



Sclerosis multiplex

CSÉPÁNY TÜNDE MD PHD
2018. NOVEMBER 13.

Mi a sclerosis multiplex?

- A központi idegrendszer chronikus gyulladósos betegsége
- Myelin (oligodendroglia) károsodás jellemzi
- Gyulladás eredménye: multiplex myelin pusztulás és hegesedés (astrocyta) = plaque Charcot: „sclerose en plaque” a fehérállományban
- Periódikusan neurológiai tüneteket és gyakran progresszív rokkantságot eredményez

Sclerosis multiplex

- prevalencia: 25-224/100 000
- etiológia: ismeretlen, **multifaktoriális** betegség (genetika - HLA-DRB1*1501, környezeti faktorok, immunológiai faktorok)
- trigger: nem specifikus vírus infectio
- nincs oki kezelés
- első tünet: 24-25 év, átlag: 30 év (15-50 év)
- nem: nő:férfi >2:1

Demyelinisatio

- A myelinhüvelyt termelő oligodendroglia sejtek károsodásának következménye, vagy
- Direkt a myelinhüvely ellen irányuló hatások eredménye.
- Következményeként az axonokban folyamatos depolarisatio jelentkezik.
- Az ingerület szétterjed a kis ellenállású extracelluláris térben.
- Kondukciós blokk alakul ki, ami az érintett területnek megfelelő klinikai tünetek oka.

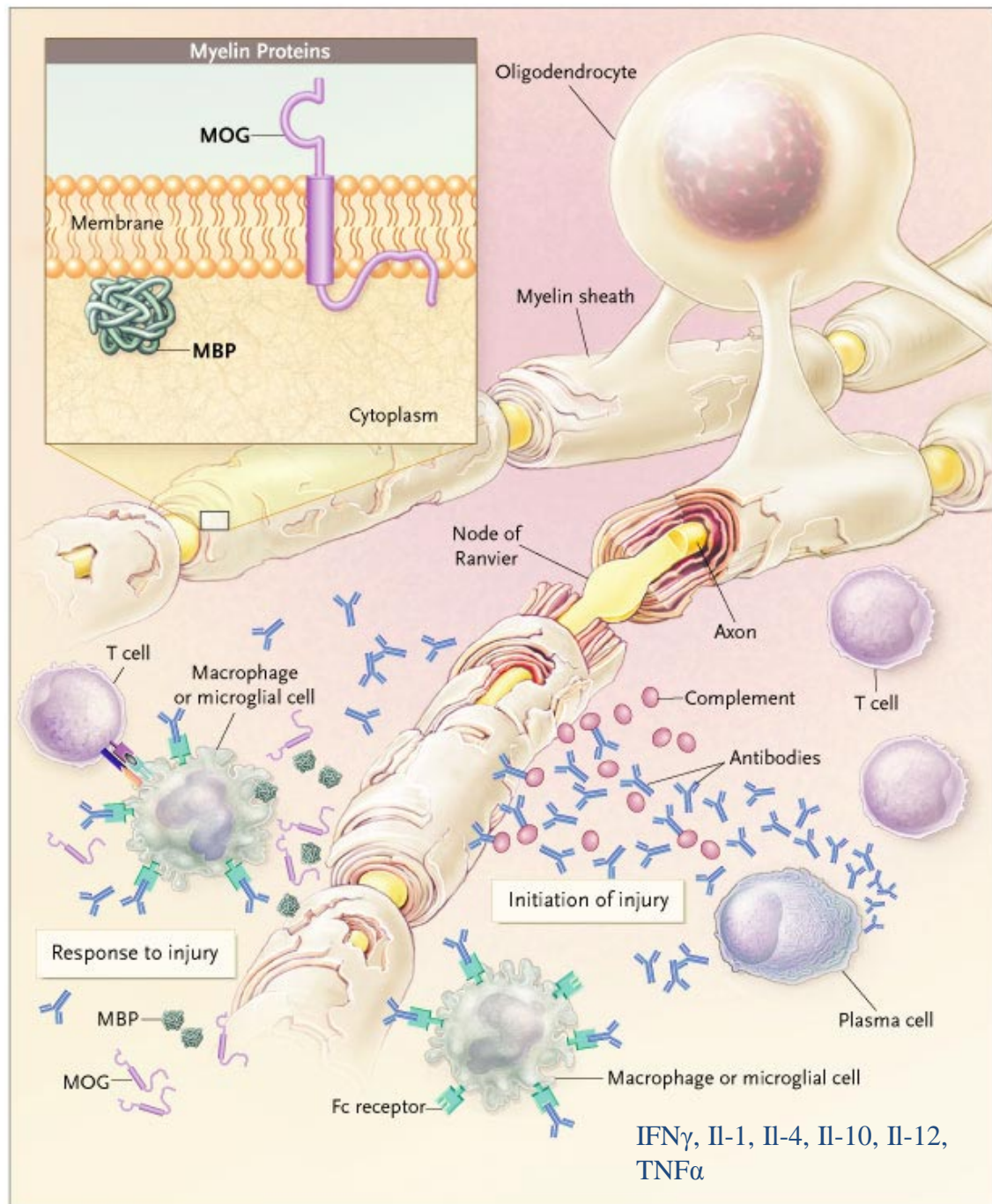
Akut SM laesio: helper (CD4+) T sejtek nő, suppressor (CD8+) T sejtek száma csökken relapszusban

T-cell receptorok (TCRs) reagálnak az antigént prezentáló MHC II molekulákkal (macrophagon és astrocytán) - T-cell stimuláció, proliferáció, cytokin szekréció; T-sejt termelt TNF beta - apoptosis

Ig-termelő sejtek (B sejt aktiváció) a plaque-ban és liquor térbe jutva - oligoclonalis band-ek

MBP-re érzékenyített keringő T sejtek – liquorban is megjelennek myelin phagocytosis

immunológiai abnormalitás – vírusokhoz – fertőzéshez kapcsolható: - kanyaró ellenes antitestek a szérumban és liquorban - emelkedett az RSV virus, mumps, varicella, adenovirus, herpes simplex antitestek szintje



A demyelinisatiós plakkok leggyakoribb előfordulási helyei

- Nervus opticus
- Chiasma
- Agytörzs
- IV. agykamra
környéke
- Gerincvelő
- Corpus callosum

SM klinikai megjelenés

- **Fáradékonyság** „fatigue” - hőmérséklet, magas páratartalom, délután - nem azonos a paresis mértékével
- **Sensoros** tünetek -”valami nem jó” - tűszúrás, hidegérzés, zsibbadás, szorító érzés - Lhermitte jel
- **Motoros** rendszer károsodása – centralis
- **Cerebellaris** tünetek, „Charcot trias”
- **Agytörzsi** tünetek, ophthalmoplegia, diplopia, disszociált nystagmus
- **Opticus** károsodás, „neuritis retrobulbaris”
- **Hólyag** ürítés zavara, impotencia, anorgasmia (genitalis hypaesthesia)
- **Kognitív zavar**, dementia, depressio (bo. fasciculus arcuatus)

Szemmozgászavar

- Diplopia
- Internuclearis ophthalmoplegia
- nystagmus

Klinikai megjelenés

- **Fájdalom** – spasticitással, myelopathiával, hosszabb lefolyással
 - Focalis demyelinisatio: trigeminus neuralgia
 - Gyulladás, oedema: opticus neuritis, fejfájás
 - Visceralis: hólyag spasmus
 - Kóros motoros aktivitás: clonus, tónusos roham

SM kórlefolyása

- Exacerbatio, relapszus, shub, attack: epizódszerűen jelentkező neurológiai rendellenesség, melyet gyulladáshoz vagy demyelinisatiós folyamat idéz elő
- Kezdetben: 80-90 % relapszus-remisszió
 - 10 év után 50 % progresszív (secunder progresszív)
 - Shub 2 évente
- 10-15 % primer progresszív: késői életkor
 - progresszív paraparesis, vibratio érzés zavar, neurogén, spastikus hólyag
- benignus

SM diagnózis

- Nincs specifikus diagnosztikus teszt
- Alap: klinikai tünetek
- MRI
- Liquor: oligoclonális IgG sávok
- Kiváltott válasz vizsgálat(ok):
 - VEP: kései, azonban megtartott hullámforma

Jellegzetes és nem jellegzetes klinikai tünetek SM-ben

- **SM-re utal**

- Kezdet: 15-50 év
- Relapszáló-remittáló
- Opticus neuritis
- Lhermitte tünet
- Részleges myelitis transversa
- Acut vizelet retenció
- Fatigue
- Fokozódó tünetek melegben és munkavégzésre
- Internuclearis ophthalmoplegia

- **Nem jellemző SM-re**

- Kezdet: <15 év, >55 év
- Kezdetől folyamatos progresszió
- Epilepszia
- Korai dementia
- Aphasia
- Agnosia
- Apraxia
- Extrapiramidalis tünetek
- Uveitis
- Perifériás neuropathia

SM diagnosztikai kritériumai

- A jellegzetes elváltozások, többszörös esemény időbeli és térbeli objektív bizonyítása (**McDonald kritériumok**):
 - 1) *SM kórismézhető*
 - 2) *nem zárható ki a lehetősége*
 - 3) *kizárható az SM fennállása.*
- Klinikai + legérzékenyebb, specifikus vizsgálat az MRI
- Legalább két, az SM-re jellemző lefolyású esemény után

SM differenciális diagnosztika

- Autoimmun betegségek: SLE, PAPS
- Takayasu-kór
- Vascularis betegségek: KIR vasculitis, CADASIL
- Genetikai betegségek:
 - herediter ataxia és herediter paraplegia
 - Leber-féle opticus atrophia és mitokondriális cytopathiák
 - Leukodystrophiák
- Fertőzések: Lyme kór
- Neoplasiák: gerincvelői tumor, KIR lymphoma
- SM variánsok:
 - acut disszeminált encephalomyelitis,
 - neuromyelitis optica,
 - myelitis transversa
- Metabolikus betegségek: B12 vitamin hiány

SM prognózis

- Primer progresszív rosszabb, mint a RRMS
- <10 % súlyos mozgás korlátozottság 5 éven belül
- Terhesség és a gyermekágy hosszabb távú prognózist nem befolyásolja
- Tartam: az első tünettől kb. 25-35 év, 30-40 %-ban a halálok komplikáció (bronchopneumonia)
- Depresszió 7× gyakoribb, mint a nem-SM populációban

SM terápiaja

- csökkenteni a relapszusok számát, lassítani a rokkantságot
- relapszusok kezelése
- symptomák kezelése
- életminőség javítása

SM terápia

- relapszusok kezelése
 - ***steroid***: *mérsékli a vér-agy gát zavart*
 - csökkenti az oedema képződést
 - immunreaktív sejtek, toxinok, vírusok bejutását gátolja
 - gamma interferon felszabadulását gátolja
 - átmenetileg javítja az ideg vezetését
 - i.v. Methylprednisolon (**Medrol**) 1 g/nap i.v. 3-5 napig

Immunmoduláns kezelés javasolt

- Javuló-rosszabbodó forma
- 18-50 éves életkor
- Járóképeség (EDSS érték < 5,5)
- Megelőző 2 évben min. 2 szub lezajlása
- Nőbetegek vállalják a fogamzásgátlást
- Megfelelő compliance (legyen képes a beteg öninjekciózásra, vagy legyen megbízható hozzátartozója).

SM immunmoduláns terápiák

- Relapszusok számának csökkentése kb. 30 %
 - Interferon beta 1b:
 - **Betaferon** 1996: 8 MIU másnaponta **s.c.**
 - Interferon beta 1a: lassítja a rokkantságot
 - **Avonex** 1999: 1x6 MIU/hét i.m.
 - **Rebif** 2001: 6 és 12 MIU heti 3x **s.c.**
 - Copolymer 1, glatiramer acetate:
 - **Copaxone** 1997: 3x40 mg/hét **s.c.**
 - Teriflunomide:
 - **Aubagio** 2014: 14 mg /nap **p.o.**
- Relapszusok számának csökkentése kb. 50 %
 - Dimethyl-fumarate:
 - **Tecfidera** 2014: 2x240 mg /nap **p.o.**

Immunmoduláns kezelés SM-ben

- Bázis terápia: Rendszeresen adott sc. ill. i.m. injekciók jól tolerálhatók.
 - Mellékhatásai lehetnek:
- helyi injekciós reakció,
- depresszió (interferonok=IF),
- átmeneti influenzaszerű tünetek (első 3 hónap, IF)
- májenzimek átmeneti emelkedése (első 3 hónap, IF)



SM terápia – 2.vonal

- Relapszusok számának csökkentése
 - Natalizumab (Tysabri): havonta 1x i.v. infúzió
 - Fingolimod (Gilenya): naponta 1 tbl.
 - Almtuzumab (Lemtrada): i.v. ciklus terápia
 - Ocrelizumab (Ocrevus): i.v. fél évente
 - Cladribin (Mavenclad): p.o. ciklus terápia
 - Mitoxantrone (Oncotrone): 3 havonta i.v. 12 mg/m², cardiotoxikus, 2 évig adható

SM terápiája

- **symptomák kezelése**

- **pyramis** pálya:

- Spasticitás (baclofen, tizanidin, Botulinum toxin)
- gyengeség, fatigue (amantadin, fampridin)

- **cerebellaris** laesio:

- tremor

- **autonóm** rendszer:

- vizelési zavar (oxybutynin chlorid)

- **paroxysmalis** tünetek:

- fájdalom (amitriptylin, carbamazepin)

- **Depressio** (SSRI)

Rehabilitáció SM-ben

- gyógytorna, lazító gyakorlatok
- fizikoterápia, TENS
- fizikai terhelés figyelembevétele

WEB oldalak

- <http://www.ms-gateway.com/>
- <http://www.nationalmssociety.org/>
- <http://www.ms-care.org/>
- <http://www.aan.com/go/practice/guidelines>