

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza (RS) patří mezi autoimunitní onemocnění, postihuje dvakrát častěji ženy než muže, začíná většinou mezi 20.–40. rokem věku. Zánět očního nervu (retrobulbární neuritida) nebo zánět míchy (myelitida) patří mezi nejčastější první příznaky onemocnění. Diagnózu je možno stanovit dle nových diagnostických kritérií (McDonald et al. 2005) při diseminaci zánětlivého procesu v prostoru a v čase. Vzhledem k tomu, že zánětlivá aktivita autoimunitního procesu v CNS je nejvyšší v prvních letech choroby, lze včasným stanovením diagnózy zahájit co nejdříve imunomodulační léčbu (interferon beta, glatiramer acetát, intravenózní imunoglobuliny, azathioprin). Jen tak je možné zabránit nevratné ztrátě axonů. Při nedostatečném efektu zmíněné terapie se přistupuje k eskalaci léčby. U maligního průběhu nemoci je vhodné zvážit možnost léčby novým preparátem Tysabri, případně použít metodu autologní transplantace kostní dřeně. Standardem léčby ataky zůstává 3–5 g methylprednisolonu.

Do terapeutického algoritmu patří kromě imunomodulační léčby i terapie symptomatická a individuální péče o fyzickou kondici, případně cílená neurorehabilitace. Zvláštní pozornost si zaslouží období těhotenství. Během gravidity bývá choroba díky stavu imunotolerance stabilizována, období peripartální a následujících 6 měsíců po porodu je vhodné zajistit měsíčními pulzy intravenózních imunoglobulinů. Laktace bývá ukončována mezi 2. a 3. měsícem vzhledem k prozánětlivému efektu prolaktinu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, ataka, retrobulbární neuritida, myelitida, časná léčba.

MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease which affects twice as often females as males, with onset between the age of 20–40 years. Optic neuritis or myelitis are the most common first symptoms of MS. Diagnosis of MS is determined by new revised diagnostic criteria (McDonald et al, 2005) through dissemination of inflammatory process in space and time. Due to the highest inflammation activity at the very beginning of the disease it is very important to start immuno-modulatory treatment as soon as possible (beta interferons, glatiramacetate, intravenous immunoglobulins, azathioprin). It is the only way to protect irreversible axonal loss. If the effect of the above mentioned therapy is not sufficient, treatment escalation is necessary. In the malignant disease course, it is possible to use a new highly effective monoclonal antibody treatment with Tysabri, or autologous bone marrow transplantation. The standard of relapse treatment is methylprednisolone in dose of 3–5 g.

Apart from immunomodulatory treatment, the therapeutic algorithm consists of symptomatic treatment and individualised physical condition care, or specifically aimed physiotherapy. Pregnancy requires special attention. During pregnancy, the disease is usually stabilized thanks to the state of immunotolerance. However, it is suitable to apply intravenous immunoglobulines in monthly pulses, starting from the first day after delivery, covering the first 6 months. Due to the proinflammatory effect of prolactin, it is recommended to terminate lactation between the 2nd and 3rd month after delivery.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrom, relapse, retrobulbar neuritis, myelitis, early treatment.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(3): 108–111

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění mozku a míchy, při kterém dochází k současnému poškození myelinu a axonů. Onemocnění se vyskytuje v mírném pásmu převážně severní polokoule. Ženy jsou postiženy dvakrát častěji než muži. Prevalence v ČR je 100–130 obyvatel na 100 000. Incidence se pohybuje mezi 2–6 novými případy na 100 000 obyvatel za rok. Onemocnění se obvykle manifestuje mezi 20.–40. rokem věku, výjimečně se může projevit v časném dětství nebo v pozdním dospělém věku.

Etiopatogeneze

Původ nemoci není znám, předpokládá se účast genetické predispozice v kombinaci s vlivem zevních faktorů. RS je choroba s polygenní dědičností, známa je pouze menší část genů, které jsou u pacientů abnormální. Rozvoj onemocnění u dětí, jejichž matka nebo otec trpí RS, se udává kolem 3–5%. Z genetického hlediska tak není choroba považována za rizikovou.

Spouštěcím mechanismem pro aktivaci autoimunitního procesu pak může být některá virová nebo bakteriální infekce, případně dlouhotrvající stres. Podíl na vzniku choroby nese i životní prostředí. Lze předpokládat, že u obyvatel v oblastech s vysokým znečištěním dochází k narušení obranyschopnosti organismu a tím k snazšímu vzplanutí autoimunitních chorob u predisponovaných jedinců.

V průběhu onemocnění se objevují převážně v bílé hmotě centrálního nervového systému (CNS) zánětlivé infiltráty, které jsou tvořeny autoagresivními T lymfocyty, makrofágy a B lymfocyty. Aktivace T lymfocytů probíhá mimo CNS – nejspíše v krčních lymfatických uzlinách. Aby mohl aktivovaný T lymfocyt proniknout přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do CNS, musí přilnout k endotelu cévní stěny. Toto umožňuje vazba molekuly $\alpha 4$ integrinu, který je exprimován na povrchu T lymfocytu, s odpovídající molekulou na povrchu endotelu cévní stěny. V CNS pak aktivované T lymfocyty společně s makrofágy, B lymfocyty, plazmocytů a mikroglií tvoří perivasku-

lární buněčné infiltráty, ve kterých dochází jak k poškození myelinu, tak k časnému poškození axonů. Ztráta myelinu a zejména nevratné poškození axonů vede k atrofii CNS, klinickým korelátum je postupující invalidizace pacienta.

Příznaky

Charakter klinických příznaků závisí na lokalizaci zánětlivého infiltrátu. Nejčastějším prvním příznakem je zánět očního nervu (retrobulbární neuritis). Projevuje se rozostřením nebo úplným výpadkem části zorného pole, nejčastěji se jedná o centrální skotom. Pro zánět očního nervu je rovněž typická retrobulbární bolest.

Dalším typickým projevem je centrální hemiparéza či paraparéza jako projev léze v průběhu pyramidové dráhy. Setkáváme se s příznaky postižení struktury mozku (vestibulocerebelární syndrom, internukleární oftalmoplegie, neuralgie trigeminu).

Jako projev probíhajícího zánětu míchy se objevují poruchy citlivosti končetin, které mohou být

Obrázek 1. Víceložiskové poškození míchy (archiv KZM FN Motol)



provázeny hemi- nebo paraparézou. Postižení míchy doprovázejí často sfinkterové potíže charakteru polakisurie, urgencye s inkontinencí nebo retence močové. Více než polovina mužů s diagnózou RS trpí erektilní dysfunkcí.

U přibližně 30 % nemocných v různých stadiích choroby lze psychologickými testy prokázat kognitivní deficit. Projevuje se poruchami pracovní paměti, pozornosti, rychlosti zpracování informací. Je vysvětlován úbytkem axonů v asociačních drahách a poškozením frontálního a temporálního laloku.

Kromě uvedených ložiskových příznaků doprovázejí chorobu příznaky celkové – únava, poruchy spánku, změny nálad.

Poruchou nálady trpí až 55 % nemocných. Proti údajům ze starších učebnic neurologie o dominující euforii u pacientů s RS pozorujeme daleko častěji deprese. Její vznik je většinou podmíněn multifaktoriálně. Může být reakcí na onemocnění, přímým důsledkem probíhajícího chorobného procesu, vedlejším účinkem léčby, případně souběžně probíhajícím onemocněním. Dnes spíše vzácný výskyt emoční labilita až emoční inkontinence charakteru spastického pláče a smíchu je pozorován teprve v pokročilých stadiích onemocnění a jeho příčinou je bilaterální léze kortikobulbárních drah.

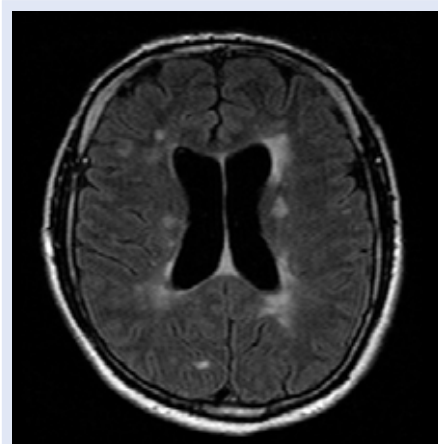
Průběh onemocnění

Typickým projevem onemocnění je ataka (relaps), která je definována vznikem nových nebo zhoršením stávajících příznaků. Tato změna klinického stavu musí trvat déle než 24 hodin. Pokud je zhoršení spojeno s probíhajícím horečnatým stavem, za ataku není považováno.

Relabující-remitující-forma (RR-RS, 80–85 % pacientů)

Ataka je následována stadiem tzv. remise. Toto období může být buď zcela bezpříznakové, nebo s určitým reziduálním neurologickým nálezem. Období relabující-remitující trvá 5 až 20 let, zánětlivá aktivita je v této době nejvyšší. U neléčené choroby postup-

Obrázek 2. MRI FLAIR ložiska v typické periventriculární lokalizaci, známky atrofie s rozšířením komor (archiv KZM FN Motol)



ně dochází k vyčerpání rezerv CNS. Onemocnění pak přechází do stadia sekundární progresse.

Sekundárně progresivní forma (SP-RS)

Klinicky je definována postupným zhoršováním neurologického nálezu. Zánětlivá aktivita v této fázi choroby klesá, převažují procesy degenerativní. Postupně narůstá invalidita.

Primárně progresivní forma (PP-RS, 10–15 % pacientů)

Svým průběhem se liší od výše uvedené formy. Ataky se vůbec nevyskytují, postupně narůstá neurologický deficit nejčastěji v podobě spastické paraparézy. Na rozdíl od relabující-remitující formy postihuje rovnoměrně obě pohlaví, začíná ve vyšším věku. Patogeneze je odlišná, převažuje neurodegenerace nad zánětem.

Diagnostika

V roce 2001 byla skupinou odborníků vedenou W. I. McDonaudem definována a následně v roce 2005 revidována diagnostická kritéria. Diagnózu RS je tak možno stanovit co nejdříve po prodělaném prvním příznaku (tzv. klinicky izolovaném syndromu) průkazem diseminace zánětu v prostoru a v čase. Cílem je pak zahájit účinnou léčbu v době, kdy lze ještě předejít nevratné axonální ztrátě.

Diagnózu stanovujeme z klinického obrazu za využití MRI a podrobného vyšetření mozkomíšního moku. Nemocný musí prodělat dvě ataky v odstupu nejméně 1 měsíce s projevem postižení dvou různých oblastí CNS. Pro průkaz diseminace v prostoru a v čase je dostatečný i vznik dalšího ložiska na MRI mozku nebo míchy v odstupu 30 dnů a více od prvního příznaku. Diagnóza je pak stanovena na základě vývoje na MRI, i když se u nemocného nový klinický příznak neobjevil. Bylo prokázáno, že MRI ozřejmí 3–10× více nových ložisek, než proběhne klinických atak.

Vyšetření mozkomíšního moku informuje o závažnosti povaze procesu.

Nejdůležitější je stanovení produkce oligoklonálních páسů v likvoru metodou izoelektrické fokuzace. Jejich přítomnost není sice specifická jen pro RS, na druhé straně negativní výsledek nutí k další diferenciálně-diagnostické úvaze. Sérologické vyšetření likvoru pomůže stanovit případné infekční agens (lymská borelióza, herpetické viry).

Z elektrofyziologických vyšetření mají nejvyšší výtěžnost zrakové evokované potenciály (VEP). Abnormita VEP svědčí pro diseminaci v prostoru např. při izolovaném postižení míchy.

Prognóza

Onemocnění má horší prognózu pokud:

věk pacienta na začátku choroby > 40 let, první příznak je polysymptomatický a na vstupní MRI je víceložiskové postižení. Prognosticky nepříznivý je rovněž krátký interval mezi první a druhou atakou.

Terapie

V posledních letech došlo k zásadní změně v terapii RS. Byly zavedeny nejen nové léčebné přípravky, ale změnil se i přístup k léčbě. Je kladen vysoký důraz na časnou diagnostiku a časné zahájení léčby.

1. terapie imunomodulační a imunosupresivní
2. terapie symptomatická
 - 1a. terapie ataky: methylprednisolon i. v. 3–5 g dle tíže příznaků. Léčbu je nutné zahájit co nejdříve. Vhodné je současné podání inhibitorů protonové pumpy k profylaxi žaludeční sliznice, někdy je nutná suplementace kalia. Terapie vysokou dávkou methylprednisolonu se většinou dobře snáší a lze ji podávat ambulantně. Za hospitalizace se léčí jen nemocní s těžkým motorickým deficitem. Vzhledem k imobilitě je u těchto nemocných namísto současné podání nízkomolekulárního heparinu v antiagregační dávce jako prevence tromboembolické nemoci. Za hospitalizace je vhodné podávat methylprednisolon rovněž nemocným s periodou těžké deprese v anamnéze.
 - 1b. terapie chronická.

Klinicky izolovaný syndrom (CIS)

Při vysoké pravděpodobnosti dalšího vývoje onemocnění v RS je již po prvním příznaku indikována léčba léky první volby-interferon beta 1-a (Avonex) nebo beta 1-b (Betaferon). V ČR není v současné době v této indikaci uvedená léčba hrazena zdravotními pojišťovnami. Imunosupresi je ale vhodné zahájit již v této fázi choroby. Po zaléčení akutních příznaků methylprednisolonem i. v. je proto vhodné pokračovat

Obrázek 3. Ložisko myelitiky

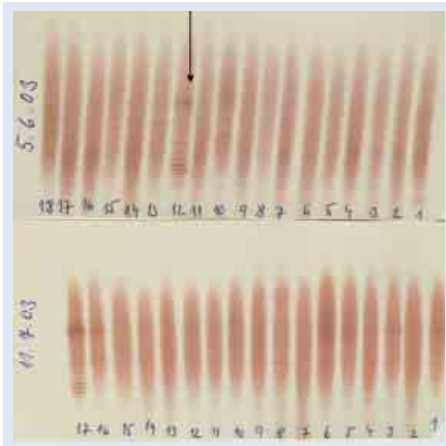


udržovací dávkou steroidů (např. Prednison 5 mg denně), případně lze terapii, v rámci kombinované perorální imunosuprese, rozšířit o azathioprin.

Ve stadiu remitentním s vyjádřenou aktivitou choroby jsou pacienti léčeni léky první volby interferony (Avonex, Rebif, Betaferon) nebo glatirameracetát (Copaxone). Klinickými studiemi bylo zjištěno, že léčba může redukovat počet relapsů za rok u léčených pacientů přibližně o 30%. V České republice existují indikační kritéria k zahájení i k ukončení léčby. Touto nákladnou terapií jsou léčeni pacienti s aktivní formou RR-RS, u kterých došlo v posledním roce ke vzniku 2 atak a/nebo 3 atak v posledních 2 letech. Další podmínkou pro zahájení této terapie je zároveň malá invalidita hodnocená rozšířenou Kurtzkeho škálou (EDSS, Expanded Disability Status Scale) nepřesahující stupeň 4,5 (tj. nemocný je schopen ujít bez opory do prvního odpočinku alespoň 300 m). Tato léčba je často kombinována perorální imunosupresí (steroidy + azathioprin).

Pokud nemocný s RR formou RS léčený DMD na léčbu neodpovídá a/nebo trpí velmi rychle progredující RR formou, je nutno terapii eskalovat. Takovou možností se v posledním roce stalo zavedení natalizumabu (Tysabri) na trh v USA a v zemích EU, v současnosti je tento lék k dispozici i v České republice. Jedná se o humánní monoklonální protilátku, která se váže na $\alpha 4$ podjednotku VLA integrinu exprimovaného na povrchu T lymfocytů. Aktivovaným lymfo-

Obrázek 4. Izoelektrická fokuzace – pozitivní oligoklonální pásy v likvoru (archiv likvorové laboratoře neurologické kliniky FN Motol)



cytům není pak umožněna transmigrace cévní stěnou do CNS, zároveň dochází k inaktivaci lymfocytu a často i k jeho apoptóze. Zánětlivý proces v CNS u nemocných s RR formou RS je tak významně redukován. Data z dosud největších předregistračních studií (AFFIRM a SENTINEL) prokázala výrazně vyšší efektivitu proti stávajícím lékům první volby, a to ve všech sledovaných parametrech. Došlo k 68% poklesu relapsů, k 54% redukci progresu disability, k 92% redukci počtu Gd enhancing lézí na MRI. Tysabri v dávce 300 mg se podává 1x měsíčně v i. v. infuzi.

U pacientů s maligní formou onemocnění, kde selhala ostatní léčebná schémata, může být indikována autologní transplantace kostní dřeně.

Po přechodu do stadia sekundární progresy je terapie interferony nebo glatirameracetatem ukončována. V této době klesá zánětlivá aktivita a převládají degenerativní procesy, což limituje efekt protizánětlivé terapie.

Na počátku tohoto stadia může být efektivní intravenózní kombinovaná imunosuprese v měsíčních pulzech. Kombinuje se i. v. methylprednisolon s i. v. cytotatikem (cyklofosfamid nebo mitoxantron). Při nedostatečném efektu této terapie ve stadiu chronické progresy imunosupresivní léčbu ukončujeme a postupně nahrazujeme jen terapií symptomatickou.

Léčba primární progresy

Klasická protizánětlivá terapie je vzhledem k převládající degeneraci nad zánětem jen velmi málo účinná.

Přestože terapie není podložena výsledky klinických studií, je vhodné vyzkoušet léčbu používanou ve stadiu sekundární progresy.

RS a gravidita

Těhotenství je obdobím imunotolerance, protože imunitní systém matky musí tolerovat při-

tomnost plodu vybaveného znaky otce. Zejména během 2. a 3. trimestru se dále uplatní příznivý protizánětlivý efekt těhotenských hormonů (vysoké hladiny estriolu a progesteronu) a interferonu tau, který vzniká v placentě. Méně bezpečné je období během porodu a šestinedělí, kdy dochází k prudkým výkyvům hladin hormonů. V důsledku laktace navíc stoupá hladina prozánětlivě působícího prolaktinu. Pokud je těhotenství plánované, nemocná je ve stabilizovaném stavu a léky, které mohou ovlivnit nitroděložní vývoj plodu, byly vysazeny včas, probíhá gravidita bez větších potíží. Ataka se během těhotenství objeví velice vzácně, většinou jen během prvního trimestru. Ke snížení peripartálního rizika je možné podat intravenózní imunoglobuliny v dávce 150–300 mg/kg do 24 hodin po porodu. Během prvních šesti měsíců se pak intravenózní imunoglobuliny podávají v dávce 150 mg/kg v měsíčních pulzech. Tato léčba je velmi dobře tolerována a na přechodnou dobu umožňuje kojení.

Vzhledem k prozánětlivému efektu prolaktinu i během léčby intravenózními imunoglobuliny je vhodné laktaci ukončit do 3 měsíců po porodu.

Terapie symptomatická

Deprese

Nejčastěji se používají antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Vzhledem k časté doprovodné úzkosti je vhodná kombinace s anxiolytiky. Nezbytnou součástí léčby je psychoterapie se snahou o aktivizaci nemocného.

Spasticita

Pro léčbu spasticity je zásadní dlouhodobá dobře vedená fyzioterapie. Z léků se používají myorelaxancia Baclofen, Sirdalud (Tizanidin).

Ve stadiu klinických studií je lihový extrakt z konopí.

U spasticity zejména adduktorů stehna lze v určitých případech použít lokální aplikace botulotoxinu. U extrémně vystupňované spasticity dolních končetin je možné zvažovat implantaci baclofenové pumpy.

Sfinkterové potíže

Léčba je vedena urologem na základě výsledku urodynamického vyšetření. Užívají se spazmolytika, myorelaxancia, anticholinergika. Při postmikčním reziduu nad 100 ml je doporučována čistá intermitentní autokatetrizace.

Erektivní dysfunkce

Používají se inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil – Viagra, tadalafil – Cialis, vardenafil – Levitra).

Neuralgie

Příznaky mohou příznivě ovlivnit antiepileptika (gabapentin nebo karbamazepin) někdy v kombinaci s antidepresivy. Při farmakorezistentní neuralgii trigeminu lze indikovat stereotaktickou termolézi jádra trigeminu, případně jeho ozáření gamanožem.

Fyzioterapie

Nedílnou součástí komplexního terapeutického přístupu k pacientovi s RS je rehabilitace. U nemocných s minimálním motorickým deficitem je důležité udržení dobré fyzické kondice pravidelným samostatným cvičením, procházkami, jízdou na rotopedu, na kole. Tam, kde došlo k rozvoji motorického deficitu, je velmi vhodná cílená rehabilitace se zaměřením na posílení postižených svalových skupin.

Literatura

1. Barcellos LF et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis, *Brain*. 2002; 125: 150–158.
2. Cook SD. *Handbook of multiple sclerosis*, Third Edition, 2001.
3. Hankey, GJ, Wardlaw JM. *Clinical neurology*, Manson Publishing, 2002.
4. Havrdová E. *Roztroušená skleróza*, Praha: Maxdorf, 2005.
5. Havrdová H. Terapeutický algoritmus u roztroušené sklerózy, *Neurol. prax*, 2005, 6(3).
6. Horáková D. Roztroušená skleróza a mateřství, *Neurol. prax*. 2007; 1: 32–34.
7. Kappos L, Bates D, Hartung HP et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431–441.
8. Polman CH. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840–846.

MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: eva.meluzinova@fnmotol.cz