

SCLEROZA MULTIPLA



M. GAVRILIUC

SCLEROZA MULTIPLĂ

Etiologie: necunoscută.

Se iau în considerație factorii:

- viral
- climatic
- etc.
- genetic
- rasial
- imun
- igienic

Morfopatologie. Numeroase zone mici de demielinizare denumite *plăci*, care se detașează în substanța albă din SNC cu predilecție în nervii optici, trunchiul cerebral, punte, cerebel, calea piramidală, fosa romboidă, cordoanele medulare posterioare, ganglionii bazali.

În jurul plăcilor e prezentă o *reacție vasculară*.

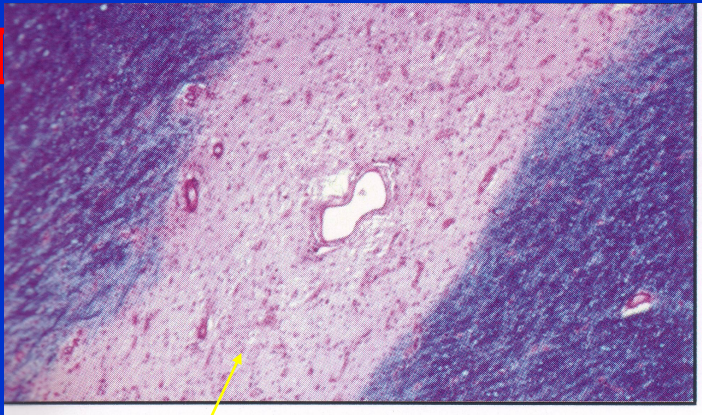
Aspectele patologice din Scleroza Multiplă. Corelații imunohistologice și clinico-imagistice

Macroscopic:

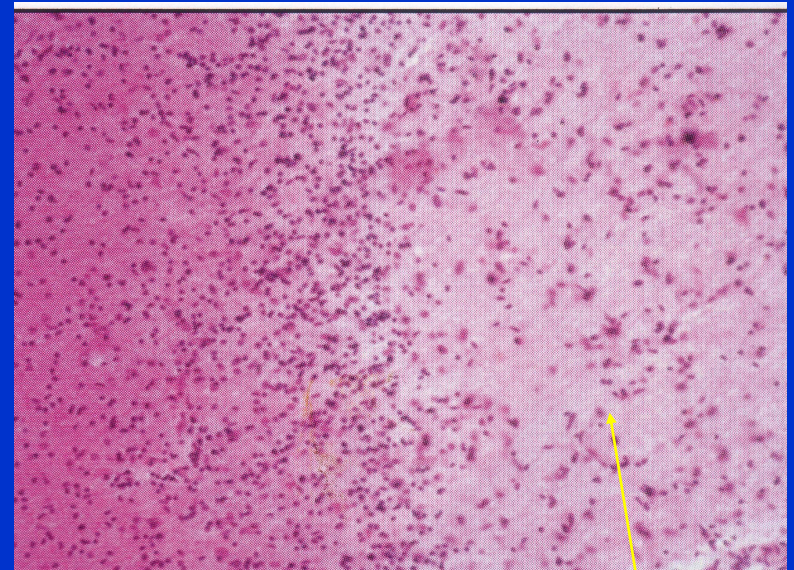
- (1) Ventricoli laterali lărgiți
- (2) Plăci periventriculare confluente
- (3) Plăci diseminate în substanța albă emisferială bilateral și juxtacorticale



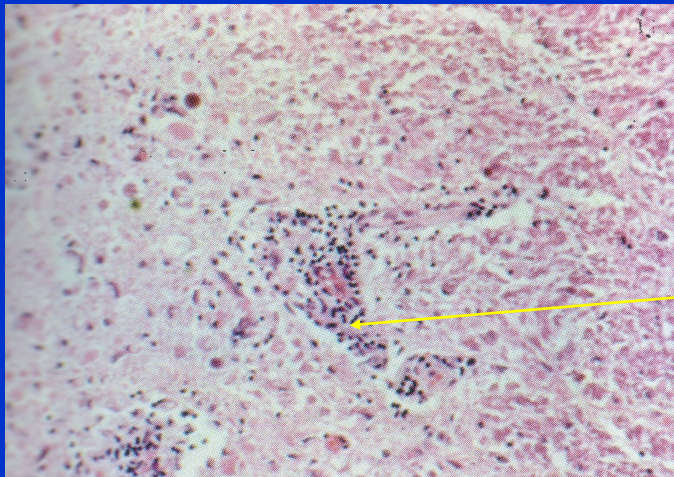
Aspectele patologice din Scleroza Multiplă. Corelații imunohistologice și clinico-imagistice



Demielinizare

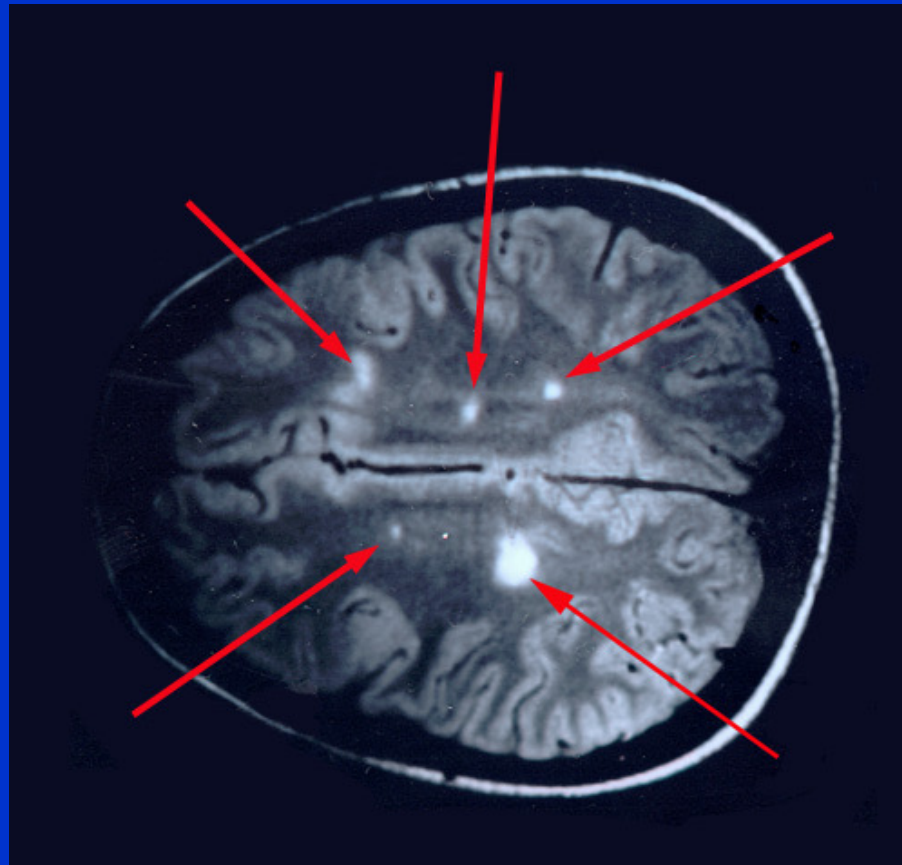


Placă de demielinizare acută



Infiltrație perivasculară inflamatorie la marginea plăcii

Demielinizare în emisferele cerebrale- examen prin RM



SM: date generale

- Afectează predominant rasa caucaziană
- Este cea mai răspândită afecțiune neurodegenerativă la adultul tânăr (1 la 400)
- Vârsta medie de debut 28(f)/30(b) ani.
- **Raportul femei : bărbați = 2:1**
- Etiologia – Necunoscută
- Agresie autoimună (prin celule T și B) împotriva **oligodendrocitelor**

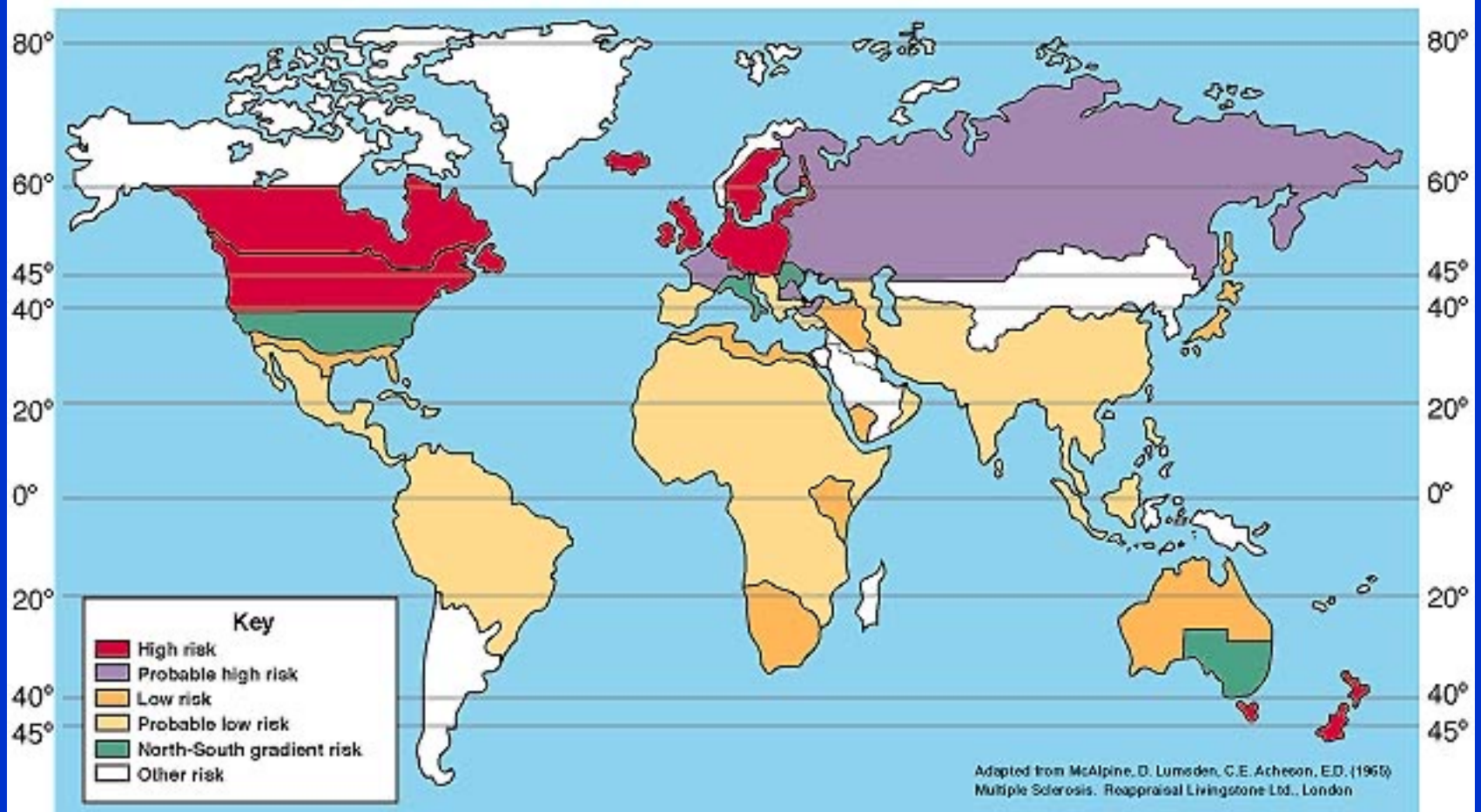
SCLEROZA MULTIPLĂ

Sinonime: pleoscleroză, scleroză în plăci

Epidemiologie. Grupa de vârstă cea mai afectată este de 20 - 50 ani.

747 de pacienți cu SM locuiau în RM la ziua de 31.12.2012, ceea ce constituie 21.0 la 100.000 locuitori
(*Marcoci C, Lisnic V., Gavriliuc M. et al, 2015*).

World Distribution of Multiple Sclerosis



MS in Israel

(...) However, analysis of subgroups suggested that the European immigrants to Israel had a higher socio-economic status than Afro-Asian immigrants. As multiple sclerosis has been shown to be five to 10 times more prevalent in Europeans than Afro-Asian in Israel (...). Further analysis suggested that the degree of urbanization of a region might influence the susceptibility of different socio-economic groups to multiple sclerosis. It was speculated that in rural regions, those individuals with lower socio-economic status might be more susceptible, whereas in urbanized regions those from higher socio-economic strata may be more susceptible.

Antonovsky A., Leibowitz U., Medalie J. M. *et al.* Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967 Feb; 30(1): 1-6.

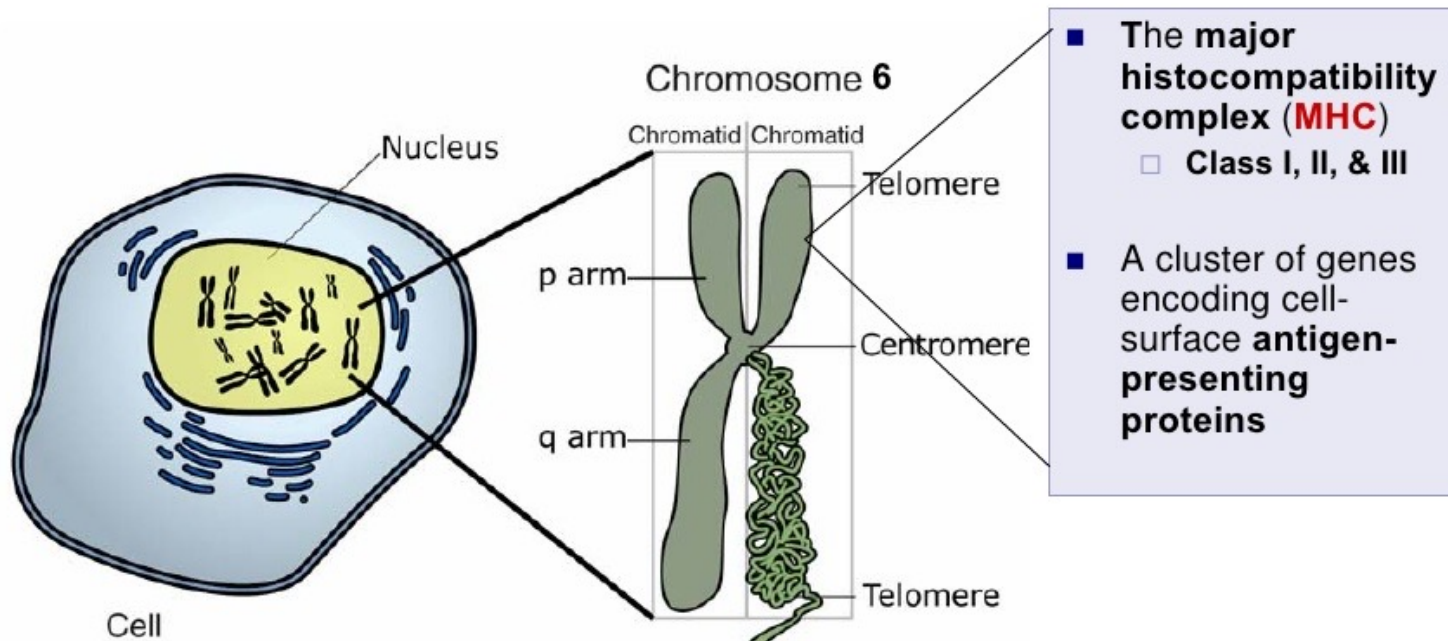
Multiple sclerosis frequency in Israel's diverse populations

Results: Prevalence rate of MS per 10^5 population on June 30, 2000, for each of these groups in the order listed was 61.6, 53.7, and 27.9 for the Jewish groups and 35.3, 14.7, 10.9, and 17.3 for the non-Jewish groups. Three tiers in MS prevalence were apparent. The highest rates were in Israeli-born Jews and in Jewish immigrants from Europe/America (significantly higher in the former than the latter). Jewish immigrants from African/Asian countries and Christian Arabs had intermediate MS rates (significantly lower than in the first two groups but not significantly different from each other). Moslem Arabs, Druze, and Bedouins had the lowest rates of MS (significantly lower than in the intermediate group but not significantly different from each other).

Conclusion: Diverse ethnic groups living in the same geographic area may have significantly different frequencies of MS.

Alter M, Kahana E, Zilber N, et al. *Neurology* April 11, 2006 vol. 66 no. 7 1061-1066.

FIZIOLOGIE PATOLOGICĂ



Complexul major de histocompatibilitate (CMH)

- Jocă rolul pivotal în sistemul imunitar
- Conține **140 de gene** care codifică proteinele din clasele **I, II și III**
- Identificat pe celule de prezentare a antigenului (CPA)
- Acestea afișează un epitop al unui antigen străin pentru celulele T, prin intermediul receptorilor de celule T
- **Celulele T ar trebui să ignore auto-peptidele, în timp ce să reacționeze doar la peptidele străine**
- **Un subset de gene în regiunea CMH este implicat în SM**

CMH Clasa a II-a

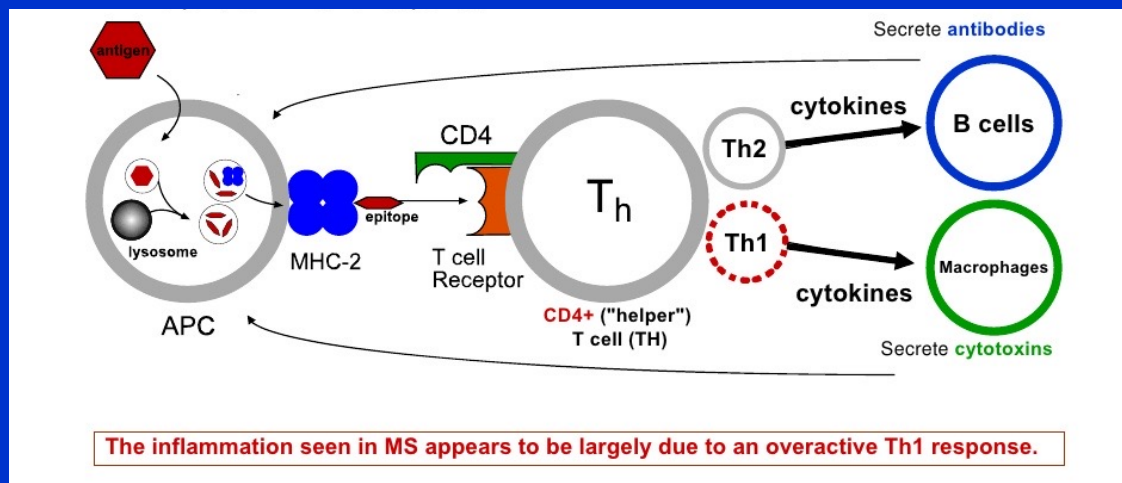
Desoperit pe celulele specializate de prezentare a AG (CPA) - **macrofagi**

Interacționează cu celulele T **CD4+** ("helper")

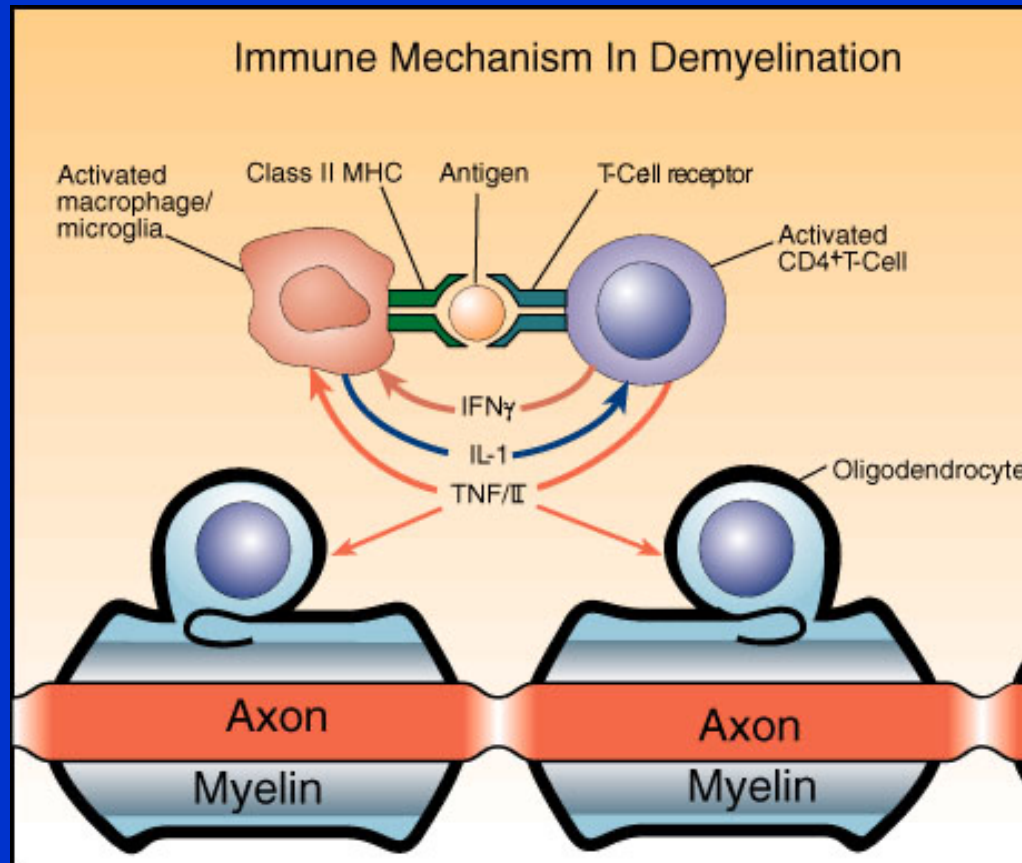
Antigenul este digerat în lizozomi

Un epitop este dispus de către clasa a II-a de CMH

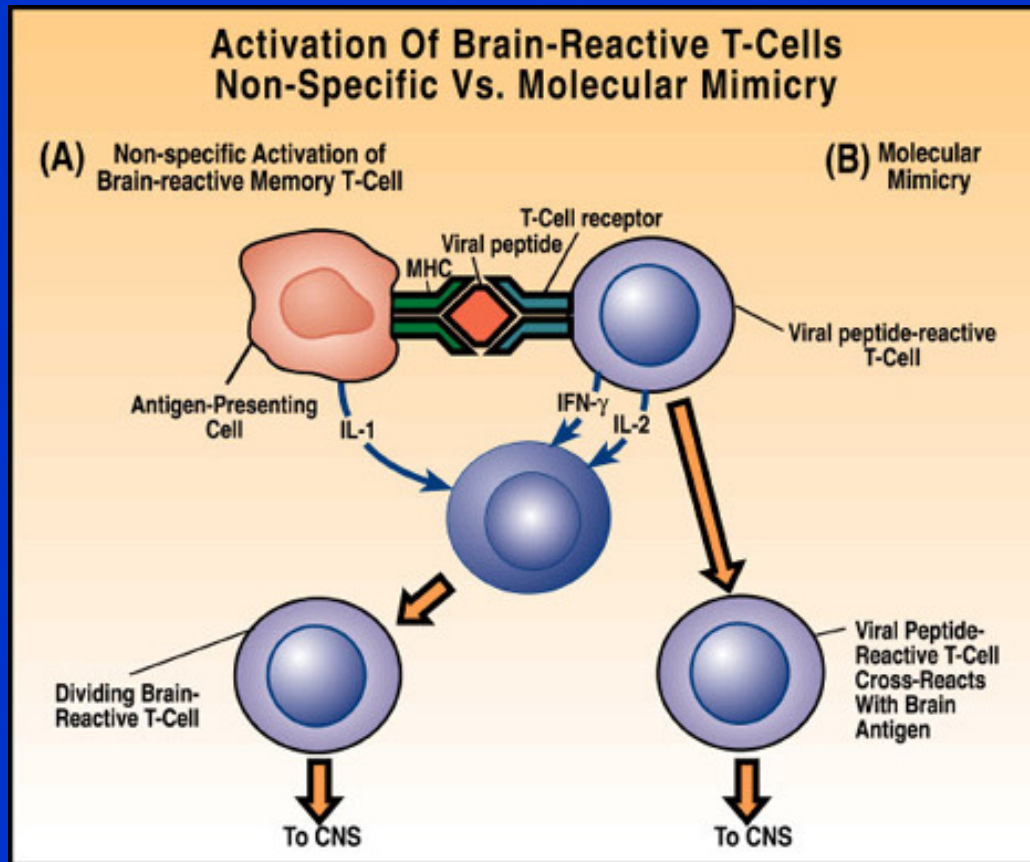
Celulele T se replică major și și secretă proteine mici numite **citokine** care „ajută” răspunsului imun



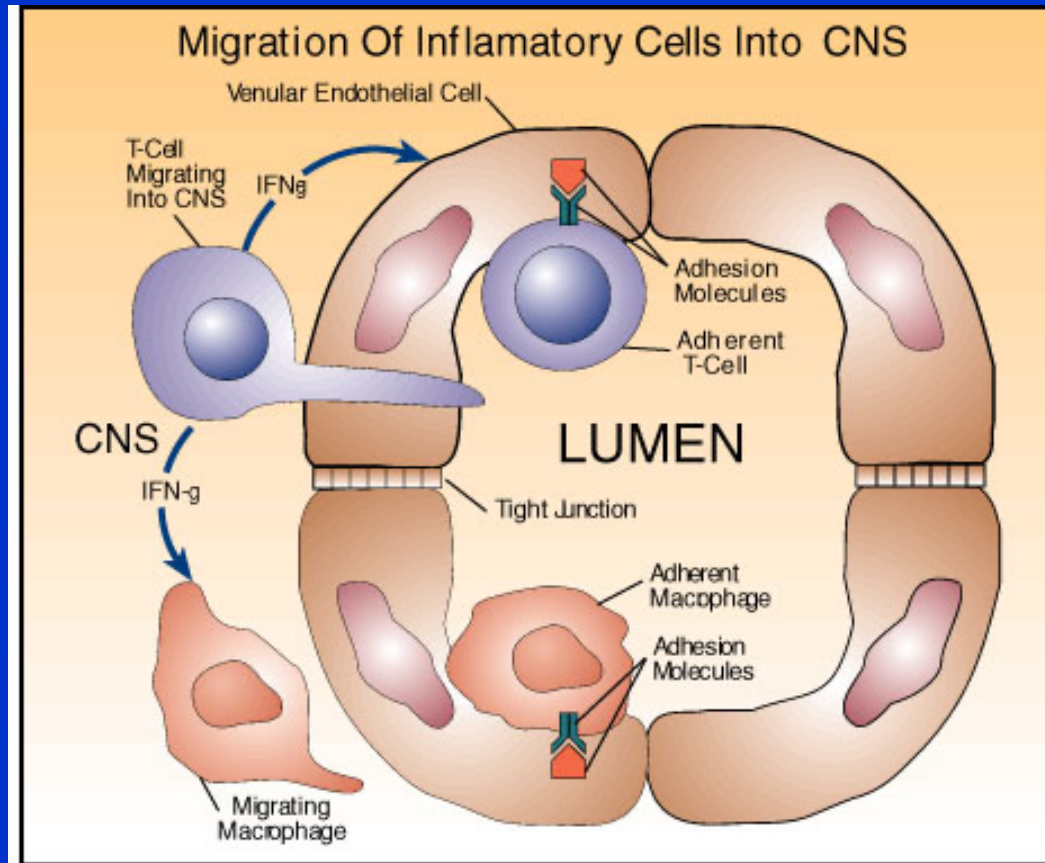
Mecanismul Etiologic Posibil al Demielinizării în SNC: ACTIVAREA CELULELOR IMUNITĂȚII



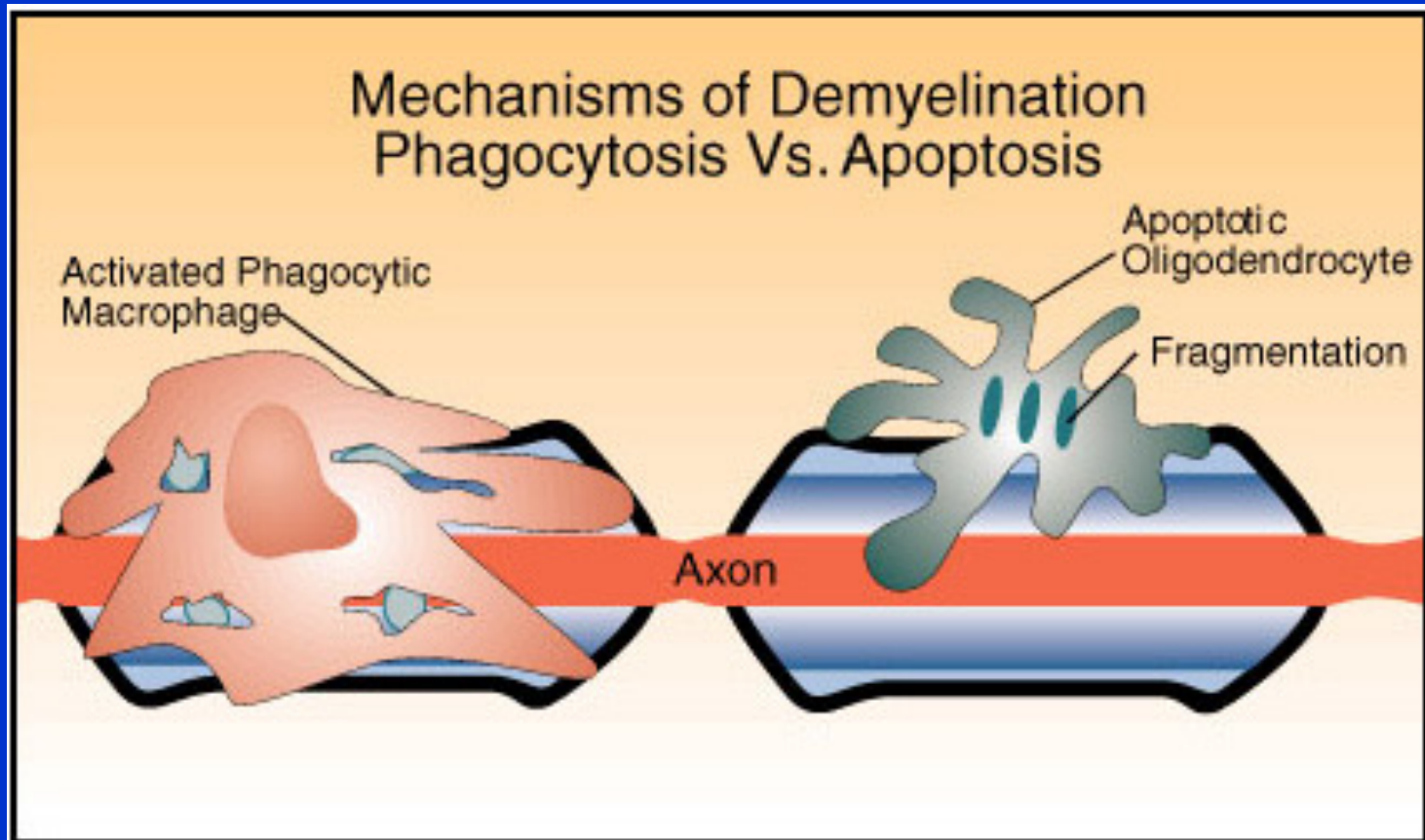
Mecanismul Etiologic Posibil al Demielinizării în SNC: ACTIVAREA CELULELOR T



Mecanismul Etiologic Posibil al Demielinizării în SNC: INFLAMAȚIA



Mecanismul Etiologic Posibil al Demyelinizării în SNC: FAGOCITOZA și APOPTOZA



Mecanisme patogenice în Scleroza Multiplă

- Faza de prezentare a antigenului
 - proteina bazică mielinică
 - proteina proteolipidică
 - glicoproteina mielinică oligodendrocitică
 - proteina specifică oligodendrocitică
 - $\alpha\beta$ crystallin
- Traversarea barierii hematoencefalice de către limfocitele activate

FIZIOLOGIE PATOLOGICA

Are loc infiltrația perivenulară cu limfocite și macrofagi a parenchimului cerebral emisferial, din trunchiul cerebral, nervii optici și măduva spinării. Capacitatea aderării de suprafață a acestor celule este bazată pe proprietatea lor de străbatere a barierei hemato-encefalice. Creșterea concentrației de imunoglobuline G (IgG) în lichidul cefalo-rahidian(LCR), demonstrată prin electroforeză în benzi oligoclonale, sugerează activizarea în SM și a componentei umorale a imunității (activizarea celulelor B). A fost demonstrată o creștere variabilă a gradului de infiltrare cu celule plasmatică producătoare de anticorpi.

Mecanisme patogenice în Scleroza Multiplă

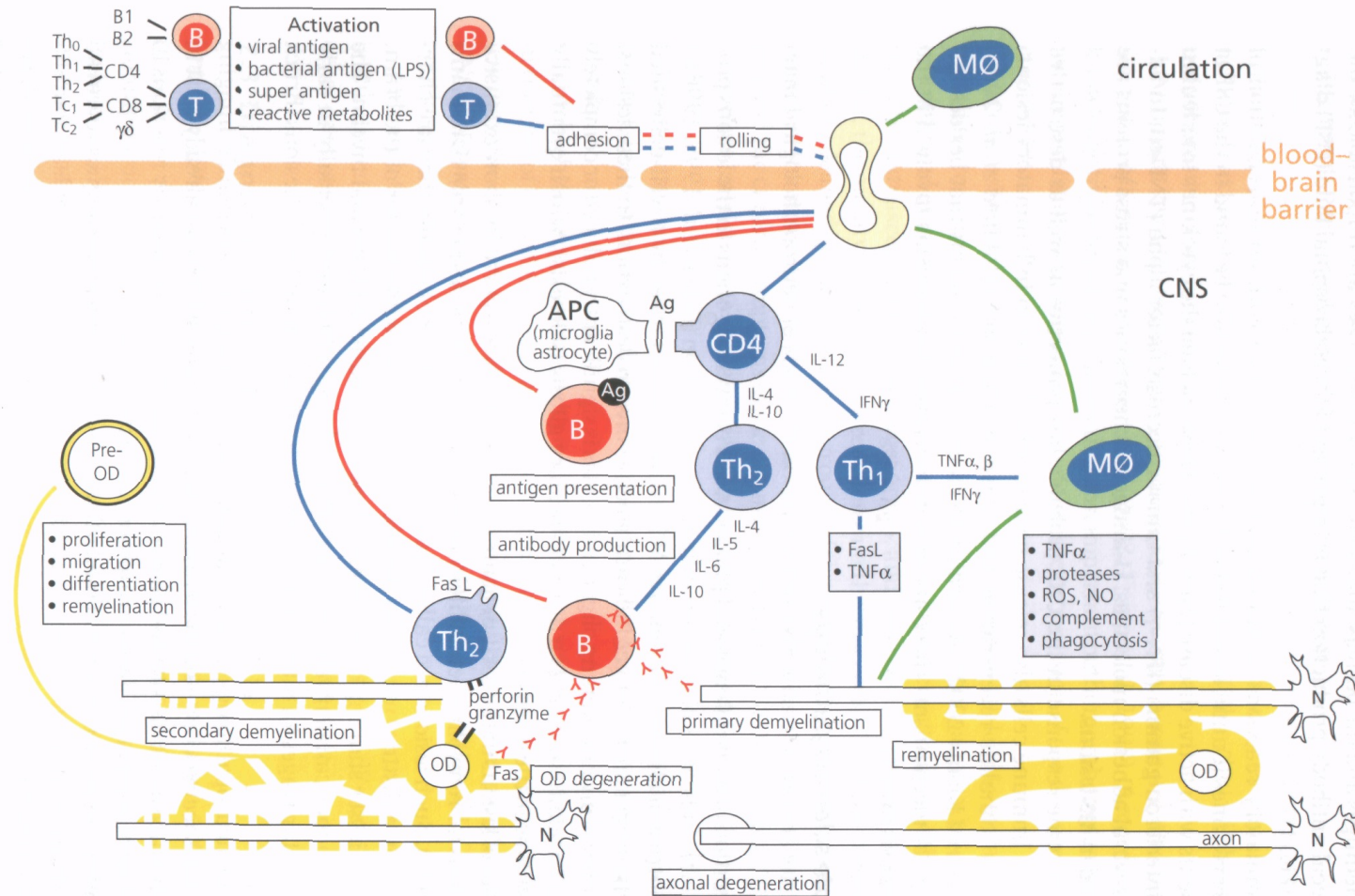


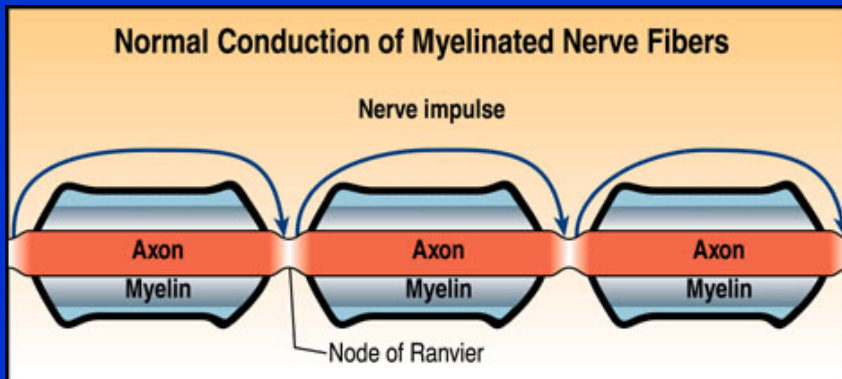
Fig. 1 Schematic illustration of factors potentially involved in the immune-mediated destruction in multiple sclerosis (MS) lesions. Abbreviations: Ag, antigen; APC, antigen-presenting cell; B, B cell; B1, B cell, fetal type; B2, B cell, adult type; Fas, CD95 molecule; FasL, Fas ligand; $\gamma\delta$, $\gamma\delta$ -T cell, fetal type; IFN γ , interferon-gamma; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; M ϕ , monocyte/macrophage; N, neuron; NO, nitric oxide radicals; OD, oligodendrocyte; ROS, reactive oxygen species; T, T cell; Tc, cytotoxic T cell; Th, T helper cell; TNF α , tumour necrosis factor-alpha.

ROLUL MIELINEI

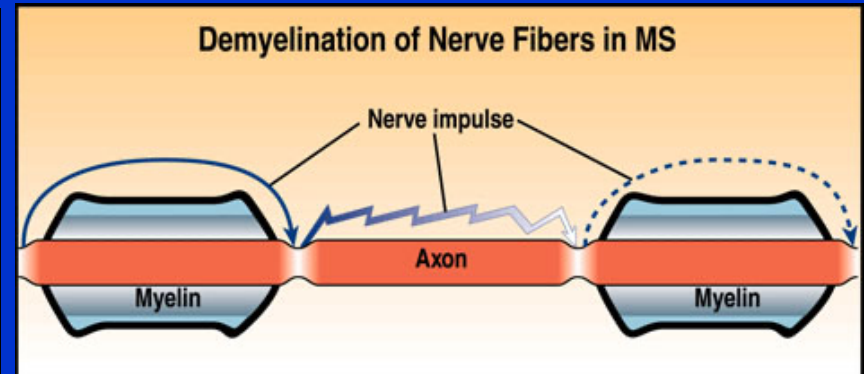
Izolează axonii și asigură transmiterea saltatorie a impulsului bioelectric. Este compusă din două straturi de lipide și componente proteice înalt specializate foarte strâns înfășurate în jurul axonului. Mielina sistemului nervos periferic reprezintă o extensie a celulelor Schwann, în timp ce mielina din sistemul nervos central este produsă de către oligodendrocite.

ROLUL MIELINEI

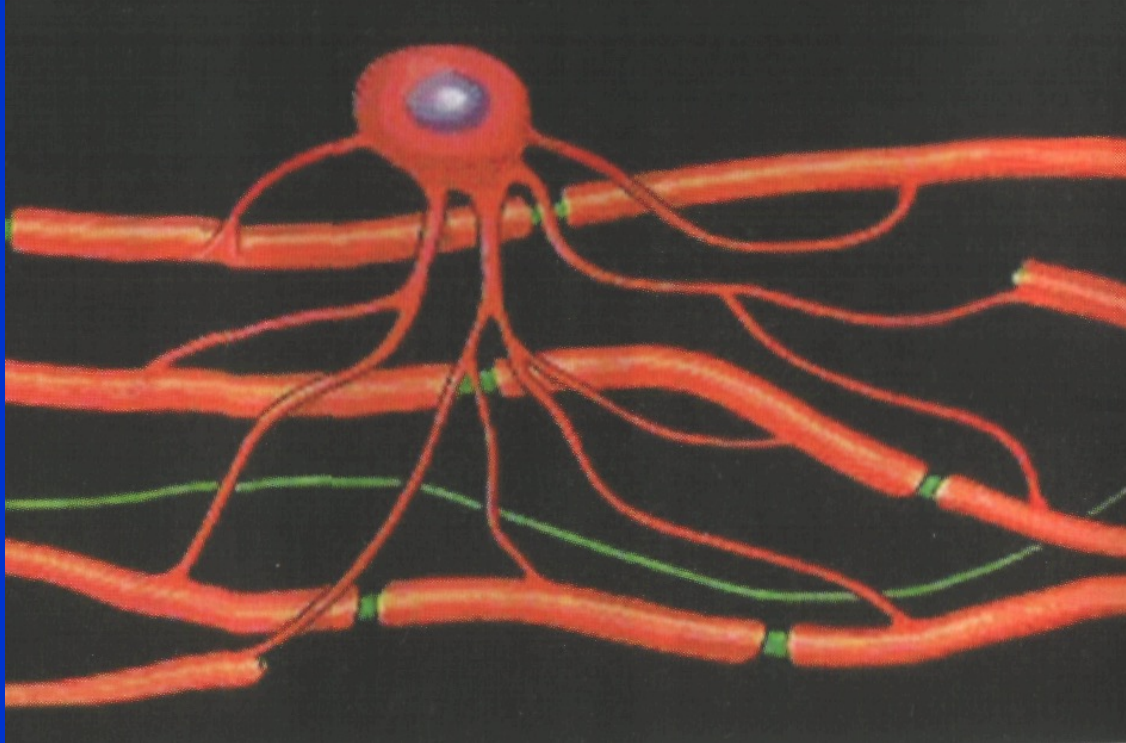
Normal conduction



Conduction with Demyelination in MS

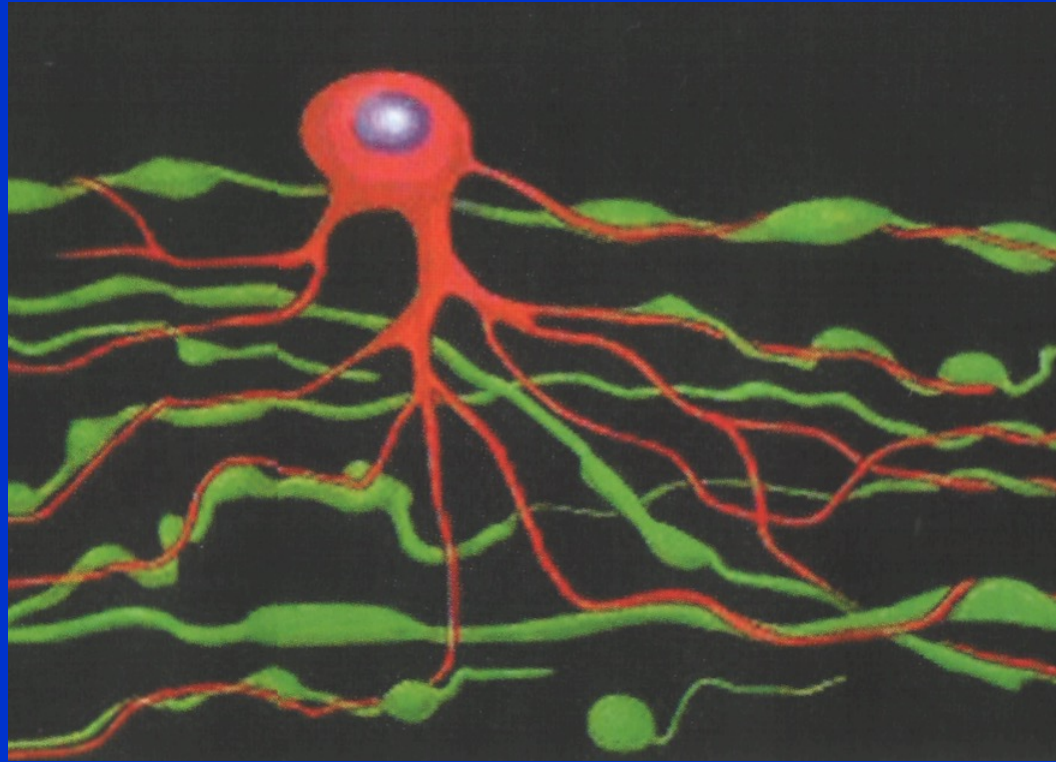


Leziunea axonală din Scleroza Multiplă



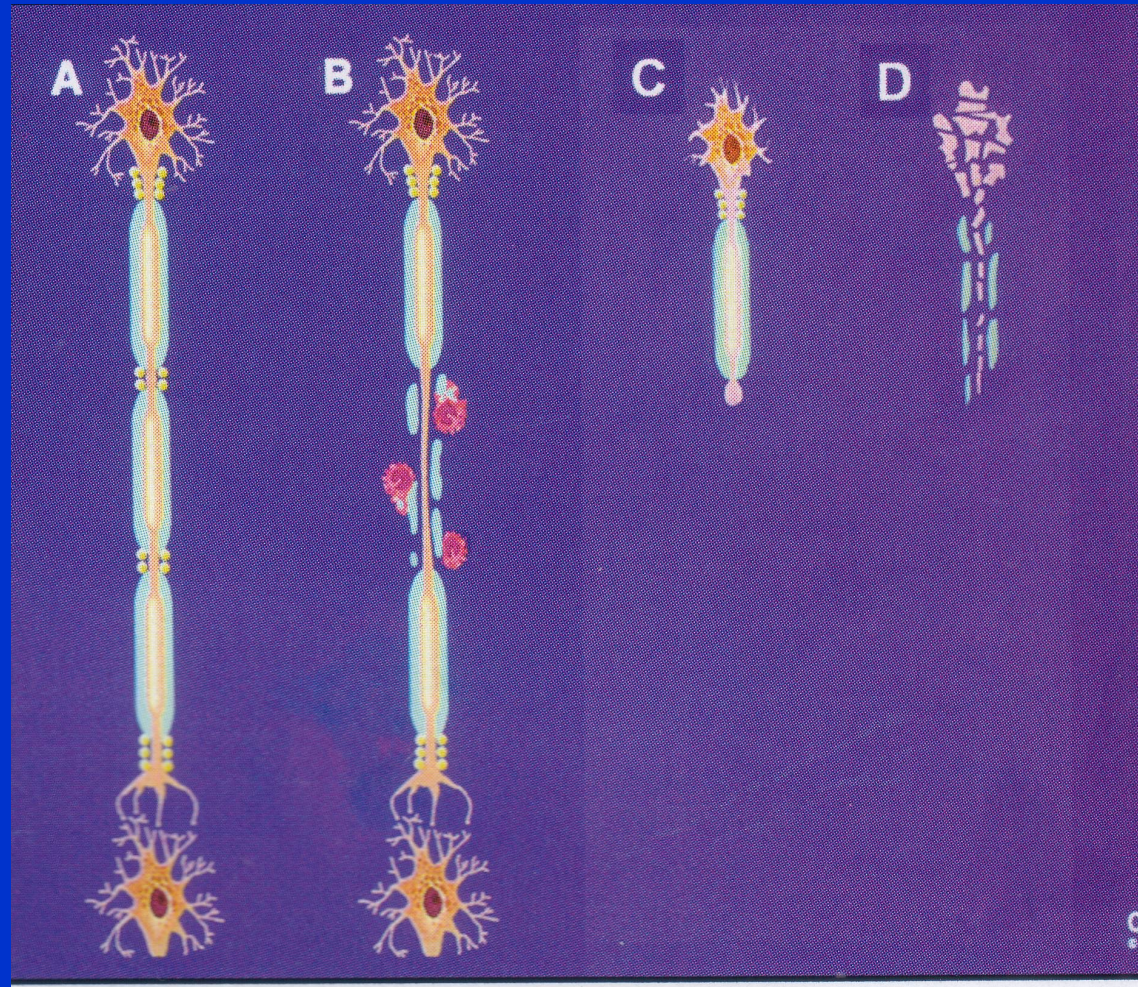
Interpretare grafică a internconexiunilor mielinizate ale oligodendrocitelor.
Trapp et al, *N Engl J Med*

Leziunea axonală din Scleroza Multiplă



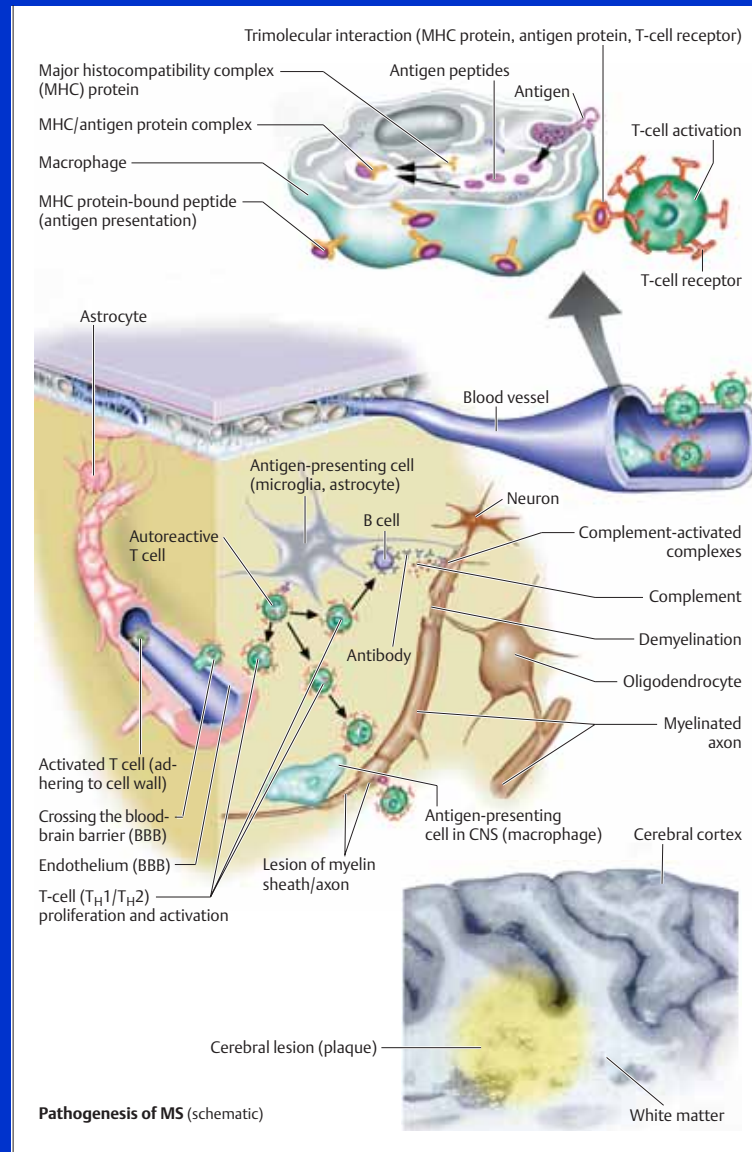
Interpretare grafică a oligodendrocitelor observate în SM. Lipsește mielina de pe axonii de conexiune Trapp et al, *N Engl J Med*

Variante imunopatologice în Scleroza Multiplă Acută



Leziune axonală ireversibilă în cadrul demielinizării inflamatorii

Multiple Sclerosis



Patogenia SM (schematic)

SCLEROZA MULTIPLA

Manifestări clinice.

- **Diplopie** (*N. abducens*, *N. trochlearis*, *N. oculomotorius*).
- **Pierdere a acuității vizuale** (Neuritis *N. optici*) parțială, totală, unilaterală.
- **Pareze centrale**
- **Tulburări de sensibilitate de tip segmentar și/sau conductiv.**
- **Tulburări sfincteriene de tip central (frecvent) sau periferic (mai rar)**
- **Tulburări cerebeloase** (tremurătură intenționată, nistagmus, vorbire sacadată, ataxie, abazie, adiadocochinezie).

SCLEROZA MULTIPLĂ

Manifestări clinice.

- Tulburări psihice și de intelect (euforie, lipsa atitudinii critice față de suferință, demență).

Forme clinice:

- Cerebrală
- Spinală
- Cerebro-spinală

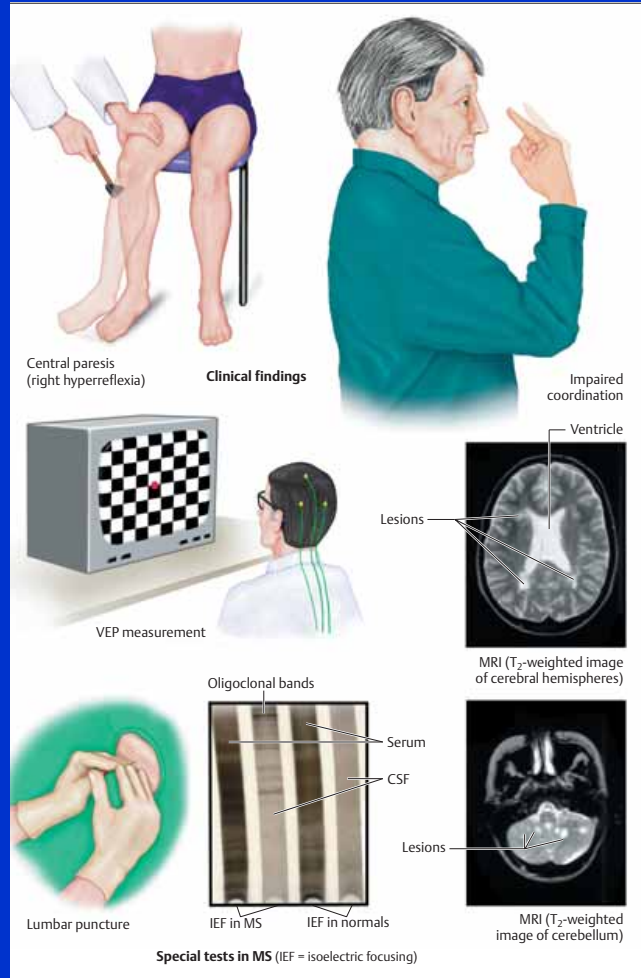
Triada Charcot

1. Nistagmus
2. Tremurătură intenționată
3. Vorbiresacadată

Triada Marburg

1. Pailiditatea papilei n. optic
2. Lipsa reflexelor abdominale
3. Pareze spastice

SYMPTOMS



Clinical findings

Central paresis (right hyperreflexia)

Impaired coordination

VEP measurement

Oligoclonal bands

Lumbar puncture

Special tests in MS (IEF = isoelectric focusing)

Lesions

Ventricle

MRI (T₂-weighted image of cerebral hemispheres)

MRI (T₂-weighted image of cerebellum)

IEF in MS

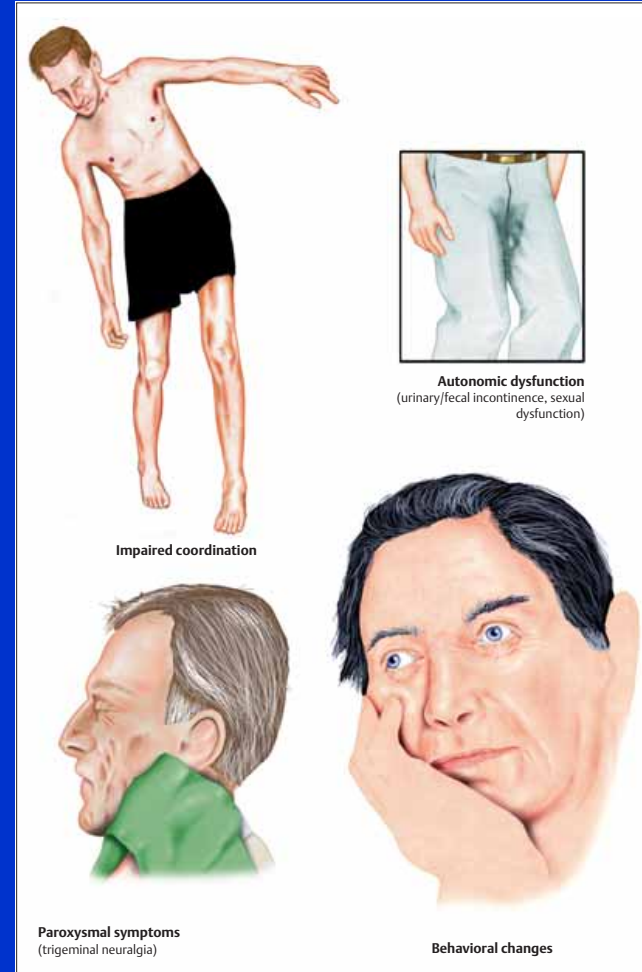
IEF in normals

Serum

CSF

Lesions

Detailed description: This panel illustrates various clinical and diagnostic aspects of Multiple Sclerosis. It includes an illustration of a patient with central paresis and hyperreflexia, a patient with impaired coordination, a VEP measurement setup, and a lumbar puncture. It also shows MRI scans of the cerebral hemispheres and cerebellum with lesions, and electrophoresis results for oligoclonal bands in serum and CSF, comparing IEF in MS to IEF in normals.



Impaired coordination

Autonomic dysfunction
(urinary/fecal incontinence, sexual dysfunction)

Impaired coordination

Paroxysmal symptoms
(trigeminal neuralgia)

Behavioral changes

Detailed description: This panel illustrates various symptoms of Multiple Sclerosis. It includes an illustration of a patient with impaired coordination, a patient with autonomic dysfunction (urinary/fecal incontinence, sexual dysfunction), a patient with impaired coordination, a patient with paroxysmal symptoms (trigeminal neuralgia), and a patient with behavioral changes.

SIMPTOME



Sensory disturbances

Test for visual field defects (confrontation test)



Central scotoma (optic neuritis)



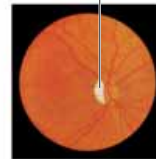
Motor disturbances
(central paresis, spasticity,
abnormal fatigability)

Nystagmus of abducting eye



Dissociated nystagmus
(internuclear ophthalmoplegia,
patient looking to right)

Atrophy



Temporal papillary atrophy
(after optic neuritis)

Instrumente clinice pentru măsurarea anomaliilor legate de mobilitatea pacienților

- Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) – evaluarea clinică primară
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) – include evaluare funcțiilor extremităților și a funcției cognitive

Sindromul clinic izolat (SIC)

este un termen care descrie un prim și unic episod neurologic de inflamație sau demielinizare (pierderea mielinei care acoperă celulele nervoase) din sistemul nervos central (SNC) care durează cel puțin 24 de ore

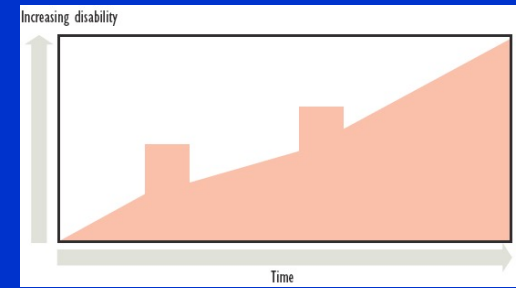
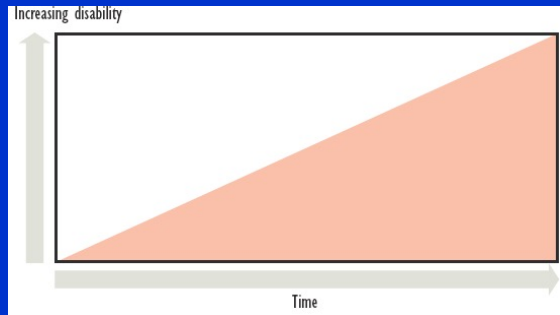
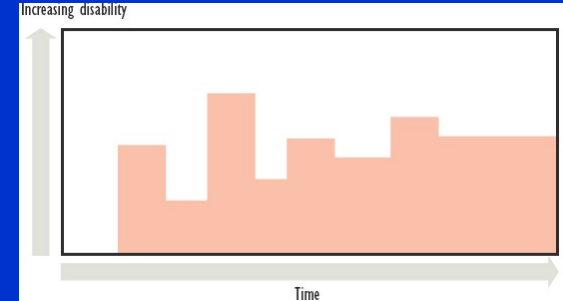
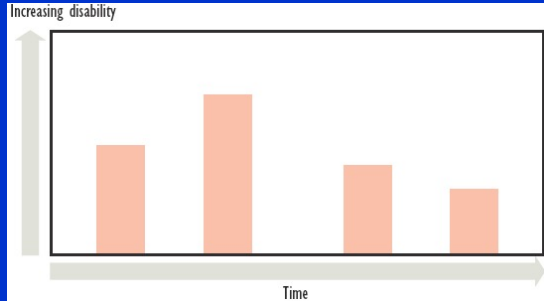
SCLEROZA MULTIPLA

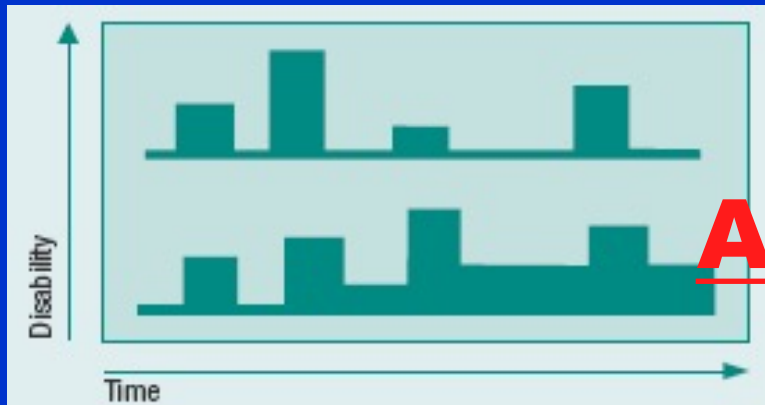
Evoluție.

- 1. În pusee.**
- 2. În pusee cu progresie ulterioară.**
- 3. Progresivă.**

***Puseu* (episod, atac, exacerbare) - apariția simptomului/simptoamelor neurologice cu sau fără confirmare obiectivă cu durată de peste 24 de ore.**

***Remisiune* - involuția evidentă a simptomului/simptoamelor neurologice pe parcursul nu mai puțin de 24 de ore, esențială fiind cea care durează nu mai puțin de 1 lună.**





VARIANTA Acutizari –remisiuni

La ~ 80% pacienți cu SM maladia debutează în așa mod de evoluție.

Această maladie poate să nu se manifeste clinic mulți ani, în timp ce examenul RM poate detecta semne de demielinizare „ silențioasă”.

Cu timpul, acutizările devin din ce în ce mai severe (expresie și durată).

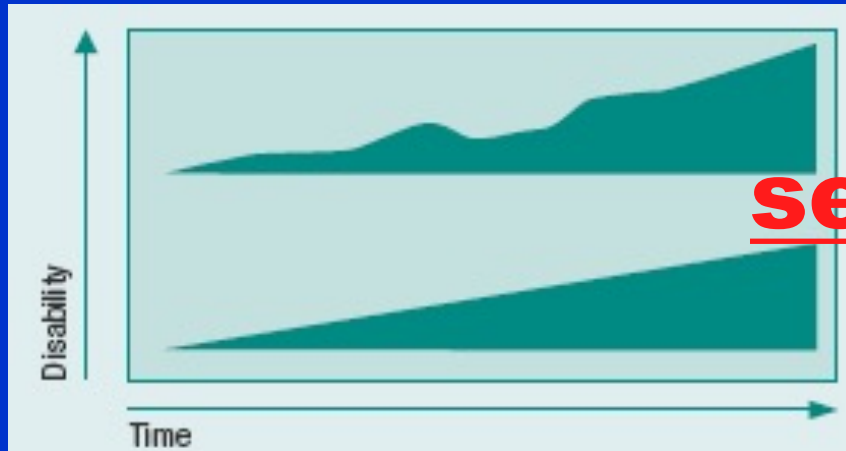
Persoanele cu SM pot intra apoi într-o fază progresivă, caracterizată printr-un parcurs sub formă de „trepte”.



VARIANTA secundar progresiva

Se caracterizează prin evoluție progresivă fără remisiuni complete.

~20% din pacienți cu varianta de evoluție „acutizări-remisiuni” vor evolua în varianta secundar progresivă în decurs de 10 ani de la primele manifestări ale bolii, alții 80% - în decurs de 20 ani.



VARIANTA secundar progresiva

Se manifestă la ~10–15% din toți pacienții cu SM.

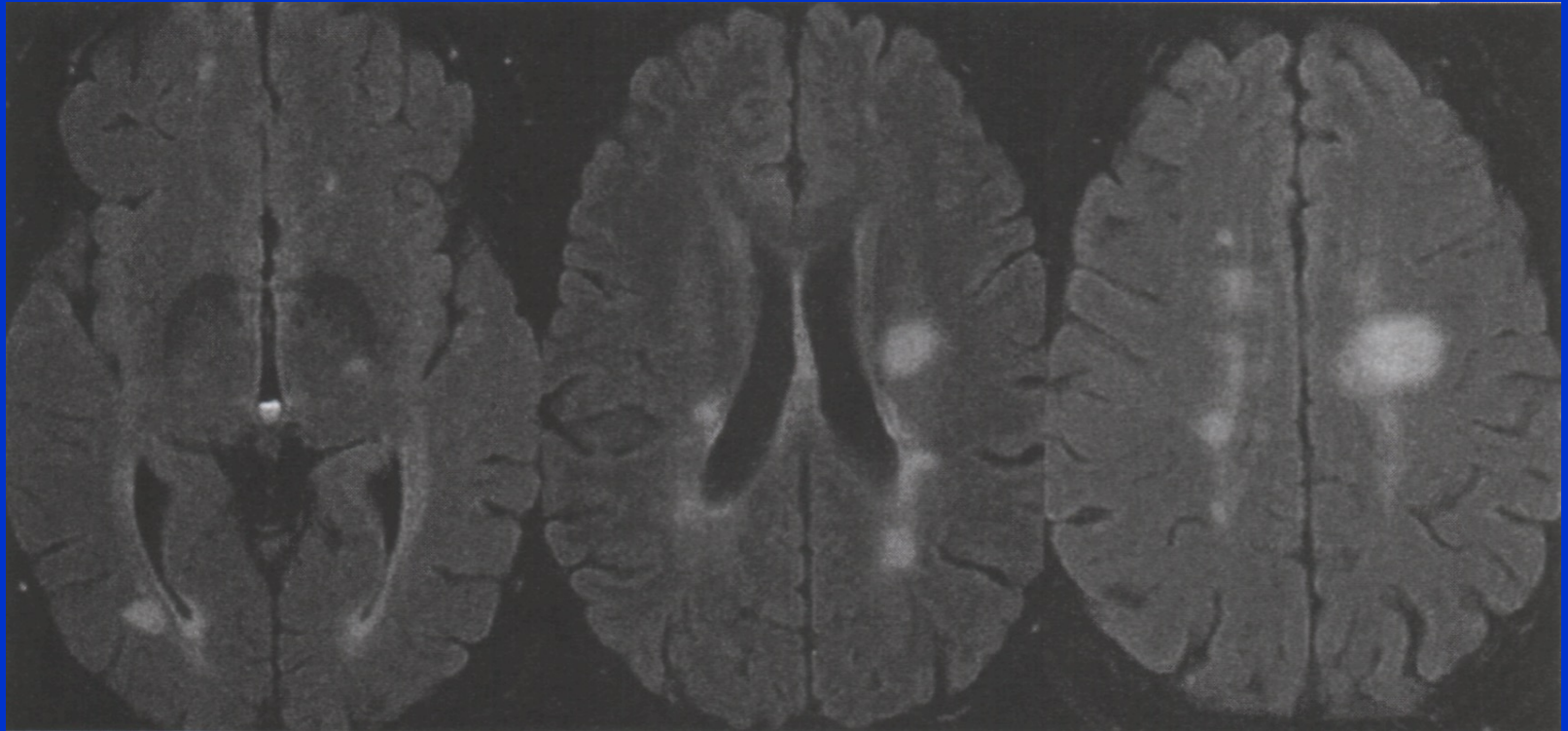
Nu se observă acutizări brutale, dar odată apărute semnele clinice evoluează spre înrăutățire fără ameliorare.

Este o acumulare a deficitului neurologic și a dizabilității care progresează în continuu.

INVESTIGATII COMPLEMENTARE

1. Examenul imagistic prin Rezonanță Magnetică.
2. Electroforeza LCR în benzi oligoclonale.
3. Potențiale evocate.
4. Oftalmoscopia: decolorarea papilei nervului optic.

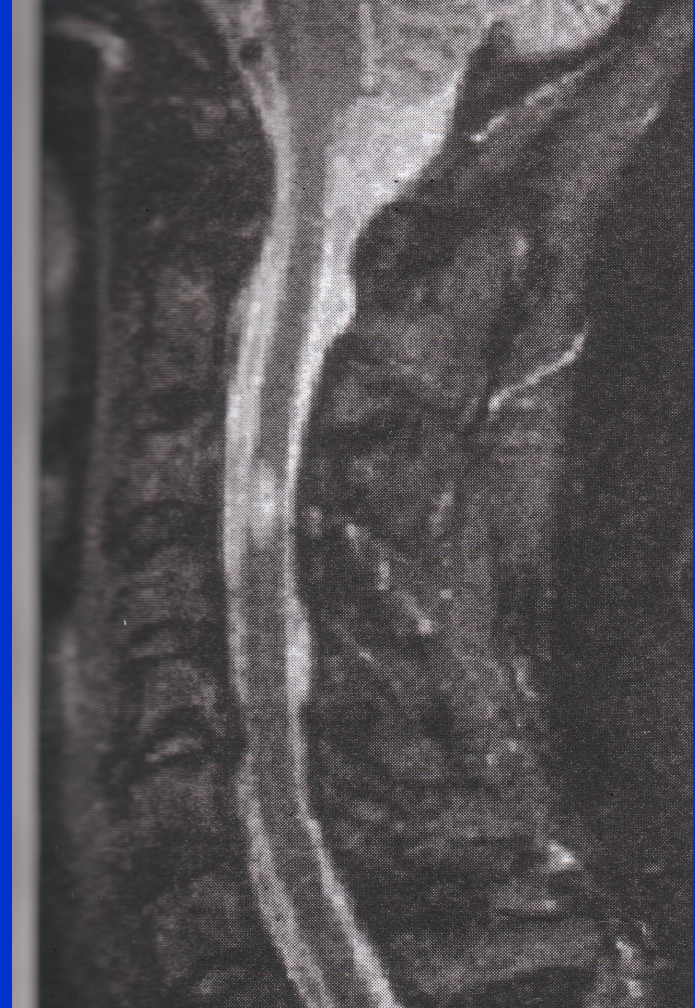
Aspectele imagistice cerebrale sugestive pentru diagnosticul de SM la RMN clasic ar fi:



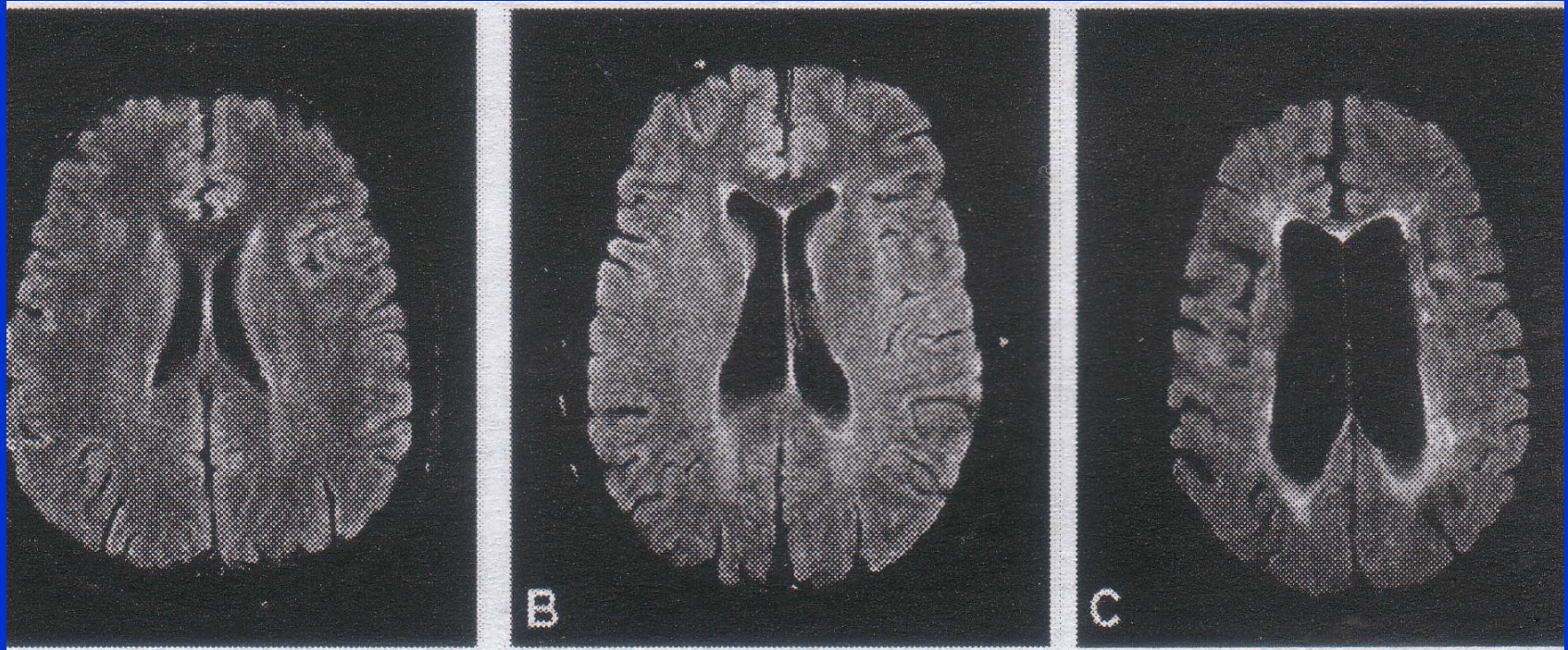
FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery sequence). Leziuni periventriculare cu o delimitare clară de lichidul ventricular și subarahnoidal

Creșterea fiabilității aparaturii RMN și a intensității câmpului magnetic au permis:

Leziune T2 hiperintensă în cadrul măduvei spinale



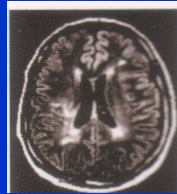
Creșterea fiabilității aparaturii RMN și a intensității câmpului magnetic au permis:



Atrofie cerebrală în scleroza multiplă. **A** - persoană sănătoasă. **B** - femeie de 36 ani cu formă recurent-remitentă de SM. **C** - femeie în vârstă de 43 ani cu SM, formă secundar progresivă (19 ani de evoluție)

MRI criteria for dissemination in space

1 gadolinium-enhancing lesion

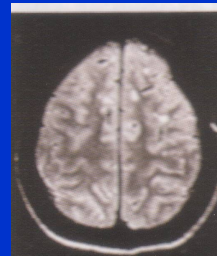


or



9 hyperintense T2 - lesion

1 juxtacortical lesion



3 periventricular lesions



1 infratentorial lesion



SCLEROZA MULTIPLĂ

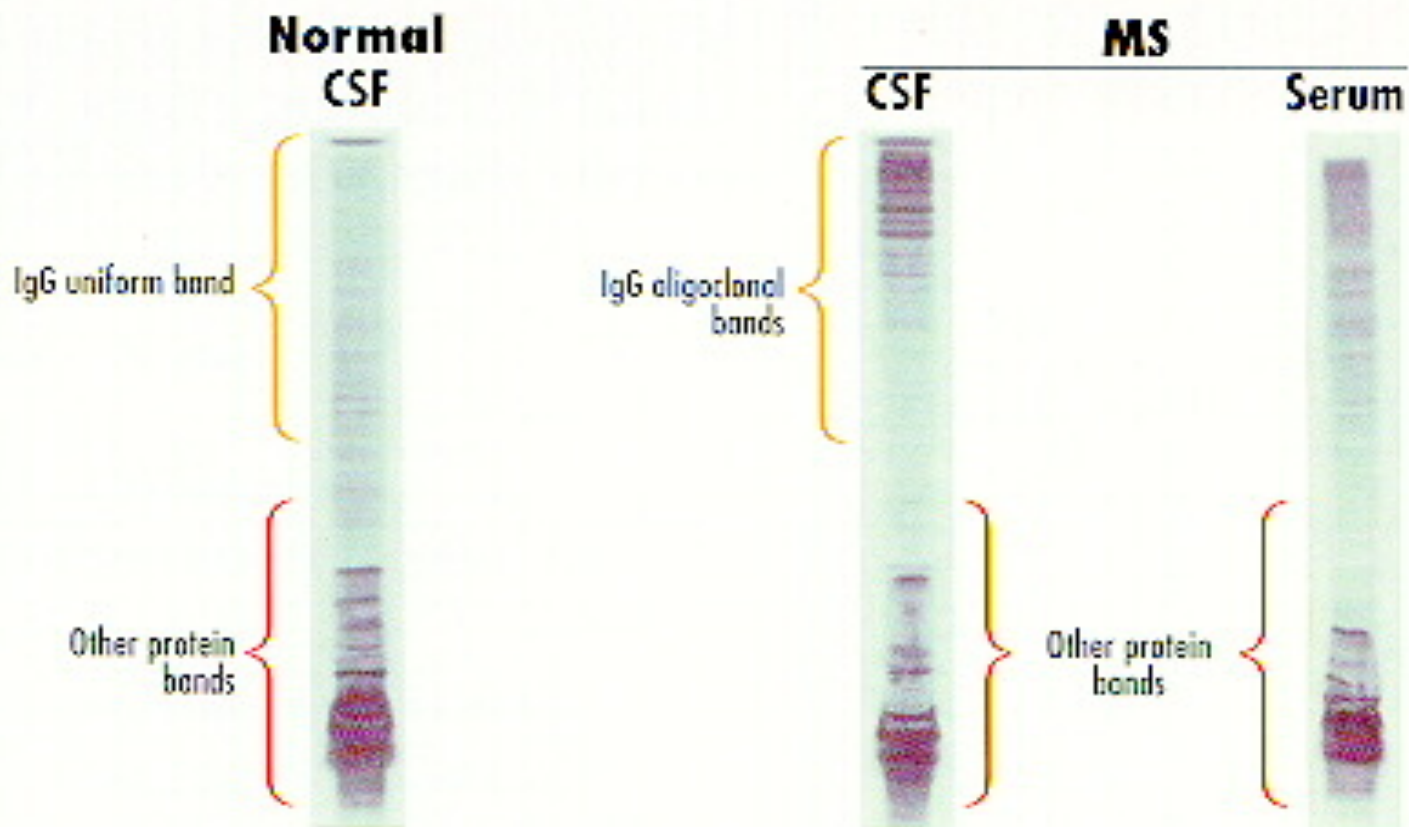
Investigații suplimentare.

- **Examenul LCR** în 3/4 cazuri denotă modificări patologice care constau în creșterea numărului de limfocite de la 10-20 până la 30 și a proteinei totale la 0,6 - 0,8 g/l, în special din contul IgM. Electroforeza în LCR arată o fracționare într-un număr limitat de benzi (oligoclonale), care corespund anticorpilor dirijați împotriva mai multor antigene.

Anormalitățile imunologice în LCR, sânge integru și ser sanguin la pacienții cu SM :

Abrevieri:

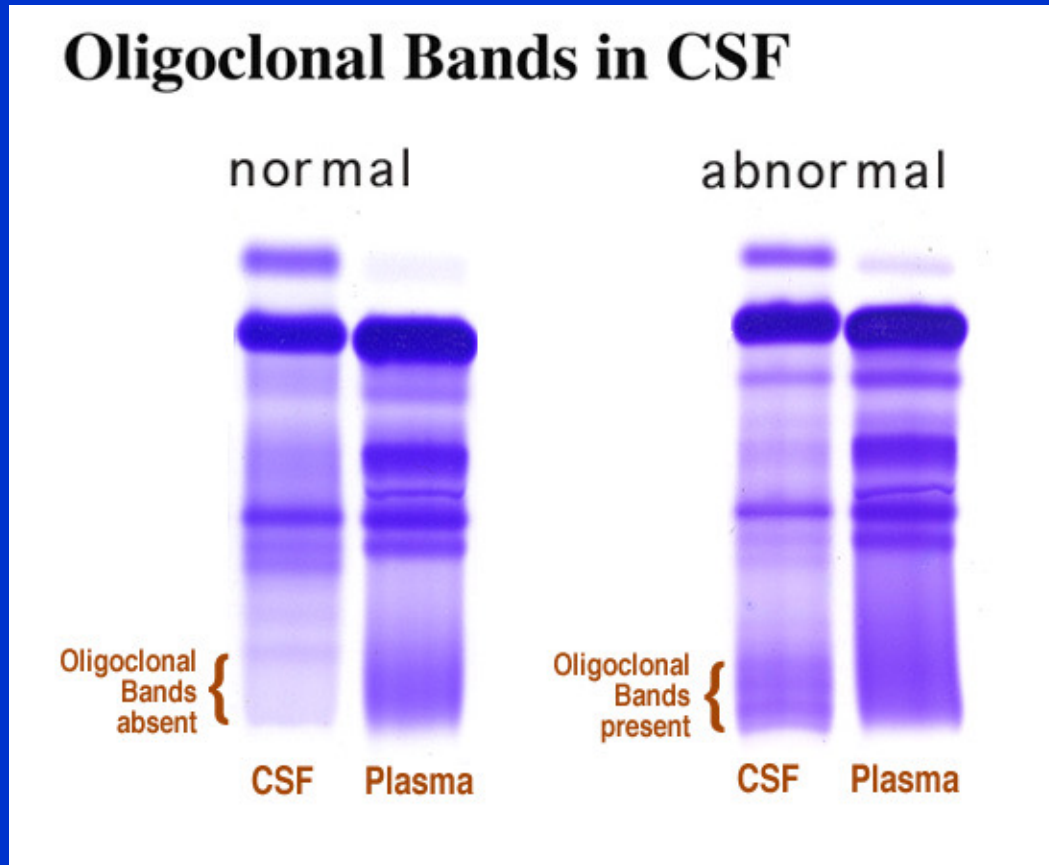
- IFN-gamma - *interferon gamma*
- IgG - *immunoglobulin G*
- TNF – *Tumor necrosis factor alpha or alpha & beta*
- CD4+ - *Major Histocompatibility Complex Class II restricted T-cells*
- CD8+ - *Major Histocompatibility Complex Class II restricted T-cells*
- IL-2, IL-4, IL-1 - *interleukins*
- PGE-2 - *prostaglandin E*



Used with the permission of Prof. S. Poser.

Scleroza Multiplă: electroforeza LCR în benzi oligoclonale

Scleroza Multiplă: electroforeza LCR în benzi oligoclonale



SCLEROZA MULTIPLĂ

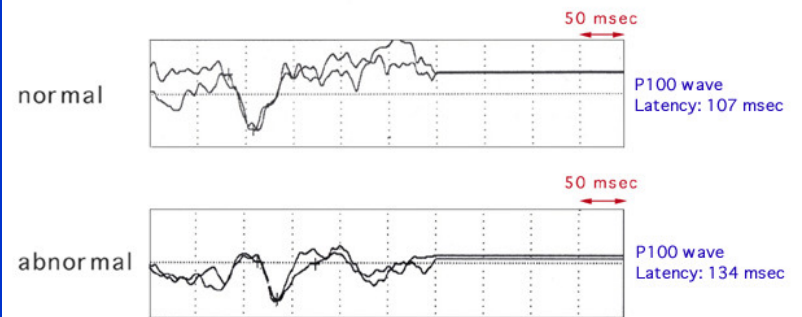
Investigații suplimentare.

- **Potențiale evocate vizuale, auditive, somato-senzoriale, motorii detectă creșterea timpului de latență și modificarea parametrilor de durată și amplitudine**

Examenu prin potențiale evocate vizuale



Visual Evoked Potentials



SCLEROZA MULTIPLĂ

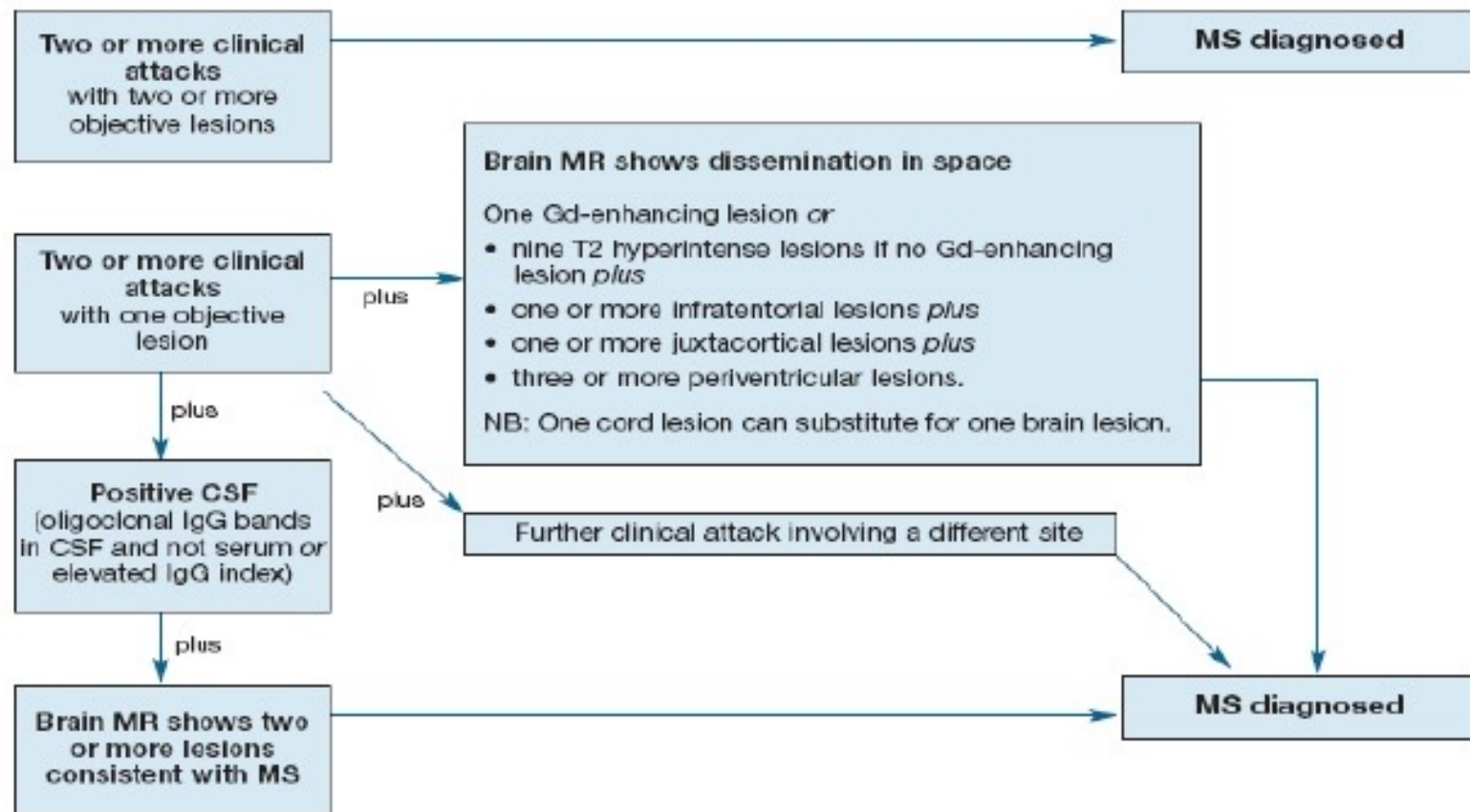
Investigații suplimentare.

- **Examenul fundului de ochi** (decolorare papilară, preponderent a jumătății temporale)



Criteriile McDonald în diagnosticul SM

Diagnostic criteria for suspected MS (two or more attacks)



SCLEROZA MULTIPLĂ

Diagnosticul clinic.

SM certă clinic (clinic definită)

- *anamneza să relateze cel puțin două episoade de remisiune și exacerbare;*
- *obiectiv să fie prezente cel puțin două regiuni lezate ale SNC;*
- *lezarea predominantă a substanței albe;*
- *vârsta bolnavului între 10 și 50 ani;*
- *evoluția de cel puțin 1 an.*

SM clinic probabilă

- *un episod sugestiv de SM*
- *evidența a cel puțin două leziuni distincte ale SNC*

SCLEROZA MULTIPLĂ

Diagnostic clinic.

SM clinic posibilă

- *un singur episod evocator de SM ;*
- *lipsa semnelor de leziune a SNC sau prezența unei singure asemenea leziuni;*
- *neuropatie optică izolată.*

Diagnostic diferențial.

SM va fi exclusă dacă toate semnele și simptomele vor fi explicate printr-o singură leziune

Diagnosticul diferențial al Sclerozei Multiple

Se necesită diagnosticul diferențial imagistic cu:

Afecțiuni vasculare cerebrale, mai ales micro-angiopatii

Afecțiuni autoimune (colagenoze majore, sarcoidoză, Sindrom Sjörgen)

Alte afecțiuni însoțite de demielinizare (encefalo-mielită acută diseminată, leucodistrofii, leucoencefalopatii multifocală progresivă, mielinoliză centrală pontină)

Encefalopatii toxice, post iradiere, hipoxice

Parazitoze cerebrale

Panencefalita subacută sclerozantă

Unele tumori ale SNC, limfoame cerebrale

SCLEROZA MULTIPLĂ

Tratament.

1. Ameliorarea stării bolnavului în timpul puseelor.

2. Prevenirea recăderilor și progresiunii bolii.

3. Simptomatic (de ameliorare a simptomelor).

Medicație imunosupresivă

• **Corticosteroizi.** În cazul puseelor:

metilprednisolon în doză de 500-1000 mg/zi
perfuzie i/v timp de 5 zile, continuând cu
prednison 60 mg/zi timp de 3-5 zile.

• **Azothioprine** (imuran, imurel) în doză de
2,5-3 mg/kg corp/zi în 2-3 prize timp de 2 -3 ani

• **Cyclophosphamida** (endoxan) 4-8 g i/v 10-15
zile sau în doze mai mici timp îndelungat

SCLEROZA MULTIPLĂ

Medicație imunosupresivă.

- **Plasmafereza**
- **Limfocitofereza**
- **Anticorpi monoclonali**
- **Iradieră țesutului limfatic cu raze X**
- **Timectomia**

Medicație de desensibilizare

- **Proteină bazică mielinică**
- **Copolimerul I (COP I, Copaxone)**

Medicație imunostimulatorie

- **interferonul *alfa***
- **interferonul *beta***

Tratament simptomatic, recuperare socială

Table 1: Approved Disease-modifying Agents and their Indications

Drug	Manufacturer	Dosage and administration	Indication
Betaseron [®] (INF β-1b)	Berlex Laboratories	250µg via SC injection every other day	Relapsing forms
Avonex [®] (INF β-1a)	Biogen IDEC	30µg via IM injection weekly	Relapsing forms First clinical episode and MRI consistent with MS
Copaxone [®] (glatiramer acetate for injection)	Teva Neuroscience	20mg via SC injection daily	RR MS
Rebif [®] (INF β-1a)	Serono/Pfizer	22µg or 44µg via SC injection three times weekly	Relapsing forms
Novantrone [®] (mitoxantrone)	Serono	12mg/m ² via intravenous infusion every three months (lifetime maximum of 140mg/m ²)	SPMS, PRMS and worsening RRMS

IM = intramuscular, SC = subcutaneous

COPAXONE

NDC 68546-317-30

Rx only

SINGLE-USE PRE-FILLED SYRINGES

COPAXONE[®]
(glatiramer acetate injection)

*Contains 30 single-use PRE-FILLED Syringes
and 33 Alcohol Preps (Swabs)*

STORAGE CONDITIONS:
KEEP REFRIGERATED (36°-46°F/ 2°-8°C)
AND PROTECTED FROM LIGHT



U.S. Patent Nos. 5981589, 6054430, 6342476, 6362161, 6620847, 6939539, 7199098.
Manufactured in Israel by TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Kfar-Saba 44102, Israel
Manufactured for: TEVA Neuroscience, Inc., Kansas City, MO 64131

FOR SUBCUTANEOUS INJECTION ONLY



TRATAMENTUL

Medicație imunomodulatorie

Injectabilă	Orală	Infuzională
Avonex (interferon beta-1a)	Aubagio (teriflunomide)	Lemtrada (teriflunomide)
Betaseron (interferon beta-1b)	Gilenya (fingolimod)	Novantrone (mitoxantrone)
Copaxone (glatiramer acetate)	Tecfidera (dimethyl fumarate)	Tysabri (natalizumab)
Extavia (interferon beta-1b)		
Glatopa (glatiramer acetate – generic equivalent of Copaxone 20 mg dose)		
Plegridy (peginterferon beta 1a)		
Rebif (interferon beta-1a)		

TRATAMENTUL

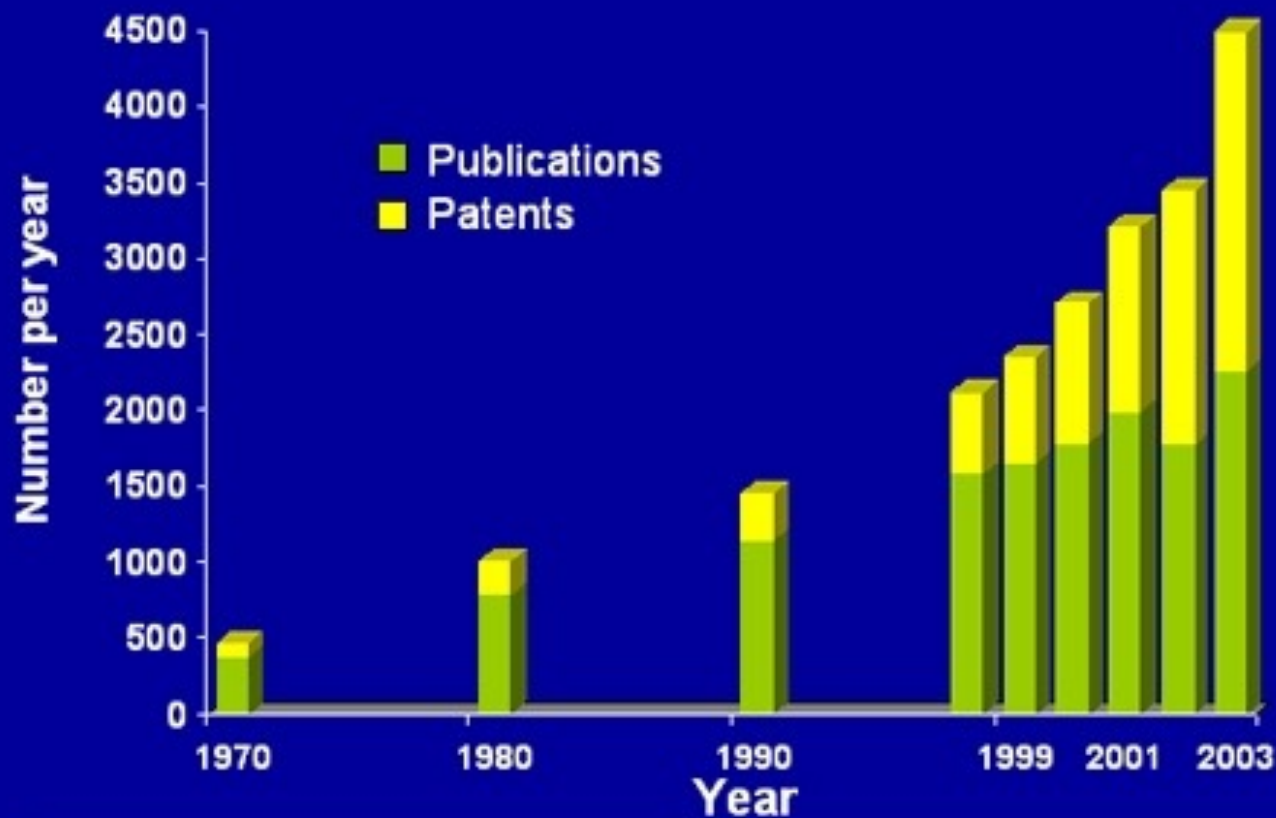
Tratament sindromal

Informarea corectă a pacientului este primul pas.

Evitarea administrării medicamentelor care pot produce fatigabilitate, slăbiciuni, confuzii.

O parte din manifestările clinice sunt primare, se datorează însăși bolii, o altă parte sunt secundare și se datorează izolării sociale, pierderii masei musculare din cauza inactivității fizice și efectelor adverse ale tratamentului.

Growth in MS Scientific Publications and Patents



Sources: Medline, Embase, World Patent Index

Noi strategii de tratament

