

## Skleróza multiplex v detskom veku

Odborná redakcia SM News

Skleróza multiplex (SM) predstavuje závažné ochorenie, ktoré sa zvyčajne klinicky manifestuje v dospelom veku. Globálne sa udáva priemerný vek diagnostikovania sklerózy multiplex 32 rokov (Jakimovski et al., 2024). Podľa epidemiologických údajov sa až u 20 % jedincov SM klinicky manifestuje už pred 18. rokom života (Iaffaldano et al., 2024). Treba však dodať, že vzhľadom na výskyt SM môžeme v pediatrickej populácii nájsť aj rozdielne údaje, zvyčajne napr. 3 až 5 %, resp. až 10 % v nižšom veku ako 18 rokov a menej ako 2 % v mladšom veku ako 10 rokov (Hardy & Banwell, 2019; Fisher et al., 2020; Jakimovski et al., 2022; Saponaro et al., 2023).

1

V prípade detskej populácie so SM je v porovnaní s dospelou populáciou výskyt relapsov vyšší a progresia ochorenia býva pomalšia. Na druhej strane pacienti s manifestáciou SM v detskom veku môžu dosiahnuť výrazne zdravotne zneschopňujúci stav o 10 rokov skôr ako pri manifestácii ochorenia v dospelom veku a rovnakom trvaní ochorenia. Z klinického hľadiska v prípade SM manifestujúcej sa v detskom veku pozorujeme pomocou zobrazovacích metód viac lézií. Podobne aj demyelinizácia vo vyvíjajúcom sa mozgu vedie k predčasnej cerebrálnej atrofii a narušeniu kognitívnych funkcií (Kuhle et al., 2023; Saponaro et al., 2023).

V prípade diagnostikovania ochorenia v nižšom veku ako 18 rokov sa najčastejšie vyskytuje relaps-remitujúca forma SM, a to až v 95 – 98 % prípadov, na porovnanie s 85 – 90 % prípadov u dospelých. Primárna progresívna SM je v pediatrickej populácii diagnostikovaná

u menej ako 3 % detí, čo je podstatne menej ako u dospelých, kde je to 10 – 15 % (Fisher

et al., 2020). Sekundárna progresívna forma SM sa zvyčajne nemanifestuje pred 20. rokom života (Hardy & Banwell, 2019).

V prípade SM s manifestáciou v detskom veku do obdobia pred pubertou, je pomer žien a mužov približne rovnaký. V období po puberte sa uvedený pomer žien a mužov mení na 2:1 alebo 3:1, čo by mohlo naznačovať, že nástup menarché môže hrať istú úlohu v patogenéze SM (Fisher et al., 2020).

Medzi rizikové faktory vzniku SM v detskom veku patrí prítomnosť jedného alebo viacerých alel HLA-DRB\*15, séropozitivita proti Epstein-Barr vírusu, nízke sérové koncentrácie vitamínu D a sekundárna expozícia tabakovému dymu (pasívne fajčenie) (Hardy & Banwell, 2019; Bjornevik et al., 2024).

Na základe získaných údajov z klinických a observačných štúdií panuje zhoda, že existujú dva rozdielne mechanizmy postupného zhoršovania zdravotného postihnutia u jedincov s SM: **progresia ochorenia spojená s relapsom** (angl. *Relapse-Associated Worsening (RAW)*) a **progresia ochorenia nezávislá od relapsov** (angl. *Progression Independent of Relapse Activity (PIRA)*). Druhý spomenutý mechanizmus PIRA sa vyskytuje približne u jednej štvrtiny jedincov s včasnou relapsujúcou formou SM a reprezentuje hlavný mechanizmus vedúci k zhoršovaniu zdravotného stavu, najmä ak sa objavil už počas prvých 5 rokov od manifestácie ochorenia. **Skutočnosť, že progresia ochorenia nezávislá od relapsov (PIRA) sa objavuje dominantne u starších jedincov, vedie k názorom o rozdielnych imunologických a patofyziologických mechanizmoch v porovnaní s progresiou ochorenia spojenou s relapsom (RAW).** Mechanizmus progresie ochorenia vspojenej s relapsom (RAW) sa vyskytuje naopak dominantne u mladších jedincov s ochorením SM. **V súčasnosti máme vzhľadom na krátkosť trvania klinických štúdií veľmi obmedzené poznanie, do akej miery PIRA alebo RAW mechanizmus prispieva k zdravotnému zneschopneniu u jedincov s manifestáciou SM v detskom veku.** Medzi odborníkmi sa tiež diskutuje o tom, do akej miery sú jedinci s manifestáciou SM v detskom veku „chránení“ pred postupnou invalidizáciou v dôsledku väčšej reparačnej kapacity (Iaffaldano et al., 2024).

Napriek závažnosti ochorenia SM a jeho negatívnych dopadov na život jedinca v pediatrickej populácii sú naše poznatky v tejto oblasti ešte stále limitované. Nové publikované údaje preto vždy vzbudia veľký záujem u odborníkov. Tohto roku bola publikovaná analýza, ktorá porovnávala priebeh ochorenia SM vo vybraných ukazovateľoch v závislosti od veku jeho klinickej manifestácie. Celkovo sa hodnotilo 16 130 jedincov z registra pacientov Italian MS Register (IMSR). Všetky údaje z registra boli zozbierané v časovom intervale od 1. júna 2000 do 30. septembra 2021. Jedinci boli rozdelení do troch skupín podľa veku manifestovania ochorenia (používa sa rovnaká terminológia, akú použili autori analýzy): jedinci s manifestáciou ochorenia v nižšom veku ako 18 rokov (angl. *Pediatric-Onset MS (POMS)*), vo veku 19 – 50 rokov (angl. *Adult-Onset MS (AOMS)*) a vo veku nad 50 rokov (angl. *Late-Onset MS (LOMS)*). Do analýzy boli zaradení jedinci s klinicky izolovaným syndrómom a relaps-remitujúcim ochorením od prvého neurologického hodnotenia, s minimálne 3 hodnoteniami EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) skóre a dĺžkou sledovania neurológom minimálne 5 rokov (*Tab. 1*) (Iaffaldano et al., 2024).

3

**Tab. 1:** Základná charakteristika jedincov rozdelených podľa veku manifestovania ochorenia (Upravené podľa Iaffaldano et al., 2024)

	POMS	AOS	LOMS	p
Počet zaradených jedincov	1 383	14 113	634	N.A.
Vek manifestácie ochorenia (medián, IQR, roky)	15,8 (14,2 – 17,0)	29,3 (24,1 – 35,9)	52,4 (50,4 – 55,3)	< 0,001
Podiel žien a mužov (%)	68,3 / 31,7	65,2 / 31,8	69,9 / 30,1	0,68
Východisková hodnota EDSS skóre (medián, IQR, roky)	2 (1,00 – 3,00)	2 (1,00 – 2,50)	2 (1,00 – 3,00)	< 0,001

*POMS* – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku  $\leq 18$  rokov, *AOMS* – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku 19 – 50 rokov, *LOMS* – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku  $\geq 50$  rokov, *IQR* – Interkvartilný rozsah, *EDSS skóre* – Expanded Disability Status Scale

Poznámka: *p* – štatistická významnosť rozdielu údajov medzi uvedenými tromi skupinami

Hlavným sledovaným parametrom bol potvrdený nárast zdravotného postihnutia (angl. *Confirmed Disability Accrual (CDA)*) definovaný ako zvýšenie EDSS skóre v porovnaní

s východiskovou hodnotou minimálne po 48 týždňoch, t. j. zvýšenie o  $\geq 1,5$  bodu v prípade východiskovej hodnoty EDSS skóre 0, zvýšenie o  $\geq 1,0$  bodu v prípade východiskovej hodnoty EDSS skóre 1,0 – 5,5 a zvýšenie o  $\geq 0,5$  bodu v prípade východiskovej hodnoty EDSS skóre  $\geq 6,0$ . Časovo sa CDA vzťahuje k prvému zisteniu nárastu EDSS skóre (Iaffaldano et al., 2024).

Zhoršenie spojené s relapsom ochorenia (RAW) bolo definované ako CDA príhoda, pri ktorej došlo k zvýšeniu EDSS skóre oproti východiskovej hodnote v čase  $\leq 90$  dní po relapse alebo  $\leq 30$  dní pred relapsom. Progresia ochorenia nezávislá od aktivity relapsov (PIRA) bola definovaná ako CDA príhoda, pri ktorej došlo k zvýšeniu EDSS skóre oproti východiskovej hodnote v čase  $\geq 90$  dní po relapse alebo  $\geq 30$  dní pred relapsom (Iaffaldano et al., 2024).

Na základe analýzy sa stanovilo riziko (angl. *Hazard Ratio (HR)*) dosiahnutia prvej PIRA a/alebo RAW príhody na základe Coxovho proporcionálneho regresívneho modelu (*Tab. 2*).

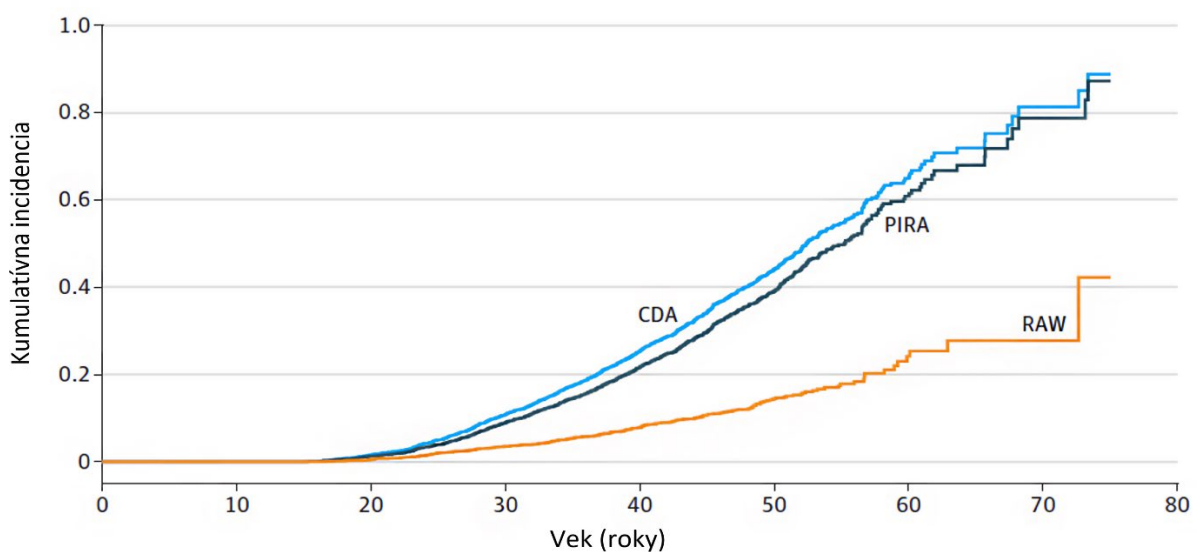
4 **Tab. 2:** Riziká dosiahnutia prvej PIRA a/alebo RAW príhody na základe Coxovho proporcionálneho regresívneho modelu (Upravené podľa Iaffaldano et al., 2024)

Parameter	PIRA HR (95 % CI)	p	RAW HR (95 % CI)	p
<b>Pohlavie</b>				
Ženy	1 (referenčná hodnota)	N.A.	1 (referenčná hodnota)	N.A.
Muži	1,12 (1,06 – 1,17)	< 0,001	0,98 (0,91 – 1,05)	0,59
<b>Vek manifestácie SM</b>				
POMS	1 (referenčná hodnota)	N. A.	1 (referenčná hodnota)	N. A.
AOMS	1,42 (1,30 – 1,55)	< 0,001	0,88 (0,79 – 0,98)	0,02
LOMS	2,98 (2,60 – 3,41)	< 0,001	0,69 (0,55 – 0,87)	0,001
Trvanie ochorenia	1,04 (1,04 – 1,05)	< 0,001	0,98 (0,98 – 0,99)	< 0,001
Farmakologická liečba (DMT)	0,69 (0,64 – 0,74)	< 0,001	0,54 (0,49 – 0,60)	< 0,001

**POMS** – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku  $\leq 18$  rokov, **AOMS** – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku 19 – 50 rokov, **LOMS** – jedinci s manifestáciou ochorenia vo veku  $\geq 50$  rokov, **PIRA** – progresia ochorenia nezávislá od relapsov, **RAW** – progresia ochorenia spojená s relapsom, **DMT** (Disease Modifying Therapy) – chorobu modifikujúca liečba

Z výsledkov analýzy je zrejmé, že faktory spojené s progresiou ochorenia nezávislou od relapsov (PIRA) sú: vyšší vek klinickej manifestácie SM, dlhšie trvanie ochorenia a kratšia doba farmakologickej liečby (Iaffaldano et al., 2024).

**Obr. 1:** Kaplan-Meierova krivka kumulatívnej incidencie prvej CDA, PIRA a RAW príhody v rôznych dekádach veku (Upravené podľa Iaffaldano et al., 2024)



**CDA** – potvrdený nárast zdravotného postihnutia, **PIRA** – progresia ochorenia nezávislá od relapsov, **RAW** – progresia ochorenia spojená s relapsom

Kumulatívna incidencia progresie ochorenia nezávislej od relapsov (PIRA) (Obr. 1) na začiatku 20. roku života je okolo 1,3 %, ale medzi 21. a 30. rokom života vzrastie 7-krát na 9,0 %. Medzi 40. a 70. rokom života sa každú dekádu života skoro zdvojnásobí, od 21,6 % okolo 40. roku života až po 78,7 % v 70. roku života (Iaffaldano et al., 2024).

Kumulatívna incidencia progresie ochorenia spojenej s relapsom (RAW) (Obr. 1) vykazuje podobný trend medzi 20. a 60. rokom života od 0,5 % v 20. roku života až po 24,1 % v 60. roku života. Je zaujímavé, že po 70. roku života, keď dosiahne 27,7 %, už ďalej nerastie (Iaffaldano et al., 2024).

Dôležitou skutočnosťou je zistenie, že odd'aľovanie choroby modifikujúcej liečby (DMT) zvyšuje riziko progresie ochorenia nezávislej od relapsov (PIRA) (HR = 1,16; 95 % CI = 1,00 – 1,34; p = 0,04) a tiež progresie ochorenia spojenej s relapsom (RAW) (HR = 1,75; 95 % CI = 1,28 – 2,39; p = 0,001) (Iaffaldano et al., 2024).

Výsledky analýzy potvrdili, že PIRA a RAW predstavujú významné rizikové faktory vedúce k invalidizácii jedincov s SM. Ich význam z hľadiska zdravotného zneschopnenia narastá hlavne v staršom veku. Závety sú tiež v súlade s doterajšími názormi, že deti sa po relapsoch ochorenia zotavujú rýchlejšie ako dospelí a môže u nich dôjsť aj k zlepšeniu zdravotného stavu vyjadrenému pomocou EDSS skóre (Iaffaldano et al., 2024).

Autori analýzy zvlášť upozorňujú na skutočnosť ohľadom choroby modifikujúcej liečby (DMT). Dlhšia expozícia DMT vedie k oddialeniu progresie ochorenia nezávislej od relapsov (PIRA). Táto skutočnosť je v súlade s poznatkami z reálnej praxe a z klinických štúdií, ktoré potvrdzujú, že patologické mechanizmy vedúce k progresii ochorenia nezávislej od relapsov (PIRA) môžu byť aspoň čiastočne modifikované súčasne schválenou chorobu modifikujúcou liečbou (DMT). Pretože PIRA, zvlášť PIRA vo včasných fázach ochorenia je prediktorom zhoršovania ochorenia v dlhodobej perspektíve, ktorej je možné čiastočne predchádzať pomocou DMT, včasná diagnóza a liečba SM predstavuje kľúčový prvok v manažmente SM (Iaffaldano et al., 2024).

Liečba SM u detí v minulosti kopírovala liečbu u dospelých a bola používaná farmakoterapia *off-label*. V súčasnosti už máme k dispozícii dokonca aj lieky podávané perorálne so schválenou terapeutickou indikáciou pre pediatrickú populáciu od 10 rokov teriflunomid a fingolimod, resp. od 13 rokov dimetyl-fumarát (SmPC príslušných liekov, stav k 17. 3. 2024) (Benallegue et al., 2024; Jakimovski et al., 2024). Výber správnej farmakoterapie v detskej populácii musí zohľadňovať mnoho faktorov, medzi inými schválené terapeutické indikácie aj pre pediatrickú populáciu, účinnosť doterajšej liečby, riziko nežiaducich účinkov, vek, zdravotný stav a preferencie jedinca, resp. rodičov. Podľa niektorých literárnych zdrojov by liekom prvej voľby v prípade detskej populácie s SM mohol byť teriflunomid (Solmaz et al., 2022).

## Literatúra

1. Benallegue, N. et al. (2024): *JAMA Neurol.*, 81, 273-282
2. Bjornevik, K. et al. (2024): *Nature Rev. Neurol.*, 19, 160-171
3. Fisher, K.S. et al. (2020): *Biomedicines*, 8, 71
4. Hardy, D.I., Banwell, B.L. (2019): *Pract. Neurol.*, 19, 71-75
5. Iaffaldano, P. et al. (2024): *JAMA Neurol.*, 81, 50-58
6. Jakimovski, D. et al. (2022): *CNS Drugs*, 36, 45-59
7. Jakimovski, D. et al. (2024): *Lancet*, 403, 183-202
8. Kuhle, J. et al. (2023): *Multiple Sclerosis J.*, 29, 385-394
9. Saponaro, A.-C. et al. (2023): *Eur. J. Paediat. Neurol.*, 45, 22-28
10. Solmaz, I. et al. (2022): *Eur. J. Paediat. Neurol.*, 39, 110-115