

Roztroušená skleróza – psychoneuroimunologické onemocnění centrálního nervového systému

MUDr. Eva Krasulová, Mgr. Jana Blahová Dušánková, doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Roztroušená skleróza (RS) představuje nejčastější demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s autoimunitní etiologií. Zásadní úlohu v patogenezi RS hraje imunitní systém, který svou zánětlivou aktivitou může postihnout kteroukoliv oblast CNS, a tím způsobit variabilní neurologické i psychiatrické příznaky. RS je typickým příkladem psychoneuroimunologického onemocnění, které často vyžaduje mezioborovou spolupráci v rámci diagnostiky i léčby. Přitom právě správná diagnóza a včasná léčba je jedinou prevencí trvalé invalidity u této choroby, která postihuje především mladé osoby (2.–4. dekáda) a má v České republice nezanedbatelnou prevalenci 100–150/100 000 obyvatel.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, centrální nervový systém, psychoneuroimunologie, léčba.

Multiple sclerosis – psychoneuroimmunological disease of the central nervous system

Multiple sclerosis (MS) presents the most frequent demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with autoimmune etiology. Immune system plays a key role in MS pathogenesis and any CNS area can be affected by its inflammatory activity with various neurological and psychiatric symptoms. MS is a typical example of psychoneuroimmunological disease, which often requires multi-specialty cooperation in terms of both diagnostics and treatment (symptomatic therapy, psychiatric adverse events of MS treatment). Precise diagnosis and early treatment is the only prevention of permanent disability in MS, the disease afflicting mainly young persons (2nd–4th decade) with significant prevalence in the Czech Republic 100–150/100 000.

Key words: multiple sclerosis, central nervous system, psychoneuroimmunology, treatment.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(2): 67–71

Úvod a etiopatogeneze

Roztroušená skleróza (RS) představuje chronické demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Prevalence v České republice činí 100–150/100 000 obyvatel (1), jedná se tedy o nezanedbatelnou skupinu přibližně 13 tisíc pacientů, se kterými se řada lékařů může ve své praxi setkat (neurolog, psychiatr, praktický lékař, urolog, oftalmolog atd.). Důležitost problematiky tohoto onemocnění je dána i věkem pacientů (první příznaky RS jsou typické ve 2.–4. dekáde) a nutností správného a rychlého přístupu k diagnostice a léčbě od samotného počátku. RS je sice v současné době nevyléčitelnou chorobou, včas zahájenou léčbou moderními preparáty však lze její průběh významně ovlivnit a zlepšit tak prognózu a kvalitu života mladého pacienta.

Etiopatogeneticky se jedná o autoimunitní onemocnění vyvolané souhrou vnitřních (geneticky podmíněná náchylnost) a vnějších faktorů (infekce, nedostatek vitamínu D, hormonální změny, kouření aj.). Za hlavní autoantigeny, proti kterým je u RS namířen útok imunitního systému, jsou považovány antigeny centrálního myelinu (např. myelinový bazický protein MBP, proteolipid protein PLP atd.). V ložisku zánětu se uplatňují prakticky všechny složky imunitního systému

– hlavní role je klasicky připisována specifickým T-lymfocytům, nicméně svou dnes již známou důležitost mají i B-lymfocyty a přirozená imunita (makrofágy, NK buňky, mikroglie, komplement). Vedle autoimunitního zánětu je důležitým patogenetickým rysem u RS postižení samotných nervových vláken – neurodegenerace, která v různé míře probíhá od počátku onemocnění. U 85 % pacientů onemocnění začíná tzv. první atakou, relapsem. Jedná se o akutně vzniklé příznaky, které odpovídají zánětlivému ložisku s akutní bloádou vedení nervového vzruchu příslušnou dráhou. Takovou první ataku podezřelou z rozvoje RS do budoucna (soudě podle pomocných vyšetření – magnetické rezonance = MRI, vyšetření mozkomíšního moku) označujeme jako tzv. klinicky izolovaný syndrom (CIS). Jakmile dojde k dalším projevům aktivity procesu (druhá ataka, nová ložiska na MRI), hovoříme o relaps-remitentní RS (RR–RS). V této počáteční fázi RS hraje autoimunitní zánět dominantní úlohu, proto je protizánětlivá léčba neefektivnější.

Pokud je zánět chronicky přítomen v CNS, může vést po individuálně různé dlouhé době (5–15 let) k vyčerpání rezerv nervových vláken, které činí 30–40%. Neurodegenerace je jev nevratný, který se klinicky projevuje pozvolným nárůstem neurologického postižení s minimálním

výskytem akutních atak, tzv. sekundárně-progresivní forma RS. V této fázi se uplatňuje zánět v daleko menší míře než u RR–RS, je ohraničen v léčbě prakticky nepostižitelných místech (byly popsány lymfatickým uzlinám podobné struktury na meningách u pacientů se SP–RS, obsahující B-lymfocyty a plazmatické buňky, zřejmě zodpovědné za udržování chronicity zánětu (2)) a protizánětlivá léčba je mnohem méně účinná. Schopnost oddálit přechod do fáze sekundárně-progresivní je proto velmi důležitým ukazatelem pro hodnocení efektu dostupných léčebných preparátů. Protože neuroregenerační léky v současné době nejsou k dispozici, vyplývá logicky nutnost začít hned od samého zánětlivého počátku RS léčit (optimálně ve stadiu CIS), a jediné tak oddálit pozdější fáze nevratné neurodegenerace.

U 10 % pacientů diagnostikujeme tzv. primárně-progresivní RS (PP–RS) s pozvolným nárůstem neurologického postižení od počátku onemocnění, bez výskytu akutních atak. Patogeneticky dominuje neurodegenerace nad zánětem, proto je efekt protizánětlivých léků většinou nedostatečný.

Asi 3 % pacientů mohou mít od počátku průběh RS velmi agresivní, charakterizovaný výskytem četných atak, které i přes dostatečnou léčbu zanechávají neurologické postižení,

a rychle narůstá invalidita pacienta. Tato tzv. maligní (relabující-progredující) RS si proto často vyžádá adekvátně agresivní léčbu včetně experimentálních postupů, jako je vysokodávkovaná imunoablativní chemoterapie s následnou podporou kmenových buněk.

Klinické projevy
a stanovení diagnózy RS

Ložisko autoimunitního zánětu může vzniknout v kterékoliv oblasti mozku (včetně zrakových nervů) a míchy. Z toho vyplývá možná velká variabilita klinických neuropsychiatrických příznaků. Cesta k diagnóze RS je většinou snadná při akutně vzniklém hybném postižení u mladého pacienta (mono-, hemi-, paraparéza), pozornosti by však neměly uniknout ani na první pohled méně závažné senzitivní příznaky (brnění, necitlivost, změněné povrchové cití na končetinách, trupu či obličeji, včetně neuralgie trigeminu). Typické pro RS jsou také poruchy zraku (výpadek v zorném poli a bolest za bulbem u optické neuritis, diplopie u postižení kmenových struktur), poruchy rovnováhy (postižení mozečku, vestibulárních drah, zadních provazců a jejich kombinace) a poruchy sfinkterů (urgence až inkontinence moči nebo stolice, retence močová s vyšší frekvencí uroinfektů, obstrukce). Mezi časté příznaky RS, které však většinou samy o sobě zpočátku nevedou

k diagnóze, patří deprese, únava, kognitivní deficit (až 5 % pacientů má určitou poruchu kognice již v době prvních příznaků onemocnění – především poruchu pracovní paměti a pozornosti, s těžším deficitem se setkáváme spíše po víceletém průběhu choroby).

Poruchy kognice a psychiatrické příznaky jsou nejčastěji dány ložiskovým postižením či atrofií frontálních laloků, případně se podílí léze v levé oblasti fasciculus arcuatus. Dále se předpokládá vliv zánětu na serotonergní transmissi, svůj vliv mají také depresogenní zánětlivé působky (makrofágová teorie deprese (3)), případně se může tímto způsobem negativně podílet i léčba samotné RS (kortikosteroidy, interferon beta).

Diagnóza RS je v současné době stanovována pomocí McDonaldových kritérií (revizovaných v r. 2005 (4, 5)). Ta zahrnují průkaz diseminace procesu v prostoru (klinicky musí být postiženo více systémů, nebo je přítomno více ložisek na magnetické rezonanci) a průkaz roztroušenosti v čase (RS není jednorázová záležitost, ale má vývoj v čase – tedy buď se objevují další klinické příznaky, nebo nová/nově zánětem postižená aktivní ložiska na magnetické rezonanci). Základní vyšetřovací paraklinickou metodou je v případě RS magnetická rezonance (MRI), která dobře zobrazuje zánětem postižené oblasti CNS. Vyšetření computer tomography (CT) je nedostačující a negativní nález na CT dia-

gnózu RS nevylučuje. Diferenciální diagnostika mnohočetných lézí na MRI mozku je poměrně široká (demyelinizace, ischemie, vaskulitida atd.), k potvrzení diagnózy RS proto dále standardně patří analýza mozkomíšního moku s průkazem zánětu intrathekálně (v kompartmentu CNS). Typická je produkce imunoglobulinů třídy IgG v likvoru, které při metodě izoelektrické fokusace tvoří tzv. oligoklonální pásy (OCB) v alkalické oblasti elektroforetického pole (pro RS svědčí nález 2 a více pásů, které jsou přítomny pouze v mozkomíšním moku a nikoli v séru). Jako další, diagnózu podporující vyšetření jsou využívány evokované potenciály (především zrkové – VEP – a somatosenzorické – SSEP), oftalmologické vyšetření (oční pozadí) a imunologické vyšetření.

Léčba roztroušené sklerózy

V léčbě RS lze rozlišit léčbu ataky RR–RS a dlouhodobou léčbu RR–RS s cílem snížit počet a závažnost atak a oddálit stadium sekundární progrese. Pro léčbu RR–RS existuje Mezinárodní konsenzus (The International Working Group for Treatment Optimization in MS (6)), který doporučuje zahájení dlouhodobé léčby léky první volby již po první atace suspektní z RS (tzv. CIS). Naproti tomu pro léčbu progresivních stadií konsenzus neexistuje, zkouší se různé protizánětlivé postupy, vždy však s pečlivým hodnocením efektu léčby v optimálním intervalu šesti měsíců tak, abychom pacienta

Tabulka 1. Současné léčebné postupy u RR–RS

	Účinná látka	Dávka	Způsob aplikace	Preparát
Léčba ataky (relapsu)	methyprednisolon	3–5 g/3–7 dní	i. v., p. o.	SoluMedrol
	cyklofosamid	1 g	i. v.	Endoxan
	methyprednisolonacetát (+ cytosin arabinosid)	80 mg (+ 50 mg)	i. t.	DepoMedrol (+ Cytosar)
Léky první volby (DMD)	IFN-b-1a	30 µg	i. m. 1 × týdně	Avonex
		22 nebo 44 µg	s. c. 3 × týdně	Rebif 22/44
	IFN-b-1b	250 µg	s. c. obden	Betaferon
	glatiramer acetát	20 mg	s. c. denně	Copaxone
Léky druhé volby	natalizumab	300 mg	i. v. co 4 týdny	Tysabri
	intravenózní imunoglobuliny	0,15–0,20 g/kg	i. v. co 4 týdny	Flebogamma, Endobulin, Octagam, Gammagard
	azathioprin	50–100 mg	p. o. denně	Imuran, Azaprine
	metotrexát	2,5 mg	p. o. 3 × týdně	Methotrexate-Lachema
	mykofenolát mofetil	1–2 g	p. o. denně	CellCept
Cytostatika	cyklofosamid	1 g	i. v. co 4–8 týdnů	Endoxan
	mitoxantron	10–20 mg	i. v. co 4 týdny (3 měs.)	Refador
Experimentální terapie	metotrexát	2,5 g/m ²	i. v. co 4 týdny	Methotrexate
	vysokodávkovaná imunoablace s podporou hematopoetických kmenových buněk			

Vysvětlivky: i. v. – intravenózně, p. o. perorálně, i. t. – intratekálně, i. m. – intramuskulárně, s. c. – subkutánně, DMD – disease modifying drugs, IFN-b – interferon beta

zbytečně dlouhodobě nevystavovali nežádoucím účinkům neefektivního léku (1). Důležitou součástí léčby RS ve všech stadiích je léčba symptomatická, často vyžadující úzkou spolupráci s lékaři souvisejících oborů včetně psychiatrie. Preskripce všech registrovaných moderních léků a erudovaná péče o pacienty s RS je v České republice soustředěna do 14 specializovaných RS center, která jsou k dispozici v každém kraji a kam by logicky měl být pacient po správném a včasném stanovení diagnózy RS co nejdříve odeslán.

Léčba ataky (relapsu) RS

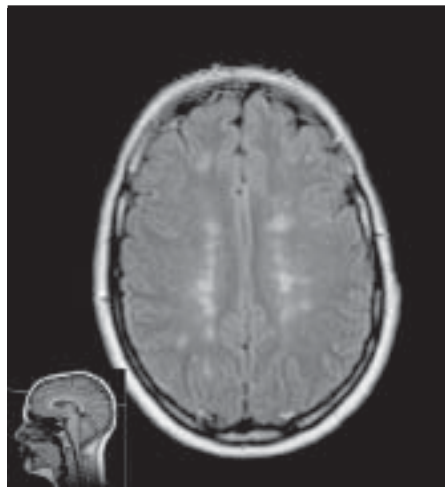
Ataku RS – akutně vzniklé neurologické příznaky, které trvají konstantně alespoň 24 hodin – považujeme za stav vyžadující urgentní léčbu, protože v zánětlivém ložisku může být poškozeno až 11 000 nervových vláken na 1 mm^3 (6). Zlatý standard stále představuje methylprednisolon v dávce 3–5 gramů v průběhu 3–7 dnů. Vždy musí být podchycena rizika kortikosteroidní léčby: ochrana žaludeční sliznice (nejlépe inhibitory iontové pumpy), suplementace kalia, monitorace a případné snížení denní či celkové dávky u rizikových pacientů – diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční či srdeční arytmie. Důležitá je i znalost psychiatrické osobní a rodinné anamnézy, protože vysoká dávka kortikosteroidů má potenciál indukovat těžkou depresi i psychotickou epizodu.

Při nedostatečném efektu 5 gramů methylprednisolonu nenavýšujeme dále dávku kortikosteroidů, ale přidáváme cytostatikum cyklofosfamid.

Léčba klinicky izolovaného syndromu a relaps-remitentní RS

Léky první volby, označované jako léky modifikující průběh choroby, disease modifying drugs (DMD), zahrnují interferon beta a glatiramer acetát. Jedná se o injekční preparáty, které si pacient aplikuje sám podle typu preparátu intramuskulárně nebo subkutánně s frekvencí aplikace jedenkrát týdně až jedenkrát denně. Všechny DMD mají prokázaný efekt na oddálení rozvoje definitivní diagnózy RS, pokud je jejich léčba zahájena optimálně ihned ve stadiu CIS (7, 8, 9). V České republice jsou však z důvodů finanční náročnosti (350–450 tis. Kč ročně) na DMD indikováni stále pouze pacienti s již prokázanou diagnózou RS a určitou aktivitou choroby (2 dokumentované relapsy za posledních 12 měsíců nebo 3 relapsy za posledních 24 měsíců). Ve stadiu RR–RS mají tyto léky statisticky stejný efekt (30–40% oproti placebo) na snížení klinické i MRI aktivity choroby (10, 11, 12, 13, 14, 15), individuálně však může být

Obrázek 1. MRI zobrazení ložisek RS supratentoriálně



odpovídat na léčbu velmi rozdílná a bohužel zatím nepředpověditelná, preparát tedy volíme podle předpokládané rychlosti nástupu účinku (interferon beta – 3 měsíce, glatiramer acetát – do 6 měsíců) a nežádoucích účinků. K těm patří u všech preparátů lokální reakce v místě vpichu, dále u interferonu beta tzv. flu-like syndrom (subfebrilie, zimnice, cefalea, artralgie), který lze většinou úspěšně řešit podáním nesteroidních antiflogistik a má tendenci u řady pacientů postupně odeznívat. Nutné jsou pravidelné laboratorní kontroly pro možnou lymfopenii, trombocytopenii či hepatopatii. Interferon beta může způsobit či prohloubit depresi, proto u pacientů se známou anamnézou deprese volíme raději glatiramer acetát. U tohoto léku kromě lokálních reakcí může dojít při nechtěném vpichu preparátu do podkožní cévy k celkové reakci – zrudnutí, dušnost, úzkost. Tato reakce však spontánně a bez jakýchkoliv následků odeznívá do několika minut.

Při nedostatečném efektu DMD nebo při nemožnosti jejich podávání (např. pro závažné lokální reakce) přicházejí na řadu léky druhé volby, kam patří natalizumab a intravenózní imunoglobuliny (IVIG), případně léky třetí volby – klasická orální imunosupresiva (azathioprin, metotrexát).

Natalizumab je monoklonální protilátka proti adhezivní molekule alfa-4beta-1 integrinu na povrchu lymfocytů, která po navázání na svůj cíl brání autoagresivním lymfocytům prostoupit hematoencefalickou bariérou a tak vstoupit do místa zánětu v CNS. Natalizumab je podáván intravenózně v intervalu 4 týdnů. Efekt na snížení počtu relapsů je sice zhruba dvojnásobný oproti DMD (68% – (16)), zároveň však lék s sebou nese i riziko (1 : 8000) oportunní infekce – progresivní multifokální leukoencefalopatie PML, zůstává proto druhou volbou určenou pro pacienty s vyloučeným imunodeficitem. Lék je v tuto chvíli

Obrázek 2. MRI zobrazení ložiska RS v míše



v České republice registrován a je po pečlivém zvážení možných rizik k dispozici pro indikované pacienty s aktivní RS.

IVIG mají podle metaanalýzy srovnatelný efekt s DMD (17) a jsou vhodnou bezpečnou variantou léčby pro pacienty s recidivujícími infekty jako spouštěči atak (často s protilátkovým imunodeficitem), pro kojící matky po porodu a ženy plánující graviditu.

Další eskalací léčby u aktivní RS i přes dosud uvedené léčebné přístupy jsou cytostatické režimy. Nejčastěji využíváme cyklofosfamid (CPA) a mitoxantron. V obou případech se jedná o intravenózní léčbu s nutností laboratorních kontrol po každém podání cytostatika. U CPA se stran nežádoucích účinků zaměřujeme na urologický systém pro riziko hemoragické cystitis, při dlouhodobém podávání – což se týká především léčby progresivní RS – i uroepiteliálního tumoru (je nutný vyšší přísun tekutin v den aplikace, pravidelné cytologické vyšetření moči a jedenkrát ročně cystoskopie). U mitoxantronu je pro jeho kardiotoxicitu stanovena kumulativní dávka 100 mg/m^2 a jsou nutné echokardiografické kontroly před, v průběhu a opakovaně i po ukončení léčby. Nezanedbatelné je také riziko indukce malignity (zejména leukémie), proto je toto cytostatikum určeno k léčbě agresivnější RS.

U maligní RS s vysokou frekvencí klinicky těžkých atak a s rychlým nárůstem neurologického postižení mezi atakami již v prvních letech choroby přichází v úvahu možnost experimentální léčby vysokodávkovanou imunoablací s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk (nesprávně označované jako transplantace kostní dřeně). Délka trvání choroby predikuje účinnost této léčby – v prvních pěti letech choroby ještě při nižším stupni neurologického postižení (chůze

alespoň 100 metrů bez opory a bez zastavení) je možno dosáhnou stabilizace u 61 % pacientů s vysoce agresivní RS v průběhu následujících 5 let. Proto i u této léčby hraje čas roli, a pokud se RS projeví velmi agresivně již v prvních letech svého průběhu, neměla by být oddalována ani tato experimentální možnost léčby.

Léčba progresivních fází RS

Dostupná protizánětlivá léčba je v těchto fázích RS obecně méně účinná, protože zánět již nehraje dominantní úlohu a převažuje neurodegenerace. U SP–RS byl na jejím počátku a při ještě přítomných atakách popsán určitý efekt interferonu beta. Standardně u progresivních forem zkoušíme cytostatické režimy (CPA, mitoxantron), IVIG, pulzy methylprednisolonu nebo orální imunosupresiva. Pokud není během šesti měsíců dosaženo stabilizace, není na místě ve zvoleném léčebném režimu pokračovat a vystavovat pacienta jeho nežádoucím účinkům bez očekávaného efektu.

Symptomatická léčba RS

Bezesporu nejčastějším psychiatrickým symptomem RS je deprese (s celoživotním rizikem 50 %). V popředí bývá hlavně iritabilita a pocity frustrace, oproti pocitům viny, které lze typicky nalézt u depresivních osob bez RS. Pacienti s RS mají signifikantně zvýšené riziko suicidálního chování, v porovnání s obecnou populací je zvýšeno dokonce 7,5krát.

V léčbě deprese u RS by měla být volena antidepressiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. Lékem volby jsou především SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Při chronické únavě a hypersomnii jsou indikována i duální antidepressiva SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – zejména venlafaxin a při poruchách spánku NaSSA (duální antidepressiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory) – např. mirtazapin.

Pro terapeutické ovlivnění deprese u RS je účinná i psychoterapie, ať už individuální či skupinová. U pacientů, kteří neodpovídají na léčbu antidepressivy, se ukázala být efektivní augmentace s lithiem. U elektrokonvulzivní terapie hrozí 20% riziko vyvolání relapsu RS.

Anxietou trpí zhruba 25 % pacientů s RS. Zvýšená komorbidita depresivních a úzkostných poruch u RS je spojena se zvýšeným výskytem myšlenek na sebepoškození, s větším množstvím somatických stesků a o poznání většími obtížemi v sociální oblasti. V léčbě úzkosti u RS

jsou nejvhodnější variantou antidepressiva – podle typu poruchy buďto klasická IMAO (inhibitory monoaminoidázy), nebo SSRI, SNRI.

Prevalence kognitivních poruch u pacientů s RS je udávána v rozmezí 40–50 % se značnou variabilitou tíže i typů. Nejcharakterističtějším znakem kognitivní dysfunkce u RS je zpomalení rychlosti zpracovávání informací. Dále je přítomen deficit verbální i neverbální pracovní paměti, která je ve vztahu ke strukturám frontálního laloku (podílejících se především na exekutivních funkcích). Signifikantně zhoršená bývá především vybavnost (recall) – hlavně bez pomocného podnětu. Dále je narušena komplexní pozornost a vizuálně prostorové schopnosti. Dobře popsané jsou i poruchy exekutivních funkcí, mezi něž se řadí poruchy abstraktního a pojmového uvažování, resp. řešení problémů.

Korelace mezi kognitivní poruchou a invaliditou, délkou trvání a průběhem choroby jsou buď slabé, nebo zcela chybí. Kognitivní dysfunkce u RS byla spojována s mnoha MRI ukazateli cerebrální patologie, zahrnující regionální a celkové postižení bílé hmoty detekované na T1 a T2 vážených obrazech, juxtakortikální léze, regionální a celkovou atrofii. Predilektně jsou postiženy oblasti corpus callosum, extenzivní demyelinizace postihuje rovněž okruhy spojující prefrontální a subkortikální oblasti. Typické pro kognitivní poruchy u RS jsou také velké, splývající periventrikulární léze.

Rehabilitace kognitivních funkcí sleduje spíše kompenzaci než léčebný, nápravný přístup. Cílem je zvýšit pacientovo pracovní či psychosociální fungování využitím zachovaných kompetencí. Kognitivní trénink je nezastupitelný zejména u nepracujících pacientů. Rozvoj kognitivního deficitu má nemalý dopad na sociální status a kvalitu života postiženého pacienta, může problematizovat i péči o něj. Je nejvýraznějším prediktorem zaměstnanosti pacientů s RS. Předběžná data naznačují i možnosti farmakoterapie kognitivních poruch. Příznivé výsledky přinesly pokusy s inhibitory acetylcholinesterázy (jako je donepezil), amantadinem a metylfenidatem (18). Zbývá však ještě určit ekologickou validitu těchto studií.

Různý stupeň narušení regulace emocí je přítomen zhruba u 30 % pacientů s RS. Lékem volby u emoční lability jsou opět SSRI, obzvláště pak fluoxetin. Další možností jsou stabilizátory nálady – např. karbamazepin, valproát či gabapentin.

Obdobná farmaka je možné použít i v léčbě euforie, kterou je zapotřebí diagnostikovat jako samostatný symptom, nikoli jako součást bipolární afektivní poruchy. Euforii vídáme asi u 2 % pacientů s RS a obvykle ve spojení s neléčenou

základní nemocí či s jejími pozdními stadii. Byl prokázán vztah euforie a periventrikulární atrofie, lézí frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenezi hraje pravděpodobně roli přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů. Díky časnější diagnostice i terapii RS je výskyt euforie nižší, než je popisováno ve starší literatuře.

Emoční inkontinence postihuje asi 10 % pacientů s RS. Obvykle rychle odpovídá na malé dávky fluoxetinu či levodopy (18).

Dalším častým symptomem, který vyplývá z centrálního postižení motorické (pyramidové) dráhy, je zvýšení svalového napětí charakteru spasticity, kterou léčíme tehdy, pokud pacientovi subjektivně činí potíže. Zkoušíme antispastika (baklofen, tizanidin, tetrazepam, thiokolchicid), u lokální spasticity je možná aplikace botulotoxinu, u těžké spasticity s nedostatečným účinkem orálních antispastik je k dispozici baklofenová pumpa s aplikací baklofenu přímo intratekálně. Samozřejmě součástí léčby spasticity by vždy měla být také cílená fyzioterapie.

Sfinkterové obtíže řeší urolog v úzké spolupráci s neurologem podle typu a stupně poruchy (hyperaktivita/hypoaktivita detrusoru a uretrálního sfinkteru, dyssynergie) – anticholinergiky, spazmolytiky, alfa₁-sympatolytiky a myorelaxancii, vzácně botulotoxinem aplikovaným do svalstva močového měchýře. Při reziduu nad 100 ml, které významně zvyšuje riziko infekcí močových cest i poškození ledvin při vezikoureterálním refluxu, je na místě čistá intermitentní autokatetrizace. Problém s retencí moči nikdy neřešíme dlouhodobým zavedením permanentního katetru (vysoká frekvence uroinfektů, dekubity na sliznici). Pokud nelze zajistit derivace moči jinak, včas konzultujeme urologa stran zavedení mnohem bezpečnější epicystostomie.

Neuropatickou bolest lze léčebně ovlivnit lokální anestetickou masťou nebo celkově gabapentinem, karbamazepinem nebo pregabalinem (tato antiepileptika případně při jejich nedostatečném efektu i ozáření gama nožem využíváme i v léčbě neuralgie trojklanného nervu).

Třes bývá u RS bohužel málo ovlivnitelný. Zkoušíme klonazepam, levetiracetam, risperdal, u kterých však většinou převáží nežádoucí účinky ještě před dosažením třes ovlivňující dávky. U těžkého léčebně neovlivnitelného třesu je ke zvážení neurochirurgická konzultace (hluboká mozková stimulace, thalamotomie koagulační elektrodou).

Závěr

Přístup k pacientovi s roztroušenou sklerózou by měl v současné době zahrnovat správnou

diagnostiku, včasné zahájení léčby, a komplexní multidisciplinární (tedy i psychiatrickou) péči. Jedině tak lze zlepšit prognózu a kvalitu života těchto mladých pacientů.

MRI dokumentace zapůjčena

prof. MUDr. Z. Seidlem, CSc.

(Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK v Praze).

*Podpořeno granty: IGA MZ ČR 1A8713-5/2005,
IGA MZ ČR NR/9375-3/2007 a VZ-MSM0021620849.*

Literatura

1. Havrdová E. Neuroimunologie. Praha: Maxdorf 2001: 180–263.
2. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004; 14(2): 164–174.
3. Smith RS. The macrophage theory of depression. Med Hypotheses 1991; 35(4): 298–306.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50(1): 121–127.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005; 58(6): 840–846.
6. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998; 29, 338(5): 278–285.
7. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001; 19, 357(9268): 1576–1582.
8. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med. 2000; 28, 343(13): 898–904.
9. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 2007; 4, 370(9585): 389–397.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996; 39(3): 285–294.
11. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45(7): 1268–1276.
12. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993; 43(4): 662–667.
13. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998; 7, 352(9139): 1498–1504.
14. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 1998; 43(1): 79–87.
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45(7): 1277–1285.
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 2, 354(9): 899–910.
17. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Eur J Neurol 2002; 9(6): 557–563.
18. Feinstein A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. Second Edition, Cambridge University Press 2007.
19. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. Eur J Neurol 2006; 13(1): 61–71.
20. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43(4): 655–661.

MUDr. Eva Krasulová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha 2
eva.krasulova@gmail.com
