

PREPOZNAVANJE MULTIPLE SKLEROZE

MULTIPLE SCLEROSIS – SYMPTOMS AND DIAGNOSIS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Nevrološka klinika, KO za bolezni živčevja,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.horvat@kclj.si

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna in demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ), neznane etiologije, za katero najpogosteje obolevajo mladi odrasli (1). Klinično se bolezen odraža različno, saj gre za okvaro enega ali več sistemov v OŽ. Diagnoza MS je klinična. Z magnetnoresonančnim slikanjem in parakliničnimi preiskavami lahko postavimo diagnozo bolezni še pred izpolnjenimi kliničnimi merili kot tudi povečamo zanesljivost diagnoze. Poteki bolezni se pri bolnikih razlikujejo, velika večina bolnikov pa ima na začetku bolezni recidivno remitentnega.

Patološka značilnost MS so demielinizacijski plaki, vnetne spremembe in okvara aksona, ki je glavni vzrok trajne invalidnosti.

POVZETEK

Multipla skleroza je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja, za katero najpogosteje oboli mladi odrasli. Kljub številnim raziskavam je vzrok bolezni nejasen, k njeni pojavnosti pa prispevajo tako genetski kot tudi številni zunanji dejavniki. Diagnoza bolezni je klinična, si pa pri postavitvi diagnoze pomagamo s parakliničnimi preiskavami, likvorsko diagnostiko, magnetnoresonančnim slikanjem (MR) in izvajenimi potenciali. Zgodnja postavitev diagnoze je ključnega pomena saj lahko s številnimi terapevtskimi pristopi lahko pomembno upočasnimo bolezenski proces in izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov.

KLJUČNE BESEDE:

diagnoza, klinična slika, multipla skleroza, patogeneza bolezni, potek bolezni, vzrok bolezni

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system, that most often affects young adults. The cause of the disease is still unknown, but genetic and many environmental factors contribute to the occurrence of the disease. The diagnosis of multiple sclerosis is clinical, but paraclinical examination, cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging and evoked potentials helped the clinician to establish the diagnosis in very early phase of the disease. Early and correct diagnosis is crucial for further treatments, to slow down the disease course and improved quality of life of patient with MS.

KEY WORDS:

cause, clinical picture, course of disease, diagnosis, multiple sclerosis, pathogenesis

2 EPIDEMIOLOŠKI PODATKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Na svetu je več kot 2,5 milijona obolelih za MS. Ženske oboli pogosteje kot moški. Natančen vzrok bolezni ni znan. Dejavniki, ki vplivajo na obolenost za MS, je več:



spol, starost, rasa, zemljepisna širina, genetski dejavniki, virusi in preseljevanje (1, 2).

Za MS najpogostejše obolevajo ljudje med 20. in 40. letom starosti (1). MS je pogostejša pri belcih. Ženske obolevajo do 3-krat pogostejše kot moški. Zelo redka je v otroškem obdobju. Tveganje za MS narašča od adolescence do 35. leta starosti, nato pa začne to tveganje postopno upadati (3). Zelo redko zbolijo črnci ali Azijci.

Incidenca in prevalenca MS naraščata z oddaljenostjo od ekvatorja (3). Predpostavlja se, da se z oddaljenostjo od ekvatorja manjša število sončnih dni in s tem povezana nižja koncentracija vitamina D v serumu. Tveganje za pojav MS je večje pri tistih osebah, ki imajo nižjo serumsko koncentracijo 25-hidroksi vitamina D. Zadnje raziskave celo kažejo, da imajo bolniki z nižjo serumsko koncentracijo 25- hidroksi vitamina D bolj aktiven bolezenski proces (4).

MS je genetsko zelo kompleksna bolezen. Vlogo genetske komponente pri nastanku MS najlažje prikažemo s povečanjem pojavnosti MS med sorodniki. V družinah z MS je obolenost za MS 10- do 50-krat večja v primerjavi s preostalim prebivalstvom (1). Za MS zbolita oba enojajčna dvojčka v 20 do 30 %, dvojajčna pa le v približno 2 %. Že od leta 1972 je znana povezava med MS in polimorfizmom alelov histokompatibilnostnega kompleksa. Najpogostejše povezujejo pojavnost MS s histokompatibilnostnima aleloma DR 15 in DQ 6 (5). Velike asociacijske raziskave človeškega genoma so odkrile več kot 150 različnih lokusov, ki jih lahko povežemo s povečanim tveganjem za MS, vendar ta trenutek njihova natančna vloga še ni dovolj raziskana, da bi bila klinično pomembna.

Pri nastanku MS je zelo pomemben dejavnik preseljevanje. Med belci v Južni Afriki je prevalenca bolezni 3–11/100.000, prevalenca med emigranti iz Severne Evrope pa 50/100.000. Oseba prevzame tveganje za nastanek MS novega okolja, če se v novo okolje preseli pred 15. letom starosti (5). Če se preselimo v novo okolje po 15. letu starosti, nosimo tveganje za nastanek MS iz svojega prvotnega okolja.

Med možnimi povzročitelji MS so raziskovali različne viruse: mumps, rdečke, virus Epstein-Barr (EBV) in druge (6, 7). Že v prejšnjem stoletju so dokazali, da je med vsemi virusnimi okužbami prav infekcijska mononukleoza povezana s povečanim tveganjem za pojav bolezni (7). Veliko pozornosti je bila deležna raziskava, objavljena lansko leto v reviji Science (8). Rezultati velike epidemiološke raziskave, ki je trajala več kot 20 let, in v katero je bilo vključenih več kot 10 milijonov ameriških vojakov, so pokazali, da se tveganje za MS poveča za 32-krat. Seveda se takoj postavi vpra-

šanje, kje so skupne točke med okužbo z EBV in MS, vendar preprostega odgovora ni (8).

Tudi kajenje in prekomerna telesna teža, ob upoštevanju drugih dejavnikov, predstavlja povečano tveganje za razvoj MS (2).

ALI STE VEDELI?

- Da je multipla skleroza najpogostejša kronična avtoimunska bolezen osrednjega živčevja.
- Da je multipla skleroza eden od najpogostejših vzrokov za invalidnost med mladimi.
- Da zbolijo ženske pogostejše kot moški.
- Da k nastanku bolezni prispevajo tako okolijski kot genetski dejavniki.

3 PATOLOGIJA IN PATOGENEZA

Natančna patogeneza bolezni ni znana. Patološke lezije, značilne za MS, so plaki, ki se nahajajo v beli substanci OŽ (2, 9, 10, 11). Najpogostejše jih najdemo v korpusu kalozumu, periventrikularno, malih možganih, podaljšani in vratni hrbtenjači. V aktivni leziji so prisotni T-limfociti, makrofagi in razgradni produkti mielina, v kroničnem neaktivnem plaku pa so vlakna ravno tako demielinizirana, vendar brez razgradnih produktov mielina. Celic je malo, prevladujejo astrociti in gliosa, oligodendrocitov pa praktično ni (2, 11).

Rezultati patoloških raziskav so pokazali, da so tudi aksoni prizadeti že na začetku bolezni. Število poškodovanih aksonov je v tesni povezavi z vnetnim procesom, ki se odvija v OŽ (2, 11). Začetne poškodbe aksonov so pogosto klinično neme, kasneje pa je propad aksonov v korelaciji s stopnjo prizadetosti bolnika in napredovanjem bolezni (1, 10). Stopnja in obseg propadlih aksonov določata čas, ko bolezen preide iz recidivno remitentne MS v sekundarno progresivno MS (10).

Ključno vlogo v imunopatogenezi MS predstavlja aktivacija avtoreaktivnih T-limfocitov (10). Predpostavlja se, da je ključni mehanizem, ki sproži nastanek MS, molekularna mikrija.

Aktivirane avtoreaktivne T-celice se razmnožijo in aktivirajo še druge vnetne celice, ki sodelujejo v imunskem procesu. Aktivaciji sledi proliferacija in vstop vnetnih celic v OŽ. Ključnega pomena pri prehodu avtoreaktivnih T-celic v OŽ je interakcija med adhezijsko molekulo na aktivirani T-celici

in adhezijsko molekulo na endotelijski celici možgansko-žilne pregrade. V OŽ se avtoreaktivne T-celice srečajo z lastnim antigenom, kar okrepi proces vnetja. Proinflatorne celice Th1 in Th17 izločajo številne proinflatorne citokine in interleukine, ki spremenijo prepustnost krvno možganske pregrade, kar omogoča vstop novim vnetnim celicam T, celicam B in makrofagom. Vnetne B-celice imajo vlogo antigen predstavitvenih celic in pa celic, ki tvorijo protitelesa proti mielinu. Histopatološke raziskave so pokazale infiltracijo možganskih ovojnic s celicami B kot tudi tvorbe podobne limfatičnim foliklom (12). V imunopatogenezi bolezni ne smemo pozabiti na mikroglijo, ki izloča veliko proinflatornih citokinov in drugih molekul, ki neposredno poškodujejo živčno celico.

Kompleksen vnetni proces v OŽ uravnava regulatorne celice, ki preko različnih citokinov in interleukinov, umirjajo vnetje.

V procesu remielinizacije, ki pa ni nikoli popoln, nastajajo nove mielinske ovojnice, ki so tanjše, razdalja med posameznimi zažemki, pomembnimi za prenos dražljajev, pa je krajša (11). V napredujočih fazah bolezenskega procesa je trofičnih dejavnikov čedalje manj, posledica pa je propad aksona in s tem povezan prehod bolezni v nevrodegenerativno fazo.

Bolezniški proces se ne odvija samo v beli možganovini temveč tudi v navidezno zdravi beli možganovini, kot tudi sivi možganovini, kot kortikalne in subkortikalne lezije, in pa atrofija možganov.

ALI STE VEDELI?

- Da je multipla skleroza avtoimunska, vnetna in nevrodegenerativna.
- Da v imunopatogenezi sodelujejo tako celice B kot celice T.

4 KLINIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI BOLEZNI

Klinični simptomi in znaki bolezni so odvisni od mesta lezije v OŽ in so zelo nespecifični. Najpogostejši znaki in simptomi bolezni v času prvega zagona so pareza enega ali več udov (40 %), motnje občutljivosti (30–40 %), motnje vida (15–20 %), dvojne slike (12 %) in vrtoglavica (5 %) (13). Motnje mokrenja, bolečina, utrudljivost, spominske motnje, so zelo redko prvi simptomi bolezni.

Kliničnih simptomi ali znakov bolezni, ki bi bili značilni za MS ni, vendar so ob začetku bolezni za demielinizacijo značilni klinični sindromi kot so optični nevritis, parcialni mielitis in sindrom malih možganov ali možganskega debla.

Pojav prvih simptomov značilnih za MS, ki traja neprekinjeno 24 ur, imenujemo zagon bolezni. Med posameznimi zagoni mora miniti vsaj mesec dni in ob tem ne sme biti prisotnih znakov vnetja ali povišane telesne temperature. Pri veliki večini bolnikov je zagon monosimptomatski/monofokalen in le pri 23 % polisimptomatski/multifokalen, z znaki prizadetosti večjega števila področij.

Motnje občutljivosti

MS se zelo pogosto prične z motnjami občutljivosti. Najpogostejši simptomi, ki jih opišejo bolniki so odrevenelost, mravljinčenje, občutek zbadanja, pekoči občutek ali pa občutek oklepa okoli trupa. Pri kar tretjini bolnikov se pojavi elektriziranje vzdolž hrbtenice, ki ga izzove upogib glave in ga imenujemo Lhermittov znak. Eden od zgodnjih senzoričnih simptomov bolezni je tudi nevralgija trigeminusa (13).

Motorični simptomi

Motorični simptomi se klinično kažejo kot šibkost enega ali obeh spodnjih udov in se kot začetni zagon pojavijo pri 32 do 41 % bolnikov. Ohromelost je posledica prizadetosti piramidne proge (2, 13).

Motnje koordinacije

Motnje koordinacije in hoje so posledica okvare malih možganov in so ob začetku bolezni prisotne zelo redko, v 11%. Ponavadi se pojavijo takrat, ko so prisotni še drugi simptomi in znaki. Med potekom bolezni ima motnje koordinacije kar 82 % bolnikov z MS (2, 13).

Optični nevritis

Optični nevritis se prične z nenadno izgubo ostrine vida in bolečino ob premikanju zrkla. Prizadet je tako barvni kot kontrastni vid. Vnetje vidnega živca je pri veliki večini enostranski in pri veliki večini pride do povrnitve vida po dveh do šestih mesecih. Pri bolnikih z MS je prvi simptom bolezni pri približno 15 do 25 % bolnikov (2, 13).

Utrudljivost

Utrudljivost je definirana kot subjektivno pomanjkanje fizične in/ali psihične energije, ki jo doživlja vsak posameznik in vpliva na izvajanje dnevnih aktivnosti. Prisotna je kar v 80 % in jo bolniki opisujejo kot enega od najbolj neprijetnih in nevidnih simptomov bolezni (2, 13).



ALI STE VEDELI?

- Da so najpogostejši simptomi bolezni motnje občutljivosti, vnetje vidnega živca, motnje motorike, koordinacije.
- Da je lahko začetek bolezni monosimptomatski in zelo redko polisimptomatski.

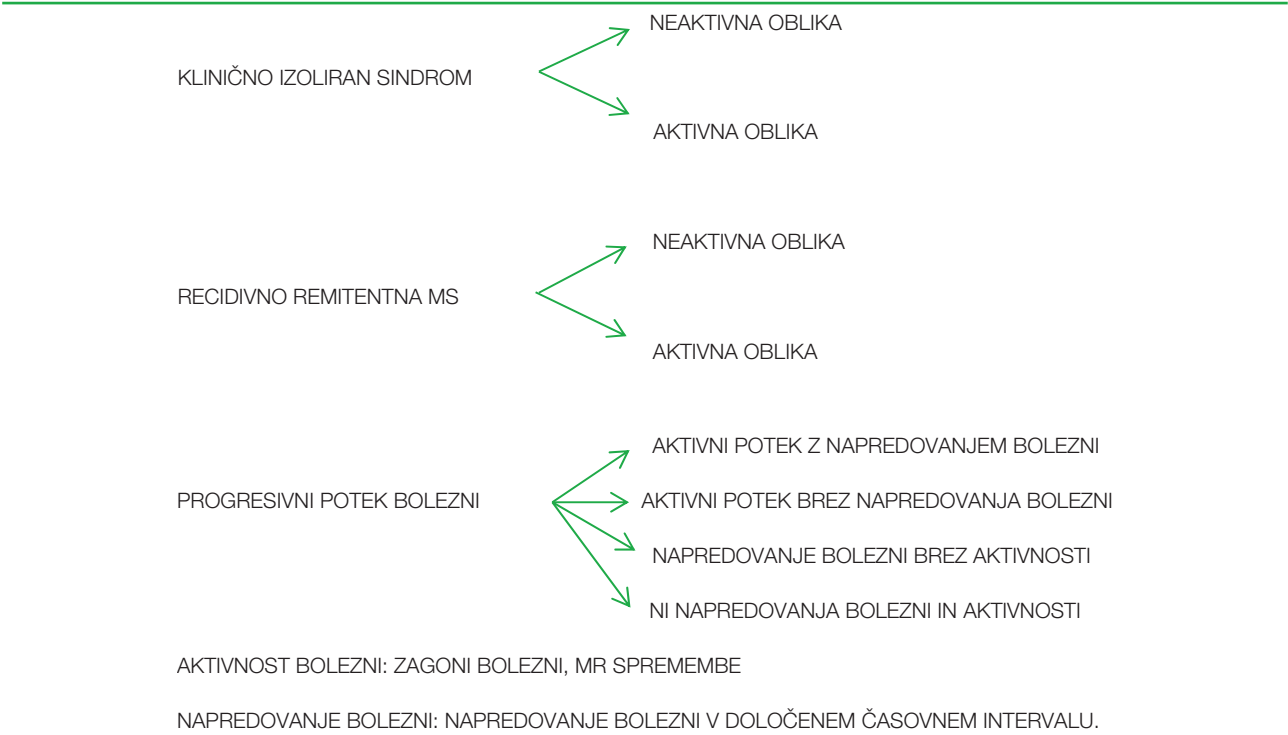
5 POTEK BOLEZNI

Od leta 1996 so bili v veljavi 4 različni poteki bolezni ali fenotipi, in sicer recidivno remitenten, sekundarno progresiven, primarno progresiven in progresiven z zagoni bolezni. Klinično izoliran sindrom ni bil vključen med različne potoke bolezni, pomeni pa prvi klinični dogodek oziroma pojav simptomov in znakov bolezni, značilnih za MS (14). Približno 85 % bolnikov z MS ima na začetku značilen recidivno remitenten (RRMS) potek z zagoni bolezni, ki jim sledijo izboljšanja stanja.

Po nekaj letih RRMS preide v sekundarno progresivno MS (SPMS). Glede na diagnostična merila se morajo simptomi pri primarno progresivni MS (PPMS) postopoma in nepretrgano slabšati leto dni, brez vmesnih izboljšanj. Približno 15 % bolnikov ima primarno progresiven potek bolezni. Za PPMS pogosteje zbolijo starejši bolniki in moški (14).

Leta 2013 so pri fenotipski razvrstitvi poteka bolezni upoštevali klinične in radiološke znake aktivnosti bolezenskega procesa. Tako pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom in RRMS govorimo o aktivni in neaktivni obliki. Bolezen je definirana kot aktivna v primeru zagona bolezni ali pojavu nove in/ali s kontrastnim sredstvom obarvane spremembe, vidne na magnetnoresonančnem slikanju možganov in/ali hrbtenjače (14).

Bolnike z SPMS in PPMS pa upoštevajoč napredovanje in aktivnost bolezni, razdelimo na tiste, ki imajo aktivni potek in napredovanje bolezni, aktivni potek brez napredovanja bolezni, neaktivni potek z napredovanjem bolezni in tiste, pri katerih bolezni ni aktivna in ne napreduje (slika 1).



Slika 1: Fenotipska razvrstitev multiple skleroze (povzeto po 14).
Figure 1: Multiple sclerosis phenotype description (14).

ALI STE VEDELI?

- Da je najpogostejši recidivno remitenten potek bolezni.
- Da je primarno progresivni potek bolezni pogostejši pri starejših bolnikih.

6 DIAGNOZA BOLEZNI

Diagnoza MS temelji na dokazu razsoja bolezni v času in prostoru. To običajno pomeni, da je bolnik utrpel dva zagona bolezni, ob pregledu pa ugotavljamo znake prizadetosti vsaj dveh delov OŽ (1).

Prva diagnostična merila so bila klinična in jih poznamo kot Schumacherjeva. S prihodom magnetno resonančne tomografije (MRT) pa je Poser s sodelavci leta 1983 objavil nova merila, ki so za potrditev diagnoze bolezni upoštevali tudi izvide likvorske diagnostike, elektrofizioloških preiskav in MRT. Kriteriji so bili zapleteni, so pa omogočili postavitve diagnoze še ob neizpolnjenih kliničnih merilih (14, 15).

V kasnejših letih je MRT pridobivala na pomenu in leta 2001 so bila postavljena nova McDonaldova merila, ki so bila v letih, ki so sledila, večkrat revidirana in trenutno so v rabi merila iz leta 2017 (15, 16).

MRT je najbolj občutljiva preiskava, saj prikaže lezije, značilne za MS kar pri 95 % obolelih. Večina z MRT preiskavo prikazanih lezij je klinično nemih. Z uporabo kontrastnega sredstva prikažemo aktivne lezije, saj kontrast v akutnem zagonu prehaja preko krvno možganske prepreke. Lezije se obarvajo homogeno ali obročasto. Obarvanje pri akutnem zagonu vztraja 4–6 tednov. Z MRT preiskavo spremljamo tudi pojav atrofije možganov, ki v veliki meri korelira s stopnjo prizadetosti bolnika (17).

V likvorju iščemo prisotnost oligoklonalnih trakov (OT). OT so skupki protiteles IgG, ki so usmerjena proti neznanim antigenom. S prisotnostjo protiteles dokažemo vnetje-sintezo IgG v OŽS. OT so prisotni pri 90 % bolnikov z MS (18).

Danes pa imamo možnost določanja prostih verig kapa, ki jih poleg imunoglobulinov, tvorijo limociti B. Prisotnost prostih lahkih verig kapa izrazimo v indeksih ali razmerju in je nekoliko občutljivejši test kot določanje OT. Prednost testa je tudi v relativno enostavnem določanju kot tudi izražanju rezultata v številkah (18).

Tudi z elektrofiziološkimi preiskavami, vidnimi izvabljenimi potenciali, lahko dokazujemo razsoj v prostoru. V zadnji letih se uporabljajo samo vidni izvabljeni potenciali, ki v primeru tihe lezije, vnetja vidnega živca, pokažejo upočasnjeno prevajanje in so pozitivni pri 50 % bolnikov. Elektrofiziološke preiskave imajo pomen pri iskanju klinično neme okvare vidnega živca ali pa pri skupini bolnikov z atipičnim potekom bolezni (16).

Pomemben del postavitve diagnoze MS je zato vedno bila tudi izključitev bolezni, ki bi se lahko izrazile s podobno klinično sliko (19).

Naj zaključimo, za postavitev diagnoze MS je najpomembnejša ustrezna klinična slika, podprta z rezultati MRT ter likvorske diagnostike.

Danes je zelo pomembno, da postavimo diagnozo MS čimprej, saj z zgodnjim zdravljenjem pomembno vplivamo na potek bolezni in posredno na kvaliteto življenja bolnikov z MS.

7 SKLEP

Multipla skleroza je kronična avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen OŽ. Kljub številnim raziskavam zadnjih let ostaja etiologija bolezni še vedno velika neznanka, k njeni pojavnosti pa prispevajo številni okoljski kot tudi dedni dejavniki. Simptomi bolezni so številčni, odvisni od mesta lezije. Pomembno je zgodnje prepoznavanje simptomov bolezni in zgodnja postavitve diagnoze. Diagnoza bolezni je klinična, si pa pomagamo s preiskavami: MRT, likvorsko diagnostiko in izvabljenimi potenciali. Merila za postavitev diagnoze so se skozi leta spreminjala in trenutno so v rabi McDonaldova merila iz leta 2017. Zgodnja postavitve diagnoze je ključna za pričetek zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni.

ALI STE VEDELI?

- Da ni specifičnega testa ali preiskave za postavitev diagnoze.
- Da je diagnoza klinična.
- Da si pri postavitvi diagnoze pomagamo z magnetno resonančnim slikanjem, preiskavo likvorja in izvabljenimi potenciali.



8 LITERATURA

1. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71 (2): 129-35. *Multiple*
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343 (13):938-52.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014;122 (29): 231-66.
4. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schluep M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon b-1a. *Neurology*. 2019; 93 (20):e1906.
5. Barrie W, Yang Y, Irving-Pease EK, Attfield KE, Scorrano G, Torp Jensen L et al. Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations. *Nature* 2024; 625 (2): 321-28.
6. Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4 (3):195 - 202.
7. Bjornevik K, Münz C, Cohen JL, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: Mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol* 2023;19 (3):160 -202.
8. Bjornevik, K. Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina JK, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; 375 (6578): 296–301.
9. Lucchinetti C, Bruck W, Rodriguez M, Lassman H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6 (3): 259–74.
10. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120 (9): 393–9.
11. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating disease. *Annu Rev Pathol* 2012;7 (February);185 217.
12. Ochi H. Role of B cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021;12 (1):220-7.
13. Olek MJ. Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults (Internet). 2020 (update 2019 Sept 24: cited 2020 March 19). Available from www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-multiple-sclerosis-in-adults
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurol* 2014;83(3):278-86.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Fillipi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann of Neurology* 2011; 69 (2): 292–302.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
17. Pretorius PM, Quaghebeur G. The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clin Radiol* 2003;58 (6):434-48
18. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 (2): 27–30.
19. Katz Sand IB, Lubin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum* 2013;19 (4):922 -43.