

fuzní reakce se vyskytuje i u alemtuzumabu (CAMMS 223 Trial Investigators, 2008).

Možné patofyziologické mechanismy bolestí hlavy u RS

Pro patogenezi bolestí hlavy u nemocných s RS existuje několik různých teorií a vysvětlení. Několik studií ukázalo souvislost mezi lézemi mozkového kmene v blízkosti periaqueductální šedi (PAG) a bolestmi hlavy. Poškození drah, které potlačují bolest vedenou v tractus spinothalamicus lateralis, je považováno za významné pro rozvoj bolesti hlavy u RS. Gee a kol. našli 4× zvýšené riziko pro migrenózní bolest hlavy a 2,5× zvýšené riziko pro bolest hlavy tenzního typu u pacientů s lézemi v PAG (Gee et al., 2005).

Merkler a kol. našli souvislost mezi demyelinizačními ložisky a vyvoláním korové šířící se depolarizace (CSD), která je považována za klíčový mechanismus při vzniku atak u migrény. Na modelu autoimunitně indukované kortikální demyelinizace u krysy bylo zjištěno, že korová demyelinizace je spojena s akcelerací propagace CSD, a tak může být patologickým substrátem zvýšené náchylnosti k migréne (Merkler et al., 2009).

Jiné hypotézy vysvětlují asociaci mezi bolestí hlavy a RS imunitními procesy v CNS v rámci autoagresivního zánětu, který může být spouštěčem bolesti hlavy. K bolestem hlavy může vést uvolnění prozánětlivých cytokinů. Mimo jiné v oblasti mening u pacientů s RS, kde se ve zvýšené míře uvolňují TNF a interferon gamma. Jak v patogenezi migrény, tak RS se přikládá význam také mastocytům (Conti et al., 2019). Tyto mohou být při lokálních zánětlivých procesech aktivovány a uvolňovat prozánětlivé cytokiny, jako je IL-1 (Conti et al., 2019). Jak u migrény, tak u RS se nachází zvýšená exprese interleukinu 10 (IL-10) (Munno et al., 2001).

Magliozzi a kol. prokázali při post-mortem vyšetřeních přítomnost folikulů tvořených imunitními buňkami na meningách pacientů se sekundárně progresivní (SP) RS. Protože bolesti hlavy mohou být vyvolány meningeálními procesy, lze takto vysvětlit častý výskyt bolestí hlavy u sekundárně progresivních RS pacientů. Vzhledem ke snižování aktivity zánětu v průběhu RS a významnější účasti neurodegenerace u SP forem lze uvažovat o vyšší

aktivitě zánětu v oblasti mening u mladších pacientů s relaps remitentním průběhem (RR), a tak vysvětlit vyšší prevalenci bolesti hlavy u této skupiny nemocných. Dostatečné poznatky z biopsií nebo autopsií u pacientů z časnějších stadií relaps-remitující RS a jejich eventuální souvislost s migrenózními bolestmi ale dosud nejsou k dispozici (Magliozzi et al., 2010).

Průkaz folikul B-buněk na meningách pacientů s RS je zajímavý také z důvodu, že B-lymfocyty mohou produkovat calcitonin gene-related peptide (CGRP) a v aktivovaných B-lymfocytech se prokazuje silná genová exprese CGRP (Bracci-Laudiero et al., 2002). Dle znalostí patofyziologie migrény je CGRP klíčovou molekulou při vzniku a rozvoji bolesti hlavy u migrény. Současný trend včasného nasazování anti-CD20 terapie, vedoucí k B-lymfocytární depleci, může mít i pozitivní vliv na frekvenci a tíži migrenózních záchvatů u takto léčených nemocných s RS. Pro souvislost mezi zánětlivou aktivitou u RS a výskytem bolesti hlavy mluví také skutečnost, že v kazuistikách RS pacientů, kde byla bolest hlavy jako jediný symptom ataky, tato po terapii glukokortikoidy významně regredovala (Klein et al., 2013).

Význam patofyziologických souvislostí pro léčbu

Zmíněné patofyziologické souvislosti mohou poukazovat, že u nemalého počtu RS pacientů s bolestí hlavy se jedná o primární příznak onemocnění a nikoliv o komorbiditu.

Tyto poznatky by mohly mít zvláštní význam při léčbě pacientů s radiologicky izolovaným syndromem (RIS). Je prokázáno, že cca u poloviny všech pacientů s RIS, kterým bylo indikováno MRI vyšetření mozku, byly důvodem bolesti hlavy (Granberg et al., 2013). Dále se ukázalo, že u dvou třetin těchto případů v následujících 2–5 letech mozkové léze na MRI dále přibývaly. V 1/3 případů v důsledku objevení fokálních neurologických příznaků přešel RIS do CIS nebo RS (Granberg et al., 2013). V jiné studii se prokázalo, že RIS u 11,7 % pacientů také přímo přešel v primárně progresivní RS (Kantarci et al., 2016). Nabízí se otázka, zda bychom měli léčit pacienty s RIS imunoterapií. Toto nyní široce disku-

tované téma mezi odborníky, kteří se zabývají roztroušenou sklerózou, zatím nemá jednoznačné doporučení. Výsledky studie s dimethylfumarátem prokazují oddálení rozvoje CIS po jeho nasazení (Okuda et al., 2023). Protože pacienti s RIS si hojně stěžují jen na bolesti hlavy, nejsou diagnostikováni jako CIS a v důsledku toho nejsou ani léčeni imunoterapií. Úspěch léčby RS ovšem závisí na časném zahájení léčby, které se takto zpozdí. Na druhou stranu zůstává otázkou, kdy takovou léčbu eventuálně ukončit.

Samozřejmě je nutno pečlivě odlišit pacienty se skutečnou primární migrénou, kde na MRI můžeme najít také nespecifické T2 hyperintenzivní léze, které se ovšem nenacházejí v typické distribuci pro RS, ani nesplňují McDonaldova kritéria. Je třeba odlišit důsledně i další pacienty. Například přítomnost bolestí hlavy spolu s kognitivními příznaky a MRI změnami, které poukazují na vícečetné subkortikální infarkty, by nás měla vést například k diagnóze primární vasculitis CNS. Bolesti hlavy se často vyskytují u zánětlivých a autoimunitních onemocnění, jako je Behcetova nemoc, Sjögrenův syndrom, gigantocelulární arteritis, Wegenerova granulomatóza, neurosarkoidóza a aseptická meningitida. Nesmíme zapomenout i na vzácné stavy, jako je cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) (Husain et al., 2018).

Cílem této práce bylo poukázat na dosud nedoceňovanou problematiku bolestí hlavy často migrenózního typu u RS, která zejména v časně a nejčasnější fázi onemocnění včetně fáze RIS může být potenciálně primárním symptomem onemocnění RS a nikoliv komorbiditou u významné části pacientů. Chtěli jsme osvětlit některé klinické a patofyziologické souvislosti migrény a RS. DMD léčiva mohou současně řešit nejen stabilizaci RS, ale i migrenózních bolestí hlavy, kterými pacient současně trpí. V neposlední řadě chceme upozornit na nutnost včasného zahájení profylaktické léčby migrény, pokud potíže přetrvávají i po nasazení DMD léčby. U pacientů, kteří selhávají na standardní profylaktické léčbě, pak včas přejít k léčbě monoklonálními protilátkami, jejichž kombinace s DMD léčbou RS je možná.