

# Roztroušená skleróza - diagnóza, klinika, léčba

Pavel Štourač

Klinika Fakultní nemocnice a Masarykovy  
univerzity Brno

# Nejčastější příznaky roztroušené sklerózy(RS)- Mezinárodní diagnostická kritéria

- ataky RS jsou definovány jako objektivní příznaky postižení centrálního nervového systému (mozek, mícha)
- disociace v prostoru a čase znamená, že příznaky se vyskytují v různých časových obdobích a postihují různé anatomické lokalizace
- minimální doba trvání příznaků je 24 hodin
- variabilita příznaků mezi jednotlivými pacienty je značná
- progrese klinické disability (fyzické i kognitivní) může být přítomna i bez atak onemocnění nebo jako důsledek neúplné klinické remise atak

# Klasické příznaky roztroušené sklerózy

- senzitivní příznaky - parestézie, hypestézie, obvykle v časně fázi onemocnění
- motorické příznaky - centrální parézy, spasticita
- autonomní příznaky - močový měchýř, střevo, sex. funkce
- mozečkové příznaky - Charcotova triáda (dyzartrie, ataxie, tremor)
- optická neuritida
- neuralgie trojklanného nervu
- okohybné poruchy - paralytický strabismus, diplopie(33% pacientů)

# Klasické příznaky roztroušené sklerózy

- intolerance tepla
- únava (70%), závratě
- bolest (30-50%)
- kognitivní deficit - časoprostorová orientace, krátkodobá paměť, poruchy koncentrace
- deprese - častý symptom
- euforie - málo častý symptom
- demence - málo častý příznak, zejména v pozdních fázích onemocnění
- symptomy akutní transverzální myelitidy

## Další příznaky roztroušené sklerózy

- afázie nebo dysfázie (vyskytuje se velmi zřídka)
- epileptické křeče cca 5% pacientů
- jiné paroxyzmální symptomy (ataxie, akinézie, parestézie, pruritus)
- paroxyzmální příznaky jsou často provokovány senzitivním podnětem nebo pohybem

# Příznaky roztroušené sklerózy - optická neuritida

- ON **první příznak** onemocnění je přítomna u 20 % pacientů
- ON v celkovém průběhu onemocnění je u 40 % pacientů
- ON je charakterizována snížením nebo ztrátou vizu a/nebo barevného vidění, snížení kontrastní senzitivity a bolestí bulbu při pohybu
- ON může být provázena fosfénami (přechodné světelné záblesky nebo černé skvrny) trvajících hodiny až měsíce
- ON je ve většině příznaků lokalizována retrobulbárně, charakterizována sloganem „nevidí nic lékař, ani pacient“ , nález na fundu je normální

# Příznaky roztroušené sklerózy-optická neuritida

- ON - atrofie (nablednutí) papily zrakového nervu
- edém papily, hemorhagie a exudáty jsou nálezy vyžadující revizi diagnózy demyelinizačního onemocnění
- přední uveitida, zánět sklivce a poruchy arteriální a venózní cirkulace rovněž vyžadující revizi diagnózy demyelinizačního onemocnění
- ON se obvykle dobře upravuje, reziduální deficit barvocitu, kontrastní senzitivity a prostorového vidění může přetrvávat

# Příznaky roztroušené sklerózy- okohybné poruchy

- diplopie, léze n.III., IV. a VI.
- internukleární oftalmoplegie (INO) - velmi suspektní příznak z RS, léze fasciculus longitudinalis medialis
- internukleární oftalmoplegie - porucha addukce(konvergence jednoho oka a horizontální pohledový nystagmus kontralaterálně na abdukujícím bulbu
- pohledová obrna horizontální a /nebo vertikální
- nystagmus - relativně častý symptom v závislosti na lokalizaci demyelinizační léze



# Příznaky roztroušené sklerózy- akutní transverzální myelitida (ATM)

- ATM buď částečná nebo úplná je častým příznakem RS
- klinicky - akutní částečná ztráta motorické, senzitivní a autonomní funkce pod místem míšní léze
- diferenciaciálně diagnosticky nutné vyloučit mechanickou kompresi míšní (tumor, herniace disku)

# Příznaky roztroušené sklerózy - únava

- jeden z nejčastějších příznaků - až 75% pacientů s RS
- charakterizována jako ztráta fyzické a mentální energie interferující s běžnými aktivitami denního života
- 50- 60% pacientů popisuje únavu jako nejobtížnější příznak onemocnění a jako hlavní důvod nezaměstnanosti, resp. neschopnosti soustavně pracovat
- nutnost vyloučení dalších komorbidit:
- anémie, nedostatek vitamínu B12, kys. listové, onemocnění štítné žlázy

# Příznaky roztroušené sklerózy-kognitivní dysfunkce

- prevalence kognitivní dysfunkce je v rozmezí 40-70% pacientů s RS
- není korelace se stupněm fyzického postižení a může se vyskytovat v časně fázi průběhu onemocnění
- významný faktor ovlivňující rodinné a sociální vztahy, pracovní schopnosti
- kognitivní funkce nejčastěji postižené u RS:
  - pozornost
  - krátkodobá paměť
  - plánování
  - řešení problému

# Příznaky roztroušené sklerózy - kognitivní dysfunkce

- exekutivní funkce - schopnost správně provádět následující kroky daného algoritmu
- abstraktní porozumění
- problematika kognitivního relapsu ( nutnost objektivizovat pokles v kognitivním výkonu měřitelnými parametry)

# Příznaky roztroušené sklerózy - bolest

- častý příznak v u RS - 30-50% pacientů udává bolest v průběhu onemocnění
- neuropatická bolest není spojena s horší prognózou ani obvykle nezhoršuje fyzické funkce
- ovlivňuje kvalitu života - nutnost adekvátní léčby
- primární bolest u RS na základě demyelinizačních změn je neuropatická bolest charakteru pálení, řezání apod.
- sekundární bolest - abnormální postura, porucha rovnováhy, spasticita a následné muskuloskeletárních změny

# Příznaky roztroušené sklerózy - sfinkterové poruchy

- dysfunkce močového měchýře
- spastický měchýř s hyperaktivitou detrusoru
- imperativní mikce, nykturie, porucha plnění močového měchýře
- porucha vyprazdňování močového měchýře - močová retence katetrizace, selfkatetrizace
- rekurentní infekce močových cest, riziko ascendení infekce, renální poškození

# Příznaky roztroušené sklerózy - sfinkterové poruchy

- inkontinence stolice
- chronická obstipace
  
- sexuální poruchy u roztroušené sklerózy
- muži - erektilní dysfunkce dominantní, ost. poruchy časté
- ženy - poruchy lubrikace, anorgasmie

# Příznaky roztroušené sklerózy - intolerance tepla

- pacienti s roztroušenou sklerózou udávají zvýšenou únavu a zvýraznění symptomů pokud jsou exponováni vyšším teplotám (teplé počasí, horká lázeň nebo vyšší tělesná teplota)
- Uhthoffův fenomén - rozmazané vidění na oku s předchozí retrobulbární neuritidou
- příčina - porucha vedení nervového vzruchu v demyelinizovaných nervových vláknech
- obvykle rychlá remise příznaků po návratu k normální teplotě



# Roztroušená skleróza mozkomíšní - klinický průběh

- RS je rozdělena do následujících kategorií na základě klinických kritérií, zahrnujících frekvenci relapsů, průběh progresse onemocnění a vývoj lézí v obraze MRI
- relaps-remitentní RS (atakovitý průběh - 85 % pacientů RS )
- sekundárně - progresivní RS
- primárně - progresivní RS
- progresivní - atakovitá forma RS
  
- CIS - klinicky izolovaný syndrom (možná RS -1 ataka onemocnění)
- benigní RS - (15-20 let od začátku onemocnění přetrvává minimální dizabilita)

# Roztroušená skleróza - klinické škálování

- EDSS (FS 0 – 4; 4.5 – 7,0 ; 7,0 - 10,0)
- EDSS - limity; závislost na mobilitě, nepostihuje kognitivní změny, nelineární v časovém průběhu změn, nesenzitivní vůči malým změnám v klinickém obraze)
- MSFC ( 25-Foot Walk Test, 9-Hole Peg Test, PASAT)
- Scripps Neurologic Rating Scale

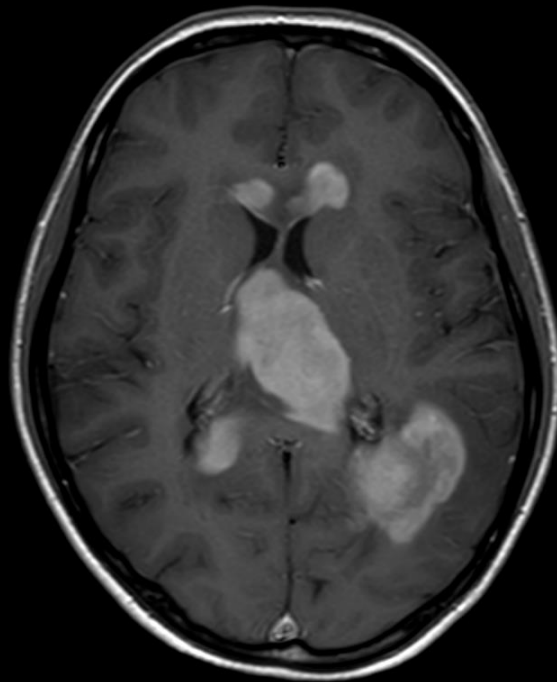
# Roztroušená skleróza a likvorové vyšetření

- makroskopický popis: čirý, zkalený, xantochromní, hemorhagický
- celková bílkovina 0,15 - 0,45 g/l
- kvalitativní i kvantitativní cytologie (4 elementy/1 $\mu$ )
- laktát ( 2,3 mmol/l), glukóza (1/2 hodnota glykémie)
- albumin - Qalb, IgG, IgA, IgM v likvoru a séru
- oligoklonální IgG v likvoru a séru
- specifické protilátkové indexy

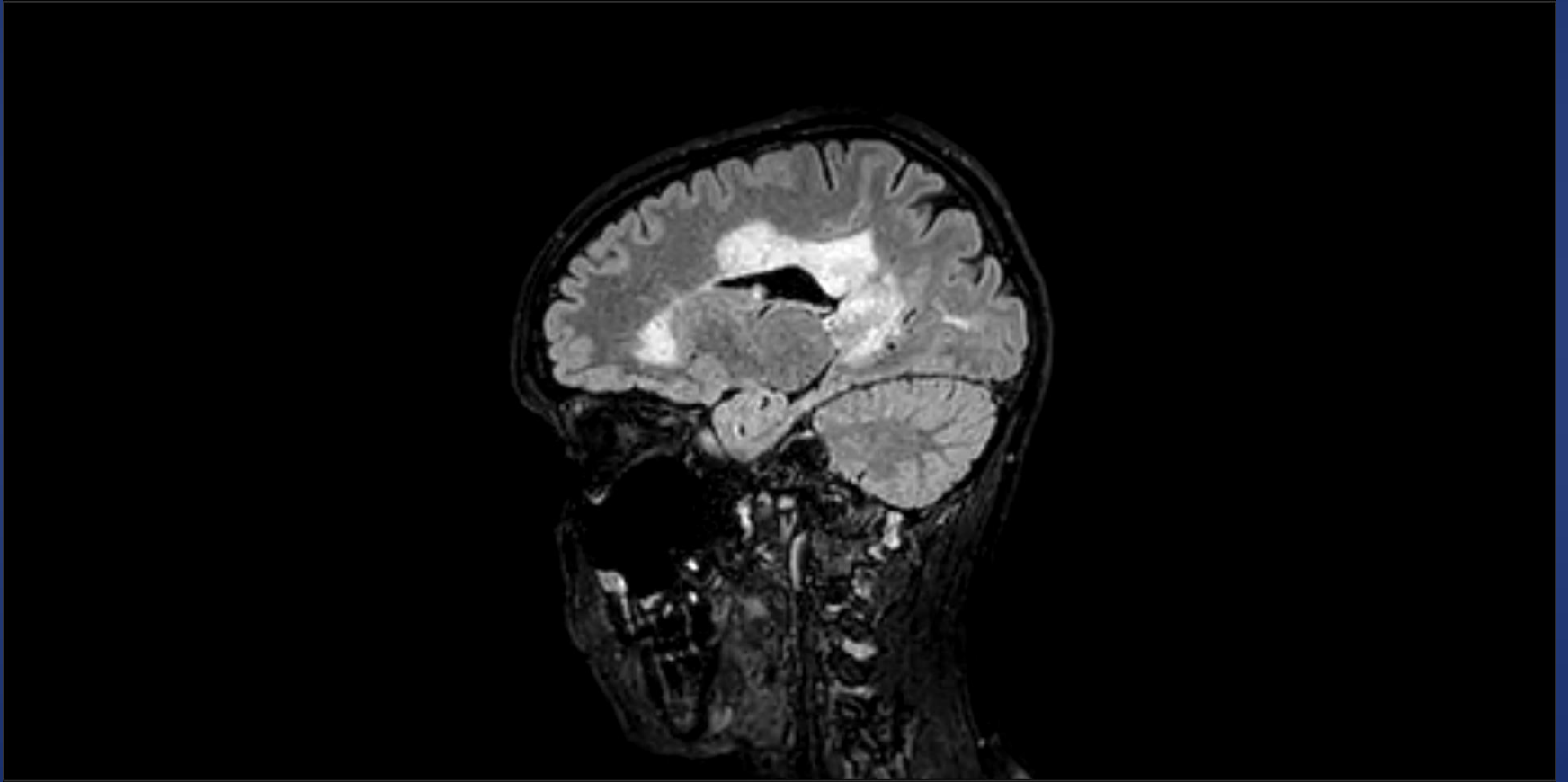
# MRZ reakce

- Intratekální protilátková syntéza proti jednomu, dvěma nebo třem následujícím virům
- M-measles -spalničky, R-rubella -zarděnky, Z -varicella zoster virus
- MRZ - chronický autoimunitní typ onemocnění
- senzitivita MRZ u SM je 84- 92 %
- frekvence a velikost protilátkových indexů narůstá se zvyšující se celkovou intratekální IgG syntézou

# MRI diagnostika u RS



# MRI diagnostika u RS



# MRI diagnostika u RS



# Léčba roztroušené sklerózy – DMD 1. linie

- Betaferon (interferon beta -1b)
  - Extavia (interferon beta -1b)
  - Copaxone (glatiramer acetát)
  - Rebif 22,44 (interferon beta -1a)
  - Avonex (interferon beta-1a)
  - injekční léčba sc, im
- vedlejší účinky - leukopenie, elevace JT,  
kožní a vegetativní reakce



# Léčba roztroušené sklerózy-DMD 1 linie

- Aubagio tbl. (teriflunomid)
- perorální léčba, indikace v rámci 1. linie, RR-MS, CIS
- dávka 14 mg tbl. 1x denně
- nežádoucí účinky: elevace JT, TK, alopecie
- gravidita
- detoxikace
- switch v rámci první linie, intolerance injekční léčby

# Léčba roztroušené sklerózy -1,5 linie

- Dimethyl fumarát - Tecfidera
- perorální léčba, tbl. 240 mg, 2x1 tbl. denně
- titrační dávka
- NÚ: gastrointestinální, flush - (prevence)
- PML
- účinnost vyšší než 1. linie, indikace po 1 středně těžké atace
- monitorace KO (hladina leukocytů) riziko pro vznik PML

# Léčba roztroušené sklerózy -1,5 linie

- Fingolimod - Gilenya tbl.
- 1,5 linie léčby - eskalace, ovlivnění cirkulace T lymfocytů (SP 1 receptor)
- perorální léčba, tbl. 0,5 mg 1x denně
- účinnost vyšší než přípravky 1.linie jak v redukci relapsů, tak progresi disability
- riziko PML
- kardiologická monitorace, riziko AV bloku při podání první dávky
- Mavenclad - kladribin

## Léčba roztroušené sklerózy -2.linie

- alemtuzumab - Lemtrada
- i.v léčba , 2 cykly, 5 infuzí (1.rok +2.rok)
- dávka 12 mg iv. (celková dávka 60 mg iv)
- selektivní imunosuprese, anti CD 52 protilátka
- premedikace kortikoidy, antipyretiky, antihistaminiky
- acyklovir - 1 měsíc per os po zahájení léčby

## Léčba roztroušené sklerózy -2.linie

- alemtuzumab - Lemtrada
- nežádoucí účinky
- imunitní trombocytopenická purpura
- imunitní thyreoiditida
- nefropatie (protilátky proti bazální membráně glomerulů)
- 48 měsíců observace po posledním léčebném cyklu

## Léčba roztroušené sklerózy - 2.linie

- natalizumab - Tysabri
- blokáda přestupu senzitivovaných T -lymfocytů do CNS
- redukce atak o více než 60%
- zpomalení progresu onemocnění - 50%
- riziko PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie)
- JC virus - detekce PCR
- anti - JC protilátky - ELISA

# Léčba roztroušené sklerózy - 2.linie

- natalizumab - Tysabri
- riziko PML
- předchozí imunosuprese (Imuran, cyklofosfamid, mitoxantrone)
- léčba Tysabri déle než 2 roky
- pozitivita protilátek proti JC viru
- riziko 1: 600
- IRIS komplikace po ukončení léčby + plazmaferéze

## Léčba roztroušené sklerózy 2.linie

- Mavenclad (cladribine)
- perorální léčba (2 dávky)
- Ocrevus (ocrelizumab)
- i.v. v půlročních intervalech - deplece B lymfocytů