima koja su naseljena bijelcima. Multipla skleroza se najčešće javlja kod mlađih odraslih osoba, ali se može javiti i u bilo kojoj drugoj dobi. Mnogo je češća kod žena, za što još nema valjanog objašnjenja (Compston DA, Coles AJ, 2008).

Točna etiologija bolesti je nepoznata; niti jedan izolirani okolišni ili genetski faktor ne može objasniti točan razlog nastanka multiple skleroze (Sadovnick AD, Ebers GC, 1993). Smatra se da postoji genetička predispozicija, a infekcija je okidač za razvoj patologije koji je posredovan autoimunim mehanizmom. U patogenezi bolesti sudjeluju aktivirani limfociti T koji, izlučujući medijatore upale, uzrokuju endotelijalne promjene krvno- moždane barijere. Autoantitijela specifična za mijelin potiču demijelinizaciju i stimuliraju makrofage i mikrogliju na destrukciju mijelinske ovojnice aksona. Progresijom lezije dolazi do proliferacije astrocita i glioze, tj. stvaraju se plakovi u bijeloj tvari mozga i kralježničke moždine.

Multipla skleroza je uobičajno relapsno- remitirajućeg tijeka, a prve manifestacije su najčešće vezane uz poremećaj osjeta (40%), vida (35%), rjeđe za motorne ispade (21%) i sindrome vezane uz leziju kralježničke moždine (16%) te malog mozga (15%). Smetnje sfinktera javljaju se kao prvi simptom u 1% slučajeva. Također, može biti zahvaćena i kognitivna funkcija središnjeg živčanog sustava. U većine bolesnika, remisija s vremenom nije potpuna te oni ulaze u progresivnu fazu bolesti, tj. postupno razvijaju ireverzibilne neurološke poremećaje (Radolović Prenc L, 2011).

Osim relapsno-remitirajućeg oblika, postoji i primarno progresivni tijek koji nema razdoblja remisije. Karakteriziran je postupnim i nezaustavljivim napredovanjem simptoma s ranijom prezentacijom ireverzibilnih neuroloških ispada.

Najčešće komplikacije multiple skleroze su mišićni spazmi, paraliza, inkontinencija (mokraće i stolice), poremećaj seksualnih funkcija, depresija te kognitivni poremećaji.

Dijagnoza i praćenje tijeka multiple skleroze bazira se na anamnezi, kliničkom statusu, analizi EMP, MR I CSL, no niti jedan test nije patognomoničan. Mnoge bolesti uzrokuju slične simptome kao MS i tako otežavaju konačnu dijagnozu.

Liječenje se provodi kortikosteroidima, imunomodulacijskim lijekovima te različitim oblicima suportivne i simptomatske terapije. U akutnoj, relapsnoj fazi bolesti, primjenjuju se kortikosteroidi u velikoj, pulsnoj dozi. U fazi remisije bolesti započinje se, što je ranije moguće, imunomodulacijskim liječenjem. Pri tome se koriste interferon β te monoklonalna protutijela.

Prognoza bolesti je nepredvidljiva. U studijama s velikim brojem ispitanika pokazalo se da postoji snažna povezanost između malog broja relapsa u prve dvije godine i blažeg tijeka bolesti (Ebers GC, 2001). Ženski spol, mlađa dob i relapsno-remitirajući oblik pri početku bolesti također su dobar prognostički znak i povećavaju vjerojatnost da će tijek bolesti biti blaži (Weinshenker BG, 1994).

4. Dijagnoza

Dijagnoza multiple skleroze je složen proces. Većina dijagnostičkih kriterija obuhvaća anamnestički podatak o pogoršanju i poboljšanju stanja uz objektivni nalaz više od dva neovisna neurološka oštećenja.

4.1. Klinički simptomi

Kliničke simptome multiple skleroze, ovisno o njihovoj pojavnosti, možemo podijeliti na paroksizmalne i simptome ispada. Najčešći paroksizmalni simptomi, koji nastaju kao posljedica efaptičkog provođenja i pojačane mehanoreceptivnosti, su miokimije, hemifacijalni spazam, fleksorni spazam mišića udova i trigeminalna neuralgija.

Simptomi ispada, koji su u početku reverzibilnog karaktera, posljedica su demijelinizacijskog oštećenja piramidnog puta, osjetnog sustava, optičkog živca, moždanog debla, malog mozga te kralježničke moždine. Najčešće se manifestiraju kao optički neuritis, parestezije, nestabilnost hoda, dvoslike, motorička slabost udova, disfunkcija sfinktera, vrtoglavica i kognitivni poremećaji.

Prva pojava kliničkih simptoma indikativnih za multiplu sklerozu označuju se dijagnozom CIS (klinički izolirani sindrom). CIS se najčešće nakon kraćeg ili duljeg razdoblja, razvojem novog karakterističnog simptoma, dijagnosticira kao multipla skleroza (Brinar V, 2009).

20% slučajeva multiple skleroze započinje optičkim neuritisom, a smatra se da će 40% oboljelih od multiple skleroze, u nekoj fazi bolesti, razviti ovaj poremećaj. Neuritis vidnog živca upalna je bolest koja uzrokuje jednostrani (rjeđe obostrani) gubitak vida (od

skotoma do sljepila), bol u oku, diskromatopsiju te parcijalno ili djelomično oštećenje zjeničnih reakcija. Oko 2/3 slučajeva nema promjena očnog bulbosa.

4.2. Paraklinički kriteriji

Osim kliničkih simptoma, za postavljanje dijagnoze multiple skleroze potrebno je učiniti i magnetnu rezonanciju mozga te kralježničke moždine. Ako ni nakon MR-a dijagnoza nije jasna, analizira se cerebrospinalni likvor te evocirani potencijali mozga. Abnormalnosti MR-a, CSL-a i EMP-a čine parakliničke kriterije u dijagnozi MS-a.

Konvencionalna magnetna rezonancija je najosjetljivija radiološka metoda za dijagnozu multiple skleroze kojom se mogu vidjeti plakovi demijelinizacije u CNS-u prisutni kod 99% bolesnika. Danas se rutinski primjenjuje s ciljem točne dijagnoze (isključuje nedemijelinizirajuće lezije). Na T2 mjernim snimkama se plakovi demijelinizacije prikazuju kao ovalne hiperintenzivne promjene veličine od 5 mm. Primjena gadolinijskog kontrastnog sredstva omogućuje praćenje aktivnosti bolesti. Imbibicija lezije kontrastom označava povećanu propusnost krvno- moždane barijere te tako signalizira aktivni upalni proces. Demijelinizacijski plakovi se mogu naći posvuda u CNS, no postoje 4 najčešće lokacije pojavnosti: periventrikularno, infratentorijalno, jukstakortikalno i u kralježničkoj moždini (osobito njen vratni dio). Napredovanjem bolesti ti plakovi međusobno konfluiraju, a vidljiva je i atrofija mozga i kralježničke moždine.

U posljednje vrijeme uvedene su tehnike nekonvencionalne magnetske rezonancije – magnetization transfer imaging, diffusion-weighted imaging, diffusion-tensor imaging, spektroskopska magnetska rezonancija i funkcionalna magnetska rezonancija. Te nove

tehnike magnetske rezonancije omogućuju, ne samo sigurniju dijagnozu, već testiranjem opsega i težine gubitka tkiva mogu biti i od prognostičke važnosti (Živadinov R, 2006).

Ukoliko je nejasna dijagnoza multiple skleroze, analizira se cerebrospinalni likvor. U 90% bolesnika nalaze se pozitivne oligoklonalne trake imunoglobulina. One su znak nakupljanja limfocita B i plazma stanica u CNS-u te stvaranja protutijela (IgG) na određeni antigen. Oligoklonalne trake određuju se postupkom izolektričnog fokusiranja. Njegova razina je u korelaciji s bolesti. Ponekad se pri analiziranju likvora može pronaći i limfocitarna pleocitoza koja obično ne prelazi 50 stanica u mL.

Evocirani moždani potencijali treća su komponenta parakakliničkih kriterija dijagnoze MS-a. Vidni evocirani potencijali pokazuju patologiju u 85% oboljelih od multiple skleroze, budući da je ovojnica vidnog živca često zahvaćena demijelinizacijskim procesom. Nalaz karakterističan za MS jest asimetrično ili obostrano usporena latencija P- 100 vala (Brinar V, 2009). Također se ponekad koriste i somatosenzorni evocirani potencijali i potencijali moždanog debla.

Osim MR-a, analize CSL-a i EMP-a, katkada je, pri sumnji na neku infektivnu bolest potrebno obaviti i rutinske krvne nalaze.

2001. godine uvedeni su McDonaldovi kriteriji (revidirani 2005. i 2010.) koji se danas smatraju zlatnim standardom za postavljanje konačne dijagnoze. Oni uključuju kliničke simptome s objektivnim dokazima postojanja lezija.

Tablica 1 Revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2010. godine prema Polmanu (*Polman CH et al., 2011*)

Klinička prezentacija	Dodatni potrebni podaci
* 2 ili više napada (relapsa) * 2 ili više objektivne kliničke lezije	Nijedan; klinički dokaz je dovoljan (dodatni dokazi su poželjni, ali moraju biti povezani s MS-om)
* 2 ili više napada * 1 objektivna klinička lezija	Diseminacija u prostoru dokazana s: * MR-om * ili pozitivnim CSL i 2 ili više MR lezija povezanih s MS-om * ili daljnji klinički napadi koji zahvaćaju različito mjesto Novi kriterij: Diseminacija u prostoru može biti dokazana s pojavom 1 ili više T2 lezija u najmanje 2 od 4 slijedeća područja CNS-a: periventrikularno, jukstakortikalno, infratentorijalno ili u kralježničkoj moždini
* 1 napad * 2 ili više objektivne	Diseminacija u vremenu dokazana s: * MR-om * ili 2. kliničkim napadom

kliničke lezije	Novi kriterij: Nema više potrebe za zasebnim snimanjem; diseminacija u vremenu dokazana sa: simultanom prisutnošću gadolinijum pojačanih i nepojačanih lezija u danom trenutku, nova T2 ili gadolinij pojačana lezija na kontrolnom MR bez obzira na vremensku pomaknutost od početnog MR; ili čekanje drugog kliničkog napada (ovo omogućuje povećavanje osjetljivosti bez žrtvovanja specifičnosti)
* 1 napad * 1 objektivna klinička lezija (klinički izoliran sindrom)	Novi kriterij: Diseminacija u prostoru i vremenu dokazana s: Za diseminaciju u prostoru: 1 ili više T2 lezija u najmanje 2 od 4 MS-karakteristične regije CNS-a (periventrikularno, jukstakortikalno, infratentorijalno ili u kralježničkoj moždini); ili čekanje drugog kliničkog napada koji zahvaća druga mjesta CNS-a; Za diseminaciju u vremenu: simultanom prisutnošću gadolinijum pojačanih i nepojačanih lezija u danom trenutku, nova T2 i/ili gadolinij pojačana lezija na kontrolnom MR-u bez obzira na vremensku pomaknutost od početnog MR; ili čekanje drugog kliničkog napada
Primarno progresivni oblik MS-a	Novi kriterij: 1 godina progresije (retrospektivno ili prospektivno dokazano) i dva ili tri od slijedećega: 1. Dokaz o diseminaciji u prostoru u mozgu temeljen na 1 ili više T2 lezija karakterističnih za MS (periventrikularno, jukstakortikalno ili infratentorijalno) 2. Dokaz o diseminaciji u prostoru u kralježničkoj moždini temeljen na 2 ili više T2 lezije 3. Pozitivan CSL (dokaz izoelektričnog fokusiranja oligoklonalnih traka i/ili povišen IgG indeks)

Za dijagnozu multiple skleroze indikativno je trajanje simptoma barem od 24 do 48 sati. Klinički simptomi u početku bolesti mogu se spontano povući ili se povlače primjenom kortikosteroida. Pojava novog simptoma barem mjesec dana nakon prethodne epizode bolesti danas se smatra novim relapsom. Simptomi koji se pojavljuju unutar mjesec dana od početne epizode smatraju se pogoršanjem, a ne relapsom (Brinar V, 2009.).

5. Diferencijalna dijagnoza

Najčešća pogreška kod postavljanja dijagnoze multiple skleroze jest brzanje. Svaka demijelinizacija središnjeg živčanog sustava ne mora biti multipla skleroza. Postoji širok spektar bolesti koje joj nalikuju. Tako ovu bolest treba razlikovati od tumorskih procesa, vaskularnih, autoimunih, psihijatrijskih, metaboličkih, infektivnih bolesti, trauma i toksičnih oštećenja.

5.1. Tumorski procesi

Neoplazme (limfomi središnjeg živčanog sustava, primarni tumori CNS-a te metastaze) mogu izazvati multifokalne neurološke deficite nalik na MS. Odsutstvo karakterističnih plakova i prisutstvo cista, hemoragija i solidnih tvorbi na slikovnim pretragama središnjeg živčanog sustava isključiti će dijagnozu multiple skleroze.

Neurološki ispadi mogu biti i posljedica tumora koji nije smješten u središnjem živčanom sustavu. Takav poremećaj naziva se neurološki paraneoplastični sindrom. Najčešće je posljedica sitnostaničnog karcinoma pluća. Karakteriziran je perifernom neuropatijom,

obično distalnom senzomotornom polineuropatijom s blagom motornom slabošću, gubitkom osjeta ili gašenjem distalnih refleksa. U serumu nekih bolesnika nađeno je anti- Hu autoprotutijelo, koji je, uz detekciju tumora, važan faktor u diferencijalnoj dijagnozi prema multiploj sklerozi.

5.2. Vaskularne bolesti

Moždani udar te vaskularne mijelopatije leđne moždine mogu davati simptome nalik multiploj sklerozi. Najznačajnije pretrage koje će isključiti multiplu sklerozu su CT i MR.

Lakunarni moždani udar nastaje okluzijom malih, dubokih, perforantnih arterija mozga. Uzroci su lipohijalinoza, ateromi na njihovom ishodištu ili tromboembolija, a u oko 5% slučajeva uzrok je hemoragija (Brinar V, 2009.). Češće se pojavljuje kod starijih osoba. Većina lakunarnih infarkta ne daje simptome, budući da nastaju na funkcionalno neznčajnim mjestima. Tek rijetki moždani udari dovode do neurološkog deficita koji može nalikovati na multiplu sklerozu. Ovisno o mjestu infarkcije, simptomi mogu biti čisto motorički, čisto senzorički, senzomotorički ili se prezentirati kao ataktična hemipareza.

CADASIL je autosomno dominantna bolest koja zahvaća male moždane krvne žile (perforatore i leptomeningealne arterije) na kojima nastaju eozinofilne granulacije. Simptomi se pojavljuju u trećem desetljeću, kao ponavljajuće glavobolje. Kasnije se razvijaju rekurentni lakunarni infarkti, tranzitorne ishemijske atake ili manje subkortikalne hemoragije koje nisu izazvane hipertenzijom (Brinar V, 2009). Desetak godina nakon početka simptoma, bolesnik razvija tešku demenciju te umire. Glavna mutacija se nalazi na 19. kromosomu, na Notch 3 genu. MR mozga pokazuje tipične žarišne, difuzne i konfluirajuće lezije periventrikularno i u subkortikalnoj bijeloj tvari. Zahvaćanje

anteriornih dijelova temporalnih režnjeva osobito je važno u diferencijalnoj dijagnozi prema multiploj sklerozi. Obiteljska povijest glavobolja i moždanih udara, također joj ide u prilog. Konačna dijagnoza, i isključenje multiple skleroze, postavlja se genskom analizom.

Vaskularne mijelopatije koje uzrokuju simptome nalik multiploj sklerozi su rijetke. Klinička slika može biti posljedica ishemije, hemoragije, venske kongestije ili tzv. steal fenomena (fenomena krađe krvi). Simptomi najčešće nastaju postupno (osim kod infarkta), za razliku od simptoma multiple skleroze. Vodeći uzroci vaskularne mijelopatije kralježničke moždine su AV- malformacije, AV- fistule te infarkti kralježničke moždine.

Arteriovenske malformacije su interponirane vaskularne mreže između arterija i vena, dok su arteriovenske fistule karakterizirane izravnom komunikacijom između vena i arterija. Ove promjene najčešće se nalaze u torakolumbalnoj regiji kralježničke moždine. Zbog kompresije tkiva središnjeg živčanog sustava, krvarenja, ishemije ili kombinacijom navedenog dolazi do neurološkog deficita koji može nalikovat na MS.

Infarkt leđne moždine češći je na torakalnoj razini, najčešće samo s jednom prisutnom lezijom. Inicijalno je zahvaćena siva tvar. Češće se pojavljuje kod starijih osoba s pridruženim morbiditetima.

5.3. Autoimune bolesti

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), Behçetova bolest i ostali vaskulitisi koji zahvaćaju središnji živčani sustav, sistemni eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, Sjögrenova bolest te sarkoidoza mogu davati kliničku sliku multiple skleroze.

Akutni diseminirani encefalomijelitis je najčešće monofazična (za razliku od MS-a), demijelinizirajuća bolest kojoj prethodi imunizacija ili infekcija (što je važan podatak pri postavljanju dijagnoze). Nastup bolesti objašnjava se autoimunim procesom, tj. nastankom protutijela na mijelin- bazični protein. Karakteristična su žarišta periventrikularne upale i demijelinizacije. Početak simptoma je iznenadan, a progresija brza. Vodeći simptomi su vrućica, glavobolja, konfuznost, hemipareza, gubitak osjeta te znakovi oštećenja moždanog debla. Zahvaćenost optikusa je bilateralna (Vrhovac B, 2008). MR mozga i kralježničke moždine pokazuje velika multipla demijelinizacijska oštećenja u kralježničkoj moždini različite duljine koja često zauzimaju 3 ili više segmenata (kod multiple skleroze oštećenje rijetko prelazi dva segmenta) i nerijetko zahvaćaju bijelu i sivu tvar mozga (kod MS-a zahvaćena je samo bijela tvar). Demijelinizacijska oštećenja su, također, neoštro ograničena od okoline, za razliku od multiple skleroze. U likvoru se često nalazi umjerena pleocitoza (50- 100 ili više stanica; kod MS-a je povišenje rijetko kad iznad 50 stanica) te povišenje bjelančevina koje se, također, rijetko kad nalazi kod multiple skleroze. Oligoklonalne trake su obično negativne, a ako su pozitivne mogu nestati nakon šest mjeseci što se nikada ne događa u multiploj sklerozi (Brinar V, 2009).

Behçetova bolest je multisistemni poremećaj karakteriziran rekurentnim aftoznim ulceracijama usne šupljine te spolnih organa, uveitisom i kožnim promjenama. Češće obolijevaju muškarci srednje životne dobi. Etiologija Behçetove bolesti je multifaktorska, a temeljni patogenetski mehanizam je upala krvnih žila. Najčešće neurološke manifestacije su aseptički meningitis, upalne promjene (encefalitis, mijelitis) te vaskularne promjene (tromboze, arteritis). Klinička slika aseptičkog meningitisa uz

pleocitozu (od 5 do 100 stanica), normalne ili blago povišene proteine te endogenu sintezu imunoglobulina predstavlja diferencijalnodijagnostički problem prema multiploj sklerozi. Vaskulitis središnjeg živčanog sustava prezentira se fokalnim neurološkim ispadima, s leukoencefalopatskim promjenama na MR-u lokaliziranim najčešće u malom mozgu i moždanom deblu. Jaka glavobolja s povišenim intrakranijalnim tlakom, a bez izraženog meningizma, upućuje na cerebralnu vensku trombozu. Pri dijagnostici i otklanjanju sumnje na multiplu sklerozu važnu ulogu ima HLA- tipizacija (74% bolesnika s neurološkom manifestacijom Behçetove bolesti su HLA B51 pozitivni), pozitivan prick test, povišenje IgA imunoglobulina te prisutni cirkulirajući imunokompleksi.

Vaskulitis središnjeg živčanog sustava nastao kao manifestacija drugih sistemnih bolesti: sistemni eritematozni lupus, reumatoidni artritis, polimiozitis, dermatomiozitis, Churg- Straussova bolest, Henoch- Schönleinova purpura, mikroskopski poliangitis, polyarteritis nodosa, temporalni arteritis itd., također se može očitovati kao kronični meningoencefalitis, bolesti malih krvnih žila s multiplim promjenama nalik na multiplu sklerozu te opasne lezije moždanog debla i kralježničke moždine s kljenutima.

U likvoru se nalazi izraženija limfocitna pleocitoza što je vrlo važan diferencijalnodijagnostički znak usprkos prisutnosti oligoklonalnih traka (Brinar V, 2009). HLA tipizacija te analiza cirkulirajućih protutijela za pojedinu bolest, također olakšavaju dijagnozu. Za konačno definiranje bolesti valja u obzir uzeti anamnezu izvanmoždanih manifestacija te učiniti biopsiju suspektne krvne žile.

Sistemni eritemski lupus je multisistemna bolest karakterizirana stvaranjem autoantitijela, osobito antinuklearnih protutijela, koja dovode do razaranja organa, ponajprije kože, zglobova, seroznih ovojnica i bubrega. Bolest se pojavljuje devet puta

češće u žena nego muškaraca, prvenstveno u drugom i trećem desetljeću. Tipična klinička slika je crvenilo lica leptirastog oblika, artralgijske, blago povišena temperatura te renalni i hematološki poremećaji. Simptomi vezani uz središnji živčani sustav, a nastali kao posljedica oštećenja endotela, okluzije malih krvnih žila ili upalnih demijelinizacijskih oštećenja mozga, optičkog živca i kralježničke moždine, pojavljuju se u oko 50% bolesnika. Akutna oštećenja kralježničke moždine mogu nastati u SLE-u često prije kliničkih i MR znakova oštećenja mozga. Patološki nalazi pokazuju da je lupusom uzrokovan transverzalni mijelitis posljedica vaskulitisa, ali može biti i posljedica nastalog trombotičkog infarkta kralježničke moždine. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog nalaza, nalaza MR-a i pozitivnih imunoloških parametara (Brinar V, 2009) (pozitivni lupusni antikoagulansi, anti- DNA, anti- Sm, lažno pozitivni testovi na sifilis, antinuklearna protutijela, antifosfolipidna protutijela...).

Demijelinizacijska oštećenja središnjeg živčanog sustava posljedica su i antifosfolipidnog sindroma karakteriziranog opetovanim trombozama, pobačajima i ishemijskim oštećenjima mozga. Osnovni poremećaj jest poremećaj koagulacije nastao kao posljedica nefunkcionalnog djelovanja proteina C i S, aneksina V te produkcije antifosfolipidnih protutijela. Rekurentni klinički simptomi često navode na krivu dijagnozu multiple skleroze. Diferencijalnodijagnostički najvažniji su laboratorijski testovi (lupus antikoagulans (LAC), antifosfolipidna protutijela (aPL) te anti- beta 2GPI (glavno mjesto djelovanja aPL na mikrovaskularnim endotelnim stanicama)).

Sjögrenov je sindrom bolest obilježena smanjenim lučenjem egzokrinih žlijezda (sužna žlijezda- keratokonjunktivitis sika + slinovnice- kserostomija= primarni Sjögrenov sindrom) te pridruženom generaliziranom autoimunom bolešću (sekundarni Sjögrenov sindrom).

Češće se pojavljuje kod žena, između pedesete i šezdesete godine. U oko 30% bolesnika javljaju se manifestacije živčanog sustava. Simptomi su posljedica demijelinizacijskih oštećenja nastalih kao posljedica autoimunog procesa. Na MR-u identične su lezijama nastalima u MS-u. Ipak, ispravna dijagnoza koja isključuje multiplu sklerozu temeljena je na tipičnom kliničkom nalazu, laboratorijskim pokazateljima (anti Ro, anti La, ANA, RF), Schirmerovom testu, scintigrafiji slinovnica i sijalometriji.

Sarkoidoza je multisistemna bolest nepoznate etiologije koja se pojavljuje prvenstveno između 20. i 40. godine. Karakterizirana je pojavom nekazeoznih granuloma u organima i tkivima nastalim kao posljedica nakupljanja T limfocita, mononukleara i epitelnih stanica. Najčešće nastaje u plućima. Ukoliko zahvati živčani sustav (bilo središnji, bilo periferni), naziva se neurosarkoidoza. Dijagnoza se lako postavlja ako prethodno postoje simptomi pluća ili nekih drugih organa (temeljena na RTG-u i biopsiji). U 10% bolesnika pojavljuje se u izoliranom obliku ograničenom samo na središnji živčani sustav. Žarišni neurološki ispadi koji pri tome nastaju stvaraju veliki diferencijalnodijagnostički problem prema multiploj sklerozi. Na MR-u mozga i kralježničke moždine vide se demijelinizacijska oštećenja identična onima vidljivima u multiploj sklerozi. U likvoru se, ipak, često nalazi pleocitoza i povišena koncentracija proteina koja nije karakteristična za MS. Vrijednosti ACE-a (enzima angiotenzin-konvertaze) povišene su i u serumu i u likvoru što je, također, važan diferencijalnodijagnostički čimbenik.

5.4. Psihijatrijske bolesti

Psihijatrijske bolesti su najčešći uzroci krive dijagnoze multiple skleroze (Rolak et al., 2007), budući da se mogu prezentirati identičnom kliničkom slikom kao i MS.

Konverzivni poremećaj je bolest prezentirana najčešće neurološkim simptomima s negativnim parakliničkim nalazima. Nastupu bolesti prethodi stresor. Češće se pojavljuje kod žena, prvenstveno adolescentica. Motorički deficiti uključuju poremećenu ravnotežu, koordinaciju, paralizu, lokaliziranu slabost, afoniju, otežano gutanje, osjećaj „knedle“ u grlu i retenciju urina. Senzorički simptomi su najčešće gubitak osjeta dodira ili boli, dvoslike, sljepoća, gluhoća i halucinacije. Katkada se mogu pojaviti i grčevi te konvulzije. Simptomi su stvarni i bolesnik ne simulira, tjelesni simptomi predstavljaju simbolično razrješenje nesvjesnog psihološkog konflikta (Babić, 2010). Svi rezultati medicinskih pretraga, koje se izvode ovisno o vrsti prezentacije bolesti (EEG, EMNG, VEP, MR...), su negativni. Na temelju tih nalaza možemo isključiti i dijagnozu multiple skleroze.

5.5. Metaboličke bolesti

Centralna pontina mijelinoliza te nedostatak vitamina B12 mogu davati kliničku sliku multiple skleroze. Periferna neuropatija, također, može biti i simptom manjka vitamina E, drugih skupina vitamina B, folata te bakra, no one su izuzetno rijetke. Ipak, treba ih uzeti u obzir pri konačnom postavljanju dijagnoze MS-a.

Centralna pontina mijelinoliza je osmotski demijelinizacijski poremećaj nastao kao posljedica brze korekcije hiponatremije. Karakteriziran je destrukcijom bijele tvari centralnog dijela ponsa koja rezultira konfuzijom s razvojem tetrapareze, disartrijske, disfagije, što u najtežim slučajevima progredira u *locked-in* sindrom),

komu i smrt. Mišići lica i bulbomotorika najčešće nisu zahvaćeni (Brinar V, 2009). Točan mehanizam demijelinizacije je nepoznat. MR mozga pokazuje opsežno oštećenje bijele tvari lokalizirano pretežito u centralnom dijelu ponsa, važan diferencijalnodijagnostički čimbenik prema multiploj sklerozi. Često je i povećan intrakranijalni tlak koji se ne povezuje s MS-om.

Manjak vitamina B12 (cijanokobalamina) posljedica je smanjenog unosa (ekstremno vegetarijanstvo, alkoholizam) ili apsorpcije (autoimuni atrofični gastritis, gastrektomija). Deficit uzrokuje kombiniranu neuropatiju i demijelinizaciju lateralnih i dorzalnih kolumni kralježničke moždine; tzv. subakutnu kombiniranu degeneraciju, koja se često pojavljuje prije simptoma megaloblastične anemije. Od neuroloških simptoma tako su najučestalije parestezije ekstremiteta, oslabljenost miotatskih refleksa, pozitivan Lhermitteov znak, oštećenje osjeta vibracije, spastična parapareza te kognitivni poremećaji uz ambliopiju. Detaljno uzeta anamneza i dokaz manjka vitamina B12 u krvi, elimirat će sumnju na multiplu sklerozu.

5.6. Infektivne bolesti

Infektivne bolesti koje mogu davati simptome slične multiploj sklerozi su borelioza (lajamska bolest), sifilis (lues), oportunističke infekcije vezane uz HIV te infekcije papovavirusom i T- staničnim humanim limfotropnim virusom .

Borelioza je bolest uzrokovana spirohetom *Borrelia burgdorferi*. Ukoliko zahvati živčani sustav naziva se neuroborelioza. Uzročnika prenosi krpelj. Ako se pravovremeno ne liječi, bolesnik prolazi kroz tri stadija. Nakon nekoliko dana, na mjestu ugriza krpelja, nastaje plošno cvenilo (*erythema migrans*- I. stadij). 2- 4 tjedna od ugriza pojavljuju se

simptomi limfocitnog meningitisa (glavobolja, kočenje vrata, umor, blago povišena temperatura), ispadi moždanih živaca (pretežito *n. facialis*, obostrano), miokarditis, konjuktivitis itd. (II. stadij). U konačnici se, kod neliječenih osoba, bakterija širi u središnji živčani sustav uzrokujući radikularne bolove, osjetne ispade i parestezije (III. stadij) koji mogu nalikovati na simptome multiple skleroze. Također se može pojavljivati skokoviti encefalomijelitis (povremeni) što otežava konačnu dijagnozu. Na MR-u mozga i kralježničke moždine mogu biti vidljiva hiperintenzivna demijelinizacijska područja. Konačna dijagnoza, i otklanjanje sumnje na multiplu sklerozu, se postavlja serološkim testovima u krvi i likvoru.

Sifilis je spolna bolest uzrokovana *Treponemom pallidum*. Ukoliko se pravovremeno ne liječi, razvija se kroz četiri stadija. Primarni i sekundarni stadij su reverzibilni, dok ostala dva ostavljaju trajne posljedice i vode u smrt. U inicijalnom stadiju, nakon tri tjedna inkubacije, pojavljuje se bezbolni, indurirani, primarni afekt na mjestu ulaska uzročnika (*ulcus durum*, tvrdi čankir) koji traje nekoliko dana. Oko devet tjedana nakon toga, u rezolutivnom stadiju koji traje dvije do tri godine, pojavljuju se različiti egzantemi i enantemi po tijelu koji, također, spontano prolaze. Tri do pet godina nakon početka infekcije, razvija se gumozni stadij, destruktivni sifilis koji može uništiti svaki organ i tkivo. Karakteristične promjene su gume; granulomi sa središnjom nekrozom. U konačnici, moguća je pojava i četvrtog stadija, tzv. metasifilisa ili parenhimatoznog sifilisa obilježenog progresivnom paralizom i dorzalnim *tabesom*. Afekcija središnjeg živčanog sustava može biti izražena već u drugom stadiju i tada bolest nazivamo neurolues. Zahvaćenost CNS-a se može prezentirati kao meningitis, vaskulitis, progresivna paraliza ili *tabes dorsalis*.

Progresivna paraliza je kronični frontotemporalni meningoencefalitis koji rezultira gubitkom kortikalnih funkcija. Karakteristična je perivaskularna i meningealna upalna reakcija s meningealnom fibrozom, granuliranim ependimitisom, degeneracijom kortikalnog parenhima te invazijom tkiva spirohetama. U naprednoj fazi, vidljivi su, na MR-u, plakovi demijelinizacije smješteni prvenstveno u kori frontalnog i temporalnog režnja (važan diferencijalnodijagnostički podatak prema MS-u). Neurološki simptomi obično započinju umorom i nezainteresiranošću. Tijekom vremena, većina bolesnika razvija demenciju, psihičke poremećaje (manija, depresija, halucinacije), anizokoriju uz nepravilan izgled zjenica i poremećaj reakcije na svjetlo (Argyl- Robertsonova zjenica; "zjenica prostitutki"), miokimije, prolazne pareze, itd. Većina bolesnika umire od kaheksije.

Tabes dorsalis je progresivna upalna degeneracija stražnjih kolumni (demijelinizacija) i korijenova (fibroza) kralježničke moždine (lokalizacija promjena je važan diferencijalnodijagnostički čimbenik prema MS-u). Simptomi su hipoalgezija, hiporefleksija, gubitak proprioceptivnog osjeta i progresivna ataksija. Često u bolesnika nalazimo i poremećaj funkcije mokraćnog mjehura.

Dijagnoza neurosifilisa temelji se na analizi cerebrospinalnog likvora. Limfocitna pleocitoza od 20 ili više stanica u mL, umjerena proteinorahija (do 200 mg/Dl), nešto niže vrijednosti glukoze, pozitivan serološki VDRL test te prisutnost protutijela na *Treponemu pallidum* upućuju na dijagnozu neurosifilisa.

Neurološke komplikacije se javljaju u više od 40% bolesnika oboljelih od HIV- infekcije, a one su često posljedica oportunističkih infekcija uzrokovanih *Treponemom pallidum*, papovavirusom, *Toxoplasmom gondii*, *Cryptococcusom* i *Mycobacterium*

tuberculosisom. U takvim stanjima nastaju žarišne demijelinizacijske promjene s neurološkim ispadima koji mogu nalikovati na multiplu sklerozu.

Papovavirus (JC virus) je uzročnik progresivne multifokalne leukoencefalopatije. Oko 90 % zdravih osoba ima protutijela na papovavirus; obolijevaju samo osobe s oslabljenim imunim sustavom (2.5% osoba oboljelih od AIDS-a). Virus napada oligodendrocite, stvarajući intranuklearne inkluzije (kojih nema u multiploj sklerozi), te uzrokuje demijelinizacijsko oštećenje bijele tvari mozga najizraženije u okcipitalnom režnju. Najčešći simptomi progresivne multifokalne leukoencefalopatije su promjene ponašanja, govora, kognitivnih funkcija, tremor te oštećenje vida. Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju kliničke prezentacije, MR analize mozga te DNA- analize JC virusa u likvoru (PCR). Drugi parametri u cerebrospinalnom likvoru su najčešće nepromijenjeni.

T- stanični humani limfotropni retrovirus je uzročnik spastične parapareze i mijelopatije. Prenosi se spolnim putem, dojenjem te krvlju. Virus se nalazi u T–stanicama u krvi i likvoru. Perivaskularna i parenhimska infiltracija CD4+ memorijskim T–stanicama, CD8+ citotoksičnim T–stanicama i makrofagima se pojavljuje u kralježničnoj moždini, kao i astrocitoza. Upala spinalne sive i bijele tvari napreduje kroz nekoliko godina od pojave neuroloških simptoma, uzrokujući prvenstveno degeneraciju lateralnih i stražnjih kolumni. Također se gube mijelin i aksoni u prednjim kolumnama. Simptomi mogu nalikovati kliničkoj prezentaciji multiple skleroze. Iako se infekcija T- staničnim humanim limfotropnim virusom povezivala s etiologijom MS-a, takve sumnje su otklonjene. Koprowski i suradnici su izvijestili da je multipla skleroza povezana s povišenim i cirkulirajućim antitijelima na HTLV - I te prisutnošću HTLV - I - specifične RNA u

staničnim linijama izvedenim iz cerebrospinalne tekućine (Hauser SL et al., 1986), no godinu dana poslije ta je teorija opovrgnuta.

Traume, toksična oštećenja te radijacija mozga i kralježničke moždine mogu se, također, klinički prezentirati kao multipla skleroza. Najčešći simptom su parestezije udova. Detaljno uzeta anamneza te podatak o izloženosti nekom od ovih štetnih faktora, eliminirati će dijagnozu multiple skleroze.

6. Zaključak

Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze sadrži širok spektar bolesti. Prilikom prijma bolesnika, sve te bolesti valja uzeti u obzir te ih korak po korak, detaljno uzetom anamnezom i kvalitetnom dijagnostikom, a uzimajući u obzir McDonalddove kriterije, eliminirati. Jedino tako će se smanjiti broj krivo dijagnosticiranih bolesnika te započeti pravilno i pravovremeno liječenje bolesnika.

9. Zahvale

Ponajprije zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Mariu Habeku na predloženoj temi, stručnoj i profesionalnoj pomoći te savjetima tijekom izrade ovoga diplomskoga rada.

Zahvaljujem se, također, i svim ostalim liječnicima i administrativnim djelatnicima koji su, na direktan ili indirektan način, pomogli u njegovoj realizaciji.

Na kraju, želim se zahvaliti i svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i podršci.

9. Literatura:

Brinar Vesna i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada.

Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA (2000) Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. Brain. 123 (Pt 6):1102-11.

C. Rossoa, P. Remya, A. Creangea, P. Brugieresb, P. Cesaroa and H. Hosseinia (2006) Diffusion-Weighted MR Imaging Characteristics of an Acute Strokeliike Form of Multiple Sclerosis. AJNR 27: 1006-1008.

Compston DAS, Coles AJ (2008) Multiple Sclerosis Lancet 372: 1502-1517.

Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H (2006) McAlpine's Multiple Sclerosis 4th edition. London: Churchill Livingstone.

Damjanov I, Jukić S, Nola M (2008) Patologija. Zagreb: Medicinska naklada.

Ebers GC (2001) Natural history of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71(2): 16-19.

Hauser SL, Aubert C, Burks JS, Kerr C, Lyon-Caen O, de The G, Brahic M (1986)
Analysis of human T-lymphotrophic virus sequences in multiple sclerosis tissue. Nature
322(6075):176-177.

http://www.cybermed.hr/clanci/konverzivni_poremecaj

<http://emedicine.medscape.com/article/1146199-differential>

<http://emedicine.medscape.com/article/1167008-overview#a1>

<http://emedicine.medscape.com/article/1167145-overview>

<http://emedicine.medscape.com/article/1169231-overview#aw2aab6c14>

<http://emedicine.medscape.com/article/1174329-overview#aw2aab6b3>

<http://www.neuroscience.cam.ac.uk/directory/profile.php?Alcool>

<http://www.udruzenjems.org.rs/index.php/o-multipla-sklerozi/diferencijalna-dijagnoza-ms>

http://bs.wikipedia.org/wiki/Multipla_skleroza#cite_ref-67

Ivančević Ž (2010) MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o.

Jin S. Hahn, MD, Daniela Pohl, MD, Mary Rensel, MD, Sanjai Rao, DO (2007) Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis *Neurology* 68 (16):13-22.

Koelman DL, Mateen FJ (2015) Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol*.

Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME, Sandberg-Wollheim M, Sheremata WA, Robert-Guroff M, Saxinger CW, Feinberg MB, Wong-Staal F, Gallo RC (1985) Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 318(6042):154-160.

Lidija Dežmalj-Grbelja , Ružica Čović-Negovetić , Vida Demarin (2009) Differential Diagnosis and Diagnostic Algorithm of Demyelinating Diseases. *Acta Clinica Croatica* 48(3):345-347.

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH (2008) Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 14(9): 1157–1174.

Mohr JP (1998) CADASIL and white matter syndromes. *Ann Neurol* 44:715–716.

Padovan I (1992) *Medicinski leksikon*. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža“.

Phillips CD, Zuckerman SJ (2010) CADASIL can mimic multiple sclerosis. J La State Med Soc. 162(3):174.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology 69 (2): 292–302.

Radolović Prenc L, Sepčić J, Vidović I, Prenc M (2011) New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. Glas. pul. boln.

Rolak LA, Fleming JO (2007) The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Neurologist 13(2):57-72.

Sadovnick AD, Ebers GC (1993) Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. Can J Neurol Sci. 20(1):17-29.

Schneider J, Kitze B, Hunsmann G, Wendler I, Kappos L (1987) Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses: negative serological results in 135 German patients. Journal of Neurology 235(2):102-104.

Triulzi F, Scotti G (1998) Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 64(1):6-14.

Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak.

Weinshenker BG (1994) Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 36:6-11.

Živadinov R, Sepčić J (2006) Upotreba magnetske rezonancije u dijagnozi i prognozi multiple skleroze. *Liječnički vjesnik*.

Životopis

Rođena sam 1990. g., u šesteročlanoj obitelji.

Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja, 2005. g. upisala sam srednju matematičko–prirodoslovnu, XV. Gimnaziju. Kroz srednjoškolsko obrazovanje sudjelovala sam na brojnim natjecanjima.

Završivši sve razrede srednje škole s odličnim, 5,00 uspjehom, 2009. godine, postigavši 25. mjesto na rang-listi razredbenog postupka, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

17. prosinca 2011. dobila sam *Dekanovu nagradu* za najbolju studenticu druge godine studija.

Trenutno mi je, na kraju šeste godine studija, prosjek ocjena 4.7.

Kroz godine studija razvijala sam interes za neurologiju te vjerujem kako će moja profesionalna karijera uspješno krenuti u tom smjeru.