

Roztroušená skleróza v ordinaci praktického lékaře

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je závažné neurologické onemocnění vedoucí bez léčby k nevratné invaliditě. Diagnostický proces může být v současné době velmi rychlý, pokud nejsou příznaky podceňovány a je na RS pomýšeno. Včasné zahájení léčby imunomodulací i včasné podání methylprednisolonu v akutní atace omezuje poškození nervové tkáně. Kvalita života pacienta je však závislá i na prevenci vedlejších účinků léčby a na léčbě symptomatické.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, methylprednisolon, včasná léčba.

Multiple sclerosis in the general practitioner

Multiple sclerosis (MS) is a serious neurological disorder leading without treatment to irreversible disability. Diagnostic process may be rapid enough if the symptoms are not underestimated and MS is considered. Both early start of immunomodulatory treatment and early administration of methylprednisolon in case of acute attack reduce tissue damage in MS. Patient's quality of life depends also on adverse events prevention and symptomatic treatment.

Key words: multiple sclerosis, methylprednisolon, early treatment.

Med. Pro Praxi 2010; 7(12): 485–488

Roztroušená skleróza mozkomíšní je onemocnění mladých lidí vedoucí k závažné invaliditě. V České republice postihuje dle starších údajů asi 13 000 nemocných (prevalence 130/100 000 obyvatel), poslední údaje však předběžně ukazují až 19 000 osob s RS. Přesná incidence není známa, ale celosvětově se zvyšuje, což se dává do souvislosti se změnami životního prostředí a životního stylu (nárůst kouření, zvláště u žen, nižší expozice slunečnímu svitu atd.). Onemocnění má rostoucí prevalenci směrem od rovníku se zvyšující se zeměpisnou šířkou. Za jeden z důvodů je mnohými vědci považován snižující se příjem vitamínu D, dalším ale genetické důvody: obyvatelstvo skandinávského původu je postiženo nejvíce, hispánské obyvatelstvo daleko méně. Další rozdíly jsou dány rasově – RS se vyskytuje nejvíce u Indoevropanů, méně u asijského obyvatelstva (zde se vyskytuje častěji neuromyelitis optica, Devicova nemoc – viz níže), nejméně u Afričanů.

Patogeneze RS

V patogenезi nemoci se uplatňují jak neuroimunologické, tak neurodegenerativní děje, nejspíše ve vzájemné závislosti. V počátku nemoci převažuje autoimunitní zánět, kdy se autoagresivní lymfocyty aktivované na periférii množí, přestupují hematoencefalickou bariéru a dávají vznik perivaskulárním zánětlivým infiltrátům. V nich dochází jednak k demyelinizaci, jednak k poškození axonů. Axony jsou v centrálním

nervovém systému nositeli funkce, jejich ztráta je tedy podkladem trvalé neurologické invalidity. To, co je na tomto procesu matoucí a co vede bohužel často k iracionálnímu zdržení v procesu diagnostiky i včasné léčby, je to, že velmi často se po epizodě neurologických obtíží (atace, relapsu) pacient dostává do remise – jeho obtíže zmizí, někdy se neurologický nále z v počátku nemoci zcela normalizuje, což uklábá pacienta a bohužel mnohdy i lékaře. Tento fakt je dán rezervami nervového systému, kterých máme asi 30–40 %. Neznamená to v žádném případě, že k poškození axonů nedošlo. Dojde-li ovšem k vývoji masivního ložiska například v pyramidové dráze, samozřejmě se neurologický nále z již nenormalizuje (zbyde různě závažná porucha hybnosti nebo jen pyramidové iritační jevy, zvýšené reflexy, spasticita). Míra poškození axonů je individuální, nedá se předpovědět a nelze spoléhat na to, že nebude velká. Proto je nutné zahájit terapii akutní ataky i dlouhodobou terapii co nejdříve.

Tak jako se v patogenезi nemoci zpočátku uplatňují především děje zprostředkované specifickou imunitou (T a B lymfocyty aktivované proti antigenům CNS přestupující hematoencefalickou bariéru), v pozdějších stádiích nemoci nastupují mechanismy přirozené imunity (aktivovaná mikroglie v CNS), bariéra se uzavírá a zánět se v CNS kompartmentalizuje. Stává se tak nepřístupný léčebným zásahům, což vysvětluje jejich neúspěšnost v chronické progresi

RS. Zánět však v CNS přetrvává, postihuje nejen bílou, ale i šedou hmotu a podílí se na další postupné ztrátě axonů. Na MRI pozorujeme tento proces jako progredující atrofii CNS.

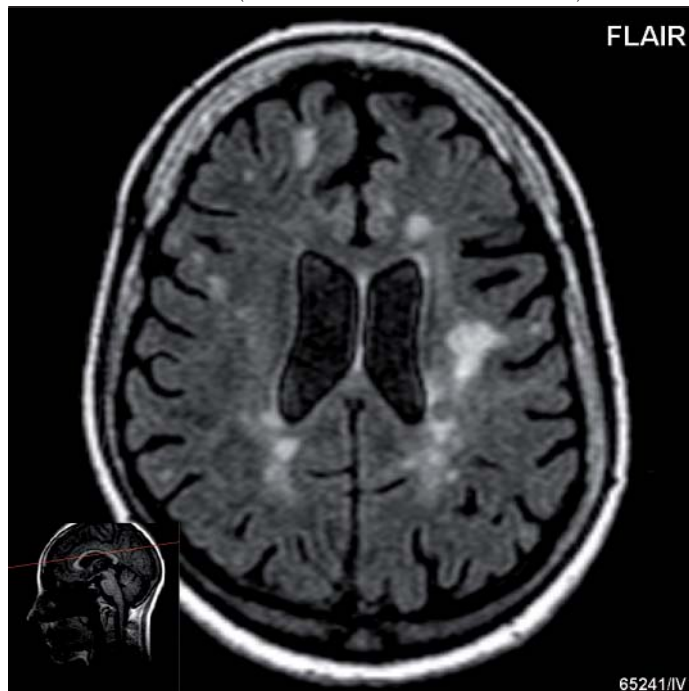
Typy průběhu RS

Asi 85 % pacientů má zpočátku průběh relabující remitující (období atak se střídá s periodami remisí), po 10–15 letech dochází k vyčerpání rezerv CNS a ačkoli ataky mohou ještě přetrvávat, invalidita postupně narůstá. Asi 10–15 % pacientů má od počátku nárůst invalidity bez atak (většinou postižení hybnosti dolních končetin – spastickou paraparézu), hovoříme o primární progresi. Asi u 3 % pacientů se vyskytují těžké relapsy s nedostatečnou remisí a rychle narůstající invaliditou i mezi relapsy. Jde o maligní typ onemocnění.

Ženy jsou postiženy dvakrát tak často jako muži, podobně jako i u řady dalších autoimunit. Vysvětlení lze hledat v hormonálním kolísání v organizmu ženy, protože pohlavní hormony mají významný vliv na funkci imunitního systému. Spouštěčem akutních atak bývají především infekce, které vedou k nespecifické aktivaci imunitních buněk, tedy i buněk autoagresivních. Dále to jsou hormonální změny (porod, menzes, nástup menopauzy), často zhorší RS stres.

Příznaky RS

Příznaky jsou závislé na tom, ve kterém místě CNS se vytvoří ložisko zánětu. Častým prvním

Obrázek 1. MRI – FLAIR (30letá žena s 11letou anamnézou RS)**Obrázek 2.** MRI – T2 vážený obraz (42letá žena s 8letou anamnézou RS)

příznakem je neuritida optiku (zamlžené vidění, porucha zorného pole, ztráta barvocitu) či senzitivní porucha. Ta bývá často podceňena nebo vysvětlena jako vertebrogenní obtíže, čímž se opět diagnostika zbytečně oddaluje. Brnění nebo výpadek citlivosti na části těla, který neodpovídá lokalizaci nervového kořene nebo inervační oblasti periferního nervu, by měl vždy budit podezření na první příznak RS. Bohužel je často bagatelizován (což je podpořeno i tím, že do několika dnů až týdnů příznak sám vymizí) a pacient je odeslán na rehabilitaci krční či bederní páteře, podle toho, zda se obtíž vyskytla na horní či dolní končetině. Hybné poruchy již většinou k diagnostickému procesu vedou, stejně tak jako mozečkové poruchy nebo okohybné poruchy. Příznakem však může být i postižení trigeminu nebo paréza lícního nervu. Závratě či nejistota v prostoru u mladého člověka bez příznaků ušních (tinnitus, porucha sluchu) by opět měly vždy vést k vyloučení RS. Nezřídka i sfinkterové obtíže (urgentní močení, retence, eventuálně inkontinence) se mohou objevit na počátku choroby. Stížností 85 % pacientů je excesivní únava, která může i předcházet vývoji specifických neurologických příznaků. Často pacienta limituje v jeho běžných denních aktivitách a je vysvětlitelná ztrátou axonů, přítomností zánětu v CNS a demyelinizací, která zpomaluje přenos nervového vzruchu. Dalším nespecifickým příznakem je deprese, která bývá opět podceňována lékařem i pacientem. Depresivní porucha se vyskytuje v průběhu RS u 50 %, depresivní epizoda až u 75 % pacien-

tů. Suicidalita je úměrně tomu také významně zvýšena (7,5x), je proto potřeba brát tyto signály vážně. Asi u 30 % pacientů se již od začátku objevují drobné kognitivní poruchy, které jsou velmi nenápadné, detekovatelné pouze bateremi neuropsychologických vyšetření zaměřených na RS, které mohou ale pacienta vyřadit ze zaměstnání (poruchy pozornosti, pracovní paměti, exekutivních funkcí). Asi 80 % pacientů s RS podle celosvětových statistik (provedených před érou biologické léčby) ztrácelo zaměstnání již během prvních 10 let choroby.

Diagnostika

V diagnostice RS vycházíme z klinického obrazu kompatibilního s RS (tj. postižení CNS v typických lokalizacích) a prokazujícího diseminaci postižení CNS v prostoru a čase, a z pomocných vyšetření. Zpočátku nemusí neurologický nález mimo ataky ukázat žádnou patologii! Základními pomocnými vyšetřeními jsou MRI a vyšetření mozkomíšního moku. Na MRI sledujeme ložiska zvýšeného signálu na T2 vážených obrazech nebo na sekvenci FLAIR (obrázky 1, 2). MRI poskytuje průkaz diseminace v prostoru CNS, ale i průkaz diseminace v čase, pokud jsou na opakované MRI nová ložiska nebo pokud již při prvním vyšetření jsou patrna při podání kontrastní látky (gadolinia) ložiska právě aktivní (hypersignální na T1 vážených obrazech). Podání gadolinia by proto mělo být vždy při diagnostickém procesu indikujícím lékařem požadováno. Diagnostika se tím výrazně urychluje. Pokud je ložisek na T2 vážených obrazech 9 a více

a klinické příhody byly alespoň dvě, není podle mezinárodních kritérií potřeba dalších vyšetření k diagnostice RS. Protože však MRI nález má sice vysokou senzitivitu ale nízkou specifitu, považujeme vyšetření mozkomíšního moku za nezastupitelné – informuje nás o zánětlivé povaze onemocnění. Vyšetření lze provést atraumatickou jehlou ambulantně, což významně snižuje výskyt postpunkčních obtíží a zvyšuje komfort pacienta. Po tomto výkonu není třeba ležet déle než 20 minut. V moku vyšetříme kvalitu hematoencefalické bariéry (albumin, celkovou bílkovinu v porovnání s periferní krví, která vždy musí být odebrána zároveň), intrathekální produkci IgG, počet a kvalitu buněk (v akutní atace můžeme najít až kolem 50 i více mononukleárních elementů), a především izoelektrickou fokuzací detekovatelné oligoklonální pruhy v likvoru (diagnosticky významný je počet dvou a více pruhů v likvoru, které nejsou v séru). Stejně přínosný je i nález plazmatických buněk, producentů Ig v likvoru.

Evokované potenciály při pozitivitě výše uvedených vyšetření nejsou nutné, v případě diagnostických nejasností používáme dle mezinárodních kritérií vizuální evokované potenciály. Prodloužení latence první pozitivní vlny P100 nás informuje o demyelinizaci, což je významné především tam, kde na oku neproběhla optická neuritida.

Diferenciálně diagnosticky odlišujeme především nádory a cévní malformace (MRI), jiné autoimunity (vaskulitidy, lupus erythematoses – panelem autoprotilátek, zjištěním postižení

dalších orgánů), a u primární progresse je třeba odlišit některé neurodegenerativní choroby jako spinocerebellární ataxie a dospělou formu adrenoleukodystrofie. Při nejasnostech musí zůstat pacient v pečlivé dispenzární péči a vyšetření je nutno opakovat. V posledních dvou letech jsme zjistili, že i v ČR je daleko vyšší výskyt neuromyelitis optica s postižením zraku a hybnosti, než jsme dříve předpokládali. Tato Devicova nemoc se vyskytuje především v Asii a jejím diagnostickým znakem je výskyt protilátek proti aquaporinu-4. Oligoklonální pásy v likvoru nebývají přítomny a dominují MRI léze v míše, přesahující délkou 3 míšní segmenty. Léčba se liší, prognóza je velmi závažná.

Léčba akutní ataky

Akutní ataka znamená vždy akutní vzplanutí zánětu a mělo by k ní takto být přistupováno i léčebně. Nové nebo rekurentní příznaky bez přítomnosti horečky, trvající alespoň 24 hodin vyžadují podle mezinárodního konsenzu podání 3 gramů SoluMedrolu (methylprednisolonu). Lze ho podat venózně i perorálně, rozděleně během 3–6 dnů. Hospitalizace většinou není nutná, zvláště pokud pacient léčbu neabsolvuje poprvé, není diabetik, nemá akutní krvácející vřed a není léčen pro psychotické onemocnění. Pacienta je třeba chránit před vedlejšími účinky kortikoidů – při gastrointestinálních obtížích podat blokátory protonové pumpy a antacida, při opakovaném podání zajistit přísun vitamínu D, magnezia a kalcia jako prevenci osteoporózy, při poruše metabolismu glukózy hlídat glykemii, doplňovat kalium (většinou stačí potravou – 1 až 2 banány denně). Po podání vysokých dávek methylprednisolonu by měl pacient dostat perorální postupně se snižující (tzv. taper) dávku kortikoidů do vysazení během několika dnů, aby se imunitní systém opět po vysazení patologicky neaktivoval. Protože se ataka objevuje velmi často na konci infekce nebo po ní, je naší snahou léčit febrilní infekce antibiotiky. Jejich imunosupresivní působení je v tomto případě výhodou. Argument, že jde o virové onemocnění, je málokdy racionální – na vírem poškozené sliznici dýchacích cest rychle přerůstá bakteriální superinfekce, která vede k prolongaci infektu a velmi pravděpodobnému vzniku ataky. Není-li jisté, zda je infekt zažehnán, je vždy lépe překrýt podání kortikosteroidů antibiotiky.

Dlouhodobá léčba remitentního stadia

Opakované ataky (více než 3 za dva roky nebo 2 za rok) svědčí o významné aktivitě RS

Tabulka 1. Přehled komplexní léčby

Akutní ataka	3–5 g methylprednisolonu
Remitentní stadium	léky první volby (interferon beta, glatirameracetát)
Nedostatečný efekt léků první volby nebo přechod do chronickoprogresivního stadia	natalizumab, pulsy cytostatik a methylprednisolonu
Symptomatická léčba	ovlivnění deprese, spasticity, sfinkterových a sexuálních obtíží, bolestí, prevence osteoporózy, fyzioterapie, kognitivní trénink, psychoterapie
Prevence a léčba infektů	

a musí vést k zavedení biologické léčby u všech remitentních pacientů.

V současné době je už i v ČR možná léčba RS po první atace biologickými léky (ty byly donedávna rezervovány pro pacienty s velmi aktivní remitentní RS). Velké studie prokázaly, že včasná léčba je jedinou metodou, která může oddálit trvalou invaliditu. Jak interferon beta, tak glatiramer acetát, injekční imunomodulační léky, snižují počet relapsů nemoci asi o 30 % oproti placebo. Vedení této léčby je v ČR možné jen v Centrech pro RS, kterých je v současnosti 14. Léčba není stejně účinná u všech pacientů. O responsivitě rozhodují především faktory genetické, ale i tvorba protilátek proti interferonu beta. Léky jsou velmi bezpečné, proto i po zavedení orálních léků, kterých v následujících letech bude k dispozici nejméně pět, budou mít v léčbě RS své místo (je nutno vzít v úvahu, že nejméně polovina nově diagnostikovaných pacientů jsou ženy ve věku plánování gravidity).

Při nedostatečné odpovědi na biologickou léčbu první volby je na místě zvážit použití první monoklonální protilátky v neurologické praxi – natalizumabu. Má dvojnásobný efekt oproti výše jmenovaným lékům, ale jeho podávání je zatíženo nebezpečím výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie (většinou smrtelného virového zánětu mozku) v incidenci 1:1 000 léčených po prvním roce léčby.

Další možností eskalace léčby je použití cytostatických pulzů (mitoxantronu nebo cyklofosfamidu), při nichž je třeba kontrolovat vždy 7–10 dnů po podání krevní obraz a jaterní testy, u mitoxantronu provádět i leta po skončení terapie echokardiografická vyšetření a u cyklofosfamidu jednou do roka cytologické vyšetření moči a cystoskopii. Pulzy se nesmí podávat v situaci infekce. Cytostatické pulzy mohou být někdy efektivní i u začátku chronickoprogresivního stadia. Pokud však není patrný benefit po půl roce léčby, od terapie je vhodné upustit, protože nežádoucí účinky by mohly převážít riziko.

Symptomatická léčba

Bez ohledu na stadium choroby je třeba se pokusit ovlivnit symptomy nemoci, kte-

ré pacienta obtěžují. Spasticitu ovlivňujeme centrálními myorelaxancii (baklofen, tizanidin, myolastan, thiokolchikosid) a rehabilitačními technikami. Při selhání této léčby lze navrhnout zavedení baklofenové pumpy, při lokální spasticitě botulotoxin.

Depresi je třeba především odhalit. Léčba je většinou jednoduchá, moderní antidepresiva jsou účinná a pacientovi nezpůsobují útlum či únavu. Vhodné, ale u nás obtížně dosažitelné, je doplnění psychoterapií. Pacient s jakoukoli suicidální ideací ovšem patří do odborné péče psychiatra. Stejně tak je třeba ovlivnit úzkost, v pozdějších stadiích spastický smích a pláč, kde se také velmi dobře osvědčila moderní antidepresiva.

Sfinkterové poruchy jsou ovlivnitelné, jejich léčbu řídí urolog podle míry jímací schopnosti močového měchýře. Praktický lékař by měl spolupracovat v detekci infekcí močových cest, protože jejich minimální klinická symptomatologie (dysurie jsou zřídka přítomny pro sníženou citlivost sliznice močových cest) může vést k přechodu do chronicity a ohrozit pacienta selháním ledvin při chronické pyelonefritidě. Významné je při sfinkterových poruchách i cvičení na posílení svalů pánevního dna. K RS patří i sexuální poruchy s nejvýznamnější erektilní dysfunkcí. Většinou je třeba se pacienta aktivně dotazovat, protože málokdo sexuální poruchy s RS spojí. Moderní orální léky jsou naštěstí většinou dostačující.

Mozečkový třes lze ovlivnit jen málokdy, používá se clonazepam, dostatečnou dávku však většina pacientů netoleruje. Ataxii ovlivnit nelze. Vestibulární poruchy mohou dobře odpovídat na trénink posturální stability zkušeným fyzioterapeutem.

Bolesti mohou být u RS jednak neurogenní (neuralgie, pálivé či bolestivé parestzie, decharge při předklonu hlavy), a pak reagují dobře na antiepileptika (gabapentin, karbamazepin apod.), jednak vertebrogenní při asymetrických parézách, nesprávně používaných pomůckách (vozíky, berle), osteoporóze. Podle příčiny lze také obtíže ovlivnit.

Kognitivní poruchy je možné ovlivnit pouze kognitivním tréninkem a dostatečnou sociální

stimulací, kognitiva nejsou efektivní. Stejně tak únavu lze ovlivnit (při vyloučení příčin jako je anémie, chronická infekce, porucha funkce štítné žlázy) pouze fyzickým tréninkem. Dřívější představa o tom, že pacient smí cvičit pouze do únavy, musí se šetřit a nesmí sportovat, byla vyvrácena. Naopak pacient, který pravidelně cvičí, je v lepším neurologickém stavu, než pacient, který je ve fyzické dekonici. Péče o fyzickou kondici je proto základní filozofií, kterou by měl pacient přijmout jako součást zvládání nemoci (coping).

Režimová opatření

Pacient s RS by se měl vyvarovat, jak jen lze, infekcí. Očkování většinou představuje další aktivaci imunitního systému, proto jeho riziko a benefit zvažujeme velmi odpovědně. V zimních měsících pomáhá amantadine, u některých pacientů aplikace intramuskulárních imunoglobulinů. Pravidlem je včasná léčba infekcí antibiotiky a aktivní vyhledávání a likvidace fokusů (zubní infekty, dutiny, močové cesty).

Gravidita a menopauza

Graviditu doporučujeme plánovat v situaci, kdy je aktivita nemoci pod kontrolou. U biologické léčby stačí vysazení léku po zjištění gravidity, jinak hrozí aktivace choroby v době, kdy je pacientka bez terapie. Po porodu lze u velmi aktivní RS podávat intravenózní imunoglobuliny, je dobré se co nejdříve vrátit k původní terapii a omezit kojení na prvé dva měsíce (prolaktin aktivuje Th1 populaci lymfocytů). K úspěšnému plánování gravidity není žádný důvod nepoužít hormonální antikoncepci (pokud nejsou přítomny obecné kontraindikace jako je kouření a porucha koagulace nebo jaterních funkcí).

Stejně tak není důvod nepoužít hormonální substituci v menopauze, kdy může dojít k aktivaci choroby vlivem nedostatku estrogenů, které mají tlumivý vliv na autoagresivní lymfocyty.

Závěr

RS přestala být chorobou, u níž sdělení diagnózy představovalo sdělení osudu. Včas zahájená biologická léčba může změnit pro-

gresi invalidity, a tím i socioekonomické dopady nemoci. Praktický lékař může přispět zásadním dílem k diagnostickému procesu, sledování bezpečnosti pacienta při léčbě i k vyladění symptomatické léčby. Nezastupitelnou úlohu má v prevenci a léčbě infekcí, které často rozhodují o aktivitě nemoci, stejně jako v podpoře aktivního pacientova přístupu k životu i k nemoci.

Literatura

1. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Č a Slov Neurol Neurochir 2008; 71/104(2): 121–132.

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
eva.havrdova@gmail.com

