

ETIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY ?

Zpracoval: MUDr. Vladimír Plesník

V roce 1998 referovaly dvě na sobě nezávislé badatelské skupiny, že v centrálním nervovém systému pacientů s roztroušenou sklerózou (multiple sclerosis – RS) často našly nečekaně větší množství lidského herpesviru typu 6 (HHV-6) nebo *Chlamydia pneumoniae*

Jak výzkumníci Vanderbiltovy university (C.pneum.), tak z Wisconsinu (HHV-6), pevně stojí za svým objevem a usilovně se snaží podpořit svůj objev dalšími klinickými studiemi. Zatím co jejich pošetilá diskuse vyvolává u ostatních odborníků rozpaky, naopak ti, kteří se výzkumem RS zabývali již dříve (debaty o infekčním původu RS již trvají déle než sto let), ji nepovažují za žádnou novinku. R.T.Johnson, výzkumník z university Johna Hopkinse, řadu let se zabývající neurovirologií, uvedl, že „vzteklina, spalničky, chřipka a téměř celé spektrum virů může vyvolávat nervová onemocnění“.

Tým Vanderbiltovy university zachytil C.pneum. z likvoru a pomocí řetězové polymerázové reakce (PCR) prokázal DNA chlamydie v likvoru i v krvi. Dosud byla sledována jen možná souvislost infekce C.pneum. s kardiovaskulárními nemocemi ale vztah k RS byl novinkou. V roce 1999 uveřejnili zprávu o záchytu C.pneum. u 64% pacientů s RS, ale jen u 11% kontrolních pacientů. Pomocí PCR pak prokázali C.pneum. dokonce u 97% pacientů s RS, kdežto jen u 18% kontrolních osob. Tyto výsledky však zpochybnilo několik jiných pracovišť, upozorňujících na vlastní negativní nálezy a na málo zkušenosti s PCR u týmu Vanderbiltovy university, svědčících o sekundární kontaminaci vyšetřovaného materiálu. Ten však pracoval jinou metodou PCR než ostatní laboratoře. Teprve zavedení a použití standartního testu objasní pravdivost dosavadní hypotézy.

RS přímo vyvolává samotný imunitní systém atakující nervy a mozkovou tkáň, což svědčí, byť nepřímou, o souvislosti s prožitím nějaké infekce. Pověstná epidemie RS na Ferojských ostrovech je jednou z asi 300 jiných epidemií, které také naznačují infekční původ RS. Její explozivní průběh navázal na vylovení anglického vojska na ostrovech za druhé světové války. Studie u dvojčat prokázaly také význam genetické dispozice. Genetici předpokládají, že na vzniku RS se podílí několik desítek genů. Stejně závažné jsou zřejmě i faktory zevního prostředí.

Podle Johnsona se při vzniku RS uplatňuje neznámý faktor životního prostředí, působící v útlém dětství. Řada virových respiračních nemocí může vyvolat imunitní reakce na které imunitní systém osob s dispozicí k RS přehnaně reaguje. Dosud se však s jistotou neví, jakým mechanismem virové či bakteriální infekce mohou spustit onemocnění RS. Jedna hypotéza předpokládá, že některý antigen infekčního agens, který vyvolává imunitní reakci, má podobné složení jako hlavní proteiny nervových buněk. Imunitní buňky vůči tomuto antigenu se množí aby potlačily infekci. Po zničení původce infekce, asi až za několik let, imunitní systém následkem mylného určení antigenu napadá nervové buňky. Původcem infekce zřejmě mohou být u různých pacientů i různé viry.

Badatelé z Wisconsinu tvrdí, že infekce HHV-6 je pro vznik RS nutná, ale sama o sobě ještě nestačí. Podle této hypotézy by tedy bylo možné eliminací viru HHV-6 zastavit další průběh nemoci. Soudí, že RS začíná jako akutní virová encefalitida vyvolaná HHV-6. Po delší době, snad několika letech, imunitní systém na základě molekulární podobnosti některé složky viru s myelinovou pochvou nervů a jiných složek nervového systému, začne je napadat. Práce této badatelské skupiny je zaměřena hlavně na průkaz HHV-6 v krvi a mozku pacientů s RS. V nedávné době našli známky „aktivní infekce“ v krvi 22 (54%) ze 41 pacientů s RS, ale u nikoho z 61 osob kontrolní skupiny. Našli také HHV-6 v nervovém systému 8 z 11 pacientů s RS a u 2 ze 28 osob kontrolní skupiny. Tyto nálezy byly potvrzeny i jinými nezávislými pracovišti. Je však těžké rozhodnout, co je příčina a co následek. Virus HHV-6 je ubikviterní, prakticky každý je jím infikován už v dětství. Někdy se infekce manifestuje v podobě roseola infantum, charakterizované horečkou a exantémem. Po prožití akutní infekce virus latentně v těle persistuje. Proto nález specifických protilátek nebo DNA viru není důkazem probíhající aktivní infekce. Je také pravdou, že pacienti s RS zvýšenou měrou reagují na všechny patogeny, takže nález vyšších hladin protilátek v krvi o etiologii nesvědčí. Dosud nikdo nedokázal, že HHV-6 je něco víc než neškodné agens asi zavlékané do poškozených oblastí mozku buňkami imunitního systému.

Průkaz infekční etiologie RS bude vždy obtížný a zpochybnitelný. Probíhají, nebo jsou připravovány klinické studie směřující k experimentální terapii RS. K tomu účelu má být užít ganciclovir, který byl původně vyvinut k terapii cytomegalových onemocnění. CMV je virus blízký HHV-6. Ale výzkumníky odradila nutnost intravenózní aplikace léku (Cytovene, Roche), když slíbená perorální forma preparátu dosud není schválena FDA. Ač chybí důkazy o účinnosti acycloviru (Zovirax) vůči HHV-6, byl i tento preparát podáván malé skupině pacientů s RS. Většina odborníků však soudí, že zatím je předčasné podávat antivirotika. Jejich současné dávkování nezaručuje účinnou koncentraci preparátu v CNS a jejich delší

podávání může vést k závažným nežádoucím reakcím. Jiná skupina badatelů podávala antibiotika rifampin a erytromycin skupině 40 pacientů s RS. Pomocí magnetické resonance sledovala velikost a lokalizaci mozkových lézí a jejich reakci na užitá antibiotika. Ovšem pro RS je typický vlnovitý průběh nemoci se zhoršováním a zlepšováním stavu pacienta, kdy léze v CN spontánně vznikají i mizí, takže hodnocení efektu terapie je velmi obtížné.

Většina odborníků soudí, že podstatou RS je změna imunitních reakcí. U osob geneticky disponovaných reaguje imunitní systém na infekci která proběhla před delším časem a nyní se stala spouštědlem RS. Za těchto okolností však podávání antivirotik nemá valnou šanci na úspěch.

Souvislost RS s očkováním

Přes nesporné úspěchy vakcín v kontrole a eliminaci infekcí, je očkování stále častěji kritizováno než chváleno. Obavy z reakcí po očkování, skutečných či domnělých, pochází již z doby zahájení vakcinace proti variole. V současné postmoderní společnosti, nevěřící vědeckým poznatkům a přehnaně reagující na případná rizika, jsou účelově zveličovány výjimečné případy nežádoucích reakcí na očkování. Žádosti o odškodnění a monstrózní soudní tahanice, vydatně podporované mazanými právníky, odrazují jak očkovací lékaře, tak výrobce vakcín od aplikace a vývoje dalších očkovacích látek.

Po zavedení hromadné imunizace proti VH-B ve Francii bylo v letech 1995 a 1997 hlášeno několik případů RS, vzniklých za pár týdnů po očkování. V říjnu 1998 se francouzské úřady rozhodly dočasně přerušit toto očkování u školáků. Rozhodnutí z části bylo ovlivněno před- běžnými výsledky jedné malé studie z Francie a další z Anglie. Obě studie signalizovaly statisticky nevýznamný vzestup rizika RS u očkovanych, proti neočkovaným osobám.

Američané publikovali v únoru 2001 výsledky rozsáhlé hnízdicové retrospektivní studie u dvou kohort zdravotních sester. Jednu kohortu tvořily účastnice studie zdravotního stavu ošetřovatelek č.1, do níž patřilo od roku 1976 celkem 121 700 osob. Ve druhé kohortě bylo celkem 116 671 sester sledovaných od roku 1989. Pro každou sestru onemocněvší RS vybrali 5 zdravých žen a jednu ženu s karcinomem prsu. Údaje o očkování proti VH-B vycházely z odpovědí na zaslaných dotaznících, které byly ověřovány ve zdravotní dokumentaci. Pomocí regresní analýzy hodnotili multivariační relativní riziko onemocnění RS související s očkováním proti VH-B u 192 žen s RS a 645 vybraných kontrolních žen (534 zdravých a 111 s Ca prsu). Toto riziko bylo při očkování bez ohledu na začátek RS 0,9 (95% interval spolehlivosti byl od 0,5 do 1,6). Relativní riziko při očkování proti VH-B provedeném během dvou let před začátkem RS bylo 0,7 (95% IS byl 0,3 až 1,8). Výsledky analýzy uskutečněné jen mezi ženami s RS, která vznikla až po očkování rekombinantní vakcínou proti VH-B byly obdobné. Analýza také neprokázala závislost mezi počtem dávek vakcín a relativním rizikem vzniku RS. Výsledky studie nesvědčí o souvislosti vzniku RS s očkováním proti VH-B.

Mezinárodní koordinační centrum pro výzkum RS ustavilo zvláštní skupinu, studující vliv očkování na výskyt a frekvenci relapsů RS. Vycházela z evropské databáze RS s údaji o pacientech z Francie, Španělska a Švýcarska, majících relaps RS v letech 1993 a 1997. Zprávy o očkování byly získávány standardizovaným telefonním dotazem a ověřovány u ošetřujících lékařů. Porovnávali aplikaci vakcín v období dvou měsíců před relapsem s výskytem relapsu v kontrolních čtyřech dvouměsíčních obdobích. Zjistili, že ze 643 pacientů s relapsy RS uvedlo 96 (15%) nějaké očkování během 12 měsíců před relapsem. U 90% z nich byl údaj o očkování potvrzen. Ze všech pacientů bylo 15 (2,3%) očkováno v době dvou měsíců před relapsem na rozdíl od až 4% pacientů, kteří byli očkováni během kontrolních období. Relativní riziko vzniku relapsu po jakémkoliv očkování v době dvou měsíců před relapsem bylo 0,71 (95% IS 0,40 až 1,26). Nenašli žádné zvýšení specifického rizika relapsu po očkování proti tetanu, hepatitídě B, nebo chřipce. Podobně hodnocení rizika vzniku relapsu během jednoho, či tří měsíců po očkování neprokázalo významnou souvislost. Usoudili, že očkování asi nezvyšuje krátkodobé riziko vzniku relapsu RS.

Výše uvedené hodnověrné výsledky velkých studií jsou cenným přínosem jak pro pacienty s RS, tak pro jejich lékaře.

Použitá literatura :

1. Ascherio A., Zhang S.N., Hernán M.A., aj.; Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med, Vol. 344, 2001, č. 5., s. 327-332.
2. Confavreux Ch., Suissa Samy, Saddier Patricia aj.; Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med, Vol. 344, 2001, č. 5, s. 319-326.
3. Swift J.: The risk of vaccination – the importance of „negative“ studies. N Engl J Med., Vol. 344, 2001, č.5, s. 372-373.
4. Vastag Brian: Not so fast: Research on infectious links to MS questioned. JAMA, Vol., 285, 2001, č. 3., s. 279-281.

