

# Multipla skleroza danas

---

Sepčić, Juraj

Source / Izvornik: **2. Internacionalna škola iz psihijatrije i kognitivne neuroznanosti : Psihijatrijsko-psihološki aspekti multiple skleroze, 2011, 98 - 111**

Conference paper / Rad u zborniku

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:641176>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)

# Multipla skleroza danas

Prof. dr. sc. Juraj Sepčić, profesor emeritus  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Hrvatska

## Sažetak

Multipla skleroza (MS) se odlikuje prisutnošću demijelinizacijskih upalnih žarišta, "ploča", razasutih u bijeloj tvari središnjega živčanoga sustava (SŽS). Trajna dinamika upalne autoimunske aktivnosti u genetski predisponiranoj jedinki uvjetuje, pod utjecajem okolišnih čimbenika, pojavu uvijek novih oštećenja. Razasutost oštećenja u SŽS "u prostoru i vremenu" je temeljna patološka i dijagnostička karakteristika bolesti. Aktivacija T limfocita usmjerenih protiv antigena mijelina u SŽS-u ključni je fenomen u postanku oštećenja. Poremećaj sistema regulacije imunosti, te još nerazvijetljeni odnosi između selektivnog razaranja mijelina i apoptoze oligodendrocita uvjetuje razne imunohistološke i patoanatomske varijante MS. Simptomatologija MS je vrlo raznovrsna; izražava se izoliranim ili združenim ispadima SŽS prvenstveno u mlade odrasle osobe. Svježi dijagnostički kriteriji dozvoljavaju postavljanje vrlo rane dijagnoze bolesti. Magnetska rezonanca je od temeljne važnosti u analizi bolesnika jer omogućava ranu dijagnozu i u vrednovanje učinkovitosti terapije bolesti. Upalno i demijelinizacijsko žarište odgovorno za atake (relapse) bolesti, uzrokuje poremećaj živčane provodljivosti; remisija omogućava procese remijelinizacije i funkcijske plastičnosti oštećenog SŽS; progresija bolesti, bilo primarna bilo sekundarna, posljedica je difuznog i kroničnog oštećenja aksona te makroskopske atrofije živčane osi. Interakcije ataka i progresije modeliraju osnovne evolutivne oblike MS: relapsno-remitentni (približno u 85% bolesnika) i progresivni (približno u 15% bolesnika). Klinička pogoršanja se događaju, prosječno, svakih 18 mjeseci; teška se invalidnost javlja pri kraju tridesete godine trajanja bolesti. Prognoza MS je strogo individualna. Atake su drugoredne važnosti u odnosu na progresiju bolesti u nagomilavanju nepovratne živčane nesposobnosti. Aktualno liječenje imunomodulatorima (interferoni-beta, acetat glatiramera) djelomično je učinkovito i ograničeno na neke oblike bolesti. Budućnost terapije MS je usmjerena prema složenim strategijama protuupalno/imunomodulacijskog liječenja te zaštite i reparacije živčanoga tkiva.

Multipla skleroza (MS) je razasuta demijelinizacijska bolest središnjega živčanoga sustava (SŽS) u mlade odrasle osobe u koje je mijelin određeno autoimunske upale s popratnom, više ili manje izraženom degeneracijom aksona. Uzrok je bolesti nepoznat. Danas, patogeneza se bolesti tumači kao posljedica organspecifične kasne reakcije preosjetljivosti u jedinke koja je genetski disponirana. Do reakcije dolazi u normalnoj frakciji mijelina i oligodendrocita pod utjecajem vanjskih čimbenika (virusne infekcije?) u osobitim ambijentalnim uvjetima. Posljedice bolesti na zdravlje izražavaju se pojavom živčanih i mentalnih ispada, te sekundarnom funkcionalnom nesposobnošću. Aktualno, oštećenja mijelina i aksona dokazuju se magnetskom rezonancom (MR) ili evociranim moždanim potencijalima (EP). Upalna se demijelinizacija odražava u cerebrospinalnome likvoru (CSL), količinskim povećanjem IgG imunoglobulina ograničene oligoklonske heterogenosti.

## Patologija

MS patološki obilježuju mnogobrojna žarišta upalne demijelinizacije, takozvane "ploče" razasute posred mijelinskih područja SŽS-a. Razasutost tih oštećenja objašnjava raznovrsnost kliničkih simptoma, odnosno znakova bolesti (*diseminacija u prostoru*). U samome početku akutnoga oštećenja mijelina, u tim se žarištima uz edem i gubitak mijelina i oligodendrocita, pojavljuje upalna infiltracija mononukleata općenito perivaskularnoga razmještaja. Ploče različita oblika i dimenzija povećavaju se širenjem rubova ili međusobnim spajanjem manjih oštećenja.

Fibrilarnom transformacijom astroglia postupno se stvara reaktivni glijalni ožiljak, "skleroza" koja i daje ime bolesti. Remijelinizacijom, žarišta se mogu smanjiti. Takva se žarišta nalaze u periventrikularnim područjima, u optičkome živcu, moždanome deblu, malome mozgu i u kralježničkoj moždini. Također, žarišta demijelinizacije prisutna su i u moždanoj kori.

Budući da se žarišna akutna upalna demijelinizacija pojavljuje uzastopce i kontinuirano tijekom razvoja bolesti, u živčanju se osi istodobno mogu naći oštećenja različite starosti i evolucije (*diseminacija u vremenu*).

Istodobno s demijelinizacijom dolazi do difuzne rane degeneracije SŽS-a, kronične i progresivne, s makroskopskom atrofijom i gubitkom aksona nejednolika intenziteta. Razaranja neurona događa se transekcijom aksona u akutnim oštećenjima, te difuznom, progresivnom degeneracijom aksona unutar difuzne i štetne upalne sredine.

Kao inačice MS-a, većina autora nabraja sljedeće nozološke entitete: *neuro-myelitis optica* (Eugène Devic, 1894); *encephalomyelitis periaxialis scleroticans acuta* (Otto Marburg, 1906); *encephalitis periaxialis diffusa* (Paul Schilder, 1913), te *encephalitis periaxialis concentrica* (Joseph Baló, 1928). Te različite patološke pojavnosti MS-a (i ne samo te), nameću pitanje o tomu je li MS bolest *sui generi*, ili je to skup raznovrsnih nozoloških entiteta patologije mijelina.

Ovodobna saznanja o toj bolesti, prije su izraz njene složenosti negoli heterogenosti njene patogeneze.

### Patogeneza

Uzrok bolesti još uvijek nije identificirana. Određeni čimbenici – ambijentalni, genetski i imunski zasigurno utječu na njevu patogenezu.

#### Ambijentalni čimbenici

Rasprostranjenost MS-a prati gradijent sjever-jug, s jačom prevalencijom u zemljama sjevera. MS prevladava u žena (65%). Istraživanja migracije i tzv. epidemije MS upućuju na to da je prevalencija bolesti povezana s područjem u komu osoba živi tijekom prvih 15 godina života; ako je migrirala prije 15-e godine, dobiva rizik zemlje primateljice, a nakon 15-e godine nosi rizik zemlje podrijetla. Pretpostavka o infekcijama neurotrofnim virusima do današnjega dana nije potvrđena. Uz viruse, sumnja se i na druge ambijentalne čimbenike: geološke, klimatske, prehrambene, industrijske, društveno-ekonomske, te na cjepiva.

#### Genetski čimbenici

Istraživanja vezana uz blizance pokazuju da je rizik za razvoj bolesti 20% do 30% veći u pojedinaca čiji monozični bliznac boluje od MS-a. Rizik iznosi približno 3% do 5% radi li se o dizigotnim blizancima, te o braći i sestrama MS bolesnika, što može biti posljedica sunasljeđivanja čimbenika podložnosti, ali i zajedničkih okolišnih čimbenika tijekom djetinjstva. Genetička epidemiologija upućuje na to da je MS višegenska bolest u kojoj je sklonost obolijevanju određena većim brojem gena koji djeluju neovisno ili epistatski.<sup>8</sup> Glavni sistem tkivne podudarnosti (*Human Lymphocyte Antigen – HLA*) pridonosi, iako u

blažem obliku, općoj podložnosti obolijevanju od MS-a, međutim, predispozicija može biti određena i drugim genima izvan HLA područja. Tako istraživanja vezana uz pretraživanje cijeloga genoma, identificiraju više lokusa podložnosti: 6p21, 5p13, 10p15, 7q22 i 19q13. MS bolesnici učestali su nositelji gena koji kodira molekulu II HLA sistema, DRB1\*1501 ili haplotipa DRB1\*1501 – DQA1\*0102 – DQB1\*0602.

MS nije nasljedna bolest. Ipak, do imunopatološke patogeneze dolazi u pojedinaca koji su genetski predisponirani.

Ambijentalni i genetski čimbenici utječu na patofiziološke mehanizme koji obuhvaćaju cjelinu imunskog sistema: od specifičnih skupina limfocita i protutijela, preko makrofaga, do mikroglije i komplemenata.

#### Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi koji pridonose oštećenju mijelina i oligodendrocita, dovode do autoimunske upalne demijelinizacije i degeneracije aksona. Autoimunski proces u genetski predisponirane osobe, započeo bi već u djetinjoj dobi.

Rasprava o mjestu započinjanja MS-a još je uvijek otvorena: izvanredno ili unutarredno? Pojednostavnjeno, u teoriji o perifernom nastanku MS-a, navodi se da je demijelinizacija u odraslih u prvome redu izazvana anomalijom regulacijom i upalom izazvanom reaktiviranim limfocitima (CD4+, CD8+) u perifernoj krvi, uz utjecaj vanjskih čimbenika. Takvi se reaktivirani limfociti nakon prijelaza krvno-moždane brane i kontakta s makrofagima, usmjeravaju protiv specifičnog antigenskog

ga cilja u mijelinu i oligodendrocitu, bilo mehanizom molekularnoga mimetizma bilo nespecifično tijekom kakva upalnoga procesa.<sup>18,19</sup> U SŽS-u, posredstvom brojnih proupalnih citokina, započinje imunska reakcija koja dovodi do lokalne demijelinizacije, te više ili manje izraženoga oštećenja aksona. Druge imunokompetentne stanice (T2, citotoksične stanice, itd.) mogu preinačiti razvoj tih oštećenja. S druge strane pak demijelinizacija može biti posredovana i specifičnim demijelinizacijskim protutijelima (protiv glikoproteina mijelina, galaktocerebrozida, oligodendrocita i drugima), ili komplemenom. To "periferno podrijetlo" MS-a podržano je animalnim modelom kroničnoga relapsnog eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa, te prisutnošću citokina i imunokompetentnih stanica u pločama.

Teorija o središnjemu nastanku MS-a u prilog je perzistentnoj infekciji SŽS-a sa širenjem antigena koji potiču (auto) imunski odgovor i oštećenje oligodendrocita, ili prvoredno (metabolički poremećaj?) s utjecajem prirodne imunosti (preko mikroglije), ili drugoredno pokretanjem imunskog adaptativnog odgovora uza sudjelovanje T limfocita. Rana, neovisna apoptoza oligodendrocita u trenutku stvaranja oštećenja bez upalnog infiltrata, mogla bi biti uzrokovana toksičnim virusnim i drugim čimbenicima još uvijek nepoznatim u patogenezi MS-a.

Oštećenje aksona u fazi aktivne demijelinizacije vjerojatno je izazvano toksinima makrofaga (proteaza, NO radikali, TNF- $\alpha$ , itd.), ili neposrednim djelovanjem citotoksičnih T limfocita. Kronično ošte-

ćenje aksona u neaktivnim pločama može biti izazvano gubitkom trofičke potpore glija stanica i oligodendrocita, ili uzrokovano upalnim posrednicima koje proizvode makrofagi koji opstaju i u mnogim neaktivnim kroničnim oštećenjima.

Lokalizirano oštećenje mijelina i aksona uzrokuje nastanak deficitarnih živčanih i mentalnih simptoma, što je neposredni pokazatelj poremećene provodljivosti impulsa kroz oštećenih živčane putove.

U ataku (relapsu), upalna i degenerativna sastavnica demijelinizacijskog oštećenja SŽS-a uvjetuje usporenje ili potpuni prekid, odnosno blokadu provodljivosti

U remisiji bolesti, na osnovi obnavljanja mijelinske ovojnice i preživljavanja aksona, do potpunog ili djelomičnog oporavka oštećene provodljivosti dolazi nakon približno tri tjedna. To je vezano uz ponovni razmještaj natrijevih kanala na površini aksona; sposobnošću plastičnosti SŽS-a u komu očuvana područja preuzimaju izgubljene funkcije dijelova zahvaćenih bolešću, te spontanom remijelinizacijom koja započinje od endogenih oligodendrocita.

Protijekom bolesti oporavljanje funkcija sve je slabije, što svjedoči postojano produljenje latencije evociranih potencijala i progresivno opadanje sposobnosti u bolesnika tijekom tjelesnoga napora, ili u slučaju povišene tjelesne temperature (Uthoffov fenomen).

Kroničnost bolesti dovodi do progresivnoga gubitka aksona, što se tinjajući događa u cijelome SŽS-u. Razaranje aksona, a ne opsežnost demijelinizacije, odgovorno je za pogoršanje živčanih i mentalnih ispada, tj. za nesposobnost/hendikep bolesnika.<sup>1</sup>

## Klinika

Klinički simptomi/znaci MS-a pokazatelj su poremećaja SŽS-a, ali nema specifičnih kliničkih simptoma/znakova za tu bolest.

### Početni klinički simptomi/znaci

Bolest najčešće započinje u dobi između 20-e i 40-e godine, bitno rjeđe prije 16 godine i poslije 40 godine. Zbog moguće razasutosti oštećenja posred mijelina, početni simptomi/znaci promjenljivi su i raznoliki. Iako je početak najčešće monosimptomatski nedovoljan je za moguću dijagnostičku sumnju. Višesimptomatski početak objedinjuje najmanje dvije vrste ispada (primjerice, osjetno-motorni ispad). Po slijedu učestalosti, početna simptomatologija jest osjetna, motorna (slabost jednog uda ili više udova), vidna (neuritis n.optici); potom slijede poremećaji kranijalnih živaca, sfinktera i spolnosti te spoznajnih funkcija. Početak MS-a s djelomice izraženim simptomima/znacima utvrđuje se, i to nesigurno, tek ispitivanjem bolesnika tijekom sljedećih ataka bolesti.

### Osjetni simptomi/znaci

Subjektivne smetnje osjeta su vrlo učestale i izraženije od objektivnih kliničkih znakova.

Oštećenje stražnjih snopova kralješničke moždine jest najučestalije i obuhvaća parestezije i dizestezije koje se odnose na različita, često simetrična područja tijela. U vremenu neurološkoga ispitivanja ti se simptomi/znaci ne moraju pojaviti, ili su često diskretni. Dizestezije koje bolesnici opisuju kao neugodne, prisutnost Brown-Séquardov sindroma (ispadi termo-algič-

kog osjeta na jednoj strani, motorike na suprotnoj strani) i hiperpatski sindromi, nisu česti. Iako nespecifičan, Lhermitteov znak bitan je pokazatelj oštećenja vratne medule: osjećaj "električnog izbijanja" uzduž kralješnice i/ili udova, nenadano se pojavljuje u času ante(retro) fleksije vrata. Osjetna ataksija tijekom hodanja i izvođenja pokreta učestala je, pogoršana zatvaranjem očiju.

### Motorni simptomi/znaci

Po redu opadajuće učestalosti motorni su znaci: asimetrična parapareza, monopareza noge, hemipareza; rjeđe monopareza ruku, tripareza i križana hemipareza. Žestina ispada obuhvaća sve stupnjeve manjka voljne pokretljivosti - od blage slabosti do potpune paralize ekstremiteta. Klinički, u slučaju umjerena poremećaja, piramidni znaci mogu se pojaviti tek poslije napora. Ponavljam: ako je poremećaj jasan, potpun, motorni ispad i piramidni znaci, često asimetrični, ističu se lako: živahni čak polikinetički mišićni refleksi, klonus patele i stopala, Babinskijev znak. U slučaju izrazite spastičnosti, hipertoniya se očituje ekstenzijom donjih ekstremiteta, te fleksijom gornjih.

### Neuritis optica retrobulbaris

*Neuritis optica retrobulbaris* upućuje na bolest u više od trećine slučajeva. Izražava se često bolovima u oku, u dubini orbite, ili periorbitalno. Bolnost je spontana, pojačana pokretanjem očnih jabučica, te pretihodi ili prati opadanje oštine vida, što se očituje tijekom nekoliko sati do nekoliko dana. Zahvaćanje, klinički najčešće jednostrano, obuhvaća gubitak dnevnoga diskri-

minatornoga vida, svedenoga katkada tek na svjetlosnu percepciju, i povezano je često sa središnjim ili parasredišnjim skotomom u vidnome polju, te diskromatopsijom (percepcija boja sivih tonova). U početku očna je pozadina normalna. Edem papile prisutan je tek u približno 10% slučajeva, papilitis i retinalni periflebitis još su rjeđi. Oporavljanje potpuno je u 70 do 80% slučajeva. Mogu zaostati pojedine funkcijske posljedice, primjerice teškoće u opažanju kontrasta.

Bljedoća papile optičnoga živca, tipično temporalna, pojavljuje se u tjednima koji slijede. Poremećaj optičnoga živca katkada je infraklinički i otkriva se jedino tijekom ispitivanja vidnih evociranih potencijala.

### Simptomi/znaci moždanoga debla

Diplopija jest posljedica oštećenja šestoga, trećega ili četvrtoga kranijalnoga živca u njihovu toku unutar debla.

Internuklearna oftalmoplegija izazvana je oštećenjem longitudinalnoga medijalnoga snopa koji povezuje *n. abducensa* s jedne strane s *n. oculomotorius* s druge strane. Obuhvaća diplopiju i, tijekom ispitivanja, usmjeravanjem pogleda postrance, nistagmus oka u abdukciji i paralizirajuća u adukciji. Konvergencija je očuvana. Rjeđa je kljenut konjugiranih pokreta u stranu i sursumvergencije. Unutrašnja motorika očiju promjenljivo je deficitarna.

Lezija *n. trigemini* očituje se parestezijama i smanjenjem jednostavnih kvaliteta osjeta polovice lica te smanjenjem (čak gašenjem) kornealnoga refleksa. Može imati sve posebnosti idiopatske neuralgije (zona okidanja; žestoka, munjevita bol, itd.).

Pareza(aliza) ličnog živca može biti središnja, poštujući gornje područje facijalisa; ili, periferna, zahvaćanjem ličnoga živca u segmentu unutar debla. Pareza mišićnoga mišićja ponekad je povezana s oštećenjem *n. abducensa*.

Vrtoglavica jest osnovni simptom oštećenja vestibularnoga živca. Bolesnik se žali na gubitak ravnoteže, nesigurnost i nestabilnost u hodu. Vrlo rijetko, jaka vrtoglavica popraćena je mučninom, povraćanjem i nistagmusom.

Nistagmus je najčešće horizontalan, rjeđe vertikalnoga i rotatornoga smjera. Uz to što je dio vestibularnoga sindroma ili internuklearne oftalmoplegije, nistagmus se pojavljuje i s cerebelarnim znacima.

### Cerebelarni simptomi/znaci

Rijetko inicijalni, cerebelarni ispadi najčešće su djelomični, a izražavaju se diskretnom dizmetrijom, asinergijom i adijadokinezom. Rjeđe su disocirani, ponekad isprepleteni s ispadima motorike i osjeta. Cerebelarni sindrom može biti statički i/ili kinetički, s dizartrije ili bez nje. U početku bolesti tremor nije konstantan i prevlada u rukama, pozicijskog je i akcijsko-intencijskog tipa; te pojačan u emocijama. Prerani cerebelarni poremećaj ima lošu funkcijsku prognozu, jer se simptomi rijetko povlače.

Smetnje sfinktera mogu se pojaviti već na početku; disurija, neodoljiva potreba za mokrenjem, impotencija (napose erektilna), začep.

Umor, skoro stalan, preran, ne odgovara nužno stupnju tjelesne nesposobnosti i timičkoga stanja.

Drugi simptomi/znaci oštećenja živčane osi u početku MS-a vrlo su rijetki.

Izlaganje bolesnika vrućini (Uhthoff test) izaziva privremeno pojačanje postojećih neuroloških ispada i pojavu novih. Blago invalidni bolesnici otporniji su na termičku stimulaciju, što ograničava vrijednost pokusa u ranoj dijagnostici bolesti.

#### *Slika razvijene bolesti*

Nakon više ataka u istome području, ili češće u drugim područjima (*diseminacija u prostoru*); i nakon nekoliko godina vrlo varijabilne, nejednolike evolucije u rasponu od 2 do 10 godina (*diseminacija u vremenu*), posve je moguće ustanoviti koegzistenciju, u promjenljivu stupnju, razno-likih ispada različitih funkcijskih sistema: motornoga, osjetnoga, cerebelarnoga, sfinktera, kranijalnih živaca te spoznajnih posebnosti. U većini slučajeva ti poremećaji ostavljaju sve više objektivnih ispada koji u konačnici, nakon tridesetak godina razvoja bolesti, dovode do teške invalidnosti. Uz poremećeni hod, stupnju nesposobnosti bolesnika pridonose funkcijske smetnje mokraćnoga mjehura, spolna impotencija, smetnje u gutanju, fonaciji, pseudo-bulbari sindrom, te rjeđe paroksizmalne manifestacije. Prisutne su također spoznajne smetnje i smetnje u ponašanju, te emotivna labilnost, ravnodušje prema vlastitu stanju i okolini, euforija ili depresivni sindrom. U približno 5% slučajeva, dugoročno se razvija demencija.

Umor sve snažnije ometa svakodnevnicu bolesnika. Kronične bolove koji su posljedica spazama i/ili oštećenja osjetnih putova, može pratiti spastičko-ataksički sindrom koji, uza zahvaćanje vidnih putova, prevladava nad drugim deficitarnim sindromima. U posljednjoj fazi bolesti ra-

zvija se katkad paraplegija u fleksiji s naglašenim refleksima spinalnih automatizama. Osim izuzetno, MS u uznapredovaloj fazi bolesti ne dovodi do ekstrapiramidnog sindroma i smetnja svijesti, gluhoće, sljepoće, agnozije, apraksije i afazije. Oštećenja perifernoga živčanoga sistema vrlo su rijetka. U bolesnika se katkada zamjećuju vegetativne smetnje.

MS može se združiti i drugim, poglavito autoimunskim bolestima, a prednjače bolesti štitne žlijezde.

### **Dijagnoza**

#### *Klinički kriteriji*

Ne postoji ni jedan test specifičan za MS!

Dijagnoza se zasniva na dvama osnovnim kriterijima: razasutosti u vremenu i prostoru kliničkih simptoma/znakova i dokazanih anomalija u dopunskim pretragama, u prvome redu MR-om te odsutnosti druge bolesti i na dvama sekundarnim kriterijima: (autoimunska) upala središnjega živčanoga sustava i odsustvo biološkog upalnog sindroma u krvi.

Pojedinačno gledajući, klinička slika, MR analiza i ispitivanje CSL-a, ne dopuštaju izričito postavljanje dijagnoze.

Danas, dijagnostički kriteriji za MS precizirani su klasifikacijom I. W. McDonalda. MR ima osnovnu važnost. Naime, dijagnoza MS-a može se postaviti i prije pojavljivanja druge kliničke neurološke epizode, ako se kontrolnim MR-om dokaže diseminacija u vremenu demijelinizacijskih oštećenja. Rano, osnovno liječenje kojim se teži modifikaciji tijeka bolesti, mora biti započeto upravo u toj dijagnostičkoj slici!

Diseminacija oštećenja u vremenu odgovora nadolaženju druge (nove) neurološke epizode najmanje mjesec-dva poslije prve. Ispitivanje bolesnika omogućuje također identifikaciju mogućega prijašnjeg događaja (optički neuritis, dvoslike, smetnje osjeta itd.)

Diseminacija oštećenja u prostoru odgovora zahvaćenosti više područja SŽS-a.

#### *Paraklinički kriteriji*

Niti jedna ustanovljena anomalija dokazana dopunskim pretragama, nije specifična za MS. Ipak, tri su dopunske pretrage nužno potrebne za sigurnu dijagnozu bolesti.

#### *Konvencionalna magnetna rezonanca (MR)*

Najosjetljivija pretraga, konvencionalna magnetna rezonanca (MR) mozga i kralješnice, revolucionirala je dijagnostički postupak otkrivanja MS-a. Ta pretraga omogućuje istodobnu identifikaciju demijelinizacijskih oštećenja u SŽS-u i postavljanje kriterija za vremensko-prostornu diseminaciju. Danas, MR anomalije dobro su precizirane dijagnostičkim kriterijima I.W. McDonalda, i određenije kriterijima prema Barkhofu.

Oštećenja mijelina pojavljuju se u obliku hipersignala u najosjetljivim mjerenim sekvencama T2 i FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*), te u obliku hiposignala ("crne rupe") u mjerenim sekvencama T1, manje osjetljivim. Prikazana MR oštećenja najčešće su jajolika, okomita na os moždanih ventrikla, više ili manje izolirana, pokatkad konfluentna. Prevladavaju u mijelinu periventrikularnih područja, polu-

ovalnog centra i korpusa kalozuma; manje su učestala u moždanome deblu, malome mozgu, kralješničkoj moždini i supkortikalno, a rijetka su u sivoj supstanciji.

Ako su oštećenja nastala u manje od mjesec dana i još uvijek imaju upalna obilježja, prekid krvnomoždane brane izražava se naglašavanjem signala tek nakon i.v. injekcije paramagnetskoga kontrasta gadolinija u sekvencama T1. Te su MR anomalije drugi dokaz prostorne razasutosti oštećenja.

Supostojanje starih oštećenja (nenaglašenih gadolinijem) i svježih oštećenja (naglašenih gadolinijem), svjedoči o razasutosti lezija u vremenu. Pojava novog oštećenja naglašenoga gadolinijem u kontrolnome MR-u najmanje mjesec dana nakon prvoga napadaja bolesti, također jest potvrda razasutosti oštećenja u vremenu.

Praktički je važno zapamtiti da konvencionalni MR omogućuje ranu dijagnozu MS-a, i to već od prvoga klinički izoliranoga sindroma, zahvaljujući najmanje dvjema MR analizama u razmaku od najmanje tri mjeseca, kao i vrednovanje aktivnosti bolesti u odnosu prema terapijskim postupcima. Ta dopunska pretraga u MS bolesnika dokazuje prisutnost kliničko/patoanatomske disocijacije: jedan klinički relaps pojavljuje se u prosjeku svake druge godine; jedno se novo oštećenje pojavljuje u MR analizi svakog drugog mjeseca. Dakle, ukupni broj oštećenja ("teret oštećenja") u MR analizi često je veći negoli se klinički može predvidjeti.

Konvencionalni MR pokazatelji u slabom su suodnosu s kliničkim stanjem bolesnika, odnosno tek djelomično izražavaju različite patofiziološke procese u MS-u.



### Nekonvencionalna magnetna rezonanca

Omogućuje bolje razumijevanje patofiziologije i biokemije mijelina i sive tvari u MS bolesnika, napose u najranijim fazama bolesti u kojima zakazuju doprinosi histologije. Te nam tehnike daju jasan uvid u kompenzacijsku ulogu reorganizacije moždane kore koja atrofira tijekom razvoja bolesti.

Nekonvencionalnim MR-om dokazuje se u MS bolesnika prisutnost i druge kliničko/patoanatomske disocijacije: združena progresivna neurološka nesposobnost i difuzne, rane kronično-progresivne neurodegeneracije.

*Tomodenzitometrija* (CT mozga) koristi se u sredinama u kojima nema mogućnosti za MR dijagnostiku. U približno 50% bolesnika, CT mozga pokazuje sliku kortikopunkortalne atrofije i dilatacije ventrikla. U približno trećine bolesnika, u bijeloj supstanciji mozga, poglavito periventrikularno, pojavljuje se područje ili nekoliko područja smanjene gustoće, koja se bolje ističu nakon injekcije jednog kontrasta. Ti su hipodenziteti pokazatelji zona demijelinizacije.

### Cerebrospinalni likvor

Ispitivanje CSL-a ističe upalno obilježje bolesti: likvor je bistar, prisutna je pleiocitoza s prevagom limfocita (<50 mononukleata/mm<sup>3</sup>), te umjereno povećanje proteinorahije (<1 g/L).

Dok je koncentracija gamaglobulina (IgG) povećana u približno 70% bolesnika, koncentracija je u serumu normalna. Elektroforeza proteina imunofiksacijskom tehnikom, u približno 95% slučajeva dokazuje

oligoklonalnu distribuciju IgG-a u obliku najmanje dviju traka, koje odavaju unutar- i ekstracelularnu sintezu imunoglobulina. Stopa te sinteze povećana je u 90% bolesnika (indeks prema Linku >0.7; indeks prema Tourtelotteu > 3.3 mg/24 h). U CSL mogu se naći i antitijela protiv neurotrofnih virusa. Uredni rezultati analize CSL-a ne isključuju dijagnozu MS-a. Analiza CSL obavezna je ako su MR kriteriji nejasni ili nespecifični.

### Evocirani potencijali

Vidni, slušni, somatosenzorni i motorni evocirani potencijali koji redom označavaju oštećenja ispitivanoga puta, korisni su u suplementarnom isticanju infrakliničkih poremećaja. U klinici stvarno zanimanje pokazuje se jedino za vidne evocirane potencijale.

### Diferencijalna dijagnoza

Gotovo sve živčane bolesti mogu nalikovati MS-u. Dijagnostički se problemi postavljaju kao bitni na početku bolesti, ili u slučaju atipične evolucije bolesti. Potaknuti smo tada na raspravu o drugoj bolesti relapsno-remitentnog tijeka ili o bolesti progresivnoga kroničnoga razvoja. Različite upalne sistemske bolesti (*lupus erythematoses*, sindrom antifosfolipidnih antitijela, sarkoidoza, itd.) mogu nalikovati MS-u, ali najčešće sadržavaju biološki upalni sindrom i klinička oštećenja izvan živčanoga sistema. U slučaju sumnje na koju od tih bolesti, ispituju se specifična antitijela. Prisustvo serumskih antitijela (antitireoidni, antinuklearni, itd.), pokazatelj je poremećena imuniteta, međutim, nije rijetkost ni u MS-u.

Nasljedne degenerativne bolesti očituju se najčešće simetričnim živčanim ispadima i progresivnim tijekom bez suplementarnih ataka: MR analiza u leukodistrofijama pokazuje konfluentna, difuzna oštećenja mijelina; različite spinocerebelarne degeneracije obično, ne pokazuju oštećenja mijelina.

Akutni diseminirani encefalomijelitis, ozbiljna upalna bolest SŽS-a, monofaznoga je tijeka. Razvija se drugoređno nakon infekcije neurotrofnim patogenim agensom (najčešće virus), ili cijepljenjem.

Multifokalna progresivna leukoencefalopatija izazvana Papovavirusom, bolest je subakutne evolucije u imunosuprimirana bolesnika. Infekcija HIV-om može pokazati kliničku sliku oštećenja živčane osi čak i prije stadija imunodeficijencije.

Cerebrovaskularne bolesti koje se pojavljuju u sukcesivnim epizodama, mogu oponašati remitentnu MS.

Toksička neuropatija *n. optici* (alkohol, pojedini lijekovi) i nasljedna bolest (Leberova bolest), uobičajeno je obostrana.

*Neuromyelitis optica* (Devicova bolest) obuhvaća ograničeni poremećaj optičkih živaca i kralježničke moždine istodobno; obilježena je specifičnim antitijelima.

Žarišni živčani ispadi zahtijevaju pomno ispitivanje tumorskih procesa i vaskularnih malformacija.

Očituje li se bolest subjektivnim simptomima, valja pomisliti na mijasteniju gravis i na disocijativne sindrome (konverzivna neuroza) sa somatskim manifestacijama.

### Evolucija bolesti i klinički oblici

Razvoj MS-a jest polimorfan. Faze pogoršanja (relaps, napad, atak, mah, šub,

egzacerbacija) i progresija određuju razvojne oblike bolesti.

Pogoršanje odgovara nenadanoj pojavi novih neuroloških simptoma, odnosno ponovnome pojavljivanju ili egzacerbaciji starih simptoma, bez epizode febrilnosti. Prisutnost simptoma u ataku traje više od 24 sata, najčešće od nekoliko dana do tri-četiri tjedna. Napadi se ponavljaju u promjenljivim razmacima, u prosjeku svakih 18 mjeseci. U početku bolesti učestaliji su, ali vrlo se često u potpunosti povlače. Poslije nekoliko godina, trajanje se ataka produkuje, ostavljajući neminovne posljedice.

Napadi (relapsi), odraz su akutnoga žarišnoga upalnog demijelinizacijskog oštećenja SŽS-a.

Progresija jest odraz rane difuzne, progresivne i kronične degeneracije SŽS-a, obilježena trajnim i neumoljivim pogoršanjem kliničke slike. Ritam je progresije individualno različit. Dugoročno nepovratno gomilanje invalidnosti, u prvome redu ovisi o progresiji, a ne o broju ataka bolesti koji su drugoređne vrijednosti.

Faze pogoršanja i progresija MS-a oblikuju slijedeće osnovne razvojne oblike bolesti:

1. Relapsno-remitentni oblici (RR) (u 85% bolesnika) razvijaju se od samoga početka valovitim tijekom: atak (relaps) izmjenjuje se s poboljšanjem (remisijom). Početak tog oblika uobičajen je u trećem desetljeću života. U približno 2/3 bolesnika, prvi atak povlači se bez kliničkih posljedica. Drugi se atak pojavljuje u nepredvidljivom roku: u otprilike 25% bolesnika godinu dana nakon početka bolesti; u 5% bolesnika kasnije.

2. Nakon desetak godina evolucije, u polovice bolesnika MS poprima progresivni oblik, definiran kao trajno progresivno pogoršanje postojeće simptomatologije tijekom najmanje 6 mjeseci; sekundarno progresivni oblici (SPP).
3. Primarno progresivni oblici (PP) (u 10% bolesnika) obilježeni su početkom bolesti nakon 40-e godine, te linearnim, brzim pogoršanjem ispada, poglavito medularnih, od samoga početka.
4. U približno 5% bolesnika PP oblici MS-a obilježeni su povremenim atacima (primarno relapsni oblici).

### Prognoza

Evoluciju bolesti u pojedinoga bolesnika nije moguće pretkazati. Dob različitih etapa nesposobnosti usporediva je između RR i PP oblika MS-a. Dugotrajno praćenje velikih skupina bolesnika pokazuje da su dobni prosjeci pojavljivanja nepovratne nesposobnosti, u bolesti koja se u prosjeku pojavljuje u tridesetogodišnjaka, sljedeći: na koncu osme godine trajanja bolesti hod je poremećen u 50% oboljelih (EDSS 4); bolesniku je nužno jednostrano pridržavanje (štap, jednoručna štaka, i drugo) na koncu 15 godine (EDSS 6); bolesnik je ovisan o invalidskim kolicima na kraju 30 godine (EDSS 7). Životni vijek MS bolesnika blago je skraćen. Uzroci smrti MS bolesnika vezani su najčešće uz pojavu interkurentnih respiratornih i urinarnih infekcija.

Dok dobroćudni oblici (bez invalidnosti, ili lagana invalidnost nakon 15-e godine razvitka bolesti) obuhvaćaju približno 25% slučajeva; suprotno u 10% slučajeva

evolucija bolesti vrlo je ozbiljna i invalidnost brzo nastupa (maligni oblici).

“Tiha MS” jest bolest koja nije dijagnosticirana za života zbog nedovoljne kliničke evidencije, a MS oštećenja različite starosti mogu se, neočekivano, ustanoviti tijekom autopsije.

Čimbenici koji upućuju na bolju prognozu jesu: žena mlađe dobi, dugo razdoblje između dvaju prvih pogoršanja, neuritis *n.optici* kao početni monosimptomatski ispad, neprogresivna evolucija otprve, minimalni “teret demijelinizacijskog oštećenja” na prvoj MR analizi živčane osi. Kasni početak bolesti progresivnijeg oblika i s početnim motornim ispadima, loše je prognoze.

Bolesnik često postavlja liječniku pitanja o međudnosu određenih interkurentnih događaja u svojem životu i pogoršanja bolesti. Analitička epidemiološka istraživanja upućuju na sljedeće: trudnoća djeluje na MS zaštitno; smanjuje učestalost relapsa za približno dvije trećine; pogoršanja su učestalija u prvomu tromjesečju nakon porođaja. Anestezijsko/kirurški zahvati ne izazivaju pogoršanje; ozljede i stres predmet su kontradiktornih mišljenja; virusne i bakterijske infekcije stvarni su rizik za pojavljivanje pogoršanja.

Cijepljenje općenito nije štetno. Savjetuje se da valja sačekati dobru remisiju da bi se bolesnik cijepio. Živa oslabljena cjepliva se ne smiju koristiti u bolesnika koji prima imunosupresore.

### Terapija

Praćenje MS bolesnika u prvome je redu kliničko, ali i radiološko. Doprinos

MR-a važan je, jer jedino ta pretraga omogućuje postavljanje čim ranije dijagnoze, te susljedno tomu i pravodobno osnovno liječenje prije nagomilavanja nepovratne živčane nesposobnosti. Dakle, aktualizacija MR analize itekako može odrediti terapijski postupak. Aktualni terapijski postupci djelomice su učinkoviti i ograničeni za određene oblike MS-a. Prijedlozi su sljedeći: terapija koja modificira tijek bolesti, usmjerena na usporenje patofiziološkoga procesa, terapija kojom se nastoji postići kliničko oporavljanje nakon ataka, te simptomatska terapija kojom se ublažava nesposobnost.

### Terapija koja modificira tijek bolesti

Pokazatelji upalnoga procesa – pojavljivanje ataka, reakcija na liječenje kortikosteroidima, povećanje “teret oštećenja” i/ili prisustvo aktivnoga oštećenja ustanovljenoga MR-om, opravdavaju hitno uvođenje te terapije. Cilj je te terapije, smanjiti učestalost ataka i usporiti napredovanje nesposobnosti, bitno modificirajući prognozu bolesti. Lijekovi te skupine djeluju na imunski odgovor, ili imunomodulacijski ili imunosupresivno.

### Imunomodulatori

*Interferoni beta* djeluju inhibiranjem stimulacije T limfocita i njihove migracije, te modulacijom djelovanja pro i antiupalnih interleukina. Primjenjuju se parenteralno te zahtijevaju strogi klinički i laboratorijski nadzor. Dovode do smanjenja učestalosti pogoršanja za približno 30% do 40%, i usporavaju napredovanje nesposobnosti za dvije do četiri godine u odnosu prema bolesnicima koji nisu primili takvu terapiju.

Tolerancija interferona beta općenito je dobra; bitna nuspojava jest pseudoinfluenzijski sindrom koji se u većine bolesnika pojavljuje tijekom prva dva-tri mjeseca terapije. Dok se interferoni beta - 1a i beta - 1b primjenjuju u RR oblicima bolesti, njihovo korištenje nije opravdano u PP oblicima bez ataka. Preporučuje se njihova primjena već od pojave klinički izoliranoga sindroma koji, prema kliničkim i MR kriterijima, pokazuje visoku vjerojatnost da će se razviti u MS (napose ako postoje demijelinizacijska oštećenja dokazana gadolinijem). Koristiti ih valja dugoročno.

*Glatiramer acetat* sintetski je polipeptid koji odvraća T limfocite od mijelina. Primjenjuje se dobro podnošljivim potkožnim svakodnevnim injekcijama. Učinkovito djeluje na smanjenje učestalosti pogoršanja, ali nema učinka na nesposobnost. Izuzev klinički izoliranih sindroma, alternativa je interferonima u relapsno-remitentnim oblicima MS-a.

*Natalizumab* primjenjuje se u jednostrukim mjesečnim infuzijama; djeluje na upalnu sastavnicu bolesti blokirajući adhezijske molekule endotela (integrin alfa4), koje dopuštaju krvnomoždanu limfodijapedezu. Lijek smanjuje učestalost pogoršanja i do 70%, a napredovanje nesposobnosti smanjuje za 54%. Natalizumab primjenjuje se u oblicima bolesti koje su od samoga početka ozbiljne ili otporne na prijašnje terapijske postupke, jer bolesnika izlaže riziku multifokalne progresivne leukoencefalopatije.

### Imunosupresori

Azathioprine (Imuran), ciklofosfamid (Endoxan), metotreksat propisani prije po-

jave imunomodulatora, koriste se povremeno i danas.

Kontrolirana ispitivanja pokazala su da dugotrajna primjena antimetabolita azathioprina u dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, dovodi do smanjenoga broja ataka u RR oblicima.

Mitoksantron, antraciklinski spoj koji se primjenjuje u mjesečnim infuzijama od 20 mg tijekom 6 mjeseci, namijenjen je za ozbiljne i agresivne oblike, uz hematološki i kardiološki nadzor. Kumulativne su doze lijeka kardiotoksične i kancerogene.

Plazmafereza i limfocitofereza, čini se, skraćuju akutnu fazu bolesti.

Nema indikacija za dugotrajno liječenje MS-a kortikosteroidima, primijenjenim oralno svakoga drugoga dana, ili u jednomjesečnim/dvumjesečnim bolusima, jer nije dokazana njihova dugoročna dobrobit u prevenciji novih ataka i u sniženju nesposobnosti. Takva terapija bremenita je nuspojavama i sklona recidivima (kortikovoisnost), te skraćuje život MS bolesnika za približno tri godine.

Imunoglobulini i.v. također se pokazuju učinkovitima u sprječavanju relapsa bolesti.

#### Terapija ataka

Terapija ataka objedinjuje odmor i kortikosteroide. Pravodobno korištenje kortikosteroida u atakama smanjuje njihovu težinu i trajanje, no ne modificira opći tijek i invalidizirajuću evoluciju bolesti. Modaliteti liječenja ovise o sklonosti i iskustvu liječnika. Nakon eliminacije mogućih kontraindikacija, najčešće se primjenjuje per-fuzijom visokih doza *metilprednisolona*, i to 500 do 1000 mg tijekom tri do sedam

dana. Pojedini liječnici preporučuju nastavljajući terapije opadajućim dozama toga lijeka *per os*, dva do tri tjedna.

#### Simptomatska terapija

Simptomatsko liječenje bitno je i korisno u bilo kojoj fazi bolesti. Uz lijekove, medicinska rehabilitacija omogućuje bolesniku održavanje čim veće i dulje autonomije u svakodnevnu životu, čuvajući ga u prvome redu od neželjenih pojava vezanih uz nepokretnost i spastičnost.

#### Motorni spastički ispadi

Spastičnost ublažujemo miorelaksantima: *baclofen* (*Lioresal*), *tizanidin* (*Sirdalud*), *dantrolen* (*Dantrium*, *Dantacryn*) i *klonazepam* (*Rivotril*). Ti se lijekovi daju oralno, uz postupno povećanje doze kako bi se izbjeglo naglašavanje motornog ispada. U ozbiljnim slučajevima primjenjuju se injekcije *toksina botulina*, ili unutarartikalna implantacija pumpe *baclofena*. Rjeđe, mogu biti indicirani neurokirurški zahvati (parcijalna mijelotomija). Pomoć je fizioterapeuta korisna, a često su nužna i tehnička pomagala, te arhitektonska prilagodba životnoga prostora.

#### Poremećaji sfinktera

Urološka obrada kojoj je cilj sprječavanje upale gornjega mokraćnoga aparata, usmjerena je na vođenje dnevnika mokrenja i na cjelovito periodično urološko ispitivanje: ekografija mokraćnoga mjehura nakon mokrenja i ovisno o potrebi, funkcionalno urodinamsko ispitivanje, te radiološke pretrage. Hiperaktivnost mjehura koja se izražava neodgodivim mokrenjem, liječi se *antikolinergicima*. Alfa blokatori primjenjuju se u disinergiji detruzora-

sfinktera. Intermitentna autokaterizacija ponekad je potrebna i poželjnija od trajnoga katetera. Infekcije urinarnog aparata liječe se ciljanim izborom kemoterapeutika i antibiotika. Urološki kirurški zahvati primjenjuju se u teškim oblicima bolesti.

Spolnu erektilnu impotenciju liječimo *sildenafilom* i *vardeafilom* oralno.

Osobitu pozornost valja usmjeriti na proktološke afekcije, najčešće uvjetovane konstipacijom.

#### Bol

Neurogena bol (primjerice neuralgija n. trigemini) tretira se antiepilepticima (karbamazepin, gabapentin, pregabalin), združenim, po potrebi, s tricikličkim antidepressorima. Klonazepam preporučujemo za noćne bolove, poglavito u spastičkim sindromima.

#### Umor

Savjetuje se programiranje vremena za odmor. Lijekovi (amantadin) su nedovoljno učinkoviti.

#### Mentalni poremećaj, depresija

Mentalni poremećaj liječimo potpornom psihoterapijom, tehnikama modifikacije ponašanja i psihofarmacima. Učestalu depresiju liječimo tricikličkim antidepressorima, ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina.

#### Perspektivni terapijski postupci

Različiti su terapijski postupci koji se primjenjuju ili su na putu primjene: kombinacije imunomodulatora, imunomodulatora/imunosupresiva, cijepljenje. U primjeni je *alemtuzumaba* - monoklonalno humanizirano antitijelo koje uvjetuje veću

i produljenu depleciju limfocita; potom *rituximab*, monoklonalno antitijelo koje je proizvod genetskoga inženjerstva, a uvodi se u terapiju primarno progresivne MS i optičkoga neuromijelitisa; te *daclizumab*, također humanizirano antitijelo usmjereno prema receptorima za interleukin 2, koje se pokazuje relativno učinkovitim u MS-u.

Lepeza lijekova koji modificiraju tijek bolesti a mogu se primjenjivati oralnim putem je sve širja: od *fingolimoda*, preko *fumarata* i *kladribina do teriflunomida* i *laquinimoda*. Sve to nove su molekule u završnoj fazi kliničkih pokusa.

Neuroprotektivno liječenje komu je cilj zaštita i oporavljanje oštećenih neurona, zasad je ograničeno na blago djelovanje interferona beta i glatiramer acetata. U pripremi su ili se već primjenjuju ligandi imunofilina, statini, minociklin, imunoglobulin M, blokatori nadražajno-toksičkih kaskada, sintetaze NO-a, eritropoietin, kalpain, kanabinoidi, itd.

Budućnost oporavljanja oštećenoga mijelina i aksona usmjerena je prema stimulaciji endogene remijelinizacije i prema egzogenoj remijelinizaciji, transplantacijom promijelinizirajućih stanica.

MS je vrlo skupa bolest koja financijski opterećuje bolesnika, obitelj i društvo. Stoga u današnjim, a još više u sutrašnjim terapijskim postupcima, nužno je precizno vrednovanje odnosa između korisnosti i rizika određenoga liječenja.

#### Literatura

Sepčić Juraj. Multipla skleroza. U: Lipozenčić Jasna (ur.) i suradnici. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; 343-364.