

Atrofia mozgu ako samostatný prejav progresie *sclerosis multiplex*

MUDr. Iveta Lisá, PhD

II. neurologická klinika LF UK, Univerzitná nemocnica Bratislava, Kramáre

Abstrakt

Na kazuistikách troch pacientov so *sclerosis multiplex* (SM) s rozličným priebehom ochorenia dokumentujeme stav, kde dominujúcim nálezom progresie ochorenia bola veku neprimeraná atrofia mozgu.



Úvod

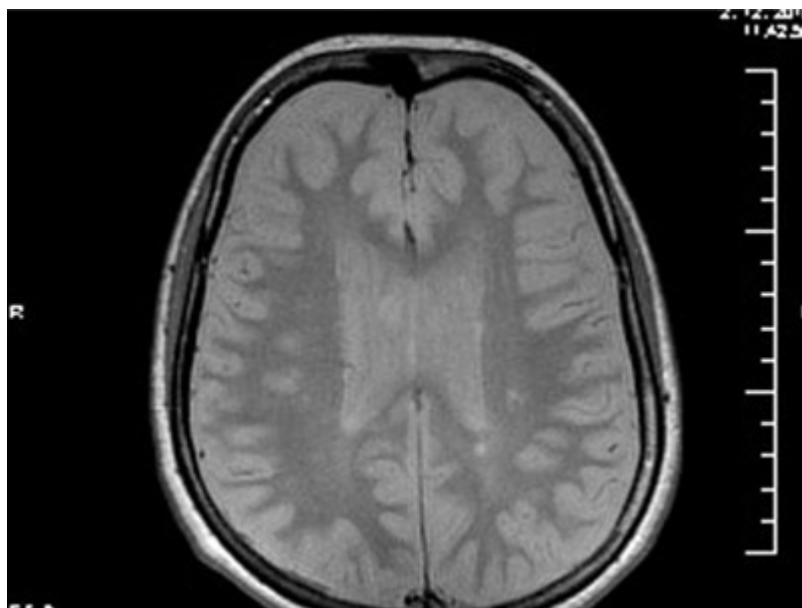
Prejavom aktivity, resp. progresie ochorenia *sclerosis multiplex* je jednak klinický obraz charakterizovaný opakovanými atakmi ochorenia a/alebo postupným narastaním zneschopnenia so zhoršovaním klinického stavu a/alebo aktivita v MRI náleze prejavujúca sa prítomnosťou enhansujúcich ložísk alebo pribúdaním

nových T 2 lézií na mozgu a mieche. Takéto prípady sú na základe súčasných platných indikačných kritérií dôvodom ku zmene, resp. akcelerácii imunomodulačnej liečby.

Kazuistika 1 s primárne progresívnym priebehom SM

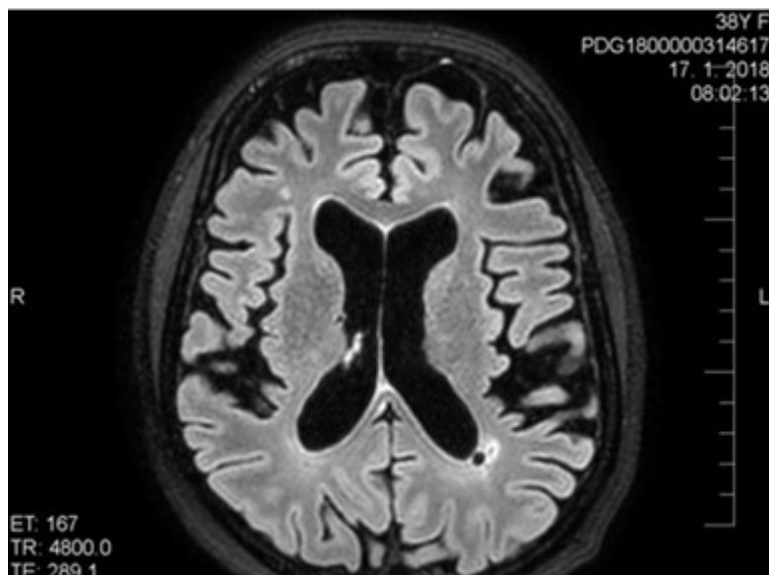
Kazuistika 40-ročnej pacientky, ktorá je od roku 2009 na kombinovanej antidepresívnej liečbe. Od septembra 2009 so slabosťou DK a parestéziami HK. Objektívne neurologicky s normálnym nálezom na mozgových nervoch a spastickou kvadraparézou akcentovanou na DK a vpravo s taktilnou hemihypestézou vpravo. MRI nález (**obrázok 1**).

Obr. č.1: MRI mozgu pacientky s PPSM T2 VO v roku 2010*



V likvore pozitívna OCB so 7 pásmi a vyššími gamaglobulínmi pri neporušenej HEB. Diagnostikovaná ako SM a nasadená IMT glatiramer acetátom, na ktorej stabilizovaná 3 roky s občasnými pseudoatakami pri infektoch močových ciest s febrilitami preliečovanými antibiotickou liečbou. Zhoršenie klinického stavu pacientky po umelom prerušení neplánovanej gravidity (z rozhodnutia pacientky) v roku 2013 do stredne ťažkej kvadraparézy s poruchami sfinkterových funkcií. Na MRI Th a L miechy 2 ložiská Th 6/7 a Th 11/12 bez enhancementu a bez progresie ložísk, resp. aktivity v MRI náleze na mozgu. Zmena na liečbu interferónom beta 1a s. c. neviedla ku stabilizácii klinického stavu a progresívne sa zhoršovalo EDSS až do 6,5. Preliečovaná kúrami metylprednisolonu, ale bez výraznejšieho efektu. Zvažovaná liečba ocrelizumabom ako primárne progresívna SM, avšak nebola indikovaná vzhľadom na neprítomnosť pribudnutia nových, resp. Gd enhansujúcich sa lézií v MRI, kde od roku 2013 dochádzalo len k narastaniu veku neprimeranej atrofizácie mozgu (**obrázok 2**).

Obr. č. 2: MRI pacientky FLAIR v roku 2018 s progresiou kortikálnej atrofie mozgu*

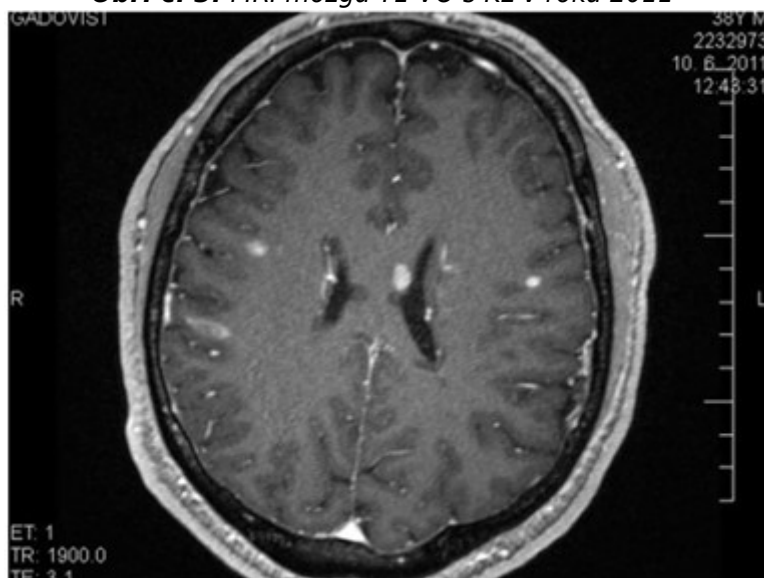


Navyše pri opakovaných imunologických vyšetreniach už od roku 2013 popisovaný pokles CD19 B lymfocytov, čo spochybňuje očakávaný terapeutický efekt IMT ocrelizumabom. Psychologickým vyšetrením potvrdený ľahší kognitívny deficit prevažne subkortikálneho typu.

Kazuistika 2 s relaps remitujúcim priebehom SM

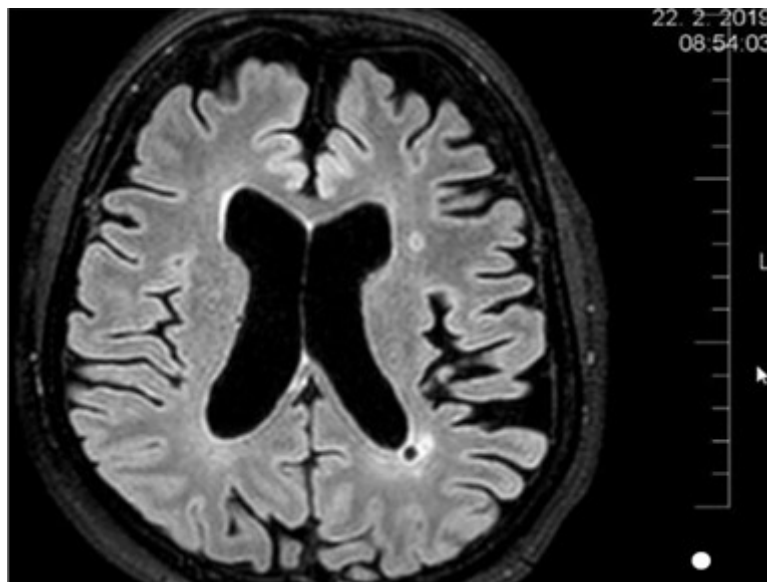
46-ročný pacient v roku 2011 prijatý s kmeňovou symptomatológiou so spastickou kvadraparézou a bilaterálnou neocerebelárnou symptomatológiou s internukleárnou oftalmoplégiou. Na základe pozitívneho likvorologického nálezu a MRI nálezu (**obrázok 3**) diagnostikovaná SM a nasadená liečba interferónom beta 1b s. c.

Obr. č. 3: MRI mozgu T1 VO s KL v roku 2011*



Na tejto liečbe stav stabilizovaný 2 roky, potom však opakované ataky so zadnojamovou symptomatológiou, preliečované pulzom kortikoidov. Imunomodulačná liečba akcelerovaná na fingolimod. Už v roku 2013 popisovaná atrofia mozgu veku neprimeraná, ktorá výrazne progredovala od roku 2013 do roku 2019 (**obrázky 4, 5**).

Obr. č. 4: MRI mozgu pacienta FLAIR v roku 2019*



Obr. č. 5: MRI mozgu pacienta s RR SM FLAIR v roku 2019*

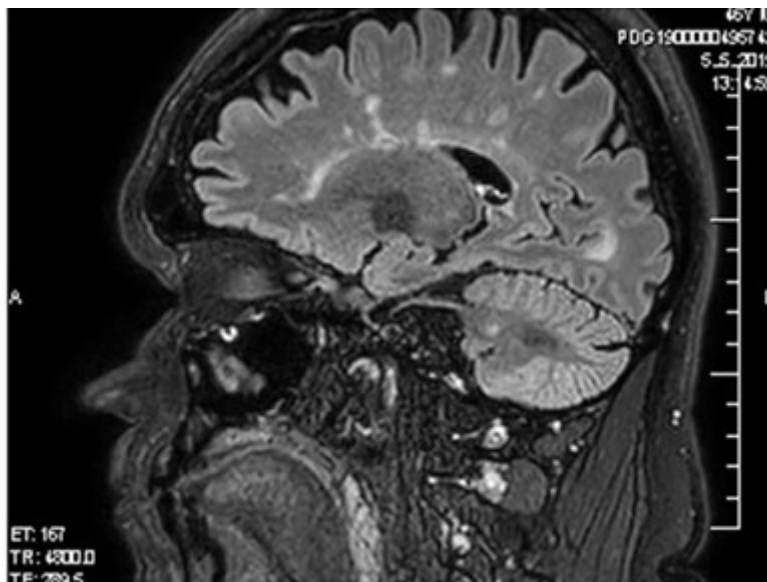


Na tejto liečbe opakované ataky zhoršenia kvadruparézy s pravostrannou prevahou a na DK, preto po *wash out periode* premena liečby na natalizumab. Klinicky na tejto liečbe bez atakov a stále bez progresie T2 lézií, resp. Gd enhansujúcich lézií na MRI mozgu ako i C, Th a L mieche, ale progreduje kortikálna atrofia mozgu. Psychologicky potvrdený deficit ľahkého až stredne ťažkého stupňa kortikosubkortikálneho typu postihujúci exekutívne funkcie, vizuálnu koncentráciu a psychomotorické tempo. Predpokladaný prechod do sekundárne progresívneho štádia, preto zmena liečby na siponimod.

Kazuistika 3 klinicky izolovaný syndróm

45-ročná pacientka v roku 1993 po úraze hlavy po páde z motocykla, vtedy na MRI popisované zväčšenie supraselárnych cisterien, empty sella, ložisková atrofia mozgu. Bez ťažkostí do 2017, keď expresívna afázia s frustnou pravostrannou hemiparézou. MRI potvrdilo mnohopočetné supratentoriálne ložiská s jedným frontálne vľavo aj s perifokálnym edémom. Kompletné vyšetrenie na možnú cievnu príčinu MRAg, hemokoagulačné, trombofilné stavy, Fabryho chorobu, ako i neuroinfekciu bolo negatívne. Stav sa zlepšil po i. v. pulze kortikoidov v dávke 2 800 mg.

Obr. č. 6: MRI mozgu pacienta FLAIR s CIS a kortikálnou atrofiou mozgu*



Na tejto liečbe opakované ataky zhoršenia kvadruparézy s pravostrannou prevahou a na DK, preto po *wash out periode* premena liečby na natalizumab. Klinicky na tejto liečbe bez atakov a stále bez progresie T2 lézií, resp. Gd enhansujúcich lézií na MRI mozgu ako i C, Th a L mieche, ale progreduje kortikálna atrofia mozgu. Psychologicky potvrdený deficit ľahkého až stredne ťažkého stupňa kortikosubkortikálneho typu postihujúci exekutívne funkcie, vizuálnu koncentráciu a psychomotorické tempo. Predpokladaný prechod do sekundárne progresívneho štádia, preto zmena liečby na siponimod.

Kazuistika 3 klinicky izolovaný syndróm

45-ročná pacientka v roku 1993 po úraze hlavy po páde z motocykla, vtedy na MRI popisované zväčšenie supraselárnych ciserien, empty sella, ložisková atrofia mozgu. Bez ťažkostí do 2017, keď expresívna afázia s frustnou pravostrannou hemiparézou. MRI potvrdilo mnohopočetné supratentoriálne ložiská s jedným frontálne vľavo aj s perifokálnym edémom. Kompletné vyšetrenie na možnú cievnu príčinu MRAg, hemokoagulačné, trombofilné stavy, Fabryho chorobu, ako i neuroinfekciu bolo negatívne. Stav sa zlepšil po i. v. pulze kortikoidov v dávke 2 800 mg.

Obr. č. 6: MRI mozgu pacienta FLAIR s CIS a kortikálnou atrofiou mozgu*



Pri MRI kontrole (**obrázky 6,7**) popisovaná regresia ložiska F vľavo, inak nález stacionárny. Skrining autoprotilátok vrátane AVEA a ANCA negat., na VEP patologická IOD v neprospech latencie P100 vpravo.

Odvtedy klinicky stav stabilizovaný, pri MRI kontrolách bez progresie ložísk bez aktivity, naďalej regresia pôvodného ložiska F vľavo. V psychologickom vyšetrení deficit ľahkého stupňa. Pacientka naďalej ostáva v pracovnom procese (ako inštrumentárka) s preradením na menej náročné výkony. Pre kožné reakcie po injekčnom podávaní glatiramer acetátu zmena liečby na teriflunomid, pri ktorom MRI nález vrátane atrofie ostáva 2 roky stabilizovaný (**obrázky 6 - 8**).

Záver

Prezentované výsledky MRI výraznej atrofie mozgu u pacientov so *sclerosis multiplex* bez iných prejavov aktivity, resp. progresie ochorenia v MRI nálezoč, ktorá nie je ojedinelá, i keď zriedkavá v našom súbore pacientov so *sclerosis multiplex*, potvrdzujú súčasné názory o klinickej, ale predovšetkým patogenetickej mnohotvárnosti tohoto ochorenia. Taktiež sú podkladom nevyhnutnosti zaradiť hodnotenie atrofie mozgu na MRI ako jeden z ukazovateľov aktivity, resp. progresie *sclerosis multiplex* ako súčasť nielen z hľadiska hodnotenia NEDA, ale najmä ako kritéria pri indikácii, resp. akcelerácii imunomodulačnej terapie. Problémom ostáva voľba DMT vzhľadom na rozporuplné výsledky štúdií vplyvu aktuálne používanej imunomodulačnej terapie na mechanizmy neurodegenerácie a neuroprotektie, a tým aj atrofie mozgu ako príčiny progresie disability pacientov. V každom prípade skoré začatie DMT vo včasných štádiách ochorenia je významné i pre spomalenie progresie atrofie mozgu.^{1,2}

Literatúra

1. A.Favaretto, A.Lazarotto, M.Margoni, D.Poggiali and Paolo Gallo: *Effects of disease modifying therapies on brain and gray matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* (2018) 3:1 DOI: 10.1186/s40893-017-0033-3
2. Obravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Y, Aloisou AM, Nikolaidis I, Bakityis Ch, Tsivgoulis G, Deretzi G, grigoriadis N, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM: *Brain atrophy in multiple sclerosis : mechanisms, clinical relevance and treatment options. Autoimmunity Highlights* / 2019/ 10:7

*Obrázky MRI vyšetrenia uverejnené so súhlasom II. neurologickej kliniky LF UK, Univerzitná nemocnica Bratislava, Kramáre

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.