

Optická neuritida a roztroušená skleróza

Milana Ampapová¹, Radek Ampapa²

¹Oční oddělení, Nemocnice Jihlava

²Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Roztroušená skleróza mozkomíšní je chronické autoimunitní onemocnění, kterým trpí v České republice tisíce pacientů, jedná se především o mladé pacienty ve věku 20 až 40 let. Oftalmolog se nejčastěji setkává s roztroušenou sklerózou u pacientů s probíhající optickou neuritidou. Správný algoritmus včasné diagnostiky a léčby optické neuritidy je nezbytný pro minimalizaci trvalých následků pacienta a pro optimální nastavení dlouhodobé léčby roztroušené sklerózy. Časně zahájení imunomodulační léčby je jediná možnost, jak zabránit progresi zánětu a druhotně i neurodegeneraci, což v důsledku může znamenat oddálení invalidity pacienta. Novou metodikou, která nám může v budoucnosti pomoci jak v monitoraci aktivity choroby, tak v základní diagnostice, je optická koherentní tomografie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, OCT, optická neuritida, časná léčba RS.

Optic neuritis and multiple sclerosis

Cerebrospinal multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease affecting thousands of patients, particularly young ones aged 20 to 40, in the Czech Republic. The ophthalmologist most commonly encounters multiple sclerosis in patients with ongoing optic neuritis. A correct algorithm of timely diagnosis and treatment of optic neuritis is essential in minimizing permanent consequences in the patient and optimally adjusting long-term treatment of multiple sclerosis. Early initiation of immunomodulation therapy is the only option to prevent the progression of inflammation and, secondarily, neurodegeneration, which, as a result, may lead to delaying the patient's disability. Optical coherence tomography is a new method that can, in the future, aid in monitoring the disease activity as well as in basic diagnosis.

Key words: multiple sclerosis, OCT, optic neuritis, early treatment of multiple sclerosis.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 75–79

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému, při kterém autoimunitní typ zánětu postihuje myelinem tvořené obaly nervových vláken. Etiologie vzniku autoimunitního zánětu je nejistá, s velkou pravděpodobností se jedná o multifaktoriální děj. Nepochybná je určitá genetická predispozice, předpokládá se možnost aktivace patologického imunitního procesu některou virovou infekcí (nejčastěji se diskutuje Epstein-Barr virus ze skupiny herpetických virů), identifikovány byly i další rizikové faktory, jako je kouření, ženské pohlaví či krátká doba celoroční expozice slunečnímu záření. Vlastní zánět vede k výrazně energeticky náročnějšímu přenosu vzruchu u demyelinizovaného axonu a v kritickém okamžiku pak i vlastní destrukci axonu s následnou neurodegenerací. Dle dostupných informací tento děj nastává již v časných fázích onemocnění (1). Pokud dojde k aktivaci zánětlivého procesu ve funkčně významné oblasti, dojde ke klinické manifestaci onemocnění. Typickým příkladem je optická neuritida, okohybná léze, různé poruchy citlivosti či motorické oslabení končetin. Dle výsledků pěti randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií je účelné již po prvním relapsu (jedná se o tzv. klinicky izolovaný syndrom – CIS) onemocnění

zahájit dlouhodobou imunomodulační léčbu. Je sníženo riziko konverze onemocnění do klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS), nižší počet relapsů a zlepšen rezonanční nález. V rámci České republiky existují specifická úhradová kritéria nákladné biologické léčby, která je při indikaci imunomodulační léčby nezbytné dodržovat, přestože odborná doporučení jsou leckdy odlišná. Nejvýznamněji se úhradová kritéria liší od odborných v pohledu na stanovení aktivity choroby, u které je indikováno zahájení dlouhodobé imunomodulační léčby. Například u nově diagnostikované CIS formy onemocnění je možné zahájení léčby pouze v případě přelčení prvního relapsu intravenózními kortikoidy v obvyklé dávce. Typickým prvním příznakem pacienta s roztroušenou sklerózou je optická neuritida. S náhle vzniklou poruchou zraku pacient nejčastěji vyhledá oftalmologa, je tedy nezbytná úzká spolupráce mezi oftalmologem a neurologem tak, aby byla rychle stanovena správná diagnóza, nastavena optimální léčba a pacient byl co nejdříve předán do péče některého z 15 specializovaných center pro léčbu RS. Proběhlá optická neuritida s dobrou klinikou úpravou bez další neurologické symptomatologie patří k prognosticky příznivým známkám dalšího vývoje choroby (2). Přesto ale neumíme vyselektovat pacienty, u kterých bude choroba

probíhat pod obrazem méně závažných relapsů, případně nevýznamně progredující disability. Pouze okolo 10–15 % pacientů s roztroušenou sklerózou patří do skupiny tzv. benigní formy RS (3). Je tedy nezbytné adekvátně a dlouhodobě léčit všechny pacienty se stanovenou diagnózou relaps remitentní RS.

Optická neuritida

Optická neuritida (neuritis nervi optici, ON) je akutní zánětlivé onemocnění zrakového nervu, při kterém je klinickým projevem postižení zrakových funkcí. Vyskytuje se nejčastěji u populace ve věku 15 až 45 let (5). Etiologie je různorodá, ale nejčastější a klinicky nejvýznamnější příčinou je autoimunitní zánět v podobě demyelinizace zrakového nervu. Proto je nezbytné u pacientů s optickou neuritidou vždy pomýšlet na možnost diagnózy RS a odeslat pacienta k neurologickému vyšetření. Úzká spolupráce oftalmologa a neurologa v tomto případě přispěje k včasné diagnostice RS, adekvátní léčbě a následně může zlepšit prognózu pacienta. Statisticky je optická neuritida prvním příznakem u více jak čtvrtiny pacientů s roztroušenou sklerózou. Asi u poloviny pacientů s RS dojde k manifestaci optické neuritidy v průběhu jejich choroby. A opět přibližně polovině pacientů s proběhlou ON bude v budoucnosti stanovena diagnóza demyelinizačního onemocnění CNS.

Tabulka 1. Vyšetření Gunnovy zornice

Relativní aferentní pupilární defekt – RAPD	Klinický obraz
I. stupeň	slabší úvodní stah a větší redilatace
II. stupeň	iniciální klidová fáze a větší redilatace
III. stupeň	okamžitá dilatace zornice
IV. stupeň	okamžitá dilatace je i po prodloužení osvitu

Tabulka 2. Přehled současných možností léčby relaps remitentní RS

Léčba první linie – lék	Komerční název	Frekvence a způsob podání
Interferon beta 1a	Avonex	1 × týdně, i.m.
Interferon beta 1a	Rebif 22, 44	3 × týdně, s.c.
Interferon beta 1b	Betaferon, Extavia	obden, s.c.
Glatirameracetát	Copaxone	denně, s.c.
Léčba druhé linie		
Natalizumab	Tysabri	1 × měsíčně, inf.
Fingolimod	Gilenya	1 × denně, tbl.

Pacient vyhledá oftalmologa nejčastěji pro pokles zrakové ostrosti, který nastupuje během několika hodin či dní. Tíže vlastního postižení vizu je pestrá, může se jednat o pouze mlhavé vidění, druhým extrémem je těžká porucha zraku se zachovaným světlocitem (6). Nemocní často udávají retro- či periokulární bolest, zhoršující se při pohybu oka, bolest se vysvětluje napínáním pochev zduřelého optiku při pohybu. Tyto příznaky se mohou objevit i před vlastní poruchou vizu. Pro oftalmologický nález ON také svědčí postižení barvocitu (barvy jsou méně kontrastní), porucha kontrastní citlivosti (může být jediným příznakem při normálních vizu na klasických optotypech) a patologický nález na perimetru. Typický je centrální skotom, ale mohou se vyskytnout i jiné výpadky zorného pole např. paracentrální, nepravidelné či vícečetné (7). Poruchou pupilomotorických vláken dochází k postižení zornicových reakcí. Vzhledem k jednostrannému postižení (oboustranná optická neuritida je raritní) je přínosná klinická zkouška fotoreakce zornic – vyšetření relativního aferentního pupilárního defektu (RAPD, také Gunnova zornice). Provádí se ve ztemnělé místnosti. Doba osvitů jednoho oka je 3 vteřiny s co nejkratším přeskokem k druhému oku, které je okem hodnoceným. Výsledek lze rozdělit do 4 stupňů (tabulka 1) (8). Zornice na oku postiženém optickou neuritidou reaguje abnormálně, pokud je demyelinizační léze v průběhu optické dráhy před chiasmatem, RAPD nelze hodnotit u traktových lézí, problematická je i interpretace u recidivujících neuritid optiku.

Nález na očním pozadí se u optické neuritidy liší podle místa postižení optického nervu. V případě častější retrolbulární neuritidy je nález na fundu normální (parafráze – lékař

ani pacient nevidí nic), pokud již nedošlo k atrofii terče zrakového nervu. V případě, že je atrofie patrna již v akutní fázi neuritidy, jedná se o následek subklinicky proběhlé optické neuritidy v minulosti (9). V menším procentu případů (okolo 20 %) se jedná o intraokulární neuritidu, při které pozorujeme edém disku, mohou se vyskytnout i plaménkové hemoragie či vatovitá ložiska. Následkem proběhlé neuritidy je porušení vrstvy nervových vláken, projevující se atrofií či nablédnutím terče. Parciální atrofie může být i při plné obnově zrakových funkcí. Nejdéle přetrvává postižení v zorném poli v místě léze, zatímco výpadky způsobené pouze okolním edémem se upravují v řádu dnů. Fáze zlepšování zraku trvá týdny až měsíce, ale prognóza izolované optické neuritidy je obvykle dobrá, reziduum v podobě zrakového deficitu častěji nacházíme spíše u opakovaných zánětů. Posledním parametrem, který se při úpravě zraku normalizuje, je kontrastní citlivost. U pacientů, kde je ON prvním relapsem onemocnění, je tíže postižení zornicové reakce zjištěné při RAPD dobrým prognostickým ukazatelem dalšího vývoje ataky.

Z objektivních metodik je možné zmínit vyšetření pomocí zrakových evokovaných potenciálů (VEP), kdy dochází k opakované zrakové stimulaci změnami bílých a černých čtverců na šachovnici. Odpovědí je typický graf, jehož součástí je vlna P100. U pacientů s ON nacházíme patologický charakter vlny P100, v akutní fázi dominuje pokles amplitudy, po úpravě vlny již dlouhodobě sledujeme prodloužení vlny P100. Diagnostický význam VEP je i v nálezů subklinických lézí zrakového nervu na oku, kde symptomatologie ON neproběhla. S nástupem podrobnějšího vyšetření magnetickou rezonancí

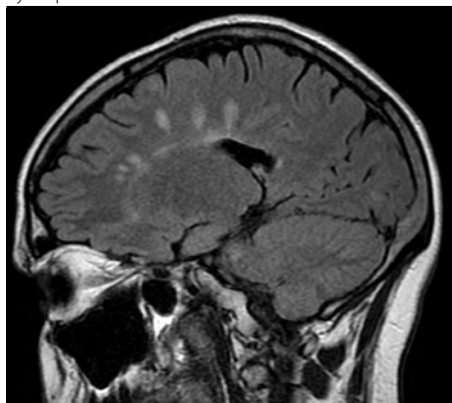
ale význam VEP mírně poklesl. Jejich hlavní doménou je diferenciální diagnostika u netypického průběhu onemocnění, případně monitorace poruchy zrakových funkcí.

S rozvojem zobrazovacích metodik se v neurooftalmologii využívá vyšetření optickou koherentní tomografií (OCT), která nám umožňuje zjistit stav vrstvy nervových vláken na sítnici. K tomuto účelu se používá axonální neurologický program. Jedná se o optický řez vrstvami sítnice kolem zrakového terče s temporální částí uprostřed grafického znázornění, kde typicky dochází k redukci vrstvy zrakových vláken. Všíráme si především číselné hodnoty temporálního kvadrantu a hodnoty PMB (papilomakulární svazek). Jednorázové vyšetření pro diagnostiku akutní ataky ON výraznější význam zatím nemá, ale do budoucna se předpokládá možnost monitorace progresu onemocnění dle hodnot z OCT vyšetření porovnávaných v čase.

Management diagnostiky a léčby optické neuritidy

Při vyslovení podezření na optickou neuritidu je nezbytné v anamnéze pátrat po dalších případných příznacích roztroušené sklerózy mozkomíšni. Definice ataky RS spočívá v alespoň 24 hodin trvající různorodé neurologické symptomatologii, která nesouvisí s febrilním stavem či infektem. U zánětlivé demyelinizační příhody se může jednat o dysestézie či parestézie končetin, závrat, nejistou chůzi, různé kmenové příznaky včetně okohybných lézí, diplopii či parézy končetin. V anamnéze lze často dohledat některý z uvedených příznaků, který nebyl neurologicky došetřen, protože po několika dnech odezněl bez rezidua, případně etiologie byla stanovena jako vertebrogenní či jakákoliv jiná. Je třeba mít na paměti, že první manifestace onemocnění je nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku a že výrazně častěji jsou stejně jako u jiných autoimunitních onemocnění postiženy ženy. Při trvající suspikci na RS je ideální časné provedení magnetické rezonance mozku. U typického rezonančního nálezu nacházíme hyperintenzní ložiska vynikající především ve FLAIR sekvencích – lokalizovaná jsou periventriculárně, juxtakortikálně, infratentoriálně a v míše. V případě klinicky izolovaného syndromu požadujeme alespoň 2 ložiska v těchto typických lokalizacích při předpokladu, že bylo provedeno vyšetření mozkomíšního moku s nálezem oligoklonální syntézy v likvoru (přítomny také minimálně 2 oligoklonální pásy). V případě, že nebyla provedena izofokuzace likvoru, tak je požadováno hyperintenzních ložisek alespoň devět (4). Velmi důležité je adekvátní zaléčení relapsu.

Obrázek 1. Magnetická rezonance – nález typických plak u RS

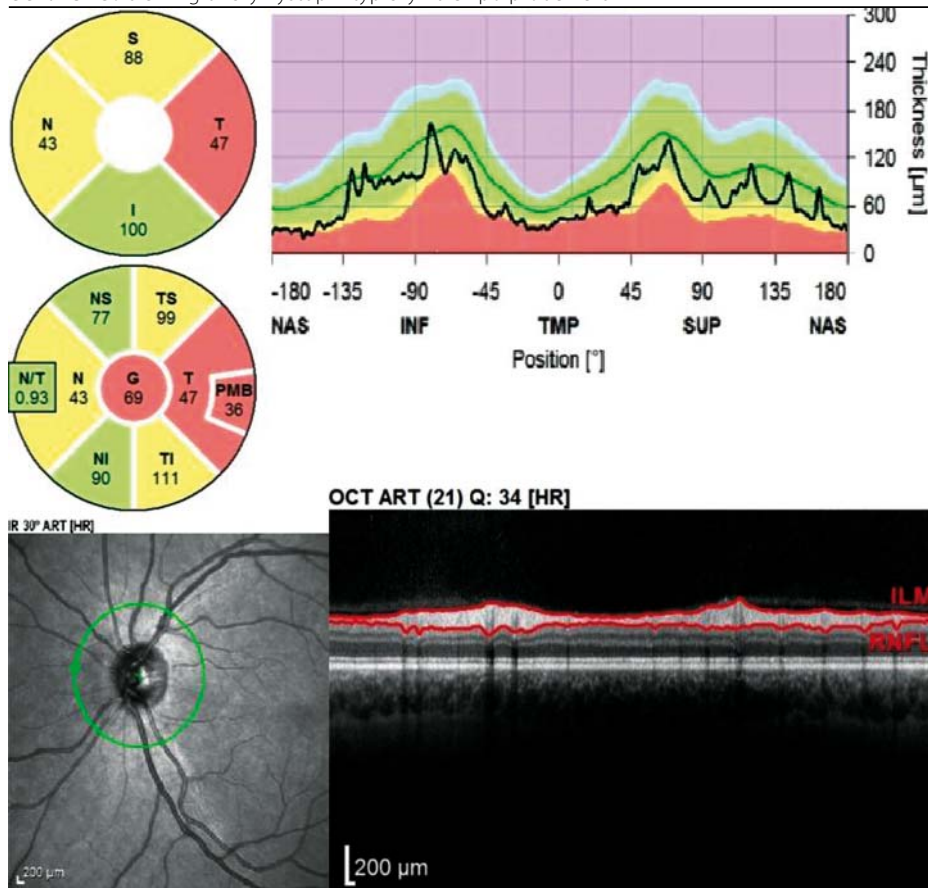


Obrázek 2. Optická koherentní tomografie



Léčba spočívá v aplikaci vysokých dávek kortikoidů, celková dávka je stanovena v rozmezí 3–5 g methylprednisolonu, aplikuje se v jednotlivých infuzích v dávce 500–1000 mg denně. Samozřejmě pouze za předpokladu, že se jedná o stran podání kortikoidů nerizikového pacienta (bez anamnézy diabetu, vředové choroby gastroduodenální, psychotických stavů, další imunoprese apod.) Rizika masivní kortikoterapie redukuje současným podáváním inhibitorů protonové pumpy a prevencí hypokalcémie. Důvodem tohoto postupu je i fakt, že se jedná o akutní stav, navíc léčba intravenózními kortikoidy patří k úhradovým kritériím plátců zdravotní péče a je podmínkou, která stanovuje závažnost první ataky roztroušené sklerózy. Ve fázi klinicky izolovaného syndromu může být indikován k imunomodulační léčbě pouze pacient, jehož první relaps byl zaléčen intravenózně podaným methylprednisolonom. Pacienta, u kterého došlo k postupné úpravě zraku bez zmíněné léčby, k lékům první volby indikovat nemůžeme i při jednoznačném rezonančním a likvorologickém nálezu potvrzujícím RS. Navíc nelze dopředu predikovat, u kterého pacienta dojde ke zlepšení zraku bez podané léčby a u kterého tomu tak nebude.

Obrázek 3. OCT – grafický výstup – typický nález po proběhlé ON



Dlouhodobá léčba roztroušené sklerózy

Po adekvátním zaléčení prvního relapsu roztroušené sklerózy mozkomíšní, ať už se jedná o optickou neuritidu či jinou neurologickou symptomatologii, následuje zahájení dlouhodobé tzv. imunomodulační léčby, jejímž cílem je „modulace“ imunitního systému v podobě redukce patologického autoimunitního procesu. Vyjma pacientů, kdy došlo k dramatickému průběhu manifestace choroby v podobě četných invalidizujících relapsů, zahajujeme léčbu léky první volby. Do této skupiny patří interferon beta a glatirameracetát, odlišují se jak mechanismem účinku, tak frekvencí aplikace či spektrem nežádoucích účinků. Do skupiny interferonů beta patří vícero preparátů (tabulka 2). Společným jmenovatelem všech těchto léků je injekční aplikace. V klinických studiích u pacientů s relaps remitentní roztroušenou sklerózou prokázali redukci relapsů okolo 30 % ve srovnání s placebem. Snížení rizika 2. relapsu u pacientů s klinicky izolovaným syndromem bylo ještě výraznější – hodnoty se pohybovaly kolem 45 % opět v porovnání s placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří elevace jaterních testů s leukopenií u interferonů a kožní komplikace u glatirameracetátu (zde má svůj vliv nutnost každodenní aplikace). Bohužel u všech pacientů se nepodaří díky lékům první

volby chorobu stabilizovat. Aktivita onemocnění může být manifestována dalšími relapsy, progresí disability či dynamikou na kontrolní magnetické rezonanci. V případě nedostatečné kompenzace onemocnění je třeba zvážit eskalaci terapie. V současnosti máme dva základní léky druhé linie. Patří sem infuzní preparát s monoklonální protilátkou – natalizumabem s aplikačním schématem jednou měsíčně. Dále tabletový lék ovlivňující S1P receptory – fingolimod. Oba preparáty mají potencionálně závažnější nežádoucí účinky. U natalizumabu se jedná především o riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), které lze ale v současné době stratifikovat dle přítomnosti JCV protilátek v séru (původcem PML je JC virus) a anamnestické imunoprese. Nejrizikovější je pacient, který má JCV pozitivní protilátky, anamnestické podávání imunopresivní léčby a je již více jak 2 roky na léčbě natalizumabem. U fingolimodu je nejvíce sledovaným nežádoucím účinkem kardiální riziko. Lék je kontraindikován u pacientů se srdeční arytmií či u současného užívání léků zpomalujících srdeční frekvenci. Dalším potencionálním nežádoucím účinkem je makulární edém, který lze ideálně monitorovat pomocí OCT. Dlouhodobá léčba roztroušené sklerózy má řadu algoritmů, je nepochybné, že léčebné postupy se budou v příštích letech komplikovat, jelikož na trh se blíží řada léků, které prokázaly

v klinických studiích velmi zajímavý efekt a navíc jsou pro pacienta komfortnější především formou podání či nižší frekvencí injekční aplikace.

Závěr

V léčbě optické neuritidy je nezbytná úzká spolupráce oftalmologa s neurologem. V našem článku se zabýváme diagnostikou a léčbou „typického“ pacienta s optickou neuritidou. Poskytnout podrobné diferenciálně diagnostické možnosti nebylo naším cílem. Popsané algoritmy léčby především v akutní fázi onemocnění jsou nezbytné pro minimalizaci rizika reziduálního postižení zraku a zároveň jsou podmínkou možnosti indikace imunomodulační léčby u pacientů po prvním relapsu roztroušené sklerózy mozkomíšní. Je jednoznačně prokázáno, že z časně zahájené léčby pacienti s RS profi-

tují. A vzhledem k tomu, že roztroušená skleróza stále patří mezi nevyléčitelná onemocnění, je oddálení progresu klinického stavu naší jedinou možností, jak pacientovi pomoci.

Literatura

1. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 1998; 338(5): 278–285.
2. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert RevNeurother*, 2006; 6(3): 357–364.
3. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy. *Brain*, 2012; 135: 900–911.
4. Havrdová E. Roztroušená skleróza – farmakoterapie pro praxi, Maxdorf. 2009.
5. Diblík P, Kuthan P, Sklenka P. Neuritida zrakového nervu u roztroušené sklerózy mozkomíšní – typické obrazy a typické úskalí diferenciální diagnostiky, *Neurologie pro praxi*, 2011; 12(3): 154–157.

6. Otradovec J. Klinická neurooftalmologie, Grada 2003.
7. Kolektiv autorů. Diagnostika a léčba očních chorob v praxi – The Wills Eye Manual, Triton 2004.
8. Jirásková N, Rozsival P, Taláb R. Záněty zrakového nervu – výsledky retrospektivní klinické studie, *Česká a slovenská Neurologie a Neurochirurgie*. 2006: 69–102, 452–456.
9. Kuchyňka P. Oční lékařství, Grada 2007.

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2013

MUDr. Milana Ampapová

Oční oddělení, Nemocnice Jihlava

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

ampapar@gmail.com
