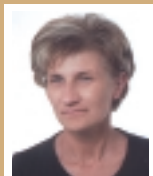


Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego



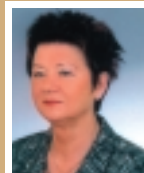
Prof. dr hab. med. Jacek Losy
Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



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
rzutowo-remisyjna	Wyraźnie występujące rzuty choroby z całkowitym lub częściowym wycofaniem objawów. Okresy między rzutami charakteryzują się brakiem progresji choroby.
pierwotnie postępująca	Od samego początku postępujący przebieg choroby, niekiedy z okresami plateau.
wtórnie postępująca	Początkowo przebieg z rzutami i remisjami, po którym występuje progresja; bez lub z okazjonalnie występującymi rzutami i okresami plateau.
postępująca z rzutami	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 rozsiane w miejscu lub 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	zmiany w NMR rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
1	1	zmiany w NMR rozsiane w miejscu lub 2 ogniska w NMR i pozytywny PMR oraz zmiany w NMR rozsiane w czasie lub 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 dodatkowo 2 spośród poniższych: a. zmiany w NMR mózgu (9 ognisk T2 lub powyżej 4. ognisk T2 z dodatnim wynikiem VEP) b. zmiany w NMR rdzenia kręgowego (dwa ogniska T2) 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) ¹ Betaferon®	IFN fl-1a (1996) ² Avonex®	IFN fl-1a (1997) ³ Rebif®	Octan glatirameru ⁴ 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

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. Randomized, double blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 352;1498-1504.

⁴ 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 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,
- zastosować leczenie natalizumabem.

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/m² 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.