

Roztroušená skleróza a možnosti mikroimunoterapie v její léčbě

Roztroušená skleróza je nejčastější neurologické onemocnění ve věkové skupině mezi 20 a 40 lety. Jde o autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které může postihovat jak mozek, tak i míchu. Etiologicky se uplatňuje mechanismus autoimunitní reakce vůči myelinovým obalům nervů a samotným nervovým vláknům.

Seminář Akademie FRM, který se konal v únoru 2019 v sídle Edukafarmu v Jesenici u Prahy, byl věnován tématu roztroušené sklerózy (RS) a možnostem mikroimunoterapie v léčbě tohoto onemocnění. Na semináři vystoupila rakouská lékařka **dr. Renate Schied**. Dr. Schied vystudovala lékařskou fakultu na Univerzitě ve Štýrském Hradci (Grazu). Absolvovala postgraduální pobyty na různých klinických pracovištích, např. v Zemské nemocnici v Grazu a Zemské neurologické klinice Sigmunda Freuda v Grazu. Od roku 1992 má svou vlastní lékařskou praxi ve Štýrském Hradci, zaměřenou na všeobecné praktické lékařství, s využitím komplementárních a integrativních léčebných metod. Od roku 2010 se aktivně angažuje v postgraduálním vzdělávání lékařů v oboru mikroimunoterapie, kterou sama ve své praxi řadu let využívá.

Etiologie a epidemiologie

Jak uvedla dr. Scheid v úvodu své přednášky, v etiologii RS významnou roli hrají genetické faktory. Přími příbuzní nemocného s RS mají o 2-5 % zvýšené riziko, u jednovaječných dvojčat je riziko výskytu o 25-30 % vyšší. Svou roli hraje u bělochů sérotyp HLA-DR 15. Svůj vliv má snížená hladina vitamínu D. RS často vzniká při genetické predispozici při postinfekčních autoimunitních reakcích. Častěji jsou postiženy ženy. Významná je role virové a bakteriální zátěže (viz níže). Svou roli má nedostatek vitamínu D. V patofyziologii RS se uplatňuje zánět, který poškozuje nejen myelinový obal (dochází k demyelinizaci), ale samotná nervová vlákna; rozvíjí se neurodegenerativní proces, který je příčinou příznaků a pacientovy invalidizace. Pokud jde o geografickou distribuci, v Evropě, Severní Americe a Austrálii je signifikantní nárůst výskytu směrem od jihu k severu. V Asii a Africe je výskyt velmi nízký. Častěji jsou postiženi běloši.

Klasifikace

Podle průběhu onemocnění se rozlišují tři základní formy RS. První z nich je relaps-remitentní forma, která představuje u většiny pacientů iniciální fázi. Choroba se projevuje relapsy (atakami), které se střídají s remisemi (kompletními, nebo s reziduálním neurologickým postižením). Protože i při kompletní remisi je třeba počítat s neurologickým postižením, je důležitá léčba od samotného počátku choroby. Ataky mohou být spuštěny jakoukoli aktivací imunitního systému, např. infekcí, změnami po porodu (role prolaktinu), vakcinace, psychologický stres. U části pacientů



dr. Renate Schied

V patofyziologii RS se uplatňuje zánět, který poškozuje nejen myelinový obal, ale i samotná nervová vlákna.

probíhá progresse onemocnění poměrně rychle, jde o agresivní průběh.

Další formou RS je sekundárně progresivní forma, která obvykle nastává po 5 až 15 letech iniciální fáze. V této fázi mizí ataky, ale progresse neurologického poškození pokračuje postupně; v patofyziologii této formy převažuje degenerace nad zánětem. Třetím typem průběhu RS je tzv. primárně progresivní forma, která se projevuje přibližně u 10 % pacientů. Onemocnění u nich probíhá bez atak; progresse neurologického postižení probíhá postupně od samotného začátku onemocnění. Výsledkem je opět demyelinizace a neurodegenerace. Chorobou může být postižena kterákoli struktura CNS.

Symptomatologie

Pokud jde o příznaky, jsou velmi pestré; záleží na postižené struktuře CNS. K nejčastějším neurologickým známkám patří poruchy zraku, které spolu s poruchami citlivosti jsou obvykle prvními projevy RS. K poru-

chám zraku patří neuritida n. opticus (optická neuritida), která se projevuje náhle vzniklou poruchou vidění (např. centrální skotom, mlhavé vidění, poruchy vidění barev), někdy s bolestí za okem. Dále se mohou vyskytnout oko-hybné poruchy, způsobené postižením oko-hybných nervů. Projevují se např. nystagmem nebo parézou postižených nervů. Další poruchou v této skupině je uveitida (zánět duhovky, řasnatého tělesa a cévnatky); u části postižených (asi 10 %) je souvislost s RS, proto je třeba u těchto pacientů myslet na toto onemocnění.

Při výzkumu role EB virózy byly nalezeny v intrameningeálních lymfatických folikulech a lézích bílé hmoty u pacientů s RS B-lymfocyty infikované EB viry.

Dalšími projevy RS jsou poruchy čítí, např. snížené čítí (hypestezie až anestezie, narušené rozpoznávání tepla a chladu), brnění (parestezie), změněná kvalita čítí (dysestezie), může být postižena také oblast jádra a odstupů n. trigeminus z kmene, pak je postižena příslušná oblast obličeje, příznakem RS může být i neuralgie trigeminu (u mladých pacientů je RS dokonce nejčastější příčinou neuralgie trigeminu).

Poruchy hybnosti se projevují při postižení centrálního motoneuronu. Objevuje se svalová slabost s hyperreflexií, dále pyramidovými jevy iritační pyramidové jevy a zvýšení svalového tonu, spasticita. Může jít o mono-, hemi-, para- i kvadruparézu. Jde o známku progresu RS (nejčastěji spastická paraparéza dolních končetin). Ale někdy se projevuje pouze pocitem těžkých nohou se zvýšeným napětím ve svalech.

K dalším poruchám, které se mohou u RS projevovat, patří mozečkové poruchy (např. poruchy rovnováhy, třes končetin, mozečková dysartrie, ataxie a jejich kombinace, vertigo), dysartrie (porucha řeči, charakterizovaná špatnou artikulací), dysfagie. U většiny pacientů je významným projevem únava. Až 80 % pacientů postihují sfinkterové poruchy, způsobené postižením struktur, které se podílejí na řízení mikce (frontální kortex, mozkový kmen, míšní centrum) s následnou hyper- nebo hypoaktivitou detrusoru močového měchýře, narušenou funkcí uretrálního sfinkteru nebo poruchou koordinace těchto dvou svalů (dysynergie). Obtíže pacienta zahrnují nutkavé močení až inkontinenci (urgentního typu), nebo naopak retenci moče. K sfinkterovým poruchám patří i obstrukce či inkontinence. RS může způsobit i sexuální poruchy (erektilní dysfunkci u mužů, snížené libido u obou pohlaví). Dalšími příznaky RS mohou být poruchy nálady a kognice. Poruchy nálady bývají způsobeny nejen organickým poškozením mozkových center pro emoce, ale i bilanční depresí. Může se vyskytnout v pozdějších fázích i neadekvátní euforie či spastický smích a pláč. Poruchy kognice zahrnují postižení koncentrace a krátkodobé paměti. Na snížení výkonnosti se může podílet i deprese a únava.

Vyšetření, diagnóza

K základním vyšetřovacím metodám patří magnetická rezonance (MRI) a vyšetření mozkomíšního moku (s nálezem např. mononukleární pleiocytózy, minimálně dvou oligoklonálních páسů v likvoru v alkalické oblasti, které se nenacházejí v séru a zvýšených hodnot intratekální produkce imunoglobulinů). Diagnóza RS se zakládá na sym-



ptomatologii a výsledcích uvedených vyšetření. První klinická ataka suspektní z demyelinizace dle vstupní MRI a pozitivita oligoklonálních páسů v likvoru, je označována jako klinicky izolovaný syndrom. Definitivní diagnóza RS je založena na průkazu roztroušenosti (diseminace) v čase (klinické projevy, tj. ataky) a prostoru (léze na MRI) podle tzv. McDonaldových kritérií. Dr. Schied na základě své zkušenosti doporučuje vyšetření lymfocytárních subpopulací („lymfocytární panel“) průtokovou cytometrií (viz dále).

Vliv virové zátěže

Až 25 % epizod RS je spouštěno virovou infekcí, např. EB viry a Herpes viry. Při výzkumu role EB virózy byly nalezeny v intrameningeálních lymfatických folikulech a lézích bílé hmoty u pacientů s RS B-lymfocyty infikované EB viry. V mozkovém parenchymu pacientů s RS byla zjištěna latentní virová exprese a virová reaktivace. Předpokládá se role virem aktivovaného autoimunitního mechanismu, kdy virem infikované B lymfocyty (v těchto buňkách se nacházejí EB viry preferenčně) aktivují CD 8+ (T8) cytotoxické T lymfocyty. Hypotéza „molekulárního mimikry“ zahrnuje vychytávání virového antigenu dendritickými (antigen prezentujícími) buňkami, které antigen prezentují T lymfocytům, dochází k tvorbě protilátek v B lymfocytech, s jejich následnou reakcí s myelinem.

Pro posouzení přítomnosti virové zátěže v diagnostice RS a jejího průběhu je podle dr. Schied výhodné použít vyšetření lymfocytárních subpopulací metodou průtokové cytometrie. Pro obraz virové zátěže (aktivace imunity proti virové infekci) je na histogramu lymfocytů charakteristický obraz tzv. „katedrály“ v oblasti T8 lymfocytů, tedy vysoká hladina T8 cytotoxických T lymfocytů (T8c), nízká hladina tzv. senescentních, opotřebovaných lymfocytů (T8s) a vysoký poměr T8c:T8s. Pro dlouhodobou, neúspěšnou protivirovou aktivitu je typický obraz „schodiště“ – celková lymfopenie, s vysokým poměrem T4/T8 lymfocytů (T4 jsou totožné s CD4+, tj. Th lymfocyty). Další typ obrazu je charakteristický pro situaci neefektivní („zablokované“) humorální imunity: lymfopenie, T4 a T8 v normě, ale nízký počet B lymfocytů.

Bakteriální zátěž, role mikrobiomu

Dr. Schied dále připomněla, že molekuly HLA I. třídy na povrchu lymfocytů prezentují virové (a nádorové) antigeny, zatímco HLA II. třídy bakteriální, mykotické, parazitární antigeny a alergeny. Pokud jde o roli bakteriální (případně parazitární či mykotické) zátěže u RS, lze na ni usuzovat také z vyšetření lymfocytárních subpopulací. Charakteristický je obraz tzv. „bakteriální katedrály“, tj. vysoké hladiny T4 lymfocytů, nízké hladiny T8 lymfocytů a vysoký poměr T4:T8. Pro zablokovaný systém obrany proti bakteriím je charakteristický nálezný normální hladiny T4 a T8 lymfocytů a vyšších T8 lymfocytů. Souhrnně k interpretaci bakteriální zátěže u léčených pacientů s RS lze říci, že obraz „katedrály T4-T8“ (T4 jsou vysoké a T8 nízké) znamená pozitivní reakci na léčbu, obraz „schodiště“ (T8 stoupají) znamená omezenou reakci na léčbu a obraz „plošiny“ (T8 blokují T4) znamená zcela zablokovanou reakci na terapii.

V souvislosti s tématem bakterií se dr. Schied krátce věnovala roli mikrobiomu u pacientů s RS, tj. zastoupení různých druhů bakterií ve vztahu k RS. Mikrobiom nemocných s RS obsahuje více bakterií druhu *Archea*, které se vyznačují proinflatorními účinky, naproti tomu jejich mikrobiom obsahuje obvykle méně bakterií druhu *Butyricimonas*, které patří mezi regulátory průběhu zánětu (jimi produkované mastné kyseliny s krátkým řetězcem působí protizánětlivě). Podle dr. Schied lze též z vyšetření lymfocytárních subpopulací usuzovat na problémy s mikrobiomem; obraz pak vypadá takto: vyšší T4, nízké T8, vysoký poměr T4:T8 a velmi vysoký poměr T8c:T8s.

Mikrobiom nemocných s RS obsahuje více bakterií druhu *Archea*, které se vyznačují proinflatorními účinky, naproti tomu jejich mikrobiom obsahuje obvykle méně bakterií druhu *Butyricimonas*, které patří mezi regulátory průběhu zánětu.

Demyelinizace, role cytokinů

Dále se dr. Schied věnovala problematice myelinu. Za myelinizaci neuronů jsou zodpovědné oligodendrocyty, které spolu s astrocyty a neurony patří k tzv. makrogliovým buňkám (jiná skupina buněk – tzv. mikrogliové buňky mají na starost prezentaci antigenu imunitním buňkám). Funkcí myelinu je rychlé saltatorní vedení signálu, výživová a axonální podpora neuronu. U RS dochází k průniku aktivovaných lymfocytů do CNS, ve tkáni se vytváří zánětlivá ložiska, v kterém je likvidován cytotoxickými CD 8+ T lymfocyty především myelin (resp. jeho proteinové a lipidové komponenty), ale i nervová vlákna. Vzniká primární léze neboli plak. Plaky se mohou vyskytovat na různých místech CNS, některé oblasti jsou k jejich tvorbě náchylnější. Významnou roli mají i CD4+ T lymfocyty, především Th1 a Th17.



Dr. Schied se zmínila v přehledu o významu cytokinů pro rozvoj RS: jde především o interleukiny IL-23 (rozvoj a propagace patogenních Th17 lymfocytů, podporovaný TGF-beta a IL-6), dále IL-21 (stimuluje produkci některých skupin NK lymfocytů), IL-6 (diferenciace Th17 lymfocytů), IL-1beta (urychluje propagaci). Svou roli má i cytokin TGF-beta (vyvolává zvýšenou tvorbu IFN-gama a IL, 4, které zpomalují vývoj a propagaci Th17 lymfocytů). Klinickou patogenezi ovlivňuje autoimunitní reakce v CNS, na níž mají zvláštní podíl CD4+ lymfocyty produkující IFN-gama a IL-17 a CD8+ myelin-specificky působící lymfocyty.

Léčba

Ve standardní léčbě RS se uplatňují léčiva, jejichž působení je založeno na řadě mechanismů. Především na imunosupresi (kortikosteroidy, imunosupresiva, cytostatika), dále na antigen-nespecifické modulaci imunitního systému (např. interferon beta, intravenózní imunoglobuliny, dále se používá vysokodávkovaná imunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk). Léčivem založeným na antigen-specifické modulaci imunitního systému je glatirameracetát, který patří mezi léčiva první volby. Dále se uplatňují monoklonální protilátky (anti-a4b1 integrin – natalizumab a anti-CD20 látky, např. rituximab, alemtuzumab). Za základní léčivo při atace se považuje kortikosteroid methylprednizolon, případně v kombinaci s cytostatikem cyklofosfamidem. Z cytostatik se užívá také mitoxantron (je však třeba brát v úvahu jeho kardiotoxicitu). Nedílnou součástí terapie je symptomatická léčba. Zahrnuje terapii spasticity, třesu, sfinkterových a sexuálních poruch, deprese a poruch kognice, neuropatické bolesti apod. a je založena na spolupráci neurologa s dalšími odborníky (urologem, sexuologem, psychologem, fyzioterapeutem), podle typu příznaků u konkrétního pacienta.

Možnosti mikroimunoterapie

Přípravky mikroimunoterapie (MI), vyráběné firmou LaboLife, jsou založeny na mechanismu modulace imunitního systému nízkými dávkami (low dose) cytokinů a dalších komponent. Pokud jde o možnosti uplatnění MI v léčbě RS, uvedla dr. Schied, že u akutních relapsů doporučuje přípravek **2LARTH** a **2LINFLAM**. Vzhledem k roli EB virové infekce v etiologii RS se v indikovaných případech užívá i MI přípravek zaměřený na toto onemocnění (**2LEBV**).

Přípravky mikroimunoterapie (MI), vyráběné firmou LaboLife, jsou založeny na mechanismu modulace imunitního systému nízkými dávkami (low dose) cytokinů a dalších komponent.

Při relapsech RS a v situaci aktivace EB virové infekce se užívá přípravek **2LARTH**, ale v té době je třeba vysadit antivirové přípravky typu **2LEBV**, pokud byly do té doby pacientem užívány. Přípravek **2LARTH** je založen na kombinaci nízkých dávek cytokinů a specifických nukleových kyselin. Působí modulačně na různé fáze akutního nebo subchronického zánětu, při jejich tendenci k perzistenci či chronicitě. Dalším MI přípravkem používaným u RS je **2LINFLAM**. Jde opět o multikomponentní preparát s obsahem nízkých dávek cytokinů a specifických

nukleových kyselin. Přípravek **2LINFLAM** není vhodný pro stavy spojené s akutním zánětem. K mechanismům jeho působení patří modulační působení na chronické zánětlivé procesy a jejich důsledky, podporuje tvorbu endogenních signálů inhibujících zánět a moduluje poškozující metabolické následky chronických procesů.

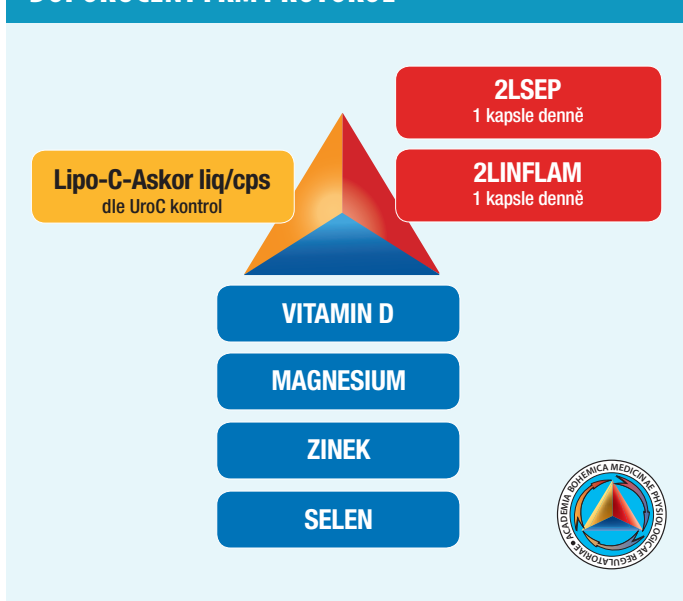
Dále dr. Schied doporučuje k léčbě RS preparát **2LSEP**. Podává se po ukončení léčby některým z výše uvedených MI přípravků. Účinek **2LSEP** je založen na modulaci zánětu, přispívá k obnově oligodendrocytů, jejichž aktivita přispívá k remyelinizaci neuronů.

Na závěr dr. Schied uvedla několik kazuistik ze své praxe. Uvádíme pro příklad jednu z nich. Jednalo se o 22letou ženu s diagnózou RS (potvrzenou na vyšetření magnetické rezonance), s příznaky neuritidy optického nervu zpočátku vlevo, později byl postižen i pravostranný optický nerv. Vyšetření subpopulace lymfocytů průtokovou cytometrií ukázalo obraz svědčící pro virovou infekci (obraz „katedrály“ v oblasti T4/T8 a T8c/:T8s) a sérologické vyšetření svědčilo pro EB virovou infekci. Byla proto započata léčba MI přípravkem **2LEBV** (6 měsíců), pak pokračováno přípravkem **2LSEP** (3 měsíce, pak vždy 10 dní podávání s 10denní přestávkou). Dále byl suplementován vitamin D3, hořčík, zinek, selen. Postupně došlo k úpravě příznaků, sérologické vyšetření ukázalo ústup virové infekce. Po 1 roce byla pacientka bez relapsů, objevovalo se pouze občasné mírně mlhavé vidění v obou očích. Dr. Schied pokračovala v léčbě pacientky podáváním přípravku **2LARTH**, poté přípravkem **2LSEP** střídavě s **2LEBV**. Stav se upravil, pacientka byla bez obtíží. Nadále pokračovala v suplementaci vitaminu D3 a uvedených minerálů.

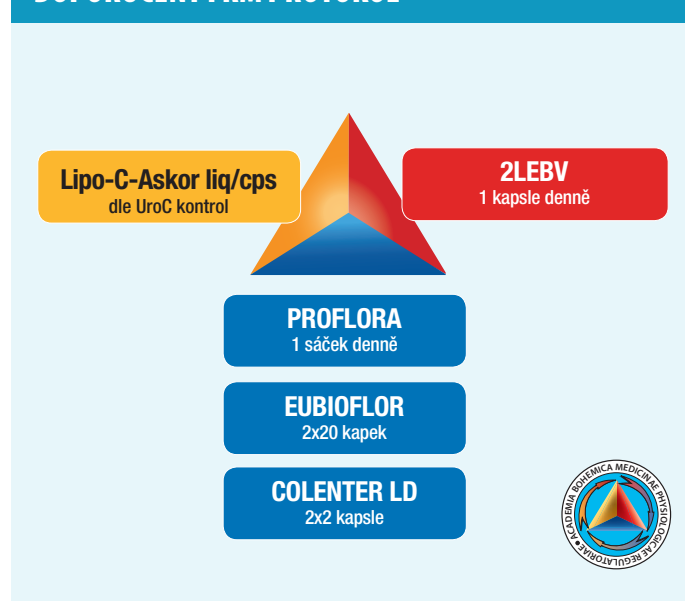
Na závěr semináře dr. Schied zodpověděla řadu odborných dotazů přítomných lékařů.

Připravila odborná redakce Edukafarm

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL



DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL





Dlouhodobá udržitelnost pro zdravý MOZEK

1. Neuroprotektce:

- CDP cholin – Rischiaril tbl, Citicolin inj.
- Vitaminy skupiny B – DMGFEX gtt.
- Vitamin C – LipoC Askor liq/cps
- Lithium 5-10mg tbl
- Kyselina alfa lipoová
- Omega 3 nenasycené mastné kyseliny – DHA + EPA tbl
- Omezení vlivu působení elektromagnetického vlnění

2. Podpora neurogenese a kognitivních funkcí

- GUNA-AWARENESS v oblasti pediatrie
- GUNA-GERIATRICS pro pacienty 50+
- GUNA-BDNF, NT3, NT4 pro podporu plasticity neuronů
- Aminokyselina taurin
- podpora spánkového režimu: GUNA-MELATONIN gtt., EIE MELISSA gtt.
- Lithium – stopový prvek pro správné fungování mozku
- Aurum Rosso gtt.
- Ginkgo biloba

3. Mentální filtr

- Pro pacienty se sklonem ke sklíčené náladě: GUNA-MOOD gtt., GUNA-SEROTONIN gtt, 2LDEP cps
- GUNA-ANTI AGE STRESS pelety pro pacienty s akutními stresovými stavy
- ENERVIN gtt – při stresu maximálně po dobu 3 měsíců případně při akutním stresu
- 2LMISEN cps při chronicky probíhající stresové zátěži

4. Podpora propojení mozek – střevo:

- Ochrana nervus vagus – viz neuroprotektce bod 1
- Střevní dysbalance: Colenter LD cps, GUNA-EUBIOFLOR gtt., Proflora sáčky, vitamin D, kefir
- Drenáž střeva a podpora funkce slinivky: EPAVIN gtt.
- Podpora střevní imunity: 2LMICI cps
- Ochrana střevní sliznice: EIE Mastice di Chios, EIE Boswelia

9. Fyzická aktivita

- podporuje tvorbu endogenních endorfinů – vhodné podpořit GUNA-ENDORPHIN

8. Vhodná strava:

- Polyfenoly: borůvky, černý rybíz – EIE RIBES, acai, granátové jablko, brusinky
- Brokolice – zdroj sulforafanu
- Kurkuma – EIE CURCUMA

7. Prevence a eradikace infekcí v oblasti CNS

- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Prevence chronických a recidivujících infekcí: 2LEID
- Herpetické infekce HSV – 2LHERP
- Herpetické infekce EBV – 2LEBV
- Herpetické infekce Herpes zoster – 2LZONA

6. Regulace zánětlivých procesů:

- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Glutathion – Eparation sáčky
- Epigenetická regulace zánětů 2LINFLAM cps
- Kurkuma – EIE CURCUMA

5. Podpora mitochondriální aktivity

- Vitaminy skupiny B- DMGFEX gtt.
- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Koenzym Q 10 – GUNA-CELL gt.
- Epigenetická regulace na úrovni mitochondrií: 2LMIREG cps.

