

VÝZNAM ČASNÉ LÉČBY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je závažné autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, postihující a invalidizující především mladé jedince. V patogenezi se uplatňují jednak mechanismy autoimunitního zánětu, jednak mechanismy neurodegenerace. Jejich maximum se odehrává v prvních letech nemoci, kdy je pacient zdánlivě klinicky v dobrém stavu, což donedávna svádělo k představě, že s dlouhodobou léčbou není třeba spěchat. Ukázalo se však, že pouze imunomodulační léčba, zavedená v co nejčasnějším stadiu, má šanci zpomalit vývoj onemocnění a nevratné invalidity a je třeba ji prosadit u co největšího počtu pacientů, aby se zmírnil dopad této zákeřné choroby. Zároveň je nutno najít nejvhodnější neuroprotektivní léky, aby se zabránilo nadměrné ztrátě centrálních axonů.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, časná léčba, interferon beta, glatiramer acetát, neuroprotektce.

RS je onemocnění CNS, které začíná převážně v mladém věku, postihuje v naší zeměpisné šířce 100/100 000 obyvatel, z toho dvakrát častěji ženy, a v jeho patogenezi se uplatňují autoimunitní mechanismy.

Vnímavost vůči tomuto onemocnění je určena geneticky, jde však v různých populacích o kombinaci mnoha genů, které spolu s faktory zevního prostředí určují obraz a průběh nemoci. Podíl genetické dispozice a faktorů zevního prostředí není ještě zcela znám, i když některé se již jeví jako téměř jisté (kouření a nedostatek vitamínu D zvyšuje pravděpodobnost, že se onemocnění projeví, nositel genu pro alelu $\epsilon 4$ apolipoproteinu E bude mít nejspíše závažnější průběh onemocnění).

Není známo, co je prvním patofyziologickým dějem u RS. U rozvinuté choroby (respektive tehdy, když onemocnění diagnostikujeme) jsou v CNS přítomna mnohočetná perivaskulární zánětlivá ložiska (plaky). V těchto infiltrátech nacházíme T lymfocyty subpopulace CD4 i CD8, aktivované makrofágy a mikroglie a B-lymfocyty. Ve většině infiltrátů lze najít protilátky a komplement, oligodendrocyty mizí z centra zánětu a demyelinizovaná zóna je relativně ostře ohraničena. Závažným efektem zánětu je ztráta různého množství nervových vláken v place, dosahující až 11 000 vláken v 1 mm³ (16), a to již v časně fázi choroby. Dříve byla ztráta axonů přičítána degeneraci v důsledku chronické demyelinizace (k remyelinizaci zbylých vláken dochází masivně jen v prvních letech choroby) a ztráty trofického efektu myelinového obalu. V posledních letech se výzkum soustředil na počáteční fáze choroby a ukázalo se jasně, že axonální ztráta představuje závažný fenomén u RS, a to především proto, že její největší část, vedoucí k vyčerpání rezerv CNS (kterých se předpokládá asi 40%) probíhá v prvních letech nemoci, kdy pacient nemívá zjevný závažný neurologický deficit (5). Po tomto období však

následuje nevratná neurologická disabilita, daná další a další ztrátou vláken v nových zánětlivých ložiscích.

Co způsobuje axonální ztrátu u RS?

Mechanismů je zřejmě více a zřejmě se opět budou u skupin pacientů lišit tak, jako bylo dosud rozpoznáno několik typů neuropatologického obrazu RS (bohužel nelze tyto typy zatím jednoznačně korelovat s průběhy klinickými. Lze jen říci, že nejčastějším je obraz s přítomností zánětu, protilátek a demyelinizací, charakterizovaný na MRI prstencovitým enhancementem (vychytáváním) gadolinia (Gd). Nejméně častý je pak obraz s menším množstvím zánětu a oligodendropatií (10). Ukazuje se, že axony jsou velmi vulnerabilní vůči poškození těsně po akutní demyelinizaci, kdy ztratí schopnost vést elektrický impuls. Tato jejich stresová situace se projeví přechodnou expresí molekul MHC I (major histocompatibility complex I), které normálně axon na svém povrchu neexprimuje. Touto expresí se vlákno stane terčem útoku cytotoxických, perforin produkujících CD8+ lymfocytů, u nichž bylo v laboratorních podmínkách prokázáno, že jsou schopny nervové vlákno přerušit během 55 minut (12). Úloha CD8+ lymfocytů v patogenezi RS byla řadu let opomíjena. Nyní se ukazuje, že tvoří podstatnou část infiltrátu a jsou dokonce nadány větší schopností překročit HEB a cestovat do léze již v prvních hodinách ataky (1, 2) než CD4+ lymfocyty.

Nejnovější práce ukazují, že imunitní útok se může obejít i bez exprese MHC I molekul na nervovém vláknu (13). Mechanismy poškození vláken zahrnují dále především nadměrný influx kalcia do vlákna (9) (obrázek 1).

Relevantní je i představa poškození vláken cestou tzv. glutamátové excitotoxicity. Včasně odstranění glutamátu ze synaptické

štěrbiny je zásadním krokem pro udržení homeostázy CNS. Nadměrná stimulace glutamátových receptorů vede ke zničení neuronu. V šedé hmotě je přebytečný glutamát odklizen především astrocytem, v bílé hmotě slouží k jeho transportu především oligodendrocyt. Aktivovaná mikroglie, přítomná v zánětlivé lézi, však produkuje interleukin 1-beta a tumor nekrotizující faktor alfa, které blokují transport glutamátu jak astrocytem, tak oligodendrocytem. Zvýšené množství glutamátu pak napomáhá jednak axonální ztrátě, jednak je toxické i vůči samotnému oligodendrocytu (14, 15).

Kromě zánětlivých lézí v bílé hmotě byly patologie nalezeny i demyelinizační léze se ztrátou neuronů a axonů v šedé hmotě. Jsou ve srovnání s klasickými lézemi hypocelulární – je zde méně infiltrujících imunitních buněk, na MRI se po podání gadolinia nesytlí a pro patologa jsou prostým okem na řezu mozkiem téměř neviditelné. V jejich genezi se předpokládá přestup nějakého toxického faktoru z likvoru (3). Mohou mít podíl na zhoršování progresu bez dalšího nárůstu postižení bílé hmoty v chronické progresi nebo např. na kognitivních poruchách.

Lze proti výše jmenovaným změnám terapeuticky zasáhnout?

V léčbě RS můžeme díky všem vědeckým poznatkům posledních 15 let pozorovat ústup od konzervativních až nihilistických postojů spousty neurologů, kteří váhali, zda léčit i ataky (když se přece řada z nich „umí upravit sama“), k postojům proaktivním a agresivnějším.

Je jisté, že odkládání léčby v době, kdy CNS ještě má nějaké rezervy, na období, kdy už žádné nemá, je neetické a nezodpovědné vůči pacientovi. Ke změně těchto postojů nejvíce přispěly:

- nová diagnostická kritéria podle McDonald (11), která umožňují nesložit ruce

v klín v očekávání další ataky, ale stanovit u většiny pacientů diagnózu během 3–6 měsíců od prvních příznaků a

- klinické studie, sledující účinek imunomodulační léčby zahájené po první atace, tedy přesněji po klinicky izolovaném syndromu (CIS).

Klinicky izolovaný syndrom je soubor příznaků, které jsou typické pro RS, nedají se vysvětlit jiným onemocněním a diagnóza je podpořena alespoň MRI nálezem suspektním z RS (ještě lépe i nálezem v likvoru). Protože rutinně nelze RS odhalit dříve, zavedení léčby v této době se považuje za nejčasnější léčbu.

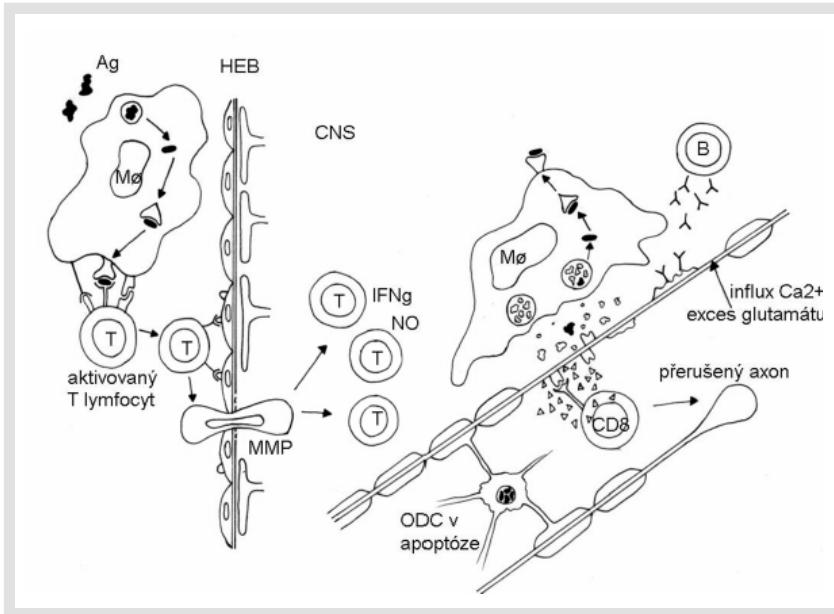
Provedené pokusy (studie CHAMPS a ETOMS – 4, 8) jednoznačně prokázaly schopnost interferonu beta oddálit příchod druhé ataky oproti neléčeným pacientům a zpomalit vývoj MRI nálezu, a to v případě studie ETOMS i s daleko nižší dávkou léku, než je běžná doporučená dávka v léčbě RS. Na začátku onemocnění pravděpodobně imunitní systém „slyší“ na jiné impulzy než v době rozvinuté imunitní reakce s antigením spreadingem. Dodatečná analýza dat studie CHAMPS ukázala, že nejvíce ze zavedené léčby profitovali jedinci s výrazným nálezem na MRI, jako by větší míra zánětlivého poškození disponovala k lepší reaktivitě na protizánětlivou léčbu. Tato hypotéza však potřebuje další ověření prospektivní cestou a v kombinaci s ukazateli likvorovými, které ve studii CHAMPS zcela chybí. Na základě studie CHAMPS byla v EU registrována léčba klinického izolovaného syndromu intramuskulárním interferonem beta. Snažíme se nyní o možnost zavedení této léčby i u našich pacientů. V současné době probíhají i další studie po první atace – s interferonem beta-1b (s cílem zjistit, zda vyšší dávka je na samém začátku choroby efektivnější) a s glatiramer acetátem.

Kromě medicínského a etického hlediska je zde jasné i hledisko farmakoekonomické. Oddálení invalidity znamená i oddálení ztráty praceschopnosti, ekonomické závislosti a ztráty soběstačnosti, což představuje pro společnost dosud obrovské a ne zcela dostatečně vnímané ekonomické ztráty.

Součástí účinku dlouhodobé imunomodulační léčby vedle protizánětlivého, by měl být od samého počátku i účinek neuroprotektivní, což dosud není dostupné. Studie popisující vstup CD4+ a CD8+ lymfocytů do CNS (6) komentuje tento nedostatek návrhem kombinovat protilátky proti alfa 4 integrinům (natalizumab, Antegren, v registračním řízení) o protilátky proti glykoproteinovému ligandu P-selektinu (molekule PSGL-1), které blokují vstup cytotoxických CD8+ lymfocytů do CNS. Tato kombinace by mohla působit jak proti-

Obrazek 1. Současné patogenetické představy u RS: Na periférii makrofág (Mφ) pohltí a procesuje antigen, uvolněný z CNS. Ve štěrbině molekuly MHC II. třídy je rozpoznán T lymfocyt s příslušným TCR (T cell receptorem) za účasti adhezivních a kostimulačních molekul. Aktivovaný T lymfocyt se množí a proniká hematoencefalickou bariérou (HEB) do CNS pomocí enzymů matrixových metaloproteináz (MMP). Zde produkuje toxické faktory (TNF, IFNγ, NO, volné radikály atd.), aktivuje makrofágy a mikroglii. Zčásti za spoluúčasti protilátek produkovaných B lymfocyty dochází k rozpadu myelinu, uvolňování a prezentaci dalších antigenů. Řada oligodendrocytů produkujících myelin apoptoticky hyne (jde možná o jeden z nejčasnějších dějů u RS). Na axonální transekcii (přerušení) se podílí zvýšený influx Ca²⁺ iontů a glutamát, ale také CD8+ lymfocyty produkující perforiny po rozpoznání demyelinizovaného axonu, který exprimuje MHC molekuly I. třídy

Ilustrovala Klára Zápotocká



zánětlivě (protilátky proti alfa 4 integrinům, natalizumab, velmi významně snižují počet relapsů u remitentní RS) (17), tak preventivně proti ničení axonů zprostředkovanému CD8+ lymfocyty.

Určitou neuroprotektici poskytuje glatiramer acetát, při jehož užití pozorujeme snížení vývoje zánětlivých lézí v tzv. „černé díry“ na MRI. Ty odrážejí ztrátu tkáně – axonů i myelinu (6). Efekt je vysvětlován produkcí BDNF (brain derived neurotrophic factor) Th2 lymfocyty specifickými pro glatiramer acetát. Produkci BDNF zvyšují i moderní antidepressiva a lithium, jejich neuroprotektivní efekt u RS však nebyl zatím systematicky zkoumán.

Jinou možností je ovlivnění influxu kalcia do nervového vlákna. V klinické praxi však zatím efektivní lék není k dispozici. Další přístupy se samozřejmě zkoumají v experimentu – např. u experimentální alergické encefalomyelitidy bylo nyní zjištěno velmi efektivní kombinované imunosupresivní a neuroprotektivní působení látky FK 506 (tacrolimus), která se v CNS váže částí molekuly na neuroimunofiliny, které mohou neuroprotektivní efekt zprostředkovat (7). Klinický pokus s podobnou látkou je před svým zahájením. Můžeme proto doufat, že se v brzké době léčba RS v praxi posune do nejčasnějšího stadia a ještě k ní přibude možnost neuroprotektice.

Kazuistika 1

Osmačtyřicetiletá pacientka. Rodinná anamnéza: otec, jeho bratr a jejich otec měli diabetes mellitus II. typu. Osobní anamnéza: devatenáct let sledována pro velmi lehké astma s normálními spirometrickými hodnotami, alergie na domácí prach.

Nynější onemocnění: v létě 1998 optická neuritida na pravém oku, za 6 měsíců na levém oku. Vyšetřena na očním, léčena nebyla, když se dotazovala po kortikoidech, o nichž se dočetla na internetu, dostalo se jí odpovědi, že kortikoidy se léčí jen oboustranná optická neuritida. Za další dva měsíce se objevila neuralgie trigeminu vlevo, která spontánně vymizela dříve, než se dočkala vyšetření u neurologa. Již v roce 1998 měla pacientka přechodně imperativní mikci.

V září 1999 byla vyšetřena pro retroaurikulární neuralgii, byla zahájena léčba Tegretolem a pro těžkou alergickou reakci s incipientním ledvinným selháním skončila pacientka na JIP. Neurologické obtíže se dále neřešily, neuralgie vymizela.

Po pobytu na JIP se v roce 2000 na vlastní žádost domohla MRI, kde bylo zjištěno několik hyperintenzních ložisek. Pacientce bylo vysvětleno, že nález není jednoznačný pro RS, že ji ale nevylučuje. Ovšem v případě, že jde o RS, nedá se s tím nic dělat, a proto se tím nemá zabývat.

Močové urgency se opakovaly v roce 2001, byla vyšetřena na urologii, nebyla zjištěna ani uroinfekce ani reziduum v močovém měchýři.

V září 2003 prodělala pacientka krátkou horečnatou infekci. Začátkem listopadu 2003 začaly znovu urgency, o několik dnů později neobratnost a slabost pravé ruky a za dalších několik dnů slabost pravé nohy.

Pacientka byla neurologicky vyšetřena, shledána centrální pravostranná hemiparéza, na MRI řada hyperintenzních ložisek se třemi ložisky vychytávajícími gadolinium, v likvoru 53 mononukleárů a 12 oligoklonálních pásů. Po aplikaci 3g SoluMedrolu hemiparéza vymizela a pacientka zahájila léčbu léky první volby.

Komentář: v tomto případě došlo k několika zásadním pochybením: ihned v prvním roce nemoci nebyla pacientka s jasnými příznaky správně diagnostikována a nebyla ani adekvátně léčena. Vzhledem k tomu, že šlo o rok 1998–1999, byla v Evropě dostupná léčba první volby. V roce 2000, kdy pacientka měla provedenu MRI a za sebou několik jasných atak nemoci, nebylo vynaloženo žádné úsilí dokončit diagnostiku. Pokud nález na MRI nebyl jednoznačný, mělo být provedeno vyšetření likvoru. Jak vyplývá z teoretického úvodu, bylo ztraceno pro léčbu prvních 5 let nemoci, při nichž byly pouze zbytečně vyčerpávány rezervy CNS.

Pacientka pochází z Velké Británie, nyní žije a pracuje v ČR.

Kazuistika 2

Dvaatřicetiletá pacientka, rodinná a osobní anamnéza negativní, 2 porody.

Nynější onemocnění: v roce 1992 optická neuritida vlevo, provedena MRI, kde jedna hyperintenzní léze, hodnoceno jako suspektní RS a pacientka léčena SoluMedrolem, došlo k plné úpravě.

V roce 1996 se optická neuritida na levém oku opakovala, v roce 1997 došlo k optické neuritidě na pravém oku, v roce 1998 k recidivě na levém oku a v roce 2000 k lehké kmenové atace. Všechny byly léčeny adekvátně SoluMedrolem v dávce 3g, přes významnou aktivitu choroby však dlouhodobá terapie imunomodulačními léky první volby (interferon beta,

glatiramer acetát) pacientce nabídnuta nebyla. Objektivní neurologický nález byl v roce 2000 ještě zcela normální, pouze na očním pozadí byla patrná atrofie obou papil očního nervu.

Pediatr ošetřující pacientčiny děti nepovažoval situaci za adekvátní a zařídil odeslání pacientky do MS centra, kde bylo doplněno vyšetření likvoru, potvrzující RS, MRI s nálezem 12 hyperintenzních ložisek, a byla zavedena léčba nejvyšší dávkou interferonu beta. Pacientka je čtvrtý rok léčena, další ataky neměla, prohlubuje se však únava, obtížně zvládá péči o děti a osmihodinové zaměstnání (pánská krejčovná), v objektivním neurologickém nálezu jsou zvýšené reflexy, vyhaslé břišní reflexy, snížené vibrační čítí na dolních končetinách, Babinski na obou dolních končetinách, lehká paréza pravé dolní končetiny. Na MRI přibyla další ložiska.

Pediatr vyhledal další neurologické pracoviště, které by řešilo danou situaci. K dosavadní léčbě byl přidán azathioprin v dávce 100 mg denně, pokud nebude stabilizace do půl roku, pacientka souhlasí s aplikací mitoxantronu.

Komentář: přestože diagnóza byla správně stanovena a ataky správně léčeny, nebyla zahájena dlouhodobá imunomodulační léčba, ačkoli nemoc byla zjevně aktivní. Ošetřující lékař zřejmě spoléhal na normální objektivní neurologický nález, což je velmi závažná, ale také velmi častá chyba na počátku nemoci. Ve skutečnosti byla léčba zavedena až na počátku chronické progresy, tedy v době vyčerpání rezerv CNS, kdy od její účinnosti nelze již očekávat příliš mnoho. Opět byla správná doba k zavedení léčby promeškána.

Pacientka pochází ze střední Itálie.

Literatura

1. Babbe H, Roers A, Waisman A. Clonal expansions of CD8+ T-cells dominate the T-cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000; 192: 393–404.
2. Battistini L, Piccio L, Rossi B, et al. CD8+ T cells from patients with acute multiple sclerosis display selective increase of adhesiveness in brain venules: a critical role for P-selectin glycoprotein ligand-1. *Blood* 2003 Jun 15; 101(12): 4775–4782.
3. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 Jul; 62(7): 723–732.
4. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001 May 19; 357(9268): 1576–1582.
5. De Stefano N, Narayan S, Francis GS, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65–70.
6. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions involving into „black holes“. *Neurology* 2001; 57: 731–733.
7. Gold BG, Voda J, Yu X, McKeon G, Bourdette DN. FK506 and a nonimmunosuppressant derivative reduce axonal and myelin damage in experimental autoimmune encephalomyelitis: Neuroimmunophilin ligand-mediated neuroprotection in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2004; 77(3): 367–377.
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 Sep 28; 343(13): 898–904.
9. Kornek B, Storch MK, Bauer J, et al. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124: 1114–1124.
10. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001 Mar; 7(3): 115–121.
11. 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.
12. Medana I, Martinic MA, Wekerle H, Neumann H. Transection of major histocompatibility complex class I – induced neuritis by cytotoxic T lymphocytes. *Am J Pathol* 2001; 159: 809–815.
13. Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A, et al. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J Neurosci* 2004; 24(10): 2458–2464.
14. Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 Oct 28; 61(8): 1113–1120.
15. Takahashi JL, Giuliani F, Power C et al. Interleukin-1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. *Ann Neurol* 2003 May; 53(5): 588–595.
16. Trapp BD, Peterson J, Ransoff RM, et al. Axonal transection in lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.
17. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999 Aug 11; 53(3): 466–472.