

# A SCLEROSIS MULTIPLEX TERÁPIÁJA

SIMÓ MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer leggyakoribb neuroimmunológiai betegsége. Az SM multifaktoriális betegség, genetikai és környezeti faktorok együttes szerepe valószínűsíthető. A betegség alapja a központi idegrendszerben zajló autoimmun gyulladás, ennek következménye a myelin károsodása, illetve az axonok secunder degenerációja. Az SM patomechanizmusa nem homogén, négy altípusa különíthető el. Kórlefolys szempontjából a relapszáló-remittáló, a secunder, illetve primer krónikus lefolyásformák a leggyakoribbak. A betegség a központi idegrendszer összes pályarendszerét, elsősorban a hosszú pályákat érinti. Az SM diagnózisának felállításában az ún. McDonald-féle diagnosztikai kritériumrendszert alkalmazzuk, megfelelő klinikai kép és az MR pozitívítása esetén a diagnózis felállítható. A kezelés során elkülönítjük a relapszusok során alkalmazott, illetve a tüneti kezelést, valamint a hosszú távú immunmoduláns kezelést. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos megemlíteni a neuromyelitis opticát (Devic betegség), amelynek minél korábbi felismerése az SM-től eltérő kezelése miatt is fontos.

**KULCSSZAVAK:** sclerosis multiplex, McDonald kritériumok, immunmoduláns kezelés

## THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis (MS) is one of the most frequent neuroimmunological disorders of the central nervous system. It is a multifactorial disease with possible causes including genetic and environmental factors. MS is characterized in essence by an autoimmune inflammation in the central nervous system, resulting in the damage of the myelin sheath and the axons. There are four pathological subtypes of the disease. Its clinical course can either be of the relapsing-remitting or primary and secondary progressive type. All structures of the central nervous system may be involved, but the longest tracts are affected the most often. According to the revised McDonald criteria, the diagnosis of MS is based on the clinical course and the MRI findings. Its therapy can be divided into the acute treatment of relapses, symptomatic relief and long-term immunomodulatory treatment. With respect to differential diagnosis, it is of special concern to distinguish between MS and neuromyelitis optica, as early diagnosis and appropriate treatment of the latter may prevent the development of severe residual symptoms associated with this disease.

**KEYWORDS:** multiple sclerosis, McDonald criteria, immunomodulatory treatment

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer leggyakoribb neuroimmunológiai betegsége. Prevalenciája a mérsékelt égövön 30-70/100.000. Magyarországon 7-10.000-re tehető a betegek száma.

## Aetiológia, patológia.

Az SM multifaktoriális betegség, genetikai és környezeti faktorok együttes szerepe valószínűsíthető. Az egyenlítő-től a sarkok felé haladva a betegség prevalenciája nő; ez a tény, valamint a migrációs tanulmányok eredményei, a vírusinfekciók és a relapszusok összefüggése utalnak a környezeti tényezők szerepére. A genetikai faktorok fontos-

ságát támasztják alá a családgenetikai és ikervizsgálatok eredményei. Mindezen tények alapján mondható, hogy több gén együtthatása, valamint a környezeti faktorok együttesen vezetnek a betegség kialakulásához.

A betegség alapja a központi idegrendszerben zajló autoimmun gyulladás, amelynek során a periférián aktiválódó T-sejtek keresztreagálnak a myelin egyes komponenseivel. Az autoimmun gyulladás következménye a myelin károsodása, illetve az axonok secunder degenerációja. A myelinhiányos területeket nevezzük plakknak. Az aktív plakokban vér-agyagát zavar, perivascularis lymphocytás-plasmasejtes infiltráció, primer szeg-

mentalis demyelinatio észlelhető. A krónikus plakokban az astrocyta proliferáció tartós fennállása miatt hegeképződés (sclerosis) alakul ki. A betegség folyamán kialakuló axonlaesio már az akut gyulladásos plakkokban (a betegség korai fázisában) is kimutatható, a krónikus degeneráció klinikai tüneteit a betegség második (secunder krónikus) fázisában lehet észlelni. A legújabb patológiai megfigyelések alapján az SM nem kizárólagosan a fehérállomány betegsége, a cortex érintettsége is megfigyelhető. Az SM patomechanizmusa nem homogén, a legutóbbi évek vizsgálatai alapján négy altípus különíthető el. Egy betegen belül egy altípusra jellemző eltérések láthatók minden plakokban, ezek dominálón vagy immunológiai vagy degeneratív folyamatot jeleznek. A különböző altípusok definiálása a későbbiekben a megfelelő, specifikus terápia megválasztása szempontjából alapvető fontosságú lehet.

### Kórlefolyás

A betegek 65-80%-a az ún. relapszáló-remittáló (RR-SM) altípusba tartozik, amikor a kórlefolyás hullámzó, rosszabbodásokkal, javulásokkal tarkított. A betegség kezdetén, ez első relapszusokat követően teljes remisszió lehetséges. A relapszus 24 órán túl fennálló neurológiai tünetekkel járó váratlan rosszabbodást jelent; amelyet legalább egy hónapig tartó remisszió követ. A betegek nagy részénél évek, illetve egy-két évtizeden belül kialakul a secunder krónikus lefolyásforma (SP-SM), ebben a stádiumban a tünetek hullámzása megszűnik, lassú progresszió látható. Primer progresszív (PP-SM) kórlefolyás figyelhető meg a betegek 10-15%-ánál. Ebben a típusban a tünetek folyamatos rosszabbodása a jellemző. Ritka, mindössze a betegek 5-6%-át érinti a relapszáló-progresszív kórforma (RP-SM), amikor a progresszív betegségelfolyást relapszusok is tarkítják.

### Diagnosztika

Az SM diagnózisának felállításában az ún. McDonald-féle diagnosztikai kritériumrendszert alkalmazzuk. Ezen diagnosztikai algoritmus szerint a sclerosis multiplex diagnózisának felállításához a laesiók térbeli-időbeli disszeminációját kell igazolni.

Az időbeli disszemináció azt jelenti, hogy két, egymástól legalább egy hónapos időintervallum-

mal elválasztott neurológiai tünettel járó relapszusa legyen a betegnek. A térbeli disszemináció fogalma: két, egyértelműen elkülönült gócra jellemző tünete legyen a betegnek, illetve a diagnosztikai kritériumrendszerben leírtaknak megfelelő MR eltérésekkel rendelkezzen. A 2005-ben leírt (jelenleg is használatban lévő), módosított diagnosztikai kritériumok szerint már az első relapszust követően egy hónappal elvégzett kontroll MR vizsgálat után felállítható a sclerosis multiplex diagnózisa, tehát az időbeli disszemináció is igazolható az MR vizsgálattal.

Az eszközös vizsgálatok közül az elsőként választandó vizsgálóeljárás az MR. Koponya-MR során a demyelinációs góccok jellegzetes eloszlásban, a kamrák körüli fehérállományban, juxtacorticalisan, a corpus callosumban mutatkoznak. Az SM-es góccok T2 képeken világos, jelintenzív laesio képében jelentkeznek. T1 képeken az axonlaesiót reprezentáló ún. fekete lyukak láthatók, ugyancsak T1 képeken vizsgálják a kontrasztanyag halmozást, ami akut gyulladásra utal. Kamraközeli góccok kimutatására alkalmasak a FLAIR képek. MR spektroszkópiával vizsgálható a demyelinatio, illetve axonpusztulás mértéke.

A kiváltott válasz vizsgálatok közül a VEP (visually evoked potential – vizuális kiváltott válasz) a látópálya igen érzékeny vizsgáló módszere, neuritis retrobulbaris igazolásában érzékenyebb módszer az MR-nél. A somatosensoros illetve motoros kiváltott válasz vizsgálatok a kórlefolyás előrejelzésében játszhatnak szerepet. A liquor cerebrospinalis vizsgálata az utóbbi időben, a McDonald-kritériumok alkalmazásával párhuzamosan veszített jelentőségéből. Az SM diagnózisa felállítható a klinikum, valamint az MR vizsgálat eredménye alapján, azonban ha ezek a feltételek nem teljesülnek és liquor vizsgálatot végzünk, akkor vagy az emelkedett IgG index vagy az oligoclonalis gammopathia (OGP) tekinthető pozitív, a diagnózist alátámasztó leletnek.

### Tünettan

A betegség a központi idegrendszer összes pályarendszerét, elsősorban a hosszú pályákat érinti. A n. opticus érintettség (neuritis retrobulbaris) igen gyakran első tünet, néhány nap alatt kialakuló, szemmozgásra fellépő fájdalommal kísért visuscsökkenés jellemzi. A sensoros pályák közül elsősorban a somatosensoros rendszer érintett, nagyon

gyakori tünet a zsibbadás, fonákézés, mélyérzészavar, de a spinothalamikus pálya érintettsége is észlelhető. Motoros tünetek közül leggyakrabban paraparesis fordul elő, agytörzsi tünetek közül említendő a gyakori internuclearis ophtalmoplegia. A cerebellaris tünetek változatosak, törzs- és végtagataxia, koordinációs és egyensúlyzavar, tremor. Az autonóm tünetek közül a detrusor hyperreflexia, illetve a detrusor-sphincter dyssinergia dominál. Kóros fáradékonyság (fatigue), kognitív funkciócsökkenés, subcorticalis dementia, depresszió színezhetik a klinikai képet. Előfordulnak ún. paroxizmális tünetek is (Lhermitte jel, trigeminus neuralgia, dystonia, hemiataxia stb.), amelyek hirtelen kezdődnek, fél-egy percig tartanak, naponta többszázszor is ismétlődhetnek. A betegek állapota az ún. EDSS (Expanded Disability Status Scale) skálával mérhető, illetve követhető.

### Kezelés

A relapszusok kezelése 3-5 napon át iv. adott nagy dózissal (napi 500-1000 mg) szteroiddal (methylprednisolon) történik, fulmináns, súlyos esetekben plazmaferézis szóba jön. A tüneti kezelés során a spasticitás csökkentése baclofennel, tizanidinnel érhető el. Detrusor hyperreflexiában anticholinerg szereket adunk, detrusor-sphincter dyssinergiában intermittáló önkátérezés válhat szükségessé. A fatigue kezelése amantadinnal történik. A paroxizmális tüneteket carbamazepin, gabapentin adása mérsékelheti.

A hosszú távú immunmoduláns kezelés során interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon), glatiramere acetate (Copaxone) az elsőként választandó, öninjekciózás formájában adható szerek. A klinikai vizsgálatok alapján a három interferon készítmény valamint a glatiramer acetat klinikai hatása számottevően nem különbözik. Mindegyik szer adása a relapszáló-remittáló betegségfázisban indokolt, a relapszus-rátát csökkentik. Az interferon kezelés mellett kezdetben akut injekciós influenza-szerű mellékhatás léphet fel, gyakorisága a kezelés folyamán csökken. Súlyos depresszió ellenjavallata az interferon kezelésnek, graviditás, laktáció során egyik immunmoduláns kezelés sem javasolt.

A natalizumab (Tysabri) – a T-sejteken exprezeződő, azok migrációjában fontos szerepet játszó integrin ellen kifejlesztett monoklonális anti-

test - gyors progressziójú relapszáló-remittáló, illetve az interferonokra nem reagáló esetekben adható, havonta egyszer infúzióban. Jelentős mértékben csökkenti a relapszus-rátát, illetve az MR képeken látható gócok számát. A szer alkalmazása mellett néhány esetben PML (progresszív multifokális leucoencephalopathia) alakult ki, emiatt alkalmazása megfelelő körültekintést igényel.

Számos klinikai vizsgálat volt, illetve zajlik jelenleg is, ami az immunmoduláns szerek hatékonyságát, a dózis-hatás összefüggést, valamint a különböző szerek kombinációinak hatását vizsgálják. Fontos kérdés a hosszú távú immunmoduláns kezelés elkezdésének időpontja. A korai kezelés mellett szóló érv, hogy a mozgáskorlátozottság, a rokkantság (disability) mértékét meghatározó degeneratív folyamatok a betegség kezdetén, a gyulladással párhuzamosan megkezdődnek. A nagyszámú klinikai vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy már az első relapszus idején, a klinikailag izolált szindróma (CIS) jelentkezésekor elkülöníthető egy rosszabb prognózisú, magas rizikójú betegcsoport (klinikai tünetek, illetve MR eltérések alapján), akiknél az immunmoduláns kezelés elkezdése előnyt jelenthet.

Relapszusokkal járó progresszív SM kezelésében jön szóba a mitoxantron (Novantrone), amit három havonta infúzióban lehet adni. Alkalmazhatóságát cardiotoxicitása korlátozhatja, rendszeres kardiológiai kontroll, ECHO vizsgálat szükséges. A primer progresszív forma lefolyását a jelenleg forgalomban lévő szerek nem befolyásolják.

A legújabb terápiás kutatások során elsősorban a monoklonális antitestek, a per os adható gyógyszeres lehetőségek, a neuroprotektív szerek hatását vizsgálják, emellett összejt terápiával kapcsolatos kutatások is zajlanak.

Magyarországon a sclerosis multiplexes betegek ellátása, gondozása az SM centrumokban megoldott.

### Differenciáldiagnosztika

Elkülönítő diagnosztikai szempontból azon betegségek jönnek szóba, amelyek körlefolysa, illetve az MR felvételeken látható eltérések hasonlítanak SM-re: egyéb autoimmun kórképek (Sjögren, SLE, CIDP), vascularis betegségek, vasculitisek, tumor, funicularis myelosis stb. Fontos megemlíteni a neuromyelitis opticit (Devic betegség), amely

egy-vagy kétoldali látásromlással, gerincvelői hársántlaesio (myelitis) tüneteivel járó neuroimmunológiai betegség, kiváltásában az AP-4 (aquaporin-4) csatornák ellen termelődő autoantitestek játszanak szerepet. A diagnózis felállításában segít a jellegzetes, több szegmentumra kiterjedő gerincvelői laesio, az autoantitestek kimutatása. Kezelésében akutan nagy dózisu szteroid, illetve plazmaferezis, hosszú távon per os szteroid és azathioprin beállítása javasolt. Megfelelő, időben kezdett kezelés mellett a súlyos neurológiai tünetek fennmaradása megelőzhető.

### Speciális kérdések

Terhesség során a relapszusok gyakorisága csökken, a szülést követő első hat hónap során azonban növekedhet a relapszus-ráta. A terhesség előtt alkalmazott immunmoduláns szerek visszaállítása javasolt ekkor.

*Levelező szerző:  
Dr. Simó Magdolna  
SE Neurológiai Klinika  
1083 Budapest, Balassa u. 6.*

### IRODALOM

1. McDonald, WI et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
2. Polman, HC et al: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-846
3. Multiple Sclerosis. *Continuum*, Vol10, Nr 6, Dec 2004
4. Vécsei L, Komoly S.: Sclerosis multiplex. *Therapia*, 2003
5. Csépanyi, Illés Zs.: Klinikai neuroimmunológia, Matyus-BENTEN, 2005, 51-142.
6. Simó M. Barsi P, Arányi Zs.: Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria. *Multiple Sclerosis* 2008, 14: 472-478
7. Pugliatti, M. et al: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 2006; 113, 7, 700-722
8. Tintore, M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 1): 37-43
9. Malucchi S et al: Predictive markers to interferon therapy in patients with MS. *Neurology*, 2008; 70:1119-1127.
10. Kappos, L et al: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6:431-441.