

Διάγνωση και θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας

TJ Murray
British Medical Journal 2006; 332(4):525-527

Απόδοση στα ελληνικά: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ
Καρδιολόγος

Η σκλήρυνση κατά πλάκας αποτελεί τη συχνότερη εκφυλιστική νευροπάθεια των ενηλίκων. Πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των μηχανισμών και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων έδωσαν νέα ελπίδα σε γιατρούς και ασθενείς. Ωστόσο, οι νέες πληροφορίες προκάλεσαν μια κάποια σύγχυση. Στοιχεία από πολλές πηγές υποδηλώνουν ότι η νόσος είναι παρούσα πολύ πριν από την κλινική της εκδήλωση. Η νόσος φαίνεται πολύ περισσότερο εκτεταμένη και συνεχής απ' ό,τι πιστεύαμε παλαιότερα, με μεταβολές τόσο στη φαιά, όσο και στη λευκή ουσία.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρούνταν για καιρό σαν μια απομυελινωτική πάθηση, αλλά τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν διάχυτη βλάβη στους άξονες που ίσως σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου και την αναπηρία. Η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της νόσου θα επιτρέψει την ανάπτυξη «εξυπνότερων» φαρμάκων.

Πηγές και κριτήρια επιλογής

Η παρούσα ανασκόπηση βασίζεται στα συμπεράσματα πρόσφατων, τυχαιοποιημένων μελετών και των θέσεων ομοφωνίας της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας.

Διάγνωση

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 χρησιμοποιούνται τα κριτήρια Poser για την σταδιοποίησή της. Η σταδιοποίηση αυτή βασιζόταν στο στοιχείο δύο τουλάχιστον υποτροπών, τυπικών της σκλήρυνσης κατά πλάκας και στο εύρημα της προσβολής της λευκής ουσίας, τουλάχιστον σε δύο σημεία στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης, βασισμένο στα κριτήρια McDonald, συνδυάζει κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και συνεπώς επιτρέπει την πρωϊμότερη επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων^{1,2}. Η σκλήρυνση κατά

πλάκας αποτελεί μια κλινική διάγνωση, αλλά τα κριτήρια McDonald ενσωματώνουν στα κλινικά κριτήρια και τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, που μπορεί να δείχνει πολλαπλές εξελισσόμενες εστίες.

Τύποι της σκλήρυνσης κατά πλάκας

Περίπου 85% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζουν κλινικές υφέσεις και εξάρσεις της νόσου, με πλήρη ή μερική αποκατάσταση της συμπτωματολογίας. Μια πρώτη έξαρση χαρακτηρίζεται σαν κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο. Μετά από πολλή χρόνια, οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς θα εισέλθουν στη φάση της προοδευτικής εξέλιξης, με ή χωρίς εξάρσεις, η οποία καλείται δευτερογενής προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. Περίπου το 15% των ασθενών δεν εμφανίζουν εξάρσεις, αλλά μια βραδεία προοδευτική επιδείνωση της νόσου. Μερικοί από αυτούς μπορεί να εμφανίσουν όψιμα εξάρσεις. Στην παραπάνω περίπτωση, η νόσος χαρακτηρίζεται σαν προοδευτικά υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Το 15% των ασθενών με υφέσεις και εξάρσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας εμφανίζουν μια ήπια διαδρομή με ελάχιστη αναπηρία μετά από 15 χρόνια. Η κατάσταση αυτή καλείται καλοήθης σκλήρυνση κατά πλάκας². Η σταδιοποίηση της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι

σημαντική, καθώς όλα τα φάρμακα που επηρεάζουν την πορεία της νόσου έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα μόνο στον τύπο της νόσου με υφέσεις και εξάρσεις και όχι στην πρωτοπαθή προοδευτική μορφή. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με πρώτη έξαρση της νόσου και στοιχεία στη μαγνητική τομογραφία, χαρακτηριστικά της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ερεύνησαν την ωφέλεια μιας θεραπείας από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων⁴. Ο όρος κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει ένα πρώτο συμβάν, υποδηλωτικό απομυελινωτικής διαδικασίας μετά τις μελέτες του 2000-03, όπου δοκιμάστηκαν θεραπείες μετά από το πρώτο επεισόδιο. Αν και οι μελέτες έδειξαν ότι λίγοι σχετικά ασθενείς υπό θεραπεία εμφάνισαν δεύτερο επεισόδιο, παραμένει άγνωστο το πόσοι θα εκδηλώσουν αργότερα μια «κλινικά βέβαιη σκλήρυνση κατά πλάκας», με μια δεύτερη υποτροπή στο βάθος του χρόνου. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν ύφεση συμπτωμάτων δύο έως πέντε χρόνια μετά την αρχική προσβολή.

Η κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών της σκλήρυνσης κατά πλάκας

Από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρήθηκε νόσος

⇒ με εξάρσεις και υφέσεις, που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη διακριτών βλαβών ή πλάκων με αποδόμηση της μυελίνης στη λευκή ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά σχετική διατήρηση των αξόνων⁵. Τα πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν διάχυτες διαταραχές, ακόμα και στη φαινομενικά άθικτη λευκή ουσία και εκτεταμένη εμπλοκή της φαιάς ουσίας και βλάβες των αξόνων. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι οι σημαντικότερες διαταραχές της σκλήρυνσης κατά πλάκας και η βάση της σχεδόν μη αναστρέψιμης εξέλιξης της νόσου. Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται τώρα στην κατανόηση των μηχανισμών της έξαρσης της νόσου και στους μηχανισμούς «νευροπροστασίας», επιδιόρθωσης και ανάνηψης μετά την έξαρση.

Θεραπεία

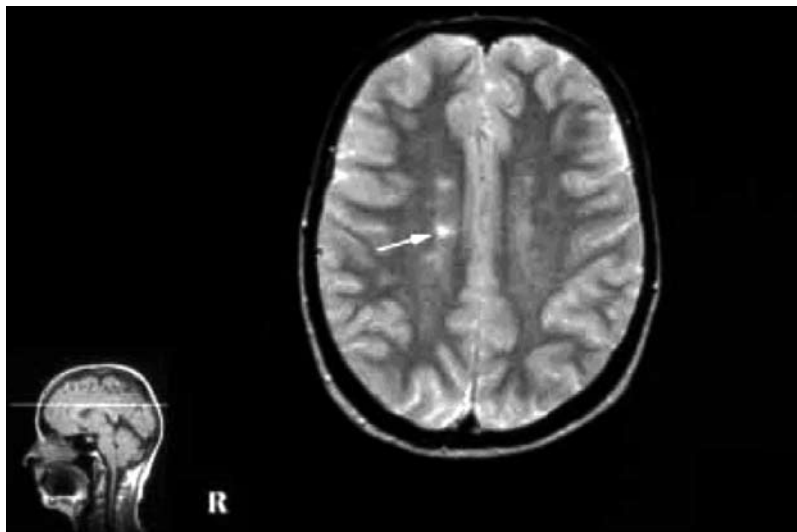
Η θεραπεία μπορεί να αφορά στις εξάρσεις, στην πρόληψη των υποτροπών και της εξέλιξης της νόσου, στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ή στην αποκατάσταση.

Εξάρσεις

Με εξαίρεση τις ήπιες εξάρσεις, όπως ελάσσονα αισθητικά συμπτώματα, η θεραπεία των εξάρσεων είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ημερήσιας δόσης 1.000mg μεθυλπρεδνιζολόνης επί 3 ημέρες. Τα σχετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα ποικίλουν. Οι γιατροί διαφέρουν ως προς την αποκλιμάκωση της χορηγούμενης δόσης και το πέρασμα στην από του στόματος πρεδνιζόνη επί 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν τη θεραπεία τους μακριά από το νοσοκομείο. Υψηλές δόσεις από του στόματος κορτικοειδών ίσως έχουν όμοια αποτελεσματικότητα, αλλά απαιτούνται σχετικές μελέτες⁶. Μελέτες που έδειξαν μέτρια επίδραση στην ανάκαμψη από οξύ επεισόδιο δεν έδειξαν κάποια διαφορά ως προς την τυχούσα, μεταγενέστερη αναπηρία.

Υποτροπές και εξέλιξη

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 έχουν προκύψει από σχετικές τυχαιοποιημένες μελέτες νέα φάρμακα, ικανά να μειώσουν τον αριθμό και τη σοβαρότητα των εξάρσεων, να μειώσουν τον αριθμό των νέων βλαβών, όπως φαίνονται στις μαγνητικές τομογραφίες και πιθανώς να επιβραδύνουν τη μεταγενέστερη εξέλιξη της σκλήρυνσης κατά



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ασθενούς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι λευκές βλάβες της λευκής ουσίας (βέλος) προκλήθηκαν από καταστροφή της μυελίνης.

Η σταδιοποίηση της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι σημαντική, καθώς όλα τα φάρμακα που επηρεάζουν την πορεία της νόσου έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα μόνο στον τύπο της νόσου με υφέσεις και εξάρσεις και όχι στην πρωτοπαθή προοδευτική μορφή

πλάκας⁷. Στα φάρμακα που μπορούν να μεταβάλλουν την πορεία της νόσου περιλαμβάνονται η ενέσιμη ιντερφερόνη βήτα-1b, η ενέσιμη ιντερφερόνη βήτα-1a και η glatiramer acetate. Περίπου ένας στους τέσσερις ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ιντερφερόνη βήτα-1b ή υποδόρια ιντερφερόνη βήτα-1a και ένας στους είκοσι που λαμβάνουν ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1a, αναμένεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, γεγονός που θα μειώσει τη δραστηριότητά του μέσα σε 2 χρόνια^{8,9}. Εάν δεν ανιχνευθούν αντισώματα μετά από 2 χρόνια λήψης του φαρμάκου, τότε δεν απαιτούνται συμπληρωματικές εξετάσεις. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να περνούν σε glatiramer acetate. Πρόσφατα, σε ορισμένες χώρες εγκρίθηκε η χορήγηση της μιτοξαντρόνης σε ασθενείς με προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, των οποίων τα συμπτώματα επιδεινώνονται παρά τη θεραπεία¹⁰⁻¹³. Αν και η μιτοξαντρόνη μπορεί να διακόπτει ή να επιβραδύνει βραχυπρόθεσμα την πρόοδο της νόσου σε αρκετούς ασθενείς, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της παραμένουν άγνωστα¹⁴. Καρδιακές επιπλοκές εμφανίζονται σε 2% περί-

που των ασθενών, ενώ αναφέρθηκαν και περιστατικά ληυχαιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία¹⁴. Υπάρχουν επίσης ορισμένες άλλες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς που επιδεινώνονται παρά την θεραπεία. Ωστόσο, οι σχετικές μελέτες πάσχουν από μικρό αριθμό ασθενών και λανθασμένη επιλογή καταληκτικών στόχων.

Συμπτωματική αντιμετώπιση

Η σκλήρυνση κατά πλάκας προκαλεί μια σειρά συμπτωμάτων, πολλά από τα οποία αντιμετωπίζονται θεραπευτικά¹⁵. Η συχνουρία αντιμετωπίζεται με χορήγηση οξυβουτινίνης. Ο πόνος και οι σπασμοί από σπαστικά άκρα συνήθως ανταποκρίνονται στη βακλοφένη. Η συναισθηματική αστάθεια με παθολογικό γέλιο ή κλάμα μπορεί να ελεγχθεί με τα τρικυκλικά αντικαταταθλιπτικά. Η αμανταδίνη μειώνει την κόπωση στο ήμισυ των ασθενών. Δυσκολότερα στην αντιμετώπισή τους είναι ο πόνος, η σεξουαλική δυσλειτουργία, η καταβολή, οι διαταραχές της αισθητικότητας, ο τρόμος, η αταξία και οι μεταβολές της αντίληψης. Ωστόσο και τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υφεθούν με την χορήγηση ορισμένων φαρμάκων. Το ήμισυ των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας αναμένεται να εμφανίσουν κατάθλιψη και πρέπει να τύχουν ανάλογης ιατρικής παρακολούθησης¹⁵.

Εναλλακτικές θεραπείες

Αν και οι περισσότερες συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά, τα τρία τέταρτα των ασθενών αυτών καταφεύγουν στην εναλλακτική ιατρική¹⁶. Αν και διατίθενται σχετικά κονδύλια, δεν έχει μέχρι τώρα

⇒ ερευνηθεί επαρκώς αυτός ο τομέας της ιατρικής, λόγω έλλειψης ενδιαφέροντος των σχετικών γιατρών¹⁷.

Τρέχουσα έρευνα

Η έρευνα σήμερα αναζητά τους μηχανισμούς της νευροπροστασίας, της επιδιόρθωσης και της ανάνηψης τόσο στον εγκέφαλο, όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Επίσης, μελετά την παθοφυσιολογική διαδικασία των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι νέες θεραπείες έδειξαν κάποια βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα, αλλά το σημαντικό ερώτημα είναι η μακροπρόθεσμη προστασία που θα προσφέρουν, γεγονός που θα επιτρέψει την αξιολόγησή τους επί τη βάση της σχέσης κόστους/αποτελέσματος. Η γενετική προδιάθεση, η γεωγραφική κατανομή και οι πιθανοί πυροδοτικοί μηχανισμοί της νόσου αποτελούν επίσης αντικείμενα μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας δίνεται συχνά σαν ένας μέσος όρος της έκβασης όλων των τύπων της νόσου. Ωστόσο, για το συγκεκριμένο ασθενή είναι χρησιμότερο να γνωρίζει την έκβαση που αναλογεί στον τύπο της νόσου που τον αφορά. Η κλινική πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας αξιολογείται συνήθως σε μεγάλες κλινικές με πολυετή εμπειρία στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών, καθώς επίσης και από το κέντρο Sylvania Lawry, όπου έχουν συγκεντρωθεί οι εκβάσεις από τις ομάδες εικονικού φαρμάκου πολλών πολυκεντρικών μελετών σχετικών με την σκλήρυνση κατά πλάκας. Ένας περιοριστικός παράγοντας για τον καθορισμό της έκβασης με τις νέες θεραπείες είναι η έλλειψη ενός άμεσου δείκτη παρακολούθησης της νόσου. Τρεις παράγοντες ελέγχονται κυρίως για την εκτίμηση της πορείας της νόσου στις σχετικές μελέτες: ο αριθμός των υποτροπών, το νευρολογικό status και στοιχεία μεταβολών στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Στην κλινική πράξη οι μόνες πρακτικές παράμετροι αξιολόγησης της πορείας της νόσου είναι ο αριθμός και η βαρύτητα των υποτροπών και οι μεταβολές στο νευρολογικό status. Η μαγνητική τομογραφία δεν θεωρείται πρακτικός τρόπος παρακολούθησης των ασθενών¹⁸. Η απόκριση στη θεραπεία είναι πιθανότερη κατά τη



διάρκεια της περιόδου ύφεσης, αλλά φαίνεται μειωμένη όταν ο ασθενής έχει εισέλθει στην προοδευτική φάση της νόσου. Περισσότερες από 120 τυχαίοποιημένες μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη και αφορούν σε 30 φαρμακευτικές ουσίες ή συνδυασμούς ουσιών, έτσι ώστε η μελλοντική θεραπευτική προοπτική διαγράφεται πολύ ελπιδοφόρα. Οι πρόοδοι στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της σκλήρυνσης κατά πλάκας επιτρέπουν μια δραστηρότερη θεραπευτική προσέγγιση για τους πολλούς ασθενείς από τη νόσο.

Κλινικές συμβουλές

- Το νωρίς είναι αργά στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Όταν οι ασθενείς εμφανίζουν τα πρώτα συμπτώματα, η νόσος έχει ήδη διανύσει ένα μεγάλο χρονικό διάστημα παθοφυσιολογικών διαταραχών, με βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα και βαθμό ατροφίας του φλοιού.
- Οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται όσο γίνεται νωρίτερα.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα, γεγονός που αναμένεται να εξασθενήσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.
- Οι επανειλημμένες μαγνητικές τομογραφίες δεν είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος εκτίμησης της πορείας της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, 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.

2. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 2004; 109:385-9.
3. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinschenker BG, Noseworthy J, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: A 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56:303-6.
4. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. Champs study group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
5. Murray TJ. Multiple sclerosis: the history of a disease. New York: Demos, 2005.
6. Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, Chan SC, Metz LM. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:1079-80.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002; 58:169-78.
8. Giovannoni G, Goodman A. Neutralizing anti-IFN-beta antibodies: how much more evidence do we need to use them in practice? *Neurology* 2005; 65:6-8.
9. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65:40-7.
10. Hartung HP, Gonsette R, Koenig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebocontrolled, double-blind randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002; 360:2018-25.
11. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61:1332-8.
12. In: Cohen BA, Jeffery DR, eds. Identification of suboptimal responders to immune modulating agents and the role of mitoxantrone in worsening multiple sclerosis. Supplement to *Neurology* 2004; (suppl 6) 63(12).
13. Novantrone prescribing information [package insert]. Sero. Available at www.novantrone.com.
14. Shapiro RT. Managing the symptoms of multiple sclerosis. 4th ed. New York: Demos 2003.
15. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49:157-63.
16. Bowling AC. Alternative medicine and multiple sclerosis. New York: Demos 2001.
17. Murray TJ. Complementary and alternative medicine for MS. *Int MS J* 2005; 13:3.
18. Frohman EM, Goodin DS, Calabrese PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61:602-11.