

Prvé príznaky sclerosis multiplex a význam včasnej liečby

Doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.

II. neurologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Sclerosis multiplex (SM) je časté ochorenie centrálnej nervovej sústavy, ktoré postihuje predilekčne mladú generáciu. Incidenciu SM charakterizuje špecifický geografický výskyt. K najčastejším prvým príznakom SM patrí optická neuritída. SM je heterogénne ochorenie, u každého jedinca môže mať odlišný priebeh, a preto neexistujú jednoznačné prvé kritériá. Môžeme hovoriť širokej škále včasných kritérií, ku ktorým patria aj cerebelárne príznaky, únava, poruchy močenia, patologická únava, parestézie, dyzestézie. Liečba SM má svoje špecifické postupy a na Slovensku je vyhradená do presne určených centier, ktoré majú osobitný vzťah so zdravotnými poisťovňami. Dôležitou súčasťou starostlivosti o pacientov s SM je pozícia všeobecného lekára.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, imunopatogenéza, EDSS, MFSC, oligoklonálne IgG pásy, DMD, eskalačná liečba, indukčná liečba

The first symptoms of multiple sclerosis and the importance of early treatment

Multiple sclerosis (MS) is a frequent central nervous system disease that affects young generation predominantly. Incidence of MS characterizes a specific geographical occurrence. The most common first symptom of MS is optic neuritis. MS is a heterogeneous disease, each person may have a different course, there is no clear first criteria. We can speak of a wide range of early criteria, including cerebellar symptoms, fatigue, urinary disorders, pathological fatigue, paresthesia, dysesthesia. MS treatment has its own specific procedures and is reserved to designated centers in Slovakia, that have a special relationship with health insurance companies. An important part of care for patients with MS is the position of general practitioner.

Key words: multiple sclerosis, immunopathogenesis, EDSS, MFSC, oligoclonal IgG bands, DMD, escalation therapy, induction therapy

Via pract., 2017, 14(5): 240–242

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) patrí medzi z najčastejšie zápalovo-degeneratívne ochorenia centrálneho nervového systému (CNS). Aj keď sa v etiológii veľmi často zvažuje dysregulatívne autoimúny charakter, nemožno zabúdať, že ide o ochorenie heterogénneho pôvodu. Ochorenie sa prejavuje postihnutím tak bielej, ako aj sivej hmoty a má difúzny, ale aj ložiskový charakter. SM patrí medzi najčastejšie príčiny chronickej invalidity mladých ľudí vo veku od 20 do 40 rokov. Zriedkavejšia je manifestácia v detskom veku alebo po 60. roku veku.

Epidemiológia

Sclerosis multiplex celosvetovo postihuje viac ako 2,5 milióna ľudí. Na Slovensku má prevalencia SM pomerne vysoký výskyt (približne 100/100 000 obyvateľov) (1). Ochorenie postihuje prevažne mladých jedincov, pričom ženské pohlavie vykazuje takmer dva až trikrát častejší výskyt ako mužské.

SM má veľmi špecifické geografické rozloženie po celom svete. Výrazne vyššia prítomnosť tohto ochorenia sa vyskytuje v najsevernejších zemepisných šírkach severnej a južnej pologule oproti najjužnejším zemepisným šírkam. Toto pozorovanie odráža výskyt ochorenia v Škandinávii, severných Spojených štátoch a Kanade, rovna-

ko ako v Austrálii a na Novom Zélande. Dáta z migračných štúdií ukazujú, že na prevalenciu má vplyv aj migrácia osôb. Vystahovanie pred 15. rokom veku nesie so sebou riziko zeme, v ktorej dotyčný/á vyrástol. Pokiaľ došlo k vystahovaniu po 15. roku veku, riziko vzniku SM odráža krajinu, do ktorej sa osoba vystažovala (2).

Etiológia a imunopatogenéza

Problematika etiológie a imunopatogenézy presahuje možnosti a povolený rozsah tohto článku, preto prezentujeme len veľmi zjednodušený náhľad.

Etiológia SM zostáva neznáma. Predpokladá sa, že príčina spočíva v dôsledku dysfunkcie imunitného systému, ktorú vyvoláva imunologická dysregulácia spúšťaná genetickými a environmentálnymi faktormi (3). Aj keď SM nie je vrodené ochorenie, v etiológii hrá úlohu istá genetická zložka. Svedčí o tom zvýšený výskyt v rodinách s SM. Riziko SM medzi prvostupňovými príbuznými je 10 – 50-krát vyššie ako v bežnej populácii. Miera zhody u monozygotných dvojčiat tvorí asi jednu tretinu, čo znamená, že ak je jedno dieťa choré, pravdepodobnosť postihnutia druhého tvorí okolo 30 % (4). Štúdie väzbových analýz odhalili ako rizikové faktory niekoľko génových lokusov. Pri hlavnom histokompatibilnom komplexe sa alela HLA DR15/DQ6 považuje za najsilnejšiu.

Z environmentálnych faktorov sa ako významné hodnotia infekcia Epstein-Barrovej, deficiencia vitamínu D a aj fajčenie cigariet.

Na patofyziológii SM sa podieľa viacero procesov, ktoré nie sú rovnako zastúpené. Z toho vyplýva aj aj rozmanitý klinický obraz u jednotlivých pacientov.

V svojej podstate pri SM ide o zápalové postihnutie centrálnej nervovej sústavy (CNS) s mnohopočetnými zápalovými infiltrátmi, demyelinizáciami, postihnutím sivej hmoty s následnou atrofiou, astroglóziou a axonálnou degeneráciou (5). Zápalové postihnutie CNS sa považuje za kľúčový mechanizmus aktivity ochorenia a formáciu akútnych lézií.

Aktivovaný lymfocyt je schopný prostredníctvom vlastnej produkcie prozápalových cytokínov aktivovať endotel. V ďalšom postupe adhezuje k endotelu, potom si produkciu proteolytických enzýmov vytvorí priechod cez bazálnu membránu do CNS. Následne produkciou zápalových cytokínov (tumor nekrotizujúci faktor alfa, interferón gama) aktivuje gliové bunky. Iba aktivované lymfocyty spustia kaskádu pochodov, ktoré vedú jednak k vzniku zápalového ložiska a jednak k deštrukcii myelínu aj samotných nervových vlákien. Po prechode do CNS sa periférne aktivované T lymfocyty reaktivujú a spustia ďalšiu zápalovú kaskádu, čo vedie k uvoľneniu

cytokínov a chemokínov s následným náborom ďalších zápalových buniek vrátane T lymfocytov, monocytov a B lymfocytov s perzistentnou aktiváciou mikrogliie a makrofágov, čo vedie k poškodeniu myelínu (6, 7).

Klinické príznaky a priebeh

Akútny vznik neurologických príznakov je závislý od miesta lézie, na ktorom došlo k demyelinizácii nervových dráh a tým je daný príslušný klinický obraz. Najčastejším prvým príznakom SM je optická neuritída. Väčšinou ide o monokulárne postihnutie vízu, ktoré môže sprevádzať bolesť za očnou guľou alebo pri pohyboch očí do strán. Pacient sa sťažuje na výpadky v zornom poli, niekedy pocit hmlistého videnia alebo aj na stratu zraku. Pokiaľ vznikne porucha iných hlavových nervov, pacienti môžu udávať diplopiu, niekedy neuralgiu trigeminu. Postihnutie neocerebela sa prejaví poruchou koordinácie pohybov, tiež sa môže objaviť intenzívny tremor, čo komplikuje vykonávanie jemnejších pohybov. Poškodenie vývojovo starších častí mozogka vedie k pocitu neistoty v priestore a k problémom pri udržaní rovnováhy. K ďalším symptómom SM patria senzitívne poruchy (parestézie, hyperestézie, hypostézie) a rôzne stupne centrálnych paréz. Epileptický záchvat tiež patrí k príznakom SM. Pre pacienta sú veľmi nepríjemné poruchy sfinkterových funkcií. Najčastejšie ide o poruchu močenia – imperatívna mikcia, retencia alebo inkontinencia a ich kombinácie. Asi 60 % mužov trpí na erektilnú dysfunkciu. Pre pacientov s SM je veľmi zťažujúca patologická únava (8).

SM vzhľadom na lokalitu postihnutia CNS môže spôsobiť širokú škálu prvých symptómov. Preto nemôže existovať žiadne definitívne poradie včasných príznakov. Čo môže byť prvým prejavom pre jedného chorého, nemusí byť identickým prejavom postihnutia u iného.

Priebeh ochorenia komplikujú psychické problémy – podľa skúseností autora – veľmi často po „zhaňaní“ neprimeraných informácií na internetových portáloch. Z psychických problémov zväčša ide o depresie, úzkosť, emočné výkyvy, v neskorších fázach ochorenia kognitívne poruchy.

S cieľom kvantifikácie postihnutia, progresie a závažnosti príznakov SM sa vytvorila tzv. Kurtzkeho stupnica postihnutia a závažnosti klinických príznakov EDSS (Expanded Disability Status Scale) (9). Táto hodnotiacia metóda kvantifikuje postihnutie siedmich funkčných systémov. Ide o zrak, motoriku, kmeňové, mozočkové funkcie, sfinktery, senzitívne ťažkosti, kognitívne

funkcie a únavu. EDSS je síce najpoužívanejší, ale má svoje limitácie, hlavne čo sa týka rigidity hodnotenia. V klinických štúdiách sa dnes skôr používa novšia škála, tzv. MFSC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Škálovanie je viacrozmerné, hodnotí kvantitatívne funkciu horných aj dolných končatín a neuropsychologické funkcie, pričom umožňuje porovnanie výsledkov. Na druhej strane ide o časovo náročnejšiu metodiku.

Definitívna diagnóza SM musí spĺňať tzv. McDonaldove kritériá. Tie boli opakovane revidované, pričom naposledy v roku 2010 (10). Podľa týchto kritérií je možné uskutočniť diagnózu SM už pri prvom vyšetrení magnetickou rezonanciou (MRI). Na druhej strane je potrebné pripomenúť, že neexistuje žiadny 100 % spoľahlivý test, ktorý by diagnózu SM potvrdil alebo vylúčil. Diagnózu SM aj v súčasnosti možno postaviť len na základe klinických príznakov a priebehu. Súčasne je potrebné vylúčiť iné diagnózy, ktoré sa istým spôsobom podobajú na SM.

V klinickom priebehu SM sa odlišuje tzv. klinicky izolovaný syndróm a sclerosis multiplex. Klinicky izolovaný syndróm (CIS) je prvá epizóda neurologických príznakov, ktoré sú spôsobené demyelinizačným postihnutím CNS. Tieto prvé príznaky musia trvať najmenej 24 hodín. Vo väčšine prípadov sa v nasledujúcom období vyvinie definitívna forma SM, a preto je veľmi dôležité toto štádium rozpoznať.

Podľa priebehu možno definitívnu SM rozdeliť na niekoľko foriem. *Relaps remitujúca forma SM (RRSM)* sa vyskytuje asi v 85 % prípadov. Charakterizujú ju tzv. ataky, za ktorými nasleduje rôzne dlhé obdobie remisie bez nových klinických príznakov. Táto fáza trvá okolo 10 až 15 rokov a potom prechádza do *sekundárne chronickej progresívnej formy (SPSM)*, pričom po každom relapse prichádza iba veľmi nekompletná náprava. Po každom relapse postupne narastá stupeň klinického postihnutia a zvýraznenie zneschopenia (dizability). Zhruba u 10 % pacientov od začiatku ochorenia dochádza k postupnému celkovému zhoršovaniu stavu bez atakov, čo charakterizuje *primárne progresívny typ SM (PPSM)*. Asi u 3 % pacientov môže dôjsť k *hyperaktívnemu priebehu s ťažkými atakmi*, pričom náprava je nedostatočná. Neurologické príznaky sa prehlbujú s relatívne rýchlym rozvojom neurologického deficitu.

Diagnostika

Základom stanovenia diagnózy SM aj pri dostupnosti dôležitých vyšetrovacích metodík zostáva klinický obraz, ktorý je opísaný vyššie.

Magnetická rezonancia mozgu a miechy (MRI) je základným pomocným vyšetrením. Vďaka dohode medzi Slovenskou neurologickou spoločnosťou a Slovenskou rádiologickou spoločnosťou sa využíva tzv. štandardizovaný protokol. Tento zabezpečuje jednotný systém nielen samotného vyšetrenia, ale aj opisu, čo zaisťuje spoľahlivé porovnanie, pokiaľ by bol pacient vyšetrený na rôznych pracoviskách MRI. Pri vyšetrení MRI sa sleduje prítomnosť viacpočetných hyperintenzívnych ložísk v typických oblastiach, ako aj tzv. enhancement lézie po podaní kontrastu, čo svedčí o akútnej ochorenia.

Vyšetrenie mozgomiechového likvoru je dôležitou súčasťou diagnostického procesu. Okrem základného biochemického a cytologického vyšetrenia sa sleduje prítomnosť intratekálnej syntézy imunoglobulínov (IgG) s izoelektrickou fokusáciou (IEF). Toto vyšetrenie je síce nešpecifické, ale u pacientov s SM dosahuje pozitívitu vo viac ako 90 %. Pátra sa po prítomnosti aspoň dvoch oligoklonálnych IgG pásov, ktoré sú prítomné iba v likvore (6). Ako poznámku na okraj možno uviesť, že v SR je vyšetrenie mozgomiechového likvoru nevyhnutnou podmienkou na schválenie liečby SM zdravotnými poisťovňami.

Liečba

Cieľom liečby SM je redukcia počtu relapsov, zníženie zneschopenia (dizability). Predstava je zastaviť zápalový proces v CNS a podporiť remyelinizačné mechanizmy. Podávajú sa tzv. lieky, ktoré ovplyvňujú priebeh ochorenia (disease modifying drugs – DMD), a lieky, ktoré pôsobia symptomaticky. Akútny atak (relaps) ochorenia sa odporúča preliečiť metylprednisolonom.

V SR sa hradené DMD lieky môžu indikovať len na vybraných pracoviskách. Ide o pracoviská: Univerzitnej nemocnice Bratislava, Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, Univerzitnej nemocnice Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na Neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na Neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala, a. s., Bratislava. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

V prvej línii sa z DMD liekov pri SM využívajú interferón beta (IFN-β) 1a a 1b, glatiramer acetát (GA) a teriflunomid. Pokiaľ liečba nie je úspešná

alebo „iba“ suboptimálna, prechádza sa na lieky 2. línie. V tejto skupine sa využíva natalizumab, fingolimod, prípadne alemtuzumab alebo nedávno zaregistrovaný ocrelizumab, či v krátkej budúcnosti dostupný daclizumab. Pri ťažších priebehoch SM sa v liečbe využíva aj imunosupresívum mitoxantron.

Všeobecne platí skúsenosť, podľa ktorej sa účinnejšie lieky spájajú aj s významnejším nežiaducimi účinkami. Preto sa očakáva, že pacienti nastavení na DMD by sa mali pravidelne kontrolovať v špecializovaných centrách. Na našom pracovisku okrem mimoriadnych kontrol sú títo pacienti sledovaní v polročných intervaloch.

Stratégia liečby

Pokiaľ lieky prvej línie/voľby vykazujú neuspokojivú terapeutickú odpoveď, možno realizovať **eskalačnú liečbu**, čo znamená zmenu lieku prvej línie na lieky druhej línie. Pri vysoko aktívnej SM sa dá využiť **indukčná liečba**. Ide o nasadenie čo najúčinnejšej liečby ako prvej voľby a po dosiahnutí stabilizácie ochorenia zmenu na liečbu menej účinnú (11).

S liečbou SM nie je vhodné čakať. Podobne ako v cerebrovaskulárnej medicíne platí heslo „mozog je čas“ (brain is time). Dôvodom čím skoršieho začatia liečby SM je aj skutočnosť, že v prvých rokoch SM spôsobí najvýznamnejšie poškodenie CNS (12). Z dôvodu poškodenia axónov dochádza k nezvratnému zneschopneniu (dizabilite). Ak ochorenie prejde do progresívnej fázy, klasické imunomodulačné lieky prestávajú účinkovať. Ak pacient s SM nie je liečený, v priebehu 10 až 20 rokov dochádza k trvalej invalidite. V období, keď je neliečený pacient významne zhoršený, prestáva už byť optimálnym responderom liečby. Význam včasnej liečby SM podporujú aj výsledky randomizovaných štúdií CHAMPS, ETOMS, Benefit, PreCISE.

Všeobecný lekár a problematika sclerosis multiplex

Všeobecný lekár zohráva neodmysliteľnú úlohu v starostlivosti o pacienta s SM. V procese diagnostiky je často lekárom prvého kontaktu, ktorý by mal správne a včas vytipovať pacienta s možnou SM. Po začatí terapie, ktorá je síce riadená špecializovaným neurológom, účinkuje ako dôležitý partner odborného

lekára napríklad pri monitoringu nežiaduceho efektu liečby (pravidelné laboratórne testy), v starostlivej liečbe všetkých infekčných komplikácií, v sledovaní celkového zdravotného stavu pacienta a pri indikácii symptomatickej liečby a tiež pri posudkových činnostiach (13).

Z pohľadu všeobecného lekára je potrebné vedieť, že vo väčšine prípadov u žien s SM počas gravidity dochádza k stabilizácii ochorenia. Riziko postpartálnych relapsov sa zvyšuje počas prvých troch mesiacov po pôrode. Po pôrode má asi 30 % pacientok s relaps remitujúcou formou SM relapsy (14). Pôrod sa môže viesť fyziologickou cestou. Nie sú námietky proti epidurálnej anestézii.

Očkovanie pacientov s SM prináša v odbornej literatúre niektoré kontroverzné údaje. Paušálne odmietanie akéhokoľvek očkovania u pacientov s SM sa považuje za mýtus. V prípade chrípky je riziko exacerbácie po infekcii väčšie ako po očkovaní. Očkovanie proti chrípke možno odporučiť hlavne u exponovaných jedincov. Pri zraneniach riziko letálnej infekcie prevažuje nad možnosťou zhoršenia choroby, preto sa odporúča preočkovanie proti tetanu i v priebehu relapsu. Očkovanie proti žltej zimnici je u pacientov s SM kontraindikované (15). Pokiaľ je možnosť, je očkovanie neživou vakcínou z hľadiska relapsu SM bezpečnejšie ako očkovanie atenuovanou vakcínou (16).

V jednej staršej francúzskej štúdií, ktorá vyhodnocovala prieskum všeobecných lekárov, sa zistilo, že nepoznajú podrobné informácie o SM (13). Aj keď 55,9 % uviedlo, že sami uskutočňujú diagnostiku SM, iba 2,8 % poznali exaktné definície. Táto situácia sa nemôže aplikovať na pomery v SR, pretože ako sme už uviedli vyššie, liečenie pacientov sa u nás uskutočňuje v špecializovaných centrách. Napriek tomu je nevyhnutné systematické vzdelávanie všeobecných lekárov aj v problematike SM.

Záver

Pacient s SM vyžaduje včasnú diagnostiku, včasné začatie liečby a multidisciplinárny prístup. V drvivej väčšine ide o postihnutie mladých jedincov. Na včasné rozpoznanie ochorenia je dôležité poznať najfrekvencovanejšie skoré príznaky. Súčasná liečba nedokáže síce pacientov s SM vyliečiť, ale správne volený

postup dokáže spoľahlivo ochorenie kontrolovať a prispieť k dobrej kvalite života. Takýto stav sa dá dosiahnuť iba vtedy, ak sa ochorenie začne včas liečiť. V systéme komplexnej starostlivosti o pacientov s SM má nezastupiteľnú úlohu aj všeobecný lekár.

Literatúra

1. Szilasióvá J. Nové terapeutické postupy pri sclerosis multiplex. *Lek listy. Psychiatria, Neurológia: odb príl Zdrav Nov.* 2014; 118(18): 25–27.
2. Cabre P, Signate A, Olindo S, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain.* 2005; 128(Pt 12): 2899–910.
3. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13(12 Suppl): 3–9.
4. Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008; 28(1): 7–16.
5. Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol.* 2004; 251(Suppl 5): v12–v29.
6. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Čes Slov Neurol Neurochir.* 2008; 71(2): 121–132.
7. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015; 5(9): e00362.
8. Benešová Y. *Roztroušená skleróza* [online]. 2 vyd. Brno: Masarykova univerzita; 2013 Elportál. Available from: <http://is.muni.cz/elportal/?id=1113493>. Accessed July 13, 2017.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11): 1444–52.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2): 292–302.
11. Lazibat I, Nevajda B, Grahovac G, Brinar VV. Should MS be treated by escalation or induction therapy? *Coll Antropol.* 2014; 38(1): 385–93.
12. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002; 125(Pt 10): 2202–12.
13. Horáková D. Roztroušená skleróza a úloha praktického lekáre. *Med pro Praxi.* 2008; 5(10): 378–382.
14. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(5): 285–91.
15. Pitha J, Prymula R. Jaká rizika přináší očkování u pacientů s roztroušenou sklerózou? Mýty a realita. *Neurol pro Praxi.* 2013; 14(4): 188–192.
16. Buc M. LF UK Bratislava. 15. máj 2016. Osobná komunikácia.

Doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.

II. neurologická klinika SZU a FNsP
F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
vdonath@nspbb.sk

