

Definicja

Stwardnienie rozsiane, SR (*łac. Sclerosis multiplex, SM; ang. Multiple sclerosis, MS*) 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, które mogłyby odpowiadać za rozprzestrzenienie objawów w miejscu lub czasie.

Etiologia

Nadal nie w pełni poznana.

Patogeneza

Przyjmuje się, że odgrywają w niej rolę trzy omówione poniżej grupy czynników.

1. Predyspozycje genetyczne:

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

2. Czynniki środowiskowe:

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

3. Reakcja autoimmunologiczna:

- przedostawanie się autoreaktywnych limfocytów T przez barierę krew-mózg i wnikanie do OUN,
- uwalnianie - po ich ponownej aktywacji - cytokin pro- i antyzapalnych,
- aktywacja komórek mikrogleju, makrofagów i astrocytów → uwalnianie chemokin → ekspresja cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonka,
- powstawanie przeciwciał (rola plazmocytów) przeciwko autoantygenom w obrębie mieliny,
- uszkodzenie osłonki mielinowej, aksonów oraz oligodendrocytów na drodze mechanizmów komórkowych i humoralnych.



Podział kliniczny

W zależności od przebiegu SM wyróżnia się następujące 4 postaci choroby:

1. rzutowo-remisyjną:

- wyraźnie występujące rzuty z całkowitym lub częściowym powrotem funkcji,
- w okresach pomiędzy rzutami - brak progresji choroby;

2. pierwotnie postępującą:

- od samego początku - przebieg postępujący,
- niekiedy - okresy plateau;

3. wtórnie postępującą:

- początkowo - przebieg z rzutami i remisjami, po których dochodzi do progresji,
- w okresie progresji mogą okazjonalnie występować rzuty choroby i fazy plateau;

4. postępująca z rzutami:

- od początku – przebieg postępujący z wyraźnymi rzutami,
- w okresach pomiędzy rzutami - progresja choroby.

Rozpoznanie

Symptomatologia

Objawy początkowe:

częste (występowanie >4%):

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

mniej częste (występowanie od 1 do 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.

DiagnostykaKryteria diagnostyczne

1. Postać z rzutami i remisjami:

Liczba rzutów choroby	Liczba ognisk	Dodatkowe wymagania
2 lub więcej	2 lub więcej	-----
2 lub więcej	1	zmiany w NMR rozsiane w miejscu <u>lub</u> 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR <u>lub</u> kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	zmiany w NMR rozsiane w czasie <u>lub</u> drugi rzut choroby
1	1	zmiany w NMR rozsiane w miejscu <u>lub</u> 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR ORAZ zmiany w NMR rozsiane w czasie <u>lub</u> drugi rzut choroby

2. Postać pierwotnie postępująca:

Prezentacja kliniczna	Dodatkowe wymagania
Progresja objawów neurologicznych sugerująca SM	1 rok postępu choroby oraz <u>dodatkowo 2 objawy</u> spośród: <ol style="list-style-type: none"> zmiany w NMR mózgu, tj.: 9 ognisk T2 <u>lub</u> 4+ ognisk T2 z dodatnim wynikiem VEP, zmiany w NMR rdzenia, tj.: 2 ogniska T2, pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego

Definicje kryteriów diagnostycznych w badaniu NMR

Zmiany rozsiane w miejscu:

obecne trzy (3) spośród czterech (4) zmian:

- **1 ognisko** ulegające wzmocnieniu gadolinowemu lub
9 ognisk hiperintensywnych w czasie T2,
- **przynajmniej 1 ognisko** położone podnamiotowo,
- **przynajmniej 1 ognisko** położone podkorowo,
- **przynajmniej 3 ogniska** położone okołokomorowo
(1 ognisko w rdzeniu kręgowym odpowiada ognisku podnamiotowemu w mózgu).

Zmiany rozsiane w czasie:

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

Pozytywny wynik PMR (badania płynu mózgowo-rdzeniowego) ⇒ obecność w nim oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG.

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

Postępowanie lecznicze

Leczenie ostrego rzutu choroby:

- metyloprednizolon - dożylnie we wlewie kroplowym 500-1000 mg/dobę przez 3-7 dni; leczenie można uzupełnić podawaniem przez kilka tygodni prednizonu doustnie w dawce początkowej 60 mg/dobę, a następnie stopniowo zmniejszanej,
- kortykosteroidy doustnie (w lżejszych rzutach): prednizon względnie metyloprednizolon.

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

Leczenie modyfikujące przebieg choroby o postaci z rzutami i remisjami:

Stosuje się albo preparaty interferonów (IFN): beta-1a lub -1b, albo octan glatirameru, będący solą sodową syntetycznych polipeptydów złożonych z 4 naturalnie występujących aminokwasów: L-alaniny, L-kwasu glutaminowego, L-lizyny i L-tyrozyny (☞ tabela na str. 5).

Objawy uboczne przy stosowaniu preparatów interferonu (IFN) beta:

gorączka, bóle mięśni, dreszcze (objawy grypopodobne), reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia leku, wzrost miana enzymów wątrobowych (zalecane niewielkie dawki sterydów lub niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Objawy uboczne przy stosowaniu octanu glatirameru:

reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięć leku (zaczerwienienie, ból, obrzęk), reakcje ogólne (ucisk w klatce piersiowej, bicie serca, duszność) u ok. 15% chorych.

Tabela porównawcza wyników prób klinicznych* z lekami immunomodulującymi w leczeniu pacjentów z SM o postaci z rzutami i remisjami

Próba kliniczna	IFN β -1b (1993) ¹⁾ Betaferon®	IFN β -1a (1996) ²⁾ Avonex®	IFN β -1a (1997) ³⁾ Rebif®	Octan glatirameru ⁴⁾ Copoxone®
liczba pacjentów	372	301	560	251
EDSS	0-5,5	1-3,5	0-5,5	0-5,0
wiek	18-50	18-55	18-50	18-45
dawkowanie i czas leczenia	1,6 <u>lub</u> 8 mln j.m. podsk. co 2-gi dzień, 2 lata	6 mln j.m. (30 μ g) dom. 1x/tydz, 2 lata	6 mln j.m. (22 μ g) <u>lub</u> 12 mln j.m. (44 μ g) podsk. 3x/tydz, 2 lata	20 μ g podsk. codziennie
częstość rzutów	↓ o 34% (przy wyższej dawce) wobec placebo	↓ o 32% wobec placebo	↓ o 32% (przy wyższej) i o 29% (przy niższej dawce) wobec placebo	↓ o 29% wobec placebo
% pacjentów bez rzutów	↑ o 100% wobec placebo przy wyższej dawce	↑ o 39% wobec placebo	↑ o 119% wobec placebo przy wyższej dawce	33,6
czas do 1. rzutu	↑ o 93% wobec placebo przy wyższej dawce	↑ o 31% wobec placebo	↑ o 113% wobec placebo przy wyższej dawce	↑ o 45% wobec placebo
niesprawność ruchowa	brak istotnej zmiany	istotne opóźnienie narastania	istotne opóźnienie narastania	korzystny efekt w porównaniu z placebo
aktywność choroby w obrazach MRI	znacząco ↓ w porównaniu z placebo	znacząco ↓ w porównaniu z placebo	znacząco ↓ w porównaniu z placebo	znacząco ↓ w porównaniu z placebo

Podczas stosowania leczenia immunomodulującego należy oceniać efekty kliniczne:

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

W przypadku niezadowolającej 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.

Piśmiennictwo dotyczące terapii SM (badania rejestracyjne interferonów beta oraz octanu glatirameru)

- 1) 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.
- 2) Jacobs LD i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996, 39, 285-294.
- 3) PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 352, 1498-1504.
- 4) Johnson K.P. 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.

Leczenie postaci postępującej choroby

Stosuje się leki immunosupresyjne:

- metotreksat - 7,5-20 mg 1x w tyg.,
- mitoksantron - 5-12 mg/m² dożylnie co 3 miesiące - przez 2 lata,
- azatiopryna - 1-2 mg/kg mc./dobę.

Leczenie objawowe*Spastyczność:*

1. leczenie farmakologiczne: baklofen, tizanidyna*, dantrolen*, tetrazepam, pochodne benzodiazepiny (klonazepam, diazepam);
2. interwencyjne metody zwalczania spastyczności (tylko w ciężkich przypadkach):
 - miejscowo podawana toksyna botulinowa,
 - blokada nerwów obwodowych - fenolowa lub alkoholowa;
3. fizjoterapia.

Dysfunkcja pęcherza moczowego:

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

Zmęczenie:

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

Ból związany z SM:

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

* leki obecnie nie zarejestrowane w Polsce.

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 przez pierwsze 2 lata choroby	mała	duża