

# Kazuistika

**Pacientka, 28 let, přichází na neurologii, protože má již týden zhoršený zrak na levém oku. Udává, že vidí „jak přes mléčné sklo“. Pohyb levým okem je bolestivý. Mírně také bolí hlava.**

**RA:** nevýznamná, otec zemřel na CMP

**OA:** před půl rokem porod, léčena na gyneko-urologii (před rokem a půl byla měl náhle vzniklé občasné úniky moči a imperativní mikci), má diagnostikovanou poruchu štítné žlázy, dosud se neléčila.

**FA:** magnesium, vit. B, jinak bez chronické léčby

**Abusus:** nekouří, alkohol příležitostně

# Roztroušená skleróza

Neurologie II - FSpS

Jan Kočica, Jan Kolčava

Neurologická klinika FN Brno

# ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

= **CHRONICKÉ ZÁNĚTLIVÉ DEMYELINIZAČNÍ** onemocnění **CENTRÁLNÍHO** nervového systému.

- V patogenezi se uplatňuje:
  - **AUTOIMUNITNÍ ZÁNĚT**
    - Vlastní imunitní systém pomocí T-lymfocytů (Typ 4 – buněčná hypersenzitiva) napadá složky myelinového obalu neuronů v CNS (v míše a mozku)
    - Dochází k poruše hematoencefalické bariéry (HEB), prochází také B-lymfocyty a makrofágy.
  - **NEURODEGENERACE**
    - převážně v pozdních stádiích
    - Je to komplexní reakce neuronů na neustálou přítomnost zánětu (působí zejména cytokiny – IL-1, IL-6, TNF, ale také přítomnost protilátek od B-lymfocytů a přímá destrukce oligodendrocytů makrofágy).

# EPIDEMIOLOGIE RS

- Prevalence v ČR je **cca. 160/100 000** (každý 1000. Čech); ke dni 31.12.2017 bylo **v ČR 10230 pacientů** sledovaných s dg. RS
- Prevalence i incidence celosvětově stoupá. Proč?
- První projevy onemocnění jsou **obvykle mezi 20 – 40** rokem věku („čím pozdější projev, tím větší šance k horší prognóze“). Nově je 10% nemocných diagnostikováno již před 20. rokem.
- **Častější u žen** (poměr nyní 3-4 : 1 ; ženy : muži)
- Nejčastější příčina **invalidity u mladých lidí.**

# RIZIKOVÉ FAKTORY

- Vývoj onemocnění je **multifaktoriální** – kombinuje **genetické predispozice a vnější faktory**.
- **RIZIKOVÉ FAKTORY**
  - **ETNIKUM**
  - **ZEMĚPISNÁ ŠÍŘKA** (nejspíše vlivem příjmu vit. D jak v potravě, tak slunečním zářením)
  - **POHLAVÍ** (žena)
  - **GENETICKÉ FAKTORY** (nastavení imunitního systému k vychýlení rovnováhy zánětlivých a protizánětlivých mechanismů směrem k zánětlivé složce, HLA systém)
  - **ZEVNÍ PROSTŘEDÍ** (vliv INFEKCÍ – nadměrně aktivují imunitní systém + zdroj antigenních mimikry = podobné vlastním antigenům jedince, diskutuje se vliv infekční mononukleózy, zejména přítomnost EB viru a také vliv střevního mikrobiomu)
  - **KOUŘENÍ** (↑ rizika vzniku RS i progresu moz. atrofie při RS)

# ETIOPATOGENEZE RS

---

**1) INICIÁLNÍ AKTIVACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU** (banální infekce, genetika?)

**2) MNOHOČETNÉ ZÁNĚTLIVÉ INFILTRÁTY v CNS**

- Zejména v bílé hmotě, ale i v mozkové kůře
- Autoagresivní lymfocyty

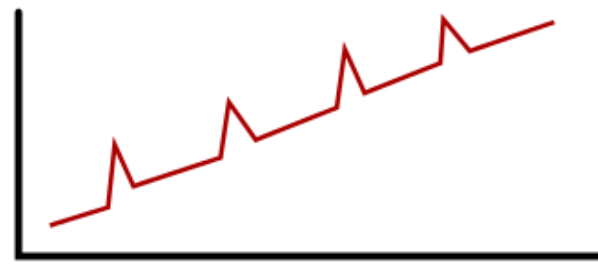
**3) ROZPAD MYELINU** (vč. části oligodendrocytů) + současně vede ke **ZTRÁTĚ AXONŮ**

**4) Po jisté době následuje autoreaktivní TLUMENÍ ZÁNĚTU** (zejména T<sub>H</sub>-lymfocyty)

**Může následovat:**

- MŮŽE DOJÍT K **REPARACI MYELINU** (činností zbylých oligodendrocytů)
- MŮŽE DOJÍT K **PRŮNIKU MAKROFÁGŮ A B-LYMFOCYTŮ** a další zánět se díky nespecifickým protilátkám usnadňuje.
- MŮŽE DOJÍT K **NEURODEGENERACI** (vysoká energetická náročnost vedení vzruchu, postižená trofika oblasti, změny hladiny neurotransmiterů (zejména glutamát)

růst invalidity



#### *Relabující progresivní RS*

Stále zhoršování, po atakách nedochází k žádnému nebo pouze malému zlepšení.

Okolo 3%



#### *Sekundárně progresivní RS*

Původně remitentně-relabující RS která se náhle začne zhoršovat bez období remise.

Po 10-15 letech obvykle přechází RRRS do stádia SEKUNDÁRNÍ CHRONICKÉ PROGRESJE (SPRS) s již rozvinutou neurologickou invaliditou



#### *Primárně progresivní RS*

Stálý růst invalidity bez atak.

U 10-15% je rozvoj neurologického deficitu pozvolný, v CSF i na MRI je méně známek zánětu a reakce na protizánětlivou terapii je nedostatečná.



#### *Relaps remitentní RS*

Nepředvídatelné ataky, po kterých nastává částečná nebo úplná remise.

U 85% zpočátku.

čas



# ETIOPATOGENEZE RS

- **ZÁNĚTLIVÁ AKTIVITA** je **NEJVÝRAZNĚJŠÍ V POČÁTEČNÍCH** stádiích vývoje onemocnění, kdy obvykle dominují demyelinizační změny nad změnami neurodegenerativními.
- Aktuální studie (MR spektroskopie) prokazují, že k **AXONÁLNÍ ZTRÁTĚ DOCHÁZÍ JIŽ VE VELMI ČASNÝCH FÁZÍCH** vývoje onemocnění (nejvýraznější úbytek mozkové tkáně v rámci atrofie probíhá v prvních 5 letech, kdy je invalidita ještě minimální – zřejmě na úkor rezerv). **Úbytek postihuje nejen bílou hmotu, ale dokonce více šedou.**
- Ztráta axonů koreluje s kognitivním deficitem a rozhoduje o trvalé invaliditě nemocného
- K té přispívá i fakt, že po opakovaném poškození již **MYELIN NENÍ SCHOPEN OBNOVY**
- Trvalá ztráta myelinu, resp. jeho nedokonalá reparace a současné axonální postižení v zánětlivém ložisku jsou podkladem **NEKOMPLETNÍCH ÚZDRAV Z ATAK** u pacientů s RS



# KLINICKÉ PROJEVY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

- **AKUTNÍ VZNIK (tzv. ataka)** neurologických příznaků je způsoben **ZÁNĚTLIVOU DEMYELINIZACÍ CENTRÁLNÍCH DRAH** a s ní souvisejícím blokem vedení, které způsobí výpadek příslušné funkce.
  - Ataka je obecně definována jako vznik nových/recidiva již odeznělých neurologických obtíží, která trvá déle jak 24 hodin (zároveň je vyloučena akutní infekce).
- O typu příznaků **ROZHODUJE ZEJMÉNA MÍSTO**, které je zánětem postižené:
  - tam, kde prochází více významných drah – např. v mozkovém kmeni dojde k rozvoji **POLYSYMPOMATICKE** ataky
  - naopak např. u ložisek v okolí komor, kde nevedou důležité dráhy, se ataka klinicky **NEMUSÍ PROJEVIT VŮBEC**, nebo jen velmi nespecificky.
- Vzhledem k tomuto faktu je klinická symptomatologie RS **VELMI VARIABILNÍ**

# KLINICKÝ OBRAZ RS – NEJČASTĚJŠÍ PŘÍZNAKY

---

## OPTICKÁ NEURITIDA

Monokulární porucha vidění, velmi častá, bolest při pohybu oka, rozmlžení vidění

## SENZITIVNÍ SYMPTOMY

Parestézie, hypestézie, dysestezie, často nespecifické

## PORUCHY HYBNOSTI

Postihující zejména **KONČETINY** (centrální paréza) – postupně se sumují a vedou k vážné **HYBNÉ INVALIDITĚ**

## PORUCHY OKULOMOTORIKY

Obvyklé u kmenových lézí.

## NEURALGIE TRIGEMINU

Bolest obličeje jednostranně.

## VESTIBULOCEREBELÁRNÍ PORUCHY

Třes, poruchy koordinace pohybů, dysartrie, poruchy rovnováhy.

## SFINKTEROVÉ PORUCHY

Zpočátku 2%, později až 90%) - Časté nucení na močení, urgencí, inkontinencí, retardací mikce až retencí

## KOGNITIVNÍ STRÁDÁNÍ a PATOLOGICKÁ ÚNAVA

# NEUROPSYCHIATRICKÉ SYMPTOMY

- **DEPRESE** – NEJČASTĚJŠÍ

- **CELOŽIVOTNÍ RIZIKO ASI 50%** (v populaci je to 20%)
- 75% pacientů s RS má během života alespoň 1 depresivní epizodu
- ETIOLOGICKY:** přímý důsledek chorobného procesu (nejčastější je u fronto-temporálních lézí či u lézí limbického systému, předpokládá se negativní vliv zánětu na serotoninergní transmissi a také samotná přítomnost zánětlivých cytokinů – hlavně TNF - je depresogenní)
- X nežádoucí efekt farmakoterapie
- X subjektivní reakce na vznik a rozvoj onemocnění
- X jde o samostatné onemocnění jako koincidenci s RS
- Nejčastěji multifaktoriální, nejvíce koreluje se sociál. stresem
- Pacienti s RS mají **7,5 X ↑ RIZIKO SEBEVRAŽD** než běžná populace

- **ÚZKOST** – CCA 25% nemocných s RS

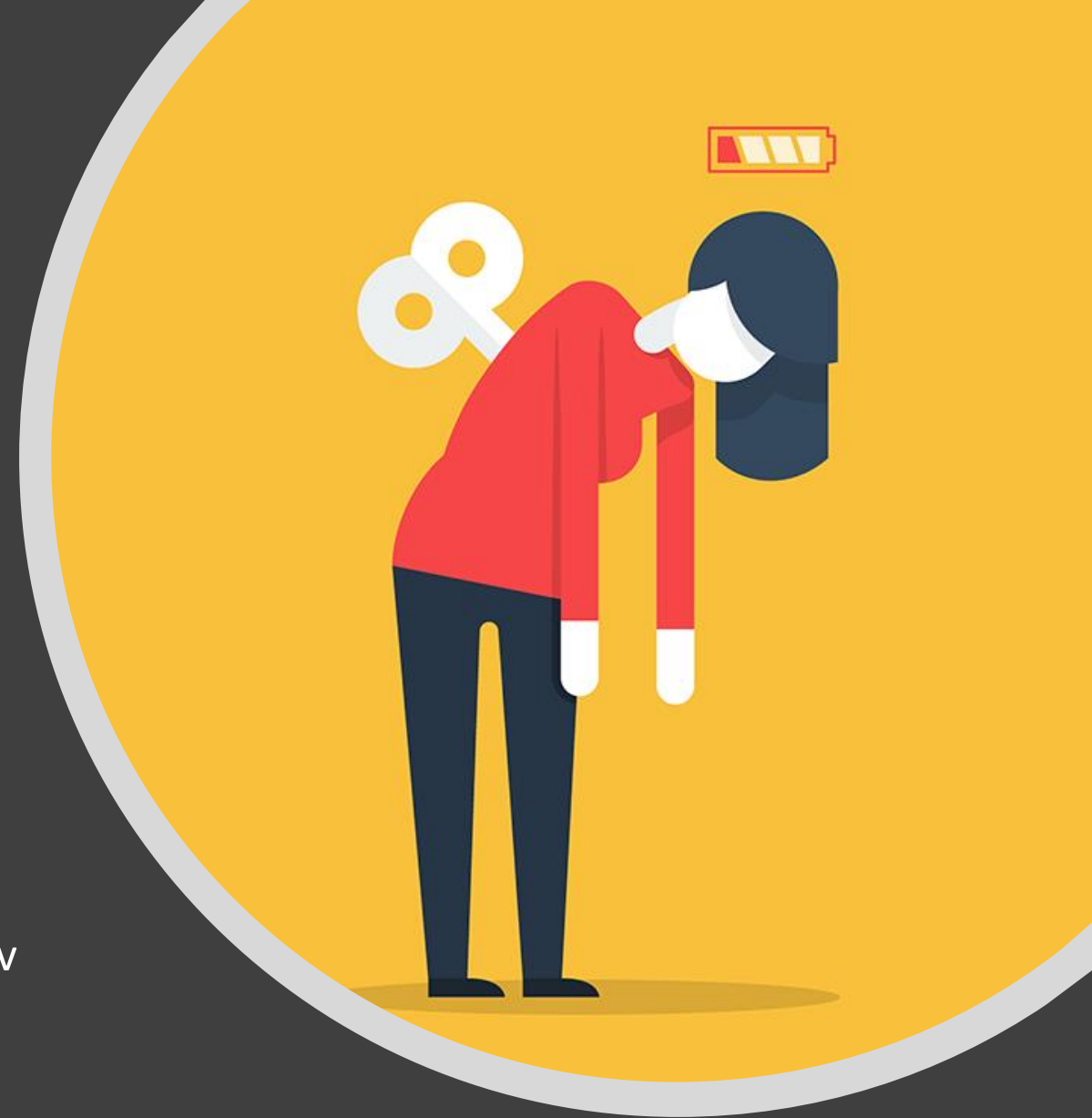
- Úzkostní a depresivní pacienti mají ↑ výskyt somatických stesků, trpí ↑ obtížemi v sociální oblasti a ↑ výskyt myšlenek na sebepoškozování

# KOGNITIVNÍ PORUCHY

- Prevalence kognit. dysfunkce u pacientů s RS = **40-50%**
- Variabilita tíže a typů – individuální (kognitivní rezerva)
- Typické je zejm. **ZPOMALENÍ RYCHLOSTI** zpracování informací
- Deficit verbální i neverbální pracovní paměti (vztah k F laloku - podílí se na exekutivních funkcích): zhoršená hlavně výbavnost-“recall“ bez pomoc. podnětu
- Dále je narušena komplexní **POZORNOST** a vizuálně-prostorové schopnosti
- Poruchy exekutivních funkcí, zejm. **ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ**
- Hlavní problém = **ULPÍVÁNÍ** = neschopnost vystřídat základní pravidlo, princip či myšlenku i přes negativní zpětnou vazbu
  
- Jen minimálně či vůbec nekoreluje s funkční disabilitou (EDSS)
- **Strukturálně vztah k celkové atrofii a počtu kortikálních lézí, demyelinizaci corpus callosum a prefrontální + splývající ložiska kolem komor**

# ÚNAVA

- Patologická únava **U 85% PACIENTŮ s RS**
- I přes vyloučení běžných příčin
  - inaparentní infekce
  - Anémie
  - Onemocnění štítné žlázy
- Způsobena **MULTIFAKTORIÁLNĚ**
- Dominuje podíl přenosu nervových vzruchů menším počtem nervových vláken (z nichž část je chronicky demyelinizovaná)
- + přítomnost zánětlivých cytokinů a PL v CNS a jejich vliv na neuronální transmisi.



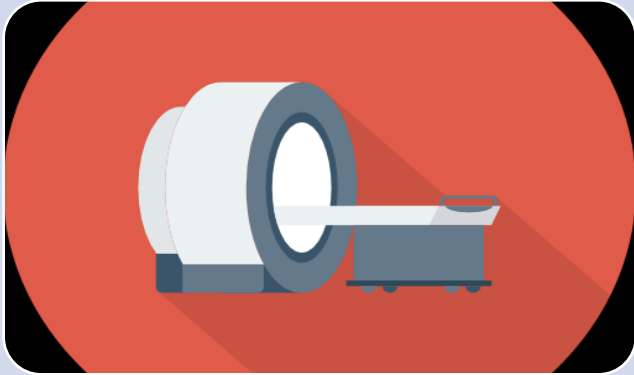
# BOLEST

- Bolest postihuje **téměř polovinu pacientů s RS**
- U pacientů se můžeme setkat s:
  - Trvalou **CENTRÁLNÍ NEUROPATICKOU BOLESTÍ**
    - Často spojené s cefaleou nebo migrénou
  - **INTERMITENTNÍ NEUROPATICKOU BOLESTÍ**
    - Zejména post-atakovité neuralgie trigeminu
    - Dysestezie kombinované s bolestí
  - **BOLESTÍ MUSKULOSKELETÁLNÍ ETIOLOGIE**
    - Důvodem je zejména nerovnoměrné zatěžování kosterního svalstva vzhledem k nesymetrickému postižení.
- Bolest výrazně zatěžuje a limituje život pacientů a mnohdy výrazně přispívá k úzkosti.

# PRŮBĚH A PROGNÓZA

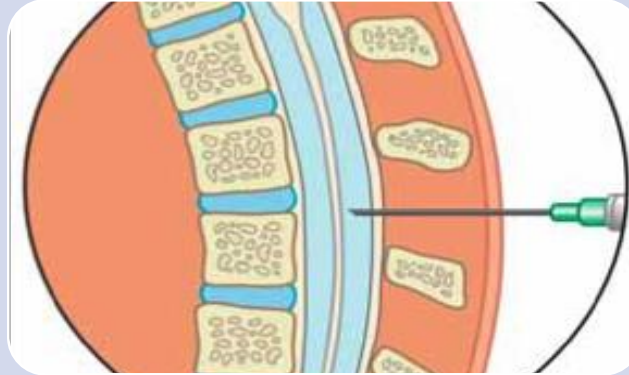
- Průběh je **VELMI INDIVIDUÁLNÍ**
- **POSTUPNÁ KOMBINACE PŘÍZNAKŮ** (podle míry úpravy po akutních atakách) vede postupně k invalidizaci pacienta
- **NEPŘÍZNIVÉ PROGNOSTICKÉ ZNÁMKY:**
  - Mozečkové poruchy a/nebo těžší parézy na počátku onemocnění
  - Rezidua neurologického nálezu po akutních atakách
  - Iniciálně velké množství zánětlivých ložisek na MRI
  - Rychlý rozvoj atrofie na MRI (zejména v rámci míchy)
- Časový interval **DO DOSAŽENÍ EDSS 4** (samost. chůze na 500 m) je interindividuuálně různý a odráží asi zánětlivou aktivitu onemocnění
- **MEZI EDSS 4 A 7** probíhá onemocnění většinou uniformně a je odrazem nastartovaných degenerativních procesů
- **DÉLKA ŽIVOTA** se stále prodlužuje, t. č. není zkrácení oproti běžné populaci, nicméně 90% pacientů je oproti zdravé populaci silně invalidizováno.

# DIAGNOSTIKA RS



## MAGNETICKÁ REZONANCE

Je metoda první volby při zobrazení ložisek demyelinizace v rámci mozku i míchy.



## ODBĚR MOZKOMÍŠNÍHO MOKU

Je specifická metoda, ze které jsme schopni zjistit zejména přítomnost zánětu a případné specifické druhy buněk a rozpadových produktů.



## KLASICKÉ NEUROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Je nezbytné k objektivizaci potíží. Anamnéza např. odhalí typický věk nebo rodinnou zátěž u pacientů.





## AKUTNÍ LÉČBA ATAK

- Cílem je **odstranit akutně probíhající zánět** v CNS
- Vysoké dávky kortikosteroidů (mnoho nežádoucích účinků, režimová opatření)



## CHRONICKÁ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA (DMT)

- Kaskáda léčiv s různým účinkem na imunitní systém (od interferonů, které jsou i běžně produkovány imunitním systémem k tlumení zánětu po biologické protilátce, které cílí na specifické struktury imunitního systému). Tzv. **centrová léčiva, vysoce specifická**.



## SYMPTOMATICKÁ LÉČBA OBTÍŽÍ

- Snažíme se **léčit přidružené potíže** (neuropatickou bolest, pomoci pacientovi se spasticitou, spánkem, únavou, úzkostí apod.)
- Probíhá multioborová spolupráce – logoped, psychiatr, psycholog, urolog, infektolog, praktický lékař, radiolog a hlavně neurolog.



## REHABILITACE

- Nesmírně důležitá součást léčby. Pomáhá se spasticitou, vytvořením nových motorických vzorců, pomáhá s chůzí, pomáhá s bolestí a únavou
- Není to spolupráce jen s fyzioterapeuty a ergoterapeuty, ale pacient musí sám aktivně cvičit a posilovat kosterní svalstvo. Prevence atrofie.



## ZMĚNA ŽIVOTNÍHO STYLU A SOCIÁLNÍ POMOC

- Pomoc pacientů vést plnohodnotný život, invalidní důchody, pomůcky a protetika.
- Prevence kouření, obezity, správná výživa, prevence pádů, vzděláváním příbuzných.

# Mýty a fakta u RS

- ***„Při onemocnění je nutné psychofyzické šetření.“***
  - Naopak prokázáno, že stabilní fyzická zátěž a aktivita pacienta vede ke snížení únavy, zlepšuje kvalitu života a může oddálit invaliditu pacienta. Tvrzením by spíše mělo být myšleno, že na ně má okolí brát jisté ohledy.
- ***„Těhotenství je u roztroušené sklerózy nevhodné.“***
  - Těhotenství nezhoršuje prognózu roztroušené sklerózy. Není ani indikací k císařskému řezu. Naopak pacientky, které jsou nulipary mají pravděpodobně lepší prognózu RS. Teoreticky má těhotenství protektivní vliv. Naopak stav po těhotenství je rizikovější. Samotná léčba může být rizikem pro těhotenství.
- ***„Skleróza znamená rovnou poruchu paměti a demenci.“***
  - Poruchy paměti a neurodegenerace jsou častější až v pokročilé fázi onemocnění a někdy nemusí být vůbec přítomny.

**Děkuji za pozornost!**

# Zajímavé odkazy:

- **Multiple sclerosis** (Osmosis): <https://www.youtube.com/watch?v=yzH8ul5PSZ8>