

AKUTNI DISEMINIRAJUĆI ENCEFALOMIJELITIS I MULTIPLA SKLEROZA U DJEČIJOJ DOBI

Acute Disseminated Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis in Children

Osman SINANOVIĆ, Adnan BURINA

Klinika za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla,
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Tuzla, Bosna i Hercegovina

*Revijalni članak
Sažetak*

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je u pravilu monofazična, imunološki uslovljena, bolest u kojoj se stvaraju multifokalne demijelinizirajuće lezije u centralnom nervnom sistemu (CNS). Međutim, ADEM se može manifestirati i multiplim relapsima bolesti sličnih multiploj sklerozi (MS). U pravilu je to bolest dječijeg doba (prije 10. godine života). ADEM može biti prva faza MS u oko 25% djece. Bolest nastaje akutno, a klinička slika zavisi od intenziteta procesa, odnosno zahvaćenih dijelova CNS-a. Odgovara infektivnom sindromu sa afekcijom meninga i različitih dijelova mozga i kičmene moždine. Prognoza je vrlo neizvjesna, sa letalnim završetkom kod oko 1/3 slučajeva. MS je hronična inflamatorna, nekontaginozna, progresivna multifokalna demijelinizirajuća, autoimuna bolest CNS (bijeje mase mozga i kičmene moždine) koja se može manifestirati različitim neurološkim simptomima. Simptomi se najčešće (85-90%) javljaju u atacima (egzacerbacijama ili remisijama) ili sporo progresivno tokom vremena. Uzrok MS-e kao i patogeneza i danas nisu dovoljno poznati. Nasljedni faktori imaju važnu, vjerovatno predisponirajuću ulogu. Patogeneza MS uključuje inflamaciju, demijelinizaciju i gubitak aksona. MS se može pojaviti u bilo kom životnom dobu, a najčešće se javlja u trećoj ili četvrtoj deceniji. Pojava u djetinjstvu se procjenjuje na 3-5% slučajeva i smatra se da bar 2.5 do 5% od svih pacijenata sa MS prvu ataku bolesti doživi prije 16-og rođendana. Pojava prije desete godine je rijetkost i procjenjuje se da se javlja u 0.2% djece ovog uzrasta. Pretrage koje je potrebno napraviti prije nego se definitivno postavi dijagnoza ADEM-a i/ili MS-e su analiza cerebrospinalnog likvora, evocirani moždani potencijali, nuklearna magnetska rezonanca mozga i kičmene moždine. Također, potrebno je uraditi i nalaz kompjuterizirane tomografije mozga čije značenje nije u postavljanju dijagnoze MS-e, već u isključivanju postojanja drugih oštećenja mozga vaskularnog, tumorskog i drugog porijekla. Za sigurnu dijagnozu MS-a, danas su na snazi revidirani dijagnostički McDonaldovi kriterijumi iz 2001. godine, tzv. McDonaldovi kriterijumi 2005. U slučaju ADEM-a primjenjuje se antiinflamatorna (kortikosteroidi) i imunosupresivna terapija, u biti na isti način kao

i u slučaju MS-a. U sprečavanju napredovanja MS naročito dobar učinak ima interferon β (1a i 1b) i glatiramer acetat.

Ključne riječi: Akutni diseminirani encefalomijelitis ▪ Multipla skleroza ▪ Dječija dob

Review article

Summary

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a monophasic, immuno-mediated disease with multifocal demyelinated lesions in the central nervous system (CNS). However, the course of disease could be with multiple sclerosis (MS)-like relapses. ADEM is a childhood disease (children 10 years of age and younger) and could be the first phase of MS in 25% or more children. Onset of the disease is acute. The clinical picture depends on the intensity of the process itself, and the parts of the CNS affected. It correlates with an infectious syndrome affecting the meninges and different parts of the brain and spinal cord. Prognosis is very uncertain, and the disease is lethal in 1/3 of cases. MS is a chronic inflammatory, non-contagious, progressive multifocal demyelinated, autoimmune disease of the CNS (white matter of the brain and spinal cord) with many and various neurological symptoms. In 85-90% of cases the symptoms come and go in "attacks" (exacerbations and remissions), or slowly progress over time. The cause and pathogenesis of MS still is not well known. Inheritance could have an important possible precipitating role. The pathogenesis of MS includes inflammation, demyelination and axon-loss. Although demyelination could generate relapse, long-term disability is primarily due to irreversible loss of axons and cell death. MS is most frequent in patients 30 to 40 years of age, although it can be seen prior and after this age range. Childhood onset is reported in 3-5% of cases. It is estimated that 2.5% to 5% of all MS patients experience the first MS "attack" before 16 years of age. Onset before the age of 10 occurs in only 0.2% cases. Diagnosis of ADEM and/or MS is based on cerebrospinal liquor analysis, brain evoked potentials (EP's), and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord. Computed tomography (CT) of the brain could be useful, not to diagnose MS but to exclude some other brain disorders (tumors, stroke etc.). Recently, for secure diagnose of MS revised McDonald's criteria for MS are used. Patients with ADEM are treated with anti-inflammatory medications (corticosteroids) and immunosuppressive therapy administered in the same manner as in MS. Interferon β (1a, 1b), as well as glatiramer acetate are used to slow the progress of MS.

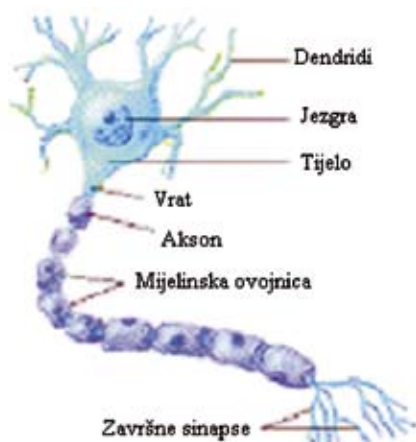
Key words: Acute disseminated encephalomyelitis ▪ Multiple sclerosis ▪ Childhood

UVOD

Mijelin je lipoproteinska membrana koja omotava aksone nervnih vlakana.

Pripada mu 50% suhog ostatka bijele mase mozga. Sastav mijelina se unekoliko razlikuje u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Čine ga holesterol,

sfgolipidi, fosfolipidi, galaktolipidi, proteolipidi i glikoprotein. Posebno važan sastojak je bazni protein mijelina (BPM), koji ustvari predstavlja antigen mijelina i ima značajnu ulogu u neuromuskularnim procesima. Zahvaljujući mijelinu postoji tzv. skokovito sprovođenje impulsa kroz nerv, sa jednog Ranvijerovog suženja na drugo (Slika 1). Debljina mijelina je proporcionalna brzini provođenja kroz nervno vlakno i debljini aksona koji ga omotava. Mijelinizacija je proces omotavanja aksona mijelinom i on se nastavlja i nakon rođenja sve do puberteta.



Slika 1 Intaktna mijelinska ovojnica
Figure 1 Intact myelin sheath

Demijelinizacija je proces razgradnje mijelina koja može biti primarna i sekundarna (Slika 2).

Kod primarne demijelinizacije proces počinje oštećenjem mijelina, dok su nervne ćelije i njihovi produžeci očuvani. Uzroci primarne demijelinizacije mogu



Slika 2 Oštećenje mijelinskog omotača
Figure 2 Destruction of myelin sheath

biti veoma raznovrsni – anoksija, mehaničke povrede, nedostatak nekih vitamina i glukoze, intoksikacije, genetski uslovljena degeneracija, virusna oštećenja, zapaljenja i alergijske reakcije, te imunološki procesi.

Sekundarna demijelinizacija je posljedica oštećenja aksona. Npr. kod presijecanja nerva dešava se tzv. Vallerova degeneracija kod koje dolazi do propadanja aksona iznad presjeka do prvog Ranvijerovog suženja, a distalno do kraja aksona. Uz propadanje aksona, kao sekundarna pojava, mijelin se fragmentira i potom biva fagocitovan.

AKUTNI DISEMINIRANI ENCEFALOMIJELITIS

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je u pravilu monofazična, imunološki uslovljena, bolest u kojoj se

stvaraju multifokalne demijelinizirajuće lezije u centralnom nervnom sistemu (CNS) (1). Međutim, ADEM se može manifestirati i multiplim relapsima bolesti poput multiple skleroze (MS) (2). U pravilu je to bolest dječijeg doba (prije 10. godine života). Češći je u zimskim mjesecima i u dječaka. ADEM može biti prva faza MS u oko 25% i više djece. Ukoliko relaps uslijedi unutar šest mjeseci nakon inicijalne faze, najvjerovatnije se radi o MS (1,2,3).

ETIOPATOGENEZA

ADEM najčešće nastaje nakon vakcinacije ili neke virusne infektivne bolesti (postvakcinalni i postiinfektivni encefalomijelitis). Virusne infekcije ili vakcinacija, po svemu sudeći, izazivaju T-ćelijski odgovor na BPM i tako uslovljavaju razvoj ADEM-a. Ranije vakcine protiv rabiesa ili varirole (npr. antirabična vakcina sa fenolom inaktivisanim virusom) dovodile su relativno često do ADEM-a.

Postinfektivni ADEM najčešće je udružen sa malim boginjama (učestalost - 1/1000). Pored toga može da prati rubeolu, zauške, infektivnu mononukleozu, influencu, parainfluencu i mikoplazmu. Inkubacioni period za postvakcinalni ADEM iznosi 10-12 dana, a za postiinfektivni nekoliko dana (uz povlačenje egzantema). U osnovi oba tipa ADEM-a je imuni odgovor ćelijskog tipa na antigen sopstvenog mijelina odnosno BPM. Intenzitet procesa može biti različit, tako da su i

kliničke slike različite. Patoanatomske promjene predstavljaju rasprostranjena žarišta demijelinizacije i zapaljenja – edem, hiperemija i perivaskularna mononuklearna infiltracija.

KLINIČKA SLIKA

Bolest nastaje akutno, a klinička slika zavisi od intenziteta procesa, odnosno zahvaćenih dijelova CNS-a. Odgovara infektivnom sindromu sa afekcijom meninga (glavobolja, meningealni znaci) i različitih dijelova mozga i kičmene moždine – pareze i paralize, nevoljni pokreti, oštećenja kranijalnih nerava, epileptički napadi, poremećaji senzibiliteta, poremećaji funkcije sfinktera, poremećaji svijesti različitog nivoa od somnolencije do kome (4). Prognoza je vrlo neizvjesna, sa letalnim završetkom kod oko 1/3 slučajeva. Kod preživjelih česte su ozbiljne sekvele u vidu epilepsije, intelektualnog deficita i poremećaja ponašanja.

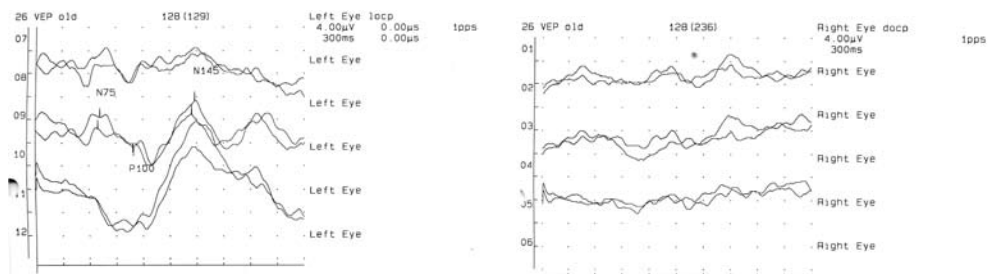
Klinička slika ADEM-a se u biti ne razlikuje od kliničke slike multiple skleroze, mada se ovdje češće sreće istovremeno zahvaćanje vidnih živaca, mozga i kičmene moždine. U ADEM-a je takođe češće bilateralno zahvaćanje vidnih živaca (5), te pojava kompletnog transverznog mijelitisa. Češća je i pojava meningizma, poremećaja svijesti i epileptičkih ataka nego u MS-u. Nažalost, dijagnostički kriteriji za ADEM još uvijek nisu sasvim jasno definisani, a neki kliničari koriste termin ADEM za svu djecu sa inicijal-

nim demijelinizirajućom atakom koja se najčešće označava kao »**klinički izolovani sindromi**« (CIS). Klinička prezentacija CIS-a inače uključuje osim ADEM-a, Optički neuritis, Transverzalni mijelitis i Demijelinizirajući sindrom moždanog stabla i cerebeluma (5,6).

Optički neuritis (ON) predstavlja ataku imunog sistema očnog nerva koja rezultira redukcijom vida, bolom pri

Pored anamneze i kliničke slike bitan je nalaz evociranih potencijala, osobito vizuelnih koji pokazuje promjenu morfologije evociranog odgovora i/ili produženje latenci (Slika 3), te nalaz NMR-a koja u ADEM-u pokazuje veće abnormalnosti bijele mase koje su u pravilu simetrične (3).

Prva ataka demijelinizacije se može pojaviti i u moždanom stablu i



Slika 3 Patološki nalaz vizuelnih evociranih potencijala u desetogodišnjeg dječaka sa akutnim diseminiranim encefalomijelitisom

Figure 3 Pathological visual evoked potential's in 10-years old boy with acute disseminated encephalomyelitis

pokretima očne jabučice i poteškoćama razlikovanja boja. Bilateralni ON je rašireniji kod djece nego kod odraslih (5), a kod odraslih unilateralna forma. Međutim, treba imati u vidu da mala djeca ponekad nisu u stanju da primijete ili saopšte slabljenje vida na jednom oku iako je ono prisutno.

Pokazano je u nekim studijama da u slučaju dječije dobi, unilateralni ON postoje veće šanse za razvoj MS (5), a u jednoj studiji praćenja djece sa ON, neki pacijenti su bili praćeni 40 godina, 26% djece je razvilo dijagnozu MS (7).

cerebelumu. U ovom slučaju, u kliničkoj slici postoje diplopije, nesiguran hod, muka i tremor (4). Transverzalni mijelitis, atak imunih ćelija na kičmenu moždinu, dovodi do gubitka snage i senzibiliteta u obje noge, te do poteškoća kontrole stolice i mokraće. Ova manifestacija je relativno rijetka u dječijoj dobi.

DIJAGNOZA

Klinička dijagnoza ADEM-a je vrlo izvjesna u slučaju bliske povezanosti

nedavne infekcije ili imunizacije sa pojavom leukoencefalitičkih neuroloških simptoma. Paraklinički testovi mogu podržati kliničku dijagnozu, a od posebne je koristi nalaz NMR koji pokazuje novorazvijene ekstenzivne, multifokalne, subkortikalne promjene u bijeloj masi mozga. U likvoru je prisutna umjerena limfocitna pleocitoza i povećanje nivoa albumina. Oligoklonalne trake nisu uvijek prisutne, a ako jesu mogu biti tranzitorne. Različite abnormalnosti EP-a su takođe često prisutne (Slika 3). Glavna diferencijalna dijagnoza je multipla skleroza (8).

LIJEČENJE

U slučaju ADEM-a primjenjuje se antiinflamatorna i imunosupresivna terapija u biti na isti način kao i u slučaju multiple skleroze.

MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (MS) je hronična inflamatorna, nekontagiozna, progresivna multifokalna demijelinizirajuća, autoimuna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) (bijeke mase mozga i kičmene moždine) koja se može manifestirati različitim neurološkim simptomima. Simptomi se najčešće (85-90%) javljaju u atacima (egzacerbacijama ili remisijama) ili sporo progresivno tokom vremena (9).

Egzacerbacije su kliničke refleksije inflamatorne aktivnosti u CNS-u, koje se dešavaju na neočekivan način, ali prema opštem konsenzusu, posredovano imunološkim mehanizmima (9,10).

Uzrok MS-e kao i patogeneza i danas nisu dovoljno poznati. Nasljedni faktori imaju važnu, vjerovatno predisponirajuću ulogu (nasljeđivanje određenih karakteristika imunološkog sistema?). Prvi rođaci oboljelog su u većem riziku da obole od MS, prema različitim istraživanjima, između 6 i 20 puta.

Mogući precipitirajući faktori su infekcije (gornjeg respiratornog trakta) i rani postpartalni period (11,12). Psihološki stres je dodatni faktor na koji se stalno ukazuje kao determinantu aktivnosti bolesti još od vremena kada je Charcot dao prvi opis bolesti (13,14). Biološka podloga za uticaj stresa je moduliranje imunoloških mehanizama preko hipotalamičko-pituitarno-adrenalne osovine i simpatičkog nervnog sistema (15,16).

Prirodni tok MS u najvećem broju slučajeva se karakteriše ukupnim progresivnim pogoršanjem (8). Uz stalnu fizičku onesposobljenost (50% pacijenata nakon deset godina, a 90% nakon 25 od pojave bolesti je fizički onesposobljeno), 45 do 65% pacijenata sa MS imaju određena kognitivna oštećenja koja su obično ireverzibilna (17,18). Drugi raširen komorbidity uključuje zamor i depresiju, sa životnom prevalencom između 37 i 54% (18,19).

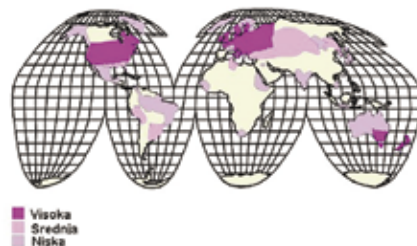
EPIDEMIOLOGIJA

Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama MS svake godine pogađa oko 400 000, a u cijelom svijetu preko 2.5 miliona osoba (20). Bolest predominantno pogađa mlađe odrasle ljudi u najproduktivnijem dobu, obično između 20-e i 40-e godina života (dvije trećine), a rijetko ispod 15 i iznad 60 godina. (21).

Pojava u djetinjstvu se procjenjuje na 3-5% slučajeva (22) i smatra se da bar 2.5 do 5% od svih pacijenata sa MS prvu ataku bolesti doživi prije 16-og rođendana (23). Pojava prije desete godine je rijetkost i procjenjuje se da se javlja u 0.2% djece ovog uzrasta (22). Nakon 45. godine učestalost novih obolijevanja se kontinuirano smanjuje. Žene obolijevaju češće od muškaraca u odnosu 3:2. Učestalost ove bolesti je različita u raznim krajevima svijeta. U sjevernim zemljama prevalenca je vrlo visoka (Švedska, Norveška, Finska, Velika Britanija, Kanada), dok je u tropskim krajevima vrlo rijetka. Na osnovu prevalencije (ukupne učestalosti bolesti na određeni broj stanovnika na određenoj teritoriji) govori se o zoni srednjeg rizika (5-30/100.000) i zoni niskog rizika (manje od 5 na 100.000 stanovnika) (Slika 4).

Zona visokog rizika uključuje zemlje sjeverne Evrope, Kanadu, sjeverne države SAD-a, jugoistočnu Australiju i Novi Zeland. Zona srednjeg rizika uključuje zemlje južne Evrope i južnih zemalja SAD-a. Zona niskog rizika

uključuje ekvatorijalna područja kao što su jugoistočna Azija, Afrika i Južna Amerika (1/100.000) i Centralna Azija (5/100.000) (18).



Slika 4 Zone učestalosti multiple skleroze u svijetu

Figure 4 Multiple sclerosis zones in the world

U Bosni i Hercegovini prema istraživanjima obavljenim nekoliko godina prije agresije, na području Sjeveroistočne Bosne prevalenca je bila oko 10/100.000 stanovnika (24). Čini se da je danas taj broj znatno veći.

Doseljenici koji su napustili svoju rodnu zemlju u ranom djetinjstvu, dobivaju rizik bolesti svoje nove domovine. Ako mijenjaju mjesto življenja nakon puberteta, nose sa sobom rizik zemlje svog porijekla. U drugoj generaciji ta razlika nestaje. Ne zna se da li su navedene geografske razlike vezane za izloženost određenim infekcijama ili način života.

ETIOPATOGENEZA

Osnovne patološkoanatomske karakteristike MS su multifokalne zapaljen-

ske promjene i oštećenja mijelina u CNS-u. Stvaraju se žarišta demijelinizacije i dominantno T-ćelijske perivaskularne inflamacije u bijeloj masi – tzv. plakovi koji mogu biti rasuti po raznim dijelovima CNS-a, sa određenim predilekcionim mjestima, kao što su vidni živci, moždano stablo (osobito pons) i cerebelum sa pedunkulima, dno četvrte komore, zadnji snopovi kičmene moždine (Slika 5).

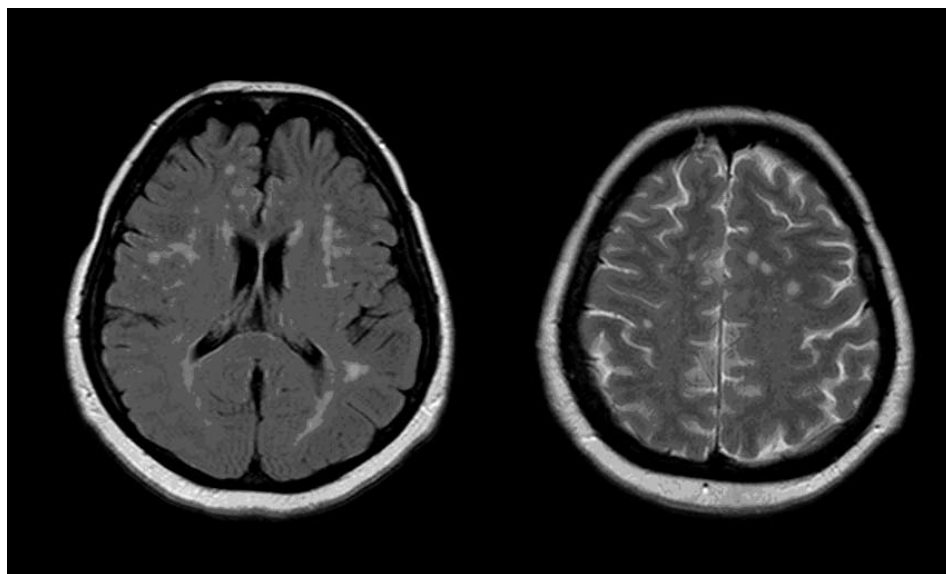
Veličina plaka je najčešće između 1 i 10 mm (prečnik), a rijetko mogu biti znatno veći (i nekoliko cm). Veliki broj akutnih lezija se javlja u klinički “nijemim” zonama pa zbog toga ne produkuju značajne simptome. Novije studije upućuju

i na čestu ekstenzivnu zahvaćenost cerebralnog korteksa.

CNS je prepun nervnih ćelija koje se zovu **neuron** (Slika 1 i 2). Možemo govoriti o četiri različita tipa neurona od kojih oni u bijeloj masi najosjetljiviji su da budu zahvaćeni multiplom sklerozom. Ovi tipovi neurona predstavljaju dugu tanku ćeliju sa kratkim dendritima i dugačkim aksonom.

Bijele krvne ćelije u normalnih individua u okviru imunog sistema napadaju strane supstance koje mogu da uzrokuju bolest ili infekciju. Međutim, u slučaju MS, ove ćelije su usmjerene da napadaju sopstveno tkivo – mijelin.

Oligodendrociti su ćelije koje »održavaju« akson. Naime, njihov



Slika 5 Tipičan nalaz nuklearne magnetne rezonance u bolesnika sa multiplom sklerozom
Figure 5 Typical nuclear resonance imaging of the brain in patient with multiple sclerosis

posao je da »kreiraju« i »repariraju« mijelinsku ovojnicu i da obezbjeđuju osnovne elemente potrebne za »život« aksona. Oligodendrociti pripadaju velikoj grupi potpornih ćelija koje se zovu glija ćelije. Odnedavno je postalo sasvim jasno da u sveukupnoj patogenezi MS oligodendrociti imaju značajnu ulogu, pa se već govori da je MS bolest oligodendrocita (25, 26).

Prema opsežnoj histopatološkoj studiji objavljenoj prije šest godina (26) u kojoj su analizirani aktivni demijelinizirajući plakovi u 83 MS bolesnika, u odnosu na tip demijelinizacije (raspad i veličina plakova, gubitak proteina mijelina, tip destrukcije oligodendrocita i imunopatološki dokazi aktivacije komplementa) uočen je trend grupisanja plakova u četiri osnovna tipa, pri čemu kod jednog bolesnika preovladava samo jedan od njih.

Tip I (19% lezija) i II (53% lezija) pokazuje gubitak mijelina uglavnom perivenularno sa infiltracijom T-ćelija i makrofaga i relativno očuvanim oligodendrocitima i prisutnom remijelinizacijom. U tipu II je registrovano prisustvo imunoglobulina IgG i aktiviranog komplementa na mjestima aktivne destrukcije mijelina, što nije slučaj u tipu I i što predstavlja osnovnu razliku između ova dva tipa. U tipovima III (26% lezija) i IV (2% lezija) demijelinizacija nije lokalizovana perivenularno.

Mada je etiopatogeneza MS nedovoljno razjašnjena, bolest se smatra autoimunim poremećajem. Inflamatorni proces je pretežno T-ćelijski posredovan

(Th1 ćelije), sa aktivacijom makrofaga, ali su u nekim slučajevima važne i antitijelom posredovane reakcije. Bazni protein mijelina (BPM) senajčešće navodi kao potencijalni autoantigen, mada se kao kandidati pominju i protolipid protein (PLP), mijelin oligodendrocitni glikoprotein (MOG), mijelin-asocirani glikoprotein (MAG) i S-100 protein (27,28,29). Uzrok demijelinizacije je vjerovatno oslobađanje proteinaze koja izaziva razgradnju proteina mijelinske ovojnice.

Smatra se da spoljni faktor (moguće spori virus) pokreće složeni imunološki proces koji započinje aktivacijom T-limfocita na periferiji, a završava demijelinizacijom u CNS-u. MS je takođe povezana sa određenim HLA (Human Leukocyte Antigen) sistemom. Utvrđena je udruženost različitog HLA sa određenim etničkim grupama i neke od ovih povezanosti se održavaju vrlo stabilno u pacijenata sa MS. Postoje jasni dokazi da u nastanku MS postoji izvjesna **genetska komponenta** (30). Nasljedni faktori imaju važnu, vjerovatno predisponirajuću ulogu (nasljeđivanje određenih karakteristika imunološkog sistema). Prvi rođaci oboljelog su u većem riziku da obole od MS, prema različitim istraživanjima, između dvadeset do četrdeset puta nego pojedinac u opštoj populaciji.

Nekoliko studija je pokazalo da ako jednojajčani blizanac ima MS, vjerovatnoća da i drugi ima bolest je samo 30%, a u slučaju dvojajčanih blizanaca samo jedan od 20. U slučaju

da je jedan od roditelja pogođen bolešću, samo jedno od četrdeset njegove djece je u riziku da razvije MS kasnije u životu. Međutim, uprkos ekstenzivnom istraživanju i mapiranju ljudskog genoma, istraživačima do sada nije uspjelo da sa sigurnošću identificiraju bilo koji specifični gen. Hipoteza o virusnoj pozadini MS ili učešću nekog drugog faktora iz okruženja u toku djetinjstva je utemeljena na mogućnosti »pripreme« imunološkog sistema za abnormalnu reakciju kasnije u životu. Naime, na molekularnom nivou moglo bi se raditi o strukturalnoj sličnosti između neidentifikovanog infektivnog agenta i komponenata CNS-a, što imuni sistem kasnije u životu može uvesti u »konfuziju« (proces je nazvan »molekularna mimikrija«). Međutim, za sada »MS virus« nije poznat. U razmatranju patogeneze MS, u biti su raširena dva različita pristupa. Jedan pristup bolest analizira kroz dvije potpuno različite faze, inflamatornu i neurodegenerativnu. Drugi pristup bolesnom procesu je kroz tri faze: (a) inicijalna faza inflamacije, koja dovodi do (b) demijelinizacije a ovo ultimativno rezultira (c) gubitkom aksona (17). Gubitak aksona se danas smatra ultimativnim uzrokom permanentnog kliničkog onesposobljenja koji se javlja tokom bolesti (17,24,30,32).

Inflamacija

Kao što je već istaknuto, MS je predominantno T-ćelijski posredovana

inflamatorna bolest, sa aktivacijom i ulaskom u CNS ćelija specifičnih za mijelinske antigene (MBP, PLP, MOG, MAG) (43). U CNS-u prirodne CD4T ćelije se diferenciraju u TH1 i TH2 ćelije, koje proizvode različite citokine i imaju različite efektorne mehanizme. TH1 ćelije proizvode proinflamatorne citokine kao što je interleukin-2 (IL-2), tumor nekroznog faktora (TNF) i interferon (IFN)-gama. TH1 citokini aktiviraju antigen-prezentirajuće ćelije (APC), promoviraju TH1 diferencijaciju i inhibiraju TH2 diferencijaciju. Na drugoj strani, TH2 ćelije proizvode antiinflamatorne citokine kao što su IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. Ovi citokini regulišu humoralni imunitet, slabe regulaciju lokalne inflamacije, promoviraju TH2 diferencijaciju i inhibiraju TH1 diferencijaciju. Inflamacija prisutna u MS pacijenata javlja se uveliko zbog misreguliranosti i naglašenog aktiviteta TH1 odgovora.

Perzistirajuće autoreaktivne T-ćelije aktiviraju se izvan CNS-a od strane vanjskih mikroba, vlastitih proteina ili mikrobnih superantigena. Aktivirane T-ćelije prolaze krvno-moždanu barijeru kroz višestepeni proces. Prvo, aktivirane T-ćelije se vezuju za adhezione molekule na površini endoteliuma. Potom T-ćelije moraju proći kroz barijeru ekstracelularnog matriksa (ECM), uključujući matriks metaloproteaze (MMP), enzime koji igraju ulogu kako u degradaciji ECM tako i u proteolizi mijelinskih komponenata u MS. Zatim se T-ćelije lokalno reaktiviraju kada

organizuju njihov antigen na površini lokalnih APC.

Aktivirane T-ćelije izlučuju citokine koji stimuliraju mikroglijalne ćelije, a onda indukuju produkciju antitijela putem plazma ćelija. Vjeruje se da antimijelinska antitijela, komplement i tumor nekroznii faktor alfa (TNF-alfa) učestvuju u procesu demijelinizacije (17).

U neurodegenerativnoj fazi bolesti, velika količina glutamata se oslobađa putem limfocita, mikroglije i makrofaga. Glutamat aktivira različite glutamat receptore i ulazak kalcijuma kroz jonske kanale udružene sa različitim glutamat receptorima što može uzrokovati nekrotičko oštećenje oligodendrocita i aksona.

Demijelinizacija

Demijelinizacija u MS može biti rezultat direktnog oštećenja mijelina putem inflamatornih ćelija ili indirektno iz okoline (spolja) kreirane inflamacije. Izvjesna remijelinizacija se takođe pojavljuje u MS ali je novostvoreni mijelin obično tanji nego ranije uz kraće internoduse (33). Postulirano je nekoliko faktora koji inhibiraju remijelinizaciju u MS pacijenata: gubitak oligodendrocita i njegovih prekurzora kao posljedice ataka imunih ćelija; inhibicioni signali produkovani inflamacijom; opstrukcija oligodendrocita astrocitičnim ožiljavanjem; te reducirana receptivnost oštećenih aksona na remijelinizaciju (34).

Pretpostavlja se da akutna neurološka disfunkcija koja se pojavljuje tokom relapsa nastaje zbog bloka provođenja indukovano depolarizacijom u demijelinizacionim regionima aksona (35). Za oporavak koji nastaje nakon relapsa odgovorno je povećanje broja natrijevih kanala duž demijeliniziranih dijelova aksona, djelimično oporavljajući aksonalno provođenje (36).

Oštećenja aksona

U prošlosti se smatralo da MS lezije predstavljaju isključivo područja demijelinizacije sa očuvanim aksonima. Međutim, uočeno je da se osim demijelinizacije javlja i destrukcija aksona i da to ima značajnu ulogu u nastanku i perzistiranju onesposobljenosti kod oboljelih (32,37). Oštećenje i transekcija aksona se javlja i u akutnim i hroničnim plakovima kao posljedica demijelinizacije, a observirana je u akutnim i hroničnim lezijama pacijenata sa trajanjem bolesti od 2 sedmice do 27 godina (38). Iako su inicijalne postmortem studije u pacijenata sa MS dovele do zaključka da se gubitak aksona javlja kasnije sa progresijom bolesti, novije studije su pokazale da je oštećenje aksona najizrazitije tokom prve godine od pojave bolesti i da se smanjuje vremenom (39,40) što je vrlo ubjedljivo pokazano i in vivo, magnetnom rezonantnom spektroskopijom koja je ukazala na sniženje nivoa specifičnog markera neurona i aksona humanog

mozga, N-acetil aspartata u aktivnim lezijama MS (41).

Vjeruje se da je progresivna onesposobljenost koja se javlja u MS pacijenata posljedica kumulativnog aksonalnog oštećenja i degeneracije zajedno sa gubitkom neurona i Wallerian-ovom degeneracijom. Ukupni volumen bijele mase mozga sadrži 46% aksona, 24% mijelina, 17% glije i 13% krvnih sudova, krvi i tkivne tečnosti. Korelat aksonalnog gubitka u CNS-u je moždana atrofija, a koja može biti uzrokovana ili gubitkom tkiva u lezijama ili Wallerian-ovom degeneracijom.

Atrofija je najizraženija u progresivnoj formi MS i može biti prognostički faktor za prelazak RR forme MS u SPMS. Novije NMR studije koje su u fokus stavile moždanu atrofiju u pacijenata sa MS, dale su nove informacije o patološkom procesu koji se odvija tokom progresije bolesti. Tako je u jednoj studiji utvrđeno da regionalna moždana atrofija ima različitu distribuciju u pacijenata sa različitom kliničkom formom - proširenje komora dominira u pacijenata sa RRMS, a kortikalna atrofija je raširenija u pacijenata sa progresivnim formama bolesti (42).

U drugoj studiji koja je uključila pacijente 3 mjeseca nakon klinički izoliranog sindroma koji sugerira MS i njihovim praćenjem u naredne tri godine, došlo se do zaključka da je rani razvoj MS bio povezan sa progresivnom atrofijom sive ali ne i atrofijom bijele mase (43). Dakle kortikalna atrofija može identificirati pacijente koji

prije svih trebaju rani tretman sa imunomodulatorima (17,44).

Apoptoza

Apoptoza kao i nekroza igraju značajnu ulogu u progresiji MS. Kada se nekroza pojavi u MS leziji dovodi do njenog povećanja uzrokovanog oštećenjem krvno-moždane barijere.

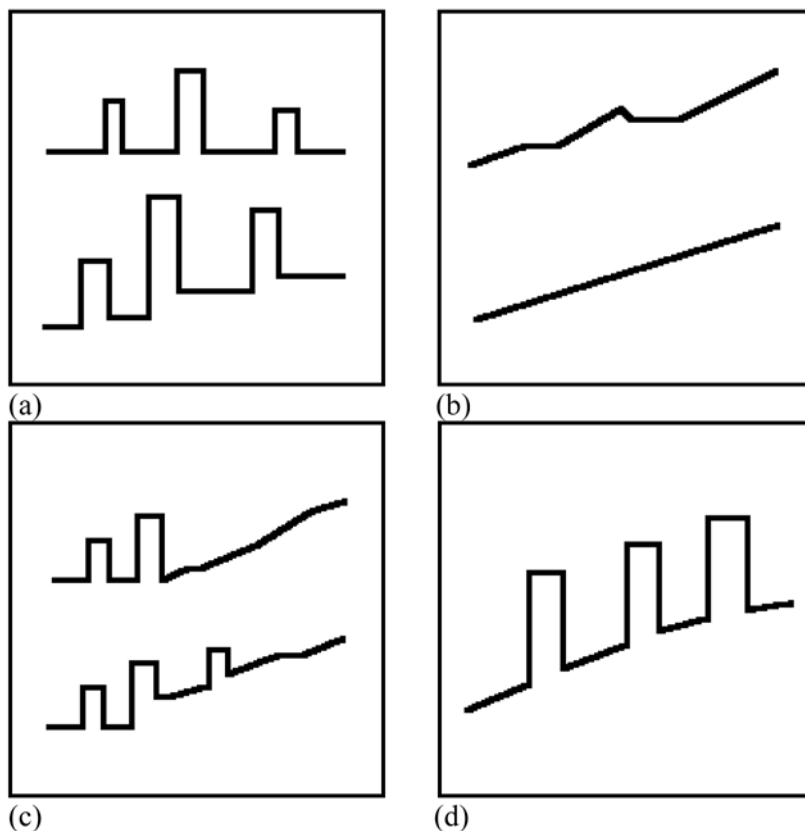
Apoptoza se patološki javlja u MS, dijelom zbog gubitka mijelina i uzrokujući tako da neuroni postanu mnogo osjetljiviji za vezivanje sa supstancama koje produkuju apoptozu prije no nekrozu. Apoptoza je bar dijelom odgovorna za progresiju koja dovodi do stalnog onesposobljenja i objašnjava zašto aktivnost lezije na NMR skenovima može biti u stanju mirovanja u vrijeme kada onesposobljenje pacijenta nastavlja da se pogoršava (17). U MS lezijama apoptoza se javlja u neuronima, oligodendrocitima i leukocitima. Precizna uloga apoptoze u progresiji bolesti je u žiži aktivnog istraživanja. U jednoj studiji, ekstenzivno područje apoptotičkih oligodendrocita observirano je u novim lezijama MS pacijenata (26).

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika može biti veoma različita. Gotovo da nema znaka od strane CNS-a koji bi govorio protiv MS-e. S druge strane težina bolesti varira od asimptomatskih formi do

teških i veoma onesposobljavajućih (45). Bolest najčešće počinje pojavom parestezija u pojedinim dijelovima tijela i/ili slabošću u vidu monopareza (tipično slabost spoljašnjeg odvođača očne jabučice sa diplopijama bez glavobolje),

hemipareza ili parapareza. Slabosti su najčešće jednostrane, a skoro nikada simetrične. Retrobulbarni neuritis, koji se manifestuje zamagljenjem vida na odgovarajućem oku, se takođe može javiti kao prvi znak bolesti (30%). Međutim,



Slika 6 Shematski prikaz različitih oblika multiple skleroze

(a) relaps-remitirajuća MS – RRMS, (b) primarno progresivna MS - PPMS,
(c) sekundarno progresivna MS – SPMS, (d) progresivno relapsirajuća MS – PRMS

Figure 6 Different types of multiple sclerosis

(a) relapsing-remitting MS- RRMS, (b) primary-progressive MS – PPMS,
(c) secondary-progressive MS – SPMS, (d) progressive-relapsing MS - PRMS

treba naglasiti svaki retrobulbarni neuritis nije MS, pa njegovu pojavu ne treba podvesti pod dijagnozu MS što se relativno često čini. Osjet je gotovo uvijek poremećen. Bolesnici se žale na dugotrajne parestezije, utrnulost, šakljanje ili gmizanje u šakama i stopalima. Bolovi su vrlo rijetki. Oštećenjem osjeta položaja nastupa tzv. osjetna ataksija. Može biti pozitivan simptom savijanja vrata – Lhermitte-ov znak. Nakon centralnih pareza, drugi rani simptom je opći umor i brzo zamaranje. Česte su smetnje mokrenja (20%) koje se manifestiraju ili kao retencija ili kao urgencijska inkontinencija. Oštećenja cerebelarnog sistema se manifestuje kao tzv. Charcot-ov trijas – nistagmus, intencioni tremor i skandirani govor.

Porednavedenih, oboljeli od MS mogu imati i čitav niz drugih simptoma kao što su vrtoglavica, krize svijesti, pad sluha (obično na jedno uho), bolovi u području lica, trupa ili udova, smetnje govora u smislu dizatrije. Tok bolesti može biti: sa pogoršanjima i remisijama (relaps-remitentna MS – RRMS), primarno progresivna (PPMS), sekundarno progresivna (SPMS) i progresivno relapsirajuća (PRMS) (Slika 6a,b,c,d) (46). Relaps-remitentni tok je najčešći i u biti karakterističan za ovu bolest. Otuda se, kao i zbog činjenice da se patološke lezije (propadanje mijelinskog omotača, gubitak oligodendrocita i oštećenje aksona) javljaju u različitim dijelovima mozga i kičmene moždine, MS označava kao “bolest diseminovana u vremenu i prostoru”.

RRMS se karakteriše periodima pogoršanja (egzacerbacija, relaps) i periodima potpunog oporavka (remisija) ili stabilnim reziduama nakon oporavka. Progresija onesposobljenja se ne pojavljuje u periodima između relapsa odnosno pogoršanja (26,27). Nakon 10-20 godina period remisije postaje sve kraći i bolest progredira uz postepeno stalno pogoršanje, prelazeći tako u **SPMS**, u preko 50% bolesnika (19). **SPMS** se karakteriše dakle inicijalno RR formom koja postepeno progredira sa ili bez relapsa uz minorne remisije.

Aproksimativno 15% pacijenata ima progresivnu formu bolesti (**PPMS**) od samog početka, sa samo povremenim platoima ili povremenim minornim poboljšanjima. U **PRMS** progresija je kontinuirana praćena epizodama relapsa (47).

Za MS je karakteristično tzv. »talozhenje simptoma« – što znači da poslije svakog pogoršanja zaostaju sve veće sekvele tako da je bolesnik sa sve većim onesposobljenjima (Slika 7) (48). Mada rijetko, moguće su i kompletne remisije bez sekvela.

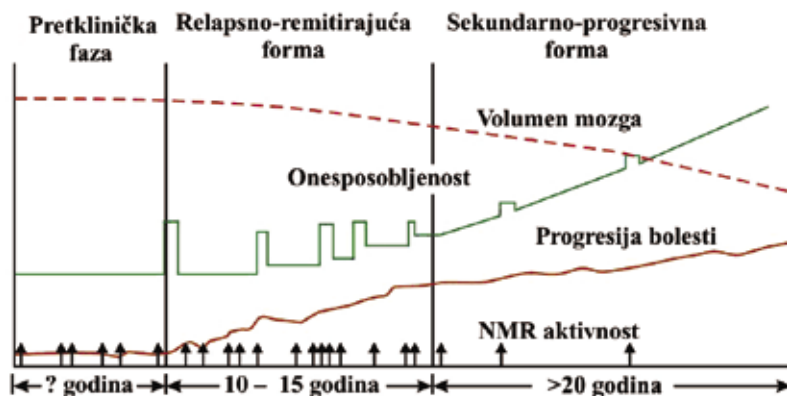
Prognoza bolesti može biti veoma različita. Tok je uglavnom nepredvidljiv. Negativni prognostički značaj imaju muški pol, početak bolesti nakon 25. godine života, prisustvo spasticiteta i drugih znakova lezije piramidnog puta na početku bolesti, zahvaćenost tri i više funkcionalna sistema na početku i u prvih 5 godina trajanja bolesti, nekompletna prva remisija, trajanje prve remisije manje od godinu dana, više od 5

egzacerbacija u prvih 10 godina bolesti i progresivna forma bolesti (49). Bolest ne skraćuje bitno životni vijek, ali mnogi postaju ovisni o invalidskim kolicima, a za oko 15% oboljelih je potrebna njega drugog lica u cijelosti.

Pored somatskih, neuroloških poremećaja oboljeli od MS mogu imati

taj se smije”). Psihoteične manifestacije se takođe sreću kod MS pacijenata, ali njihova učestalost se bitno ne razlikuje od učestalosti psihotočnih poremećaja u opštoj populaciji (50).

Poremećaj raspoloženja je čest kod MS pacijenata. Uobičajena je reaktivna depresija, dok je rijetka hipomanija



Slika 7 Evolucija multiple skleroze (Adaptirano prema Fox i Cohen (48))

Figure 7 The clinical course of multiple sclerosis (adapted according to Fox and Cohen (48))

značajne emocionalne poremećaje u smislu emocionalne labilnosti (izmjena raspoloženja na male povode od smijeha do plača), depresivnog nepsihoteičnog poremećaja, kognitivnih poremećaja, a sreću se i ozbiljniji psihoteični poremećaji. Često je prisutna i euforija, koja se češće manifestuje kao nedostatak uvida ili kritičnosti u težinu bolesti sa optimističnim držanjem, nego kao prolazno veselo raspoloženje. Euforija se naročito javlja skupa sa cerebelarnim poremećajem kretanja (“ko se klima,

(50). Mješovito raspoloženje (depresija i euforija) mogu nositi lošu prognozu.

Anksioznost može biti najprominentniji psihološki simptom u početku bolesti, kada postoji puno neizvjesnosti u vezi dijagnoze i prognoze bolesti. U daljem toku bolesti, problemi sa spavanjem, seksualni i depresivni poremećaji su rašireni kod oboljelih od MS. Depresija je s jedne strane udružena sa povećanim rizikom od suicida, a s druge strane, sa subjektivnim osjećajem značajnijeg hendikepa nego što to on objektivno jeste

(50). Najčešći kognitivni poremećaji u MS su poremećaj memorisanja, pažnje i nalaženja „prave riječi” tokom izlaganja, udruženi su sa emocionalnom labilnošću i usporenom mogućnošću primanja i shvatanja informacija. Mogući su i drugi neuropsihološki poremećaji kao što su afazije, aleksije, agrafije, agnozije i apraksije.

U jednoj analizi u Francuskoj, od 256 djece sa klinički izolovanim sindromom (CIS) 57% ih je u prosječnom praćenju od 2.9 godina (od 0.5 do 14.9 godina) razvilo MS (51). S obzirom da je za očekivati da bi se, sa dužinom praćenja, ovaj procenat povećao u slučaju pojave CIS kod djece potrebno je dugoročno praćenje i oprez u donošenju prognostičkih zaključaka. RR forma MS kod djece se sreće u 95 do 98%. Vremenom djeca sa RRMS mogu ući u fazu bolesti u kojoj je evidentno postepeno pogoršanje onesposobljenosti i pored odsustva jasnih novih pogoršanja ili relapsa što zapravo predstavlja prelazak RR forme u sekundarno progresivnu formu bolesti (SPMS) (52, 53). PPMS u djece je vrlo rijetka i javlja se u oko 2-5% svih pedijatrijskih slučajeva (31).

U većini studija se saopštava da u djece nema značajnog fizičkog hendikepa u prvim godinama nakon pojave bolesti (52). U studiji u kojoj je praćeno 116 djece sa MS sa pojavom bolesti prije 16. godine života, 38% njih je bilo vezano za kolica u prosjeku tek nakon 19 godina (53). Nadalje, u ovoj studiji, 53% od 116 koliko je praćeno, prešlo je u SPMS u 23-oj godini nakon prve atake bolesti. U

poređenju sa odraslima ova progresija je značajno sporija. Međutim, treba imati u vidu, da jedan desetogodišnjak sa MS u dobi od 30 ili 40 godina će biti u velikom riziku da bude vezan za invalidska kolica. U slučaju značajnijeg onesposobljenja na početku bolesti u dječijoj dobi prognoza je mnogo lošija (52).

DIJAGNOZA

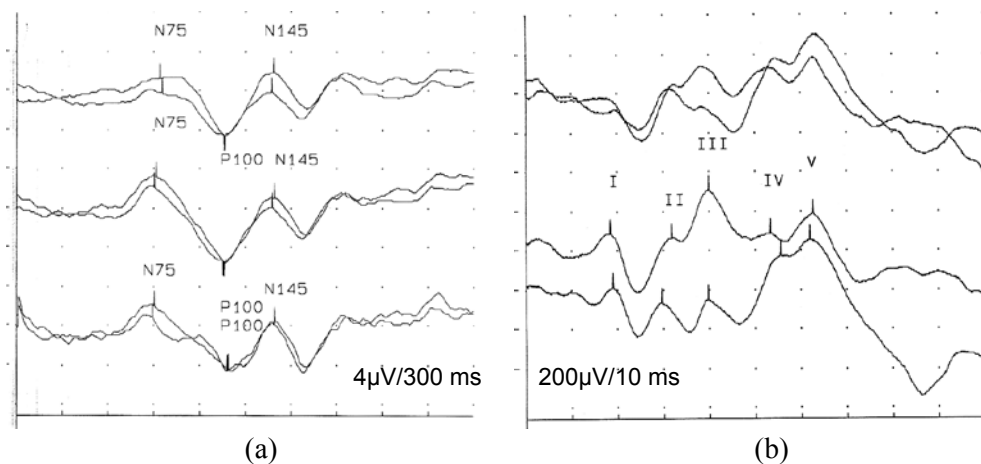
MS-u nije lako dijagnosticirati, naročito u dječijoj dobi. Ne postoji određeni test kojim bi se mogla nepobitno postaviti dijagnoza, kao što ne postoji simptom koji je specifično karakterističan za tu bolest, odnosno koji se samo u njoj javlja. Dijagnosticiranje MS-e mora započeti detaljnim uzimanjem anamnestičkih podataka, da bi uslijedio cjeloviti fizikalni pregled, ne samo neurološki, već i svih ostalih somatskih sistema. Potrebno je učiniti i određene laboratorijske testove da bi se isključili mogući drugi uzroci simptoma. U svakom slučaju dijagnoza MS-e se ne može postaviti na osnovu pojave samo jednog simptoma ili na osnovu jednokratne pojave neurološkog ispada. Grupiranje simptoma i tok bolesti su oni koji dovode do definitivne dijagnoze.

Pretrage koje je potrebno napraviti prije nego se definitivno postavi dijagnoza su analiza cerebrosposalnog likvora, evocirani moždani potencijali, kompjuterizirana tomografija mozga (CT) i nuklearna magnetska rezonanca (NMR) mozga i kičmene moždine.

Za analizu cerebrospinalnog likvora u MS-i od najvećeg dijagnostičkog značenja je prisustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru kojih nema u serumu, detektovanih metodom izoelektričnog fokusiranja, i/ili povišen IG indeks. U bolesnika sa MS-om u 90% slučajeva se detektuje intratekalno sintetisani oligoklonalni imunoglobulini G (IgG) i/ili povišen IgG indeks. U citobiohemijskom nalazu likvora postoji normalan nalaz ili povišen nivo proteina do oko 1 gr/L i normalan broj ćelija ili laka pleocitoza do 50 limfocita/mm³.

Evociranim moždanim potencijalima (EP) ispituje se funkcija pogođenih puteva, njima se može dokumentirati

prostorna razasutost lezija i dobiti jasniji uvid u tok bolesti. EP su veoma korisni u uspostavljanju dokaza subkliničkih lezija, doprinoseći tako kliničkim kriterijumima bolesti diseminirane u vremenu i prostoru. EP su takođe korisni u evaluaciji kliničkog toka tokom vremena i liječenja (53,54,55) i može obezbijediti ne samo dijagnostičke, nego i prognostičke informacije tokom praćenja pacijenata sa MS (56,57) (Slika 8). Patološki nalaz EP-a može da pruži podršku dijagnozi posebno u slučajevima gdje je malo promjena na nalazu NMR ili kada je specifičnost promjena manja. Patološki nalaz VEP-a koji se smatra tipičnim za MS podrazumijeva produženu latencu P100 talasa (Slika 8).



Slika 8 Produženje P100 latence u analizi vizuelnih evociranih potencijala u pacijenta sa multiplom sklerozom (a); abnormalni auditivni evocirani potencijali u istog pacijenta (b)

Figure 8 Prolonged P100 latency of visual evoked potentials analysis in patient with multiple sclerosis (a); abnormal auditory evoked potentials in the same patient

Nalazom CT-e mozga (uz upotrebu kontrasta i odgođenim snimanjem) može se prepoznati samo mali broj lezija. Najčešći nalaz je atrofija mozga uz eventualna mala hipodenzna oštećenja periventrikularno, u bijeloj masi. Prema tome, značenje CT-a mozga nije u postavljanju dijagnoze MS-e već u isključivanju postojanja drugih oštećenja mozga vaskularnog, tumorskog i drugog porijekla.

NMR je danas široko primjenjivana metoda u postavljanju dijagnoze MS-e. Njome se mogu vizualizirati područja upale i demijelinizacije u mozgu i kičmenoj moždini veličine svega nekoliko milimetara (Slika 7).

To je neuroradiološki pregled izbora u MS kojim se kod 90% bolesnika registruju multiple lezije u bijeloj masi, koje se na T2W sekvenci registruju kao fokalne, okrugle ili ovoidne zone povišenog intenziteta signala, a čija su predilekciona mjesta optički živci, periventrikularna bijela masa, korpus kalozum, duboka bijela masa (uključujući i kortiko-subkortikalni prijelaz) i infratentorijalni regioni mozga (moždano stablo i cerebelum).

Kriterijumi za nalaz NMR koji govore u prilog dijagnoze MS i potvrđuju diseminaciju u prostoru, zahtijeva ispunjenje tri od četiri karakteristike: 1) jedna lezija koja se oboji gadolinijumom (kontrast) ili devet zona povišenog intenziteta signala na T2 sekvenci, ukoliko nema lezije koja se boji kontrastom; 2) najmanje jedna infratentorijalna lezija; 3) najmanje jedna jukstakortikalna lezija; 4) najmanje tri periventrikularne lezije. Jedna lezija kičmene moždine može da zamijeni jednu

moždanu leziju, a veličina lezija bi trebala da bude veća od 3 mm u poprečnom presjeku. Ukoliko nije ispunjen gore navedeni kriterijum za diseminaciju u prostoru, prihvata se postojanje dvije lezije na NMR mozga, ali samo ukoliko postoji pozitivan nalaz intratekalne sinteze IgG u likvoru (58).

Kriterijumi za dijagnozu MS su u početku bili bazirani na kliničko-patološkoj definiciji bolesti koju je dao još Charcot 1868. godine (59) i bili su zasnovani isključivo na kliničkim osnovama (60,61). Zadnjih nekoliko decenija je u različitim periodima bilo više kriterijuma za MS: McAlpinovi (60), Schumacherovi (61), dugo su bili u upotrebi Poserovi (Tabela 1) (62), a od 2001. godine su aktuelni McDonalddovi kriterijumi (63) (Tabela 2), koji su nastali nakon što je krajem prošlog vijeka jasno pokazano da konačno postoje lijekovi (interferon beta, glatiramer acetat, mitoksantron) koji mogu da mijenjaju prirodni tok MS, te da je u cilju postizanja veće terapijske efikasnosti potrebno početi sa primjenom interferona beta što ranije (64), što je samo po sebi nametnulo potrebu za što ranijim postavljanjem dijagnoze MS. I prema ovim kriterijumima suština postavljanja dijagnoze MS je ostala u postojanju objektivnih znakova diseminacije lezija u vremenu i prostoru, kao i isključenja drugog, boljeg objašnjenja.

Najveća promjena se odnosi na mogućnost postavljanja dijagnoze već poslije prvog kliničkog ataka bolesti, na osnovu odgovarajućeg nalaza NMR mozga koji bi ukazao na postojanje dis-

eminacije u prostoru i vremenu (58). U skladu sa McDonaldovim kriterijumima donosi se zaključak da osoba ima MS ili nema MS. Takođe se može koristiti i termin moguća MS, u slučaju da postoji odgovarajuća klinička prezentacija, te da su zadovoljeni neki ali ne i svi neophodni kriteriji.

Tabela 1 Poserovi kriterijumi za dijagnozu multiple skleroze

Table 1 Poser's criteria for multiple sclerosis

KLINIČKI SIGURNA MS

- Dvije atake i klinički znaci dvije odvojene lezije ili
- Dva ataka, klinički znaci jedne i paraklinički znaci druge lezije

LABORATORIJSKI PODRŽANA SIGURNA MS

- Dva ataka, klinički ili paraklinički znaci jedne lezije, laboratorijska podrška ili
- Jedan atak, klinički znaci dvije odvojene lezije, laboratorijska podrška ili
- Jedan atak, klinički znaci jedne i paraklinički znaci druge odvojene lezije, laboratorijska podrška

Napomena: Laboratorijska podrška podrazumijeva znake intratekalne sinteze IgG otkrivene pregledom likvora. Bilo da su dokazi lezije klinički ili paraklinički, oba ne smiju biti prisutna pri prvom pregledu, već razdvojeni u vremenu, najmanje mjesec dana. Bolesnici sa hronično progresivnim tokom mogu da budu uključeni u ovu kategoriju, samo ako dokaz druge lezije nije prisutan pri prvom pregledu ili ukoliko progresija traje duže od šest mjeseci.

KLINIČKI VJEROVATNA MS

- Dva ataka, klinički znaci jedne lezije ili
- Jedan atak, klinički znaci dvije lezije ili
- Jedan atak, klinički znaci jedne i paraklinički druge, odvojene lezije

Napomena: kao i kod laboratorijski podržane sigurne MS.

LABORATORIJSKI PODRŽANA VJEROVATNA MS

- Dva ataka, laboratorijska podrška

Napomena: dva ataka moraju da zahvate različite dijelove CNS-a.

(Poser i sar.,1983) (62).

Tabela 2 *McDonaldovi dijagnostički kriterijumi za multiplu sklerozu***Table 2** *McDonald's criteria for multiple sclerosis*

Klinički	Objektivni klinički simptomi i znaci zahvaćenosti odvojenih regiona CNS-a	Dodatni elementi potrebni za postavljanje dijagnoze
2 ili više ataka	2 ili više	Nisu potrebni (dodatni dokazi poželjni, ali moraju da budu u skladu sa MS).
2 ili više ataka	1	Diseminacija u prostoru potvrđena NMR ili pozitivan likvor i 2 ili više NMR lezija u skladu sa MS ili slijedeći klinički atak na drugoj lokaciji.
1 atak	2 ili više	Diseminacija u vremenu potvrđena MR ili drugi klinički atak.
1 atak (monosimp-tomatski)	1	Diseminacija u prostoru potvrđena MR ili pozitivan likvor i 2 ili više MR lezija u skladu sa MS i diseminacija u vremenu potvrđena MR ili drugi klinički atak.
Progresija od početka (primarno progresivna)	1	Pozitivan likvor i diseminacija u prostoru potvrđena prisustvom 9 ili više T2 promjena u mozgu ili 2 ili više promjena u kičmenoj moždini ili 4 od 8 promjena u mozgu i 1 u kičmenoj moždini ili pozitivan VEP sa 4 do 8 ili pozitivan VEP sa 4 do 8 MR promjena u mozgu ili pozitivan VEP sa manje od 4 promjene mozga + 1 promjena u kičmenoj moždini i diseminacija u vremenu MR ili kontinuirana progresija godinu dana.

NMR- nuklearna magnetna rezonanca; VEP – vizuelni evocirani potencijali (McDonald i sar., 2001) (63).

McDonaldovi kriterijumi su već doživjeli svoju reviziju (64). Naime internacionalni panel za dijagnozu multiple skleroze, u Amsterdamu je 2005. godine

načinio korekcije ovih kriterijuma u cilju skraćivanja neophodnog vremena za dijagnostički proces i smanjenja lažno-pozitivnih i lažno-negativnih nalaza.

LIJEČENJE

Liječenje MS u dječijem dobu se u biti ne razlikuje od liječenja ove bolesti u odrasloj dobi. Razlikujemo liječenje egzacerbacija (relapsa) i dugotrajni tretman usporenja napredovanja bolesti te liječenje simptoma.

Steroidi su najučinkovitiji protivupalni lijekovi. Oni utiču na smanjenje stvaranja antitijela i na taj način reduciraju upalu.

Posebno dobar učinak steroidi imaju kod novootkrivenih pacijenata (trajanje bolesti kraće od pet godina). Posebno su učinkoviti u smetnji vida, facijalnih pareza i spasticiteta, dok je njihov učinak na tremor i smetnje koordinacije relativno slab. Steroidi se obično daju u fazi relapsa u razdoblju od tri do pet dana u visokim dozama. Kratkotrajno uzimanje steroida (manje od 6 tjedana) uključuje retenciju tekućine, pojačan apetit i dobitak na

Tabela 3 Strategija liječenja multiple skleroze

Table 3 Treatment strategy for multiple sclerosis

Klinička forma	Terapija
Akutni relaps	Glukokortikosteroidi u visokoj dozi
Klinički izolovan sindrom sa visokim rizikom razvoja klinički definitivne MS	Interferon beta
RRMS	Prva linija: Interferon beta, Glatiramer acetat. Druga linija: Mitoxantron IVIG, Azathioprin. Sa teškim relapsom i progresijom: Mitoxantron Sa relapsom: Mitoxantron, Interferon beta
SPMS	Progresija: Mitoxantron Druga linija: Cyclophosphamid
PPMS	Nema efikasne terapije
PRMS	Mitoxantron

IVIG – intravenski imunoglobulini; RRMS - relaps-remitirajuća multipla skleroza; SPMS - sekundarno progresivna multipla skleroza; PPMS - primarno progresivna multipla skleroza; PRMS - progresivno relapsirajuća multipla skleroza (adaptirano prema Kieseir i Hartung, 2003) (68).

težini, te anksioznost i smetnje spavanja. Nakon dugotrajnog uzimanja steroida javljaju se pojačana dlakavost, osteoporoza, akne po koži, sporije cijeljenje rana, bolovi u zglobovima, psihotične reakcije, konvulzije, katarakta, visok tlak, ulkus na želucu, povećana sklonost infekcijama. U relapsu, odnosno akutnoj egzacerbaciji, najčešće se daje intravenozno metilprednizolon u dozi: 500-1000 mg/dan i.v. 3 - 5 dana (pulsna kortikosteroidna terapija). Nakon iv. aplikacije lijeka može se nastaviti sa lijekom per os. Nema opšteg saglasja koliko dugo i u kojoj dozi, ali se lijek treba davati u jednoj dozi na drugo jutro iza doručka (1 mg/kg) sa postepenim smanjenjem doze. Kontraindikacije za kratkotrajnu terapiju metilprednizonom ili prednizonom: 1. aktivna upala; 2. loše regulirani dijabetes; 3. psihoza ili prijašnja psihotična reakcija na steroide.

KAKO SPRIJEČITI NAPREDOVANJE BOLESTI?

U slučaju MS idealni ciljevi efektivne terapije su slijedeći: prevencija onesposobljenja zbog progresije bolesti; redukcija učestalosti, težine i trajanja relapsa; otklanjanje simptoma i promocija reparacijskog procesa u cilju obnove oštećenih funkcija. Idealni medikament takođe mora imati minimalne nuspojave (66). Brojna istraživanja su pokazala da u liječenju MS-a dobar učinak imaju naročito slijedeći lijekovi: beta interferoni (beta la i lb), glatiramer-acetat, intrave-

nozni imunoglobulini, te azatioprin. Na tabeli 2 prikazana je aktualna strategija liječenja MS (66,67).

Interferoni

Postoje tri vrste interferona: IFN α , IFN β , te IFN γ . U liječenju MS-a se koristi IFN β jer je u brojnim kliničkim studijama jasno pokazan njegov pozitivan učinak. Ovi imunomodulatori uključuju tri različite verzije: interferon β -1b (Betaferon) koji je u primjeni od 1993. godine i interferon beta-la: a) Avonex koji je u terapijskoj primjeni od 1996. godine i b) Rebif koji je u primjeni u Evropi od 1997. godine, a u Kanadi i Sjedinjenim Američkim Državama od 2002. godine. Ovi imunomodulatori su prevashodno efikasni u tretmanu RRMS. Mitoxantron (Novantron) je medikament sa imunomodulirajućim i imunosupresivnim efektom i odobren je za kliničku primjenu 2000. godine. Pokazao je efikasnost u usporavanju progresije onesposobljenja u pacijenata sa SPMS, pogoršanju RRMS i PRMS (67,69).

Interferon β -1a

Rebif: u kliničkoj praksi Rebif se daje u različitim dozama: 6 ili 12 milijuna internacionalnih jedinica (MIU), odnosno 22 ili 44 mikrograma subkutano, tri puta sedmično. **Avonex:** Primjenjuje se intramuskularno, jednom sedmično u dozi od 30 mikrograma ili (6 MIU) (67).

Interferon β -1b

Betaferon: aplicira se subkutano svaki drugi dan u dozi od 250 mikrograma (8 MIU). Primjena interferona beta može biti udružena sa neželjenim efektima koji su obično umjereni i imaju tendenciju nestanka u toku prvih nekoliko mjeseci tretmana i samo rijetko zahtijevaju prestanak terapije (66,67). Rašireni nuz efekat terapije je pojava simptoma sličnih gripi, s bolovima u mišićima, povremenom tresavicom i povišenom temperaturom, lokalne reakcije kože na mjestu uboda igle, te povišenje jetrenih proba ili limfopenija. Ovi neželjeni efekti prestaju vremenom u većine pacijenata. Mogu se reducirati uzimanjem analgetika (aspirin, nesterodini antireumatici) nekoliko sati prije uzimanja interferona. Neki pacijenti lakše podnose pomenute nuzefekte ako lijek apliciraju

u večernjim satima. Kontraindikacije za primjenu beta interferona su trudnoća, preosjetljivost na interferon beta i humane albumine, teška depresija, dekompenzirana bolest jetre, te neadekvatno medikamentozno regulirane epilepsije.

Današnje stanovište je da se sa imunomodulatorima treba započeti čim se uspostavi sigurna dijagnoza MS-e, a njeno trajanje nije vremenski niti uzrastom limitirano (69,70,71,72). Pored steroida i imunomodulatora u liječenju MS u odraslih se sa različitim uspjehom koriste i drugi lijekovi kao što je kopolimer četiri aminokiseline vrlo sličan BPM-glatiramer-acetat (Copaxon), zatim, mitoxantron, azatioprin (Imuran), cyclophosphamid (Cytoxan) i methotrexat. Primjenjuju se i intravenski imunoglobulini kao i terapijska izmjena plazme (67,73), te različiti simptomatski lijekovi.

LITERATURA

1. Barišić N. Imunološki aspekti bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. *Paediatr Croat.* 2005;49 Suppl 1:S94-101.
2. Belopitova L, Guergueltcheva PV, Bojinova V. Definite and suspected multiple sclerosis in children: long-term follow-up and magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol.* 2001; 16 (5): 317-24.
3. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallee L, Ponsot G, Confavreux C, Tardieu M, Suissa S. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain.* 2004; 127(Pt 9):1949-7.
4. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000; 123(Pt 129):2407-22.
5. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000; 37(5):254-9.
6. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, Gomez MR, Cross S, Leavitt JA. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology.* 1997; 49(5):1413-8.
7. Kieseir BC, Hartung HP. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2003;23:133-46.
8. Chiappa HK, Hill AR. Pattern-Shift Visual Evoked Potentials: Interpretation. In: Chiappa HK, editor. *Evoked Potentials in Clinical Medicine.* Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers;1997. p. 95-146.

9. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.
10. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-31.
11. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002;125:952-60.
12. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tournaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.
13. Grant I, Brown GW, Harris T, McDonald WI, Patterson T, Trimble MR. Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:8-13.
14. Sibley WA. Risk factors in multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtelotte WW, editors. *Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman and Hall; 1997. p. 141-8.
15. Chelmicka-Schorr E, Arnason BG. Nervous system-immune system interactions and their role in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl S29-32.
16. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*. 2001;169: 429-35.
17. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63 Suppl 6:S3-7.
18. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*. 1990;47: 98-104.
19. Dean G. How many people in the world have multiple sclerosis? *Neuroepidemiology*. 1994;13:1-7.
20. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest*. 2001;81:263-81.
21. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P. Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr*. 1987;111(3):359-63.
22. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology*. 1999;53(3):478-84.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996; 46: 907-11.
24. Sulejmanović K, Sinanović O, Dilber S, Pirić N, Hudić J. Neke epidemiološke karakteristike multipleskleroze na području sjeveroistočne Bosne. *Zbornik sažetaka Osmog kongresa neurologa Jugoslavije*, Novi Sad 1988:207.
25. Bruck W, Schmied M, Suchanek G, Bruck Y, Breitschopf H, Poser S, Piddlesden S, Lassmann H. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;35:65-73.
26. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lessmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47:07-17.
27. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004; 56(2):308.
28. Drulović J, Mesaroš Š, Dujmović I, Stojisavljević N. Novi koncept terapije multiple skleroze u svetlu saznanja o heterogenoj patogenezii bolesti. U: Kostić V, Apostolski S (urednici). *Lekcije dekade mozga: odabrana poglavlja iz neurologije*. Beograd: Medicinski fakultet, 2001.
29. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
30. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:S10-5.
31. Bruck W, Schmied M, Suchanek G, Bruck Y, Breitschopf H, Poser S, Piddlesden S, Lassmann H. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;35:65-73.

32. Trapp BD, Ransoff RM, Fisher E, Rudick RA. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability *Neuroscientist*. 1999;5:48-57.
33. Stangel M, Hartung HP. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 2002;68:361-76.
34. Hohlfeld R. Myelin failure in multiple sclerosis: breaking the spell of Notch. *Nat Med*. 2002;8:1075-6.
35. Sadovnick AD. The genetics and genetic epidemiology of multiple sclerosis: the «hard facts». *Adv Neurol*. 2006;98:17-25.
36. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull*. 2003;61:321-6.
37. Waxman SG. Sodium channels as molecular targets in multiple sclerosis. *J Rehab Res Dev*. 2002;39:323-42.
38. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:S10-15.
39. Trapp BD, Peterson J, Ranshoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:267-85.
40. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002;125:1676-95.
41. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute stages and decreases over time. *Brain*. 2002;125:2202-12.
42. Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1995;13:99-118.
43. Mathews PM, De Stefano N, Narayanan S. Putting magnetic resonance spectroscopy studies in context: axonal damage and disability in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 1998;18:327-36.
44. Pagani E, Rocca MA, Gallo A, Rovaris M, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Regional brain atrophy evolves differently in multiple sclerosis patients according to their clinical phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(2):341-6.
45. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907-11.
46. Rudick RA, Goodkin DE. Aspects of multiple sclerosis that relate to clinical trial design and treatment. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple Sclerosis Therapeutics*. London: Martin Dunitz 1966.p. 3-15.
47. Lević Z, Dujmović I, Pekmezović T, Jarebinski M, Marinković J, Stojisavljević N, Drulović N. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:171-8.
48. Fox RJ, Cohen JA. Multiple sclerosis: the importance of early recognition and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2001;68 (2):157-71.
49. Sinanović O, Burina A. Multipla skleroza kao neuropsihološki problem. U: Sinanović O, Smajlović Dž i sar. *Osnove neuropsihologije i neurologije ponašanja*. Tuzla: Univerzitet u Tuzli, 2005:181-6.
50. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkil KA, Altmann DR, Fernando K, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*. 2004;127:1101-7.
51. Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP, Miller DH. Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology*. 2006; 66(5):693-8.
52. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, Kieseier BC, Stuve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*. 2005; 62(11):1673-80.
53. Sinanović O. Visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis, Parkinson's disease and brain stem vascular lesions. *Radovi (Akademije nauka Bosne i Hercegovine)*. Knjiga 3. 2004;101-12.
54. Sinanović O. Clinical neurophysiology in neurologic practice. *Mak Med Preg*. 2004; 58 Suppl 61:S45.

55. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, Weinstock A, Justinger T, Munschauer F, Brownscheidle C, Williams J, Fisher E, Miller D, Rudick R. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003; 9(5):529-34.
56. Fischer C, Andre-Obadia N, Mauguiere F. Diagnostic criteria of multiple sclerosis: electrophysiological criteria *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(8-9 Pt 2):974-80.
57. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain*. 1961;84:186-203.
58. Drulović J. Evolucija kriterijuma za dijagnozu multiple skleroze. U: Raičević R, Kostić V i saradnici. Klasifikacija i kriterijumi u neurologiji. VMA: Beograd, 2006:52-62.
59. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaque. *Gazette Hospital. (Paris)* 1868;41:554-5.
60. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965;122:552-68.
61. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for therapeutic trials. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.
62. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-7.
63. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
64. Kieseier BC, Hartung HP. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2003;23:133-46.
65. Rizvi SA, Agius MA. Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63 Suppl 6:S8-14.
66. Stuve O, Cree BC, von Budingen HC, Yousef S, Bowen JD, Genain CP, Hauser SL, Steinman L, Zamvil SS. Approved and future pharmacotherapy for multiple sclerosis. *Neurologist*. 2002;8:290-301.
67. Linker RA, Stadelmann C, Diem R, Bahr M, Bruck W, Gold R. Recent advances in pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(12):715-27.
68. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, Barkhof F, Achiron A, Sharief MK, Stuve O, Racke MK, Steinman L, Weiner H, Olek M, Živadinov R, Corboy J, Raine C, Cutter G, Richert J, Filippi M. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol*. 2006;63(4):614-19.
69. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon-beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol*. 1999;21(1):481-3.
70. Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management. *Paediatr Drugs*. 2001;3(5):329-36.
71. Drulović J, Mesaroš Š, Dujmović I, Stojisavljević N. Novi koncepti terapije multiple skleroze u svetlu saznanja o heterogenoj patogenezi bolesti. U: Kostić V, Apostolski S (urednici). Odabrana poglavlja iz neurologije: Lekcije dekadne mozga. Medicinski fakultet: Beograd, 2001:111-45.

Rad primljen 05.05.2006. godine. Završene recenzije 22.5.2005. godine. Kontakt adresa autora: prof. dr. Osman Sinanović, Univerziteti klinički centar Klinika za neurologiju, Trnovac bb, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina, Tel./fax: + 387 35 61 132 940; E-mail: sinhu@bih.net.ba