

Stwardnienie rozsiane

Halina Bartosik-Psujek

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM – sclerosis multiplex) jest przewlekłą, nieuleczalną, narządowo swoistą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Bezpośrednia przyczyna nie jest znana, ale powszechnie przyjmuje się autoimmunologiczne podłoże choroby. W wyniku złożonych patomechanizmów dochodzi do wieloogniskowego uszkodzenia struktur OUN. Podłożem patofizjologicznym jest zapalenie, demielinizacja, uszkodzenie aksonów i oligodendrocytów z następowym rozplemieniem innych komórek gwałtownych. Następstwem są objawy rozsianego uszkodzenia OUN związane z zajęciem struktur okołokomorowych i podkorowych istoty białej półkuli, pnia mózgu, mózdzku i rdzenia kręgowego. Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu objawów neurologicznych o demielinizacyjnym podłożu (CIS – clinically isolated syndrome). Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania się stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Stwardnienie rozsiane jest w ostatnich latach jedną z najintensywniej badanych chorób układu nerwowego. Badania podstawowe umożliwiły dokładniejsze poznanie morfologicznych wykładników choroby i patomechanizmów prowadzących do uszkodzenia układu nerwowego. Szeroko ocenia się wpływ czynników środowiskowych na rozwój i przebieg choroby, co może być podstawą do profilaktycznych działań zwalniających jej rozwój. Największy postęp odnotowano jednak w terapii. W ostatnich latach wprowadzono szereg leków o potwierdzonej skuteczności – głównie w leczeniu postaci choroby przebiegającej z rzutami i remisjami. Prowadzone są próby kliniczne oceniające przydatność kolejnych preparatów, również w postaciach postępujących.

DEFINICJA

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą zapalno-zwyrodnieniową chorobą układu nerwowego o nieznanym przyczynie, w której patogenezie istotną rolę odgrywa układ immunologiczny. Proces chorobowy prowadzi do powstania rozsianych ognisk demielinizacji, w których dochodzi do zaniku oligodendrocytów i aksonów, czego efektem są liczne objawy kliniczne.

EPIDEMIOLOGIA

Na SM choruje ok. 2,5 mln osób na całym świecie. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj między 20 a 40 r.ż. Zdarza się jednak, że występują już w wieku młodzieńczym, a nawet w dzieciństwie, jak również po 50 czy 60 r.ż. Choroba częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Szacuje się, że w ostatnich latach w postaci przebiegającej z rzutami i remisjami średni stosunek zachorowalności kobiet do mężczyzn wzrósł z 1,4 : 1 do 2,6 : 1. W pierwotnie postępującej postaci cho-

roby nie stwierdza się predylekcji do płci. Największe ryzyko zachorowania występuje u rasy białej, natomiast u rasy żółtej i czarnej częstość występowania SM jest istotnie mniejsza.

ZACHOROWALNOŚĆ I CHOROBOWOŚĆ

Globalny średni współczynnik zachorowalności wynosi 2,5/100 tys./rok. W Polsce notuje się ok. 3 przypadki zachorowań/100 tys./rok. Chorobowość oceniana globalnie wynosi 30/100 tys. mieszkańców. W Europie współczynnik chorobowości jest wysoki (80/100 tys.), ale różnice między poszczególnymi krajami są wyraźne. Największe rozpowszechnienie choroby notuje się na Węgrzech (176/100 tys.), w Słowenii (150/100 tys.) i w Niemczech (149/100 tys.). W Polsce brak pełnych danych epidemiologicznych. W zależności od metodyki badania przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców.

ROZKŁAD GEOGRAFICZNY

Choroba występuje głównie w strefie umiarkowanej. Wyróżnia się 3 obszary ryzyka zachorowań:

- obszar wysokiego zagrożenia chorobą, o współczynniku jej rozpowszechnienia powyżej 40/100 tys./rok obejmuje: kraje bałtyckie, północno-zachodnią część Rosji, prawie całą Europę wraz z Polską, północne Włochy, południową Kanadę, północną część Stanów Zjednoczonych, południową Australię, Nową Zelandię i Tasmanię
- obszar umiarkowanego zagrożenia, chorobowość 20-39/100 tys./rok. Należą do niego: południowo-zachodnia Norwegia, Laponia, południowa Ukraina, Kazachstan, zachodnia Syberia, przybrzeżne regiony Morza Śródziemnego (wyłączając Albanię, Korsykę, Tunezję i Izrael), południowa część Stanów Zjednoczonych, Argentyna, Hawaje, północna Australia i Afryka Południowa
- obszar niskiego zagrożenia, rozpowszechnienie choroby poniżej 20/100 tys./rok. Zalicza się do niego: prawie wszystkie kraje Afryki, Azję, państwa karaibskie, Oceanie, Meksyk.

Jeżeli dochodzi do migracji między strefami o różnym ryzyku zachorowania, to najistotniejszy jest wiek w czasie migracji. Jeśli zmiana strefy ryzyka nastąpi przed 15 r.ż., to człowiek przejmuje ryzyko strefy, do której migrował. Jeśli zmiana strefy następuje po 15 r.ż., ryzyko pojawienia się SM jest takie jak w strefie, z której migrował.

Według ostatnich badań występowanie SM jest bardziej związane z nasłonecznieniem i wpływem czynników genetycznych niż z bezwzględną szerokością geograficzną. Przedstawiono również badania pokazujące, że chorobowość jest największa w krajach o wysokim dochodzie na mieszkańca (89/100 tys.), stopniowo maleje wraz ze spadkiem średniego dochodu (32-10/100 tys. w krajach o średnim dochodzie) aż do znikomego występowania choroby (0,5/100 tys.) w krajach o bardzo małym dochodzie.

CZAS PRZEŻYCIA

Czas przeżycia chorych na SM jest krótszy niż czas przeżycia w populacji ogólnej. Wcześniejsze analizy wskazywały

na skrócenie przeżycia o 7-14 lat. Najnowsze dane wskazują, że przeżycie krótsze średnio o 6 lat. Pacjenci starsi w okresie rozpoznania choroby i z postępującą postacią SM mają czas przeżycia krótszy niż pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną. Nie wykazano różnic w czasie przeżycia związanych z pcią, natomiast terapia interferonem β (IFN β) istotnie przedłużała czas przeżycia.

ETIOPATOGENEZA

Bezpośrednia przyczyna SM jest nieznana. Przyjmuje się, że jest to choroba autoimmunologiczna o wieloczynnikowym podłożu. Dwa główne procesy patogenetyczne, które występują w trakcie SM, to proces zapalny i neurodegeneracja. Obydwa występują przez cały czas trwania choroby, ale w początkowym okresie dominują procesy zapalne, a w późniejszym degeneracyjne.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA RYZYKO WYSTĄPIENIA SM I ZMIENIAJĄCE JEGO PRZEBIEG

Wyodrębniono kilka czynników, które zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się SM i zmieniają aktywność choroby. Są to:

- czynniki niemodyfikowalne, takie jak płeć, wiek, czynniki genetyczne i infekcje wirusowe, szczególnie zakażenie wirusem Epsteina-Barr
- czynniki modyfikowalne: niedobór witaminy D, palenie papierosów, nadmierne spożywanie soli oraz wysoka wartość BMI – otyłość.

Dokładne mechanizmy tłumaczące, jak czynniki genetyczne i środowiskowe wpływają na dysregulację procesów immunologicznych, są nieznane. Wzrasta jednak znaczenie czynników modyfikowalnych, ponieważ mogą być zastosowane w profilaktyce choroby.

• Czynniki genetyczne

Na znaczenie czynników genetycznych w rozwoju SM wskazuje większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wśród krewnych, jak również wysoka chorobowość w niektórych grupach społecznych (u osób wywodzących się z Europy Północnej). U krewnych I stopnia ryzyko zachorowania na SM jest zwiększone o 20-40% w porównaniu z populacją ogólną. Gdy jedno z bliźniąt jest chore, ryzyko zachorowania drugiego wynosi 25-30% dla bliźniąt homozygotycznych i 5% dla heterozygotycznych.

GENY ZWIĘKSZAJĄCE RYZYKO

Najsilniejszym znanym czynnikiem genetycznym związanym z prawdopodobieństwem wystąpienia SM jest gen *HLA-DRB1*1501* zlokalizowany na chromosomie 6p21 w głównym układzie zgodności tkankowej. Nie jest on jednak niezbędny do rozwoju SM, a jedynie zwiększa ryzyko 2-4-krotnie. Ponadto występuje u 20-30% osób zdrowych. Dokładny mechanizm wpływu tego genu na rozwój SM jest nieznany.

Zidentyfikowano również geny poza obszarem HLA związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SM. Są to głównie geny kodujące białka związane z reakcjami immunologicznymi: gen receptora α interleukiny 2 (*IL2RA*), gen receptora α interleukiny 7 (*IL7RA*), gen białka hamującego odpowiedź aktywowanych limfocytów T (*CTLA4*). Sugeruje się również wpływ innych genów.

Ponadto określono ponad 110 różnych polimorfizmów genowych związanych ze wzrostem ryzyka SM lub z wpływem na przebieg i aktywność choroby. Żaden z polimorfi-

zmów nie ma jednak pojedynczego, silnego działania, a raczej jest to współzależność wielogenowa i wpływ głównie na mechanizmy regulujące, a nie kodujące.

• Interakcje czynników środowiskowych i genetycznych

Możliwy jest wpływ czynników środowiskowych na ekspresję genów. Bierze się pod uwagę bezpośrednią stymulację ekspresji *HLA-DRB1*15* (szczególnie w dzieciństwie), wpływ na geny związane z odpowiedzią immunologiczną oraz zmiany epigenetyczne (wpływ na ekspresję genów bez zmiany sekwencji DNA). Zmiany epigenetyczne obejmują takie procesy, jak: metylacja DNA, modyfikacje białek histonowych czy microRNA, zmieniające funkcjonowanie komórek przez regulację ekspresji genów na poziomie posttranslacyjnym. Czynniki środowiskowe szczególnie silnie wpływają na microRNA, które ma istotne znaczenie dla różnicowania i aktywności subpopulacji limfocytów T. Biorąc pod uwagę złożoność interakcji, określenie zależności między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi jest niezwykle trudne, ale ich sprycyzowanie może umożliwić prewencję i wprowadzenie nowych rodzajów terapii.

• Czynniki środowiskowe

INFEKcje WIRUSOWE

Czynniki prowokującymi wystąpienie demielinizacji mogą być infekcje wirusowe. Największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem Epsteina-Barr, ponieważ u prawie 100% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciw temu wirusowi (istotna różnica z osobami zdrowymi). Bierze się pod uwagę również zakażenie ludzkim herpeswirusem 6, wirusem odry, różyczki, świnki, opryszczki, ospy i HTLV-1. W żadnym przypadku nie wykazano obecności czy namnażania się wirusa u chorych, a terapia lekami przeciwwirusowymi okazała się nieskuteczna.

NIEDOBÓR WITAMINY D₃

Niedobór witaminy D₃ – związany zarówno z małym nasłonecznieniem, jak i z dietą, która nie dostarcza odpowiedniej dawki witaminy – powoduje zwiększone ryzyko zachorowania na SM i szybszą konwersję CIS do klinicznie pewnego SM. Około 50-70% chorych na SM ma ogólnie obniżone stężenie witaminy D w surowicy, a sezonowe wahania stężenia witaminy D są związane z aktywnością choroby. Ponadto niskie stężenie witaminy w surowicy wiąże się z większą aktywnością kliniczną choroby, a w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MR) – z większą ilością zmian wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka kontrastowego Gd(+) i nowych zmian w obrazach T2-zależnych oraz większą atrofią mózgu.

Witamina D wpływa na wiele komórek układu immunologicznego. Hamuje różnicowanie i dojrzewanie komórek dendrytycznych, głównych komórek prezentujących antygen. Indukuje apoptozę limfocytów B i obniża produkcję przeciwciał. Działa przeciwzapalnie, stymulując powstawanie limfocytów Treg CD4(+)CD25(+) hamujących odpowiedź limfocytów Th1, a pobudzających odpowiedzi Th2. Ponadto redukuje aktywność Th17, hamując produkcję IL17. Również samo promieniowanie ultrafioletowe może redukować ryzyko rozwoju SM. Wykazano, że indukuje produkcję IL10 i limfocytów Treg, które mają silne działanie przeciwzapalne.

PALENIE TYTONIU

Większą zachorowalność na SM stwierdza się wśród palaczy papierosów. Ponadto wykazano szybszą konwersję CIS do klinicznie pewnego SM, bardziej aktywny przebieg choroby i szybszą konwersję do wtórnie postępującego SM. Niekorzystny wpływ zależy od czasu trwania i intensywności

www.podyplomie.pl/

palenia. Szkodliwy wpływ palenia ustępuje 10 lat po jego zaprzestaniu. Przyjmuje się, że niekorzystny wpływ palenia tytoniu wynika ze wzrostu czynników prozapalnych (CRP, fibrynogenu, IL6), obniżenia odporności komórkowej i humoralnej oraz bezpośredniego toksycznego działania związków zawartych w dymie tytoniowym.

DIETA

Dieta z dużą zawartością soli kuchennej również wiąże się z większą aktywnością kliniczną i stwierdzaną w MR. Prawdopodobnie dochodzi do tego poprzez aktywację limfocytów Th17. Ponadto w każdej postaci SM wykazano wzrost stężenia sodu wewnątrzkomórkowego w porównaniu z osobami zdrowymi.

Alkohol nie wpływa na SM, a nawet wykazano jego działanie protekcyjne (indukcja IL10?), jeśli jest spożywany w niewielkich ilościach.

IMMUNOPATOGENEZA

Aktualna teoria tłumacząca patogenezę SM łączy predyspozycje genetyczne do zaburzonej reaktywności immunologicznej, wpływ czynników środowiskowych oraz bezpośrednie działanie nieznanego jak dotąd czynnika wyzwalającego (niewykluczone, że infekcyjnego).

Przyjmuje się, że u osób z uwarunkowaną genetycznie predyspozycją nieznaną czynnik etiologiczny aktywuje układ immunologiczny i powoduje pojawienie się zaktywowanych limfocytów T, które na zasadzie mimikry molekularnej są jednocześnie autoreaktywne dla antygenów układu nerwowego. Autoreaktywne limfocyty T, ale również limfocyty B, przechodzą przez barierę krew-mózg (BKM). W tym procesie biorą udział molekuly adhezyjne, chemokiny i metaloproteiny. W obrębie OUN następuje ponowna aktywacja limfocytów T, tym razem już bezpośrednio przez antygen mielinowy, co prowadzi do tworzenia ognisk zapalnych zlokalizowanych wokół naczyń krwionośnych, a następnie do uszkodzenia struktur OUN.

Inną koncepcją jest teoria, że pierwotną patologią jest neurodegeneracja, w tym degeneracja oligodendrocytów, a pobudzenie układu immunologicznego jest reakcją wtórną.

Ostatnio pojawiła się jeszcze jedna hipoteza, według której w SM pierwotny jest proces zapalny szerzący się z opon na istotę szarą, a później istotę białą. Makrofagi wypełnione mieliną przechodzą z kory do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), a następnie do krwi i węzłów chłonnych i tutaj występuje aktywacja limfocytów T antygenem mielinowym (hipoteza „outside-in”).

● Pierwotna aktywacja limfocytów

Klasycznie przyjmuje się, że pierwotna aktywacja limfocytów u chorych na SM zachodzi poza OUN. Nie jest znany czynnik, który powoduje, że limfocyty T zostają zaktywowane i stają się autoreaktywne w stosunku do OUN. Najbardziej popularna jest teoria mimikry molekularnej, a za najbardziej prawdopodobny czynnik spustowy przyjmuje się infekcję wirusem Epsteina-Barr (EBV) lub innym wirusem. Inna teoria sugeruje, że aktywacja limfocytów T następuje w wyniku kontaktu z własnymi antygenami mielinowymi stale obecnymi w obwodowych węzłach chłonnych. Jest to zbliżone do obserwacji, że autoreaktywne w stosunku do białek mieliny limfocyty T stwierdza się we krwi i PMR chorych na SM z podobną częstością jak u osób zdrowych.

● Migracja autoreaktywnych limfocytów do OUN

Tylko zaktywowane limfocyty są zdolne do przejścia przez BKM. W procesie migracji do OUN istotną rolę odgrywiają molekuly adhezyjne, metaloproteiny macierzy zewnątrz-

komórkowej oraz chemokiny. Przypuszcza się, że autoreaktywne limfocyty T chorych na SM mają większą aktywność molekul adhezyjnych niż limfocyty osób zdrowych, co powoduje, że łatwiej wchodzą w interakcje z komórkami śródbłonna i przechodzą przez BKM do OUN. Te fakty sugerują, że u podłoża SM występuje raczej niedostateczna kontrola procesów immunoregulujących, a nie zwiększenie generacji autoreaktywnych limfocytów T.

● Reaktywacja limfocytów w OUN

W obrębie OUN dochodzi do kolejnej aktywacji limfocytów T, tym razem zarówno za pomocą typowych antygenów mielinowych (zasadowe białko mieliny - MBP, białko proteolipidu - PLP, glikoproteina mieliny oligodendrocytów - MOG), jak i antygenów niemielinowych ($\alpha\beta$ -krystalina, białka neuronalne). Uwolnione zostają wówczas liczne cytokiny prozapalne, które powodują dalsze uszkodzanie BKM i stymulują chemotaksję, co prowadzi do jeszcze większego napływu komórek zapalnych do OUN. Reakcja immunologiczna jest często poliklonalna i skierowana przeciwko kilku antygenom.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że bez kolejnej aktywacji limfocytów przez antygeny mielinowe nie dochodzi do demielinizacji, nawet w obecności reaktywnych w stosunku do mieliny limfocytów T.

ROLA KOMÓREK CD4

Przyjmuje się, że limfocyty T CD4 są odpowiedzialne za inicjowanie reakcji zapalnej oraz za jej utrzymywanie i wzmacnianie. Mają one zdolność różnicowania się w subpopulacje limfocytów pomocniczych Th1, Th2 i Th17, które w zależności od produkowanych czynników wykazują różne działania:

- limfocyty Th1 biorą udział w procesach zapalnych związanych z aktywacją makrofagów i produkcją cytokin prozapalnych, takich jak IFN γ , TNF α , IL2, IL12, IL15
- limfocyty Th2 mają działanie przeciwzapalne i produkują cytokiny przeciwzapalne, takie jak IL4, IL5, IL10, IL13. Mogą ponadto pobudzać autoreaktywną odpowiedź związaną z limfocytami B
- limfocyty T CD4 wydzielające prozapalną IL17 wyodrębniono jako osobną subpopulację, nazywaną limfocytami Th17. W porównaniu z osobami z niezapalnymi chorobami neurologicznymi u chorych na SM stwierdzono wzrost ekspresji IL17 we krwi, PMR i mózgu. Ponadto wykazano, że liczba limfocytów Th17 znacznie wzrasta w czasie rzutu choroby i charakteryzują się one wyższą ekspresją markerów aktywacji i cząsteczek kostymulujących niż limfocyty Th1. W OUN limfocyty Th17 produkują również inne cytokiny prozapalne (IL21 i IL22) i mają zdolność bezpośredniego uszkodzania neuronów.

U chorych wykazano również zaburzenia funkcji limfocytów regulatorowych. Osłabiona jest ich zdolność kontroli nad reakcjami immunologicznymi, co prowadzi do przewagi reakcji zapalnych.

ROLA KOMÓREK CD8

Limfocyty T CD8 są głównym składnikiem nacieków zapalnych w OUN. Mogą bezpośrednio rozpoznawać antygeny mózgowo-rdzeniowe oraz niszczyć oligodendrocyty i neurony. Często limfocyty T CD8 są traktowane jako bezpośrednie komórki efektorowe w SM, szczególnie dotyczy to uszkodzenia aksonów, jednakże ich rola jest nadal kontrowersyjna.

ROLA LIMFOCYTÓW B

Limfocyty B uczestniczą w immunopatogenezie SM przez wydzielanie patogennych przeciwciał, które aktywują skła-

dowe dopełniacza, ułatwiają fagocytozę oraz przyciągają do ognisk demielinizacji limfocyty T.

W PMR i w ogniskach aktywnej demielinizacji stwierdzono obecność przeciwciał anti-MOG, anti-MBP i anti-PLP. Wzrost miana przeciwciał wynika z pobudzenia tylko kilku klonów komórek, co prowadzi do oligoklonalnej odpowiedzi IgG.

Limfocyty B pełnią funkcje komórek prezentujących antygen zarówno we krwi, jak i w OUN, a ponadto bezpośrednio i przez cytokiny aktywują limfocyty CD4. Limfocyty B chorych na SM mają obniżoną zdolność produkcji przeciwzapalnej IL10, natomiast wzrasta sekrecja prozapalnego TNF α , co prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia oligodendrocytów.

● Uszkodzenie komórek nerwowych

W każdym okresie choroby występuje uszkodzenie aksonów i neuronów, które jest skorelowane z progresją i nieodwracalną niesprawnością pacjentów. Zarówno badania histochemiczne, jak i neuroobrazujące sugerują, że uszkodzenie aksonów jest największe w najwcześniejszym okresie choroby, szczególnie u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną oraz w ogniskach z aktywną demielinizacją.

USZKODZENIE AKSONÓW

Do uszkodzenia aksonów prowadzi wiele mechanizmów. Tradycyjnie przyjmuje się, że jest ono konsekwencją immunologicznego uszkodzenia mieliny, jednak molekularne wyjaśnienie procesu pozostaje nadal tylko hipotetyczne. Najbardziej prawdopodobna jest hipoteza niedotlenienia (virtual hypoxia hypothesis).

○ Hipoteza niedotlenienia

Aby zabezpieczyć przewodzenie nerwowe w zdmielinizowanym aksonie, potrzeba więcej energii niż we włóknie zmielinizowanym, a u chorych na SM występują też zaburzenia funkcji mitochondriów, co przekłada się na obniżenie produkcji ATP przez zdmielinizowane aksony. Jednoczesne połączenie wzrostu zapotrzebowania na energię z mniejszą produkcją ATP prowadzi do błędnego koła z utratą Na⁺/K⁺ ATP-azy, co przyczynia się do wzrostu wewnątrzkomórkowego Na⁺. Wówczas jony wapnia są uwalniane z magazynów wewnątrzkomórkowych i zostaje odwrócony kierunek napływu sodu i wapnia. Prowadzi to do wzrostu stężenia jonów wapnia wewnątrzkomórkowo, co powoduje uszkodzenie komórki i jej śmierć. Jest to sytuacja podobna do uszkodzenia komórki w wyniku niedotlenienia.

○ Inne mechanizmy

Uszkodzenie aksonu mogą powodować również limfocyty T CD8, poprzez indukowanie apoptozy czy uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF α . Ponadto makrofagi i komórki mikrogleju, które uwalniają toksyczne dla aksonów reaktywne związki azotu, enzymy proteolityczne i wolne rodniki tlenowe, mogą powodować uszkodzenie oligodendrocytów, demielinizację i degenerację aksonów.

UTRATA NEURONÓW

W przebiegu SM dochodzi również do utraty neuronów. Badania neuroobrazujące i biochemiczne wykazały, że utrata neuronów występuje od wczesnego okresu choroby i dotyczy różnych struktur mózgu. Stwierdzono ją w korze, wzgórzach, w hipokampie i rdzeniu kręgowym. Jest ona skorelowana z pogarszaniem się stanu neurologicznego i narastaniem zaburzeń funkcji poznawczych. Mechanizmy uszkodzenia nie są dokładnie poznane.

PATOFIZJOLOGIA

Nieuszkodzona osłonka mielinowa jest niezbędna do prawidłowego przekazywania impulsu elektrycznego wzdłuż aksonu. W warunkach fizjologicznych przewodzenie we włóknach rdzennych polega na przenoszeniu się pobudzenia skokowo między przewężeniami Ranviera, mającymi wyższy opór elektryczny niż pozostałe części włókien pokryte osłonką mielinową. Demyelinizacja prowadzi do pojawienia się zaburzeń w przewodnictwie nerwowym (bloki przewodzenia), co stanowi patofizjologiczną podstawę objawów stwierdzanych w SM.

CZĘŚCIOWY BLOK PRZEWODZENIA

W częściowo zdmielinizowanym włóknie dochodzi do zwolnienia przewodzenia oraz rozproszenia części impulsów elektrycznych. Ponadto przy dłuższych odcinkach uszkodzenia mieliny występuje zmiana przewodzenia skokowego na ciągłe, polegające na rozprzestrzenianiu się pobudzenia wzdłuż kolejnych odcinków błony. Przewodzenie ciągłe jest 15 razy wolniejsze niż skokowe. Zwolnienie przewodzenia może nie powodować wyraźnych zmian w stanie neurologicznym albo manifestować się jako krótkotrwałe, samoistnie ustępujące objawy.

Rozpraszenie impulsów wynika z braku izolacyjnych właściwości mieliny oraz pojawienia się przekazywania efaptycznego, tj. przewodzenia pozasynaptycznego pomiędzy sąsiednimi włóknami nerwowymi. Dochodzi do nieprawidłowego przekazywania normalnych impulsów lub generowania spontanicznej aktywności w postaci fałszywych impulsów, które mogą trwać godzinami przy braku bodźca. Klinicznie manifestuje się to napadowymi lub długotrwałymi parestezjami, miokimiami twarzy czy wrażeniami przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa lub kończyn przy przeginianiu głowy (objaw Lhermitte'a).

Częściowy blok przewodzenia pogłębia się przy wzroście temperatury (gorączka, upały, gorąca kąpiel, intensywne ćwiczenia fizyczne) i może wówczas dojść do nasilenia istniejących deficytów neurologicznych (objaw Uhthoffa). Ze zmianami w przewodnictwie nerwowym wiąże się również dobową zmienność nasilenia objawów neurologicznych, często zgłaszaną przez chorych. Występujące zazwyczaj ranne i późnowieczorne lepsze samopoczucie wiąże się z ograniczeniem częściowych bloków przewodzenia w wyniku szczytowego porannego wydzielania kortyzonu oraz fizjologicznego dobowego spadku temperatury ciała.

CAŁKOWITY BLOK PRZEWODZENIA

Występuje przy całkowitym uszkodzeniu osłonki mielinowej, często dochodzi wówczas także do uszkodzenia włókna osiowego. Prowadzi to do wykształcenia się wyraźnych deficytów neurologicznych. Całkowity blok przewodzenia może być:

- odwracalny, jeśli w wyniku procesu remielinizacji lub przejęcia funkcji uszkodzonych włókien przez zdrowe neurony zostanie przywrócona możliwość przewodzenia impulsów, lub
- nieodwracalny, gdy oprócz demielinizacji dojdzie do uszkodzenia aksonów i oligodendrocytów. Objawy neurologiczne są wówczas trwałe.

Przy całkowitej demielinizacji dochodzi do zmiany rozmieszczenia kanałów sodowych wzdłuż całej błony aksonów. Aktywność elektryczna może zostać przywrócona, ale zaburzona jest wymiana Na⁺ i Ca²⁺, w wyniku czego przewodzenie jest wolniejsze i nieprawidłowe.

www.podyplomie.pl/

REMIELINIZACJA

Niejako równolegle z demielinizacją występują procesy naprawy mieliny (remielinizacja), która jest syntetyzowana przez dojrzałe oligodendrocyty. Aby wystąpił proces remielinizacji, do zdemielinizowanych obszarów są przyciągane komórki progenitorowe oligodendrocytów, które następnie dojrzewają i produkują mielinę okręcającą się wokół kilku aksonów. We wczesnym okresie choroby remielinizacja jest wyraźna i prowadzi do przywrócenia przewodnictwa nerwowego i powrotu funkcji. Jej skuteczność zależy od lokalizacji zmiany, rozległości i nasilenia demielinizacji oraz funkcjonowania oligodendrocytów. W późniejszym okresie choroby remielinizacja może być ograniczona wyłącznie do obrzeża ognisk demielinizacji. Ponadto odtwarzana mielina jest zazwyczaj cieńsza, a międzywęzła są krótsze. Wynika to z uszkodzenia lub wyczerpania oligodendrocytów, a przede wszystkim z nawracających epizodów zapalenia i demielinizacji w tych samych obszarach.

PATOMORFOLOGIA

Patomorfologicznym wykładnikiem procesu patologicznego w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego jest uszkodzenie osłonki mieliny aksonów związane z ogniskiem nacieczenia zapalnego, czyli tak zwana plaka demielinizacyjna. Zmiany strukturalne stwierdza się również w tzw. prawidłowo wyglądającej istocie białej w badaniu MR. Wykazano, że występuje tam demielinizacja z naciekami zapalnymi i gliozą. Niedawno stwierdzono również obecność zmian demielinizacyjnych w istocie szarej.

ZMIANY W ISTOCIE BIAŁEJ

Plaki najczęściej są zlokalizowane w istocie białej, wokół drobnych naczyń żylnych.

• Rodzaje plak

Biorąc pod uwagę dynamikę zmian chorobowych, plaki demielinizacyjne podzielono na aktywne i nieaktywne. Ze względu na zróżnicowane zaawansowanie procesu patologicznego, w grupie plak aktywnych wyróżniono dodatkowo plaki aktywne ostre i aktywne przewlekłe.

PLAKI AKTYWNE

Obraz mikroskopowy plak aktywnych charakteryzuje się obfitym naciekiem komórkowym, na który składają się liczne monocyty, a także zlokalizowane głównie wokół naczyń limfocyty T oraz w mniejszej ilości komórki plazmatyczne. Występuje wyraźnie zaznaczona aktywacja mikrogleju i utrata mieliny, oligodendrocytów oraz obrzęk komórek. W miarę trwania choroby zmienia się morfologia plaki. Nacieki zapalne występują na obrzeżach i tam nadal odbywa się aktywna demielinizacja, natomiast wewnątrz ognisk uszkodzenia stwierdza się głównie astrocyty i mikroglej (plaka przewlekła aktywna). Charakterystyczny jest koncentryczny rozkład aktywności procesu patologicznego w plakach przewlekłe aktywnych. O ile w rejonie brzeżnym plaki nadal obserwuje się nagromadzenie makrofagów, limfocytów T i komórek plazmatycznych oraz aktywne niszczenie osłonek mielinowych, o tyle rejon centralny pozostaje ubogokomórkowy i pozbawiony cech aktywnych zmian zapalnych, ale z wybitnie nasiloną astrogliozą. Uważa się, że tego typu zmiany mogą utrzymywać się od kilku miesięcy do kilku lat. Po tym czasie ogniska zaczynają nabierać charakteru zmian nieaktywnych.

PLAKI NIEAKTYWNE

W plakach nieaktywnych nie stwierdza się nacieku zapalnego, występuje zanik oligodendrocytów, aksony są zupełnie

pozbawione mieliny i ognisko wypełnione jest stwardniałą białą astrocytarną (plaka przewlekła nieaktywna).

PLAKI SPŁOWIAŁE

Najrzadziej występują plaki spłowiałe (shadow plaques), w których obserwuje się proces naprawy mieliny, czyli częściową remielinizację w wyniku zwiększonej aktywności oligodendrocytów. W plakach przewlekłych najczęściej zaangażowane są komórki prekursorowe oligodendrocytów. Pod wpływem czynników neurotroficznych oraz mediatorów zapalnych dochodzi do ich migracji i różnicowania do dojrzałych oligodendrocytów, które odtwarzają osłonkę mieliny na zachowanych aksonach. Jednakże ten proces nigdy nie jest całkowity, a nowo powstała mielina ma najczęściej zaburzoną budowę.

• Lokalizacja plak

Zmiany patologiczne najczęściej lokalizują się okołokomorowo, podkorowo, w obrębie ciała modzelowatego, nerwów wzrokowych, w mózdzku i w rdzeniu, głównie w odcinku szyjnym. Nasilenie objawów neurologicznych czy postęp choroby nie korelują wyraźnie z liczbą plak, a zależą raczej od ich umiejscowienia.

• Typy demielinizacji

Obraz anatomopatologiczny SM jest bardzo zróżnicowany. Na podstawie różnic w zakresie struktury i umiejscowienia plaki, ekspresji białek mielinowych oraz rodzaju uszkodzenia osłonki mieliny wyróżnia się 4 typy demielinizacji w SM.

- Typ I – wyraźne nacieki zapalne złożone z limfocytów i makrofagów, znaczne uszkodzenie oligodendrocytów. Ogniska są dobrze odgraniczone i skoncentrowane wokół małych naczyń żylnych. Może występować proces remielinizacji. Ten typ zmian ma być wywołany działaniem limfocytów i makrofagów i wydzielanymi przez nie cytokinami (prozapalnymi i mielinotoksycznymi).
- Typ II – wyraźne nacieki zapalne złożone z limfocytów i makrofagów, znaczne uszkodzenie oligodendrocytów. Ogniska są dobrze odgraniczone i skoncentrowane wokół małych naczyń żylnych. Występują kompleksy immunoglobulin oraz aktywne komponenty układu dopełniacza. Ten typ zmian ma być wywołany działaniem limfocytów B i innych wykładników odpowiedzi humoralnej.
- Typ III – nacieki zapalne złożone z limfocytów i makrofagów. Duże uszkodzenia oligodendrocytów w wyniku apoptozy. Typowy jest ubytek białka związanego z mielina (MAG – myelin associated glycoprotein), natomiast inne białka mieliny pozostają bez zmian. Ogniska nie są ściśle skoncentrowane wokół małych naczyń żylnych i granica między nimi a zdrową tkanką jest nieostra. Mogą wystąpić zmiany zapalne endotelium drobnych naczyń. Mechanizm uszkodzenia w tym typie jest zbliżony do demielinizacji wtórnej w chorobach wirusowych czy niedokrwienych.
- Typ IV – nacieki zapalne złożone z limfocytów i makrofagów. Ogniska są dobrze odgraniczone i skoncentrowane wokół małych naczyń żylnych. Znaczne ubytki oligodendrocytów bez cech apoptozy, brak procesu remielinizacji. Zmiany sugerują genetycznie uwarunkowaną wrażliwość na nieprawidłowe reakcje immunologiczne.

• Uszkodzenie aksonów

Istotnym składnikiem zmian patologicznych w SM jest również uszkodzenie włókien osiowych neuronów. Cechy uszkodzenia aksonalnego stwierdza się we wszystkich typach plak demielinizacyjnych, począwszy od wczesnych okresów choroby. W zależności od fazy choroby redukcja

gęstości aksonów w plakach demielinizacyjnych w mózgu wynosi 41-64%, a w rdzeniu kręgowym ok. 80%. Główne mechanizmy uszkodzenia w aktywnych plakach to: wpływ czynników zapalnych (interleukiny prozapalne, metaloproteiny, wolne rodniki tlenowe), ekscytotoksyczność glutamianu, bezpośrednie działanie przeciwciał oraz limfocytów CD4 i w mniejszym stopniu CD8. W plakach przewlekłych do uszkodzenia aksonów dochodzi w wyniku wyczerpania energetycznego komórki przy nawracającej demielinizacji.

ZMIANY W ISTOCIE SZAREJ

Ostatnie badania, szczególnie z zastosowaniem zaawansowanych technik obrazowania, wskazują, że zmiany występują również w istocie szarej. Dotyczy to przede wszystkim przewlekłej fazy choroby, rzadkie są w aktywnych postaciach i we wczesnym okresie. Zawierają głównie komórki mikrogleju, rzadko limfocyty T, B czy makrofagi. Demielinizacja w istocie szarej jest procesem niezależnym, nie wykazano korelacji z objętością zmian w istocie białej. Na podstawie aktywności i obrazu histochemicznego można wyróżnić podobne rodzaje plak demielinizacyjnych jak w istocie białej, natomiast lokalizacyjnie wyodrębniono 2 główne typy zmian:

- typ 1 – zmiany korowo-podkorowe (leukocortical lesions) obejmują głębokie warstwy istoty szarej oraz sąsiadujące warstwy istoty białej z oszczędzeniem powierzchniowych warstw kory
- typ 2 – zmiany podoponowe (subpial demyelination) rozciągają się od opon przez korę bez wchodzenia do podkorowej istoty białej.

Częściej występuje demielinizacja podoponowa z predylekcją do lokalizacji w korze płatów czołowych i ciemieniowych, szczególnie w głębokich rowkach, w których stwierdzono również skupiska limfocytów B i obecność odczynów zapalnych w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych. Uważa się, że mogą one indukować podoponową demielinizację i rozpoczynać cały proces patologiczny.

OBRAZ KLINICZNY

U ok. 85% chorych stwardnienie rozsiane rozpoczyna się ostrym epizodem objawów neurologicznych, nazywanym klinicznie izolowanym zespołem, po czym następuje faza choroby z okresami pogorszeń (rzutów) i poprawy (remisji), która po ok. 10 latach może przejść w fazę stopniowego stałego pogarszania się stanu chorego. U 15-20% chorych obserwuje się od samego początku choroby postać stale powoli postępującą i również u ok. 15% występuje postać łagodna z bardzo rzadkimi rzutami. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza przebiegu choroby i rokowania.

ZESPÓŁ KLINICZNIE IZOLOWANY

● Definicja

Termin klinicznie izolowanego zespołu objawów neurologicznych (CIS – clinically isolated syndrome) jest używany do określenia pierwszego w życiu epizodu objawów zaburzeń neurologicznych, które sugerują demielinizacyjne uszkodzenie OUN. Typowo występuje u młodych osób (20-45 lat) i rozwija się ostro lub podostro, osiągając największe nasilenie objawów w okresie 2-3 tygodni. Objawy muszą trwać co najmniej 24 h bez towarzyszącej gorączki, infekcji czy objawów encefalopatii.

● Charakterystyka kliniczna

Przebieg CIS jest jednofazowy i zazwyczaj jednoogniskowy. Typowe objawy kliniczne CIS to: zespół rdzeniowy (46-52%),

pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (18-21%), zespół uszkodzenia pnia mózgu lub mózdzku (10%) i zespół półkulowy (5-7%). W ok. 21% przypadków CIS ma charakter wieloogniskowego uszkodzenia OUN. Typowe i nietypowe objawy CIS zebrano w tabeli 1.

POZAGAŁKOWE ZAPALENIE NERWU WZROKOWEGO

Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego zajmuje zazwyczaj tylko jeden nerw wzrokowy. Jednoczesne zajęcie obu nerwów wzrokowych jest wyjątkowo rzadkie i wskazuje raczej na inną niż SM patologię. Objawy rozwijają się w ciągu kilku godzin, rzadziej dni i mogą mieć różne nasilenie. Ustępują średnio po ok. 2 miesiącach. Stopień wycofania się deficytu zależy od stopnia nasilenia objawów. Przy ciężkich bądź nawracających zespołach pozostają utrwalone deficyty pola widzenia, ostrości wzroku czy widzenia barw. U chorych na SM, szczególnie w okresie poprawy, po przebyciu zapalenia nerwu wzrokowego po większym wysiłku fizycznym lub pod wpływem wysokiej temperatury mogą wystąpić objawy przejściowego zaburzenia widzenia trwające od kilku minut do kilku godzin (objaw Uhthoffa).

ZESPÓŁ RDZENIOWY

Zespół rdzeniowy w CIS to objawy niecałkowitego poprzecznego zapalenia rdzenia. Najczęstszy objaw to zaburzenia czuciowe. Pacjenci skarżą się na drętwienia czy mrowienia w obrębie kończyn. Często te objawy zaczynają się w jednym obszarze i „wędrują” w górę lub w dół albo na stronę przeciwną. Stwierdzenie u chorego ostrej granicy zaburzeń czucia wskazuje raczej na inną niż SM patologię. Dość częstymi objawami są uczucie ściskania czy opasywania tułowia oraz przechodzenia prądu wzdłuż tułowia, najczęściej przy pochylaniu głowy (objaw Lhermitte’a). Mogą wystąpić zaburzenia pęcherzowe. Rzadziej stwierdza się objawy uszkodzenia dróg piramidowych, ale jeśli wystąpią jako CIS, to u takiego chorego przebieg choroby jest bardziej agresywny.

ZESPÓŁ PNIOWY LUB MÓZDŻKOWY

Najczęstsze objawy mózdkowe w czasie CIS to ataksja mózdkowa i oczopląs, a objaw uszkodzenia pnia stanowi podwójne widzenie. Dość rzadko występuje porażenie międyjadrowe, które jest bardzo charakterystycznym objawem zaawansowanego SM.

● CIS u dzieci

U dzieci początek SM ma niemal wyłącznie postać CIS, ale częściej niż u dorosłych CIS jest wieloogniskowy (50%). U ok. 16% dzieci występuje encefalopatia, co prowadzi do podejrzenia ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM – acute disseminated encephalomyelitis). U dzieci przed pokwitaniem wyniki badania MR są często nietypowe, z dużymi, zlewającymi się zmianami o słabo odgraniczonych brzegach. Zmiany te często cofają się. U starszych dzieci zmiany w MR są podobne do obserwowanych u dorosłych z CIS. W różnicowaniu ADEM i SM u dzieci z pierwszym epizodem demielinizacji za SM przemawiają: obecność 2 lub więcej ognisk demielinizacji zlokalizowanych okołokomorowo, zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych (czarne dziury) i brak rozproszonych, obustronnych, hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych.

POSTACIE KLINICZNE

● Postać rzutowo-remisyjna

Postać rzutowo-remisyjną (RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis) stwierdza się u 80-85% pacjentów, 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Jej kluczową cechą kliniczną jest występowanie pogorszeń i poprawy – rzutów i remisji

www.podyplomie.pl/

Tabela 1. Typowe i nietypowe objawy CIS**Objawy CIS typowe dla SM****Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego**

Jednostronne zapalenie nerwu wzrokowego
Objawy narastają dość ostro, najczęściej w ciągu godzin lub dni
Ból oka, szczególnie przy ruchach gałki ocznej
Prawidłowy obraz tarczy nerwu wzrokowego lub łagodny obrzęk
Upośledzenie widzenia, do całkowitej ślepoty włącznie, zaburzenie widzenia barw. Zaburzenie widzenia centralnego w 70%

Zespół pniowy lub mózdkowy

Podwójne widzenie
Zaburzenia równowagi i koordynacji
Porażenie międzyjądrowe
Ataksja z oczopląsem
Neuropatia nerwu odwodzącego
Neuralgia nerwu trójdzielnego

Zespół rdzeniowy

Parestezje zlokalizowane w poszczególnych częściach ciała lub rozpoczynające się ogniskowo – stopa, kończyna górna itp. – i rozprzestrzeniające się na inne kończyny w okresie kilku lub kilkunastu dni
Częściowa mielopatia
Objaw Lhermitte'a
Osłabienie czucia, niesymetryczne
Częściowy zespół Browna-Séquarda (oszczędzający sznury tylne)
Nagłaćce parcie na mocz, nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji
Postępująca niesymetryczna parapareza spastyczna

Zespół półkulowy

Niedowład połowicz
Połowicze zaburzenia czucia

Objawy CIS nietypowe dla SM

Obustronne jednoczesne zapalenie nerwu wzrokowego
Postępująca neuropatia nerwu wzrokowego
Brak bólu lub ciężki, ciągły ból zlokalizowany w oczodole
Zapalenie nerwu wzrokowego i siatkówki – neuroretinitis (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z gwiaździstymi wysiękami plamki)
Ciężkie zapalenie błony naczyniowej oka

Izolowana neuropatia nerwu okoruchowego
Postępująca neuropatia czuciowa nerwu trójdzielnego
Neuropatia nerwu twarzewego
Miokimie twarzy
Głuchota
Dystonia ogniskowa, kręcz karku
Zespoły naczyniowe, np. boczny opuszki

Pełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
Pełny zespół Browna-Séquarda
Wyraźny poziom zaburzeń czucia dla wszystkich rodzajów czucia i zlokalizowany ból rdzeniowy
Radikulopatia
Segmentalna utrata czucia bólu i temperatury
Uszkodzenie w obszarze unaczynienia tętnicy rdzeniowej przedniej (oszczędzające jedynie sznury tylne)
Zespół ogona końskiego
Ostre zatrzymanie moczu
Postępująca ataksja czuciowa (sznury tylne)
Postępująca symetryczna parapareza spastyczna
Brak odruchów ścięgnistych

Encefalopatia
Napady padaczkowe
Ślepotą korowa

CIS – klinicznie izolowany zespół objawów neurologicznych

choroby oraz stabilnego stanu neurologicznego w okresie remisji.

DEFINICJA RZUTU

Rzut choroby to wystąpienie nowych lub nasilenie dotychczasowych obiektywnych (przedmiotowych) neurologicznych objawów ogniskowych, których czas trwania jest dłuższy niż 24 h i nie towarzyszą im objawy infekcji czy gorączka.

PRZEBIEG RZUTU

Rzuty choroby zwykle rozwijają się podostro (dni, rzadziej tygodnie), ale czasem pogorszenia mają przebieg drama-

tyczny. Typowo nasilenie objawów rzutu utrzymuje się na stałym poziomie (faza plateau) przez kilka dni lub tygodni, po czym następuje częściowa lub całkowita poprawa w czasie nie dłuższym niż 3 miesiące. Tylko w niektórych przypadkach zdrowienie zajmuje ok. 6 miesięcy. Całkowite wyzdrowienie jest typowe dla wczesnego okresu choroby. W późniejszym okresie łagodne resztkowe objawy utrzymują się i pozostają po ok. 40% rzutów. Rzutom najczęściej towarzyszą aktywne zmiany w obrazie MR. W zależności od stopnia nasilenia objawów neurologicznych wyróżniamy rzuty:

- łagodne, które nie mają wpływu na codzienną aktywność chorego i najczęściej ustępują bez leczenia

- umiarkowane, które wpływają na codzienną aktywność chorego i wymagają steroidoterapii, ale najczęściej są leczone ambulatoryjnie
- ciężkie, które istotnie wpływają na codzienną aktywność chorego i mogą prowadzić do utraty możliwości samoobsługi. Taki chory wymaga hospitalizacji i szybkiej steroidoterapii.

RZUTY RZEKOME

Mogą wystąpić również pseudorzuty lub rzuty rzekome. Są to krótkotrwałe, odwracalne objawy neurologiczne, niezwiązane z nowymi ogniskami demielinizacji. Najczęściej są to objawy, które występowały w czasie poprzednich zaostrzeń i uległy wycofaniu. W dalszym przebiegu choroby pojawiają się one ponownie pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak temperatura (np. gorąca kąpiel, upały), oraz infekcji czy dysregulacji metabolicznej. Często jako pseudorzuty traktuje się pogorszenie stanu pacjenta w wyniku pojawienia się objawów trudnych do jednoznacznej, obiektywnej oceny. Są to głównie skargi na uczucie wyczerpania fizycznego, przejściowe bóle, zmniejszona aktywność fizyczna, pogorszenie funkcji poznawczych, depresja reaktywna czy inne niż neurologiczne powikłania choroby. Rozpoznanie pseudorzutów jest ważne z punktu widzenia klinicznego, ponieważ tacy chorzy nie powinni być leczeni przy pomocy steroidów.

SYMPTOMATOLOGIA RZUTÓW

We wczesnym okresie choroby i u młodszych pacjentów najczęstsza symptomatologia rzutów to zapalenie nerwu wzrokowego, objawy czuciowe lub uszkodzenia pnia mózgu. Objawy uszkodzenia dróg piramidowych, mózdkowe i zaburzenia zwieraczy częściej występują u starszych pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą oraz w postaciach postępujących. U kobiet częściej występują objawy czuciowe

i wzrokowe, u mężczyzn piramidowe, pniowe i mózdkowe. Rzuty o symptomatologii czuciowej, wzrokowej i pniowej częściej ustępują całkowicie. Możliwość całkowitej remisji objawów maleje z czasem trwania choroby. Typowe objawy neurologiczne występujące w SM przedstawiono w tabeli 2.

CZĘSTOŚĆ RZUTÓW

Częstość rzutów zmienia się z czasem trwania choroby. Roczny współczynnik rzutów jest największy w pierwszym i drugim roku choroby (0,93 rzutu/rok), a następnie stopniowo maleje. Średnia częstość rzutów u nieleczonych chorych wynosi 0,65 rzutu/rok.

AGRESYWNY PRZEBIEG POSTACI RZUTOWO-REMISYJNEJ

Znaczna aktywność rzutowa wskazuje na agresywny przebieg choroby. Występuje on:

- u pacjentów nieleczonych (RES – rapidly evolving severe multiple sclerosis; szybko postępujące, ciężkie SM) lub
- w trakcie terapii (HAD – high disease activity despite therapy; wysoka aktywność choroby pomimo leczenia immunomodulacyjnego).

○ Szybko postępujące, ciężkie SM (RES)

RES rozpoznajemy wówczas, gdy w ciągu roku stwierdza się:

- 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność i
- 1 lub więcej zmian w obrazach MR mózgu wzmacniających się po podaniu gadolinium lub znaczący wzrost objętości zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z ostatnim badaniem MR.

○ Wysoka aktywność choroby pomimo leczenia immunomodulacyjnego (HAD)

HAD rozpoznajemy u pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, przynajmniej roczny cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym

Tabela 2. Typowe objawy neurologiczne występujące w stwardnieniu rozsianym

Objawy		Występowanie w początkowym okresie	Występowanie w trakcie choroby
Ruchowe	Niedowład kończyn	50%	65-100%
	Spastyczność	18%	68-100%
Czuciowe	Parestezje	41%	60-100%
	Zaburzenia czucia wibracji	32%	48-82%
	Zaburzenia czucia bólu, dotyku, temperatury	11%	16-72%
Mózdkowe	Ataksja	11%	37-78%
	Drżenie mózdkowe	10%	36-81%
	Oczopląs	10%	54-73%
Pnia mózgu	Podwójne widzenie	16%	18-39%
	Objawy uszkodzenia nerwu V, VII	4%	8-41%
Autonomiczne	Zaburzenia w oddawaniu moczu	10%	62-95%
	Zaburzenia oddawania stolca	3%	36-64%
	Zaburzenia seksualne	2%	38-43%
Psychiczne	Depresja	2%	15-56%
	Zaburzenia funkcji poznawczych	11%	11-67%
Inne	Zmęczenie	21%	64-91%