

# **Demyelinizačné ochorenia CNS:**

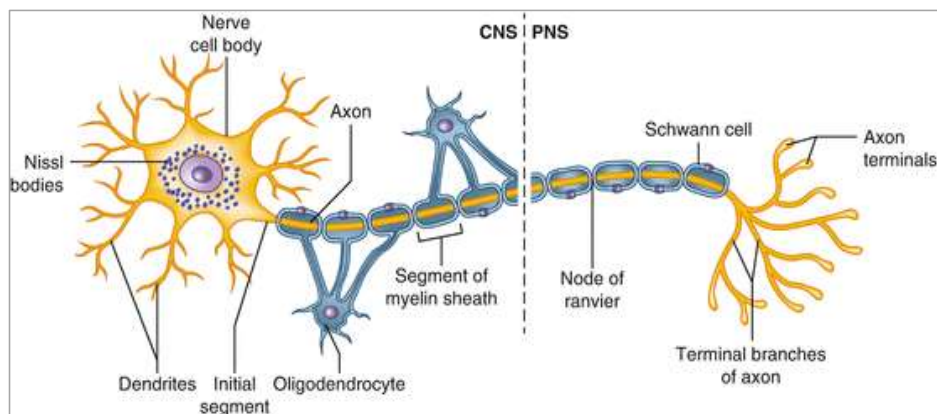
## **Roztrúsená skleróza NMO/NMOSD/MOGAD ADEM**



Prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.  
Neurologická klinika UPJŠ LF a UN L. Pasteura Košice

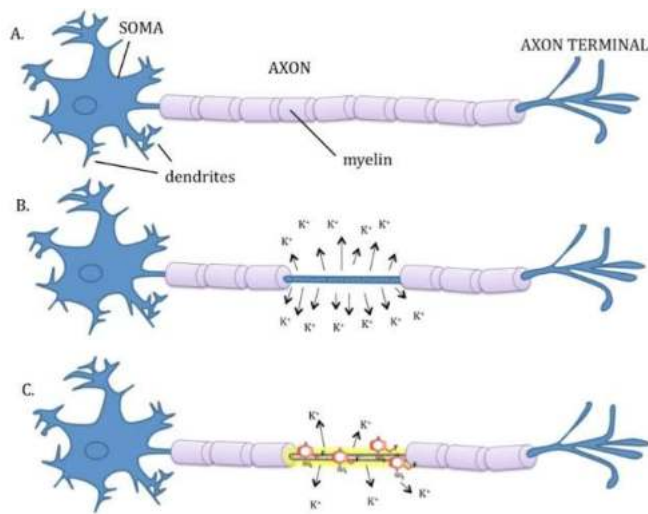
# Demyelinizačné ochorenia - rozdelenie

- **Myelín - ochranná vrstva axónov neurónov v CNS aj PNS**
- **Demyelinizačné ochorenia CNS aj PNS:**
  - hereditárne
  - získané



# Demyelinizačné ochorenia - rozdelenie

- Demyelinizácia - remyelinizácia
- Demyelinizácia - obnažený axón
- Pretrhnutie a strata axónu = **strata neurónu = neuro-degenerácia**



# Demyelinizačné ochorenia CNS

- Klasifikácia podľa etiológie:

## A - Získané:

1. Zápalové neinfekčné – imunitne podmienené (RS, ADEM, NMOSD, MOGAD, CLIPPERS)
2. Zápalové infekčné (vírusové - PML, HIV, VZV )
3. Metabolické, toxicko-metabolické (centrálna pontínna a extrapontínna myelinolýza pri korekcii hyponatriémie, alkoholová choroba pečene, cyklosporín)
4. Hypoxicko-ischemické (pri AH, small vessel disease, po KPR, IM, expozícia CO, kyanid)
5. Spôsobené fokálnou kompresiou (neuralgia trigeminu)

## B - Hereditárne: leukodystrofie (AD, AR) so začiatkom v detstve/v dospelosti

# Diferenciálna diagnostika ochorení prejavujúcich sa demyelinizáciou v CNS

<b>Primárne, idiopatické zápalové demyelinizačné ochorenia CNS</b>	RS - Roztrúsená skleróza NMOSD - Neuromyelitis optica spectrum disorders, Spektrum ochorení NMO MOGAD - Myelin- oligodendrocyte glycoprotein (MOG) - associated disease ADEM - Akútna diseminovaná encefalomyelitída CLIPPERS - Chronický lymfocytárny zápal s pontínnym perivaskulárnym enhancementom rezpozívny na steroidy
<b>Infekčné ochorenia</b>	Meningitídy, encefalitídy, PML, borelióza, absces mozgu, ventrikulitída (bakteriálna, cytomegalovírusová), rhombencefalitída
<b>Geneticky podmienené ochorenia</b>	Leukodystrofie, Leberova hereditarna optická neuropatia -LHON, Fabryho choroba, Alexandrova choroba, Cerebrotendinózna xantomatóza, Krabbeho choroba
<b>Metabolické ochorenia</b>	Deficit vitamínu B12 a medi, Wernickova encefalopatia, Subakútna kombinovaná degenerácia miechy, Marchifava- Bignami syndróm
<b>Vaskulárne ochorenia</b>	Small- vessel disease, Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Susacov sy, Primárna angiitída CNS, A-V malformácia, infarkt miechy
<b>Systémové imunitne podmienené ochorenia</b>	Systemový lupus erythematosus, Behçetova choroba, Sarkoidóza, Sjögrenov syndróm
<b>Neurodegeneratívne choroby</b>	ALS, multisystémová atrofia
<b>Bolesti hlavy</b>	Migréna

# Diagnostické postupy

## 1. Anamnéza a klinické symptómy

- vek vzniku príznakov, pohlavie
- symptómy svedčiace pre postihnutie CNS
- priebeh ochorenia : monofázický, relabujúci, progresívny, tranzitórny, paroxyzmálny

## 2. MR mozgu a miechy

- verifikovať alebo vylúčiť demyelinizačný proces/ochorenie
- posúdiť veľkosť, polohu, tvar lézií, DIS a DIT, s podaním kontrastnej látky (Gd- gadolínium)

## 3. Vyšetrenie likvoru

- Bunkové elementy – Leu, Lym, Eoz, Plazmocyty
- Biochémia - celkové bielkoviny, glukóza
- Imunoparametre - špecifické protilátkové indexy, intratekálna syntéza Ig a OCB
- Neuroinfekcie, vírusy (PCR), baktérie, kvasinky
- Autoprotilátky (AQP4, MOG), hladiny neurofilament - NFL, GFAP (Glialny fibrilárny acidický glakoproteín)

## 4. Laboratórne vyšetrenia krvi

- Autoprotilátky (AQP4, MOG, NMDAR, ....), hladiny neurofilament, GFAP

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

– RS, Sclerosis multiplex (SM)

- Roztrúsená skleróza je chronické, zápalové, demyelinizačné a sekundárne neurodegeneratívne ochorenie CNS postihujúce mladých dospelých
- Najčastejšia netraumatická príčina chronickej neurologickej invalidizácie osôb v produktívnom veku
- Priebeh a prognóza: celoživotné ochorenie s rôznou aktivitou a prognózou
- Napriek liečbe asi 1/2 pacientov prechádza do chronickej progresie a deteriorácie funkcií so závažným ireverzibilným neurologickým deficitom
- Fyzické zneschopnenie + psychické zmeny (kognitívne zmeny) = dopad na schopnosť pracovať, obmedzenie denných aktivít a spoločenského života chorého = **zneschopnenie chorobou a invalidizácia (disabilita)**

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## - Epidemiologické dáta

- **Prevalencia (2020): svet 36/100 000**
- **Európa 108/100 000**
- **Výskyt celosvetovo: 2,8 miliónov ľudí**
- **Slovensko** - odhad: 120/100 000 obyvateľov, cca 8000 osôb s diagnózou RS
- **Pomer pohlaví: 69% žien , Ž:M = 3:1**
- **Vek vzniku: priemer 32 rokov (20. - 40. rok)**



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## – Etiopatogenéza

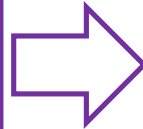
- Príčiny RS nie sú známe
- Heterogénne podmienené nie dedičné ochorenie
- Etiológia: multifaktoriálna + interakcie medzi genetickou vnímavosťou a enviromentálnymi rizikovými faktormi
- Spúšťací faktor : vírusové infekcie + strata tolerancie T-Ly k vlastným tkanivám (antigénová podobnosť, molecular mimicry)

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## – Etiopatogenéza

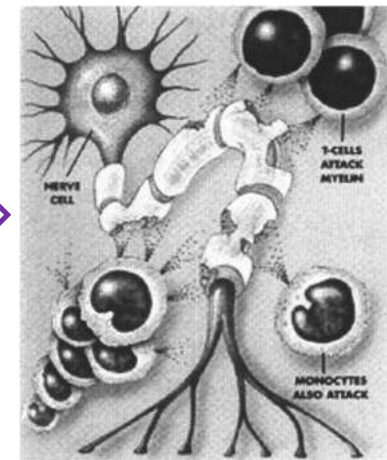
### Enviromentálne faktory a životný štýl

- Infekcia Epstein–Barr vírusom v adolescencii
- Infekcie v. Rubeoly, VZV, Herpes, Morbilli
- Hypovitaminóza D (hlavne v gravidite a v detstve)
- Fajčenie tabaku (aktívne aj pasívne)
- Nedostatok slnečného žiarenia
- Obezita v adolescencii, nedostatok pohybu
- Nočná práca
- Alkohol, nikotín, kofeín, organické rozpúšťadlá
- Črevná dysmikróbia



### Genetické faktory

- Gény vnímavosti RS/50 génov
- Gény HLA systému- alely HLA-DR-B1
- Pohlavie (ženy)
- Polymorfizmus single nukleotidov
- Familiárny výskyt SM 10 – 30 %
- Riziko dieťaťa pre vznik RS ak má rodiča s RS je 2 – 5%



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## - Etiopatogenéza

- V krvi aktivované TH1-Ly a B-Ly vstup do CNS =>

aktivácia CD4+ a CD8+ T-Ly

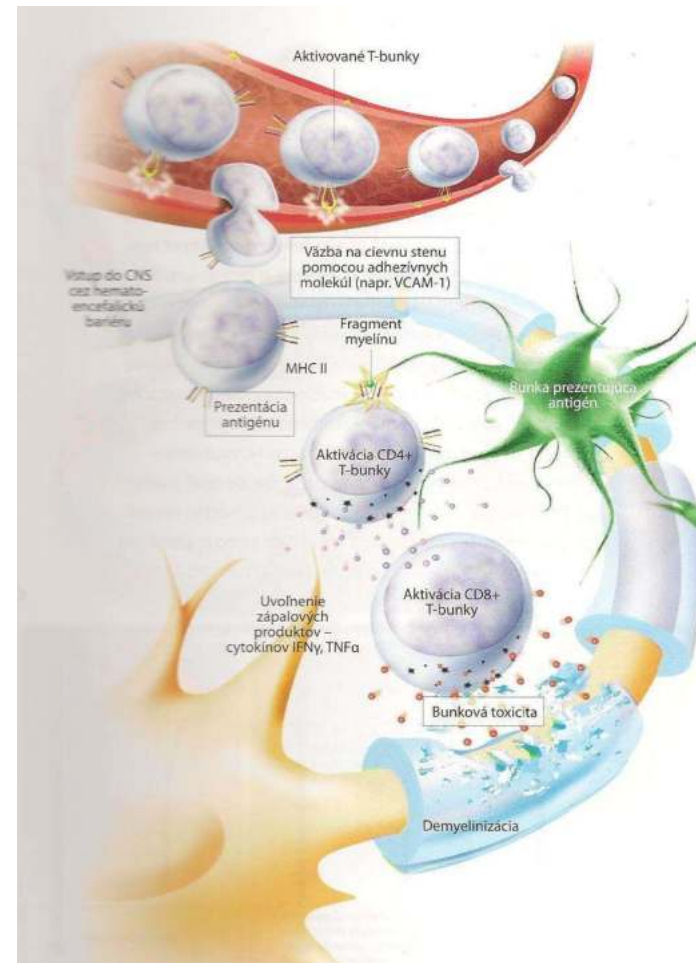
makrofágy + B-Ly (protilátky)

cytokíny (TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ )

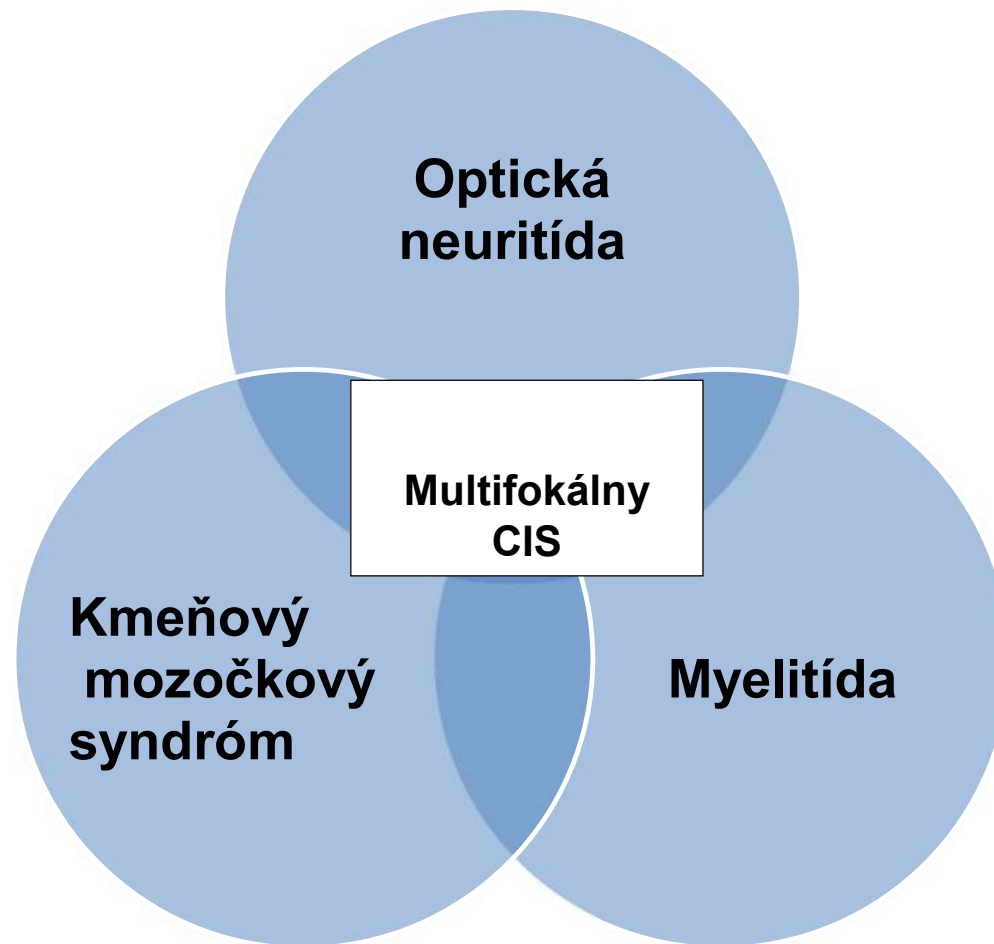
**zápal - fokálne aj difúzne**

- poškodenie myelínu = demyelinizačná lézia + obnažené axóny = **strata axónov** - atrofia nervového tkaniva => **neuro-axonálne straty**

- Hromadenie lézií (plakov) v bielej aj sivej hmote okolo postkapilárnych venúl - periventrikulárne, v corpus callosum, mozgovom kmeni, mozočku, mieche



**Prvý atak SM = Klinicky izolovaný syndróm (Clinically isolated syndrome, CIS):  
Monofokálny alebo multifokálny**



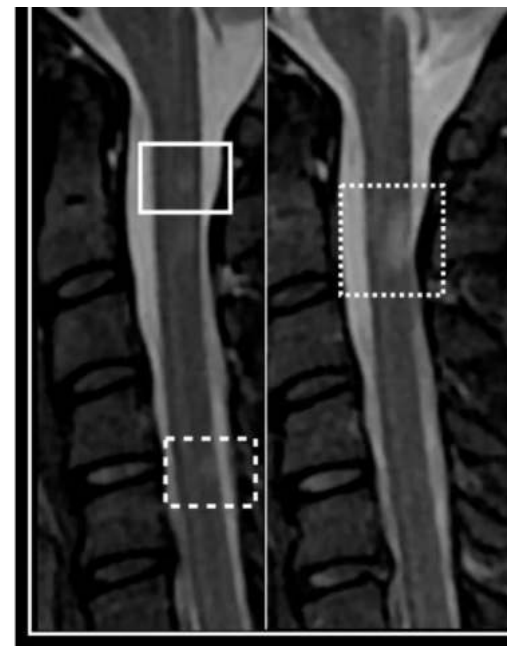
# Optická neuritída

- Neuritis nervi optici (n.II)
- Obvykle unilaterálna
- **Klinický obraz:**
  - rozmazané videnie
  - bolesť pri pohybe bulbu
  - centrálny skotóm (výpad v ZP)
  - strata farebného videnia, až slepota
  - takmer vždy určitý stupeň zlepšenia



# Myelitída

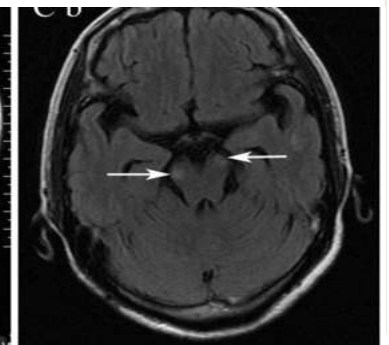
- **Cervikálne segmenty -prevažne C2 - C5**
- **Parciálna transversálna myelitída**
  
- ***Klinický obraz:***
  - **Poruchy citlivosti - parestézie rúk, nôh, trupu**
  - Poruchy hĺbkovej citlivosti, lézie v zadných povrazcoch - **spinálna ataxia**
  - Trup - **pocit obruče** na bruchu/hrudníku
  - **Poruchy motoriky (parézy) pod miestom lézie**
  - Pozitívny **Lhermittov príznak**
  - Dysfunkcia ovládania dolných močových ciest, sfinkterov - urgentné močenie až inkontinencia



# Kmeňovo-mozočkový syndróm

- **Klinický obraz:**

- Okohybné poruchy (syndróm prednej internukleárnej oftalmoplégie)
- Nystagmus, vertigo, vestibulárny syndróm
- Hemisenzitívny syndróm
- Hemiparéza
- Neuralgia trigeminu
- Hemifaciálny spazmus
- Cerebelárny tremor a ataxia



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

- Symptómy rozvinutého ochorenia, po viacerých atakoch

## Postihnutie fyzických/somatických aj mentálnych funkcií, veľká variabilita

- Rozmazané videnie, deficit zrakového poľa – centrálny skotóm, strata videnia (slepota), po optickej neuritíde
- Poruchy citlivosti - parestézie, hypestézia, dysestézie, spinálna ataxia - porucha hĺbkovej citlivosti
- Okohybné poruchy- diplopia, nystagmus, strabizmy, syndróm PINOP – prednej internukleárnej oftalmoplégie
- Poruchy koncentrácie, pamäti, exekutívnych funkcií
- Únava, poruchy spánku, depresia, úzkosť, poruchy osobnosti
- Poruchy reči, dyzartria
- Neuropatické bolesti končatín, trupu, neuralgia trigeminu
- Parézy, spasticita
- Poruchy rovnováhy : spinálna ataxia alebo mozočková ataxia a ich kombinácie
- Urgentné močenie alebo inkontinencia moču a stolice, obstipácia, erektilná dysfunkcia, impotencia
- Žiadny neurologický symptóm nie je patognomický (špecifický) iba pre RS!

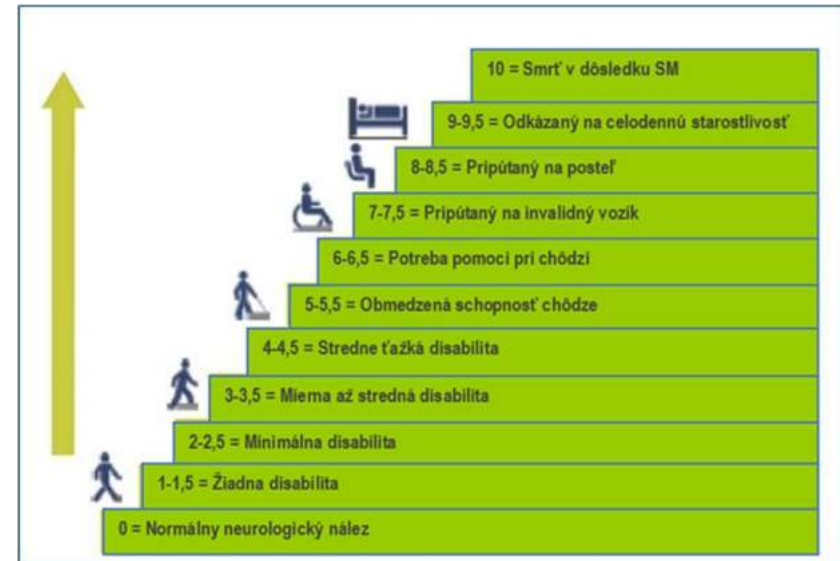


# EDSS stupnica

- **Expanded Disability Status Scale –** modifikovaná stupnica podľa Kurtzkeho
- 0 (min.) -10 (max.)
- **Disabilita, funkčné zneschopnenie**

Hodnotené funkčné systémy v EDSS:

1. Zrakový
2. Mozgový kmeň
3. Motorika
4. Citlivosť
5. Mozoček
6. Sfinktery
7. Iné - únava, kognícia, depresia, anxieta
8. Schopnosť chôdze ( v metroch, s/bez opory)



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

– Fenotypy, formy choroby

## 1. Relapsujúca -remitujúca forma, RR-RS (80-85%)

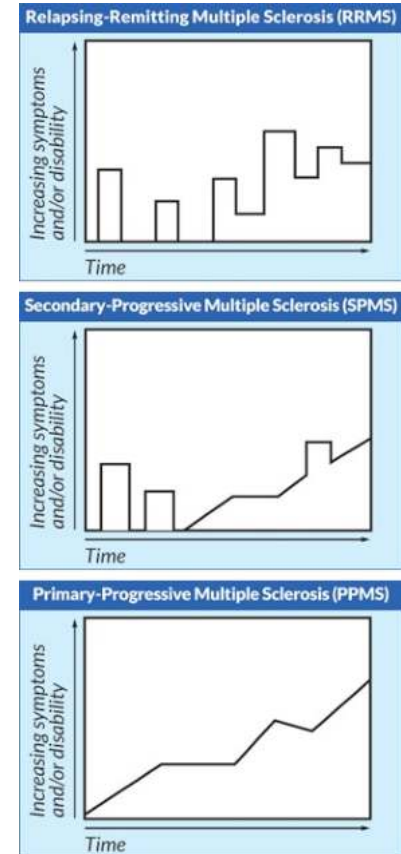
začína ako CIS – Klinicky izolovaný syndróm - 1. atak



## 2. Sekundárne - progresívna forma, SP-RS

50-80 % pacientov s RR-RS prejde do SP fázy choroby po cca 7-15 rokoch

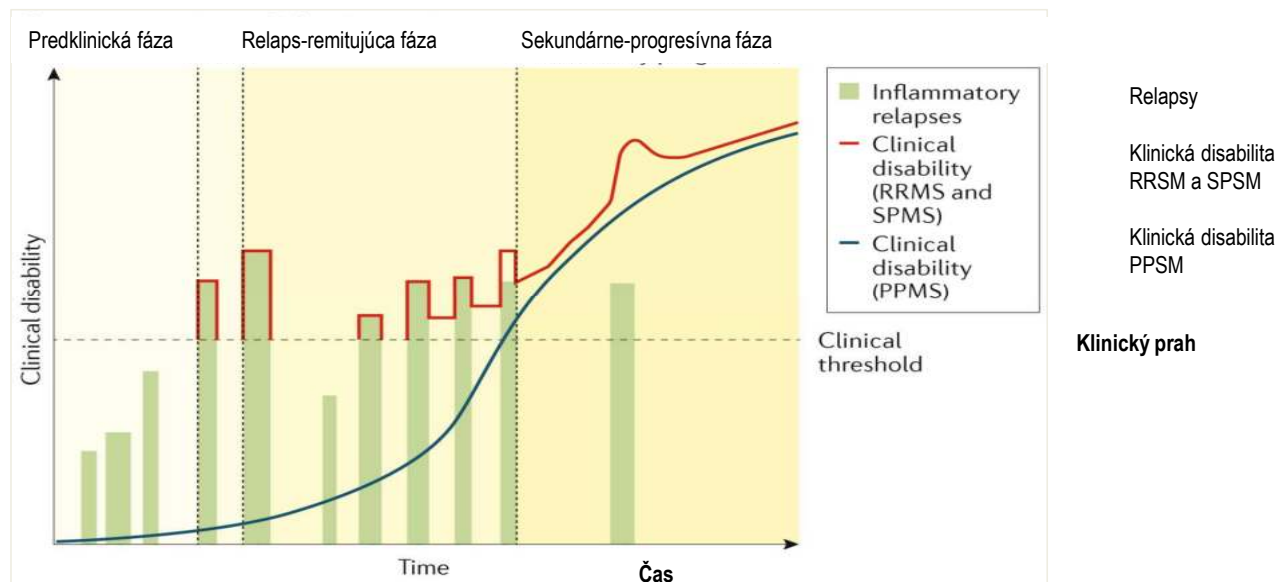
## 3. Primárne-progresívna forma, PP-RS (10-15%)



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## – priebeh choroby

- **Atak /relaps** - klinické epizódy reverzibilnej neurologickej dysfunkcie, trvajúcej niekoľko dní až týždňov, po ktorom nastane parciálna alebo úplná úprava, medzi atakmi má byť aspoň 30 stabilných dní
- 1. **Relapsujúca-remitujúca - CIS, RRSM** - klinické ataky a remisie
- 2. **Sekundárne-progresívna SM - SPSM** - chronický zápal a trvalá progresia klinickej disability, narastajúci deficit, bez remisie
- 3. **Primárne progresívna - PPSM**



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

– Primárne progresívna forma

- Definícia: progresia neurologického deficitu počas jedného roku nezávislá na klinických relapsoch

a splnené aspoň 2/3 kritérií :

- $\geq 1$  T2 ložisko (asymptomatické/symptomatické) v  $\geq 2$  lokalitách CNS typických pre SM
  - periventrikulárne
  - juxtakortikálne/kortikálne
  - v zadnej jame
  - v mieche
  - $\geq 2$  T2 ložiská v mieche
  - prítomnosť oligoklonálnych protilátok v likvore

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## – Prediktory vyššieho rizika progresie a prechodu RRRS do SP formy RS

- **Demografické:** mužské pohlavie, vyšší vek na začiatku (nad 35 rokov), dlhšie trvanie ochorenia
- **Klinické:** multifokálny syndróm v úvode a EDSS  $\geq 3,0$ , viac atakov v prvých 2 rokoch, krátky čas medzi 1. a 2. atakom
- **Rádiologické (MR):** Gd+ lézie, miechové a infratentoriálne lézie, aktivita mikroglie, leptomeningeálny zápal, Fe-rim v aktívnych léziách
- **Laboratórne:** od začiatku vysoké hladiny krvných NFL a GFAP (aktivita astrocytov)
- Prežívanie je všeobecne u RS o 7 rokov kratšie ako u bežnej populácie (komplikácie : imobilita, dekubity, infekcie, renálne zlyhanie, .....)

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

- diagnostika: klinický obraz + MR + likvor + vylúčenie iných podobných chorôb

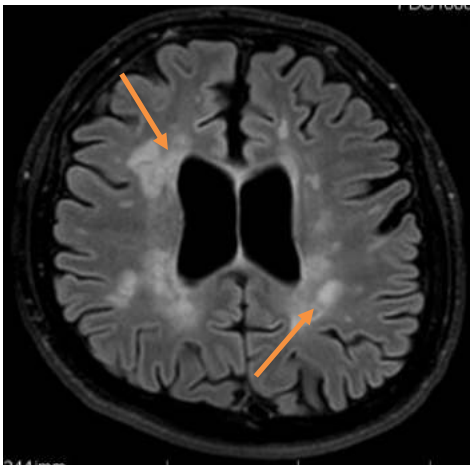
Prítomnosť lézií CNS ktoré sú diseminované v čase a priestore !

1. **Anamnéza, klinický obraz a priebeh**
2. **Neurozobrazovacie metódy - MR (CT nie!)**
3. **Likvor**
4. **Evokované potenciály – VEP**
5. **Vylúčenie iných ochorení s podobným klinickým alebo MR nálezom (laboratórne vyš., napr. AQP4 protilátky, MOG protilátky)**

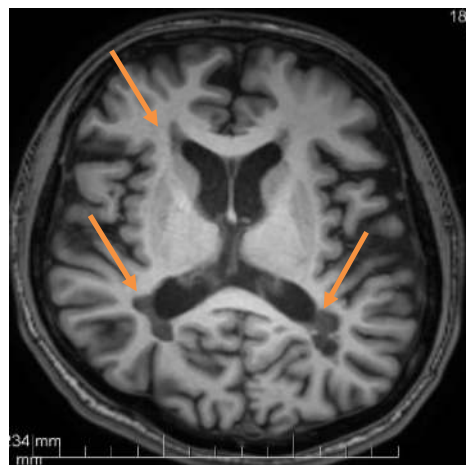
Žiadny paraklinický/laboratórny test nedokáže 100% potvrdiť SM!

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

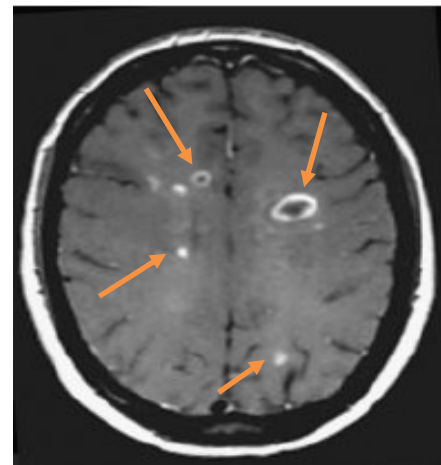
– RS- obraz na magnetickej rezonancii



**T2-vážený obraz-**  
hypersignálne lézie

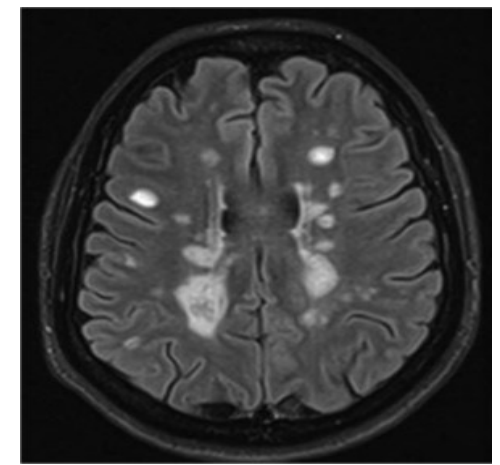


**T1- vážený obraz**  
hyposignálne lézie, čierne  
diery (black holes)



**T1-vážený obraz Gd+,**  
enhancujúce lézie

- znamenajú akútnu zápalovú léziu
- enhancement pretrváva 6-12 týždňov
- tvar prstenca, alebo písmena C



FLAIR sekvencia, potlačenie  
signálu likvoru, hypersignálne  
lézie

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## - diagnostika

- Diagnostické kritériá podľa McDonalda (revízia 2017):
- Dôkaz **diseminácie demyelinizačných lézií v priestore** (DIS - Dissemination in space) a dôkaz **diseminácie demyelinizačných lézií v čase** (DIT- Dissemination in time) **na základe klinického vyšetrenia alebo paraklinických metód pri vylúčení alternatívnych podobných ochorení**
  - DIS (Dissemination in space) - 2 alebo viac T2 lézií v typickej lokalizácii
  - DIT (Dissemination in time) - nová T2 lézia alebo Gd+ enhancujúca lézia, alebo pozitívny likvor
- Lokalizácia lézií:  $\geq 1$  T2 ložisko v  $\geq 2$  lokalitách CNS typických pre RS
  - periventrikulárne
  - juxtakortikálne /kortikálne
  - v zadnej jame
  - v mieche



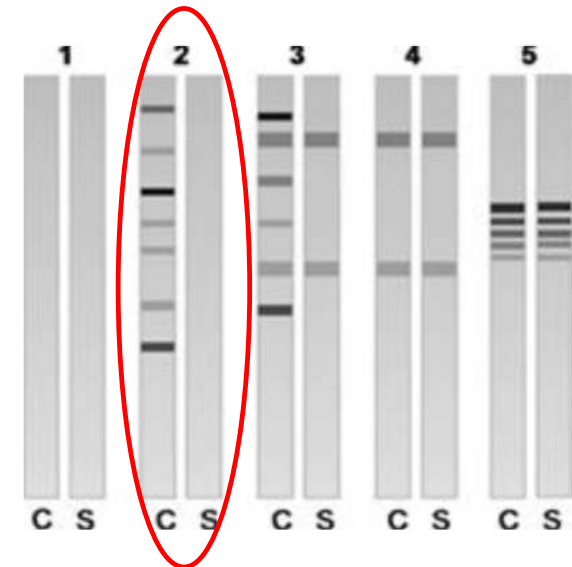
# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

- diagnostika: likvor

Vyšetrenie likvoru je užitočné pre vylúčenie iných diagnóz rámci diferenciálnej diagnostiky:

Nález v likvore pri RS:

- Celkové bielkoviny - v norme
- Bunkové elementy - v norme, až na plazmatické bunky (B-Ly) !!!
- Prítomná intratekálna syntéza IgG – vyšší IgG index
- Prítomné "Oligoclonal bands" (OCB), oligoklonálne pásy protilátok IgG (alebo IgM, IgA) u 85-92%
- OCB sa stanovujú metódou izoelektrickej fokusácie (IEF)
- OCB expandované klony B-Lymfocytov



1 - neprítomné pásy v sére ani v likvore, zavretá bariéra/ normálny likvor

2 – pásy iba likvore, typický nález pri SM

3 - rovnaké pásy v sére aj likvore a niektoré navyše v likvore – systémová intratek. syntéza, porušená bariéra (SM alebo demyelinizačné choroby)

4 - identické pásy v sére a likvore –prechod IgG cez HEB, zápalové ochorenia, ako napríklad polyradikuloneuritída Guillain- Barrého syndróm)

5 - identické monoklonálne pásy v sére aj likvore, prítomnosť paraproteínu (myelóm, monoklonálna gamapatia)

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

- diagnostika: evokované potenciály, EP

- **VEP** (zrakové EP) : pri RS býva nález
  - spomalenie vedenia, predĺženie latencie vlny P100 (najčastejšie) u 90% pacientov s RS po prekonanej ON a u 50 % pacientov aj bez anamnézy ON alebo
  - úplný blok vedenia alebo abnormálny tvar vln N-P-N komplexu
- **BAEP**, **brainstem auditory EP** (sluchové kmeňové EP): predĺženie latencií kmeňových odpovedí vlny II.-V. a pokles amplitúd vln
- **SEP**, **somatosensorické EP** : spomalenie vedenia vzruchu na úrovni miechy a mozgu, pokles amplitúd vln

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba a stav NEDA

Cieľ liečby RS dlhodobej: DMT (Disease modifying therapy) je zastavenie aktivity klinickej aj rádiologickej a tým aj progresie choroby

### **Dosiahnutie stavu NEDA (No Evidence of Disease Activity)**

Koncept NEDA-3 znamená že pri efektívnej liečbe pacient nemá 3 položky choroby :

1. klinický relaps
2. zhoršenie skóre v stupnici EDSS
3. aktivita v MR mozgu (Gd+T1/2 T2 lézií)

### **Prítomnosť aktivity ochorenia a progresie disability = zmena liečby DMT**

**AKTIVITA** - klinická - nový klinický atak (relaps) vyžadujúci kortikoterapiu

- MR- nové alebo zväčšené T2-lézie, Gd+ enhancujúce T1-lézie v CNS (mozog alebo miecha)

**PROGRESIA** funkčného zneschopenia (disability) hodnotí sa ako nárast skóre v stupnici EDSS

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Diferenciálna diagnostika

- **ADEM, MOGAD, NMOSD, CLIPPERS**
- Vaskulárne lézie mozgu a miechy, mikroangiopatie - small vessel disease
- CMP - lakunárne, kardioembolické
- Artérová hypertenzia, migréna, Morbus Fabry, Trombofilné stavy
- Susacov syndróm, antifosfolipidový syndróm
- Vaskulitídy mozgu
- Systémové choroby spojiva (SLE, Reumatoidná artritída, SjogrenSy,...)
- Tumory mozgu – lymfóm, gliómy (PET, biopsia)
- Infekcie CNS - TBC, HIV-AIDS, neuroborelióza – v sére aj likvore pozitívne titre PL
- Leukodystrofie – hlavne LD so začiatkom v dospelosti (adult onset LD)
- Mitochondriálne ochorenia
- Celiakia
- Hypotyreóza

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Laboratórne a pomocné vyšetrenia v diferenciálnej diagnostike

- **Sérové auto-protilátky:**
- AQP4-IgG, MOG-IgG, NMDA-R
- Iné protilátky/pri iných ochoreniach: protilátky voči Ag štítnej žľazy (TPO, ATG), antineuronálne (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo), antigliadínové, ANA, ENA, ANCA, AclA, LA, anti  $\beta$ 2-GP, RF, CCP, SS-A, SS-B, dsDNA, Scl-70, anti-gliadínové, anti-endomyziálne, reumatoidný faktor (RF)
- TPO, TG
- Hladina vitamínu B12, vitamín D, folát,, laktát, Ig
- Lipidový status
- Mastné kyseliny s dlhým reťazcom
- Hematologické testy - gamapatie, hemokoagulačné vyš.(proteín C a S, Faktor V Leiden, APC rezistencia, mutácia MTHFR, homocysteín)
- Rtg pľúc (TBC, sarkoidóza)
- Vyšetrenie kardiologické, očné, interné, endokrinologické, kožné, infektologické, reumatologické, imunologické, psychiatrické
- USG mozgových ciev (vylúčenie P-L srdcového skratu), interné, kardiologické, hematologické, endokrinologické , psychologické vyšetrenie

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba akútneho zhoršenia - ataku choroby

**Sme schopní ovplyvniť iba aktívne = zápalové štádium ochorenia**

RS zostáva stále úplne nevyliciteľné, ale liečiteľné ochorenie

Súčasnú liečebnú postupu spomalia progresiu RS

### Liečba:

#### **1. Farmakologická:**

A - kauzálna - spomalenie aktivity a progresie choroby (imunomodulátory, imunosupresíva) - DMT  
liečba ovplyvňujúca priebeh SM

B - symptomatická - ovplyvnenie symptómov choroby (depresia, poruchy močenia, spasticita, neuropatické bolesti, ...)

**2. Rehabilitácia** - fyzioterapia motorických porúch, palička, barly, chodiace aparáty, invalidné vozíky, ortézy, kúpeľná liečba

#### **3. Psychoterapia**

4. Sociálna podpora, kluby pacientov - rekondičné pobyty, ...

# RS: liečba akútne ataku / relapsu ochorenia

## Kortikosteroidy

- protizápalový efekt, trvanie účinku iba 6 - 8 týždňov
- Methylprednisolon i.v.inf. 3 – 5 g v kúre 5 dní po sebe (0,5-1,0 g/deň)
- potom pokračovanie Prednison p.o. 80-40mg/deň – podľa váhy
- alebo Medrol tbl
- s pomalým klesaním až úplným vynechaním

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba DMT

Po liečbe ataku, relaps RS pretrváva riziko ďalších atakov, nových lézií an MR a zhoršenie disability pacienta, preto pacient pokračuje v tzv. DMT liečbe – dlhodobej liečbe (DMT) na potlačenie zápalovej aktivity a prevenciu zhoršenia stavu :

DMT, Disease modifying therapy, liečba ovplyvňujúca priebeh choroby

Typy DMT terapií:

1. Kontinuálna imunomodulácia
2. Kontinuálna imunosupresia
3. Krátkodobá imunosupresia + imunorekonštitúcia



# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba DMT

### IMUNOMODULÁTORY, IMUNOSUPRESÍVA:

#### 1) DMT so strednou účinnosťou :

Interferón beta – scut. inj.

Glatirameracetát – scut. inj.

Teriflunomide - tbl

Dimethylfumarát - cps

#### 2) DMT s vysokou účinnosťou :

**Natalizumab** – monoklon.protilátka proti adhezívnej molekule VLA4, inf. á 28 dní

**Fingolimod, Ponesimod** - selektívne imunosupresívum, tbl

**Alemtuzumab** - monoklon.protilátka anti-CD52+, inf. raz ročne 2 cykly za 5 rokov

**Kladribin** - selektívne imunosupresívum, tbl v dvoch cykloch, liečba na 4 roky

**Ocrelizumab** (iv.inf.), **Ofatumumab** (scut.inj.) - monoklon.protilátka anti-CD20+

**SPRS:** Siponimod

**PPRS:** Ocrelizumab

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba symptomatická

**Spasticita:** centrálne myorelaxanciá - Baclofen, Tizanidine, benzodiazepíny

**Sfinkterové poruchy:**

- Retencia moča: intermitentná autokatetrizácia
- Urgencia a inkontinencia: anticholinergiká, ADH/noc

**Tremor:** klonazepam, beta-blokátory, talamická elektrostimulácia /nc.VL/

**Neuralgia trigeminu:** karbamazepín, pregabalin, gabapentin, capsaicin náplasť lokálne (tvár)

**Únava:** cvičenie, amantadin (PK-Merz)

Rehabilitácia, pravidelné cvičenie

Vitamíny: D suplementácia, Omega 3 a omega 6 masťné kyseliny+boragový olej +vitamin E+beta karotén, vitamín C, Milgamma N

**Diéta** - črevná dysmikróbia, diéta, probiotiká

**Očkovanie** - nevhodné živé vakcíny (TBC, osýpky, mumps, rubeola, žltá zimnica, poliomyelitis, brušný týfus)

**Tehotenstvo** – malo by byť plánované v stabilizovanom období choroby

# ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA

## Liečba a monitoring efektu liečby a možných nežiaducich účinkov

- „Centrá“/Ambulancie pre SM, 13 na Slovensku
- Pacienti majú pravidelné kontroly každých 1 – 3 - 6 mesiacov (podľa typu DMT), hodnotia sa parametre:
  - Klinické : atak, EDSS stupeň
  - Laboratórne : NFL-neurofilamenty, krvný obraz, hepatálne testy, obličkové testy, autoprotílátky, VZV, TBC, koagulačné parametre, MxA proteín, JCV, ....
  - MR mozgu/miechy (nové/zväčšené lézie, Gd+, PML)
  - Imunologické : lymfopénie, leukopénie, Tro-pénie
  - Vyšetrenie: kardiologické, očné, kožné vyšetrenie, endokrinologické, ....

# **SPEKTRUM OCHORENÍ NEUROMYELITIS OPTICA**

**(NMOSD, NEUROMYELITIS OPTICA  
SPECTRUM DISORDERS)**

# NMOSD

- historický názov Neuromyelitis optica (NMO)- Devicova choroba
- Zápalový proces CNS
- Tvorba auto-protilátok proti AQP4 kanálu
- Zápal predilekčne na miestach s AQP4 kanálmi na astrocytoch v mozgu a mieche
- **Hlavné postihnuté oblasti : optický nerv a miecha = Neuro- Myelitis Optica**
- Priebeh: relapsujúci (90%), menej často monofázický (10%)
- **Prevalencia: nízka, zriedkavá choroba** (SR: 1,4/100 000)
- Celosvetovo: 0,5 – 4 /100 000 obyvateľov
- Najmenej belosi 1/100 000
- najviac Ázia a Japonsko 3,5-4,1/100 000
- Výskyt: celosvetovo, viac postihnuté ženy, Ž : M = 9 : 1

# NMOSD: diagnostické kritériá

(Wingerchuk et al, 2015: The NMOSD diagnosis is based on the International Panel for NMOSD diagnosis (IPDN 2015 )

## Hlavné klinické prejavy (1-6)

1. Optická neuritída
2. Myelitída
3. Akútny kmeňový syndróm
4. Syndróm area postrema
5. Symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický syndróm s NMOSD typickými diencefalickými léziami v MR
6. Symptomatický cerebrálny syndróm s typickými mozgovými léziami pre NMOSD

### NMOSD s AQP4-IgG

1. Najmenej 1 hlavný klinický prejav
2. Pozitívne AQP4-IgG
3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz

### NMOSD bez AQP4-IgG alebo NMOSD bez známeho stavu AQP4-IgG

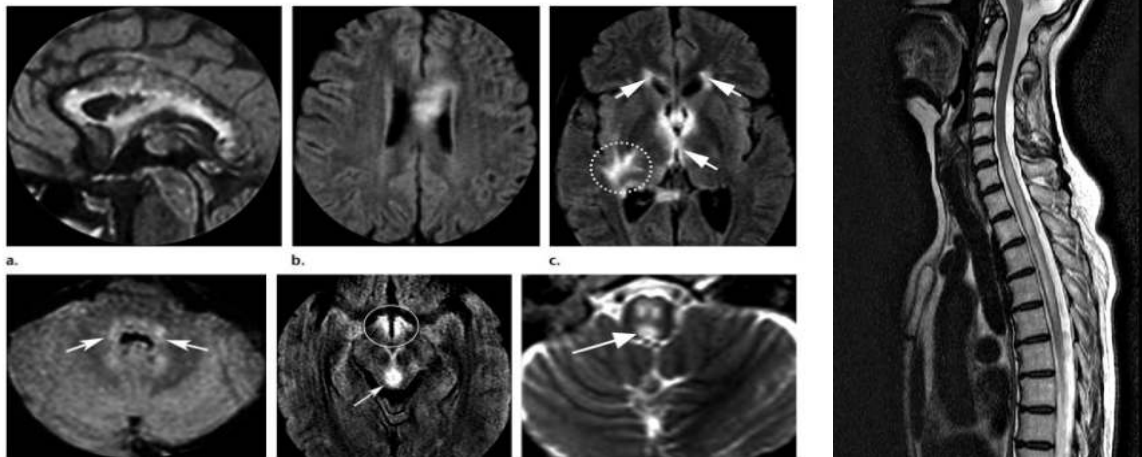
1. najmenej 2 hlavné klinické prejavy :
  - a) Najmenej 1 klinický prejav musí byť ON, akútna TM, alebo syndróm area postrema
  - b) Diseminácia v priestore (dva alebo viac odlišných základných klinických prejavov)
  - c) Splnené vedľajšie MR kritériá
2. Negatívne/neznámy status AQP4-IgG
3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz

### Vedľajšie MR kritériá NMOSD bez AQP4-IgG a NMOSD s neznámym stavom AQP4-IgG

1. Akútna ON: vyžaduje v MR
  - a) norm. nález alebo iba nešpecif. zmeny bielej hmoty, *alebo*
  - b) prít. hyperint. léziu optického nervu v T2 obraze alebo Gd+ v T1 obraze presah. viac ako polovicu dĺžky optic. nervu *alebo* zahŕňa optickú chiazmu
2. Akútna myelitída: intramedulárna lézia presahujúca 3 segm. (LETM) *alebo* miechová atrofia presahujúca viac ako 3 segmenty s anamnézou prekonanej akútnej myelitídy
3. Syndróm area postrema: lézie v area postrema-dorzálna medulla
4. Akútny kmeňový syndróm: periependymálne kmeňové lézie

# Magnetická rezonancia a NMOSD

- Lézie lokalizované periependymálne, periaqueduktálne
- Corpus callosum, okolo III. komory a laterálnych komôr a IV. komory
- Optická chiazma a optický nerv
- Area postrema - zadná časť predĺženej miechy



# NMOSD

**Laboratórne vyšetrenia:** protilátky proti aquaporinu-4 **AQP4-IgG** alebo séronegatívny

**Klinický obraz:**

- Optická neuritída - ťažký zrakový deficit, pokles vízu, skotóm, hemipanopsia až slepota
- Myelitída - cez 3 vertebrálne segmenty (LETM), kvadruparéza alebo paraparéza DK, tonické spazmy končatín, porucha ovládania sfinkterov

**Likvor:** lymfocytárna pleocytóza, mierna hyperproteinoráchia, pozitivita OCB iba v 30%

**MR:** - T2- hypersignálne lézie (demyelinizačné) miechy, dĺžka lézie je viac ako 3 vertebrálne segmenty (LETM)

- T2- hypersignálne lézie (demyelinizačné) lézie zrakového nervu, alebo aj chiazmy

**Liečba :**

- atak: imunosupresia (kortikoidy/Solumedrol iv. vysoké dávky), plazmaferéza alebo IVIG
- dlhodobá imunosupresia: azathioprin + prednison, satralizumab, rituximab, inebilizumab, tocilizumab

**Prognóza:** horšia ako RS, rovnako aj reziduálny neurologický deficit

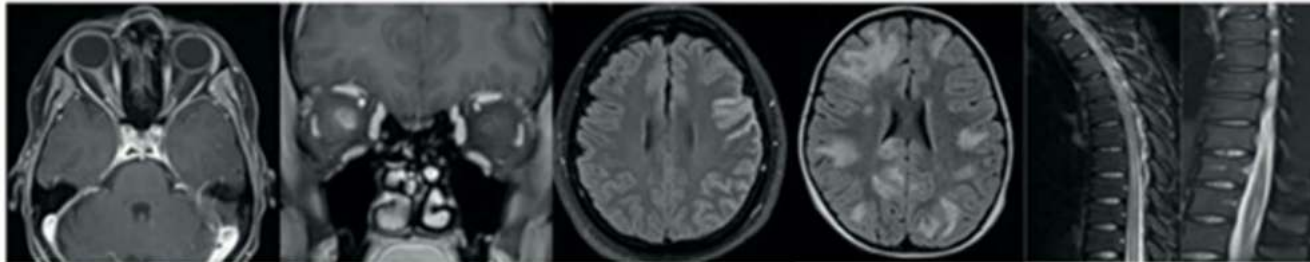


# **MOGAD**

**(MOG - ASOCIOVANÉ OCHORENIA)**

# Definícia MOGAD

- **Zápalové ochorenie CNS spojené s myelínovými oligodendrocytovými glykoproteínovými protilátkami MOG (MOGAD)**
- charakterizované atakmi imunitne-podmienenej demyelinizácie predominantne postihujúcou optické nervy, mozog a miechu



# MOGAD

## Epidemiológia:

- **Incidenca:** 1,6 – 3,4 / milión/ rok
- **Prevalencia:** 4/100 000 alebo 20 prípadov/ milión (SR odhadom 110 prípadov)

## Demografia:

- ✓ Všetky vekové kategórie, všetky rasy
- ✓ Rovnaký pomer pohlaví (ženy 49-57%)
- ✓ Priemerný vek začiatku: medzi 20.-30. rok, priemer 33 rokov (min.6 –max. 70.r)

# Špecifiká MOGAD

- Oproti AQP4+NMOSD má MOGAD odlišnú imunopatogenézu, prognózu i liečbu
- Klinický deficit je viazaný na atak/relaps
- Nie je prítomné progresívne neurologické zhoršenie, nezávisle od relapsov
- Z dlhodobého hľadiska je hlavný deficit pokles vízu po ON (optickej neuritíde)
- MR aktivita iba počas atakov, zriedkavo mimo relapsov

# Rozdiely medzi NMOSD-AQP4, MOGAD a RS

	NMOSD-AQP4-IgG+	MOG-IgG+	Multiple Sclerosis
A) Optic nerve			
B) Spinal cord			
C) Brain			

- Optická neuritída
- Myelitída
- Mozgové lézie

**AQP4-NMOSD**


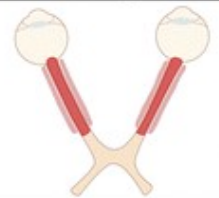
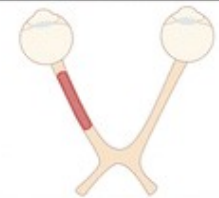
**VS**

**MOGAD**

**VS**

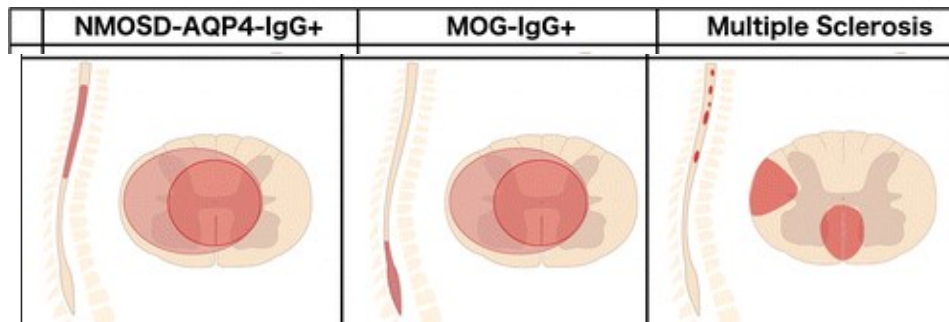
**RS**

# Optická neuritída : rozdiely medzi NMOSD-AQP4, MOGAD a RS

	NMOSD-AQP4-IgG+	MOG-IgG+	Multiple Sclerosis
A) Optic nerve			

- **AQP4-NMOSD** - dlhé lézie, bilaterálna, zadná časť optiku a chiazma, ťažký stupeň, papilitída zriedkavá
- **MOGAD** - dlhé lézie, bilaterálne, ale predné časti, častá papilitída + Gd+, chiazma zriedkavo
- **RS** - krátke lézie, unilatálne, papilitída vzácne

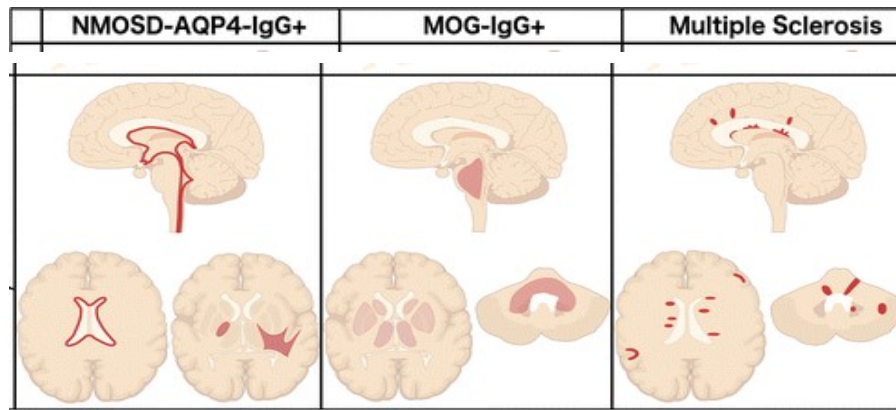
# Myelitída : rozdiely medzi NMOSD-AQP4, MOGAD a RS



**Myelitída (transverzálna miechová lézia; LETM alebo parciálne miechové syndrómy), biela aj sivá hmota miechy**

- AQP4-NMOSD- **C a Th úseky**, centrálné alebo periférne, často LETM, ťažké reziduá, Gd+, viac ako 50% plochy miechy,
- MOGAD - **Th-L až conus medullaris**, mierny stupeň, dobrá úprava, centrálné alebo periférne M, LETM závažnejšia, krátka - vyššie riziko relapsu, H- sign (príznak písmena H na MR miechy)
- RS - prevažne **C úsek miechy**, pozdĺžne, krátke, periférne, dorzálne a laterálne

# Mozgové lézie : rozdiely medzi NMOSD-AQP4, MOGAD a RS



## Mozgové lézie

- AQP4-NMOSD - lézie sú periventrikulárne, pyramídová dráha, area postrema + kmeň, okolie 4. komory
- MOGAD - lézie sú v BG, thalamus, infratentoriálne - mezencefalon a CB pedunkly
- RS - lézie sú periventrikulárne, corpus callosum, kortiko-juxtakortikálne, infratentoriálne (intrapontínne)



# Likvor: rozdiely medzi NMOSD-AQP4, MOGAD a RS

## AQP4-NMOSD

- pleiocytóza > 50/3
- Lym, Neu, Eoz
  
- **10-40 %** IgG alebo OCB

## MOGAD

- pleiocytóza
- Lym, Neu
  
- **10 %** zvýšené IgG/OCB

## Roztrúsená skleróza

- oligocytóza
- Lym, Plaz
  
- **> 95 % pozit. OCB**

**Akútna diseminovaná  
encefalomyelitída  
(ADEM)**

# Akútna diseminovaná encefalomyelitída, ADEM

- **Imunitne sprostredkované zápalové poškodenie myelínu CNS - demyelinizačné ochorenie CNS**
- Monofázický priebeh !
- U 75 % - **postinfekčná a postvakcinačná komplikácia**
- **Výskyt: deti** alebo mladí dospelí, Incidencia : **0,8/100 000** obyvateľov/rok
  
- **Vznik: 7 - 14 dní po**
  - **infekcii** (Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Legionella, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia rickettsii, Streptococcus, Coronavirus, Coxackie B, Epstein- Barr v., vírus hepatitídy (A a C), Herpes simplex vírus, HIV
  - **očkovaní:** Hepatitída B, Japonská encefalitída B, Osýpky, Mumps, Pertussis, Polio, Besnota, Rubeola, Tetanus
  - **niektorých liekoch**
  - **toxínoch**
  - **febrilnom ochorení**

# Akútna diseminovaná encefalomyelitída, ADEM

- Vývoj neurologických prejavov – subakútny (po predchádzajúcej infekcii alebo vakcinácii)
- Klinický obraz: **encefalopatia** = bolesti hlavy, subfebrilita, meningeálny syndróm, ospalosť, letargia a poruchy správania, alterácia vedomia, ložiskové až multifokálne prejavy - hemiparézy/kvadruparézy, ataxia, epileptické paroxyzmy, lézie hlavových nervov, kognitívne poruchy, mimovoľné pohyby – chorea, myoklonus a pod.,.
- 
- Prvá polyfokálna demyelinizačná príhoda, ale **2-18% ADEM prejde do SM**
- Priebeh a prognóza:
  - veľmi heterogénny priebeh, môže dôjsť ku kompletnej úprave, alebo nastane stabilné obdobie
  - priebeh ADEM je ťažší ako atak RS

# Akútna diseminovaná encefalomyelitída, ADEM

- **Diagnostika:**

- Anamnéza + neurologické vyšetrenie

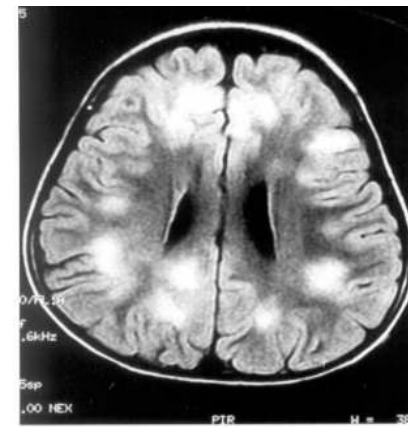
Vyš. laboratórne: krv (CRP, PL, LEU, FW)

Likvor:

- v 50% lymfocytárna pleocytóza
- mierna hyperproteinorácia
- pozitivita OCB iba v 12 - 20%

MR mozgu a miechy

- veľké lézie, okrúhle, sivá aj biela hmota mozgu a miechy
- Gd+, bez diseminácie v čase
- často regresia lézií v kontrolnej MR



# Akútna diseminovaná encefalomyelitída, ADEM

**Liečba** - kortikosteroidy (Methylprednisolon 3-5 dní iv.)

- i.v. Imunoglobulíny (IVIg), alebo plazmaferéza

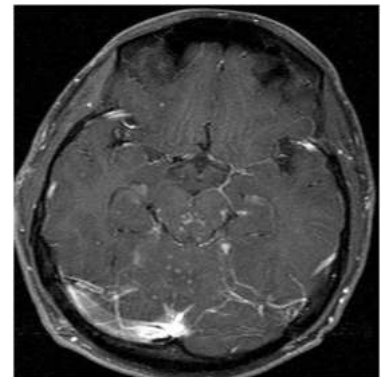
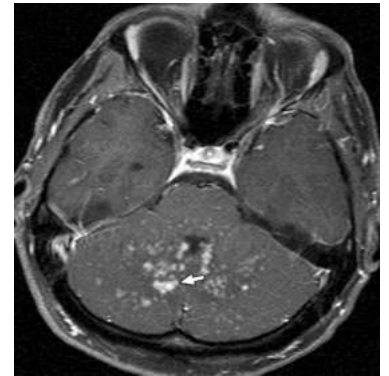
**Prognóza** - relatívne dobrá

- kompletná úprava ad integrum u 50 – 75 % pacientov (3-6 mesiacov)
- stredne ťažké reziduálne postihnutie u 10% (hemiparéza, epilepsia)
- mortalita – cca 5%

# CLIPPERS

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids

- Subakútny ponto-cerebelárny syndróm
- Vertigo + ataxia + dyzartria s/bez symptómov CNS (kognitívne zmeny, myelopatia)
- Klinické prejavy rezponzívne na kortikoidy, s často úplnou úpravou
- Chýba postihnutie PNS
- **MR:** Gd+ bodkovité homogénne bilaterálne symetrické drobné <3 mm demyelinizácie v ponce, predĺženej mieche, cerebelle, pedunkuloch
- **Histológia:** perivaskulárny infiltrát malými Lymfocytmi Likvor: negatívny

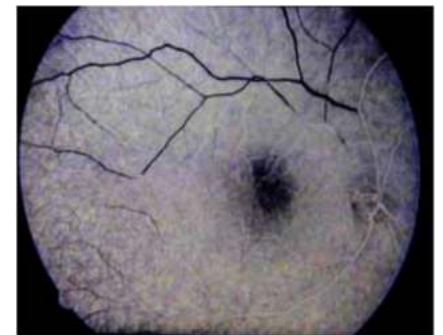


# Susacov syndróm, Retino-cochleo-cerebrálna angiopatia

- Triáda: encefalopatia s/bez fokálnymi neurologickými prejavmi, oklúzia vetiev retinálnej artérie, strata sluchu
- **Diagnostické kritériá:**
  - Definitívny Susacov sy - 3/3 kritériá
  - Pravdepodobný Susacov sy - 2/3 kritériá
- 1. **Retinálne - BRAO** (Branch Retinal Artery Occlusions) vo FAG, poruchy videnia až slepota
- 2. **Vestibulo-kochleárne** - vertigo, ataxia, kochleárna porucha - hluchota
- 3. **Cerebrálne** – kognitívne poruchy, abnormálne správanie, cefalea, syndróm corpus callosum

Likvor: obvykle v norme

Liečba: kortikoidy bolusová dávka



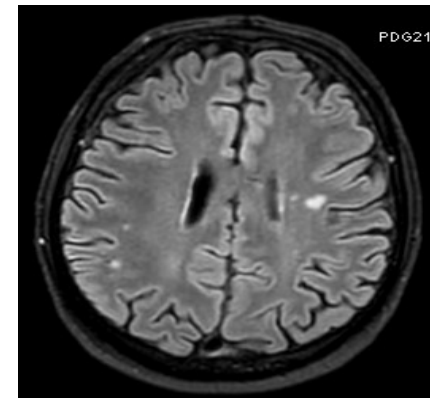
BRAO v obraze FAG

*Archív NK UPJŠ LF a UNLP Košice*



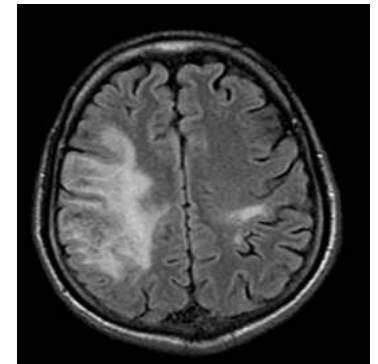
# Antifosfolipidový syndróm (APS)

- APS:
  - Primárny
  - Sekundárny - so systémovým och. (SLE, RA)
- Laboratórne: pozitívne protilátky
- **ACLA** (anti-kardiolipínové)
- **FS** (fosfatidové)
- **LA** (lupus antikoagulans)
- Likvor: negatívny
- Liečba: kortikoidy bolusová dávka, antiagregancia



# Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

- Rizikovní pre PML:
  - pacienti na **imunosupresívnej liečbe** (monoklonálne protilátky)
  - **HIV** infekcia/AIDS
- Etiopatogenéza: aktivácia a mutácia vírusu **JCV** (John Gunningham vírus)
- **Subakútny vývoj choroby**: poruchy osobnosti, správania, kognície (pamäť), hemianopsia, ataxia, parézy/plégie, extrapyramídové prejavy
- **Mortalita: 20%**



**MR mozgu:** lézie v úvode solitárne/multifokálne, postupne neskôr splývajúce **s rýchlou progresiou**

**Likvor:** dôkaz prítomnosti **JC vírusu v likvore** (metóda PCR, počet kopíí)

# Neuroborelióza

- **Klinický obraz a priebeh:**
- Subakútny priebeh, bez liečby prechod do chronického priebehu
  - diplegia facialis
  - postihnutie periférnych nervov, neuropatia
  - meningo-radikulo-neuritída
- **MR mozgu:** lézie malé, drobné lézie periventrikulárne, paraventrikulárne
- **Likvor**
  - pozitívna intratekálna syntéza IgM > IgG
  - pozitivita OCB - 30-50%
  - **pozitivita antiboréliových Ab v likvore** (ELISA, protilátkový index >1,4, confirmácia Imunoblot/ Westernblot)

# Neurosyfilis

- **Klinický priebeh:** veľmi variabilný, štádiá rozvoja
- **MR mozgu:** demyelinizácie subkortikálne, výrazná atrofia a ventrikulomegália
- **Likvor a sérum:**
  - Netreponémové reagínové testy: **VDRL, RRR**  
dôkaz IgM a IgG Ab proti fosfolipidovým Ag (uvoľňujú sa z tkanív po ich poškodení alebo pri rozpade treponém)
  - testy so špecifickým treponémovým antigénom
    - nepriama fluorescencia – **FTA-Abs**
    - mikrohmaglutinácia (**MHA-TPHA, TPHA**)
    - **western blotting**

# HIV/AIDS

- Klinicky dominuje **kognitívna dysfunkcia**
- **MR mozgu**
- lézie periventrikulárne a subkortikálne, bez enhancementu
- Často komorbidita s toxoplasmózou, aspergylózou
- **Laboratórne:**
  - nízky počet CD<sup>+</sup> T- Ly
  - **anti-HIV protilátky v sére aj likvore**
  - PCR - priama detekcia antigénov vírusu (p24)

# Whippleova choroba

- **Klinický obraz**
  - GIT symptómy, malabsorpčný syndróm
  - **Triáda príznakov:** progresívna demencia, externá oftalmoplégia a myoklonus
  - patognomický príznak je **okulomastikatórna myorytmia** – rytmické otváranie a zatváranie úst v kombinácii s pomalým konvergentno-divergentným pendulárnym nystagmom
- **Likvor**
  - dôkaz baktérie **Tropheryma Whipplei** - PCR v likvore
  - bioptické vyšetrenie duodena a mozgového tkaniva

# Vaskulárne ochorenia, hypoxia, ischemia

- Zmeny bielej hmoty mozgu súvisiace so starnutím
- Ochorenie malých ciev „**small vessels disease**“
- Ischemické lézie bielej hmoty mozgu **ne-aterosklerotickej príčiny**:
  - hyperkoagulačný stav
  - migréna
  - embolizácia
  - pravo-ľavý srdcový skrat
- **Vaskulitídy CNS**

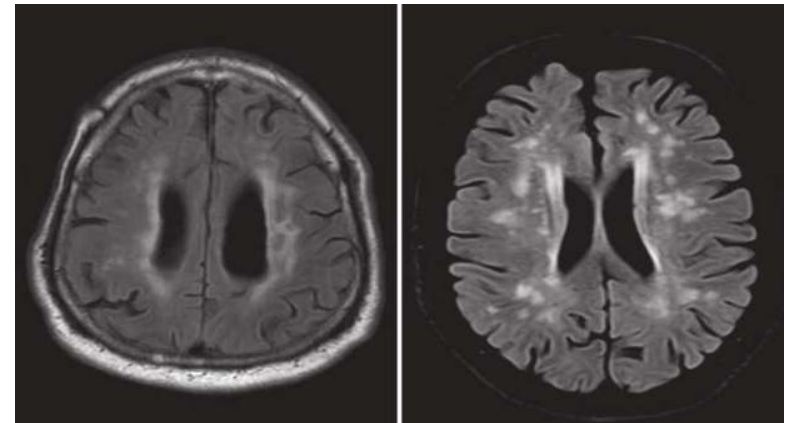
# Starnutie a zmeny bielej hmoty mozgu

- v rámci normálneho starnutia v mozgovom tkanive morfológické zmeny – v MR **leukoaraióza**
- v skorých štádiách - zmeny asymptomatické
  
- Klinický obraz: **kognitívny deficit, poruchy postoja a chôdze**
  
- **MR mozgu:**
  - Tzv. „caps a halo“ efekt - symetrické hyperintenzity v okolí rohov a triangulárnej oblasti postranných komôr
  - Bodkovité (punctate) lézie < 5mm, dobre ohraničené T2/FLAIR hyperintenzívne
  - Konfluentné lézie > 5mm, nepravidelný tvar a ohraničenie
  - priame ischemické poškodenie bielej hmoty v dôsledku oklúzie arteriol s priemerom <150 µm



# Ochorenie malých ciev a demyelinizačné zmeny mozgu

- *Small vessel disease*
- u starších osôb
- arterioskleróza ciev malého kalibru < 50um
  - artériová hypertenzia
  - diabetes mellitus
  - fajčenie
  - dyslipidémie
  - ateroskleróza
- MR: lézie častejšie subkortikálne /centrum semiovale. periventrikulárne tzv. caps a halo efekt, nie je prítomný enhancement po podaní gadolína
- Likvor: negatívne OCB

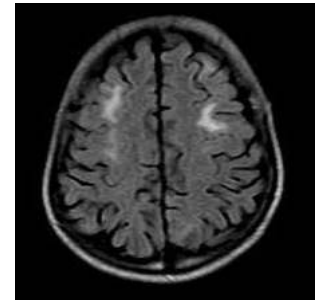
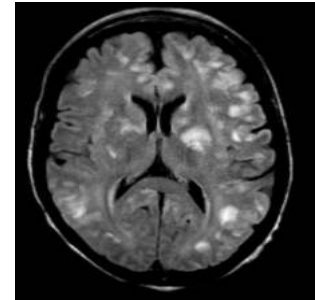


# Leukodystrofie

- **ADLD** - Adult onset autosomal dominant leukodystrophy
- **Adult-onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia** (HDLS and POLD) gén: CSF1R
  - **CADASIL** - Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, gén: NOTCH3
  - **CARASIL** - Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; gén: HTRA1
- **Wilsonova choroba** gén: ATPJB
- **Spastická paraplégia 13**
- **Fabryho choroba** gén : GLA

# Vaskulitídy malých ciev s postihnutím mozgu

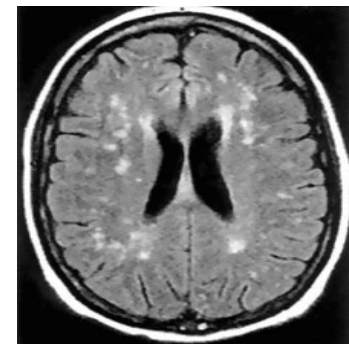
- Izolovaná primárna vaskulitída CNS
- **Systémové vaskulitídy**
  1. Primárne vaskulitídy
  2. Sekundárne vaskulitídy
    - vyvolané infekciou
    - pri systémových ochoreniach spojiva
    - paraneoplastické
    - liekmi indukované



# Systemové zápalové imunitné ochorenia spojiva

**SLE, Reumatoidná artritída, Sclerodermia, Antifosfolipidový syndróm, Sjogrenov syndróm, Behcetova choroba**

- Mechanizmus postihnutia CNS:
    - Imunitné ochorenie malých ciev
    - Imunitné postihnutie bielej hmoty
- Pri myelitíde/optickej neuritíde nutné vyšetriť AQP4-IgG protilátky- komorbidita s NMOSD
- Klinický obraz:
    - bolesti hlavy, epileptické záchvaty, chorea
    - stroke-like epizódy - lézie v hemisfére alebo kmeni
    - akútne a subakútne encefalopatie, zmätenosť, kognitívne poruchy, poruchy správania
  - MR: hypersignálne lézie v bielej aj sivej hmote mozgu peri a/alebo subkortikálne
  - Likvor: OCB v 20-40%, častejšie ide o typ krivky C (OCB v likvore, niektoré majú koreláty v sére)



# Neurosarkoidóza

**Chronické granulomatózne ochorenie s genetickou predispozíciou a úlohou T-Ly**

## **MR obraz:**

- FLAIR + Gd+ lézie, heterogénny „ring“ prstenec enhancementu
- T2/FLAIR periventrikulárne lézie
- optická neuritída s Gd+
- škvrnité demyelinizácie mozogča
- leptomeningeálny enhancement

## **Klinický obraz:**

- Kraniálna neuropatia (VII.)
- C-Th myelitída
- autonómna dysfunkcia
- orbitalna cellulitída - ophthalmoplegia
- obštrukčný hydrocefalus

# Toxicko-metabolické príčiny

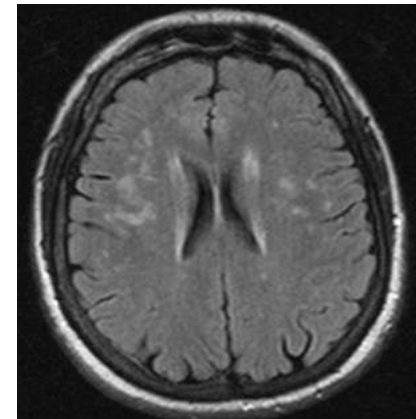
## Centrálne pontínna a extrapontínna myelinolýza

- Deficit vitamínu B12, deficit folátu
- Celiakia
- Hashimotova encefalopatia
- Marchiafava-Bignami syndróm
- PRES, Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

# Autoimunitná thyreoiditída

## Hashimotova encefalopatia

- **MR mozgu**
  - lézie drobné bodkovité subkortikálne
  - splývajúce
- **Likvor:** neprítomné OCB
- **Laboratórne nálezy**
  - anti-thyreoidálne protilátky
    - anti-TPO protilátky (anti- thyroid peroxidase antibodies)
    - anti-TG protilátky (thyreoglobulin)



# Gluténová senzitivita (celiakia)

- **MR mozgu:**  
menšie, bodkovité alebo rozsiahlejšie plaky najmä v periventrikulárnej oblasti
- **Laboratórne :** pozitívne špecifické protilátky
  - antigliadínové (AGA) IgA/IgG,
  - Ab proti tkanivovej transglutamináze (tTGA: anti TG2 a anti- TG6) IgA/IgG
  - antiendomyziálne (AEP) protilátky