

mární progresi. Histopatologické nálezy ale ukazují, že primárně a sekundárně progresivní formy se od sebe odlišují málo (Correale et al., 2017). Tato pozorování reflektují upravená kritéria, která obě formy zahrnují do kategorie progresivní RS (Lublin et al., 2014). Byť tedy rozlišení mezi primárně progresivní a sekundárně progresivní RS již není nezbytné, je zejména z důvodu designu lékových studií a úhradových kritérií léčby v praxi stále užíváno.

V preklinické fázi RS je nyní dle konceptu outside-inside předpokládáno, že prvotní příčinou je autoimunitní zánět dominantně proti myelinu, který začíná v periférii (hl. v drénujících lymfatických uzlinách, kde jsou antigeny z CNS prezentovány imunitním buňkám). Následně tyto stimulované autoagresivní buňky infiltrují CNS a spolu s aktivovanými mikroglie působí akutní fokální zánět v CNS vedoucí k demyelinizaci bílé hmoty, která se již projevuje na MR lézi a/nebo klinickým relapsem. Na MR se tyto zánětlivé plaky manifestují novými gadolinium-enhancujícími lézemi (většina těchto lézí se následně přemění na T2 hyperintenzní, resp. T1 hypointenzní v případě ztráty neuropilu) (Kuhlman et al., 2023) a v některých případech i klinickým relapsem. Tyto děje jsou označovány jako aktivita – rezonanční, resp. klinická.

Postižení u pacientů s RS není způsobeno pouze následky relapsů při nedostatečné reparaci po fokálních zánětech. Dochází také k progresi nezávislé na relapsech (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Akutní zánětlivé děje v plakách neodezní přibližně u 20 % lézí. Zánět se také stává organizovanějším, o čemž svědčí nahromadění paměťových buněk CD8+ a populací monocytů, které podporují zánětlivé změny v astrocytech a mikroglie. Tyto charakteristiky jsou výrazné u smíšených aktivních a neaktivních lézí (termín, zahrnující dřívější popisy chronických aktivních, doutnajících a pomalu se rozšiřujících lézí), které mohou být identifikovatelné na MR – té léze s paramagnetickým okrajem způsobeným fagocyty s obsahem železa na okraji léze. Dále dochází ke shlukování v leptomeningách podobných terciárním lymfatickým centrům, difuzní aktivaci mi-

kroglia a tvorbě multifokálních mikroglialních nodulů i v extralezionální bílé hmotě (Kuhlman et al., 2023).

U pacientů s RS se setkáváme s variabilním fenotypem. PIRA se může objevit již v časných fázích RR RS – ve studii zahrnující 5 169 pacientů došlo během doby sledování ($11,5 \pm 5,5$ roku) k PIRA u 27,6 % a ke zhoršení souvisejícímu s relapsem u 17,8 % pacientů. Další expozice DMT byla spojena s nižším rizikem PIRA i zhoršení souvisejícího s relapsem (Portaccio et al., 2022). Byť se tedy s PIRA můžeme u některých pacientů setkat již v počátku onemocnění, tato pozvolná změna charakteristik zánětu (zánět je více difuzní a “kompartimentalizován” za HEB hematoencefalickou bariéru) je v průběhu progresi RS stále výraznější. Zánět je nejen příčinou akutního poranění tkáně, ale přetrvávající zánětlivé děje mohou potenciálně také bránit regeneraci.

Úloha B buněčné imunity v patogenezi RS se dostává stále více do popředí, B buňky představují pro T lymfocyty partnery v obousměrné komunikaci nezbytné pro jejich funkci v periférii i CNS (Hohlfeld et al., 2016). CD20 se nevyskytuje výhradně u B lymfocytů, ale je přítomen i na podskupině (méně než 10 %) T buněk (Meinl et Hohlfeld, 2021). Byť je přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru pro RS typická a vyskytuje se v 90–95 % případů, přímá patogenita těchto oligoklonálních protilátek je minimálně sporná (Obermeier et al., 2008). Hlavní úloha B lymfocytů je zřejmě v jejich dalších funkcích, jako je prezentace antigenu T lymfocytům a produkce různých cytokinů a chemokinů.

Kromě zánětlivých poškozují CNS i děje degenerativní. Dochází k dysfunkci iontových kanálů na postižených axonech, metabolickým změnám; oxidační stres a mitochondriální dysfunkce přispívají k poškození glií a neuronů a ztrátě funkce neuronální sítě (Kuhlman et al., 2023). Jelikož jediná léčba je v současné době imunoterapie, i v případě progresivní RS máme zřejmě omezené „časové okno“ odpovědi na léčbu.

Možnosti sledování progresi

Ke sledování progresi onemocnění jsou používány klinické testy, speciální MR pro-

tokoly a biochemické markery, event. další (Filippi et al., 2020).

Z klinických škál se rutinně užívá EDSS (expanded disability status scale). U progresi je užíván termín potvrzené progresi postižení (confirmed disability progression – CDP). Samotná CDP měřená pouze EDSS má ale omezenou prediktivní hodnotu (Healy et al., 2021) Při samotném měření EDSS může být nízká míra shody jednotlivých hodnotitelů, při EDSS > 4 je závislost hodnocení výlučně na hybnosti. Klinické hodnocení bývá tedy rozšířeno o testy k měření funkce horních končetin pomocí Nine Hole Peg Test (9HPT); funkce dolních končetin pomocí testů chůze (T25WF – Timed 25 Foot Walk Test), krátké kognitivní testy, jako je Symbol Digit Modality Test (SDMT). Problematické je ve studiích často užití doby do první progresi. Tento přístup nezohledňuje následné, v průběhu studie opakované příhody progresi, čímž potenciálně chybí celkový účinek léčby (Wolinsky et al., 2018).

Z MR protokolů se zdají být perspektivní měření atrofie mozku, zejména šedé hmoty, míra myelopatie objemu thalamu a přítomnost paramagnetického okraje lézí (Filippi et al., 2020).

Sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament (sNfL) jsou spojeny s mírou EDSS a jsou vyšší u pacientů s progresivní než RR RS (Filippi et al., 2020). V kohortách pacientů s RR a progresivní RS byly vyšší výchozí hladiny sNfL spojeny, vyšším skóre EDSS za 5 let, CDP a konverzí do sekundární progresi za 5 let (Disanto et al., 2017). Použití sNfL jako biomarkeru progresi brání několik faktorů – vyšší hladiny sNfL jsou spojeny s vyšším věkem a aktivitou onemocnění, léčba hladiny sNfL významně snižuje a nejsou k dispozici normativní údaje všech věkových skupiny (Preziosa et al., 2020).

V roce 2018 byl navržen koncept „no evidence of progression or active disease“ (NEPAD) (Wolinsky et al., 2018), definovaný jako absence MR aktivity, relapsů a progresi definované EDSS a 9HPT a T25WF.

Účinek ocrelizumabu na ovlivnění progresi

Ocrelizumab ve studiích OPERA u pacientů s relaps remitentní RS snížil riziko CDP