

MUNI

Demyelinizační onemocnění

Neurologie II - FSpS

Peter Krkoška a Jan Kočica

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
- 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 INFEKČÍ – 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_H-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)

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 transmissi.

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 PROGNOZA

- Průběh je **VELMI INDIVIDUÁLNÍ**
- **POSTUPNÁ KOMBINACE PŘÍZNAKŮ** (podle míry úpravy po akutních atakách) vede postupně k invalidizaci pacienta
- **NEPŘÍZNIVÉ PROGNOTICKÉ 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!

MUNI

Demyelinizační onemocnění

Neurologie II - FSpS

Peter Krkoška a Jan Kočica

Neurologická klinika FN Brno