

# Teriflunomid a jeho miesto v liečbe RRSM

*MUDr. Martina Martiníková , PhD.*

*Neurologická klinika FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica*

## Úvod

Relaps-remitentná forma sclerosis multiplex (RRSM) je charakterizovaná intermitentnou tvorbou zápalových lézií mozgu a miechy, následkom čoho vznikajú demyelinizačné plaky a dochádza k úbytku axónov. Pri formovaní týchto lézií zohrávajú dôležitú úlohu lymfocyty prechádzajúce z krvi cez hematoencefalickú bariéru do mozgu.

1



Relaps-remitentná forma sclerosis multiplex postihuje prevažne mladých ľudí. U 90% pacientov sa ochorenie začína vo veku 15 až 50 rokov. SM je klinicky variabilné ochorenie. Neexistujú

dvaja rovnakí pacienti. Na jednej strane existujú pacienti s patologickým MR nálezom mozgu a miechy a pomerne miernym, resp. až tichým priebehom ochorenia, na druhej strane pacienti s búrlivým priebehom ochorenia. Ostatní vykazujú aktivitu ochorenia niekde medzitým.<sup>1</sup>

Pri rozhodovaní o type vhodného lieku zohľadňujeme najmä aktivitu ochorenia. Pacientom s vysokou klinickou (závažné, zneschopňujúce relapsy, multifokálne relapsy) alebo rádiologickou (vysoká „nálož“, infratentoriálna lokalizácia ložísk) aktivitou ochorenia nasadzujeme vysokoefektívnu liečbu hneď v úvode ochorenia s cieľom potlačiť aktivitu ochorenia. Postihuje častejšie ženy než mužov v pomere 3 : 1. Ochorenie teda často postihne ženy v reprodukčnom veku. Objavujú sa aj prípady, keď ochorenie nastupuje u žien vo vyššom veku a problematika plánovania rodičovstva je neaktuálna. Vtedy v liečbe môžeme zväžiť nasadenie perorálnych liekov („malé molekuly“).

## Opis kazuistiky

2

Uvádzam prípad 48-ročnej vysokoškolsky vzdelanej ženy. V roku 2019 bola vyšetrovaná očným lekárom pre poruchu zrakovaj ostrosti charakteru optickej neuritidy. Vtedy bolo prvýkrát vyslovené podozrenie na demyelinizačné ochorenie CNS.

Retroanamnesticky boli zistené závratové stavy nerotačného charakteru v decembri 2018 a tiež už v roku 2009.

Objektívny neurologický nález dokumentuje kvadruhyperreflexiu RŠO, ľahkú paraparézu DKK.

MRI vyšetrením mozgu vo februári 2019 boli dokumentované demyelinizačné lézie supra- aj infratentoriálne (celkovo 8 lézií vrátane zvýšenej signálovej intenzity n. opticus l.dx.).

V marci 2019 k nám bola prvý raz prijatá na diagnostický pobyt pre podozrenie na demyelinizačné ochorenie CNS typu SM. Očným vyšetrením už bola dokumentovaná úprava očného nálezu: normálna zraková ostrosť 1.0 bilaterálne, normálny nález v perimetri, správny farbocit. OCT vyšetrením dokumentovaná megalopapilla o. utr. Pri vyšetrení VEP dokumentované predĺženie vlny P100 na pravom oku - 131ms. Doplneným MRI vyšetrením C miechy 4/2019

boli dokumentované výrazné multifokálne demyelinizačné lézie v C mieche.

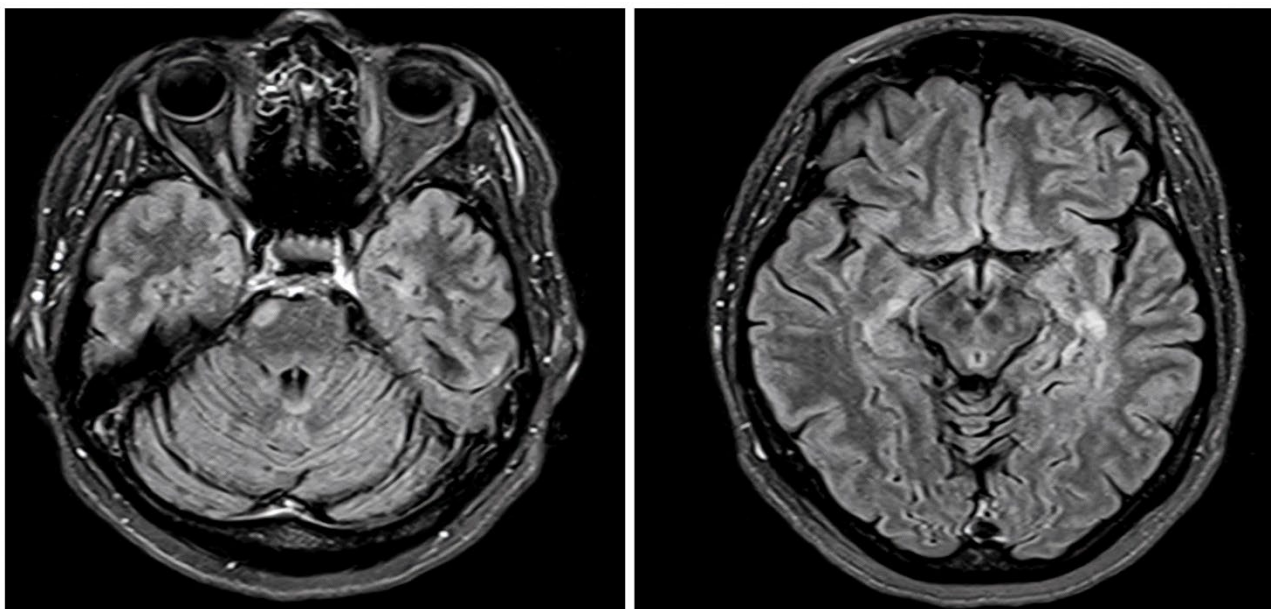
V laboratórnych parametroch prítomná ľahká pleocytóza (22 buniek) v likvore, pozitívna oligoklonálna skladba gamaglobulínovej frakcie, hypergamaglobulinorhachia. Protilátky proti AQP4 vyzneli negatívne.

Na základe klinického nálezu, anamnézy relapsov a výsledkov pomocných laboratórnych a rádiologických vyšetrení stav hodnotíme ako relaps-remitujúcu formu sclerosis multiplex. Pacientka splnila McDonaldove kritériá SM z roku 2017 ( $\geq 2$  klinické relapsy a objektívny nález aspoň z 1 lokality (ON I.dx., ľahká paraparéza), DIS –  $\geq 1$  T2 symptomatické alebo asymptomatické demyelinizačné lézie vo  $\geq 2$  typických lokalitách. Navyše súčasný výskyt Gd – enhansujúcich a neenhansujúcich lézií v MRI.

Aktivitu ochorenia nepovažujeme za vysokú – ojedinelé slabšie relapsy v priebehu posledných rokov, EDSS 1.5.

3

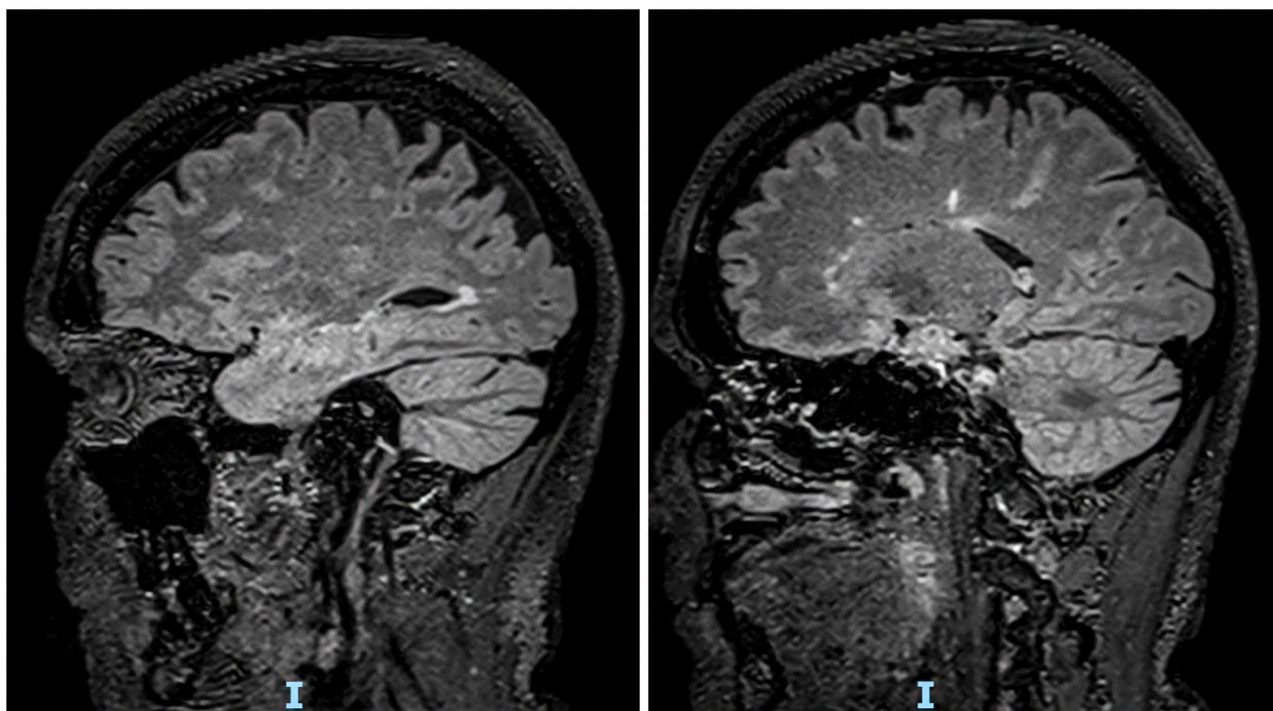
*Obr. 1: MRI mozog, T2 Flair, 2/2019\**



Infratentoriálne v bielej hmote v pravej cerebelárnej hemisfére prítomná v T2 sekvencii hypersignálna ložisková lézia do 5 mm a v oblasti pontu ventrolaterálne vpravo hypersignálna

ložisková lézia veľkosti 9 x 6 mm. Supratentoriálne sledovateľné viacpočetné ložiskové lézie periventrikulárne – v oblasti temporálneho rohu vľavo lézia veľkosti 9 x 7 mm a occipitálne obojstranne. V TRA rovine prítomné 2 ložiskové lézie charakteru „Dawsonových prstov“ vpravo occipitálne. Paraventrikulárne vľavo prítomné 2 hypersignálne lézie do 5 mm a 3 mm a viacpočetné bodkovité hypersignálne lézie. V postkontrastných sekvenciách sú popisované ložiskové lézie bez sýtenia. V T2 FLAIR vpravo v apexe orbity zvýšená signálová intenzita n. opticus, zvýšená signálová intenzita v DWI – postkontrastne bez evidentného sýtenia.

**Obr. 2.:** MRI mozog T2 Flair, 4/2021, Stacionárny nález demyelinizačných lézií\*



Vzhľadom na liečebné možnosti, preferencie pacientky v zmysle perorálneho lieku sme sa rozhodli pre teriflunomid – imunomodulačnú látku s protizápalovými účinkami, ktorá selektívne a reverzibilne inhibuje mitochondriálny enzým dihydroorotát dehydrogenázu potrebnú pre syntézu pyrimidínov de novo. Teriflunomid tým redukuje proliferáciu aktivovaných B a T lymfocytov, ktoré syntézu pyrimidínov de novo k rastu potrebujú. Teriflunomid bol schválený EMA (European Medicines Agency) na základe dvoch placebo kontrolovaných štúdií TEMSO a TOWER. Štúdia TENERE porovnávala efekt liečby teriflunomidom a interferónom beta-1a 44 ug s. s. 3 x do týždňa. Vplyv na kvalitu života a únavu bol významne lepší pri teriflunomide.<sup>2</sup>



Obr. 3.: MRI C miecha, 4/2021, Multifokálne lézie\*



5

Naša pacientka od nasadenia teriflunomidu v roku 2019 z liečby profituje. Nevykázala žiadnu klinickú ani rádiologickú aktivitu ochorenia.

## Záver

Vzhľadom na rozmanitosť klinického obrazu, rôznu stupeň aktivity ochorenia, rôzny vek v čase nástupu príznakov, individuálne preferencie na strane pacienta, čo sa spôsobu aplikácie týka, je možné v aktuálne dostupnom spektre liečebných preparátov ušiť pacientovi liečbu na mieru.

## Literatúra

1. Coyle P.K, Neurological diseases and pregnancy, Oxford university press, 2018
2. Havrdová E. Roztroušená skleróza. 2013, ISBN 978-80-204-3154-7

\*Obrázky MR vyšetrenia uverejnené so súhlasom FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica