

Sclerosis multiplex, Roztrúsená skleróza, SM a iné demyelinizačné ochorenia centrálného nervového systému

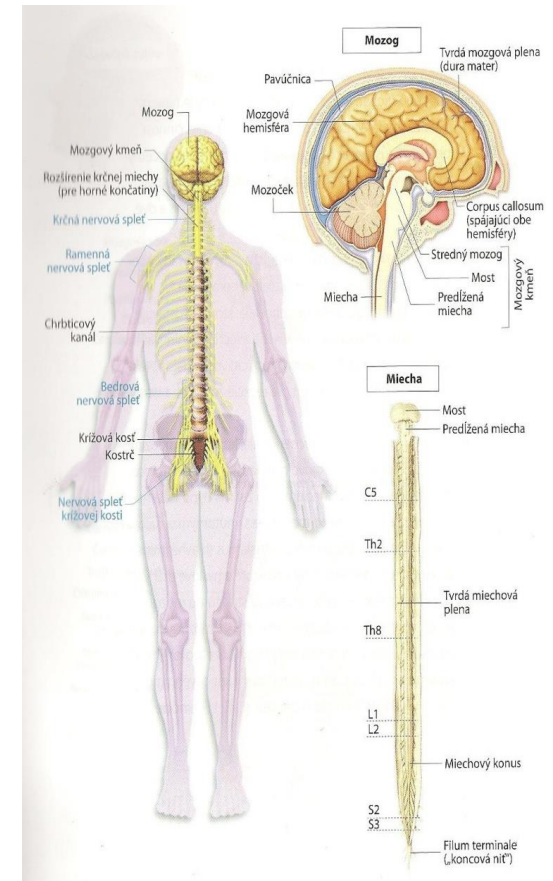
J.Szilasiová

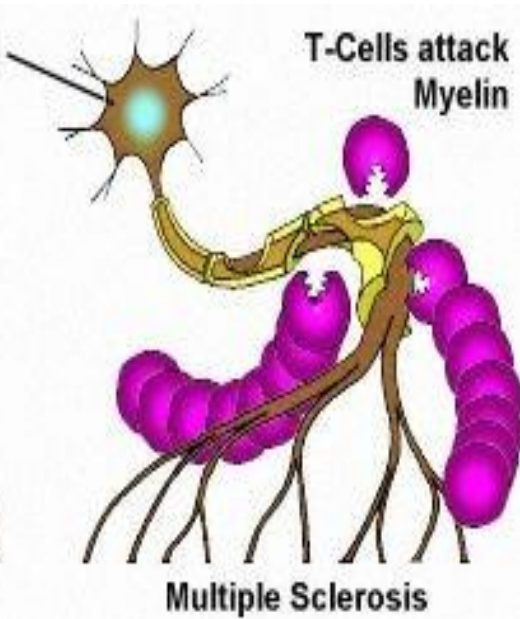
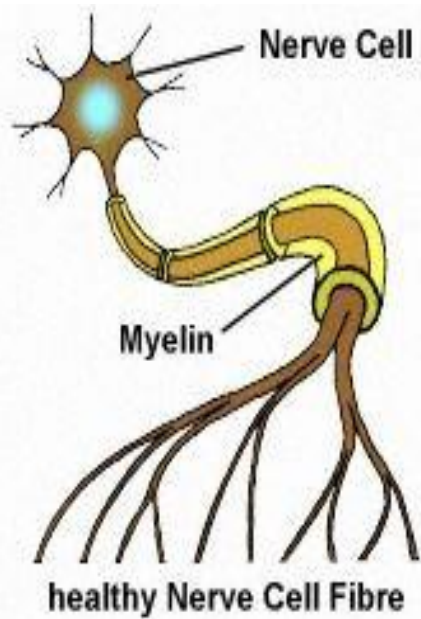
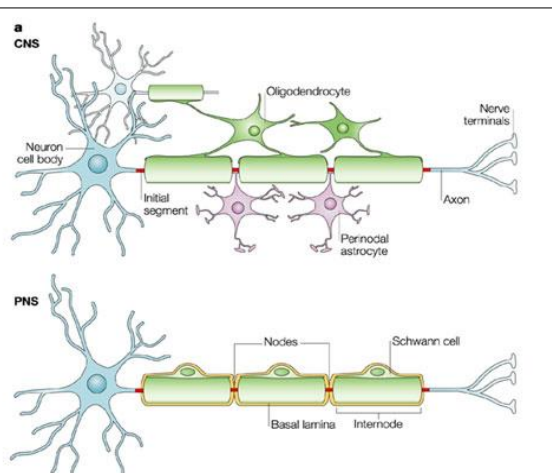
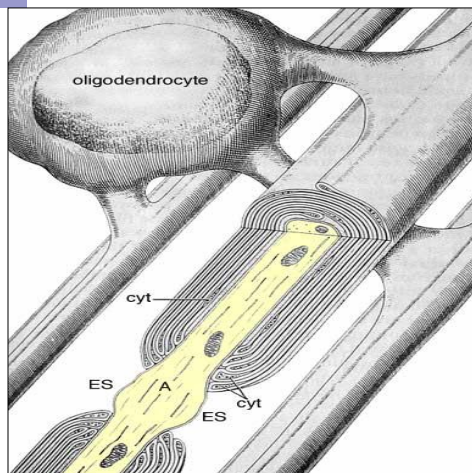
Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

25.marec 2020, Fyzioterapia

Sclerosis multiplex (SM) - epidemiológia, klinický obraz

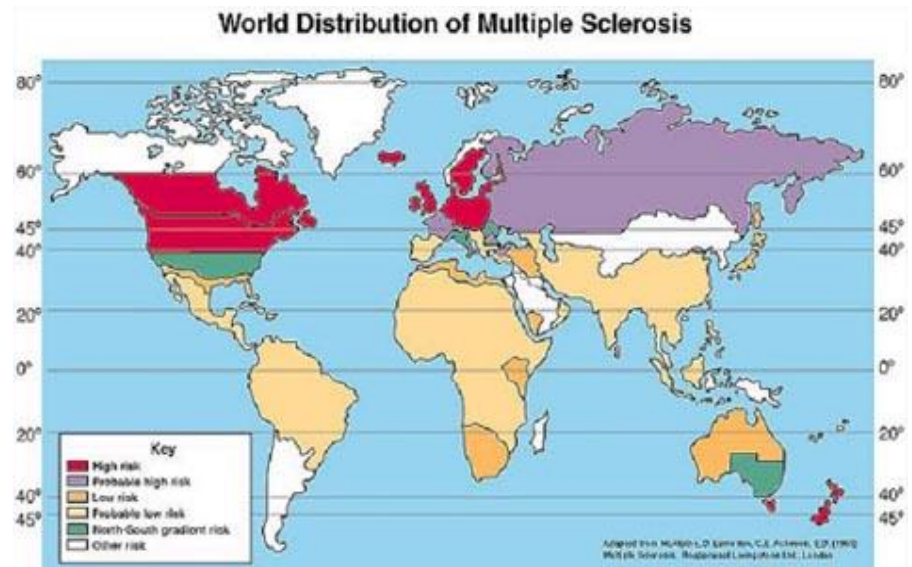
- Definícia: SM je chronické zápalové ochorenie CNS, autoimunitného charakteru, pri ktorom imunitný systém poškodzuje myelín a axóny mozgu a miechy
- Axón- výbežok nervovej bunky obalený myelínom, ktorý ho chráni a umožňuje lepšie vedenie nervového vzruchu vláknom
- Patrí medzi najviac invalidizujúce neurologické netraumatické ochorenia mladých dospelých v našom zemepisnom pásme
- Začiatok SM: medzi 20.-40.rokom
- Slovenská republika - pomerne vysoký výskyt SM, Prevalencia cca 127/100 000 obyv.





Zápalové ložiská sú
diseminované v bielej aj
sivej hmote CNS
periventrikulárne
v corpus callosum
v mozgovom kmeni
v mozočku
v mieche

- Výskyt: mladí dospelí
- Ž : M = 2 : 1
- prevažne biela rasa



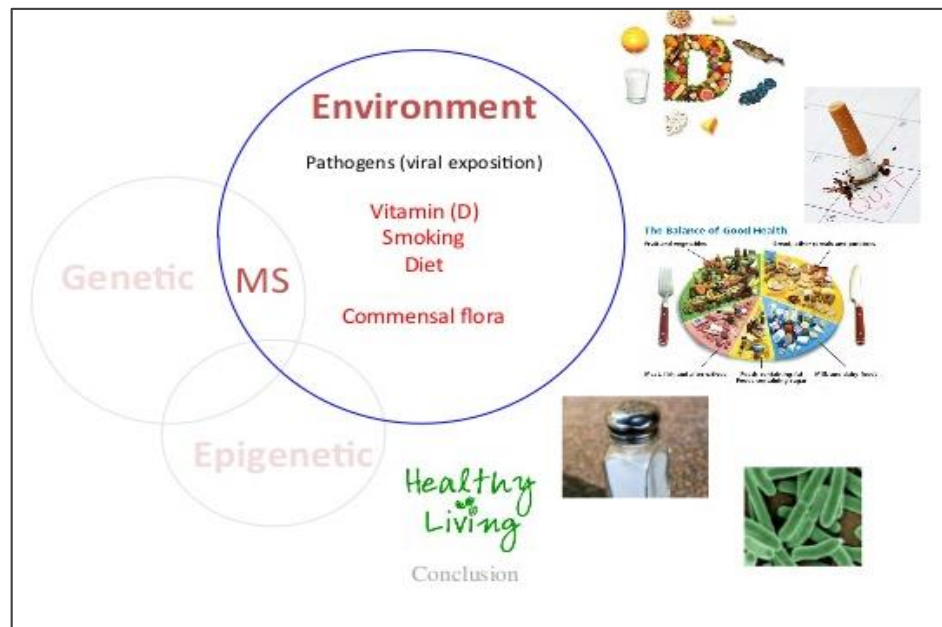
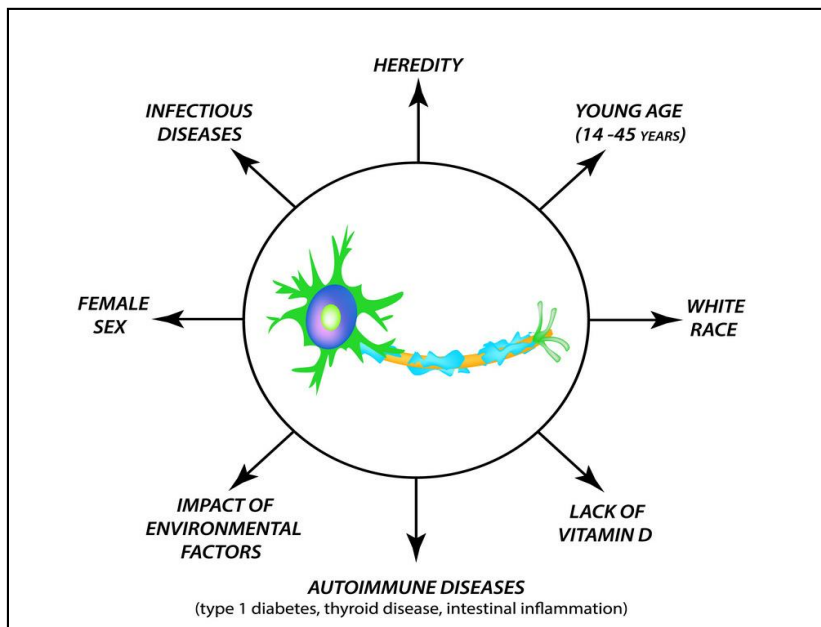
- Ochorenie mierneho zemepisného pásma
- Geografický gradient prevalencie - vyšší výskyt v Severnej Amerike a Európe, pokles so zemepisnou šírkou

Etiopatogenéza

- **Na vzniku ochorenia sa podieľa viacero faktorov:**
- **Vnútorne faktory**
- geneticky determinovaná dysfunkcia T a B lymfocytov a HLA systém: vyšší výskyt SM u nositeľov niektorých alel (HLA-DRB5, HLA-DRB1, HLA-DQA1)
- SM **nie je dedičné ochorenie**, ale v rodinách je o niečo vyššia prevalencia, predstavuje 10 – 30 % výskytu v rodinách, riziko SM u dieťaťa pacienta je 2 – 5 %
- **Vonkajšie faktory**
- opakované vírusové infekcie (HSV-1, 2, 6, EBV, CMV, HVZV, rubeola, parotitis, morbilli)
- baktérie
- toxíny
- fajčenie
- slaná strava
- nedostatok vitamínu D + nedostatočná expozícia slnečnému žiareniu
- výživa - dysfunkcia črevného imunitného systému - črevná flóra- mikrobionta

Etiopatogenéza

- **Interakcia vírus+ nervový systém** = prebudenie latentného potenciálu danej osoby = vzniká abnormálna autoimunitná reakcia proti antigénom CNS



Etiopatogenéza

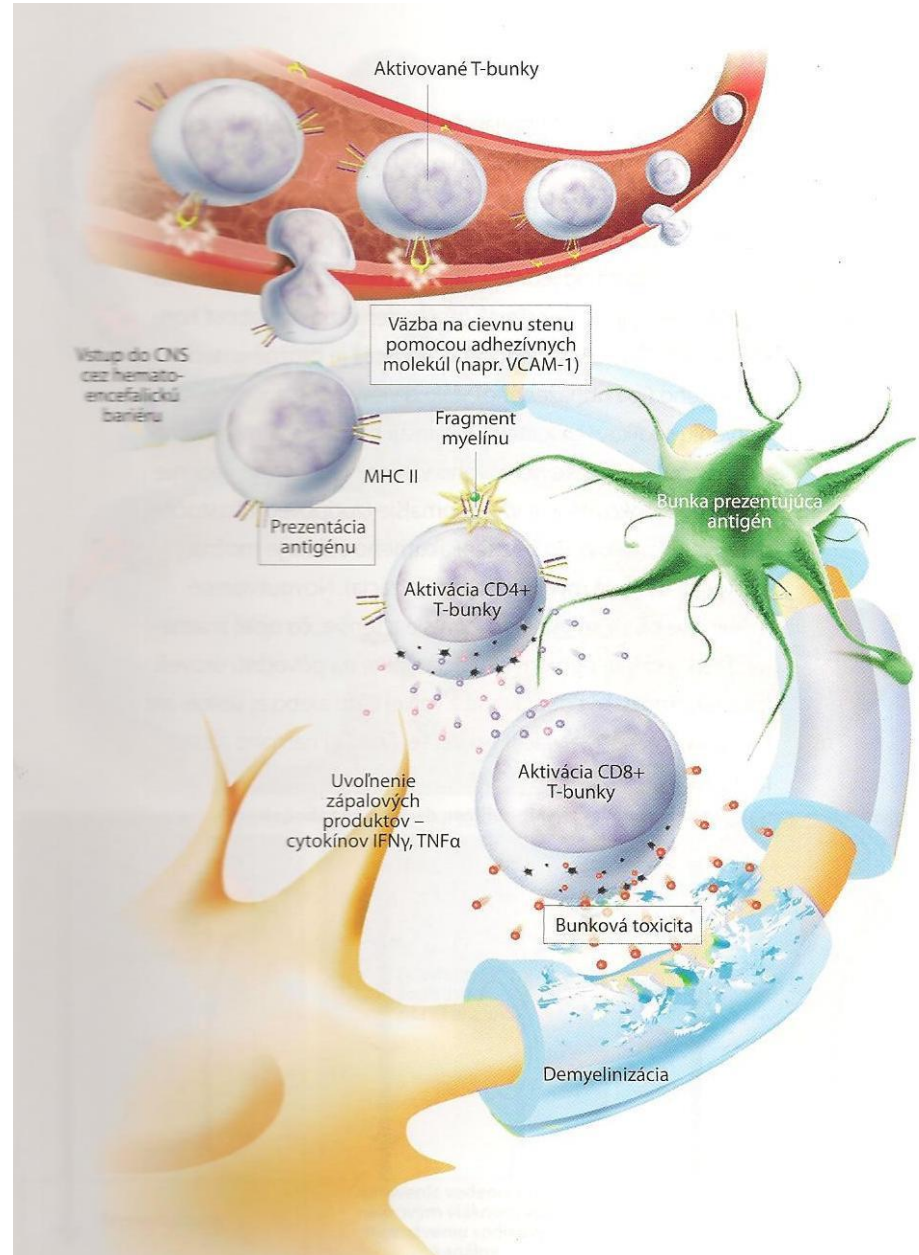
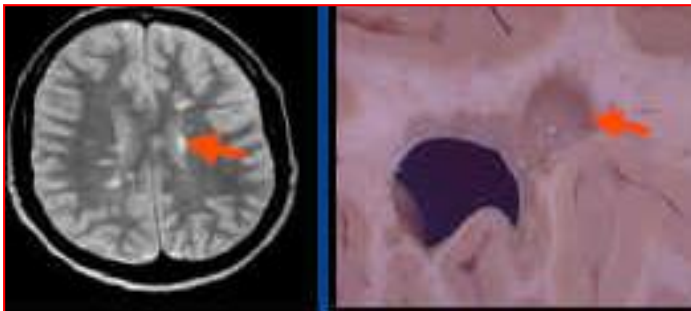
aktivované T_H1 Lymfocyty vstupujú do CNS =
> aktivácia ďalších imunitných buniek
CD4, CD8 + T-Ly, makrofágov + B-Ly

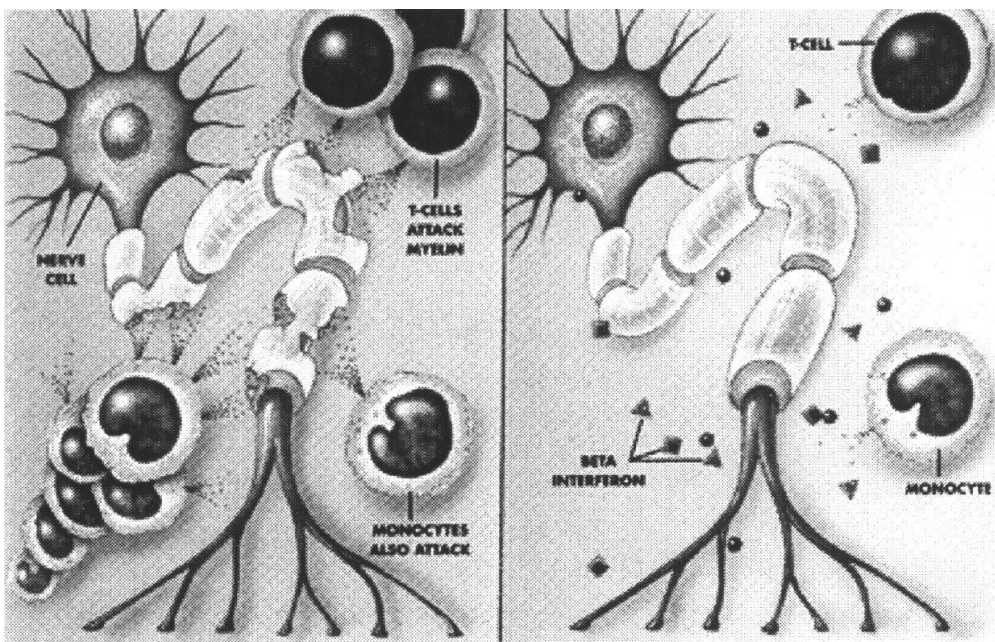
++ tvorba protilátok a *perivaskulárny infiltrát*)

⇒ toxické poškodenie myelínu

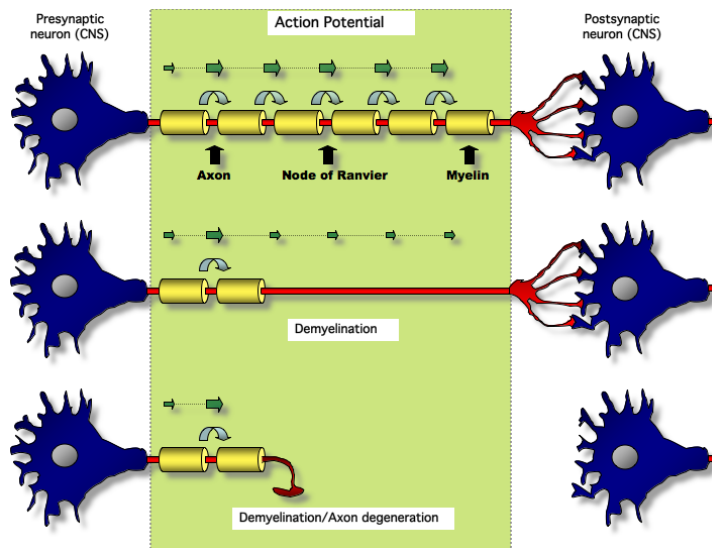
⇒ demyelinizačná lézia + variabilný
stupeň poškodenia axónov

⇒ progredujúca degenerácia a atrofia
nervového tkaniva => (astroglóza)



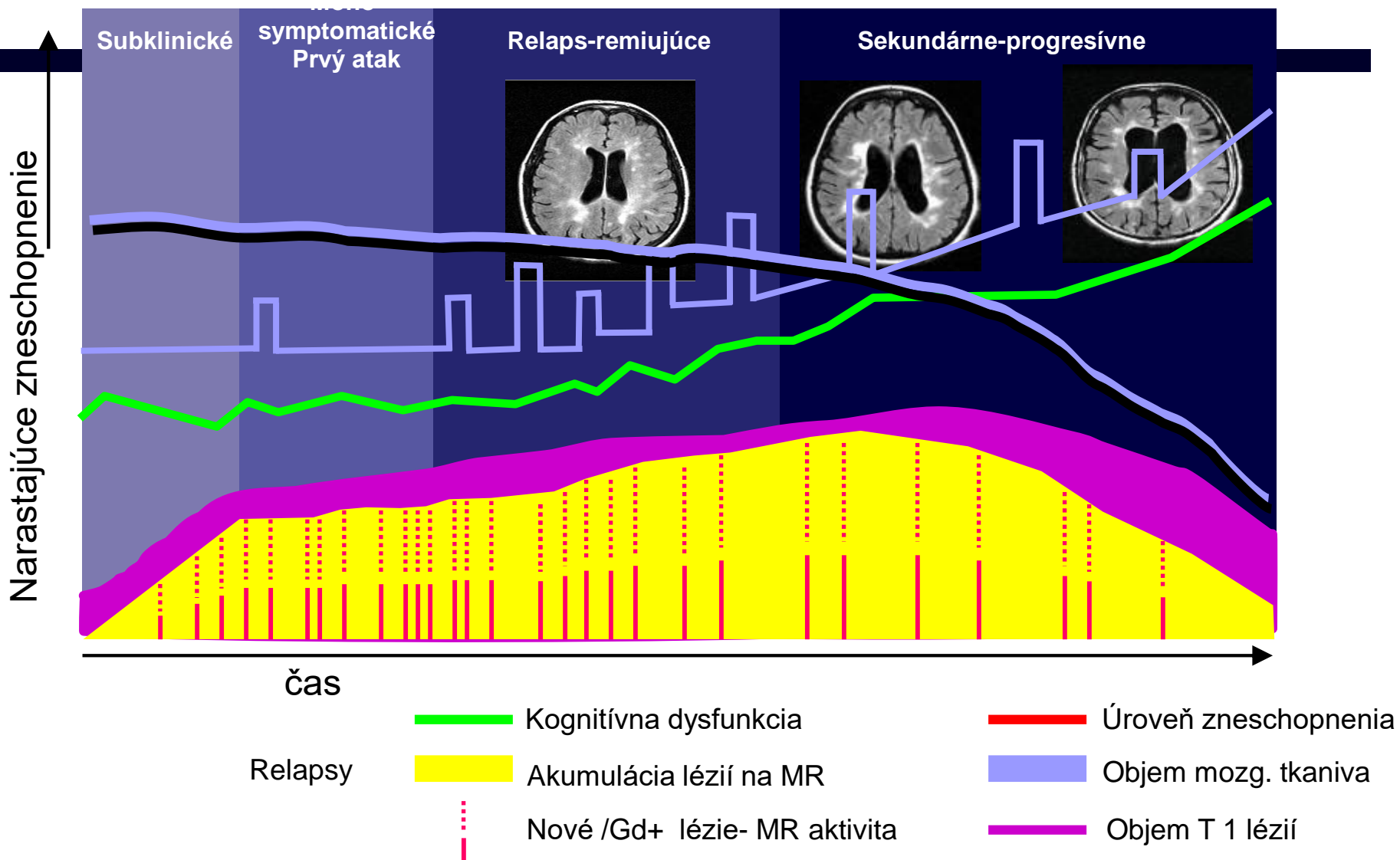


Poškodenie myelínu axónu zápalom = obnažený axón spomaľuje až úplne zastaví vedenie nervového vzruchu vláknom (dráhou) a nastáva jeho pretrhnutie



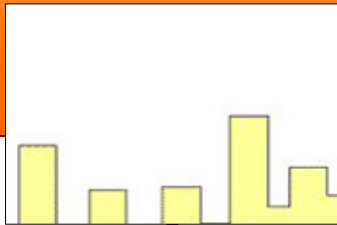
Progresia neliečenej SM

Relapsujúca forma

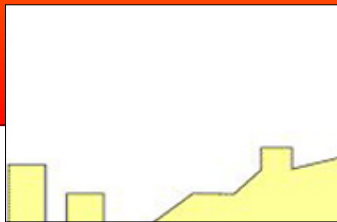


Klinické formy SM

Relaps-remitujúca
RRSM 80% v úvode



Sekundárne progresívna
50% pacientov s RRSM



Primárne progresívna
PPSM 10-20%



Progresívna relapsujúca
PRSM



■ Klinické formy SM:

- **RRSM**- striedajú sa relapsy (stav zhoršenia) a remisie (stav stabilizácie, zlepšenia)
- **SPSM**- po niekoľkých rokoch relapsov a remisií dochádza k vymiznutiu relapsov a pacient má trvalé zhoršovanie disability- trvalú progresiu, nazýva sa sekundárne progresívna forma SM
- **PPSM**- od začiatku ochorenia je trvalé zhoršovanie- progresia primárna, nie sú prítomné relapsy ani remisia

■ Atak, relaps

- Pacientom subjektívne udávané symptómy, alebo objektívny nález typický pre akútnu zápalovú demyelinizačnú príhodu CNS, prítomný alebo prebehnutý v minulosti
- Ide o novovzniknuté príznaky, alebo výrazné zhoršenie existujúcich príznakov,
- trvajúce aspoň 24 hodín

Pseudorelaps - stav podobný relapsu, ide ale iba o fluktuáciu symptómov počas dňa, v závislosti od stresu, zvýšenej telesnej teploty (kúpanie, sauna, prehriatie na slnku) a fyzickej námahe (dlhá chôdza), menštruačnom cykle, komorbiditách, nejde o skutočný relaps SM

Najčastejšie klinické symptómy

- Poruchy citlivosti a motoriky končatín, trupu a tváre
 - Poruchy zraku - rozmazané videnie, diplopia
 - Poruchy rovnováhy - ataxia
 - Únava, kognitívne poruchy, depresia, neuropatické bolesti
 - Sfinkterová dysfunkcia
-
- Prejavy SM sú dané spomalením vedenia nervovým vláknom =kondukčným blokom (alebo spomalením) v ložisku demyelinizácie a axonálnej straty (pri strate axónov ide o ireverzibilné zmeny!)
 - Závisia od miesta lézie, dráhy, ktorá je poškodená (dráha motoriky, citlivosti, zraková, mozočkové a pod.)

CIS (Clinically Isolated Syndrome)

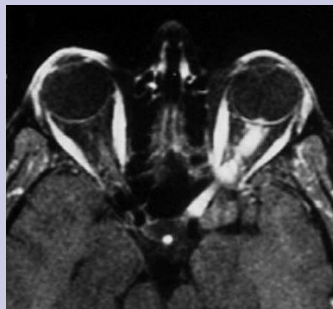
- klinicky izolovaný syndróm

- Prvá demyelinizačná príhoda, prvý atak ochorenia
- akútna, alebo subakútna epizóda, ktorej klinická prezentácia vyplýva zo vzniku demyelinizácie v určitej časti CNS

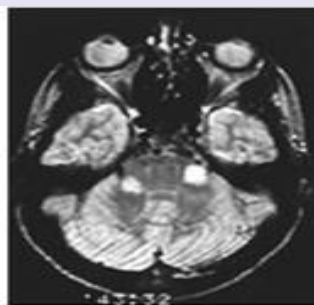
CIS - typický - 2/3 prípadov
- atypický

Klinicky izolovaný syndróm /CIS- najčastejšie sa manifestuje niektorým s troch syndrémov

Optická neuritída



**Kmeňový
mozočkový syndróm**



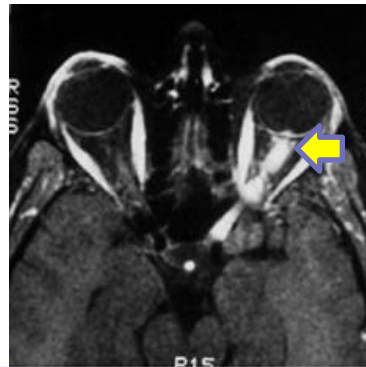
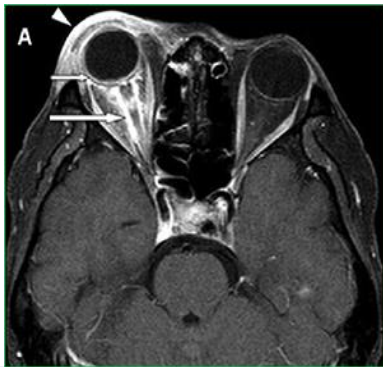
**Ich kombinácia
je multifokálny
CIS**

Myelitída

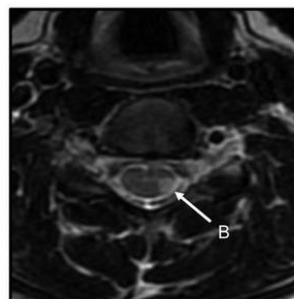
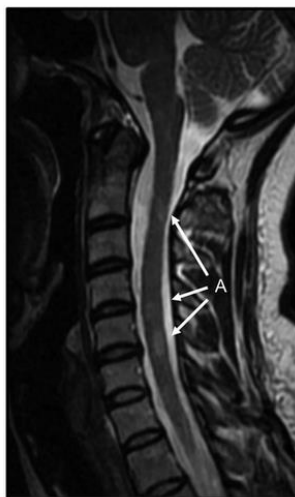


Optická neuritída

- Zápal v priebehu zrakového nervu - Neuritis nervi optici (n.II)
- Obyčajne je unilaterálna
- Klinický obraz: rozmazané videnie, bolesť pri pohybe bulbu, centrálny skotóm, strata farebného videnia, až slepota
- Retrobulbárna lézia
- Takmer vždy určitý stupeň zlepšenia



Myelitída



- Ložiskový zápal miechy
- najčastejšie v cervikálnych segmentoch
- parciálna
- poruchy citlivosti (parestézie rúk, nôh, trupu)
- poruchy motoriky (parézy)
- pozitívny Lhermittov príznak- predklon hlavy vyvoláva pocit elektrizácie v celom tele
- dysfunkcia sfinkterov
- pocit obruče na bruchu, hrudníku
- akútne dystónie

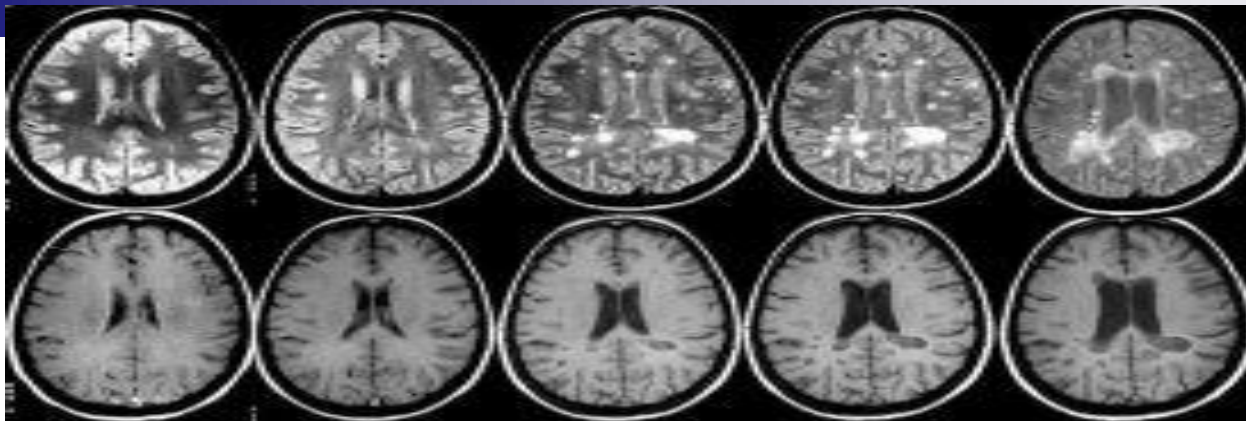
Kmeňovo-mozočkový syndróm

- Lézie sú v oblasti mozgového kmeňa alebo mozočka
- Okohybné poruchy - dvojité videnie, škúlenie, pokles horného viečka
- Nystagmus, vertigo, ataxia vestibulárna
- Hemi/kvadru-senzitívne syndrómy
- Hemiparéza, kvadruparéza
- Neuralgia trigeminu
- Dyzartria
- Hemifaciálny spazmus
- Cerebelárny tremor,
Cerebelárna ataxia



Klinický obraz SM - rôzne kombinácie príznakov

- **Poruchy hybnosti** - spastické parézy (plégie), monoP, hemi-P, para-P, kvadru-P, tri-P
- **Poruchy zraku** - retrobulbárna optická neuritída
- **Okohybné poruchy** - diplopia, semiptosis, nystagmus, strabizmy, syndróm PINOP
- **Lézie v odstupoch hlavových nervov v kmeni** – n.V, n.VII, n. VIII, n.IX, neuralgia V., parestézie tváre, vertigo
- **Poruchy citlivosti** - taktilnej, vibračnej, parestézie, dysestézie, hypestézia, anestézia, chronické neuropatické bolesti končatín
- **Cerebelárne poruchy** - ataxia, dyzartria, intenčný tremor, titubácie, pády
- **Poruchy ovládania dolných močových ciest** - imperatívne/urgentné močenie, retencia alebo inkontinencia moča/stolice, impotencia
- **Kognitívne poruchy**- deficit pozornosti, pamäti, rýchlosti informačných procesov
- **Psychické zmeny** - patologická nadmerná únava, úzkosť, depresia
- **Autonómna dysfunkcia** - arytmia, hyperhidróza, ortostat. hypotenzia, studené a cyanotické akra končatín



6/2001
únava

3/2002
RN vľavo

1/2004- diplopia
6/2004- hemiparestézie vľ
12/2004- poruchy
močenia a citlivosti
perianogenitálne

7/2005- cerebelárna
dizartria a ataxia

3/2006 - paraparéza DK,
parciálna inkontinencia moču,
cerebelárna dyzartria a ataxia,
chôdza iba s oporou oboch strán
na niekoľko krokov

EDSS 1,5

EDSS 2,0

EDSS 4,5

EDSS 7,0

SM - diagnostické postupy

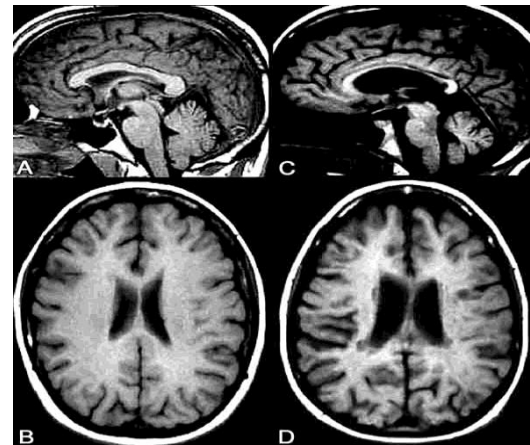
1. Anamnestický rozbor priebehu ochorenia, zatriedenie klinického subtypu/CIS, RRSM, SPSM, PPSM/
2. MR mozgu a miechy nešpecifické zmeny signálu
3. Likvor -prítomnosť abnormálnych OCB a/alebo zvýšený index Ig
4. Evokované potenciály- pozitivita VEP (patol. predĺžená latencia vlny P100)

Špecifické biomarkery pre SM- zatiaľ neexistujú!

McDonaldove diagnostické kritériá pre SM – posledná revízia z roku 2017

Kľúčovým princípom pre diagnózu SM je dôkaz diseminácie lézií v CNS

- A) v priestore - „dissemination in space“, DIS – 2 a viac lézií v niektorej zo 4 typických lokalizácií mozgu a miechy
- B) v čase - „dissemination in time“, DIT – poškodenie sa opakovalo viackrát

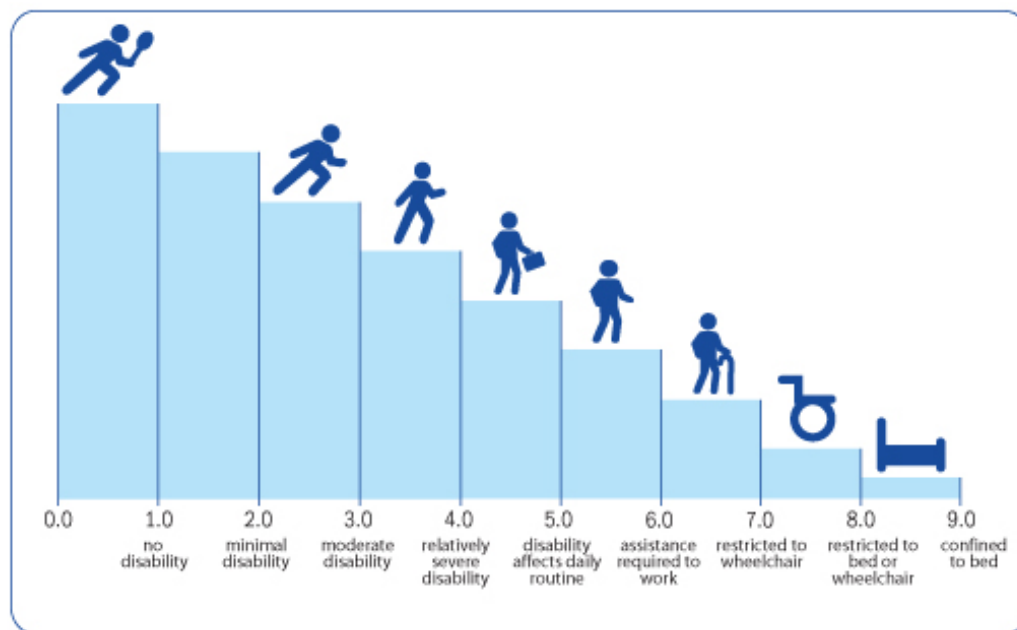


Disabilita pri SM: stupeň disability (=celkového zneschopnenia chorobou), stupeň závažnosti ochorenia, disabilita sa určuje pomocou stupnice EDSS (stupeň 0 -10)

(minim. postihnutie 0
maxim. postihnutie 9,5
Smrť v dôsledku SM10

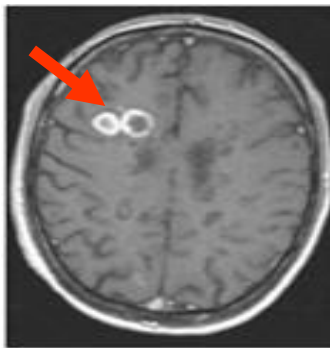
Hodnotia sa funkčné systémy:

- zrak
- mozgový kmeň
- motorika
- citlivosť
- mozoček
- sfinktery
- Iné (únava, kognícia, depresia, anxieta)
- chôdza



Magnetická rezonancia (MR)

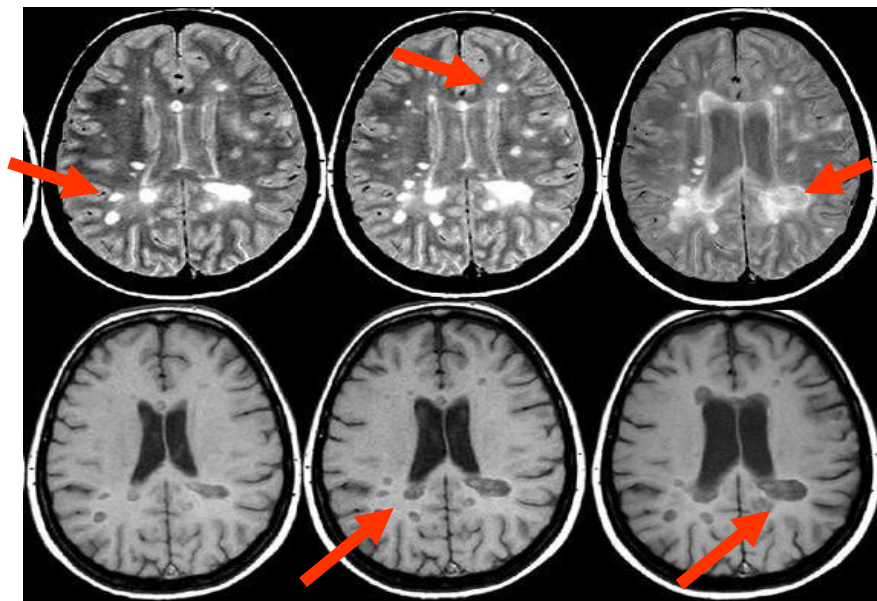
- Magnetická rezonancia u SM ukáže typicky lokalizované, malé (3-10 mm) lézie roztrúsené v mozgu a mieche. Tieto lézie majú typický signál v jednotlivých váženíach v MR obraze:
- T2-vážený obraz – hyperintenzívne lézie bielej hmoty, hlavne periventrikulárne uložené
- T1-vážený obraz- hypointenzívne lézie (black holes) = axonálne straty
- FLAIR sekvencia, potlačenie signálu likvoru, hypersignálne lézie
- Postkontrastný T1V0 obraz - aktívna, akútna lézia vykazuje zvýraznenie (enhancement) po podaní kontrastnej látky (gadolínium), enhancement je obyčajne prstencovitého tvaru
- DWI sken - ukáže reštrikciu difúzie v tkanive = nová lézia

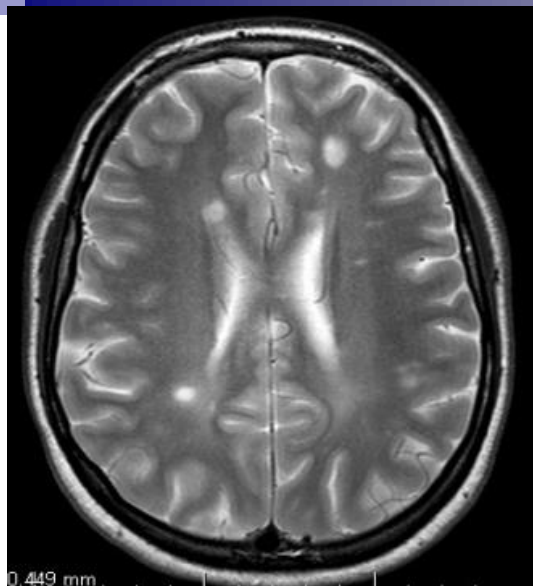


Gd-enhancing

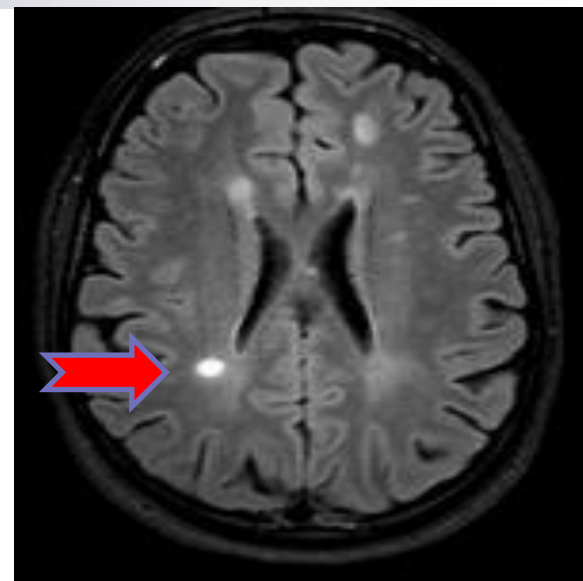
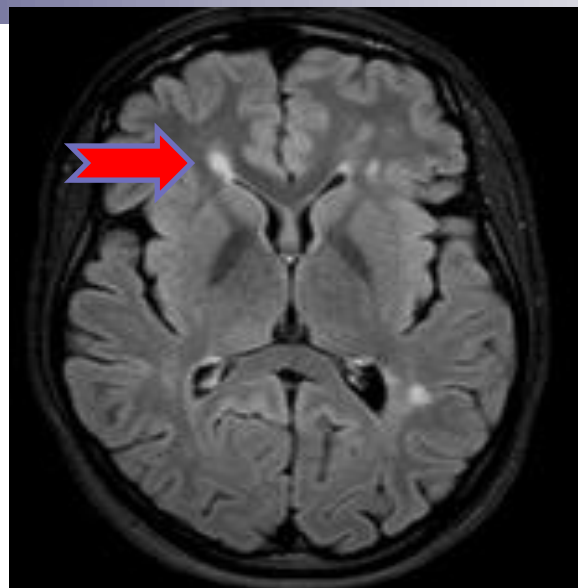
T2-vážený obraz
hyperintenzívne lézie

T1-vážený obraz
hypointenzívne lézie (black holes)

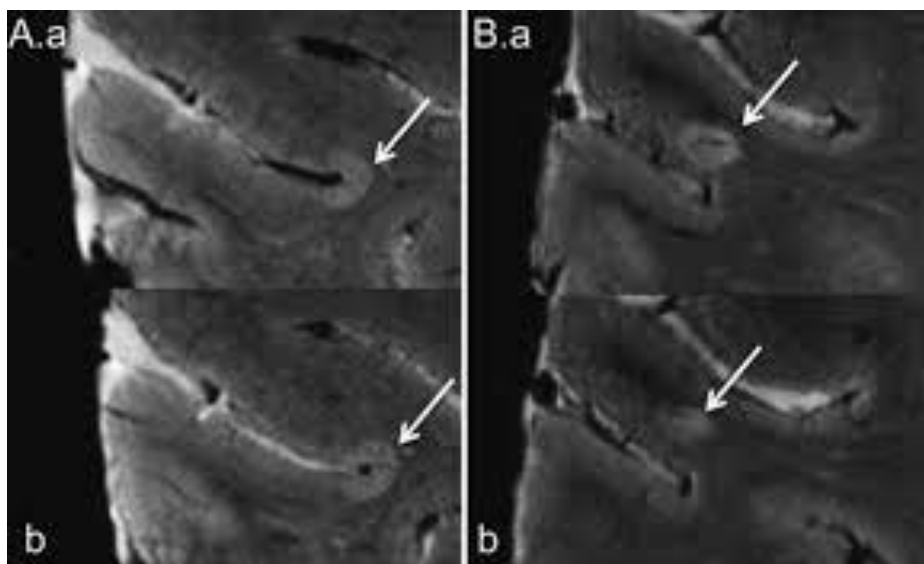
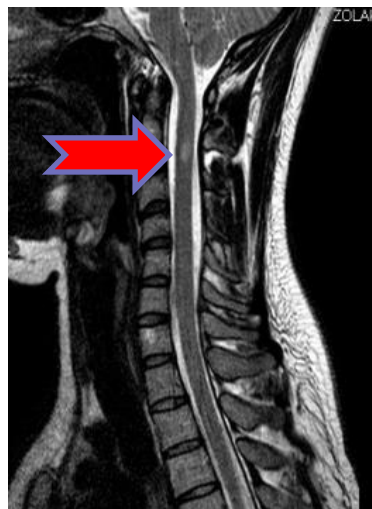


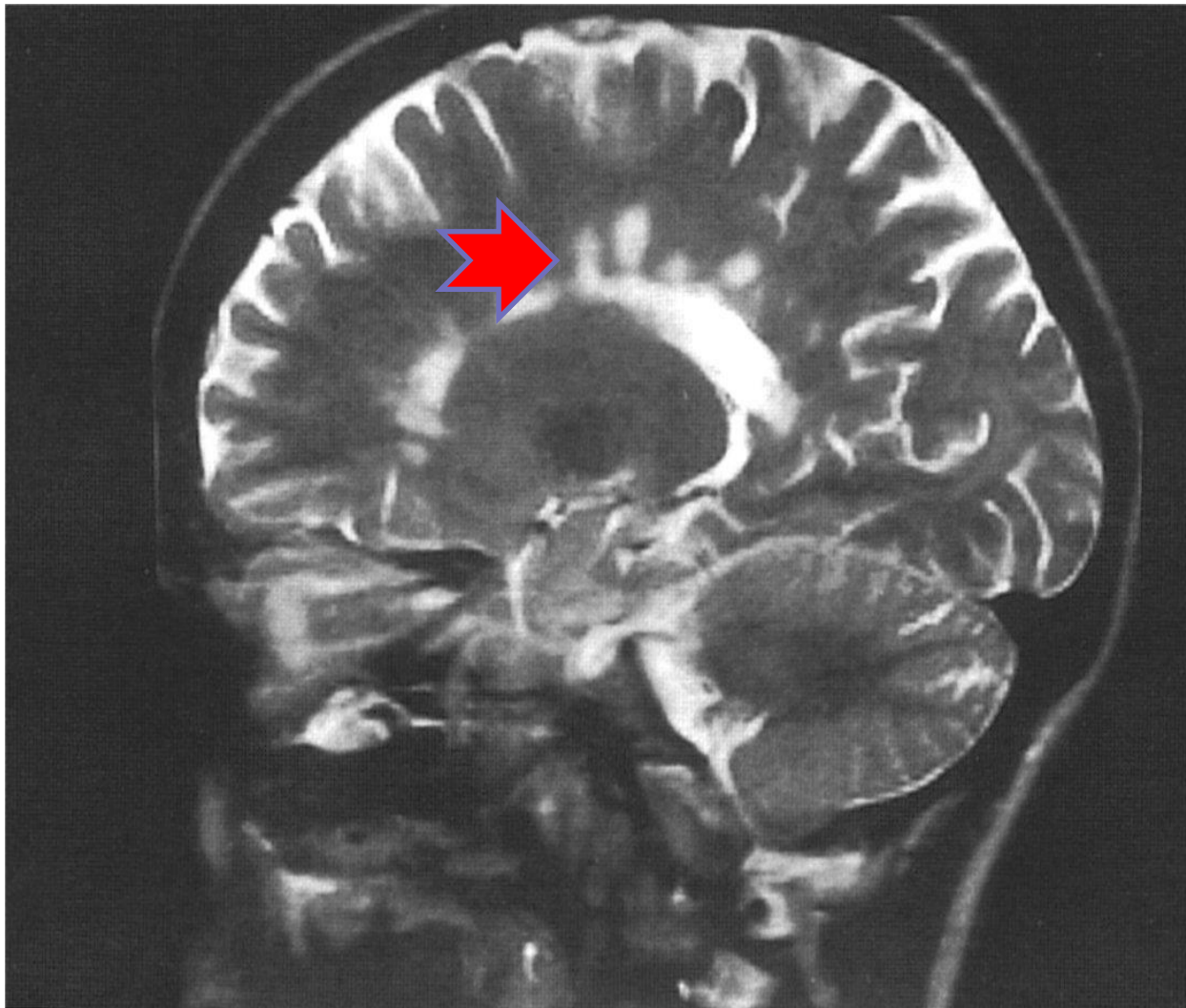


Sekvencia T2V0

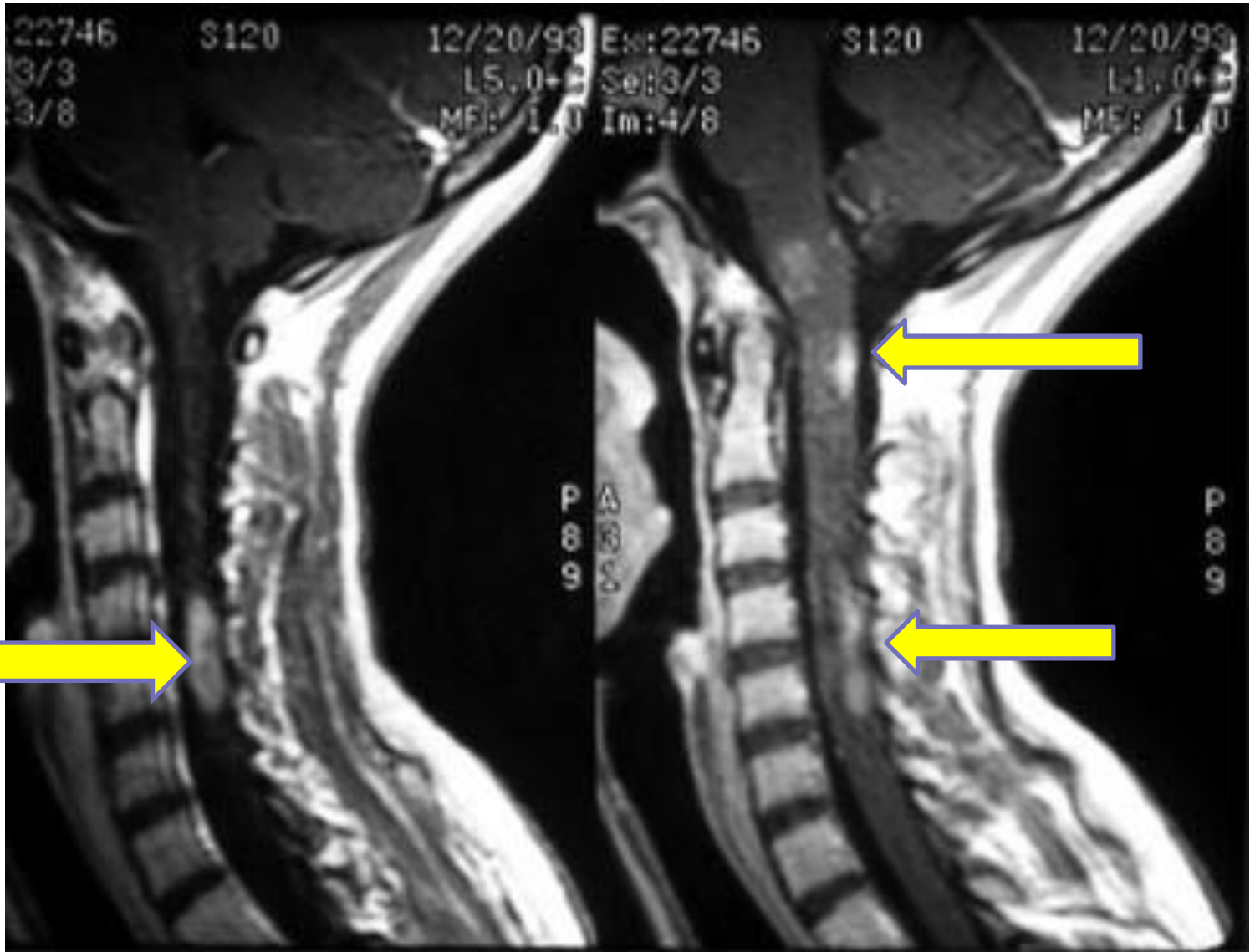


3D FLAIR sekvencia



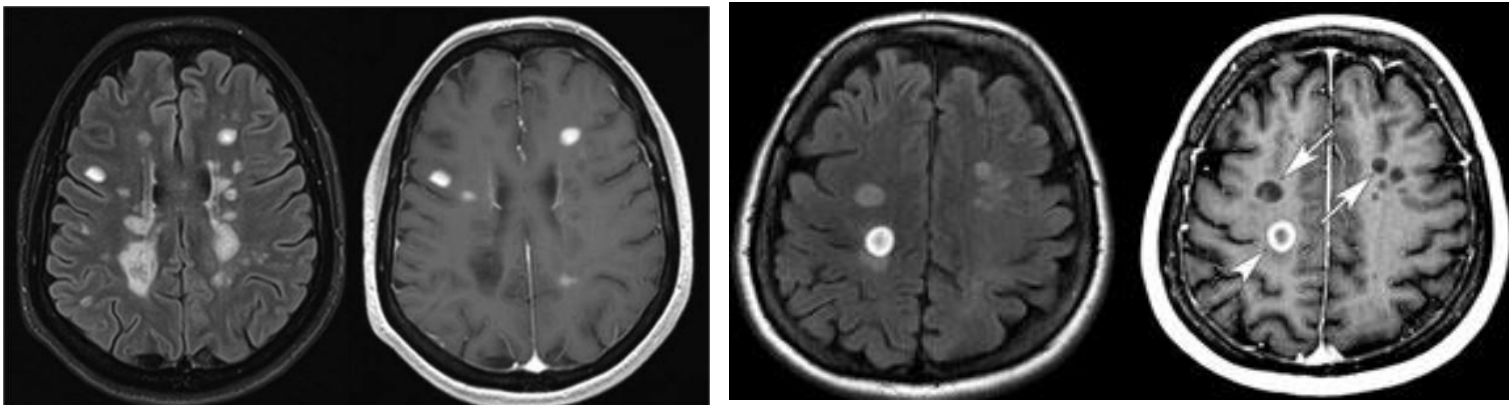


„Dawsonove prsty“ - lézie kolmo uložené na corpus callosum



Diagnostické kritériá pre SM podľa McDonalda z roku 2010 a 2017

- **DIS** - 2 alebo viac T2 lézií v typickej 1-4 lokalizácii
- **DIT** - nová T2 lézia alebo Gd+ enhancujúca lézia, pozitívny likvor

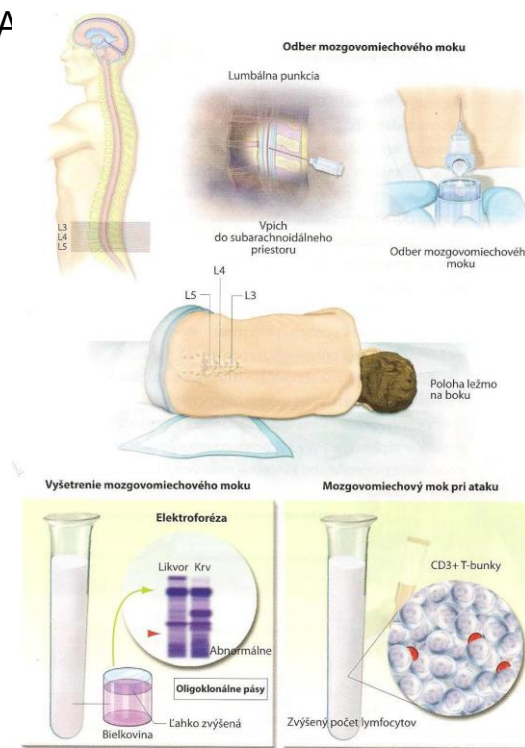


Likvor a SM

- Pri podozrení na SM vykonávame u pacienta vyšetrenie likvoru:
- V likvore nachádzame nešpecifické abnormality hlavne v imunologickom vyšetrení, metóda izoelektrickej fokusácie ukáže prítomnosť OCB
- 1. **Oligoklonálna skladba protilátok IgG (OCB)**, norma < 2 pásy
- 2. **Patologický albumínový kvocient** (Q_A)
- 3. **Intratekálna syntéza IgG**

- Vyšetrenie je užitočné hlavne na odlíšenie iných ochorení (infekcie, systém.choroby)

- *OCB - oligoclonal bands, pásy oligoklonálnych protilátok*



Evokované potenciály a SM

- VEP, BAEP, SSEP, MEP - pri SM nachádzame:
- spomalenie vedenia vzruchu príslušnými dráhami
- defiguráciu tvarov vln i pokles amplitúdy
- nález podporuje klinické i subklinické poškodenie príslušných dráh

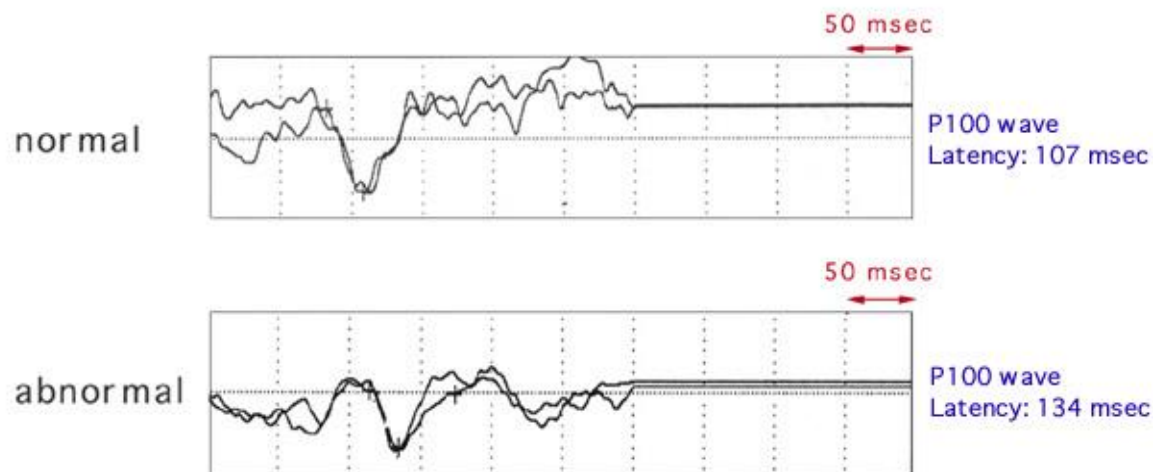


- **VEP: typický nález**
- A) predĺženie latencie vlny P100 so zachovanou amplitúdou a tvarom komplexu N-P-N = demyelinizačný typ poškodenia zrakovej dráhy
- Patol. predĺženie latencie vlny P100 vo VEP 70 – 90 % pacientov s SM
- B) axonálny typ - pokles amplitúdy vlny P100
- C) axonálne - demyelinizačný typ (A+B)

VEP - zrakové evokované potenciály

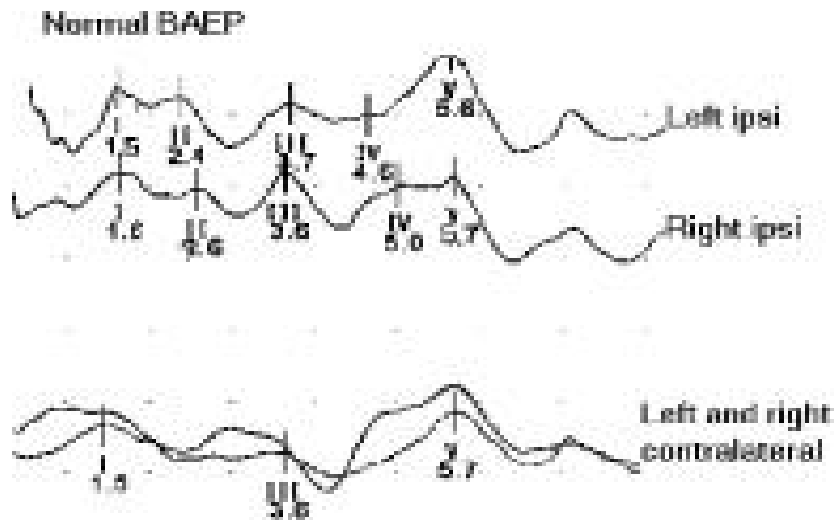
- Predĺžená latencia P100 vlny
- pozitivita v 90% pac. s SM po prekonanej optickej neuritíde
- u 50 % pacientov aj bez anamnézy optickej neuritídy

Visual Evoked Potentials



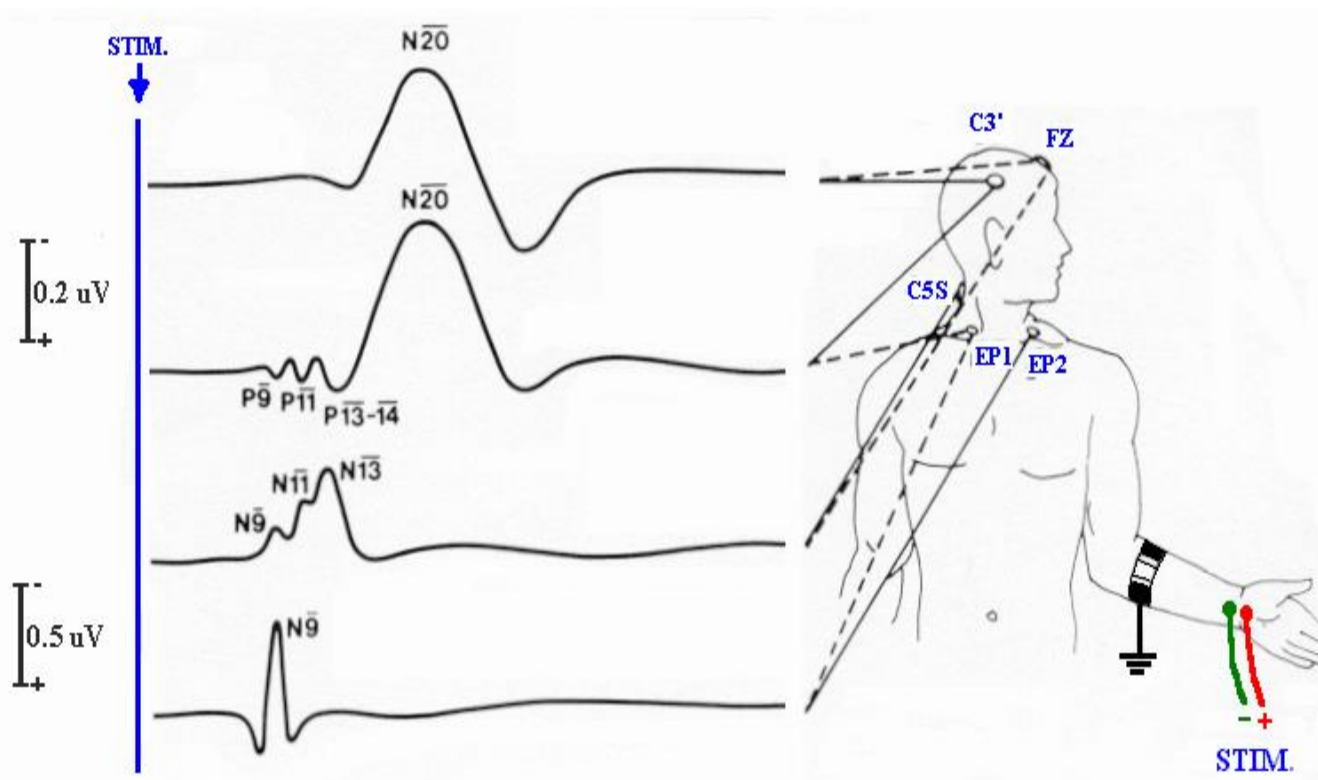
BAEP, brainstem auditory EP - kmeňové sluchové evokované potenciály

- predĺženie latencií kmeňových odpovedí vlny II.-V. + pokles ich amplitúd, znamená poruchu prevodu vzruchu v mozgovom kmeni následkom demyelinizačných lézií



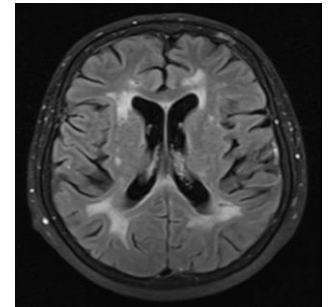
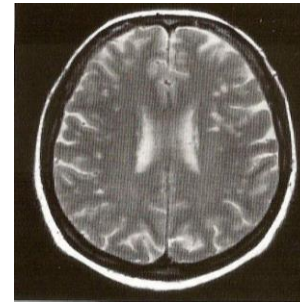
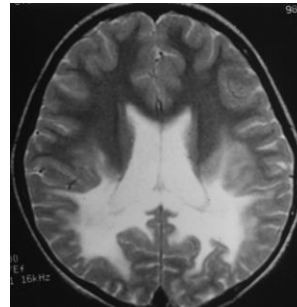
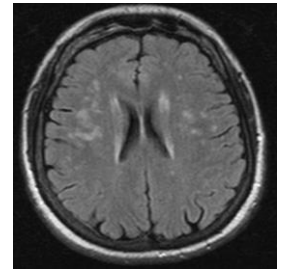
SEP, somatosensorické EP

- SM – spomalenie vedenia na úrovni miechy a mozgu, predĺženie latencií a pokles amplitúd jednotlivých vln



Diferenciálna diagnostika SM

- podobný klinický alebo MR nález môžu mať ochorenia s demyelinizáciami iného pôvodu - napr. ischemické, zápalové, infekčné, metabolicko-toxické, ...
- 1. **Mikroangiopatie** (vrodené, získané) – choroby malých ciev pri arter. hypertenzii a DM, migréna, P-L srdcový skrat s mikroembolizáciou do mozgu, CADASIL, Moyamoya ch., Binswangerova ch., fibrilácia predsiení
- 2. **Trombofilné stavy**- napr. faktor V. Leidenská mutácia
- 3. **Vaskulitídy mozgu + systémové ochorenia spojiva** (SLE, Sjögrenov syndróm)
- 4. **Neuroborelióza, Hepatitis B a C**
- 5. **ADEM, NMOSD**
- 6. **Primárny lymfóm CNS**
- 7. **Cervikálna myelopatia a Subakútna myelopatia pri deficite vit. B12**
- 8. **Gliómy mozgu**
- 9. **Hypotyreóza, AIT**
- 10. **Susacov syndróm**
- 11. **Postihnutie CNS pri infekcii HIV**
- 12. **Mitochondriopatie**
- 13. **Celiakia**
- 14. **Psoriasis vulgaris**



Postup vyšetrení pri podozrení na sclerosis multiplex

1 Anamnéza

A) symptómy pochádzajúce z postihnutia CNS (optická neuritída, kmeňový syndróm, myelitída, atď.)
B) Komorbidity a ich liečba

2 Neurologické vyšetrenie



vrátane vyšetrenia citlivosti a kognitívnych funkcií

3 Laboratórne vyšetrenia krvi a vylúčenie iných ochorení

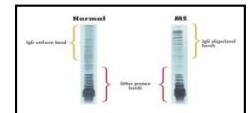


A) Diferenciálny krvný obraz, biochémia, CRP
B) Panel autoprotilátok systémových a autoimunitných ochorení : AQP4-IgG, MOG-IgG, tyreopatie, celiakia, reumatické ochorenia a vaskulitídy
C) infekčné ochorenia: borelióza, HIV, syfilis, EBV, CMV, HSV, VZV
D) metabolické ochorenia: m.Fabry, hladina vit.B12 a vit.D, kys.listovej
E) hematologické ochorenia- trombofilie

4 Vyšetrenie likvoru

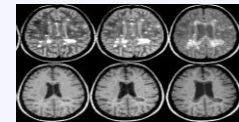
- Biochémia
- Albumín a albumínový kvocient
- Kappa a lambda ľahké reťazce
- IgG, IgA, IgM, intratekálna syntéza Ig, kvocient IgG
- Borélie a neurotropné vírusy

- Počet bunkových elementov, plazmatické bb
- Oligoklonálne pásy, intratekálna syntéza IgG



5 MR mozgu a miechy

Sekvencie: T2V0 + FLAIR + T1V0 natívne a po podaní kontr. látky (T1V0/T1+ Gd)



6 Evokované potenciály

VEP (event. aj SSEP, BAEP)

7 Očné vyšetrenie

Vrátane OCT (optická koherentná tomografia)



Prognóza SM

- **Veľmi individuálny priebeh aj prognóza pacienta**
- **Závisí od:**
 - Frekvencie relapsov v prvých 2 rokoch ochorenia
 - Časom medzi 1. a 2. relapsom

po 10 rokoch - 50% pac. neschopných pracovať

po 25 rokoch - 50% pac. neschopných chôdze

- Prežívanie je o 7 rokov kratšie ako u bežnej populácie (imobilita, dekubity, infekcie, renálne zlyhanie)

Prognostické faktory priebehu SM

Dobrá prognóza

- ✓ **Mladý vek** na začiatku ochorenia
- ✓ **Ženské pohlavie**
- ✓ **Monofokálny začiatok**
- ✓ **Izolované symptómy – senzitívne, ON**
- ✓ **Plná úprava z ataku**
- ✓ **Dlhý interval medzi 2 atakmi**
- ✓ **Žiadna disabilita po 5 rokoch ochorenia**
- ✓ **Normálne MR, malý počet lézií**
- ✓ **Žiadna Gd+ lézia, infratentoriálna lézia, miechová lézia**
- ✓ **Žiadna bazálna atrofia mozgu**
- ✓ **Biomarkery - OCB negatívne**
- vysoká hladina vitamínu D3

Zlá prognóza

- ✓ Vyšší vek (>40 rokov) na začiatku
- ✓ Afro- Američan, Afro-Latino- Američan
- ✓ Mužské pohlavie
- ✓ Multifokálny začiatok
- ✓ Postihnutie eferentných dráh (motorické, mozočkové, poruchy sfinkterov) kognície
- ✓ Neúplná úprava z ataku
- ✓ Rýchly nárast disability, napr. EDSS skóre 3.0 do 5 rokov
- ✓ Vysoký počet relapsov v prvých 2 rokoch
- ✓ Abnormálne MR/ veľký počet lézií, T1 lézie
- ✓ 2 Gd+ lézie, Infratentoriálna a miechová lézia
- ✓ Mozgová atrofia v úvode
- ✓ Biomarkery - OCB pozitívne
- nízka hladina vitamínu D3



Liečba SM

Liečba SM - delenie

- 1. Liečba ataku
- 2. Dlhodobá protizápalová liečba na oddialenie atakov a nárastu disability - Disease modifying treatment (DMT), inhibuje zápalové procesy pri SM
Spomalenie:
 - progresie disability
 - počtu relapsov a ich závažnosti
 - tvorby nových ložísk
 - rýchlosti atrofie mozgu /MRI
- 3. Symptomatická liečba: medikamentózna
rehabilitačná, kúpeľná liečba
reedukácia kognitívneho deficitu
psychoterapia



Liečba ataku SM

Liečba ataku SM kortikoidmi

■ Efekt u SM:

1. skrátenie doby relapsu
2. spomalenie tvorby ložísk aj dlhodobo
3. oddialenie atrofie mozgu (nutné nasadiť v relapse čo najskôr- záchrana axónov)

■ Dávkovanie: **Metylprednisolon 3-5 gramov počas 3-5 dní (1g/deň)**

■ V liečbe ataku pokračujeme perorálnymi kortikoidmi :

- Prednison od 40-100 mg znižovať po 5 mg každých 2.- 5 dní až do vysadenia
- Medrol od 32- 60 mg/deň so znižovaním po 4 mg každých 7 dní až do vysadenia

Kortikoterapia a jej možné nežiaduce prejavy

- **Ulcus ventriculi (vred žalúdka)**- ochrana žalúdovej sliznice
- **Hyperglykémia** - diabetici - sprísnený režim terapie DM aj diéty
- **ICHS, Artérová hypertenzia, arytmie** - tachykardie, vzostup TK
- **Osteoporóza** - opakované podanie kortikoidov, vit. D
- **Hypokaliemia** - suplementácia kalia
- **Depresia** - exacerbácie, prehĺbenie suicid. tendencií, eufória, nespavosť
- **Trombofilné stavy** – podávame profylakticky nízkomolekulárny heparín, riziko u fajčiarov, antikoncepcie
- **Deti - dávkovanie podľa váhy**, nie dlhodobo - možný vplyv na rast kostí- zastavenie
- **Koža** - strie, akné
- **Nadváha** - vyššia chuť do jedla, retencia tekutín, nárast váhy



Liečba SM liekmi DMT

(Disease Modifying Therapy)

DMT liečba- je liečba dlhodobá, cieľom je potlačiť zápal v CNS a predísť tým ďalším atakom ochorenia a progresii disability

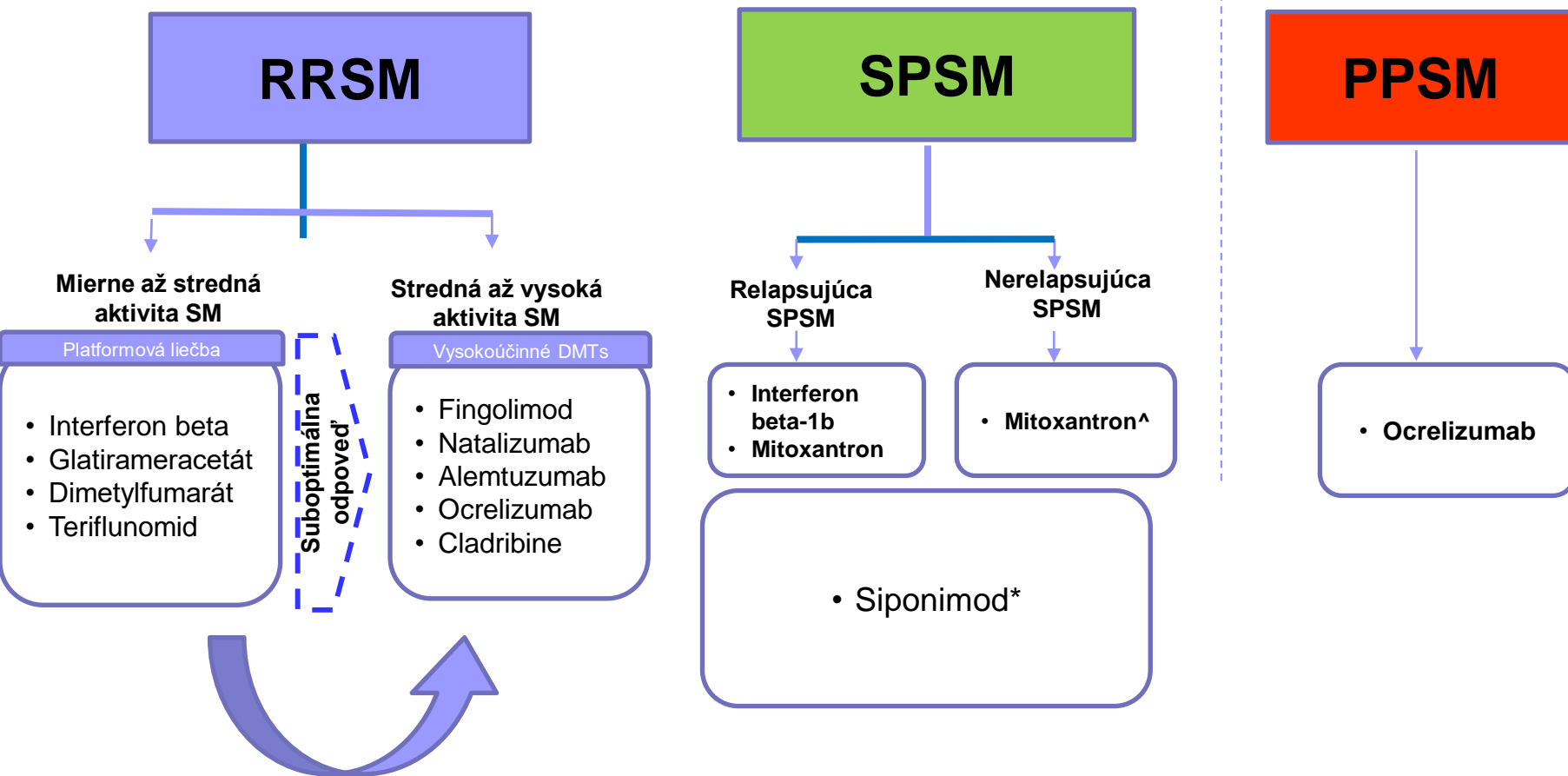
1. línia

- Interferón beta-1a i.m. alebo sc. injekcie
- Interferón beta-1b s.c. injekcie
- Glatirameracetát s.c. injekcie
- Teriflunomide tbl
- Dimetylfumarát cps

2. línia

- Natalizumab infúzia každých 28 dní
- Fingolimod tbl
- Alemtuzumab infúzia v cykle 2x s odstupom 12 mesiacov
- Cladribine tbl, v 2 cykloch s odstupom 12 mesiacov
- Ocrelizumab infúzia každých 6 mesiacov

SM - liečba DMT podľa klinickej formy ochorenia





SYMPTOMATICKÁ LIEČBA SM

Symptomatická liečba SM

- Liečba každého symptómu, ktorý pacientovi vadí a obťažuje ho, znižuje kvalitu života
- Spasticita
- Neuropatické bolesti, dysestézie
- Poruchy sfinkterov a potencie
- Únava
- Depresia, anxieta
- Poruchy chôdze, ataxia, pády- palička, barle, chodiaci aparát, invalidný vozík

Symptomatická liečba spasticity

- **Spasticita - zvýšený svalový tonus vnímaný ako bolesť, tuhosť, krče, napínanie svalov**
- Mg preparáty- u miernej spasticity
- Centrálne myorelaxanciá- Baklofen, Tizanidin
- Ak je lokalizovaná spasticita: Botulotoxín - inj. do adduktorov stehien, klonus nohy,...
- Fyzioterapia
- **Pozn. kanabinoidy** (Sativex orosomucosal spray) majú mech. účinku s ovplyvnením spasticity cez THC a CBD - inhibícia uvoľnenia GABA.

Poruchy ovládania dolných močových ciest

- **Anticholinergiká** - na útlm iritačných prejavov, zvýšia kapacitu močového mechúra a redukujú urgenciu a urgentnú inkontinenciu
- **Alfalytiká** - na evakuáciu rezídua, pri detruzoro-sfinkterickej dyssynergii
- **Botulotoxín** – aplikácia i.m. do detruzoru MM pri hyperaktívnom MM, alebo do vonk. sfinkteru uretry pri detruzoro-sfinkterovej dyssynergii
- **Desmopresín** (Antidiuretin) - na nyktúriu, obmedzí nočné močenie
- **Intermitentná autokatetrizácia** - ak má pacient po mikcii rezíduum moču >100ml = indikovaná samokatetrizácia jednorazovými cievkami
- Inkontinencia moču: **epicystostómia**
- *MM- močový mechúr*



Psychické poruchy

- Depresia
- Výskyt u **40-55%** pacientov s SM
- Antidepresíva
- **Psychoterapia**: zameraná na adaptačné procesy, individuálna kognitívne-behaviorálna terapia...

- Úzkosť
 - **Anxiolytiká** - Alprazolam (Xanax, Frontin, NeuroI)
 - **IMAO, SSRI** - Paroxetin, Escitalopram, **NSRI** - Venlafaxin

- Psychotické prejavy

atypické antipsychotiká – Olanzapin, Quetiapin

Farmakoterapia neuropatickej bolesti

Mnoho pacientov s SM trpí chronickou neuropatickou bolesťou najmä končatín, trupu, neuralgiou n. trigemini

Bolesť nereaguje na bežné analgetiká

Liečba: Antiepileptiká - lieky 1. voľby

Gabapentín

Pregabalin

Karbamazepín

Valproát

Lamotrigin

Podporná nešpecifická liečba a výživové doplnky

- Vitamín D
- Terapia: 4000-10 000 IU /deň (Vigantol kvapky, Alpha D3 cps)
- Diéta - obmedzenie polysacharidov, lepku, príjem omega 3MK, kyselina linolová
- Striktný zákaz fajčenia!

NMO (Neuromyelitis optica)

a

NMOSD (Spektrum ochorení neuromyelitis optica)

Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Fyzioterapia 25.3.2020.

NMOSD, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

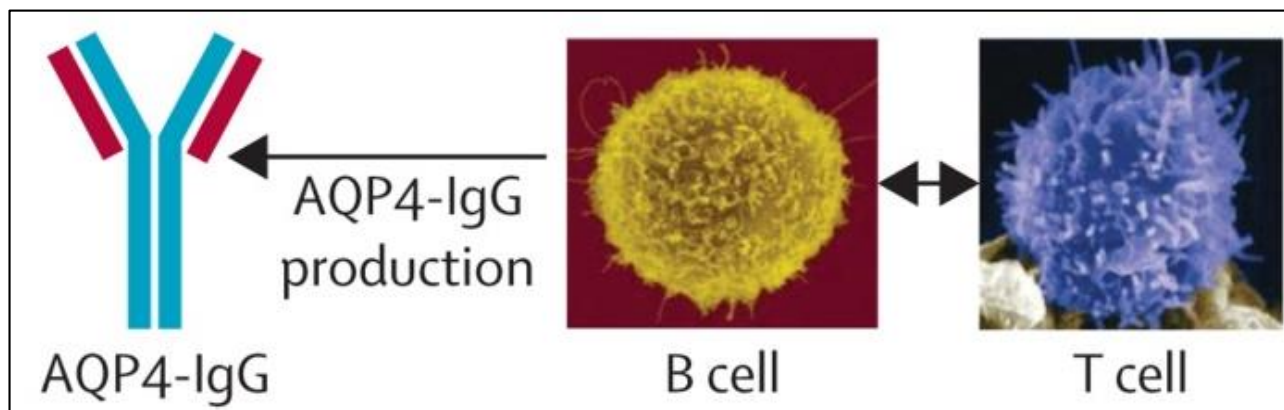
História	
1894	Neuromyelitis optica acuta - NMO (M.Devic, Devicova choroba) <i>Eugène Devic a Fernand Gault</i> - prvý popis prípadu ženy s paraplégiou dolných končatín, slepotou a následnou smrťou
2004	Objav protilátok proti aquaporínu 4 (AQP4-IgG) u NMO
2006	Wingerchuk a kol. : Revízia diagnostických kritérií pre NMO
2007	Množstvo atypických „limitovaných foriem NMO“ pomenovaných ako Spektrum ochorení NMO – NMOSD
2015	Revízia - nové diagnostické kritériá pre NMOSD

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

- **Definícia**
- **NMOSD - je skupina ochorení, ktorá zahŕňa Neuromyelitis optica (NMO) a ďalšie, najmä limitované formy s postihnutím iných častí CNS (mozgový kmeň, diencefalon, hypotalamus)**

Patogenéza NMO

- **Autoimunitné ochorenie „astrocytopatia“ (ochorenie astrocytov CNS)**
- primárne aktivovaná humorálna imunita - t.j. protilátky produkované abnormálne atakujú mozog a miechu
- AQP4 je hlavný vodný kanál v CNS na astrocytoch, má vysokú koncentráciu v sivej hmote miechy, na výbežkoch astrocytov HEB
- Poškodenie astrocytov naviazaním protilátok = **demyelinizácia a axonálne straty**



Epidemiológia NMOSD

- Vyskytuje sa **na celom svete**, postihnuté sú všetky rasy
- **Prevalencia:** 1 - 4,4 prípadov/100 000 obyvateľov
- **Incidenca:** 0,4 prípadu/ 100 000 obyvateľov
- **Postihnutie pohlaví: Ž : M = 10 : 1** (2,8–10 : 1)

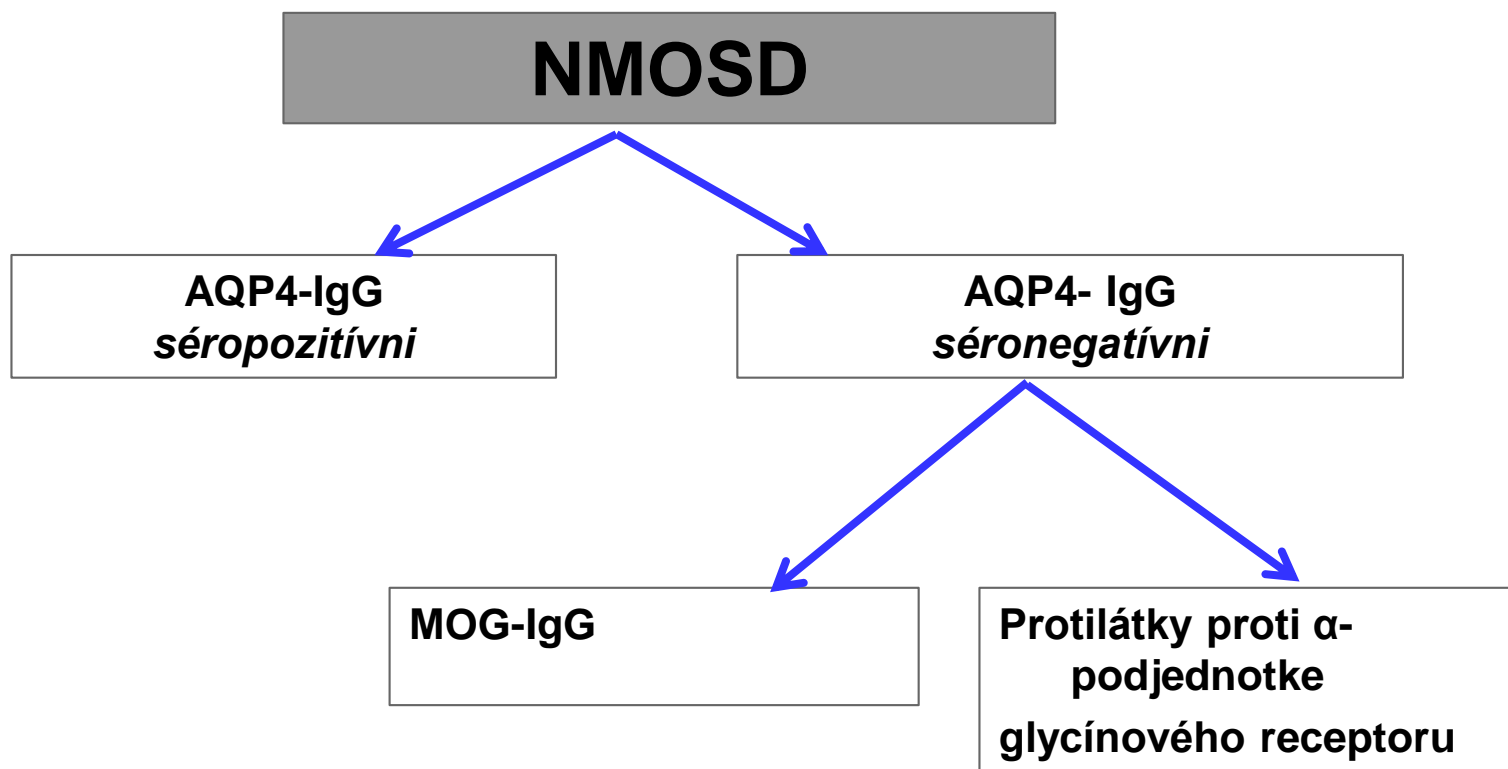
- *Na Slovensku je evidovaných 52 prípadov (ku januáru 2020)*
- **Začiatok ochorenia:** priemer **39 rokov**; môže vzniknúť v ktoromkoľvek veku

- **Iniciálny príznak:**
 - A) **myelitída- zápal v mieche**
 - B) **optická neuritída- zápal v očnom nerve**

NMOSD: diagnostické kritériá

- **V prípade pozitívnych protilátok AQP4-IgG sa vyžaduje prítomnosť jedného z nasledujúcich hlavných klinických prejavov:**
 1. Optická neuritída
 2. Akútna myelitída
 3. Syndróm area postrema
 4. Akútny kmeňový syndróm
 5. Symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický klinický syndróm s NMOSD typickými léziami diencefala na MR
 6. Symptomatický cerebrálny syndróm s typickými NMOSD léziami mozgu

NMOSD: laboratórne charakteristiky



MOG – Myelínový oligodendrocytový glykoproteín

Protilátky MOG-IgG - vyskytujú sa u 4 - 11% pacientov s NMOSD

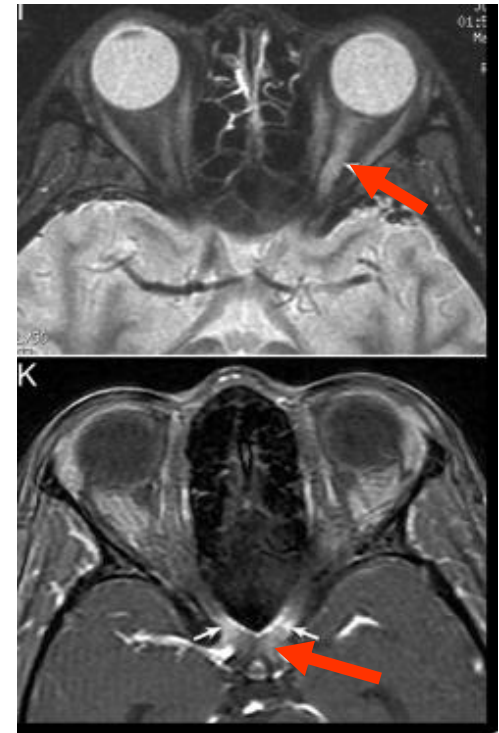
Klinický priebeh NMO/NMOSD

- **Relaps-remitentný** – častejšie, 90%
- Relaps - optická neuritída (ON), alebo myelitída, alebo postihnutie mozgového kmeňa, hypotalamu,...
- Remisia - variabilná (s trvaním týždne až roky)

- **Monofázický** – vzácnne (asi 10% prípadov)
 - optická neuritída a myelitída simultánne alebo následne, ďalšie relapsy nie sú

Optická neuritída pri NMOSD

- Klinický obraz:
- - porucha ostrosti videnia (vízu) ťažkého stupňa
 - výpad v zornom poli na perimetri
 - porucha farbocitu
 - často je obojstranná
 - rýchly rozvoj (niekoľko hodín)



Myelitída pri NMOSD

- Myelitída prebieha najčastejšie pod obrazom tzv. LETM
- **LETM – Longitudinálna extenzívna transverzálna myelitída** - zápalové postihnutie miechy v ktorejkoľvek lokalizácii, presahujúce viac ako 3 vertebrálne segmenty
- **Klinický obraz**
 - Paraparéza až kvadruparéza
 - Poruchy citlivosti distálne od lézie, radikularne bolesti, pozitívny Lhermittov príznak
 - Poruchy ovládania močenia a stolice
 - Paroxyzmálne tonické spazmy



Akútny kmeňový syndróm

- Zápalové lézie v oblasti mozgového kmeňa
- **Klinický obraz**
 - Postihnutie sluchu (hluchota)
 - Lézia n. facialis
 - Okohybné poruchy, diplopia
 - Neuralgia trigeminu
 - Vertigo, nystagmus
 - Respiračná insuficiencia
 - Pruritus

Syndróm area postrema

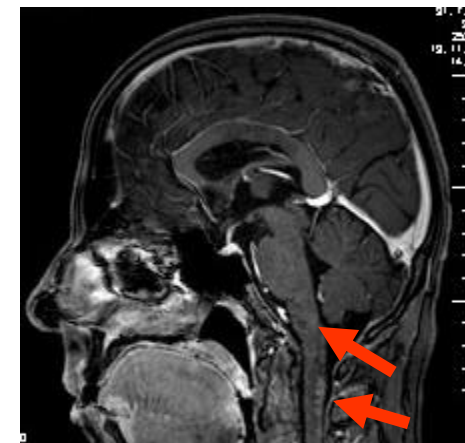
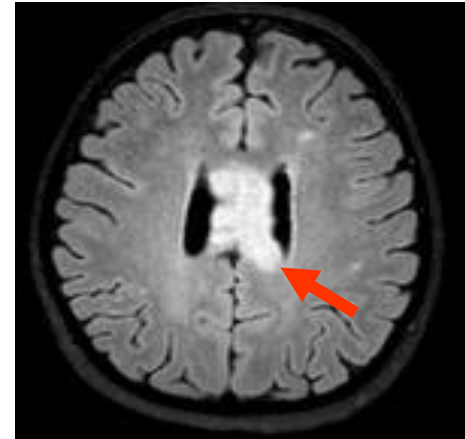
- **Syndróm area postrema** - zápalové lézie v oblasti predĺženej miechy mozgového kmeňa
- **Klinický obraz:**
- Epizodická nauzea
- Vomitus
- Singultus

Symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický syndróm

- **Klinický obraz**
- Hypotalamický syndróm
- Hypersomnia
- Narkolepsia
- Polyúria
- Hypotermia
- Hypotenzia
- Obezita

NMOSD - magnetická rezonancia

- MR obraz mozgu: lézie T2 hypersignálne, atypicky lokalizované, v miestach vysokej expresie receptora AQP4:
 - Okolo Sylvioho akveduktu, periependymálne
 - Okolo III. a IV. komory aj postranných komôr
 - Hypotalamus, corpus callosum
 - Predĺžená miecha, area postrema
 - Pyramídová dráha zadného ramienka capsula interna a pedunkulov
- Počas relapsu NMO lézie vykazujú postkontrastnú aktivitu - Gd enhancement



Diferenciálna diagnostika NMO/NMOSD

- Roztrúsená skleróza
- Neuroinfekcie
- Vaskulitídy
- Systémové ochorenia spojiva
- Cievne mozgové ochorenia
- Neoplázie CNS (gliómy)
- PML
- ADEM
- Paraneoplastické syndrómy
- LHON
- Nezápalové ochorenia nervus opticus
- Mitochondriálne ochorenia
- CADASIL

Liečba NMO a NMOSD

- Kauzálna definitívna terapia NMO/NMOSD zatiaľ neexistuje, súčasná liečba sa zameriava na zápal
- **Bez liečby je prítomné vysoké riziko skorej a ťažkej invalidity**
- **Cieľ liečby** - akútna liečba relapsu, následná prevencia ďalších relapsov so znížením rizika trvalého zneschopnenia
- **Protizápalová liečba** - imunosupresíva a biologická liečba monoklonálnymi protilátkami
- **Symptomatická liečba** - sfinkterová dysfunkcia, neuropatická bolesť, spasticita, ...
- **Lieky skupiny DMT používané u SM (interferón-beta, fingolimod, natalizumab) u NMO/NMOSD neúčinkujú!, dokonca môžu priebeh ochorenia zhoršiť !**

Liečba relapsu NMO/NMOSD

- **Metylprednisolon**
- vysoká dávka, 1 g/deň počas 3-5 dní po sebe
- následne prechod na **Prednison p.o.** s pomalým znižovaním dávky

- Pri nedostatočnom efekte kortikoidov a závažnom priebehu
- **Plazmaferéza (PF) alebo imunoadsorpcia**
- PF by mala byť realizovaná čo najskôr po začiatku ataku

Chronická liečba

- Po liečbe ataku, je dlhodobá s cieľom redukcie frekvencie a závažnosti relapsov

Postupy:

- **1. línia:** Rituximab (anti-CD20 B-Ly), alebo Azatioprin, Mykofenolát mofetil, Metotrexát v kombinácii s kortikoidmi (Prednison nízke dávky)
- **2. línia:** Tocilizumab (monoklonálna protilátka anti-IL-6) lebo kombinovaná imunosupresia (Rituximab+Azatioprin), Mykofenolát mofetil, Metotrexát, Rituximab
- **3. línia:** Eculizumab (monoklonálna protilátka anti-C5 komplement) kombinovaná terapia a/alebo chronická PF

Perspektívne nové lieky v štádiu testovania: monoklonálna protilátka Inebilizumab (anti-CD19 B-Ly), Satralizumab (anti-IL6), Aquaporumab

Pozn.: IL-interleukín, PF-plazmaferéza

ADEM

Akútna diseminovaná encefalomyelitída

ADEM

Definícia: demyelinizačné ochorenie CNS, monofázické, s výskytom u detí a mladých dospelých

- Incidenca: 0,8/100 000 obyvateľov / rok
- Pediatrická incidenca: 0,1-0,6 /100 000 detí
- Priemerný vek začiatku: 7 rokov, mierna prevaha chlapcov
- V 75 % je ADEM komplikáciou po horúčkovitom ochorení- infekcii, vakcinácii
- Latencia medzi predchádzajúcim ochorením a začiatkom symptómov ADEM je približne 7 – 14 dní

ADEM: etiopatogenéza

- **Nie je presne známa**
- Predchádzajúca infekcia + neznáme spúšťače = vznik zápalu s humorálnym aj celulárnym procesom u vnímavých osôb

- **Autoimunitné ochorenie** u geneticky predisponovaných osôb (HLA-GQ7)
 1. Vírusová infekcia alebo vakcinácia senzibilizuje lymfocyty proti mozgovému tkanivu ako voči patogénu a dochádza k poškodeniu hlavne oligodendrocytov tvoriacich myelín, ide o mechanizmus „molekulárnej mimikry“ voči vlastným antigénom v CNS , spúšťa sa zápalová kaskáda, cestou aktivácie komplementu a natural killer buniek
 2. Ďalšia teória - neurotropný vírus spôsobí uvoľnenie myelínových proteínov do cirkulácie, dochádza k senzibilizácii lymfocytov a tvorbe protilátok proti myelínu

- **ADEM je viacložiskový zápalový proces CNS postihujúci prevažne subkortikálnu bielu hmotu**

ADEM: patogenéza

- **Predchorobie, infekcie a vakcinácie vo vzťahu k ADEM:**
- Infekcia: mykoplazmy
chlamýdie
hemolytický streptokok
vírus morbíl, herpes zoster, rubeola, herpes simplex,
cytomegalovírus, parotitis, chrípka, Epstein-Barr vírus
- Vakcinácia: proti morbilám, rubeole, hepatitíde B a chrípke

ADEM: klinický obraz

■ **Priebeh subakútny**

■ **Klinický obraz:** iníciaľne prejavy sú nešpecifické, variabilné

A) celkové prejavy predch. infekcie, bolesti hlavy, subfebrility až febrility, nauzea, vomitus, meningeálny syndróm, ospalosť, letargia a poruchy správania

B) ložiskové prejavy až multifokálny neurologický deficit - hemiparézy až kvadruparézy, ataxia, lézie hlavových nervov, cerebelárne prejavy, kognitívne poruchy, mimovoľné pohyby – chorea, myoklonus, poruchy reči, alterácia vedomia

= **obraz encefalopatie** – multifokálne postihnutie CNS

ADEM: klinický obraz

- **Priebeh ochorenia:**
- Klinický obraz ADEM je veľmi heterogénny
- môže dôjsť ku kompletnej úprave
- alebo nastane stabilné obdobie (plató) s inkompletnou úpravou
- Ochorenie je monofázické, relapsy sa obyčajne nevyskytujú

ADEM: diagnostika

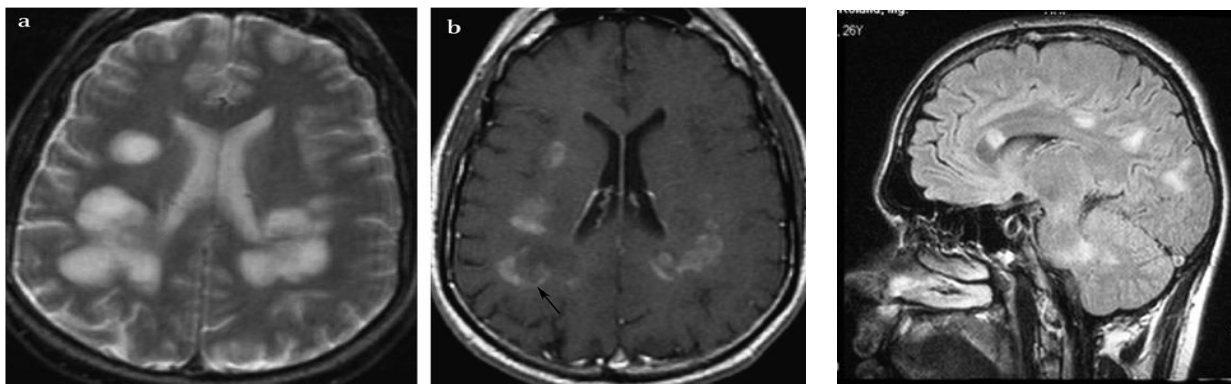
- **Klinický obraz, priebeh, vek**
- **MR mozgu:** difúzne, slabo ohraničené, rozsiahle (>1–2 cm) lézie predominantne v bielej hmote, hlbokoj sivej hmote (talamus, BG)
- **Likvor:** mierne vyššie lymfocyty, oligoklonálna skladba protilátok je negatívna (pozitívna iba v 12 %)
- **Laboratórne - krv:** môžu byť prejavy zápalu (zvýšené CRP, FW, leukocytóza)
- **Patologické nálezy sú vo VEP a SSEP**

Diferenciálna diagnostika ADEM

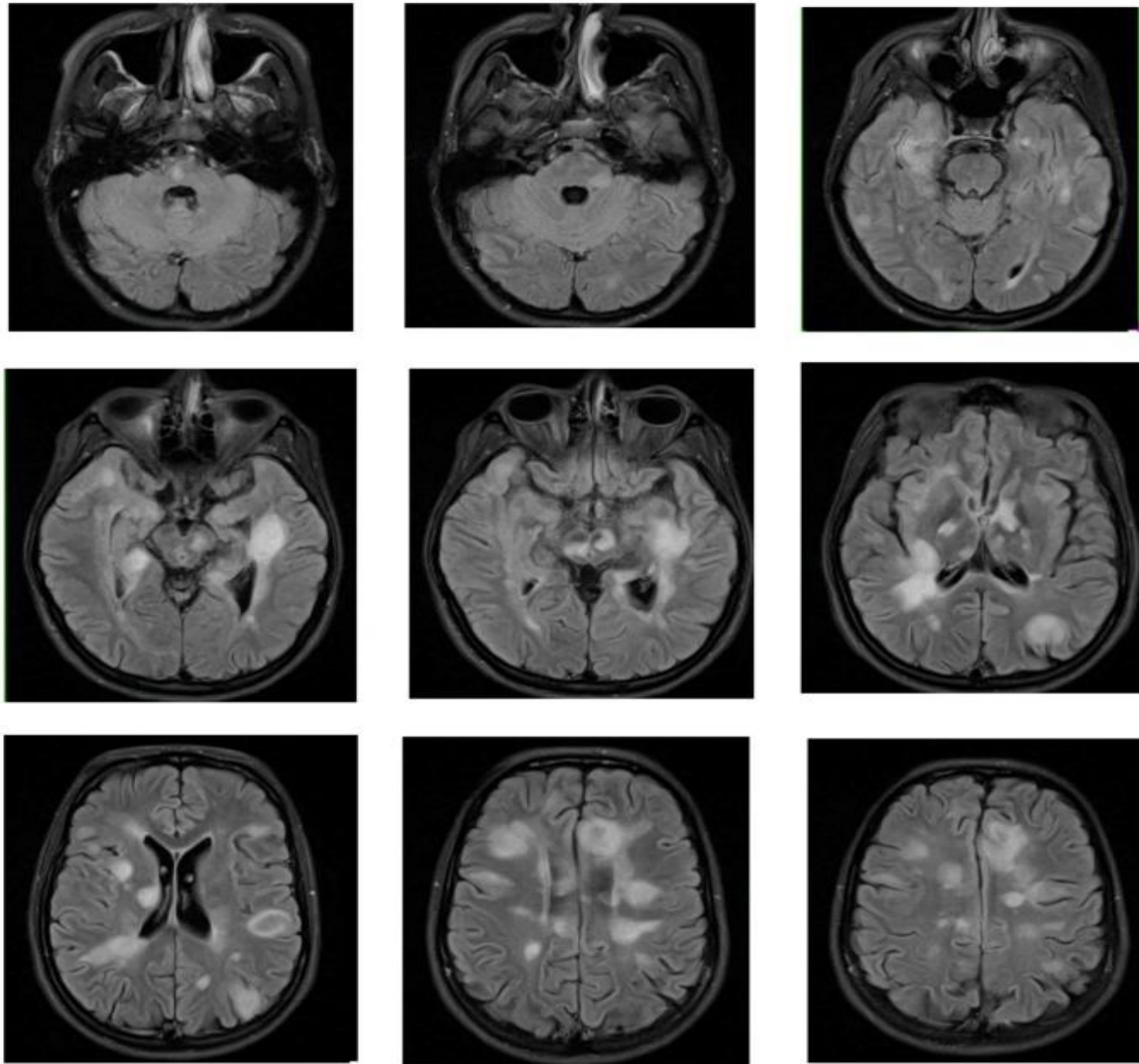
- **ADEM diagnóza sa stanovuje per exclusionem, nutné je vylúčenie iných alternatívnych diagnóz**

- 1. **Infekcie - meningoencephalitis**
- 2. **Sclerosis multiplex**
- 3. **NMOSD**
- 4. **Leukodystrofie**
- 5. **CNS vaskulitídy**
- 6. **CNS malignity**
- 7. **Neurosarkoidóza**

ADEM: MRI nálezy



- **Zásadné pre diagnózu ADEM**
- typický obraz difúzných lézií mozgu, neohraničených, rozsiahlych, zasahujú mozgovú bielu aj sivú hmotu (kortex aj hlbokú sivú hmotu - talamus, bazálne gangliá)
- lézie majú tendenciu časom sa zmenšiť až vymiznúť



Liečba ADEM

- Zásady liečby:
 - zahájiť **čo najskôr**
 - **dostatočne vysokými dávkami imunosupresív** – kortikoidov
- **Kortikoidy i.v. vo vysokej dávke:** methylprednisolon 10 – 30 mg/kg/deň po dobu 3 – 5 dní alebo dexamethason
- s následným prechodom na peror. kortikoidy s postupným znižovaním až vysadením (Prednison 3 – 6 týž.)
- Alternatívy pri zlyhaní kortikoidov:
 - Plazmaferéza
 - intravenózne imunoglobulíny (IVIg)
 - Mitoxantron
 - Cyklofosfamid

ADEM: prognóza

- **Priaznivá vo väčšine prípadov**
- **Úplná úprava:** 50-75 % prípadov, v období 3 až 6 mesiacov, alebo zostávajú mierne až ľahké reziduálne symptomy, asi v 10 % je reziduálny neurologický nález ako napr. hemiparézy alebo poruchy zraku
- **Nepriaznivá prognóza:** ak je náhly začiatok, závažné neurologické prejavy, alebo chýbajúca odpoveď na liečbu kortikoidmi
- **Mortalita** postinfekčnej ADEM je 5 %
- Potrebné je opakované MRI mozgu na vylúčenie rozvoja sclerosis multiplex (u 20 – 30 % detí s ADEM sa neskôr rozvinie obraz SM !)
- Väčšina ADEM sú monofázické, bez rekurencie počas 2 -12 rokov sledovania
- Multifázická ADEM je stav ak u dieťaťa vznikne aj druhá príhoda ADEM- zriedkavé (12% pediatrických ADEM)