

„doutnající“ zánět, (3) demyelinizaci bílé i šedé hmoty, (4) axonální degeneraci, (5) ztrátu nervových buněk a (6) remyelinizaci (Obr. 1) (Pitt et al., 2022).

Akutní zánět zprostředkovaný T- i B-lymfocyty a monocyty migrujícími do CNS z periferie je dominantní zejména v raných fázích onemocnění, kdy je hematoencefalická bariéra (HEB) ještě otevřená. Na MR se tato aktivita projevuje vznikem nových hyperintenzních lézí, které několik týdnů vychytávají gadolinium. V pozdějších letech především u progresivní RS se HEB zavírá, to však neznamená, že zánět vymizel. Narůstá ale podíl chronické parenchymatózní a intersticiální zánětlivé aktivity manifestující se difúzní aktivací mikroglie na okrajích již existujících ložisek. Na MR nacházíme odpovídající chronické aktivní (doutnající/pomalou expandující) léze (Pitt et al., 2022; Giovannoni et al., 2022). Tato chronická zánětlivá aktiva je daleko hůře dosažitelná pro naše léčebné možnosti.

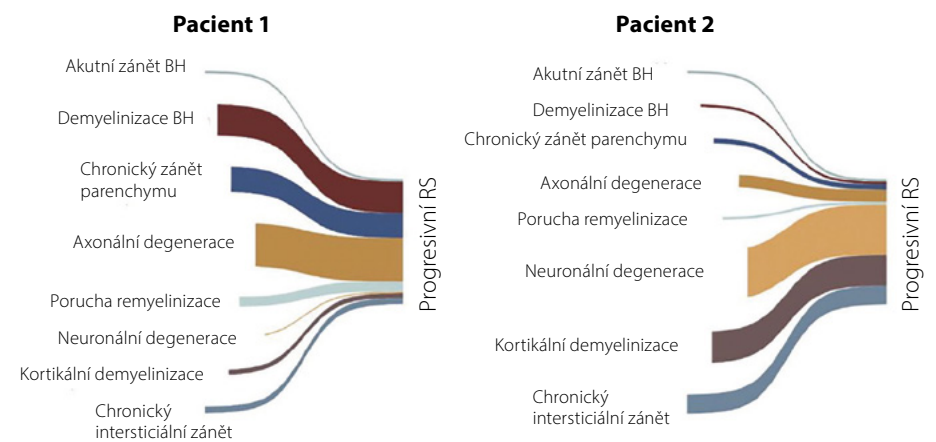
Cílem zánětu jsou primárně myelinové obaly nervových vláken, a to jak v bílé hmotě, tak ve hmotě šedé. Při demyelinizaci dochází k rozvoji akutní neurologické symptomatologie, podkladem trvalého poškození i progresse nezávislé na relapsech je ale ztráta neuronů a nervových vláken. Je přítomna vedle zánětlivé složky již od počátku nemoci a postupně začíná dominovat. Připisuje se zánětu s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidačnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým lymfoidním folikulům tvořeným B-lymfocyty i věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (Macaron et Ontaneda, 2019). Tuto složku bohužel v současnosti napřímo ovlivnit nedokážeme. Ke zpomalení progresse dochází pouze prostřednictvím působení na zánětlivou aktivitu.

Zapomínat nesmíme ani na druhou stranu mince, tedy opravné procesy, konkrétně remyelinizaci. Ta je však bohužel významná jen u minority (20 %) pacientů. Nejintenzivnější je v počátcích nemoci (Patrikios et al., 2006), pozorována nicméně může být ve všech stádiích RS (Chang et al., 2012). Nejrozsáhlejší bývá u kortikálních lézí, méně se objevuje periventrikulárně a subkortikálně a prakticky ji nenalzáme v mozečku (Goldschmidt et al., 2009).

Léčebná paleta se rozšiřuje

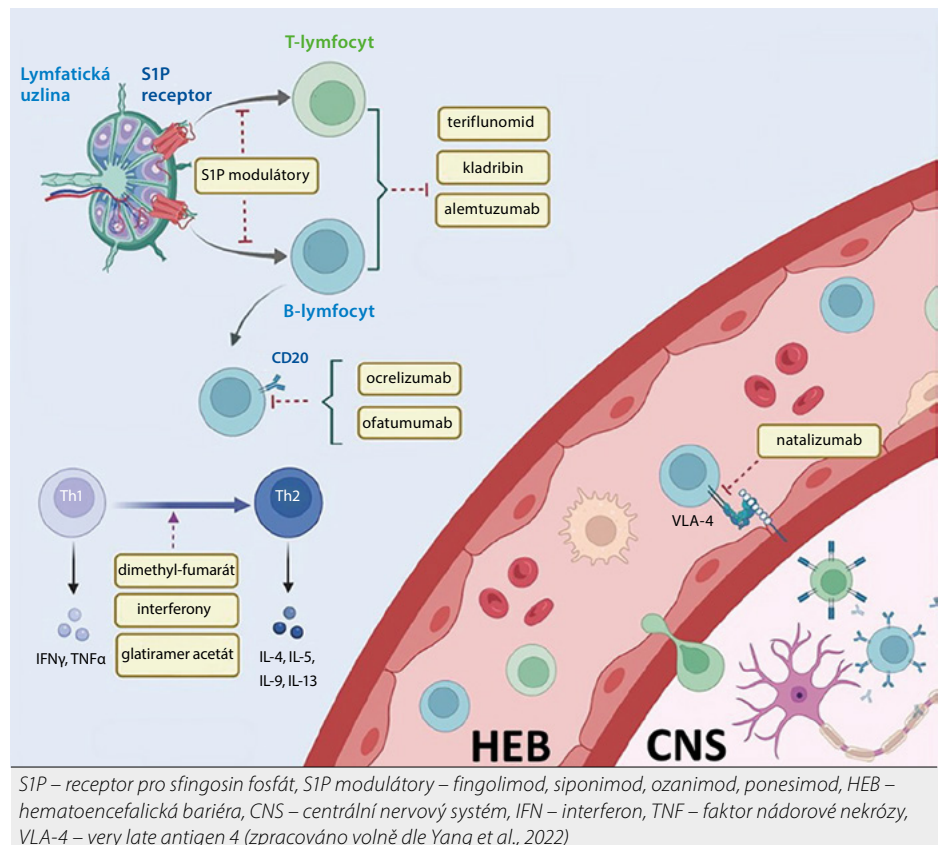
Začátky účinné léčby RS lze datovat do 60. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kortikoidy vedou k rychlejší úpravě stavu při akutních atakách. K přijetí konceptu dlouhodobé imunomodulační léčby však bylo zapotřebí ještě dalších 30 let. Zlom nastal v roce 1993, kde se na trh se dostal první DMD – interferon beta. Od té doby se léčebná paleta stále rozšiřuje. V současnosti máme k dispozici více než desítku DMD s různými mechanismy účinku (Tab. 1, Obr. 2).

Obr. 1. Odlíšný podíl patologických procesů u pacientů se stejnými klinickými fenotypy



BH – bílá hmota, RS – roztroušená skleróza (zpracováno volně dle Pitt et al., 2022)

Obr. 2. Mechanismus účinku chorobu modifikujících léků



S1P – receptor pro sfginosin fosfát, S1P modulátory – fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, HEB – hematoencefalická bariéra, CNS – centrální nervový systém, IFN – interferon, TNF – faktor nádorové nekrózy, VLA-4 – very late antigen 4 (zpracováno volně dle Yang et al., 2022)