

Kazuistika

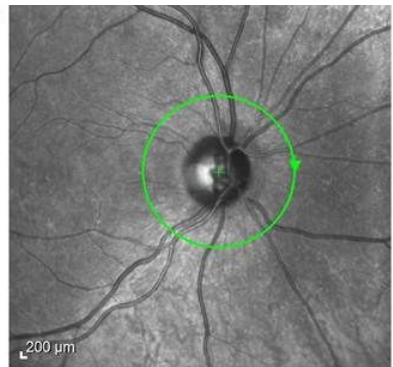
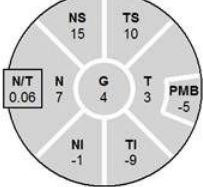
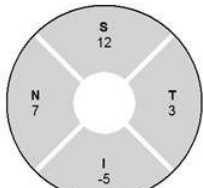
Pacientka, 28 let, přichází na neurologii, protože má již týden zhoršený zrak na levém oku. Udává, že vidí „jak přes mléčné sklo“. Pohyb levým okem je bolestivý. Mírně také bolí hlava.

RA: nevýznamná, otec zemřel na CMP

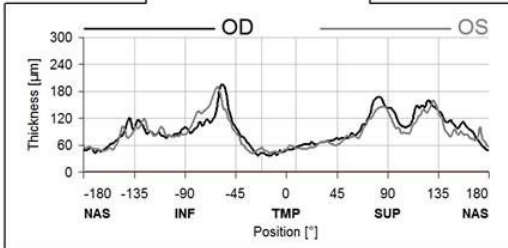
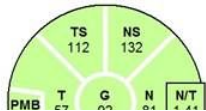
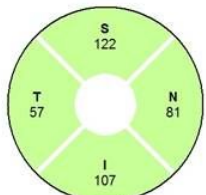
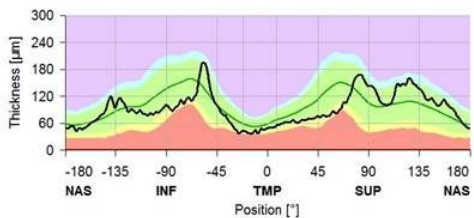
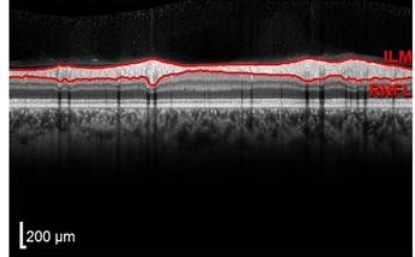
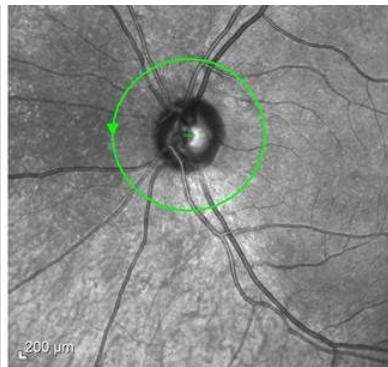
OA: před půl rokem porod, léčena na gyneko-urologii (před rokem a půl byla měl náhle vzniklé občasné úniky moči a imperativní mikci), má diagnostikovanou poruchu štítné žlázy, dosud se neléčila.

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

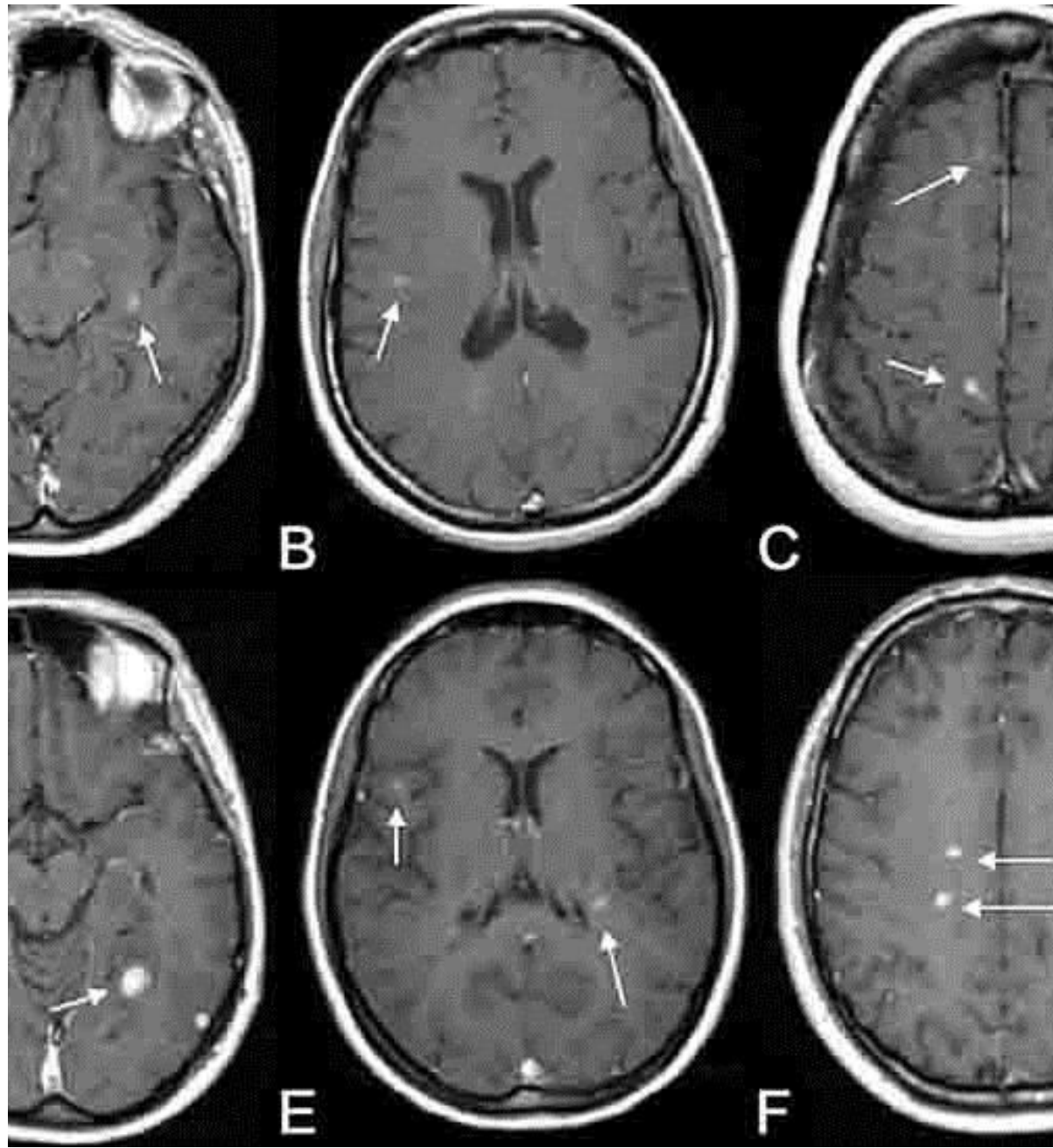
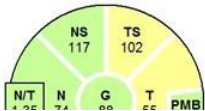
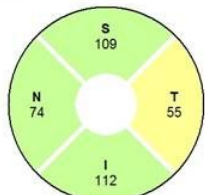
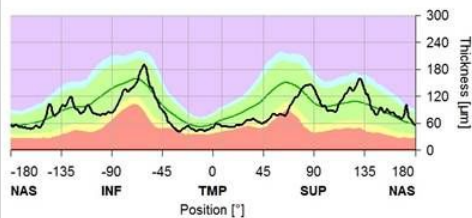
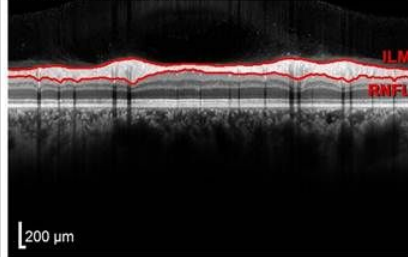
Abusus: nekouří, alkohol příležitostně

OD**Asymmetry
OD - OS**

OCT ART (100) Q: 31 [HR]

**OS**

OCT ART (100) Q: 34 [HR]



**Co má pacientka za možnou
diagnózu?**

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:

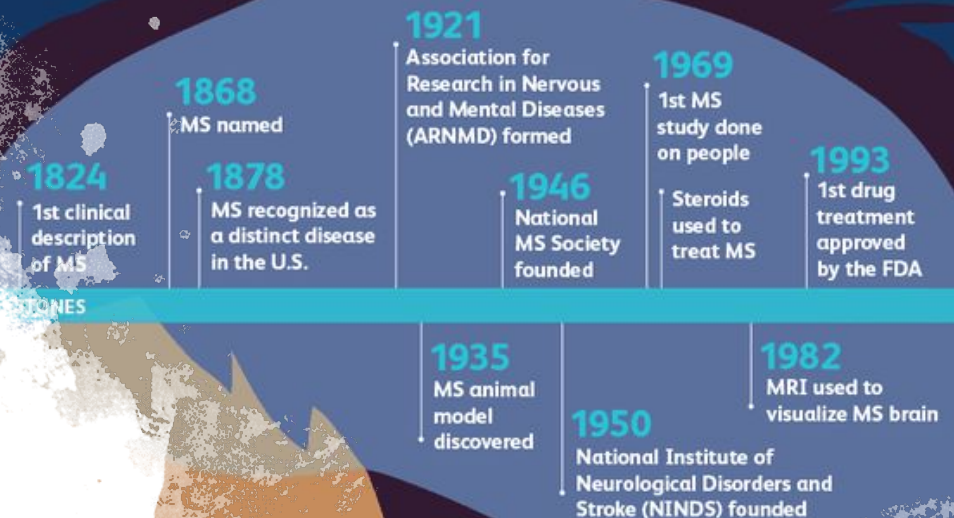
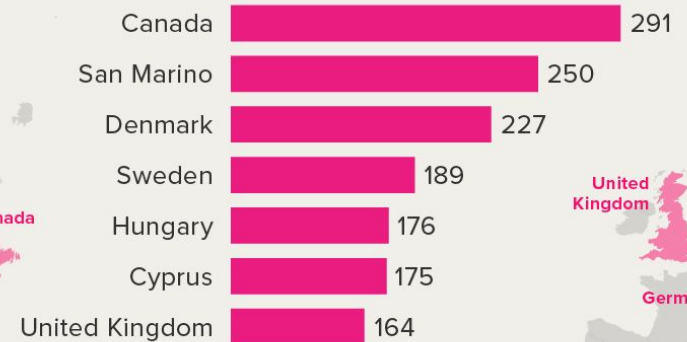
• **AUTOIMUNITNÍ ZÁNĚT**

- Vlastní imunitní systém pomocí T-lymfocytů (Typ 4 – buněčná hypersenzitivita) napadá složky myelinového obalu neuronů v CNS (v míše a mozku)
- Dochází k poruše hematoencefalické bariéry (HEB), prochází také B-lymfocyty a makrofágy.

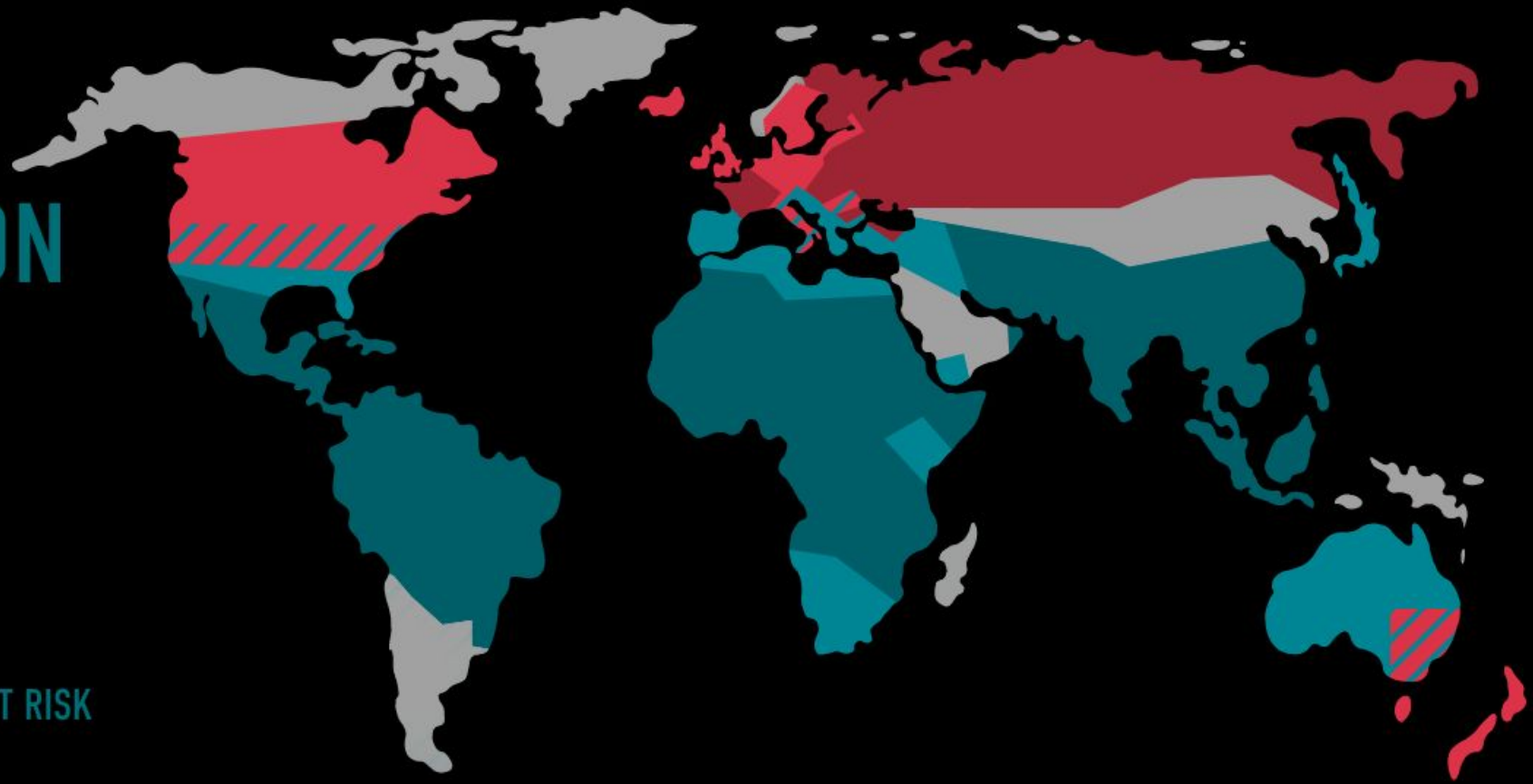
• **NEURODEGENERACE**

- 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).

MULTIPLE SCLEROSIS Countries with Highest Prevalence



GLOBAL DISTRIBUTION OF MS



#RSkaVeSvete; #NaRovnikuJiJenTakNedostanes; #VitaminD; #North-SouthGradientRisk; #UNasJeRSHafo;
#TwoAndHalfMilionPatientsInTheWorld #CanaryIslands #Cyprus

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.**

RISK FACTORS of Multiple Sclerosis

Ratio of women with MS to men may be as high as
“three or four to one.”



15% have one or more **family members or relatives** who also have MS.



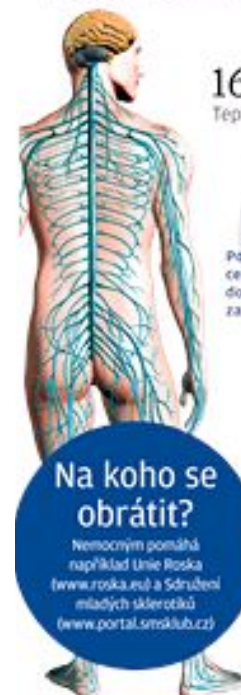
Identical twins have a **1 in 3 chance** to also have the disease.

*Rate per 100,000 individuals

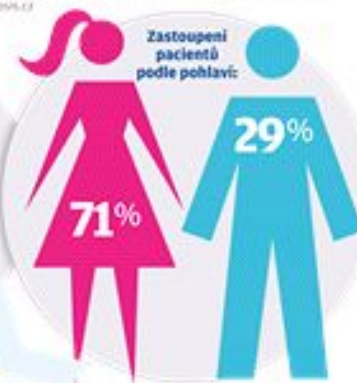
Source: National Multiple Sclerosis Society and National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

health

V České republice funguje patnáct center specializovaných na léčbu roztroušené sklerózy. Souhrnná data o jejich pacientech ale zatím chybí. Zmínit to má registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS. Zatímco v jiných zemích podobné registry financuje stát, u nás funguje díky nadačnímu fondu IMPULS. Další informace o projektu ReMuS najdete na webu www.multiple sclerosis.cz



V pilotní fázi se do registru zapojila centra v Praze (všeobecná fakultní nemocnice, Teplických a Jihlavě, ostatní centra se přidají během příštího roku. Do roku 2016 by měl registr evidovat většinu pacientů s roztroušenou sklerózou.



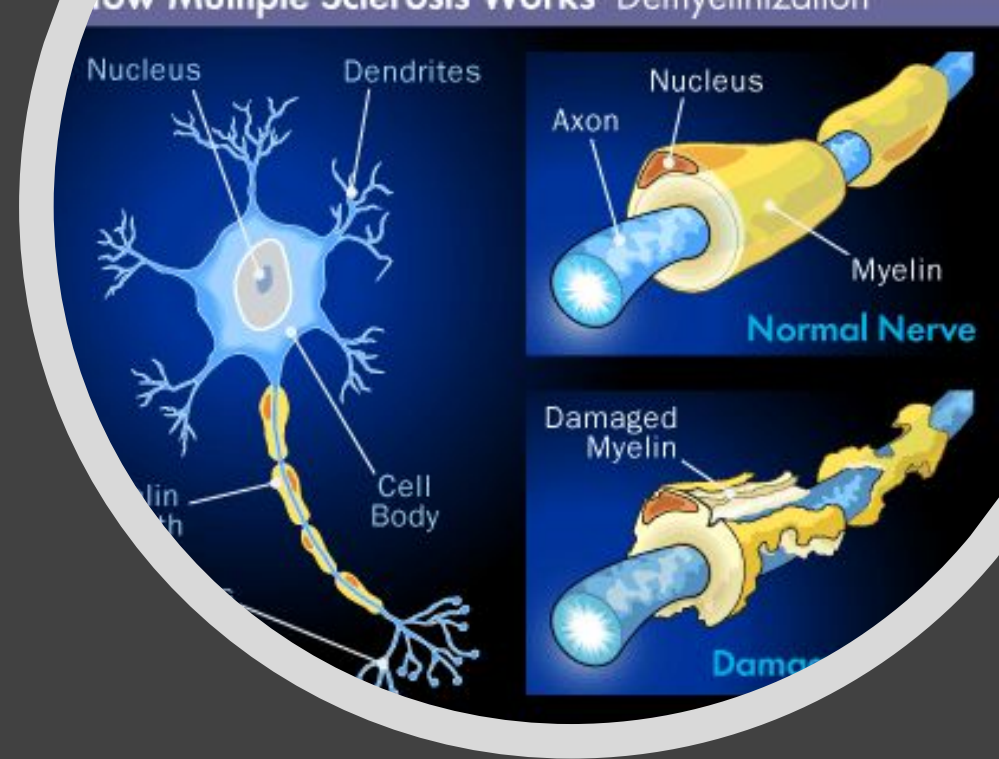
Na koho se obrátit?
 Nemocným pomáhá například Unie Roska (www.roska.eu) a Společnost mladých sklerotiků (www.portal.smlsklub.cz)

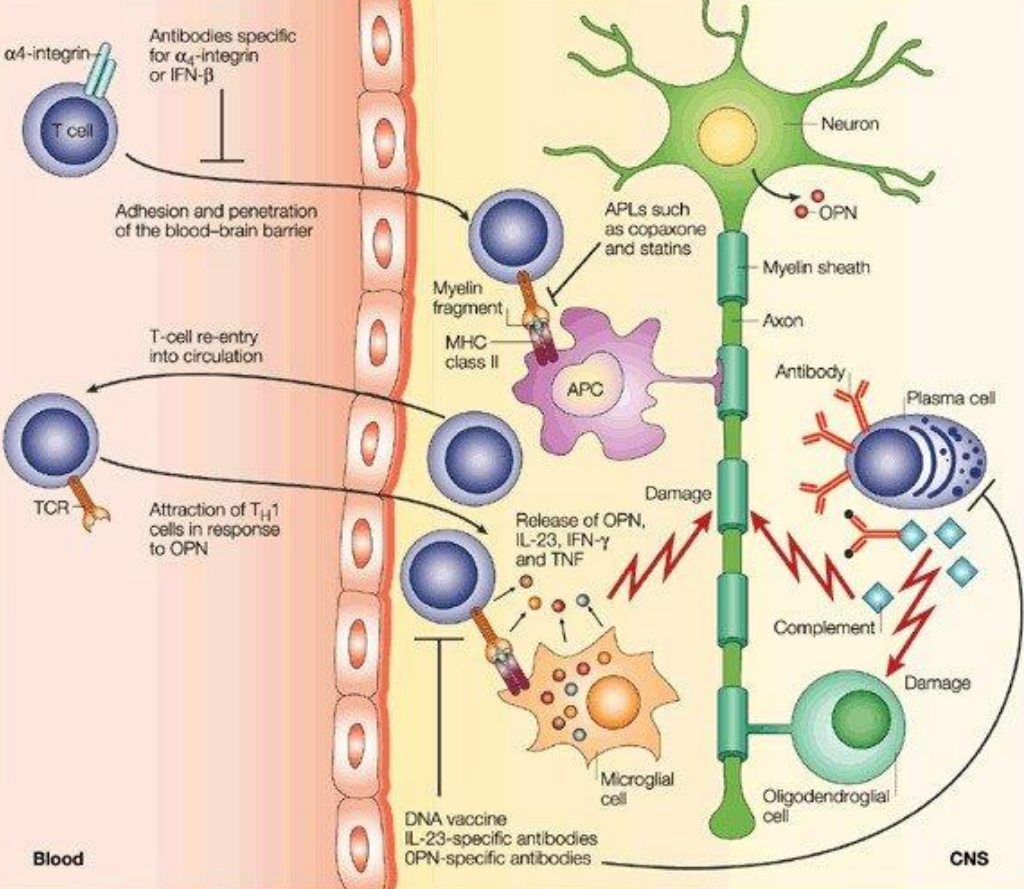


Víte, že ...
 Svůj název dostala roztroušená skleróza už v 19. století, se zapomináním ale nemá mnoho společného. Patologicko-anatomické výzkumy tehdy prokázaly, že v mozku pacientů vznikají zánětlivé roztroušené ložiska neboli multiple sclerosis plaques.

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)



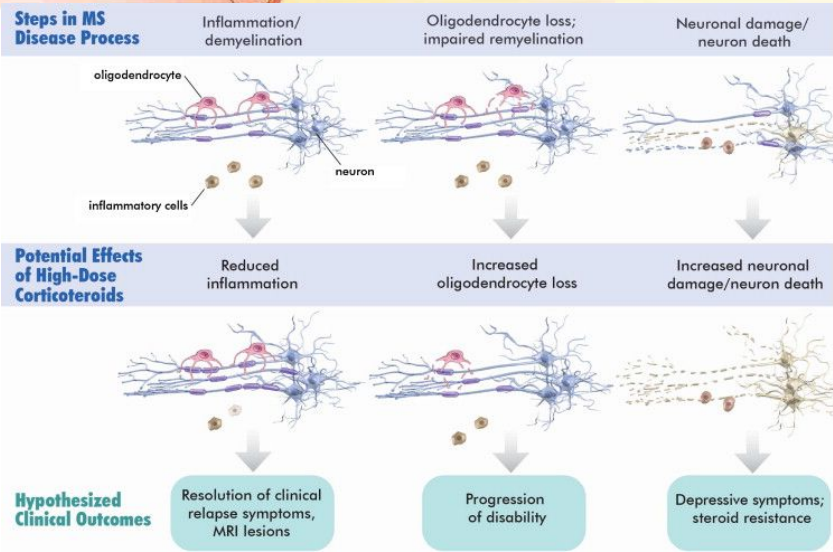


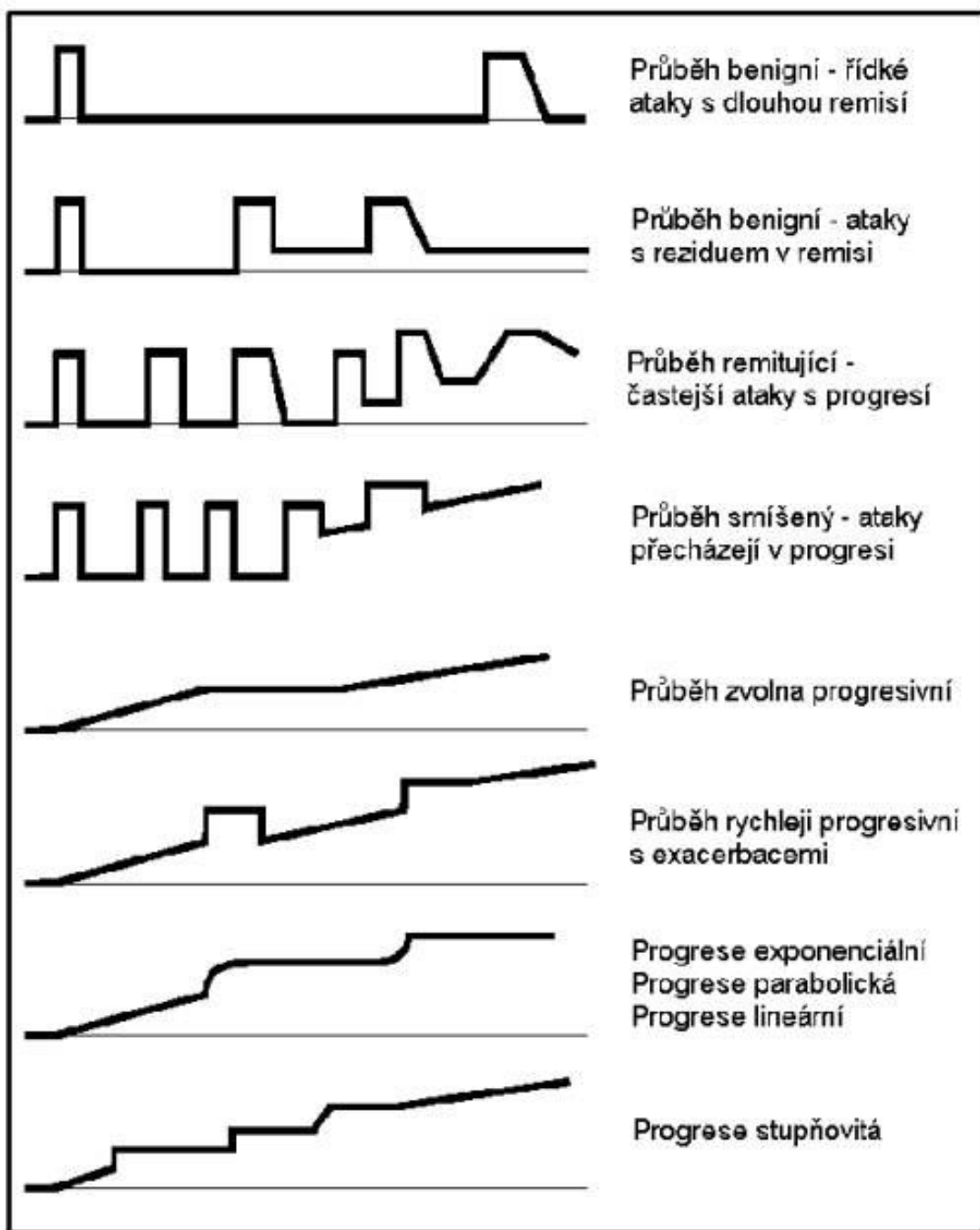
ETIOPATOGENEZE RS

- 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_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))





obrázek č. 2 - Některé formy průběhu RS (Šidlíková)

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 PROGRESI (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

Central

- ▶ Fatigue
- ▶ Depression
- ▶ Cognitive impairment
- ▶ Unstable mood



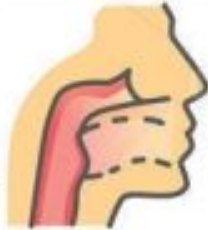
Visual

- ▶ Nystagmus
- ▶ Optic neuritis
- ▶ Diplopia



Throat

- ▶ Dysphagia



Mouth

- ▶ Difficulty swallowing food
- ▶ Sudden slurring or stuttering in speech



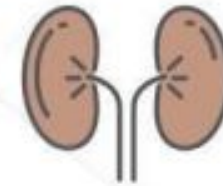
Muscular

- ▶ Weakness
- ▶ Cramping
- ▶ Spasm
- ▶ lack of coordination



Urinary

- ▶ Frequent urination
- ▶ Incontinence



Senses

- ▶ Increased sensitivity to pain
- ▶ Tingling
- ▶ Burning
- ▶ Pins and needles feeling

Digestive System

- ▶ Sudden change in urinary
- ▶ Frequency
- ▶ Constipation
- ▶ Diarrhea



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 **POLYSYMPATOMATICKÉ** 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

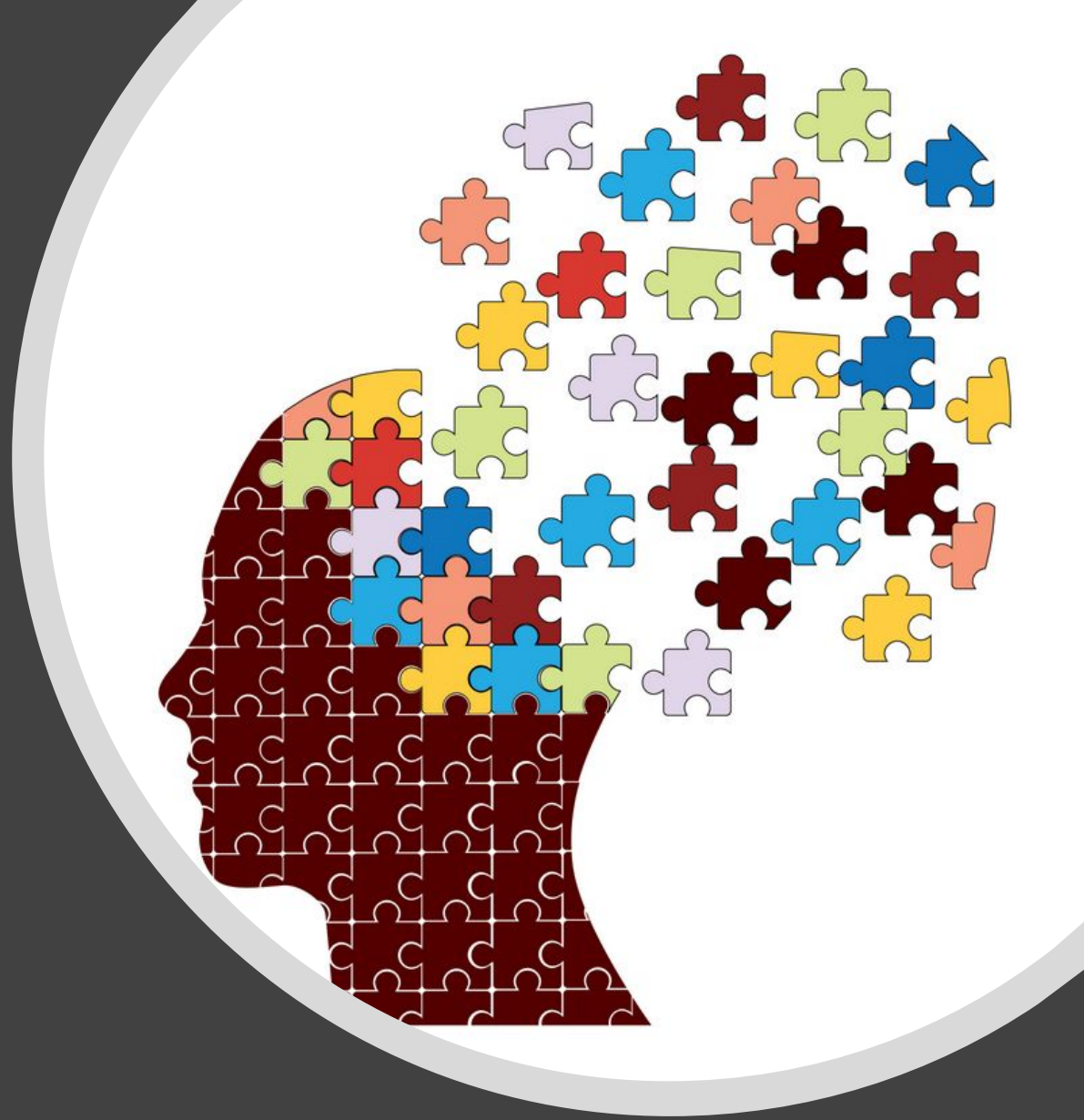
- Úzkostní a depresivní pacienti mají ↑ výskyt somatických stesků, trpí ↑ obtížemi v sociální oblasti a ↑ výskyt myšlenek na sebepoškození



KOGNITIVNÍ PORUCHY

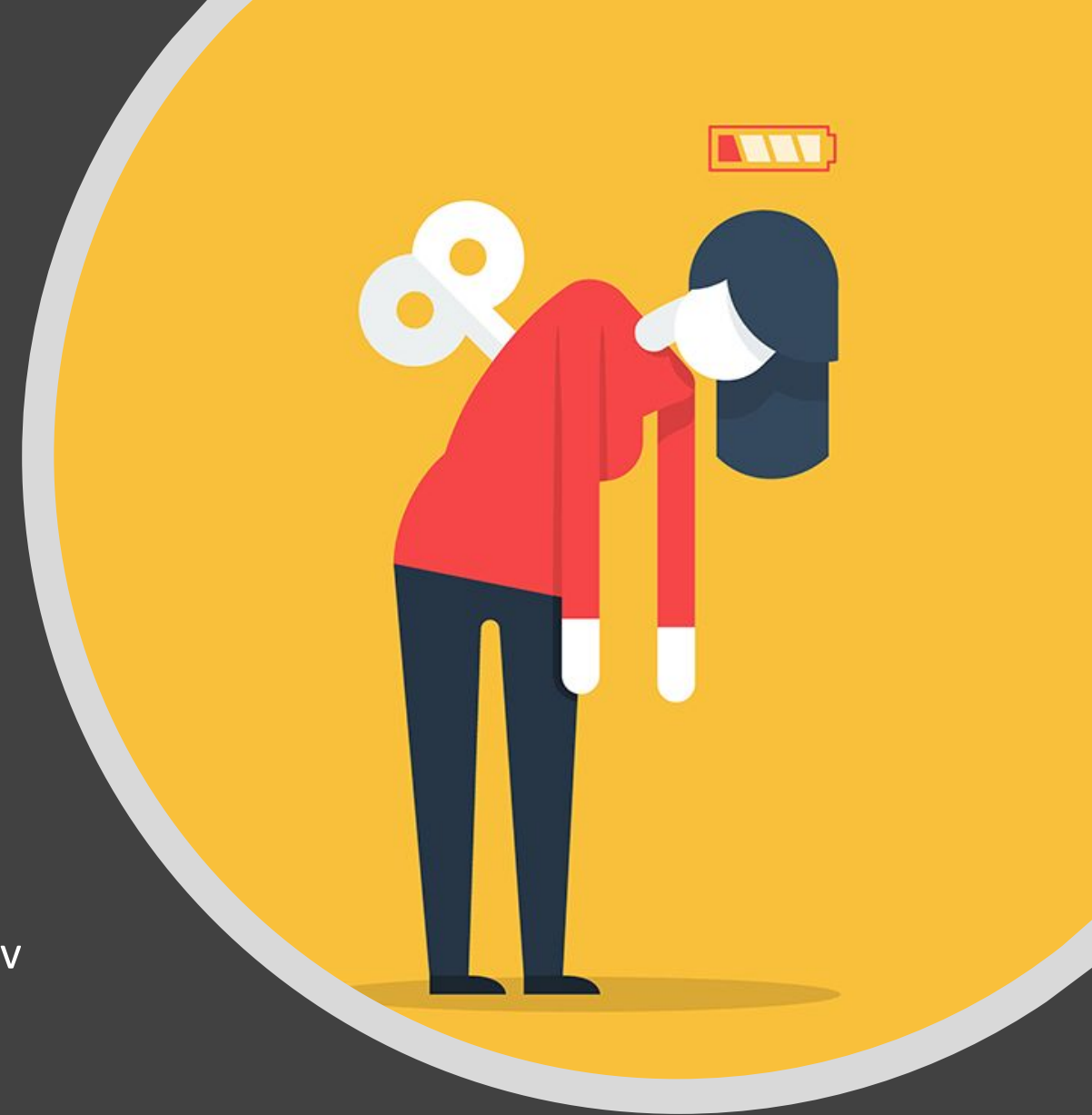
- Prevalence kognit. dysfunkce u pacientů s RS = **40-50%**
- Variabilita tíže a typů – individuální (kognitivní rezerva)
- Typické je zejm. **ZPOMALENÍ RYCHLOSTI** zpracování informací
- Deficit verbální i neverbální pracovní paměti (vztah k F laloku -podílí se na exekutivních funkcích): zhoršená hlavně 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

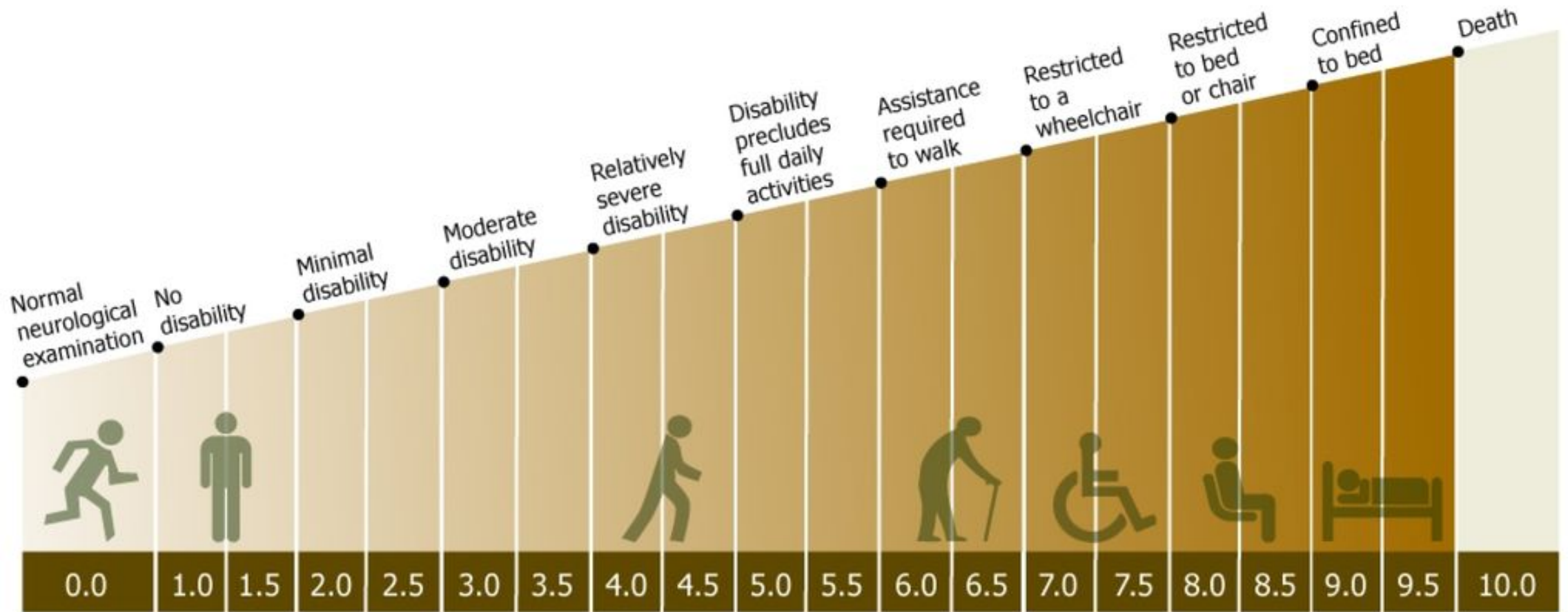
- Patologická únava **U 85% PACIENTŮ s RS**
- I přes vyloučení běžných příčin
 - inaparentní infekce
 - Anémie
 - Onemocnění štítné žlázy
- Způsobena **MULTIFAKTORIÁLNĚ**
- Dominuje podíl přenosu nervových vzruchů menším počtem nervových vláken (z nichž část je chronicky demyelinizovaná)
- + přítomnost 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.





Kurtzkeho škály (EDSS, Expanded Disability Status Scale)

PRŮBĚH A PROGNOZA

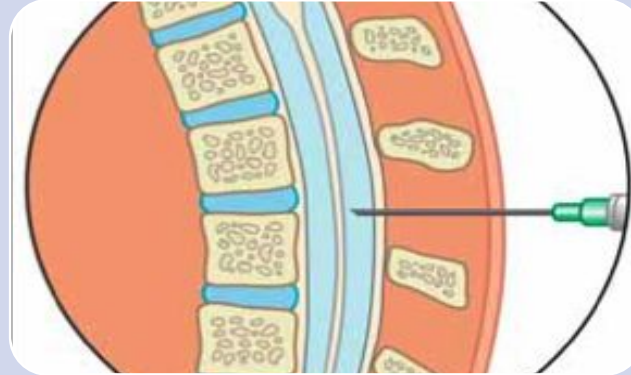
- Průběh je **VELMI INDIVIDUÁLNÍ**
- **POSTUPNÁ KOMBINACE PŘÍZNAKŮ** (podle míry úpravy po akutních atakách) vede postupně k invalidizaci pacienta
- **NEPŘÍZNIVÉ PROGNOTICKÉ ZNÁMKY:**
 - Mozečkové poruchy a/nebo těžší parézy na počátku onemocnění
 - Rezidua neurologického nálezu po akutních atakách
 - 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 interindividually 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

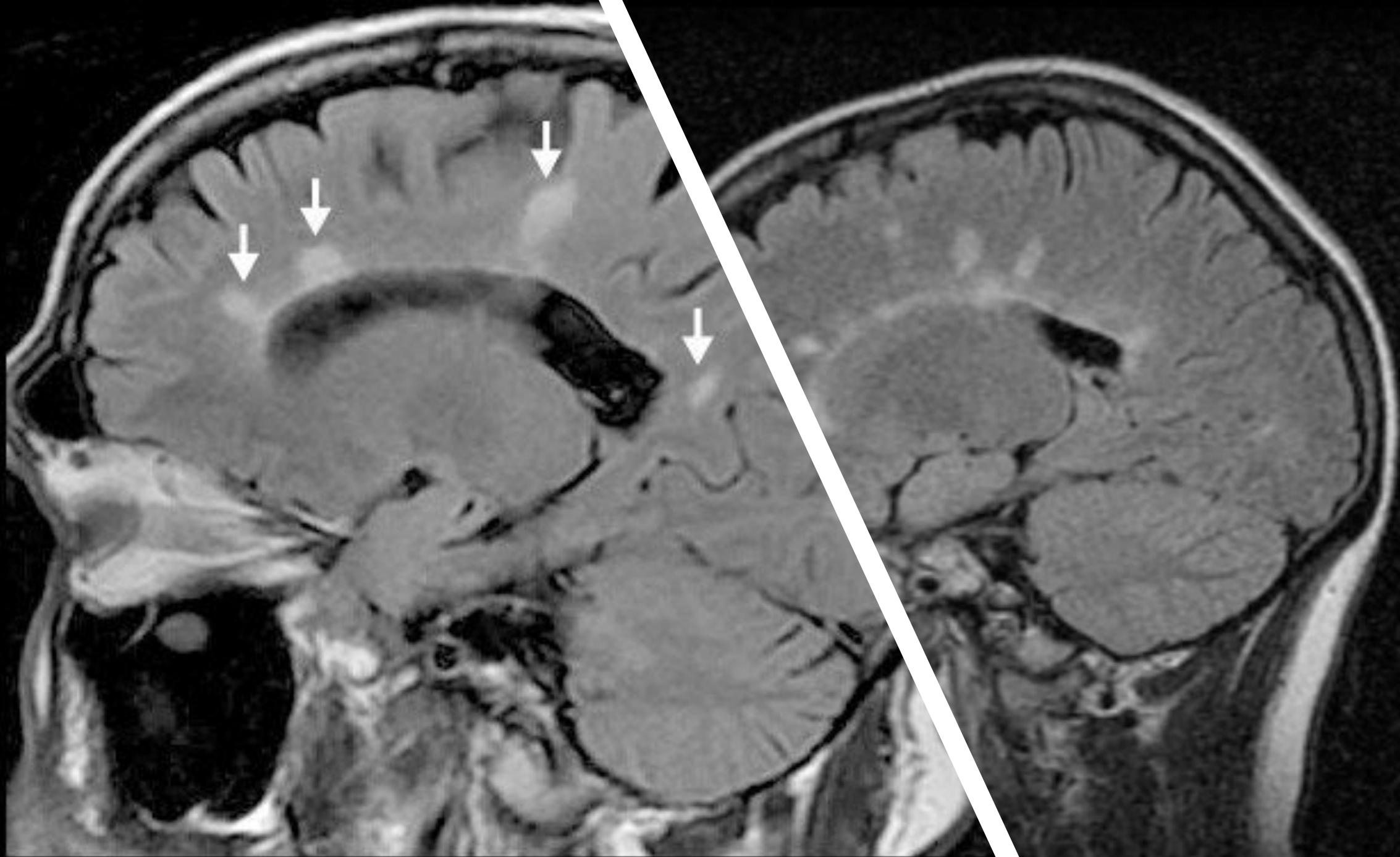
Je specifická metoda, ze které jsme schopni zjistit zejména přítomnost zánětu a případné specifické druhy buněk a rozpadových produktů.

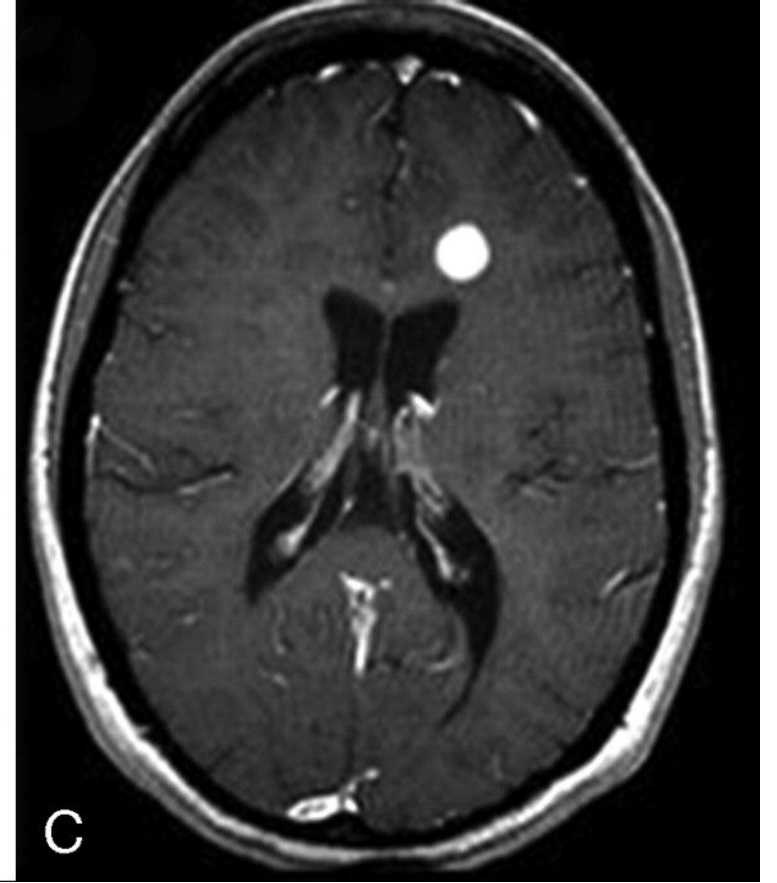
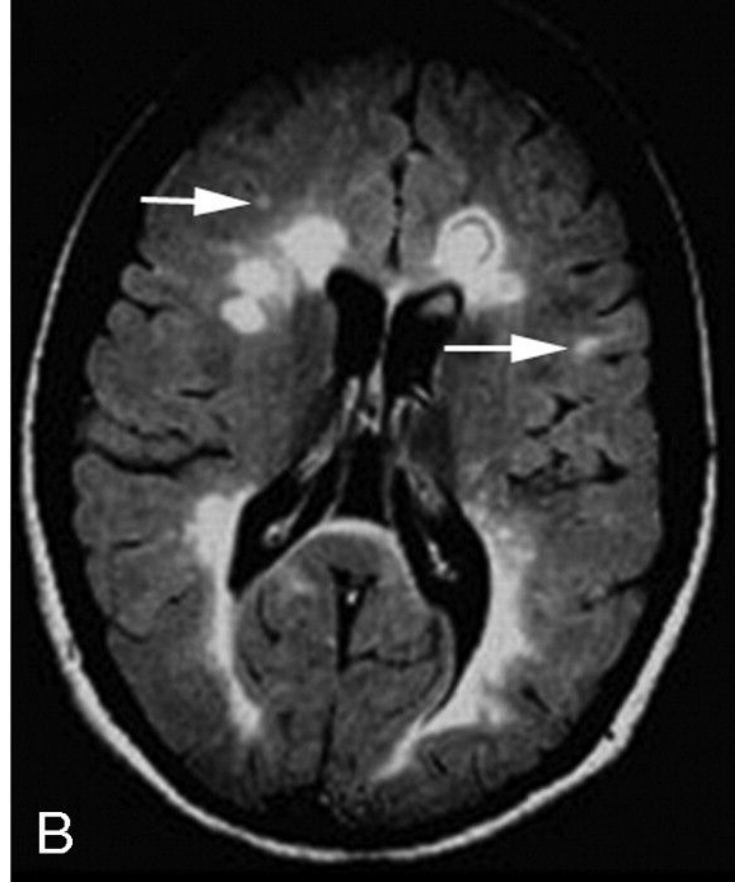
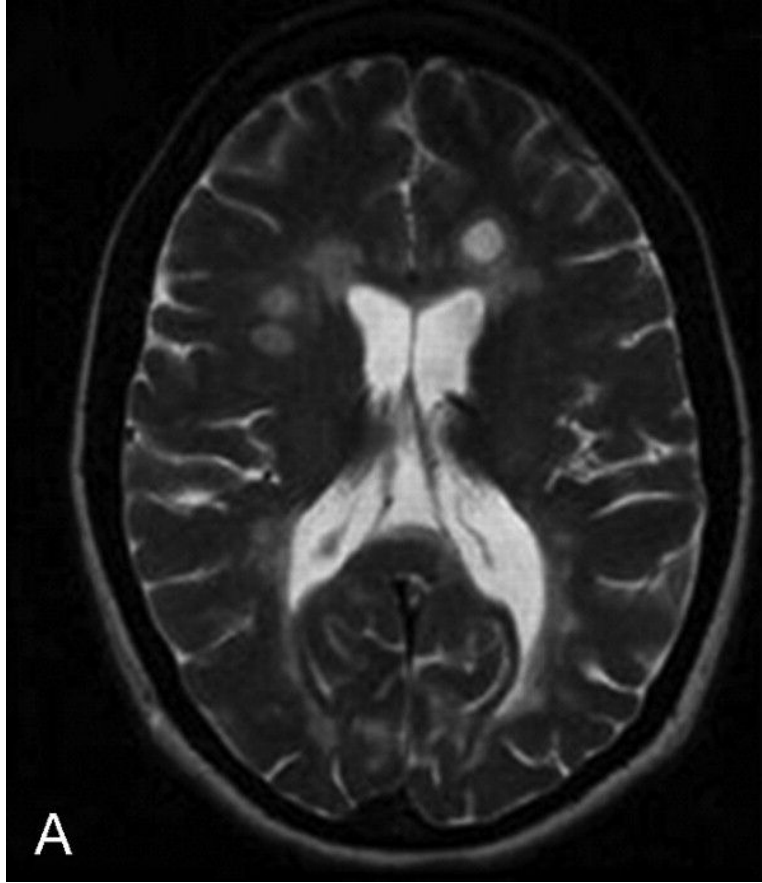


KLASICKÉ NEUROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

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

y arrows)







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 protilátky, 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