

Jožef Magdič¹

Biološki označevalci napredovanja, neodvisnega od zagonov pri multipli sklerozi

Biomarkers of Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, napredovanje bolezni, nevrološka prizadetost, magnetna resonanca, neurofilamenti

Pri obravnavi multiple skleroze obvladovanje napredovanja nevrološke prizadetosti kljub vse učinkovitejšim protivnetnim zdravilom ostaja izziv. Ta se po zagonih bolezni običajno že sama spontano dobro popravi, pri napredujočih oblikah pa vodi predvsem v vse težjo gibalno oviranost in slabšo kakovost življenja. Napredovanje, neodvisno od zagonov poteka počasi in prikrito, za zdaj ga lahko potrdimo le retrogradno. Napovedovanje in zgodnje prepoznavanje takšnega napredovanja je ključno za razumevanje patoloških procesov in raziskave zdravil za napredujočo fazo multiple skleroze. Klinična orodja, MR in druge slikovne preiskave možganov ter hrbtenjače, za osrednje živčevje značilne beljakovine v krvi in optična koherentna tomografija očesne mrežnice so trenutno najobetavnejši pokazatelji napredovanja, neodvisnega od zagonov v klinični praksi. Za zdaj so zanesljivi le na ravni skupine, zato je pri napovedi za posameznega bolnika potrebna previdnost in upoštevanje več njegovih lastnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, disease progression, neurological disability, magnetic resonance imaging, neurofilaments

Despite increasingly effective anti-inflammatory drugs, the challenge to manage the progression of neurological impairment in the treatment of multiple sclerosis remains. It usually improves spontaneously after the onset of the disease, however, in progressive forms, it mainly leads to increasingly severe mobility impairment and a poorer quality of life. Progression independent of relapse activity is slow and insidious, so far, it can only be confirmed retrospectively. The prediction and early recognition of progression are crucial for understanding pathological processes and for drug research for the progressive phase of multiple sclerosis. Clinical tools, brain and spinal cord MRI, and other imaging, central nervous system-specific blood proteins, and retinal optical coherence tomography are currently the most promising indicators of progression, independent of relapses in clinical practice. So far, they are only reliable at the group level, while caution is needed for prediction in an individual patient, and several individual patient characteristics must be considered.

¹ Asist. Jožef Magdič, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jozef.magdic@ukc-mb.si

UVOD

V poteku multiple skleroze (MS) se vnetni in nevrodegenerativni procesi v osrednjem živčevju odražajo v poslabšanju nevrolške prizadetosti. To se lahko pojavi v kateri koli fazi bolezni na dva načina: bodisi z zagoni (angl. *relapse associated worsening*, RAW) bodisi z napredovanjem, neodvisnim od zagonov (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) (1).

Čeprav so v začetni fazi in v najpogostejši klinični obliki, recidivno-reminenti obliki multiple skleroze (RRMS), v ospredju zagoni, ti niso neposredno povezani s trajno in napredujočo nevrolško prizadetostjo. Kaže, da tudi v tej fazi bolezni nevrolška prizadetost napreduje predvsem s postopnim napredovanjem oz. s PIRA. Zato v klinični praksi pogosto ne moremo postaviti jasne meje med RRMS in sekundarno progresivno obliko multiple skleroze (SPMS). Podobno je meja lahko zabrisana tudi na začetku primarno progresivne MS (2).

Kljub zgodnjemu dobro dostopnemu zdravljenju z zdravili z vplivom na imunski sistem, ki zelo učinkovito zavirajo vnetno aktivnost, se izkaže, da ima PIRA že v prvih letih bolezni 20–25 % bolnikov z RRMS, v desetih letih se delež s PIRA poveča tudi do 50 % (2–4).

Prepoznavanje PIRA je pomembno, saj je težja nevrolška prizadetost povezana s slabšo kakovostjo življenja bolnikov in svojcev ter višjimi izdatki za družbo (5).

Zato se vse bolj pojavlja potreba po zdravlilih, ki bi dolgoročno učinkovito zavrla tudi PIRA. Vendar najprej potrebujemo občutljivejša in zanesljive pokazatelje PIRA, saj klinično in retrospektivno ugotavljanje PIRA ni dovolj občutljivo in je v praksi lahko zamaknjeno tudi za več let.

ZNAČILNOSTI NAPREDOVANJA, NEODVISNEGA OD ZAGONOV

Vnetna žarišča infiltracije limfocitov v beli možganovini z demielinizacijo, okvaro aksonov in reaktivno gliozo so osnovni in

značilni patološki procesi pri MS. Pri teh ločimo:

- aktivne lezije z izrazitim vnetjem in okvaro krvno-možganske pregrade,
- kronično aktivne, tleče in počasi povečujejo se lezije,
- neaktivne lezije in
- remielinizirane lezije.

Vnetni procesi so pogostejši pri zgodnji MS in RRMS. Vnetna žarišča v sivi možganovini in difuzna nevrodegeneracija v navidezno normalni beli možganovini pa so značilnejša za dolgotrajno bolezen in progresivno multiplo sklerozo (PMS). Ker gre za kronično vnetno bolezen, se patološki procesi v ozadju prekrivajo in sprva aktivna demielinizacija postopoma prehaja v izrazitejšo nevrodegeneracijo. Slednja je povezana z napredovanjem nevrolške prizadetosti, ki jo klinično opredelimo kot PIRA. Poleg za MS značilnih patoloških procesov tudi staranje bolnika z zmanjšano neoplastičnostjo prispeva k napredovanju prizadetosti (6).

Čeprav so zdravila z vplivom na vnetje pri PMS navidezno manj učinkovita, ker je vnetnih žarišč malo, prevladuje prepričanje, da z njimi vseeno lahko zmanjšamo vnetje v tlečih lezijah in navidezno normalni možganovini. Prehod iz RRMS v SPMS je kontinuiran in poteka z manj pogostimi zagoni, v ospredju pa je t. i. tiho napredovanje bolezni. V tej fazi imajo bolniki predvsem težave s hojo in kognitivnimi funkcijami, mikcijske motnje, spastičnost, bolečine in prekomerno utrudljivost. PIRA prinaša tudi spremembo v načinu zdravljenja, saj bolniki poleg zdravil z vplivom na vnetje potrebujejo tudi simptomatska zdravila.

BIOLOŠKI OZNAČEVALCI NAPREDOVANJA, NEODVISNEGA OD ZAGONOV

Z zgodnjim odkrivanjem napredovanja bolezni in PIRA si želimo izboljšati prognozo bolnikov. V poteku RRMS poznamo dejavnike, ki povečajo tveganje za PIRA, stre-

mimo pa k čim bolj zanesljivim in zgodnjim označevalcem. Ti bi lahko bili temelj za interventne raziskave z novimi zdravili. Jasno je namreč, da trenutno ni zdravil, s katerimi bi učinkovito zavrli nevrodegeneracijo ali spodbudili remielinizacijo, vendar bazične raziskave ponujajo številne molekularne tarče oz. mehanizme. Prepoznavanje PIRA v zgodnji fazi bolezni ostaja izziv kliničnih raziskav.

Za uporabo v klinični praksi je bilo predlaganih več različnih pokazateljev PIRA. Poleg kliničnih ocen, vprašalnikov in digitalnih pripomočkov za spremljanje aktivnosti so to slikovne preiskave z MR možganov in hrbtenjače, optična koherentna tomografija (angl. *optical coherence tomography*, OCT) očesne mrežnice in laboratorijske preiskave z vse boljše prepoznanimi, za osrednje živčevje značilnimi beljakovinami v krvi. Kot PIRA smatramo vztrajno poslabšanje nevrološke prizadetosti, ki ni posledica morebitnega zagona (2).

Klinični biološki označevalci

Zagone bolezni lahko dobro prepoznamo z anamnezo in nevrološkim pregledom, saj se subakutno pojavijo kot novi, za demielinizacijo značilni klinični sindromi. Na drugi strani lahko napredovanje bolezni potrdimo le z retrospektivno oceno poslabšanja nevrološke prizadetosti, ocenjene z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Score, EDSS) v treh ali šestih mesecih. Za potrjeno in vztrajno poslabšanje ocene na EDSS velja bodisi 1,5 točk ali več za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS 0, 1,0 točk ali več za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS 1–5 in 0,5 točk za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS več kot 5,5 (3).

Še bolj zanesljivo in bolj zgodaj kot zgolj z oceno EDSS lahko napredovanje bolezni zaznamo z merjenjem funkcije rok in hoje, kadar ugotovimo vztrajno poslabšanje za vsaj 20 % pri dosežku na testu devetih zatičev (angl. *nine hole peg test*, 9HPT) ali

v času hoje na 25 čevljev (angl. *timed 25-foot walk*, T25FW) (7, 8).

Za presejanje napredovanja bolezni pri bolnikih z RRMS je bil razvit tudi vprašalnik MSProDiscuss™. Ta na podlagi bolnikovih lastnosti (starost, ocena EDSS), poteka bolezni (zagoni, aktivnost na MR), simptomov, značilnih za MS, in funkcionalne ovisnosti oceni verjetnost za napredovanje bolezni (malo verjetna, možna, verjetna) (9).

Slikovni biološki označevalci

MR možganov in hrbtenjače je temeljna diagnostična in prognostična slikovna preiskava pri MS. Že v zgodnji fazi RRMS prikazane lezije infratentorialno in v hrbtenjači ter z gadolinijem obarvane lezije napovedujejo poslabšanje nevrološke prizadetosti. Hipointenzivne lezije in počasi povečujoče se lezije na MR so v poteku RRMS prav tako napovednik napredovanja bolezni. Avtomatizirana računalniško podprta analiza in kvantifikacija MR že omogoča natančno merjenje posamičnih struktur živčevja in merjenje atrofije ter lezij v možganovini. Predstavlja naslednji pomemben korak k zgodnjemu odkrivanju sprememb, ki jih s prostim očesom ne moremo zanesljivo prepoznati. Predvsem atrofija talamusa, vratne hrbtenjače, kortikalne sive možganovine, povečanje depozitov železa v robu lezij ter prostornina počasi povečujočih se in tlečih lezij so v trenutnih raziskavah najbolj povezani s PIRA (8, 10).

Kadar MR pokaže nove, povečane ali z gadolinijem obarvane lezije, govorimo o aktivni PIRA. Tlečih lezij in vnetja v navidezno normalni možganovini MR ne prikaže, v raziskavah se pri tem bolje obnese pozitronska emisijska tomografija (PET). Ta *in vivo* prikaže procese, povezane z napredovanjem bolezni, kot so aktivacija imunskih celic, okvara in izguba mielina ter remielinizacija. Ker pa je povezana z ionizirajočim sevanjem, se v vsakodnevni klinični praksi in v dolgoročnem spremljanju bolnikov ne uporablja (3, 6, 8).

K slikovnim označevalcem lahko prištevamo tudi OCT, ki z visoko ločljivostjo in natančno prikaže ter samodejno izmeri različne plasti očesne mrežnice. Ker je le-ta neposredni izrastek osrednjega živčevja, je stanjšanje plasti lahko odraz tako vnetja kot nevrodegeneracije v možganih. Pri PIRA se ugotavlja stanjšanje plasti ganglijskih celic in notranje plexiformne plasti (angl. *ganglion cell and inner plexiform layer*) in peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken (angl. *peripapillary retinal nerve fibre layer*). Preiskava je hitra, dostopna in neinvazivna, zato bi jo lahko pogosteje uporabljali (6, 11).

Biološki označevalci v krvi

Vnetje in nevrodegeneracija v osrednjem živčevju se odražata tudi v spremembah v analizi likvorja. Preiskave likvorja se v klinični praksi zaradi invazivnosti opravijo le ob postavitvi diagnoze. Pri spremljanju MS se zato raziskujejo morebitni pokazatelji poteka v krvi, kjer se pojavlja v bistveno nižji koncentraciji, zato so za določanje potrebne najsodobnejše laboratorijske metode, ki še niso širše dostopne.

Koncentracija lahkih verig nevrofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL) v serumu je označevalec nevronske okvare, ki se lahko uporablja za spremljanje aktivnosti bolezni, odziva na zdravljenje in za napovedovanje poteka bolezni pri MS. Zvišane koncentracije NfL v serumu so povezane z zagoni, pojavom novih lezij na MR in se znižajo z učinkovitim zdravljenjem. Ker NfL niso specifični za MS in ker še niso znane referenčne vrednosti, so za zdaj uporabni v raziskavah na skupinskem nivoju, ne pa še za diagnostiko pri posamezniku. Raziskave, ki z določanjem NfL v serumu poskušajo opredeliti vnetno aktivnost in nevrodegeneracijo pri MS, za pridobivanje referenčnih vrednosti upoštevajo

tudi bolnikovo starost in indeks telesne teže. Z izračunom Z-vrednosti in percentilov za NfL v serumu lahko napovemo neugoden potek bolezni in nezadosten odziv na zdravljenje pri zdravljenih bolnikih z MS, tudi kadar ti nimajo kliničnih in radioloških znakov aktivnosti bolezni (12).

Povišanje koncentracije glialne fibrilarne kisle beljakovine (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) v serumu je bolj povezano z napredovanjem nevrološke prizadetosti pri MS, saj odraža okvaro astrocitov in reaktivno astrogliozo v osrednjem živčevju. Zlasti pri bolnikih brez znakov aktivnosti GFAP v serumu bolje opredeljuje nevrodegeneracijo in PIRA kot NfL. Določanje GFAP in NfL v serumu lahko za zdaj uporabljamo za razdelitev skupin bolnikov z MS v tiste z bolj napredujočo ali aktivno boleznijo. Trenutno veljata za najbolj občutljivejši in najzanesljivejši krvni preiskavi za napoved napredovanja nevrološke prizadetosti pri MS (13).

ZAKLJUČEK

Napredovanje nevrološke prizadetosti je pomemben mejnik za bolnike z MS. Prehod iz RRMS v SPMS poslabša kakovost življenja bolnikov in dožemanje bolezni. Nevrodegeneracija, demielinizacija in aktivacija astrocitov so patološki procesi, ki so povezani s PIRA. To zaznamuje napredovanje nevrološke prizadetosti brez zagonov, kar z nevrološkim pregledom, oceno EDSS ali funkcijskimi testi, kot sta 9HPT in 25FWT, lahko potrdimo retrogradno v obdobju treh do šestih mesecev. Obetavne, občutljivejše in zgodnejše označevalce PIRA lahko pridobimo z MR možganov, OCT ali določanjem NfL in GFAP v serumu. Izziv za prihodnost predstavlja zanesljiva uporaba občutljivih in posrednih pokazateljev PIRA, a ne le na skupinah, ampak tudi pri posameznem bolniku.

LITERATURA

1. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire a disability. *Brain*. 2022; 145 (9): 3147–61.
2. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (9): 1132–40.
3. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (2): 151–60.
4. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019; 85 (5): 653–66.
5. Ness NH, Schrieffer D, Haase R, et al. Differentiating societal costs of disability worsening in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2020; 267 (4): 1035–42. Erratum in: *J Neurol*. 2020; 267 (4):1043–44.
6. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: New perspectives. *Ann Neurol*. 2020; 88 (3): 438–52.
7. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23 (1): 94–105.
8. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. Should we use clinical tools to identify disease progression? *Front Neurol*. 2021; 11: 628542.
9. Ziemssen T, Vandercappellen J, Jordan Mondragon V, et al. MProDiscuss™ clinical decision support tool for identifying multiple sclerosis progression. *J Clin Med*. 2022; 11 (15): 4401.
10. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (7): 682–92.
11. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, et al. Retinal layer thinning is reflecting disability progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020; 6 (4): 2055217320966344.
12. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022; 21 (3): 246–57.
13. Barro C, Healy BC, Liu Y, et al. Serum GFAP and NfL levels differentiate subsequent progression and disease activity in patients with progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 10 (1): e200052.