

# Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: wczesne czynniki prognostyczne

Ellen M. Mowry, MD, MCR

Multiple Sclerosis Center,  
University of California,  
San Francisco,  
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
Multiple Sclerosis Center,  
University of California, San  
Francisco, 350 Parnassus  
Avenue, Suite 908, San  
Francisco, CA 94117, USA

e-mail: ellen.mowry@ucsf.edu

Neurol Clin 29 (2011) 279-292

Neurologia po Dyplomie  
2012; 7 (3): 17-25

**SŁOWA KLUCZOWE:** czynniki rokownicze, naturalny przebieg, stwardnienie rozsiane, rzuty, niesprawność, nasilenie objawów

Mimo że u niektórych chorych na stwardnienie rozsiane (SM) obserwuje się od początku choroby powolne narastanie objawów neurologicznych (postać pierwotnie postępująca SM [primary progressive multiple sclerosis, PPMS]), u większości (85%) występują podostro nawracające objawy neurologiczne, zwane rzutami lub obostrzeniami, bez pogarszania się stanu klinicznego między nimi (postać rzutowo-remisyjna SM [relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS]). Są także pacjenci doświadczający pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego, po którym mogą, lecz nie muszą, nastąpić kolejne rzuty (izolowany zespół objawów klinicznych [clinically isolated syndrome, CIS]). Z kolei u innych osób można przypadkowo stwierdzić nieme kliniczne objawy SM w badaniach obrazowych mózgu (izolowany zespół objawów radiologicznych [radiologically isolated syndrome, RIS]). Następstwa wynikające z poszczególnych rozpoznań są bardzo różne, a krótkoterminowe czynniki prognostyczne z nimi związane zostały omówione poniżej.

## Izolowany zespół objawów radiologicznych

Od dawna wiadomo, że chociaż u niektórych osób nigdy nie występowały objawy kliniczne stwardnienia rozsianego, to w badaniach autopsyjnych stwierdza się w mózgowiu zmiany charakterystyczne dla tej choroby.<sup>1,2</sup> Również znaczne rozpowszechnienie badania rezonansu magnetycznego mózgowia (MR) doprowadziło do coraz częstszego rozpoznawania zmian typowych dla SM u osób bez klinicznych objawów tej choroby, u których MR wykonywany był z innego powodu lub nawet bez wyraźnych wskazań klinicznych do badań neuroobrazowych. Termin „izolowany zespół objawów radiologicznych (RIS)” został stworzony do zdefiniowania grupy pacjentów bez objawów w badaniu przedmiotowym, którzy nigdy nie zgłaszali skarg mogących sugerować SM, ale u których w badaniu MR obecne są owalne, dobrze odgraniczone zmiany o średnicy co najmniej 3 mm, spełniające kryteria Barkhofa rozsiania w przestrzeni w badaniu rezonansu magnetycznego.<sup>3,4</sup>

W jednym z badań retrospektywnych wykazano, że u 23 z 30 chorych z RIS (77%) zaobserwowano narastanie zmian w kontrolnym badaniu MR, a u 11 (37%) wystąpiły objawy kliniczne sugerujące SM (średni czas do wystąpienia objawów od pierwszego badania MR wynosił 2,3 roku).<sup>5</sup> W innym badaniu z udziałem 44 pacjentów z RIS u 24 (59%) w kontrolnym badaniu MR zaobserwowano kolejne zmiany, natomiast u 10 (23%) wystąpiły objawy kliniczne odpowiadające CIS.<sup>3</sup> Brakuje jednoznacznych dowodów na związek wieku, pochodzenia etnicznego czy nieprawidłowości w płynie mózgowo-rdzeniowym (cerebrospinal fluid, CSF) z ryzykiem konwersji RIS do CIS. Obecność zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu w badaniu

MR spełniającym kryteria RIS wiązała się ze zwiększonym ryzykiem dalszej progresji zmian radiologicznych (rozsianie w czasie [iloraz zagrożeń [HR], 3,4, 95% PU 1,3-8,7]). W kolejnym etapie badania oceniano także 71 pacjentów z RIS (część z nich brała udział w pierwszej fazie badania), u których przeprowadzono badanie MR odcinka szyjnego rdzenia jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych (zarówno CIS/RRMS, jak i PPMS) (Okuda i wsp., 2010, dane nieopublikowane).<sup>3</sup> Stwierdzenie zmian w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego wiązało się ze znacznym zwiększeniem ryzyka rozwoju SM, aczkolwiek dane te nie są precyzyjne ze względu na małą liczbę pacjentów (iloraz szans [OR], 128,0, 95% PU 13,0-1256,5). Młodszy wiek i obecność zmian podnamiotowo były także związane z większym ryzykiem rozwoju objawów klinicznych odpowiadających CIS/RRMS lub PPMS. Powyższe badania miały charakter retrospektywny, dlatego mogą być obciążone stronniczością wynikającą ze wskazań do wykonania rezonansu magnetycznego, czasu jego wykonania, różnych technik przesiewowych oraz braku dłuższej obserwacji klinicznej.

Przeprowadzone we Francji prospektywne badanie z udziałem 70 chorych z RIS wykazało, że u 64 pacjentów (91%) pojawiły się cechy rozsiania w czasie w kontrolnym badaniu MR, podczas gdy u 23 (33%) wystąpiły objawy kliniczne odpowiadające CIS (średni czas do wystąpienia objawów wynosił 2,3 roku).<sup>6</sup> W analizie jednoczynnikowej zwiększone ryzyko CIS było związane z obecnością zmian w MR wzmacniających się po podaniu gadoliny, nieprawidłowym wynikiem badania potencjałów wzrokowych oraz nieprawidłowościami w płynie mózgowo-rdzeniowym (obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższony indeks IgG) w połączeniu ze stwierdzeniem co najmniej 9 zmian hiperintensywnych w czasie T2 w początkowym badaniu MR. Ograniczeniami badania były brak analizy wieloczynnikowej oraz niespełnienie kryteriów Barkhofa rozpoznawania stwardnienia rozsianego w MR u 14 z 70 pacjentów, choć podano, że zostali oni wyłączeni z badania.

Badania dotyczące pacjentów z RIS budzą powszechne zainteresowanie, ponieważ odpowiedź na pytanie, dlaczego u niektórych z nich nie dochodzi do rozwoju objawowego SM może przyczynić się do opracowania nowych metod terapii SM.

## Izolowany zespół objawów klinicznych

CIS uważany jest za pierwszy kliniczny epizod demielinizacji, prowadzący następnie do rozwoju SM. Ponieważ wykazano, że wiele leków modyfikujących przebieg choroby zatwierdzonych do stosowania w stwardnieniu rozsianym zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnych rzutów,<sup>7-10</sup> wielu ekspertów zaleca rozpoczęcie ich stosowania już w chwili wystąpienia CIS.<sup>11</sup> Jednak

nie u wszystkich chorych z CIS dochodzi do wystąpienia objawów klinicznych lub zmian radiologicznych upoważniających do rozpoznania SM. Dlatego poznanie czynników prognostycznych rozwoju SM po przebytych CIS może być pomocne w identyfikowaniu chorych obciążonych największym ryzykiem wczesnego wystąpienia aktywnej choroby.

Kilka prac dotyczy klinicznych i demograficznych czynników rokowniczych u chorych z CIS. W prospektywnym badaniu z udziałem 163 pacjentów z CIS (u których w MR mózgowia stwierdzono 3 lub więcej zmian o średnicy co najmniej 3 mm, odpowiadających stwardnieniu rozsianemu, z których co najmniej jedna [o średnicy 6 mm lub więcej] była zlokalizowana w pniu mózgu lub okołokomorowo), u 94 (58%) doszło do drugiego rzutu choroby w ciągu roku, a u kolejnych 42 pacjentów (26%) drugi epizod choroby wystąpił podczas pozostałego czasu obserwacji, przeważnie w ciągu 3 lat.<sup>12</sup> W analizie jednoczynnikowej wykazano, że u osób po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego jako pierwszym objawem SM rzadziej dochodzi do nawrotów niż u chorych o innych objawach na początku zachorowania ( $p=0,02$ ). Jeżeli doszło do drugiego rzutu choroby, zwiększone ryzyko jego wystąpienia w ciągu pierwszego roku obserwowano przede wszystkim u osób z objawami ruchowymi podczas pierwszego rzutu, wyższą punktacją w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala stopnia niesprawności) oraz wielobjawowym początkiem choroby. Jednak niektóre z tych cech charakterystycznych nakładają się na siebie, a ich względne znaczenie dla zwiększonego ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu pozostaje nieustalone. W innym badaniu z udziałem 186 chorych z CIS w analizie wieloczynnikowej wykazano, że rasa inna niż biała (HR 2,47, 95% PU 1,42-4,29), początek zachorowania przed 30 rokiem życia (HR 1,43, 95% PU 0,86-2,39) oraz mniejsza liczba zajętych układów funkcjonalnych (czyli mniejsze nasilenie objawów klinicznych) (HR 1,39, 95% PU 1,01-1,92) były związane z większym ryzykiem wystąpienia drugiego rzutu choroby w ciągu roku od CIS.<sup>13</sup> W przeprowadzonym w tym samym ośrodku innym badaniu z udziałem większej liczby chorych ( $n=330$ ), do którego włączono tych samych pacjentów, których analizowali West i wsp., także stwierdzono, że rasa inna niż biała, młodszy wiek oraz mniejsza liczba zajętych układów funkcjonalnych były związane z większym ryzykiem wystąpienia drugiego rzutu. Zaobserwowano również, że tendencja do niepełnej remisji po rzucie jest związana z mniejszym ryzykiem drugiego rzutu.<sup>14</sup>

Badanie MR u pacjenta z CIS może być przydatne w wyodrębnieniu chorych o dużym ryzyku konwersji do SM. Kryteria Barkhofa rozsiania w przetrzeniu wymagają spełnienia następujących warunków: co najmniej jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu po gadolinie, co najmniej 3 zmiany zlokalizowane okołokomorowo, co najmniej jedna zmiana okołokomorowa, lub co najmniej jedna zmiana położona podnamiotowo.<sup>4</sup> Kryteria te zostały zmodyfikowane w taki sposób, że obecność 9 zmian w czasie T2 może zastępować jedną

zmianę ulegającą wzmocnieniu po gadolinie.<sup>15</sup> W prospektywnym badaniu z udziałem 52 chorych z CIS, zmodyfikowane kryteria Barkhofa charakteryzowały się 93% dodatnią wartością predykcyjną, 63% ujemną wartością predykcyjną, 74% czułością i 88% swoistością.<sup>16</sup> W innym prospektywnym badaniu z udziałem 415 pacjentów z CIS, badacze oceniali liczbę spełnionych kryteriów Barkhofa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kolejnego rzutu choroby w obserwacji trwającej średnio 50 miesięcy.<sup>17</sup> Jeżeli w początkowym badaniu MR mózgowia spełnione są jeden lub dwa kryteria Barkhofa, to uwzględniając wiek, płeć, czas terapii oraz obecność prążków oligoklonalnych, iloraz zagrożeń konwersji do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego wynosi 3,8 (95% PU 2,0-7,2), a przy trzech lub czterech kryteriach – wzrasta do 8,9 (95% PU 4,8-16,4). W kilku innych badaniach wykazano także związek między spełnieniem większej liczby kryteriów Barkhofa a zwiększonym ryzykiem konwersji do stwardnienia rozsianego w krótkim czasie.<sup>18-22</sup> W niektórych badaniach wykazano, że obecność większej liczby zmian<sup>18,21,23</sup> lub stwierdzenie zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie<sup>18,20,24</sup> są kryteriami Barkhofa, które mają największe znaczenie rokownicze dla rozwoju stwardnienia rozsianego. Podobną zależność zaobserwowano również dla zmian zlokalizowanych podnamiotowo<sup>23</sup> oraz dla 3 lub więcej zmian położonych okołokomorowo.<sup>18,21</sup>

Pojawianie się nowych zmian w kontrolnych badaniach MR mózgowia również związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kolejnego rzutu.<sup>18,24</sup> Dlatego najnowsze kryteria diagnostyczne SM (uwzględniające zmodyfikowane kryteria Barkhofa rozsiania w przestrzeni także do oceny zmian w rdzeniu kręgowym) sugerują, że pacjent, który przebył CIS, powinien być wnikliwie diagnozowany w kierunku stwardnienia rozsianego, zwłaszcza w poszukiwaniu kolejnych zmian w kontrolnych badaniach MR (rozsianie w czasie).<sup>25,26</sup>

Nowsze badania sugerują, że mniejsza niż wymagana w kryteriach Barkhofa liczba zmian może być uznawana za czynnik rokowniczy konwersji do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego. Kryteria te wymagają obecności przynajmniej jednej zmiany w co najmniej 2 okolicach, takich jak: rdzeń kręgowy, tylna jama czaszki, okolica okołokomorowa lub okołokorowa.<sup>27,28</sup> W połączeniu z kryteriami Swantona (obecność nowych zmian w czasie T2 w kontrolnym badaniu MR, niezależnie od tego, kiedy przeprowadzono pierwsze badanie) kryteria powyżej przedstawione wykazują podobną czułość i swoistość do kryteriów McDonalda z 2001 i 2005 roku<sup>25,26</sup> koniecznych do rozpoznania klinicznie pewnego SM. W najnowszym badaniu wykazano, że nawet wynik pojedynczego badania MR może spełniać kryteria rozsiania w przestrzeni i czasie.<sup>29</sup> Ostatnio opublikowano uzupełnienie tych kryteriów diagnostycznych.<sup>30</sup>

Obraz MR w chwili wystąpienia objawów CIS może także być przydatny do przewidywania ryzyka wczesnej lub późniejszej niesprawności. Przy użyciu modeli uwzględniających wiek chorego, płeć, objawy pierwszego rzutu

oraz stosowanie leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego, w długoterminowym badaniu z udziałem 175 pacjentów z CIS spełnienie 3 lub 4 kryteriów Barkhofa w początkowym obrazowaniu wiązało się z ilorazem zagrożeń osiągnięcia co najmniej 3 punktów w skali EDSS w ciągu średnio 8 lat wynoszącym 3,9 (95% PU 1,1-13,6).<sup>19</sup> W innym badaniu stwierdzono, że spełnienie 3 lub 4 kryteriów Barkhofa zwiększa ryzyko osiągnięcia w skali EDSS 3 lub więcej punktów do 35,8 (95% PU 4,4-294,6).<sup>31</sup> U chorych z CIS, którym wykonywano badanie MR w chwili wystąpienia objawów oraz po roku obserwacji, wykazano, że zwiększone ryzyko osiągnięcia w skali EDSS 6 punktów w ciągu następnych 6 lat było związane z obecnością w wyjściowym badaniu MR zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie (iloraz szans dla każdego odchylenia standardowego większej liczby zmian wzmacniających się po gadolinie 1,73, 95% PU 1,05-2,84) lub zwiększeniem się liczby zmian w czasie T2 w kontrolnym badaniu MR (iloraz szans dla każdego odchylenia standardowego większej liczby zmian w czasie T2 2,21, 95% PU 1,23-3,97).<sup>23</sup>

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz inne badania laboratoryjne również mogą być pomocne w wyodrębnieniu chorych z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia następnych rzutów odpowiadających RRMS. Masjuan i wsp.<sup>16</sup> wykazali, że obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym ma 97% dodatnią wartość predykcyjną wystąpienia stwardnienia rozsianego, natomiast ujemna wartość predykcyjna wynosi 84% (czułość 91%, swoistość 94%). Tintore i wsp.<sup>17</sup> w badaniu z udziałem 415 chorych z CIS stwierdzili, że u pacjentów z obecnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym prążkami oligoklonalnymi, niezależnie od wieku, płci, czasu trwania leczenia czy liczby spełnionych kryteriów Barkhofa w obrazowaniu MR ryzyko wystąpienia drugiego rzutu stwardnienia rozsianego jest niemal dwukrotnie większe (HR 1,7, 95% PU 1,1-2,7).<sup>17</sup> W ustalaniu rokowania pomocne mogą być także wzrokowe, somatosensoryczne i słuchowe potencjały wywołane. Iloraz zagrożeń rozwoju klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego w przypadku CIS i nieprawidłowych wyników trzech modalności potencjałów wywołanych wynosi 1,6 (95% PU 0,8-3,2).<sup>31</sup> Podobnie, jeżeli wyniki trzech rodzajów badań potencjałów wywołanych były nieprawidłowe, ryzyko osiągnięcia co najmniej 3 punktów w skali EDSS było znacznie zwiększone (HR 7,0, 95% PU 1,4-34,9).

Niektóre markery genetyczne i z płynu mózgowo-rdzeniowego mogą być związane z konwersją CIS do SM, ale są one oznaczane jedynie w celach poznawczych w ramach badań naukowych.<sup>32-35</sup> Na przykład wśród chorych z CIS i zmianami w badaniu MR u osób z genotypem *HLA-DRB1\*1501* prawdopodobieństwo rozwoju stwardnienia rozsianego w ciągu 5 lat było większe niż u osób bez tego genotypu ( $p < 0,025$ ).<sup>35</sup> Prawdopodobne jest, że oznaczenia biomarkerów staną się w przyszłości użytecznym narzędziem stosowanym w codziennej praktyce.

Jeżeli chodzi o czynniki środowiskowe, w jednym z badań oceniających palenie tytoniu jako czynnik ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego wykazano, że zwiększa ono prawdopodobieństwo konwersji CIS do RRMS (HR 1,8, 95% PU 1,2-2,8).<sup>36</sup> Miano przeciwciał przeciwko antygenom wirusa Epsteina-Barr może być także czynnikiem rokowniczym konwersji do SM. U chorych z CIS wzrost o jedną jednostkę miana przeciwciał przeciwko jądrowemu antygenowi 1 wirusa Epsteina-Barr był związany ze wzrostem prawdopodobieństwa konwersji do stwardnienia rozsianego (według kryteriów McDonalda, HR 1,6, 95% PU 0,9-3,0).<sup>37</sup> Jednak wydaje się, że ryzyko to nie wzrastało, jeśli występowały jedynie kliniczne objawy (tj. drugi rzut choroby). Związek między mianem przeciwciał a kliniczną aktywnością choroby nie jest do końca poznany.

Wykazano, że cztery metody terapii pierwszego rzutu stosowane w leczeniu RRMS mogą zmniejszać ryzyko konwersji CIS do stwardnienia rozsianego,<sup>7-10</sup> wpływając tym samym na naturalny przebieg choroby. Zastosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby w CIS omówione jest w innym doniesieniu.

## Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

### KLINICZNE I DEMOGRAFICZNE CZYNNIKI PREDYKCYJNE WCZESNEGO RZUTU

W badaniu z udziałem 330 pacjentów z RRMS lub CIS w ciągu roku od początku zachorowania oceniano czynniki predykcyjne nasilenia objawów wczesnego rzutu oraz ich wycofywania się.<sup>38</sup> Młodszy wiek w chwili zachorowania był związany z niewielkim zwiększeniem nasilenia objawów rzutu u dorosłych pacjentów (OR dla większego nasilenia związanego z różnicą wieku 10 lat 1,3, 95% PU 1,0-1,6). Ponadto, starszy wiek związany był z wolniejszym wycofywaniem się objawów pierwszego (OR dla różnicy wieku o 10 lat, 1,2, 95% PU 1,0-1,5) i drugiego (OR 1,4, 95% PU 1,0-2,0) rzutu. W badaniu prowadzonym u dzieci ze stwardnieniem rozsianym, w którym analizowano czynniki predykcyjne ciężkości rzutów i stopnia wycofywania się objawów, wykazano, że u młodszych pacjentów ryzyko bardziej nasilonych objawów pierwszego rzutu było zwiększone (OR dla większego nasilenia objawów przy różnicy wieku o rok, 0,9, 95% PU 0,8-1,0). Taką samą zależność zaobserwowano dla drugiego rzutu, natomiast nie stwierdzano jej przy trzecim rzucie (Fay i wsp., 2011, dane niepublikowane). U starszych dzieci wzrastało ryzyko niepełnego wycofywania się objawów pierwszego rzutu (OR dla każdej różnicy o jeden rok, 1,1, 95% PU 1,0-1,3).

Na obraz kliniczny rzutu mogą mieć wpływ także rasa i pochodzenie etniczne. W retrospektywnym badaniu z udziałem 375 Afroamerykanów i 427 osób rasy białej z różnym przebiegiem SM, u Afroamerykanów częściej stwierdzano wieloogniskowy początek objawów i całkowite (w porównaniu do częściowego) poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego

w przebiegu choroby, jak również częstsze objawy oczne i rdzeniowe w porównaniu z rasą białą.<sup>39</sup> Podobne wyniki uzyskano po wyłączeniu z analizy chorych o postępującym początku choroby. W badaniu oceniającym czynniki predykcyjne lokalizacji drugiego i trzeciego rzutu u pacjentów, którzy przebyli co najmniej dwa epizody choroby, u Afroamerykanów częściej podczas drugiego rzutu obserwowano zajęcie pnia mózgu lub mózdzku, natomiast nie obserwowano takiej tendencji podczas trzeciego rzutu.<sup>40</sup> W omawianym powyżej badaniu z udziałem 330 chorych u pacjentów rasy innej niż biała obserwowano większe ryzyko bardziej nasilonych objawów pierwszego (HR 1,6, 95% PU 0,9-3,0) lub drugiego (HR 2,1, 95% PU 0,9-4,6) rzutu w porównaniu z pacjentami rasy białej, z wyłączeniem Latynosów.<sup>38</sup> Podobne powiązanie między rasą inną niż biała a ciężkością rzutu stwierdzono u dzieci ze stwardnieniem rozsianym (Fay i wsp., 2011, dane niepublikowane). Wśród dzieci ze stwardnieniem rozsianym lub CIS o wczesnym początku większą częstość rzutów obserwowano u Latynosów.<sup>41</sup>

Wydaje się, że przebieg kolejnych rzutów stwardnienia rozsianego może mieć charakter stereotypowy co do nasilenia objawów u poszczególnych pacjentów, przynajmniej we wczesnym okresie choroby. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że większe nasilenie objawów pierwszego rzutu korelowało z cięższym przebiegiem drugiego (OR 4,7, 95% PU 1,8-12,6), a cięższy przebieg drugiego rzutu korelował z większym nasileniem trzeciego.<sup>38</sup> Podobnie, mniej korzystny przebieg i niepełne wycofanie się objawów klinicznych po pierwszym rzucie było związane z gorszym rokowaniem odnośnie następstw drugiego rzutu (OR 4,9, 95% PU 1,7-14,4). Analogiczna korelacja zachodziła między drugim a trzecim rzutem choroby. Taką samą tendencję obserwowano także wśród dzieci ze stwardnieniem rozsianym, zwłaszcza w kwestii wycofywania się objawów (Fay i wsp., 2011, dane niepublikowane). Ponadto, w badaniu z udziałem chorych z RRMS obserwowanych przez rok od początku zachorowania obraz kliniczny pierwszego rzutu był zbliżony do objawów drugiego rzutu, zwłaszcza w przypadkach zajęcia rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych.<sup>40</sup> Jeżeli pierwsze dwa rzuty cechowały się zbliżoną symptomatologią, istniało duże prawdopodobieństwo, że również trzeci rzut będzie miał podobną (OR dla rdzenia kręgowego 2,2 [95% PU 0,5-9,2], OR dla nerwów wzrokowych 4,7 [95% PU 1,0-22,3], OR dla pnia mózgu lub mózdzku 5,8 [95% PU 1,3-26,8]). Nie wiadomo, czy zbliżony obraz kliniczny podczas kolejnych rzutów spowodowany jest wyłącznie czynnikami genetycznymi, czy też wynika z wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i biologicznych.

### KLINICZNE I DEMOGRAFICZNE CZYNNIKI PREDYKCYJNE WCZESNEJ I ODLEGŁEJ NIESPRAWNOŚCI

Liczba rzutów w pierwszych latach przebiegu SM może wpływać na wczesną i odległą niesprawność. W heterogenicznej grupie 2477 chorych z RRMS zaobserwowano, że u pacjentów, u których doszło do rzutu w pierwszych 5 latach

choroby, ryzyko osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS było większe w ciągu 5 lat (HR 1,5, 95% PU 1,4-1,6) lub między 5 a 10 rokiem od zachorowania (HR 1,3, 95% PU 1,2-1,3).<sup>42</sup> Podobną korelację zaobserwowano, gdy za punkt końcowy przyjęto rozwój postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (secondary progressing multiple sclerosis, SPMS). W badaniu z udziałem 197 dzieci ze stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły już dwa rzuty choroby, oceniającymi czynniki wpływające na wystąpienie 3 rzutu choroby lub osiągnięcie w skali EDSS co najmniej 4 punktów, w analizie wieloczynnikowej wykazano, że płeć żeńska, krótki czas do wystąpienia drugiego rzutu, spełnienie radiologicznych kryteriów dziecięcej postaci SM oraz brak zmian stanu psychicznego były związane z większym ryzykiem trzeciego rzutu lub osiągnięcia co najmniej 4 punktów w skali EDSS.<sup>43</sup> W pracy tej oceniano także chorych z postępującym przebiegiem choroby, który był niezależnie związany ze zwiększonym ryzykiem osiągnięcia punktu końcowego. Ponadto, niektórzy chorzy osiągnęli 4 punkty w skali EDSS jeszcze przed wystąpieniem drugiego rzutu. Nie jest jasne, czy brano ich pod uwagę w dalszej analizie, ponieważ badanie miało na celu ocenę cech klinicznych pierwszego i drugiego rzutu oraz danych demograficznych jako czynników predyktorycznych wystąpienia kolejnego rzutu i nasilenia niesprawności.

Runmarker i Andersen<sup>44</sup> oceniali heterogenną grupę pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. U 202 chorych z RRMS o gwałtownym początku stwierdzono, że do korzystnych czynników rokowniczych (utrzymanie EDSS <6 punktów lub brak konwersji do postaci postępującej) w pierwszych 5 latach trwania choroby należały: płeć żeńska, młodszy wiek, pierwszy rzut pod postacią objawów czuciowych lub zapalenia nerwu wzrokowego, jednoogniskowy początek oraz całkowite wycofanie się objawów po pierwszym epizodzie. Parametry te były oceniane jako zmienne jednowymiarowe więc nie wiadomo, czy istotnie są niezależnymi czynnikami prognostycznymi. W prospektywnym badaniu z udziałem 190 pacjentów z RRMS (czas trwania choroby nie dłuższy niż 3 lata w chwili włączenia) ze średnio 10-letnim czasem obserwacji klika cech pierwszego rzutu (analizowanych w modelu jednoczynnikowym) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SPMS. Należały do nich większa liczba zajętych układów funkcjonalnych, wyższa punktacja dotycząca objawów wzrokowych, zwieraczowych, mózdkowych i piramidowych oraz wolniejsze wycofywanie się objawów neurologicznych po rzucie choroby.<sup>45</sup> Krótszy czas do wystąpienia drugiego rzutu wiązał się także ze zwiększonym ryzykiem niesprawności z późniejszym okresie. Wiele tych zmiennych jest ze sobą powiązanych, więc nie jest jasne, jakie jest dokładne znaczenie każdej z nich. W grupie 1609 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o rzutowym początku osiągnięcie nieodwracalnej liczby 3 punktów w skali EDSS w ciągu średnio 7,4 roku, było związane z płcią żeńską, starszym wiekiem, liczbą rzutów w pierwszych 2 latach trwania choroby oraz obecnością objawów rezydualnych po pierwszym rzucie (95% PU 6,9-7,9).<sup>46</sup>

Rasa inna niż biała może być czynnikiem predyktorycznym niesprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego, także we wczesnym i późniejszym okresie choroby. W retrospektywnym badaniu z udziałem pacjentów z RRMS i PPMS obserwowano większą niesprawność u Afroamerykanów niż u osób rasy białej, zarówno w chwili rozpoznania, jak i w trwającej od 4 do 6 lat obserwacji.<sup>47</sup> W analizach nie uwzględniono jednak faktu, że PPMS częściej stwierdza się u Afroamerykanów niż u osób rasy białej, co jest istotne, ponieważ u chorych z PPMS szybciej dochodzi do rozwoju niesprawności niż u pacjentów z RRMS.<sup>44</sup>

#### OBRAZOWANIE MR JAKO CZYNNIK PREDYKCYJNY PRZEBIEGU RRMS

Wiele uwagi poświęcono obrazowaniu rezonansu magnetycznego jako czynniki predyktorycznemu konwersji CIS do RRMS czy późnej niesprawności, natomiast rzadziej badanie to wykorzystywano jako metodę oceny ryzyka wczesnej niesprawności u pacjentów z rozpoznanym RRMS. W wyselekcjonowanej grupie 46 pacjentów z RRMS (mediana trwania choroby: 3 lata), u których co miesiąc (przez co najmniej 9 miesięcy) wykonywano badanie MR z gadoliną, liczba zmian w czasie T2 w badaniu wyjściowym korelowała z narastaniem niesprawności w czasie trwania badania (współczynnik korelacji [r] 0,44,  $p=0,002$ ), a liczba zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie w badaniu wyjściowym słabo korelowała z częstością rzutów w czasie obserwacji ( $r=0,35$ ,  $p=0,02$ ).<sup>48</sup> Związek między liczbą zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie a obserwowaną później częstością rzutów zaobserwowano także w badaniu oceniającym chorych z RRMS lub SPMS o różnym czasie trwania choroby, którym co miesiąc wykonywano MR mózgu, zarówno w ramach obserwacji naturalnego przebiegu choroby, jak i w warunkach badania klinicznego.<sup>49</sup> U 63 chorych z CIS zwiększenie objętości zmian w czasie T2 od zachorowania do piątego roku obserwacji korelowała ze wzrostem punktacji w skali EDSS w późniejszym okresie ( $r=0,6$ , 95% PU 0,4-0,7,  $p<0,001$ ).<sup>50</sup> Wśród pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu dotyczącym CIS pod postacią zapalenia nerwu wzrokowego, u których w ciągu 6 lat obserwacji doszło do rozwoju stwardnienia rozsianego, nie stwierdzono wyraźnego związku między wyjściowym obrazowaniem MR mózgowia a punktacją w skali EDSS po 5 latach, natomiast obecność zmian w rdzeniu kręgowym korelowała z wyższym wynikiem w skali EDSS po 5 latach.<sup>51</sup>

#### ŚRODOWISKOWE, BIOLOGICZNE I GENETYCZNE CZYNNIKI PREDYKCYJNE PRZEBIEGU RRMS

Wykazano związek kilku czynników środowiskowych ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na stwardnienie rozsiane. Do czynników tych należy niedobór witaminy D, palenie tytoniu i zakażenie wirusem Epsteina-Barr. Przeprowadzono kilka badań oceniających wpływ tych czynników na przebieg SM. W badaniu z udziałem 110 chorych,

którzy zachorowali na stwardnienie rozsiane lub przebyli CIS w wieku dziecięcym (mediana trwania choroby: rok w chwili włączenia do badania), oceniano związek stężenia witaminy D (z uwzględnieniem czasu oznaczenia) z częstością rzutów. W analizie wieloczynnikowej każdy wzrost stężenia 25-hydroksywitaminy D<sub>3</sub> w surowicy o 10 ng/ml związany był z 34% spadkiem częstości rzutów (wskaźnik częstości rzutów 0,66, 95% PU 0,46-0,95).<sup>41</sup> Analogiczną korelację wykazano w badaniu z udziałem 145 dorosłych ze stwardnieniem rozsianym z dłuższym czasem trwania choroby (średnio 11 lat). Każdy wzrost stężenia 25-hydroksywitaminy D<sub>3</sub> w surowicy o 10 nmol/l (4 ng/ml) związany był z mniejszym ryzykiem rzutu w następnych 6 miesiącach (HR 0,91, 95% PU 0,85-0,97).<sup>52</sup> Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko rzutów.

Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka konwersji do SPMS oceniano w dużym badaniu klinicznym z udziałem 179 chorych z RRMS.<sup>53</sup> Nie podano czasu trwania choroby, ale rozpoznanie stwardnienia rozsianego postawiono w ciągu 7 lat. U palących stwierdzono podwyższone ryzyko rozwoju SPMS (HR 3,6, 95% PU 1,3-9,9). Brak uwzględnienia czasu trwania choroby może utrudniać interpretację jego wyników.

Również uraz fizyczny i stres psychiczny bierze się pod uwagę jako możliwe czynniki ryzyka zaostrzeń choroby. Na podstawie systematycznego przeglądu dotychczasowych badań dokonano przez Komitet Terapeutyczny Amerykańskiej Akademii Neurologii oraz Podkomisję Oceny Technologii Medycznych, stwierdzono, że wpływ urazu fizycznego na ryzyko zaostrzenia stwardnienia rozsianego jest mało prawdopodobny, natomiast w dostępnych badaniach brakuje dowodów na związek między stresem a występowaniem rzutów.<sup>54</sup> Wydaje się, że ciąża może wpływać na ryzyko wystąpienia rzutu. W prospektywnym badaniu z udziałem 254 kobiet z RRMS (łącznie 269 ciąż) częstość rzutów w trakcie ciąży i po jej zakończeniu porównywano z częstością rzutów przed ciążą.<sup>55</sup> Częstość rzutów zmniejszyła się podczas ciąży i była najmniejsza w trzecim trymestrze. Obserwowano większą częstość rzutów bezpośrednio po porodzie, która utrzymywała się przez 3 miesiące. W kolejnych miesiącach częstość rzutów powracała do obserwowanej przed porodem. Wpływ ciąży na przebieg stwardnienia rozsianego omawiany jest bardziej szczegółowo w innym artykule.

Oceniano także związek między zakażeniami i niektórymi szczepieniami a zwiększeniem ryzyka rzutów. U 142 chorych z RRMS, których średni czas trwania choroby wynosił 11 lat, obserwowano powiązanie zakażeń górnych dróg oddechowych z występowaniem rzutów.<sup>56</sup> Wśród 41 pacjentów z RRMS lub SPMS (mediana trwania choroby 6 lat) objawowe zakażenie górnych dróg oddechowych było związane z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia rzutu (95% PU 1,3-3,2,  $p=0,004$ ).<sup>57</sup> Analogiczną korelację stwierdzono w prospektywnym badaniu oceniającym związek między zakażeniami a występowaniem rzutów u 73 chorych z RRMS

(średni czas trwania choroby 5 lat).<sup>58</sup> Również szczepienia zostały uznane za potencjalny czynnik wyzwalający rzut stwardnienia rozsianego. W randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem 104 pacjentów z RRMS wykazano, że szczepienie przeciwko grypie nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia rzutu w następnych 6 miesiącach.<sup>59</sup> W badaniach naprzemiennych z udziałem 643 chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego nie wykazano związku między szczepieniem a zwiększonym ryzykiem wystąpienia rzutu.<sup>60</sup> Osobno oceniano szczepienia przeciwko tężcowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i grypie. Żadne z tych szczepień nie zwiększa ryzyka rzutu.

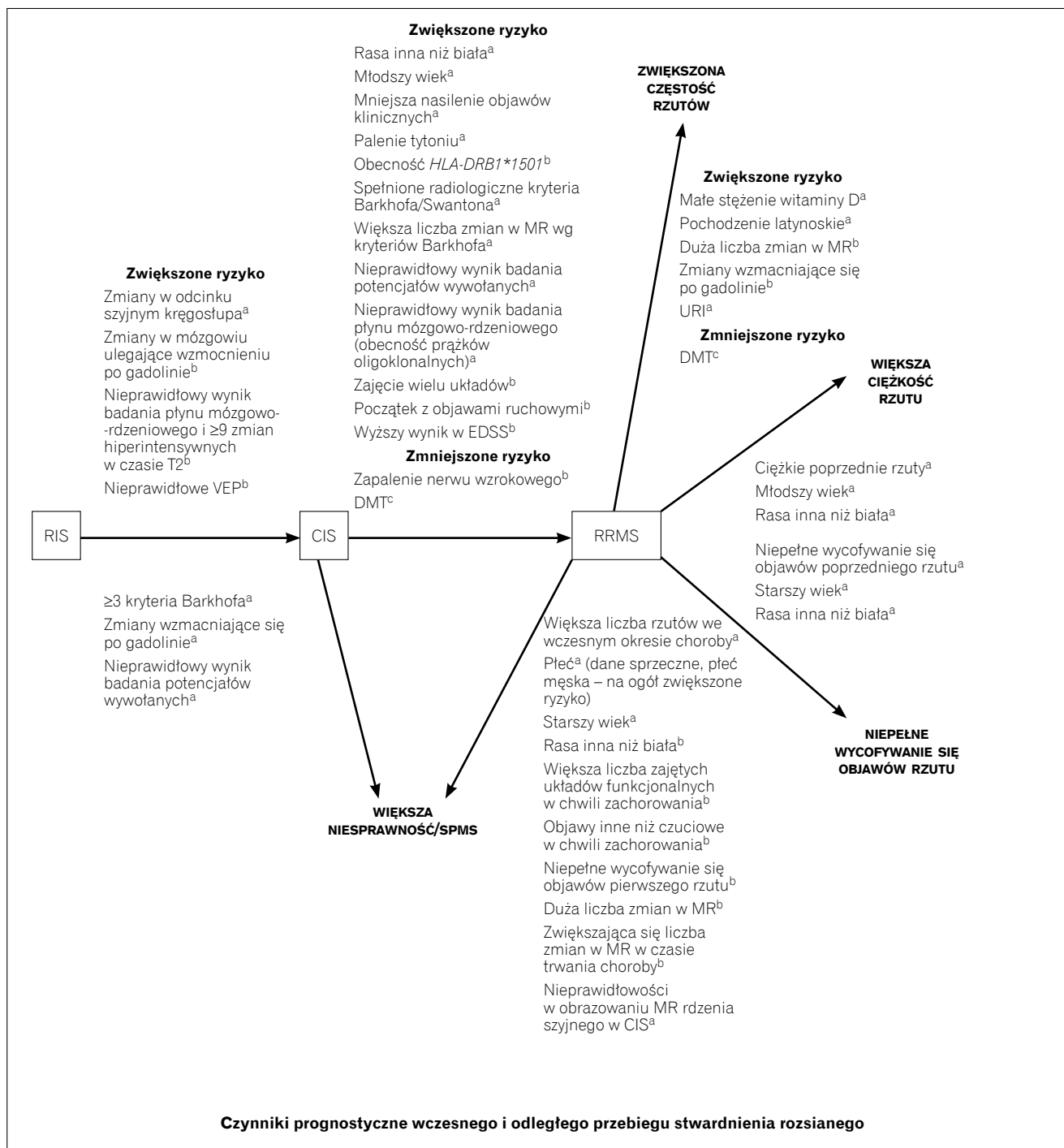
Oceniano także obecność *HLA-DRB1\*1501*, genu związanego z większą podatnością na zachorowanie na stwardnienie rozsiane, jako czynnika prognostycznego. Mimo że możliwy jest związek między obecnością *DRB1* a ciężkością przebiegu stwardnienia rozsianego, dotychczasowe badania miały charakter przekrojowy i obejmowały heterogenne grupy pacjentów o długim czasie trwania choroby.<sup>61,62</sup> Doniesienia o związku między obecnością alleli  $\epsilon$  4 apolipoproteiny E a przebiegiem choroby są sprzeczne.<sup>63,64</sup> Oceniano także powiązania między polimorfizmem genów dla niektórych cytokin, chemokin, białek powierzchniowych komórek i receptorów oraz enzymów a progresją choroby, częstością rzutów i innych parametrów nasilenia stwardnienia rozsianego. Badania te są obszernie omówione gdzie indziej.<sup>65</sup> W większości tych badań ocenie poddawano heterogenne grupy chorych, różne były także punkty końcowe, a wyniki na ogół są niejednoznaczne.

#### WPŁYW NA PRZEBIEG RRMS: LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

Kilka leków modyfikujących przebieg choroby zostało zarejestrowanych do stosowania w RRMS. Należą do nich interferon beta-1b, dwie postacie interferonu beta-1a, octan glatirameru, natalizumab i mitoksantron.<sup>66-71</sup> Leki te zmniejszają częstość rzutów choroby oraz liczbę nowych i ulegających wzmocnieniu po gadolinie zmian w MR, a także spowalniają narastanie niesprawności. Leki modyfikujące przebieg choroby omówione są obszernie w innym artykule.

#### WCZESNY PRZEBIEG RRMS JAKO CZYNNIK PREDYKCYJNY DŁUGOTERMINOWEGO ROKOWANIA

Przebieg SM w pierwszych latach od zachorowania może być związany z rokowaniem długoterminowym. W kilku badaniach wykazano związek między liczbą rzutów we wczesnym okresie a gorszym odległym rokowaniem.<sup>72-76</sup> Innymi istotnymi niekorzystnymi czynnikami predykcjami odległej niesprawności mogą być także: niepełne ustępowanie objawów pierwszego rzutu, długi czas do pojawienia się drugiego rzutu, wczesna nieodwracalna niesprawność i zaburzenia zwieraczowe.<sup>77</sup> Długoterminowe czynniki prognostyczne omówione są szczegółowo w następnym rozdziale.



**RYCINA.** Czynniki ryzyka konwersji RIS do CIS oraz CIS do RRMS. Dodatkowo pokazano czynniki związane z częstością rzutów, ich ciężkością oraz wycofywaniem się objawów u chorych z RRMS, a także czynniki predykcyjne niesprawności (lub rozwoju SPMS) u pacjentów po CIS lub z RRMS. VEP (visual evoked potentials) – wzrokowe potencjały wywołane, BAEP (brainstem auditory evoked potentials) – słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu, SSEP (somatosensory evoked potentials) – somatosensoryczne potencjały wywołane, OCB (oligoclonal bands) – prążki oligoklonalne, DMT (disease-modifying therapies) – leki hamujące postęp choroby, URI (upper respiratory tract infection) – zakażenie górnych dróg oddechowych. <sup>a</sup>Analiza wieloczynnikowa. <sup>b</sup>Analiza jednoczynnikowa. <sup>c</sup>Randomizowane badania kliniczne.

## Postać pierwotnie postępująca SM

Określane jako postępujące od początku choroby czynniki prognostyczne dla PPMS są znacznie słabiej poznane niż dla rzutowych postaci stwardnienia rozlanego. Trudno jest oceniać czynniki predykcyjne krótkoterminowej progresji, ponieważ do pogorszenia upływa zazwyczaj kilka lat. Co więcej, początkowe objawy choroby często rozwijają się stopniowo, dlatego dokładny początek zachorowania trudno precyzyjnie określić. Niektóre objawy obecne w chwili zachorowania są związane z większym ryzykiem późniejszego pogorszenia. W retrospektywnym badaniu z udziałem 552 chorych z PPMS (mediana trwania choroby: 7 lat w chwili włączenia) wykazano, że u pacjentów z objawami czuciowymi w chwili zachorowania oraz w młodszym wieku czas do konieczności stosowania laski był dłuższy (6 punktów w skali EDSS).<sup>78</sup> Mimo dłuższego czasu do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS, młodszy wiek w chwili zachorowania związany był z wcześniejszym osiągnięciem tego punktu końcowego. Do innych badań włączano osoby chorujące od bardzo dawna, co powoduje, że ich wyniki mogą być obciążone błędem. Konieczne są bardziej szczegółowe badania prospektywne dotyczące czynników prognostycznych w PPMS.

## Podsumowanie

Stwardnienie rozlane jest heterogenicznym schorzeniem, a określenie wczesnego i odległego rokowania jest trudne. Cechy demograficzne, objawy kliniczne w chwili zachorowania i we wczesnym okresie choroby, a także wyniki obrazowania MR, płynu mózgowo-rdzeniowego i potencjałów wywołanych mogą mieć zastosowanie w prognozowaniu ryzyka wystąpienia rzutów, ich ciężkości i wycofywania się objawów neurologicznych, a także niesprawności (rycina). Te czynniki predykcyjne mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji o włączeniu leków pierwszego rzutu o działaniu hamującym postęp choroby. Dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczące tego zagadnienia mają wiele ograniczeń, takich jak retrospektywny charakter, udział heterogenicznych grup chorych o różnym czasie trwania choroby i różnych jej podtypach, brak jednolitych długoterminowych obserwacji i stosowanie w analizie wyłącznie modeli jednoczynnikowych. Lepsze zrozumienie czynników wpływających na rokowanie oraz ich znaczenie pozwoli indywidualnie podejść do leczenia stwardnienia rozlanego.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, Pages 279-292, May 2011, Ellen M. Mowry, MD, MCR) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

## PIŚMIENNICTWO

- Gilbert JJ, Sadler M. Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:533-6.
- Phadke JG, Best PV. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:414-20.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72: 800-5.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120: 2059-69.
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:195-8.
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66:841-6.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
- Frohman E, Havrdova E, Lublin F, et al. Most patients with multiple sclerosis or clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006;63:614-9.
- Achiron A, Borak Y. Multiple sclerosis—from probable to definite diagnosis. *Arch Neurol* 2000;57:974-9.
- West T, Wyatt M, High A, et al. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology* 2006;67:809-13.
- Mowry EM, Pestic M, Grimes B, et al. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2009;256:1061-6.
- Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.
- Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;28:576-8.
- Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-83.
- Moraal B, Pohl C, Uitdehaag MB, et al. Magnetic resonance imaging predictors of conversion to multiple sclerosis in the BENEFIT study. *Arch Neurol* 2009;66:1345-52.
- Tintore M, Rovira A, Rio J. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-72.
- CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59:998-1005.
- Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon b1a. *Ann Neurol* 2003;53:718-24.
- Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:221-7.
- DiFilippo M, Anderson VM, Altmann DR, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:204-8.
- Brex PA, O'Riordan JI, Miszkal KA, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999;53:1184-90.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.



26. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic revisions for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
27. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-86.
28. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830-3.
29. Rovira A, Swanton J, Tintore M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:587-92.
30. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2011. DOI: 10.1002/ana.22366.
31. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndrome? *Mult Scler* 2010;16:55-61.
32. Bretschneider J, Petzold A, Junker A, et al. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:143-8.
33. Comabella M, Fernandez M, Martin R, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1082-93.
34. Corvol JC, Pelletier D, Henry RG, et al. Abrogation of T cell quiescence characterizes patients at high risk for multiple sclerosis after the initial neurological event. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:11839-44.
35. Kelly MA, Cavan DA, Penny MA, et al. The influence of HLA-DR and DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Hum Immunol* 1993;37:187-91.
36. DiPauli F, Reindl M, Ehling R, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1026-30.
37. Lunemann JD, Tintore M, Messmer B, et al. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:159-69.
38. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology* 2009;72:602-8.
39. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2039-45.
40. Mowry EM, Deen S, Malikova I, et al. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:400-3.
41. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:618-24.
42. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73:1616-23.
43. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006;118:1133-9.
44. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-34.
45. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:S831-8.
46. Leray E, Yaouanq J, LePage E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(Pt 7):1900-13.
47. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AK. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Mult Scler* 2006;12:775-81.
48. Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F, et al. Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:332-9.
49. Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353:964-9.
50. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.
51. Swanton JK, Fernando KT, Miskiel KA, et al. Early MRI in optic neuritis. *Neurology* 2009;72:542-50.
52. Simpson S, Taylor B, Blizard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in MS. *Ann Neurol* 2010;68:193-203.
53. Hernan M, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-5.
54. Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology* 1999;52:1737-45.
55. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
56. Tremlett H, van der Mai IA, Pittas F, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008;31:271-9.
57. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, et al. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:736-41.
58. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002;125:952-60.
59. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48:312-4.
60. Confavreux C, Suissa S, Sadder P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.
61. Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, et al. Genotype-phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain* 2009;132:250-9.
62. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet* 2003;72:710-6.
63. Sedano MJ, Calmarza P, Perez L, et al. No association of apolipoprotein E E4 genotype with faster progression or less recovery of relapses in a Spanish cohort of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:13-8.
64. Chapman J, Syllantiev C, Nisipeanu P, et al. Preliminary observations on APOE epsilon4 allele and progression of disability in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999;56:1484-7.
65. Ramagopalan SV, DeLuca GC, Degenhardt A, et al. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2008;201(202):183-99.
66. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
67. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-504.
68. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. 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;45:1268-76.
69. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
70. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
71. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
72. Ramsaransing GS, DeKeyser J. Predictive value of clinical characteristics for "benign" multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:885-9.
73. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;113:1597-628.
74. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-28.
75. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
76. Binquet C, Quantin C, Le Teuff G, et al. The prognostic value of initial relapses on the evolution of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2006;27:45-54.
77. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1686-91.
78. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1996-2002.