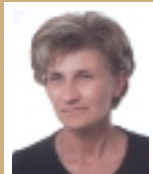


## Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego



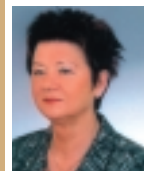
**Prof. dr hab. med. Jacek Losy**  
Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Klinika i Katedra Neurologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

**Dr n. med. Elżbieta Tokarz-Kupczyk**

**Dr n. med. Halina Wyglądalska-Jernas**



### Definicja

**Stwardnienie rozsiane (SM)** jest zapalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, w której:

- stwierdza się dowody na:
  - rozprzestrzenienie uszkodzeń w miejscu (wielogniskowość),
  - rozprzestrzenienie uszkodzeń w czasie (powtarzające się ataki choroby lub stała progresja objawów);
- nie stwierdza się dowodów na inne choroby, mogące być odpowiedzialne za rozprzestrzenienie objawów w miejscu lub czasie.

### Etiologia i patogeneza

Nadal nie jest w pełni poznana.

#### ✓ **Predyspozycja genetyczna:**

- choroba głównie rasy białej,
- większe rozpowszechnienie występowania SM u krewnych chorych niż w całej populacji,
- współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3–5% bliźniąt dwujajowych,
- częstsze występowanie niektórych genów układu zgodności tkankowej (HLA), zaangażowanych w prezentację antygenów limfocytom T.

#### ✓ **Czynniki środowiskowe:**

- zróżnicowanie geograficzne rozprzestrzenienia choroby,
- wpływ migracji na ryzyko zachorowania na SM,
- potencjalny wpływ infekcji wirusowych na rozwój choroby.

#### ✓ **Reakcja autoimmunologiczna o następującym przebiegu:**

- autoreaktywne limfocyty T przedostają się przez barierę krew–mózg i wnikają do OUN,
- po ponownej aktywacji uwalniają cytokiny pro- i antyzapalne,
- następuje aktywacja komórek mikrogleju, makrofagów, astrocytów, a następnie uwalnianie chemokin,
- ekspresja cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna,
- powstawanie przeciwciał (rola plazmacytów) przeciwko auto-antygenom w obrębie mieliny,
- dochodzi do uszkodzenia osłonki mielinowej, aksonów oraz oligodendrocytów poprzez uruchomienie mechanizmów komórkowych i humoralnych.

## Podział

W zależności od typu przebiegu SM można podzielić na następujące postaci:

Postać	Charakterystyka
<b>rzutowo-remisyjna</b>	Wyraźnie występujące rzuty choroby z całkowitym lub częściowym wycofaniem objawów. Okresy między rzutami charakteryzują się brakiem progresji choroby.
<b>pierwotnie postępująca</b>	Od samego początku postępujący przebieg choroby, niekiedy z okresami plateau.
<b>wtórnie postępująca</b>	Początkowo przebieg z rzutami i remisjami, po którym występuje progresja; bez lub z okazjonalnie występującymi rzutami i okresami plateau.
<b>postępująca z rzutami</b>	Progresja choroby od początku z wyraźnymi rzutami. Okresy między rzutami charakteryzują się również progresją choroby.

## Wywiad oraz objawy kliniczne

**Objawy początkowe w stwardnieniu rozsianym:**

✓ **Częstość występowania powyżej 4%**

- zaburzenia czucia w kończynach,
- pogorszenie ostrości wzroku,
- objawy ruchowe stopniowo narastające,
- podwójne widzenie,
- zaburzenia chodu.

✓ **Częstość występowania w przedziale 1–4%**

- objawy ruchowe o nagłym początku,
- objawy czuciowe w zakresie twarzy,
- zaburzenia równowagi,
- zawroty głowy,
- objaw Lhermitte'a,
- zaburzenia w oddawaniu moczu,
- ataksja kończyn,
- objawy ostrego poprzecznego uszkodzenia rdzenia.

**Najczęstsze objawy w zaawansowanym stwardnieniu rozsianym:**

- niedowład spastyczny,
- objawy mózdkowe (ataksja, drżenie, dyzartria),
- zaburzenia funkcji pęcherza moczowego,
- zaburzenia funkcji jelit (zaparcia),
- zaburzenia czucia głębokiego,
- zaburzenia ostrości wzroku,
- oczopląs,
- zaburzenia poznawcze,
- depresja,
- zmęczenie.

**Tab. 1. Rokowanie**

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni
Wiek zachorowania	wczesny (<25 lat)	późny (>40 lat)
Pierwsze objawy	czuciowe	ruchowe
Przebieg kliniczny	nawrotowy	przewlekłe postępujący
Częstość rzutów w 2. pierwszych latach choroby	mała	duża

**Diagnostyka i rozpoznanie****Tab. 2. Kryteria rozpoznania postaci z rzutami i remisjami SM**

Liczba rzutów choroby	Liczba ognisk	Dodatkowe kryteria
2 lub więcej	2 lub więcej	—
2 lub więcej	1	zmiany w NMR <b>rozsiane w miejscu lub</b> 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR <b>lub</b> kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	zmiany w NMR <b>rozsiane w czasie lub</b> drugi rzut choroby
1	1	zmiany w NMR <b>rozsiane w miejscu lub</b> 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR <b>oraz</b> zmiany w NMR <b>rozsiane w czasie lub</b> drugi rzut choroby

NMR – rezonans magnetyczny; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

**Tab. 3. Kryteria rozpoznania postaci pierwotnie postępującej SM**

Prezentacja kliniczna	Dodatkowe kryteria
progresja objawów neurologicznych sugerująca stwardnienie rozsiane	1 rok postępu choroby oraz <b>dodatkowo 2 spośród poniższych:</b> a. zmiany w NMR mózgu (9 ognisk T2 lub powyżej 4. ognisk T2 z dodatnim wynikiem VEP) b. zmiany w NMR rdzenia kręgowego ( <b>dwa ogniska T2</b> ) c. pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego

## Definicje kryteriów diagnostycznych zmian stwierdzanych w rezonansie magnetycznym (NMR)

### A. Zmiany rozsiane w miejscu – obecne trzy spośród czterech zmian:

1. 1 ognisko ulegające wzmocnieniu gadolinowemu lub 9 ognisk hiperintensywnych w czasie T2,
2. przynajmniej 1 ognisko położone podnamiotowo,
3. przynajmniej 1 ognisko położone podkorowo,
4. przynajmniej 3 ogniska położone okołokomorowo. Uwaga: 1 ognisko w rdzeniu kręgowym odpowiada ognisku w mózgu.

### B. Zmiany rozsiane w czasie

1. obecność ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu wykonanym przynajmniej 3 miesiące po rzucie choroby, w miejscu innym niż odpowiedzialne za rzut, lub
2. obecność nowego ogniska T2 w badaniu wykonanym przynajmniej 30 dni po rzucie choroby.

**Pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR):** obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym oligoklonalnych immunoglobulin oraz/lub podwyższony wskaźnik IgG.

**Pozytywny wynik wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW):** obecność opóźnionej, lecz dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego.

## Leczenie

### Leczenie ostrego rzutu choroby

#### ● Dożylnie kortykosteroidy:

Metylprednizolon we wlewie kroplowym 500–1000 mg/dobę przez 3–7 dni. Leczenie można uzupełnić podawaniem prednizonu doustnie przez kilka tygodni, w dawce początkowej 60 mg/dobę, stopniowo zmniejszając dawkę.

#### ● Doustne kortykosteroidy – w lżejszych przypadkach:

Prednizon, względnie metyloprednizolon.

## UWAGA!

W przypadku pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego wyraźna przewaga podawanego dożylnie metyloprednizolonu nad doustnie podawanym prednizonem.

### Leczenie modyfikujące przebieg postaci z rzutami i remisjami SM

- A. Interferon beta-1a (Avonex, Rebif)
- B. Interferon beta-1b (Betaferon)
- C. Octan glatirameru (Copaxone)

## Porównanie wyników prób klinicznych trzema preparatami interferonu beta oraz octanem glatirameru w leczeniu pacjentów z SM o postaci choroby z rzutami i remisjami

Próba kliniczna	IFN fl-1b (1993) <sup>1</sup> Betaferon®	IFN fl-1a (1996) <sup>2</sup> Avonex®	IFN fl-1a (1997) <sup>3</sup> Rebif®	Octan glatirameru <sup>4</sup> Copaxone®
liczba pacjentów	372	301	560	251
EDSS	0–5,5	1–3,5	0–5,5	0–5,0
wiek	18–50 lat	18–55 lat	18–50 lat	18–45 lat
dawkowanie i czas leczenia	1,6 lub 8 mln. j.m. s.c. co 2-gi dzień, 2 lata	6 mln. j.m. (30 µg) i.m., 1x/tydz., 2 lata	6 mln. j.m. (22 µg) lub 12 mln. j.m. (44 µg) s.c., 3x/tydz., 2 lata	20 µg podskórnie codziennie
częstość rzutów	↓ o 34% w porównaniu z placebo (przy wyższej dawce)	↓ o 32% w porównaniu z placebo	↓ o 32% przy wyższej i o 29% przy niższej dawce, w porównaniu z placebo	↓ o 29% w porównaniu z placebo
% pacjentów bez rzutów	↑ o 100% w porównaniu z placebo (przy wyższej dawce)	↑ o 39% w porównaniu z placebo	↑ o 119% w porównaniu z placebo (przy wyższej dawce)	33,6%
czas do pierwszego rzutu	↑ o 93% w porównaniu z placebo (przy wyższej dawce)	↑ o 31% w porównaniu z placebo	↑ o 113% w porównaniu z placebo (przy wyższej dawce)	↑ o 45% w porównaniu z placebo
niesprawność ruchowa	trend w kierunku opóźnienia narastania niesprawności	istotne opóźnienie narastania niesprawności	istotne opóźnienie narastania niesprawności	korzystny efekt w porównaniu z placebo
aktywność choroby w obrazach NMR	znaczące ↓ w porównaniu z placebo	znaczące ↓ w porównaniu z placebo	znaczące ↓ w porównaniu z placebo	znaczące ↓ w porównaniu z placebo

<sup>1</sup> The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993, 43;655-661.

<sup>2</sup> Jacobs LD i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996, 39;285-294.

<sup>3</sup> PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized, double blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 352;1498-1504.

<sup>4</sup> Johnson KP i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995, 45;1268-1276.

**Działania niepożądane przy stosowaniu preparatów interferonu beta:** gorączka, bóle mięśni, dreszcze, objawy grypopodobne, reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia leku, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (zalecane zastosowanie niewielkich dawek sterydów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

**Działania niepożądane przy stosowaniu octanu glatirameru:** reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia leku – zaczerwienienie, ból, obrzęk; reakcje ogólne – ucisk w klatce piersiowej, bicie serca, duszność, występujące u około 15% chorych.

**Podczas stosowania leczenia immunomodulującego należy oceniać efekty kliniczne:**

- częstość występowania rzutów,
- postęp deficytu neurologicznego,
- wpływ na obraz NMR.

**W przypadku niezadawalającej skuteczności terapeutycznej należy:**

- zwiększyć dopuszczalną dawkę leku (w przypadku interferonów), jeżeli leczenie zostało zaczęte od dawki niższej,
- zmienić preparat interferonu na octan glatirameru lub odwrotnie,
- zastosować leczenie natalizumabem.

**Wskazania do stosowania natalizumabu** (przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi VLA-4, hamujące migrację limfocytów do OUN):

- ❖ w przypadku nieskuteczności terapii interferonem beta (pacjenci, którzy mieli przynajmniej 1 rzut choroby będąc leczeni oraz wykazujący w badaniu NMR przynajmniej 9 ognisk T2 lub przynajmniej 1 ognisko wzmacniające gadoliną).
- ❖ w przypadku bardzo aktywnej postaci choroby (2 lub więcej ciężkich rzutów choroby oraz 1 lub więcej ognisk w NMR wzmacniających się gadoliną, lub istotny wzrost obszaru ognisk T2 w porównaniu z badaniem poprzednim).

Natalizumab zmniejsza o ponad 60% częstość rzutów choroby oraz zwalnia progresję choroby. W trakcie stosowania mogą wystąpić objawy uboczne, w tym infekcja wirusem JC, PML – wieloogniskowa postępująca leukoencefalopatia.

**Leczenie postaci postępującej SM**

Leki immunosupresyjne – stosowane są okresowo z uwagi na możliwość wystąpienia poważnych objawów ubocznych. Konieczna częsta kontrola laboratoryjna i kliniczna.

- metotreksat – 7,5–20 mg 1x/tydz.,
- mitoksantron – 5–12 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, dożylnie co 3 miesiące, przez 2 lata,
- azatiopryna – 1–2 mg/kg m.c./dobę.

**Leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym****✓ Spastyczność****A. Leczenie farmakologiczne:**

- baklofen,
- tizanidyna (Sirdalud),
- tetrazepam (Myolastan),
- pochodne benzodiazepiny (Clonazepamum, Relanium).

**B. Interwencyjne metody zwalczania spastyczności (tylko w ciężkich przypadkach)**

- miejscowo podawana toksyna botulinowa,
- blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych.

**C. Fizjoterapia**

**✓ Dysfunkcja pęcherza moczowego**

- nadmierna aktywność wypieracza pęcherza:  
leki przeciwcholinergiczne (oksybutynina),
- zatrzymanie moczu:  
leki parasympatykomimetyczne (neostygmina, pilokarpina),  
cewnikowanie pęcherza moczowego,
- częste oddawanie moczu w nocy:  
desmopresyna.

**✓ Zmęczenie**

- amantadyna – 100 mg 2x/dobę,
- modafinil – 200 mg/dobę,
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).

**✓ Ból związany z SM**

- ostry: karbamazepina, benzodiazepiny, gabapentyna,
- przewlekły: amitryptylina, karbamazepina.