

Alenka Horvat Ledinek¹

Multipla skleroza skozi čas

Multiple Sclerosis Throughout Time

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, virus Epstein-Barr, genetika, diagnoza, zdravljenje

Multipla skleroza je kronična, vnetna, avtoimunska, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja in najpogostejša netravmatska, avtoimunska bolezen mladih odraslih. Na nastanek bolezni vpliva več dejavnikov, in sicer genetski, okoljski dejavniki ter življenjski slog. Lani je skupina raziskovalcev s Harvarda objavila rezultate raziskave, v kateri so dokazali povezavo med okužbo z virusom Epstein-Barr in tveganjem za nastanek multiple skleroze. Velik napredek pri razumevanju genetike so prispevale asociacijske raziskave celotnega genoma, s katerimi so prepoznali polimorfizme posameznega nukleotida, ki povečajo tveganje za nastanek bolezni. Do danes so z multiplo sklerozo povezali več kot 100 lokusov. Imunopatološke preiskave so razkrile razlike med recidivno in progresivno multiplo sklerozo in dokazale, da v vnetnem procesu sodelujejo tako limfociti T kot tudi limfociti B. V zadnjih desetletjih smo bili deležni velikih sprememb pri merilih za postavitev diagnoze multiple skleroze, od Schumacherjevih in Poserjevih do posodobljenih McDonaldovih meril iz leta 2017. Zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, se med seboj razlikujejo po mehanizmu delovanja, učinkovitosti in neželenih učinkih. Poznamo indukcijski in eskalacijski pristop k zdravljenju. Veliko zdravil danes nudi individualen pristop k zdravljenju, ki je prilagojen vsakemu posamezniku, upoštevajoč potek in aktivnost bolezni, učinkovitost in neželene učinke zdravila, pridružene bolezni, načrtovanje družine, življenjski slog in adherenco. Zelo pomemben je celostni pristop k obravnavi bolnika, ki vključuje tudi obvladovanje simptomov bolezni, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja. Izzivov za prihodnost obravnave bolnikov z multiplo sklerozo je veliko. Vsi nestrpno čakamo na biološke označevalce napredovanja bolezni kot tudi na morebitni razvoj cepiva proti virusu Epstein-Barr.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, Epstein-Barr virus, genetics, diagnosis, treatments

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune, demyelinating, and neurodegenerative disease of the central nervous system and the most common nontraumatic autoimmune disease in young adults. The complex interactions between genetic, environmental, and lifestyle factors affect the risk for multiple sclerosis. Last year, Bjornevik and his laboratory found that the risk for multiple sclerosis increased 32-fold after an infection with Epstein-Barr virus, but was not increased after an infection with other viruses.

¹ Dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

Genome association studies have made great progress in understanding the role of genetics in multiple sclerosis, and have identified more than 100 genome loci linked to multiple sclerosis. Immunopathological studies revealed the difference between relapsing and progressive multiple sclerosis and that both T cells and B cells participate in the inflammatory process. In recent decades, we have seen some major changes in the diagnostic criteria, from Schumacher's and Poser's to the updated McDonald criteria of 2017. Immunomodulatory agents differ according to their mechanism of action, effectiveness, and side effects. We can decide on the induction or the escalation treatment approach, depending on disease activity. Many agents offer a highly individualized treatment approach tailored to each individual, taking into account the course of the disease, the effectiveness and the possible side effects, comorbidities, family planning, lifestyle, and adherence. It is very important to adopt a multidisciplinary approach to treatment, which includes the management of a large number of symptoms, that have a significant impact on the patient's quality of life. In the near future, we can expect new biological markers of disease progression as well as a possible development of a vaccine against the Epstein-Barr virus.

UVOD

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša netravmatska, avtoimunska bolezen mladih odraslih. Incidenca in prevalenca bolezni sta se v zadnjih letih povečali tako v razvitih kot tudi manj razvitih državah. Incidenca in prevalenca MS naraščata z oddaljenostjo od ekvatorja. Na svetu je več kot 2,8 milijona bolnikov z MS. Na tem mestu je treba omeniti, da ima pomembno vlogo pri nastanku bolezni tudi preseljevanje (1).

Že v preteklosti so opisovali povezavo med zemljepisno širino, mesecem rojstva, letnim časom, vitaminom D in nastankom MS. Tako so na Norveškem ugotovili, da uživanje olja iz jeter trsk zmanjša pojavnost MS, vendar le pri tistih, ki so ga uživali v mladosti (1).

Z genetskimi raziskavami in dvojčkih so ugotovili, da dvojčki z nižjimi vrednostmi vitamina D pogosteje zbolijo za MS. Našli so dva gena, vezana na metabolizem vitamina D, in sicer za beljakovini iz družine karboksipeptidaz (angl. *carboxypeptidase*, CPY), CPY27B1 in CPY24, ki vplivata na presnovo vitamina D in s tem na pojavnost MS (2).

Ženske obolevajo pogosteje kot moški; v razmerju 3 : 1. Pred letom 1900 je bilo razmerje med spoloma enako, v letih, ki so sledila, pa se je razmerje med spoloma spremenilo (1).

Kajenje poveča tveganje za nastanek MS za 50 %, kar lahko pojasni do 40-% povečanje pojavnosti MS pri ženskah. Pred drugo svetovno vojno je kadilo zelo majhno število žensk, po vojni pa je število žensk, ki kadijo, hitro naraščalo in vplivalo na pojavnost MS (1, 2).

Kot možne povzročitelje MS so raziskovali različne viruse: mumps, rdečke, virus Epstein-Barr (angl. *Epstein-Barr virus*, EBV) in druge. Po zadnjih raziskavah predstavlja okužba z EBV povečano tveganje za nastanek MS. Bjornevik in sodelavci so z obsežno, 20 let trajajočo raziskavo potrdili, da okužba z EBV povzroča nastanek MS in vpliva tudi na njen klinični potek. Ugotovili so, da imajo ljudje, ki so v preteklosti preboleli infekcijsko mononukleozo, kar za 32-krat povečano tveganje za nastanek MS (3).

MS ni dedna bolezen, genska zasnova pa prispeva k povečanem tveganju. Obolenost

je v družinah z MS 10–50-krat večja v primerjavi s preostalim prebivalstvom, enojajčna dvojčka zbolita za MS v 20–30 %, dvojajčna pa v približno 2 % (2).

Že od leta 1972 je znana povezava med MS in polimorfizmom alelov pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (angl. *major histocompatibility complex*, MHC). Najpogosteje povezujejo pojavnost MS s histokompatibilnostnima aleloma DR15 in DQ6. Velik napredek h genetiki MS so prispevale asociacijske raziskave celotnega genoma, s katerimi prepoznamo polimorfizme posameznega nukleotida, ki povečajo tveganje za nastanek bolezni. Do danes so z MS povezali več kot 100 lokusov na genomu (2).

Zadnje raziskave so odkrile genetske razlike med recidivno-remitentno MS (RRMS) in primarno progresivno MS (PPMS). Dopušta se možnost, da so genetske razlike med RRMS in PPMS osnova za različne imunopatološke procese (2).

IMUNOPATOGENEZA BOLEZNI

Francoski patolog Robert Carswell je leta 1835 prvi opisal rjavo področja na osrednjem živčevju. Francoski nevrolog Jean-Martin Charcot pa je bil prvi, ki je povezal simptome bolezni s kliničnimi znaki in najdbami v osrednjem živčevju, na katere je naletel med obdukcijo možganov in spremembe poimenoval kot sklerozo v plakih (4).

Za RRMS je predvsem značilna akutna vnetna aktivnost s poškodbo krvno-možganske pregrade. V aktivni leziji so prisotni limfociti T in B, plazmatke, makrofagi in prosvetna mikroglija, najdemo pa tudi razgradne produkte mielina in propadle aksonne. Značilen je tudi proces remielinizacije, ki pa je posredovan s protivnetno mikroglijo. Patološki proces se ne odvija samo v beli snovi, temveč tudi v možganski skorji in globoki sivi snovi (4).

Če je pri RRMS imunopatološki proces pod vplivom perifernega imunskega odziva, pa je pri progresivni MS pod vplivom

imunskega procesa v osrednjem živčevju znotraj nepropustne krvno-možganske pregrade. Pri progresivni MS mnogo pogosteje kot aktivne spremembe najdemo neaktivne spremembe, počasi rastoče spremembe in spremembe možganske skorje.

Za sekundarno progresivno MS so značilni folikli, podobni limfatičnim, ki vsebujejo limfocite B in T, makrofage in plazmatke, pri PPMS pa je prizadetost meningealne ovojnice difuzna in brez foliklov. K procesu degeneracije prispevajo še kronična aktivacija mikroglije, produkti oksidativnega stresa in disfunkcija mitohondrijev (4).

POTEK BOLEZNI IN DIAGNOSTIČNA MERILA

Leta 2014 je bila objavljena posodobljena klasifikacija kliničnih fenotipov in poteka bolezni. Še vedno se razlikuje med RRMS, ki se prične z zagoni bolezni, in PPMS, ki ima napredujoč potek že od samega začetka. Bolezen se lahko klasificira kot aktivna ali kot neaktivna, glede na zagone bolezni in klinično aktivnost na MR. Potek se glede na oceno stopnje funkcionalne prizadetosti lahko opredeli kot stabilen ali napredujoč (5).

Diagnoza MS temelji na dokazu razvoja bolezni v času in prostoru. Na to dejstvo so se opirala že prva, Schumacherjeva merila. Temu so sledila Poserjeva merila, ki so pri postavitvi diagnoze dala pomen tudi slikovnim in drugim parakliničnim preiskavam, kot so izvajljivi potenciali in prisotnost oligoklonalnih trakov. Leta 2001 so Poserjeva merila nadomestila McDonaldova merila, ki so bila nazadnje posodobljena leta 2017. Ta so vrnila pomen likvorski diagnostiki, dodala pomen spremembam na možganski skorji in simptomatskim spremembam, ki niso bile vključene v radiološka merila in poudarjajo pomen natančne diferencialne diagnostike (6). Cilj je postaviti čim zgodnejšo in natančnejšo diagnozo, kar bolniku omogoča čim prejšnje ustrezno zdravljenje. Leta 2021 so bila objavljena priporočila za MR, ki vključujejo tako

sekvence slikanja za postavitev diagnoze kot tudi priporočila za spremljanje napredovanja bolezni in neželenih učinkov (7).

Treba je omeniti še radiološko izoliran sindrom (RIS), o katerem govorimo, kadar na MR naključno ugotovimo za MS značilne demielinizacijske spremembe pri bolniku, ki sicer nima kliničnih težav. Približno tretjina bolnikov z RIS v petih letih napreduje v MS. Tveganje za napredovanje v MS je povezano s številom lezij, prisotnostjo lezij obarvanih s kontrastnim sredstvom, prisotnostjo oligoklonalnih trakov v likvorju in nenormalnim rezultatom vidnih izvaljenih potencialov (8).

ZDRAVLJENJE BOLEZNI

Zdravljenje MS lahko delimo v skupino zdravil, ki upočasniijo bolezenski potek bolezni, in v simptomatsko zdravljenje, katerega cilj je omiliti simptome bolezni in izboljšati kakovost življenja bolnikov z MS.

Pomemben mejnik v zdravljenju MS je bilo leto 1993, ko je bil dostopen prvi interferon, boljše razumevanje imunopatogeneze pa je omogočilo razvoj velikega števila zdravil, s katerimi lahko vplivamo na potek boleti. Veliko zdravil danes nudi zelo individualen pristop k zdravljenju, prilagojen vsakemu posamezniku, upoštevajoč potek in aktivnost bolezni, učinkovitost in neželene učinke zdravila, pridružene bolezni, načrtovanje družine, življenjski slog in adherenco (9).

Pristop k zdravljenju se je skozi leta spreminjal in danes izbiramo med eskalacijskim in indukcijskim. Pri eskalacijskem načinu pričnemo zdravljenje z zmerno učinkovitimi in varnejšimi zdravili in v primeru neučinkovitosti sežemo po učinkovitejših zdravilih. Pri indukcijskem načinu se odločimo za zdravljenje z učinkovitejšimi zdravili z večjimi neželenimi učinki. Danes se čedalje pogosteje odločamo za indukcijski način zdravljenja. Delež bolnikov, ki je zdravljen z indukcijskim načinom,

se iz leta v leto povečuje in je leta 2021 znašal približno 70 % (9).

Zdravila za zdravljenje MS delimo na vzdrževalna in imunsko rekonstitucijska, glede na način delovanja pa v imunomodulatorna in imunosupresivna. Imunosupresivna zdravila lahko povzročijo podaljšano ali pa kratkotrajno imunosupresijo. Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili je povezano z limfopenijo, povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, maligna obolenja, slabši pa je tudi imunski odziv na cepljenje. Vzdrževalno zdravljenje vpliva na delovanje imunskega sistema samo med aktivnim zdravljenjem. Primer vzdrževalnega imunomodulatornega zdravljenja so interferoni β -1a in -1b, glatiramer acetat in teriflunomid.

Med vzdrževalna imunosupresivna zdravila uvrščamo dimetilfumarat, ponemod, sfingolimod, siponimod, natalizumab, okrelizumab in ofatumimab. Z imunorekonstitucijskimi zdravili s kratkimi režimi dosežemo dolgoročne kvalitativne spremembe imunske funkcije, mednje uvrščamo alemtuzumab in kladribin (10).

Cilj zdravljenja je preprečiti ponovne zagone bolezni, zmanjšati radiološko aktivnost in preprečiti napredovanje bolezni, ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Pri vsakem bolniku moramo pretehtati učinkovitost zdravljenja in z njim povezane neželene učinke. Prognoza bolezni je tako za zdravnika kot za bolnika zelo nepredvidljiva. Dolgoročni izhod bolezni je odvisen od pričetka napredovanja bolezni v smislu sekundarno progresivne MS ter od aktivnosti bolezni na samem začetku. Ocena natančnega kliničnega poteka MS oz. prepoznavna napredovanja bolezni je pomembna zaradi pravilne odločitve glede izbire zdravljenja.

Leta 2018 objavljena priporočila Evropskega komiteja za zdravljenje in raziskovanje multiple skleroze (The European Committee for Treatment and Research in

Multiple Sclerosis,ECTRIMS/EAN) priporočajo obravnavo bolnikov v centrih za multiplo sklerozo, saj lahko le tako omogočimo hiter dostop do diagnoze in zdravljenja ter spremljanja neželenih učinkov. Poleg že omenjenega zdravljenja z zdravili, ki upočasni bolezenski proces, je obvladovanje simptomov zelo pomemben del zdravljenja oseb z MS. Obvladovanje velikega števila simptomov bolezni ni samo z zdravili, temveč tudi s pomočjo fizioterapije, delovne terapije in psihologov. V obravnavo se po potrebi vključujejo fiziatři, ginekologi, urologi in anesteziologi za obvladovanje bolečine. Zelo pomemben člen celostne obravnave so tudi specializirane medicinske sestre. Priporoča se obravnavo bolnikov v centrih za multiplo sklerozo, saj jim lahko na ta način omogočimo hiter dostop do diagnoze in zdravljenja ter spremljanje neželenih učinkov (10).

OBETI V PRIHODNOSTI

Boljše razumevanje imunopatogeneze bolezni je omogočilo zdravljenje ne samo RRMS, temveč tudi aktivne sekundarno progresivne MS in PPMS. Biološki označevalci diagnoze, prognoza bolezni in ocena odziva na zdravljenje so že znani.

V zadnjih letih se veliko govori o radioloških pokazateljih napredovanja bolezni, o tako imenovanih počasi rastočih spremembah, atrofiji možganov, tako sive kot bele možganovine, področni atrofiji itd. Znani so biološki označevalci v likvorju, oligoklonalni trakovi, nevrofilamenti in še nekateri drugi. Vrednosti nevrofilamentov

v serumu korelirajo z vrednostmi v likvorju. V bližnji prihodnosti je pričakovati, da bomo lahko nekatere laboratorijske označevalce iz seruma uporabili v vsakodnevni klinični praksi (11).

Velika večina bioloških označevalcev se uporablja večinoma v kliničnih raziskavah in zelo malo v klinični praksi. V prihodnosti torej pričakujemo biološke označevalce, ki jih bomo lahko uporabljali v klinični praksi in bodo, poleg že znanega, časovno in tehnološko dostopni ter dostopni zdravnikom in medicinskim sestram za multiplo sklerozo.

Nova tehnologija, elektronske samocenjevalne lestvice, sestavljene lestvice in analiza zbirke podatkov bolnikov, zdravljenih z različnimi zdravili, nam bodo v prihodnosti v pomoč pri opredelitvi značilnosti bolezenskega poteka pri posameznem bolniku.

ZAKLJUČEK

Obravnavo bolnikov z MS se je skozi čas zelo spremenila. Imunopatološke raziskave so pripeljale do boljšega razumevanja bolezenskega procesa in s tem do razvoja velikega števila zdravil, ki pomembno upočasni bolezenski proces. Skozi čas so se zelo spreminjala diagnostična merila in pristopi k zdravljenju bolezni. Danes nam veliko zdravil omogoča individualiziran pristop k zdravljenju. Nestrpno že pričakujemo nove biološke označevalce, ki nas bodo še bolj usmerili v individualno zdravljenje bolezni.

LITERATURA

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83: 1022–4.
2. Moutsianas L, Jo Rhead B, Barnhielm M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016; 2: e97.
3. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375: 296–301.
4. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013; 333: 1–4.
5. Lubin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revision. *Neurology*. 2014; 83: 278–303.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018. 2018; 162–73.
7. Wajtess MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20: 653–70.
8. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014; 9: e90509.
9. Brucce AC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: New treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2022; 35: 262–70.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24: 96–120.
11. Nociti V, Romozzi M, Mirabella M. Update on multiple sclerosis molecular biomarkers to monitor. *J Person Med*. 2022; 12: 549–62.