Časná diagnostika a léčba roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka^{1,2}, MUDr. Pavel Potužník¹

¹Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které je třeba včas diagnostikovat a léčit. V současné době neexistuje žádný specifický test k potvrzení diagnózy roztroušené sklerózy. Stanovení diagnózy i proto nadále vychází ze tří hlavních principů: klinická analýza kompatibilní s diagnózou (typ příznaků, jejich vývoj v čase, věk a pohlaví osoby atd.), průkaz diseminace procesu v čase a prostoru a vyloučení alternativních diagnóz. Na základě důležitosti časného stanovení diagnózy byla revidována diagnostická kritéria v roce 2017. Ta znovu ukazují na důležitost průkazu intratékální syntézy pomocí oligoklonálních pásů. Nově může při stanovování diagnózy přítomnost oligoklonálních pásů nahradit diseminaci v čase. Změny mají usnadnit stanovení časné diagnózy, která může být díky tomu následována okamžitou léčbou.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, invalidita, první klinická ataka, diagnostická kritéria, včasná léčba.

Early diagnosis and treatment of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system requiring early diagnosis and treatment. Currently, there is no specific test to confirm the diagnosis of multiple sclerosis. Therefore, the diagnostic process continues to be based on three main principles: clinical analysis compatible with the diagnosis (type of symptoms, their progression in time, the person's age and sex, etc.), evidence of process dissemination in time and space, and exclusion of alternative diagnoses. Given the importance of early diagnosis, the diagnostic criteria were revised in 2017, again highlighting the importance of detecting intrathecal oligoclonal band synthesis. Newly, the presence of oligoclonal bands can replace dissemination in time in establishing the diagnosis. These changes should facilitate establishing early diagnosis that can be followed by immediate treatment.

Key words: multiple sclerosis, disability, initial clinical attack, diagnostic criteria, early treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. Je jednou z nejčastějších příčin neurologického postižení u mladých dospělých (Compston et al., 2002). Jedná se o multifaktoriální chorobu, která vzniká vzájemnými interakcemi většího množství běžných variant genů malého účinku a faktorů prostředí (Ebers, 2008). Na základě souhry těchto faktorů vzniká kaskáda událostí, která vede k patologické autoreaktivní imunitní reakci. Ta vede k zánětu poškozujícímu myelinové pochvy axonů v centrálním nervovém systému (CNS). Zároveň pozorujeme poškození a následnou ztrátu axo-

nů, což je úzce spojeno s rozvojem a progresí invalidity (Trapp et al., 1998). Všechny dosažené poznatky ukazují, že pro dlouhodobou prognózu pacienta s RS je zcela zásadní včasná diagnóza, po jejímž stanovení musí neprodleně následovat adekvátní léčba.

Jak závažným onemocněním je roztroušená skleróza?

RS je závažné onemocnění, které vede k invalidizaci nemocného. Nejedná se jen o omezení mobility, jak může být toto slovo někdy v užším slova smyslu chápáno, ale v tomto případě je postižení nemocného komplexní díky postižení více systémů CNS. U pacientů

s RS dochází také k postižení zraku, poruchám stability, poruchám sfinkterovým a sexuální, ale i k poruchám kognitivních funkcí. V klinické praxi je tíže invalidity hodnocena pomocí Expanded disability status scale (EDSS) (Kurtzke, 1983). Kvalita života významně klesá s narůstajícím EDSS. Na základě analýz přirozeného průběhu RS u neléčených nemocných víme, že středně významného stupně invalidity EDSS 3,0 dosahuje 50 % pacientů za 6–9 let od stanovení diagnózy, těžkého stupně invalidity EDSS 6,0, kdy pacient potřebuje k chůzi oporu jedné hole, dosahuje 50 % nemocných za 16–17 let. Doba přežití pacientů s RS je zkrácena o 8–12 let, 50 % pacientů umírá na základě

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Peterka, peterkam@fnplzen.cz

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(2): 128–131

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2020

Graf 1. Závislost podílu zaměstnaných pacientů s roztroušenou sklerózou s věkem do 65 let na narůstající invaliditě měřené pomocí EDSS (adaptováno dle Kobelt et al., 2006)

komplikací základního onemocnění (Torkildsen et al., 2008). U 65 % pacientů se rozvíjí nějaký stupeň kognitivní poruchy během života, což má významný vliv na jejich zaměstnanost, běžné denní aktivity a snižuje kvalitu života (Feinstein et al., 2013). 50 % pacientů s RS je nezaměstnáno po dosažení stupně invalidity EDSS 3,0 (Kobelt et al., 2006; Pflieger et al., 2010) (graf 1). Tato fakta ukazují, že neléčená RS je devastujícím onemocněním, které má zcela zásadní vliv na kvalitu života pacientů.

První klinické projevy roztroušené sklerózy

Začátek onemocnění může být velmi rozmanitý. Variabilita příznaků je velmi pestrá od typických, po méně typické až vzácné. Příznaky mohou vznikat náhle, ale někdy může jejich rozvoj trvat i několik dní. Jejich tíže je závislá na velikosti a uložení demyelinizačního ložiska v CNS. Dle množství příznaků onemocnění mluvíme o monosymptomatické či polysymptomatické atace. Příznaky mohou být těžké, např.: spastická paraparéza při demyelinizačním ložisku v oblasti míchy, nebo lehké např.: parestezie nebo mírná nejistota v prostoru, které mohou vést k bagatelizování, což může přispět k dlouhodobému přehlížení obtíží. Jsou popsány případy stanovení dg. RS až po provedení pitvy u dříve asymptomatických pacientů. Ne všechna ložiska jsou v době svého vzniku provázena klinickou symptomatologií, pokud jsou např. v okolí mozkových komor, mohou být bez klinických projevů – silent lesions.

Pro stanovení časně diagnózy je zcela klíčové znát celé spektrum klinických příznaků u tohoto onemocnění a v kontextu vzniku

těchto symptomů zejména u mladých nemocných je nutné vyslovit podezření na demyelinizační onemocnění (Havrdová et al., 2013)

Četnost jednotlivých příznaků jako prvního projevu RS ukazuje tabulka 1 (Hauser et al., 2017). Podrobný výčet jednotlivých příznaků přesahuje zaměření a rozsah tohoto článku.

Vývoj diagnostických kritérií

Na základě získaných informací o nutnosti včasného stanovení diagnózy a následnému nasazení léčby došlo k významnému zjednodušení diagnostických kritérií. Od prvních Schumacherových kritérií v roce 1965 došlo k zásadním změnám vedoucím ke zjednodušení kritérií. Na základě těchto změn je možné stanovit definitivní diagnózu RS již po první

demyelinizační příhodě. Nadále je nutné prokázat diseminaci imunopatologického procesu v čase a prostoru. Poslední revize diagnostických kritérií proběhla v roce 2017. Cílem revize bylo opětovné usnadnění stanovení diagnózy RS, zvýšení senzitivity se zachováním stejné úrovně specifity daných kritérií. Zcela zásadní je možnost nahrazení diseminace v čase přítomností oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku. Tedy pokud máme pacienta po první klinické příhodě demyelinizačního onemocnění, dle MR je přítomna diseminace v prostoru a v mozkomíšním moku nalezneme alespoň dva oligoklonální pásy nekorelující se sérem, můžeme mluvit o definitivní diagnóze RS. Pro diseminaci v prostoru byla rozšířena oblast juxtakortikální o oblast kortikální, ostatní oblasti periventrikulárně, infratentoriální a spinální jsou beze změn. Nová kritéria taktéž umožňují započítávat symptomatické léze ke splnění diseminace v čase a prostoru. Nadále platí doporučení, že je nutné vyloučit alternativní diagnózy (tabulka 2) (Thompson et al., 2017).

Proč je včasná léčba zásadní pro prognózu pacienta?

V dnešní době máme k dispozici již rozsáhlá data ukazující na nutnost zahájení léčby v nejčasnějším stadiu RS. Zdá se, že včasné nasazení léčby hraje zásadní vliv na dlouhodobou prognózu pacienta. Časná stadium RS je charakterizováno dominujícím zánětlivým

Tab. 1. Četnost prvních příznaků RS (adaptováno dle Hauser et al., 2017)

První příznaky RS			
Symptomy	Procenta případů	Symptomy	Procenta případů
Snížení citlivosti	37	Lhermittův příznak	3
Optická neuritida	36	Bolest	3
Slabost	35	Demence	2
Parestezie	24	Ztráta zraku	2
Diplopie	15	Paréza lícního nervu	1
Ataxie	11	Impotence	1
Vertigo	6	Myokymie	1
Paroxysmální příznaky	4	Epilepsie	1
Mikční poruchy	4	Pády	1

Tab. 2. Kritéria diseminace v prostoru a čase (adaptováno dle Thompson et al., 2017)

Kritéria pro diseminaci v prostoru	Kritéria pro diseminaci v čase
Diseminace v prostoru je prokázána při přítomnosti jedné nebo více T2 vážených lézí charakteristických pro RS minimálně ve 2 ze 4 typických oblastí CNS: periventrikulárně, kortikálně nebo juxtakortikálně, infratentoriálně a v oblasti míchy.	Diseminace v čase je prokázána přítomností Gd-enhancující lézí a Gd-neenhancující lézí v jednu dobu nebo přítomností nové T2 vážené léze či Gd-enhancující léze na kontrolní MR ve srovnání se vstupní MR bez ohledu na načasování.

*Pozn.: Na rozdíl od McDonaldových kritérií z roku 2010 není nutné rozlišovat symptomatické a asymptomatické léze na MR.

† – u některých pacientů – např. u jedinců starších 50 let nebo s vaskulárními riziky – je vhodné vyhledat vyšší počet periventrikulárních lézí

Graf 2. Srovnání podílu pacientů s potvrzenou klinicky definitivní RS při okamžité a oddálené léčbě interferonem beta (upraveno dle Kinkel et al., 2021)

procesem, který již v tomto období spouští neurodegenerativní procesy, v dalším průběhu dochází k nárůstu právě této složky. V průměru po 15–20 letech přechází onemocnění u většiny případů do sekundárně progresivní fáze. Zánět se manifestuje lézemi v oblasti mozku a míchy, které můžeme pozorovat na magnetické rezonanci (MR). Začátek onemocnění je právě typický tvorbou zánětlivých infiltrátů, které lze ovlivnit imunomodulační terapií. Optimální zahájení léčby je po prodělání první klinické ataky (Oksenberg et al., 2007).

U časných forem RS máme k dispozici léky první linie. Mezi ně dnes patří interferon beta, glatiramer acetát a teriflunomid. Tyto léky prokázaly svoji účinnost k oddálení vzniku klinicky definitivní RS u pacientů s CIS. Ve studii BENEFIT bylo sníženo riziko konverze do klinicky definitivní RS o 37 % (hazard ratio (HR) 0,63, 95 % confidence interval (CI) 0,48–0,83; $p = 0,003$) u pacientů včasné léčených interferonem beta po dobu dvou let ve srovnání s těmi, kteří byli randomizováni k opožděné léčbě (Kappos et al., 2009). Taktéž ve studii CHAMPS bylo sníženo kumulativní riziko vzniku klinicky definitivní RS během tříletého sledování u pacientů s CIS léčených interferonem beta o 44 % (HR 0,56; 95 % CI 0,38–0,81; $p = 0,002$) oproti placebu (Jacobs et al., 2000). Studie PreCISe s glatiramer acetátem prokázala redukci vzniku druhého relapsu u pacientů po první demyelinizační atace léčených právě glatiramer acetátem o 44 % (HR 0,55, 95 % CI 0,40–0,77; $p = 0,0005$) oproti placebu (Comi et al., 2009). Benefit včasné léčby byl také prokázán u prvního perorálního léku v první léčebné linii teriflunomidu. Studie TOPIC

sledovala snížení rizika vzniku klinicky definitivní RS při léčbě pacientů s CIS teriflunomidem 7 mg a 14 mg jedenkrát denně. Bylo prokázáno 37% ($p = 0,0271$) respektive 44% ($p = 0,0087$) snížení oproti placebu (Miller et al., 2014).

Ačkoliv je léčba RS v pozdějším období taktéž možná, je efekt léčby významně snížen. Tento fakt prokazuje práce Leray et al. z roku 2010, která ukazuje na zcela zásadní milník v léčbě RS, a tím je dosažení invalidity na stupnici Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3. Můžeme tedy definovat dvě fáze progresu invalidity. První je od stanovení diagnózy RS do dosažení stupně invalidity EDSS 3, což je fáze s největší možností ovlivnění onemocnění. Druhá fáze je definována rozmezím od dosažení stupně invalidity EDSS 3 do dosažení EDSS 6. Toto stadium je konstantní ve svém průběhu bez ohledu na charakter RS a dobu trvání předešlé fáze. Tedy po dosažení milníku EDSS 3 je choroba již velmi obtížně ovlivnitelná (Leray et al., 2010).

Na základě práce Trapp et al. z roku 1998 víme, že k největšímu počtu axonálních transekcí dochází v aktivních zánětlivých ložiscích, a tedy již v začátku onemocnění. Toto vede k ireverzibilním axonálním ztrátám, což vede k rozvoji mozkové atrofie, která je úzce spojena s progresí invalidity (Trapp et al., 1998).

Pro úspěšnou léčbu RS je tedy zcela zásadní zahájit léčbu co nejdříve, tedy ideálně v období CIS. Časové rozmezí, ve kterém je možné dosáhnout nejlepšího léčebného efektu, je relativně úzké. Jsou známy studie, které ukazují na méně příznivou prognózu nemocného, u něhož byla nasazena léčba opožděně. Desetileté výsledky

studie CHAMPS ukazují přetrvávající rozdíl mezi skupinou pacientů s okamžitě nasazenou terapií intramuskulárně podávaného interferonu beta 1a a skupinou s placebem v podílu pacientů s klinicky definitivní RS (Kinkel et al., 2012). Tato fakta by měla vést nejen ke snaze včasného zahájení terapie, ale také k maximální snaze o optimalizaci léčby se snahou dosažení remise onemocnění, tzn. potlačení jak klinické aktivity onemocnění, tak i aktivity na MR (graf 2).

V kontextu předešlých odstavců je také vhodné uvést faktor účinnosti při zahájení léčby pacientů. Výše uvedené odstavce se týkají v ČR v současnosti nejvíce používaného přístupu k léčbě (zejm. vzhledem k indikačnímu omezení jednotlivých léčivých přípravků), kdy je nejprve pacientovi indikována méně účinná léčba tzv. 1. linie a při jejím selhání je pacient eskalován na účinnější léčbu 2. linie. Tento přístup se někdy označuje jako „odspodu-nahoru“, z angl. „bottom-up“. Jeho nevýhodou však je, že neumožňuje dostatečně pružně reagovat na aktivitu pacientova onemocnění. Z tohoto důvodu se ve světě uplatňuje přístup „odshora dolů“, z angl. „top-down“, nebo se také označuje jako indukční léčba. Řada pacientů totiž, i přes klinickou neaktivitu na léčích 1. linie, nadále tiše progreduje a tito pacienti by tak těžili více z nasazení účinnější léčby hned na začátku (Cree et al., 2019). Nutno bohužel podotknout, že vzhledem k nastavení systému péče o pacienty s RS v ČR je procentuální zastoupení pacientů s takovou možností léčby významně nižší než v západní Evropě a USA.

Závěr

Roztroušená skleróza je závažné neurologické onemocnění velmi variabilní svým průběhem. Dostupné studie ukazují, že přirozený průběh této choroby vede k významné invaliditě v průběhu několika let. Zatím nemáme prediktivní faktory, které by dovedly spolehlivě selektovat mezi pacienty se závažným a méně závažným průběhem onemocnění. Taktéž nejsme schopni predikovat tíži následujících atak. Proto je třeba se chovat maximálně protektivně. Zcela zásadní je tedy zahájit terapii léky modifikujícími průběh onemocnění co nejdříve, optimálně již po první klinické atace této choroby. Aktuálně upravená kritéria z roku 2017 umožňují stanovení definitivní diagnózy RS již po první klinické atace, což

usnadňuje možnost včasné léčby. Dostupné léčebné armamentarium je zaměřeno na potlačení zánětlivých imunopatogických dějů na různých úrovních. Na základě imunopatolo-

gických studií víme, že tyto zánětlivé pochody dominují v začátku onemocnění a v dalším průběhu choroby dochází k jejich úbytku. Nadále postrádáme léky s neuroprotektivním

potenciálem či léky potencující neuroreparační pochody. Cílem tohoto článku je shrnout některá fakta poukazující na důležitost včasné diagnózy a léčby RS.

LITERATURA

1. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carrera A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCIS study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCIS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002 Apr 6; 359(9313): 1221–31. doi: 10.1016/S0140–6736(02)08220-X. Erratum in: *Lancet* 2002; 360(9333): 648.
3. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, Bischof A, Gundel T, Zhu AH, Papinutto N, Stern WA, Bevan C, Romeo A, Goodin DS, Gelfand JM, Graves J, Green AJ, Wilson MR, Zamvil SS, Zhao C, Gomez R, Ragan NR, Rush GQ, Barba P, Santaniello A, Baranzini SE, Oksenberg JR, Henry RG, Hauser SL. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85(5): 653–666.
4. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(3): 268–77. doi: 10.1016/S1474–4422(08)70042–5. PMID: 18275928.
5. Feinstein A, DeLuca J, Baune BT, Filippi M, Lassman H. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2(1): 4–12.
6. Hauser S, et al. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (Fourth Edition), McGraw-Hill Education, 2017.
7. Havrdová E, a kol. Roztroušená skleróza. Praha: Mladá fronta, 2013.
8. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
9. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metzigg C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1 β after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
10. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH; Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance Investigators. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012; 69(2): 183–190.
11. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(8): 918–926.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–1452.
13. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133:1900–13.
14. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–86.
15. Oksenberg JR, Baranzini SE, Hauser SL. Biological concepts of multiple sclerosis pathogenesis and relationship to treatment. In: Cohen JA, Rudick RA, (eds), *Multiple Sclerosis Therapeutics*, 3rd edition. London: Informa Healthcare, 2007: 23–44.
16. Pfeleger CC, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis: early pension and temporary unemployment – a historical prospective cohort study. *Mult Scler*. 2010; 16(1): 121–126.
17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173.
18. Torkildsen GN, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191–1198.
19. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.