

Scleroza Multipla

Prof. Univ. Dr. Ioan Buraga

Sef Sectie Neurologie

Spitalul Clinic Colentina

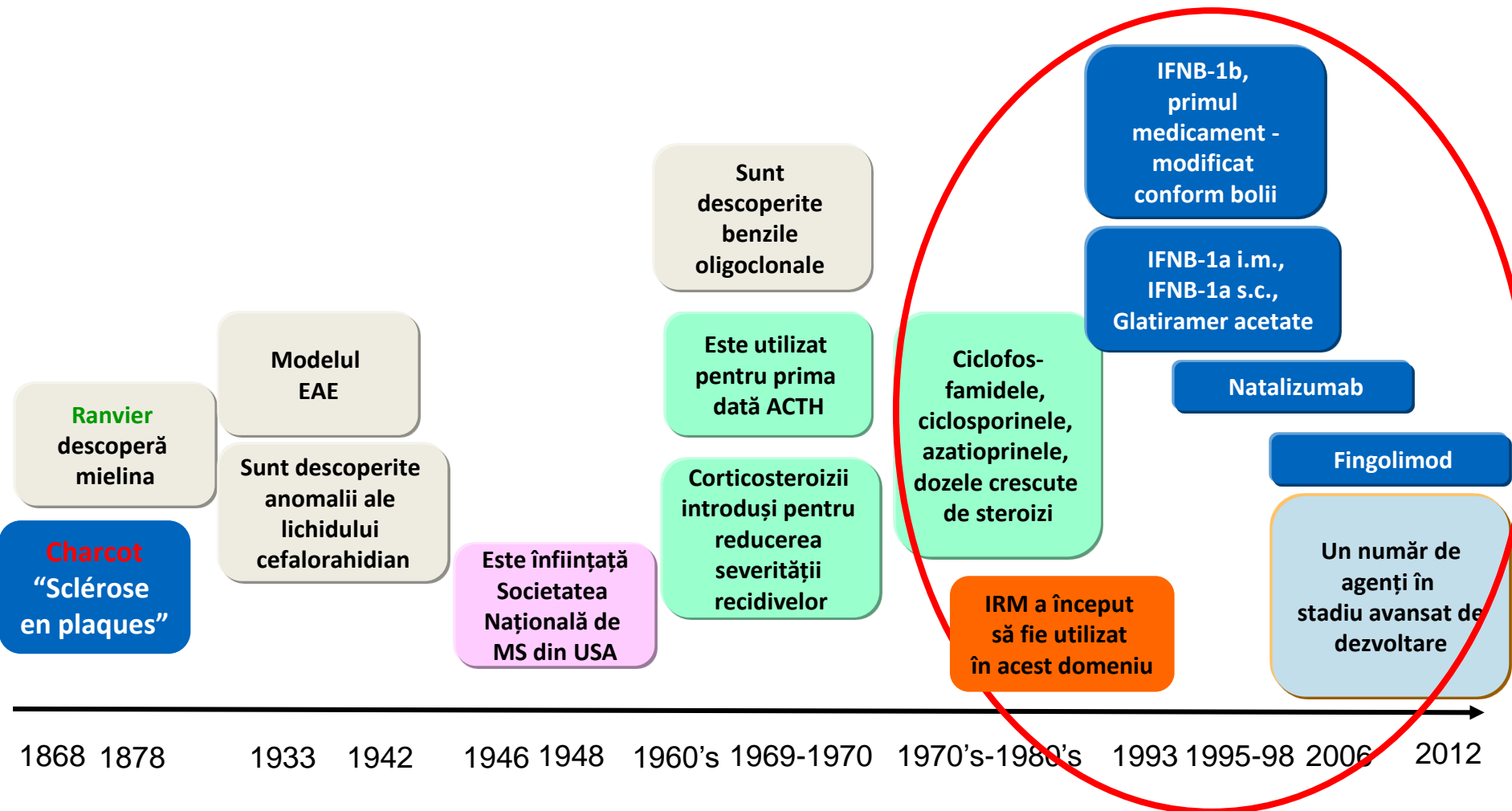
Scleroza multiplă

- Boală cronică inflamatorie demielinizanta si degenerativa a SNC
- Episoade de *inflamație și demielinizare focală* cu localizări multiple diseminate în timp
 - leziuni focale la nivelul substanței albe dar și a substanței cenușii
 - manifestate prin puseele clinice
- Proces de *degenerescență axonală*
 - cauza majoră a invalidității progresive și ireversibile
 - prezent încă din stadiile cele mai precoce ale bolii

**« Irai-je, après ce qui précède, vous entretenir
longuement de thérapeutiques?
Le temps n'est pas venu encore où cette
question pourra être abordée sérieusement. »**

Jean-Martin Charcot (1825-1893)

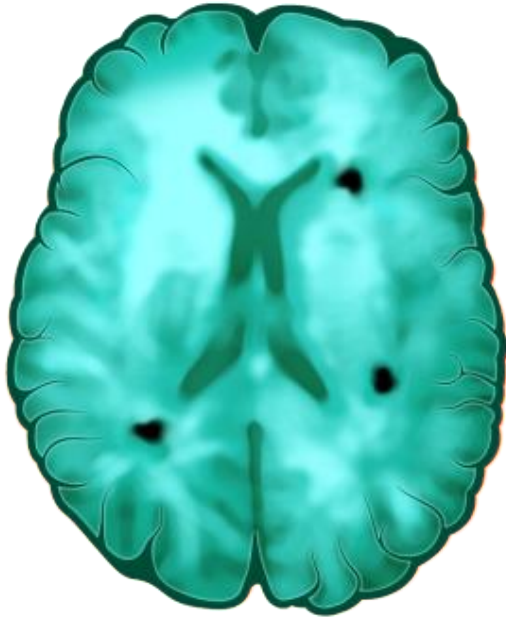
O scurtă istorie a Sclerozei Multiple (SM)



Etiopatogenie SM

În prezent nu se poate stabili cu certitudine dacă leziunile inflamatoare reprezintă procesul patogenic primar, iar degenerescenta axonală este secundară, sau dacă leziunile caracteristice bolii sunt cele neurodegenerative, în timp ce procesele inflamatoare sunt doar epifenomene, sau dacă ambele tipuri de leziuni sunt primare și au o evoluție relativ independentă, dar intercondiționată.

Etiopatogenie SM



Noi date neuropatologice si imagistice sugerează că în fiziopatologia SM sunt implicate două procese patologice distincte si relativ independente

- Celulele T activate periferic care traverseaza bariera hematoencefalica, determinand arii focale de inflamatie și demielinizare.¹
- Proces compartimentalizat la nivelul SNC, asociat cu afectare difuza a tesuturilor aparent normale, determinand:
 - Demielinizare si pierdere axonala ^{2,3}
 - Cicatrici astrogliale induse de activare astrocitara^{4,5}
 - Modificări ale oligodendroglilor ²

Modificari patologice focale si difuze apar din stadiile incipiente ale SM

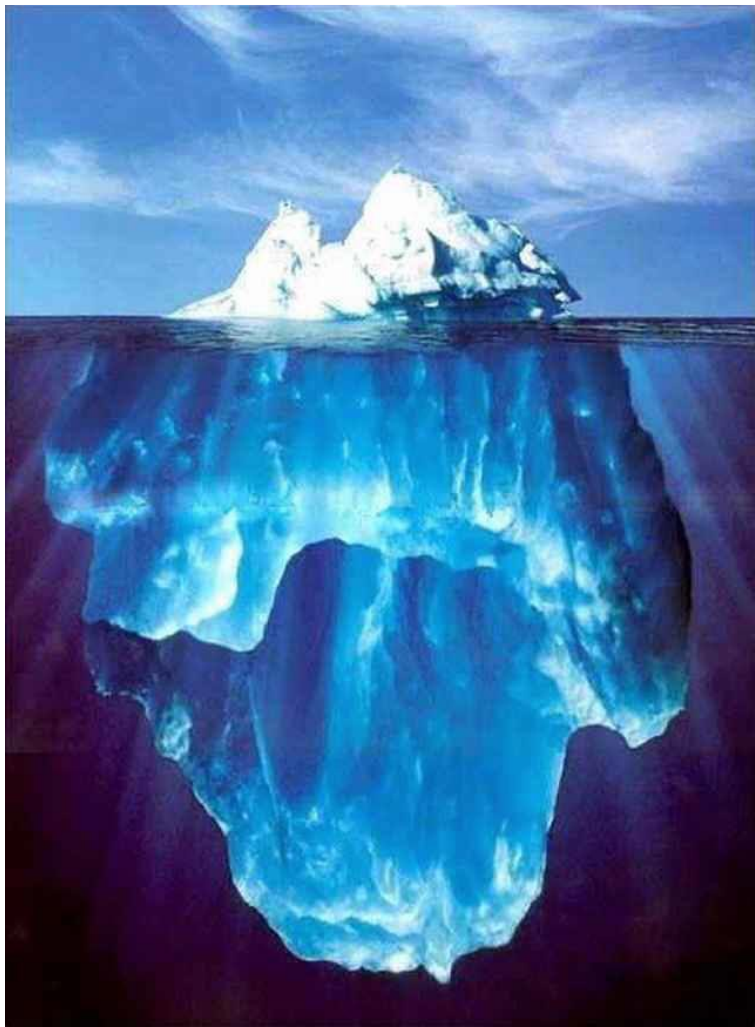
- Proces inflamator¹
- Modificari la nivelul barierei hematoencefalice¹
 - cresterea permeabilității
- Frecvente *leziuni focale la nivelul substantei albe*
 - demielinizare, inflamatie, suferinta axonala si glioza¹
- *Leziuni focale corticale la nivelul substantei cenușii*
 - inflamatie perivasculara si dispersie a celulelor inflamatorii in parenchimul cortical
 - apar precoce in SM
 - cresc in numar si dimensiuni odata cu progresia bolii (imagistica *double inversion recovery* DIR)^{1,2}
- *Leziuni difuze la nivelul substantei albe aparent normale*³

1. H. Lassmann , *Journal of the Neurological Sciences* 2013

2. M. Filippi, et al *JAMA Neurol.* 2013

3. Singh S. et al, *Acta Neuropathol.* 2013;125(4):595-608

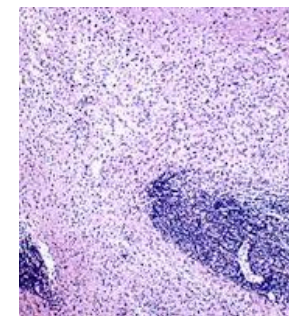
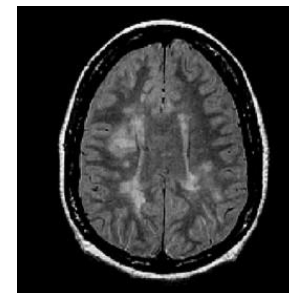
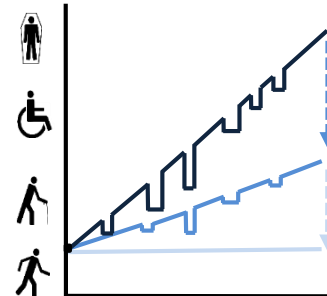
De ce ați dori să “reducem la tăcere”
boala încă de la început?



Clinic

IRM

Patologie



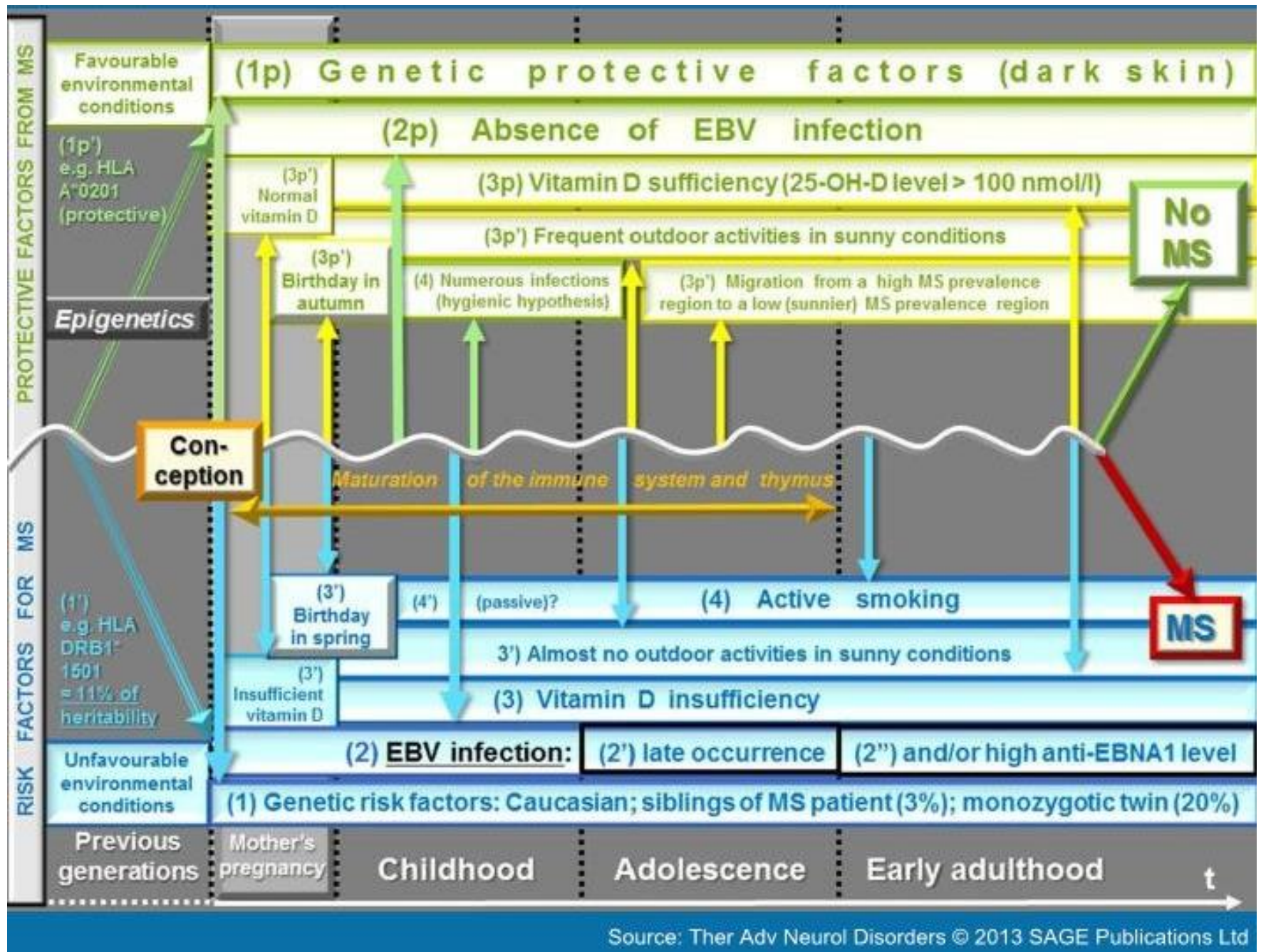
IRM=rezonanță magnetică nucleară.

Etiologia

SM poate fi dependenta de mai multi factori



- **Factori Genetici ?**
- **Factori Geografici ?**
- **Expunere la soare ?**
- **Nivel de Vit D ?**
- **Rasa (Caucasian) ?**
- **Gen ?**
- **Mecanisme Autoimune ?**
- **Infectii Virale in copilarie ?**



Simptome clinice tipice in SM

“Boala cu 1000 de fațete”

“Pseudoneurastenia”

Prodrom reumatic

Nevrită retrobulbară

Tulburări vizuale

Tulburări senzoriale/sensibilitate

Spasticitate – sind piramidal

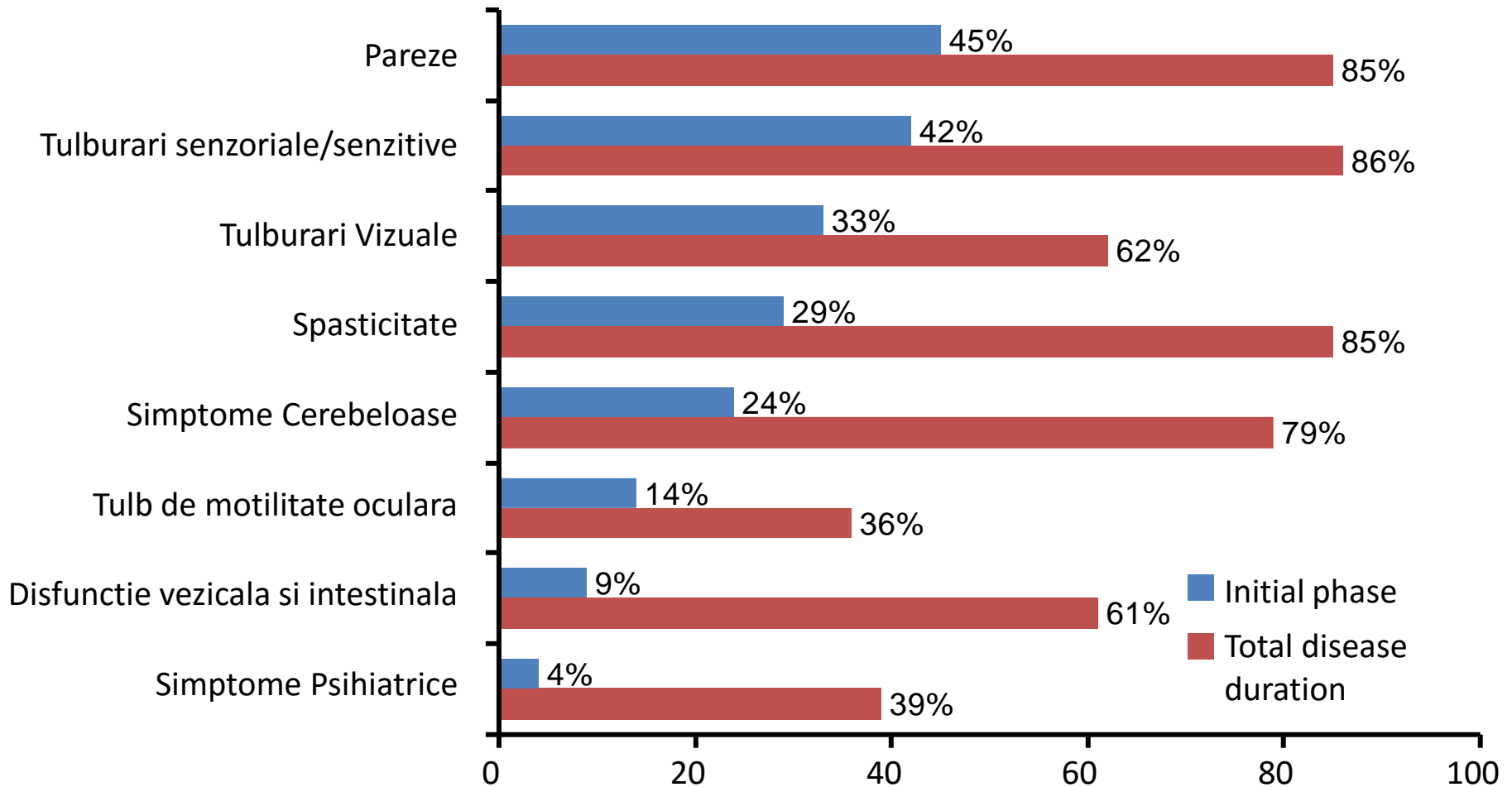
Simptome cerebeloase

Incontinență urinară

Depresie

Disfuncții cognitive

Frecvența simptomelor neurologice



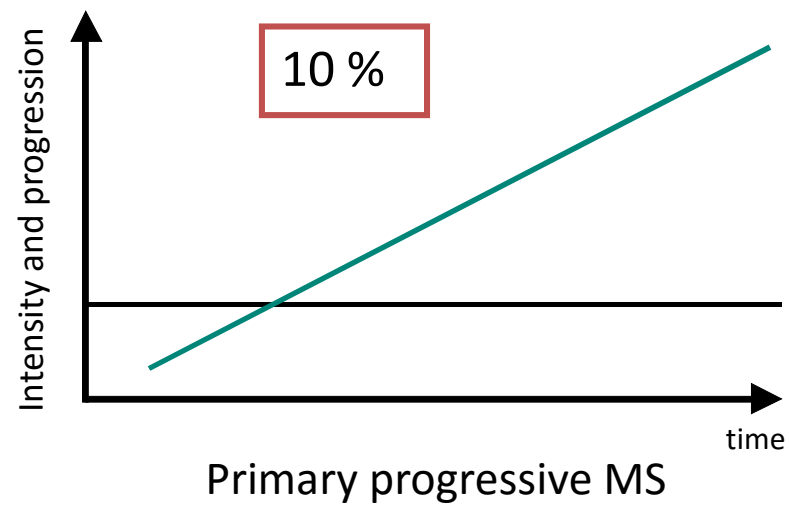
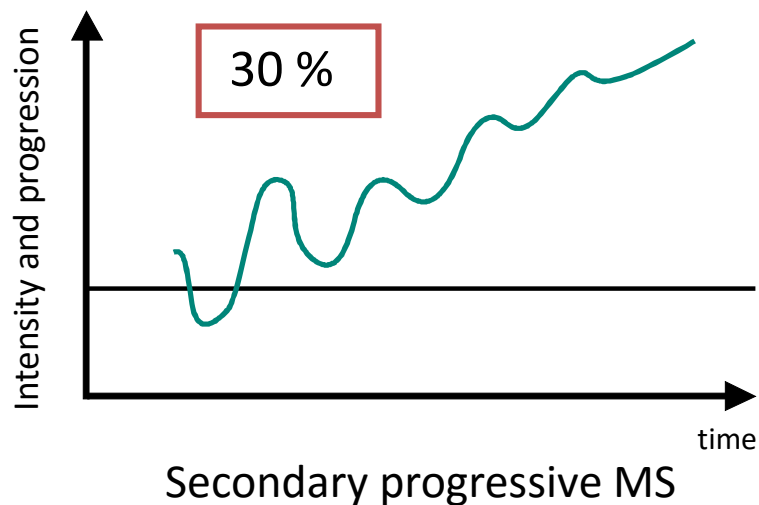
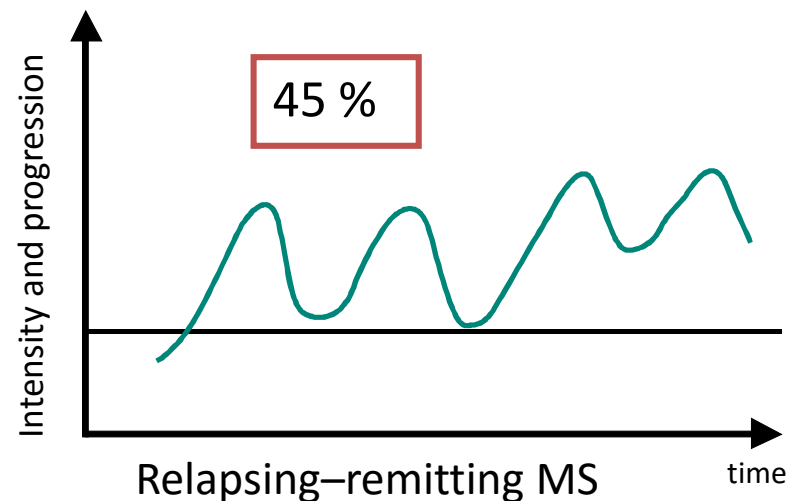
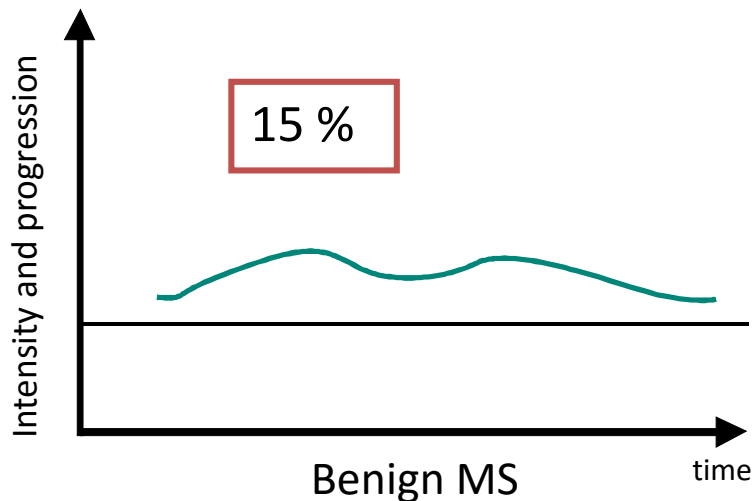
Fenomenul Uthoff

- Temperaturile crescute accentuiază simptomele
- Temperaturile scăzute reduc simptomele
- Baile fierbinti și reci folosite pentru diag diferențial
- Evita căldura
- Echipament de răcire

Semn Lhermitte

- Senzatie de soc electric / la nivelul gatului si maduvei spinarii la flexia brusca a capului si la privirea in jos

Frecvența variatelor cursuri de SM



Definitia recurentei - recaderii

- **Simptome neurologice noi sau accentuate**
- **Prin definitie: eveniment clinic >24 h**
- **4 saptamani fara simptome**
- **Fara infectie concomitenta**



EDSS: Expanded Disability Status Scale



0 Normal

1.0 No disability; minimal signs (grade 1) in one FS

1.5 No disability; minimal signs (grade 1) in more than one FS



2.0 Minimal disability; grade 2 in one FS

2.5 Minimal disability; grade 2 in more than one FS

3.0 Moderate disability; grade 3 in one FS or grade 2 in three to four FS

3.5 Fully mobile; moderate disability; grade 3 in one FS or grade 2 in one/two FS



4.0 Walking ability, without support, 500m; active for 12 h/day; one FS grade 4

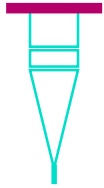
4.5 Walking ability, without support, 300m; working ability; restrictions

5.0 Walking ability, without support, 200m; reduced daily activities

5.5 Walking ability, without support, 100m; severely affected, no working capability

FS, functional systems A–H

EDSS: Expanded Disability Status Scale



6.0 Patient needs help (a cane) to go 100m

6.5 Patient needs help (a cane) to go 20m without rest

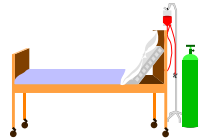


7.0 Patient is not able to walk more than 5m; uses wheelchair

7.5 Patient is bound to wheelchair; needs external help

8.0 Patient is bound to bed or wheelchair; able to use their arms

8.5 Patient is bound to bed; able to use their arms when appropriate



9.0 Helpless patient, bound to bed; needs external support; able to communicate



9.5 Helpless patient, bound to bed; needs external support; no communication

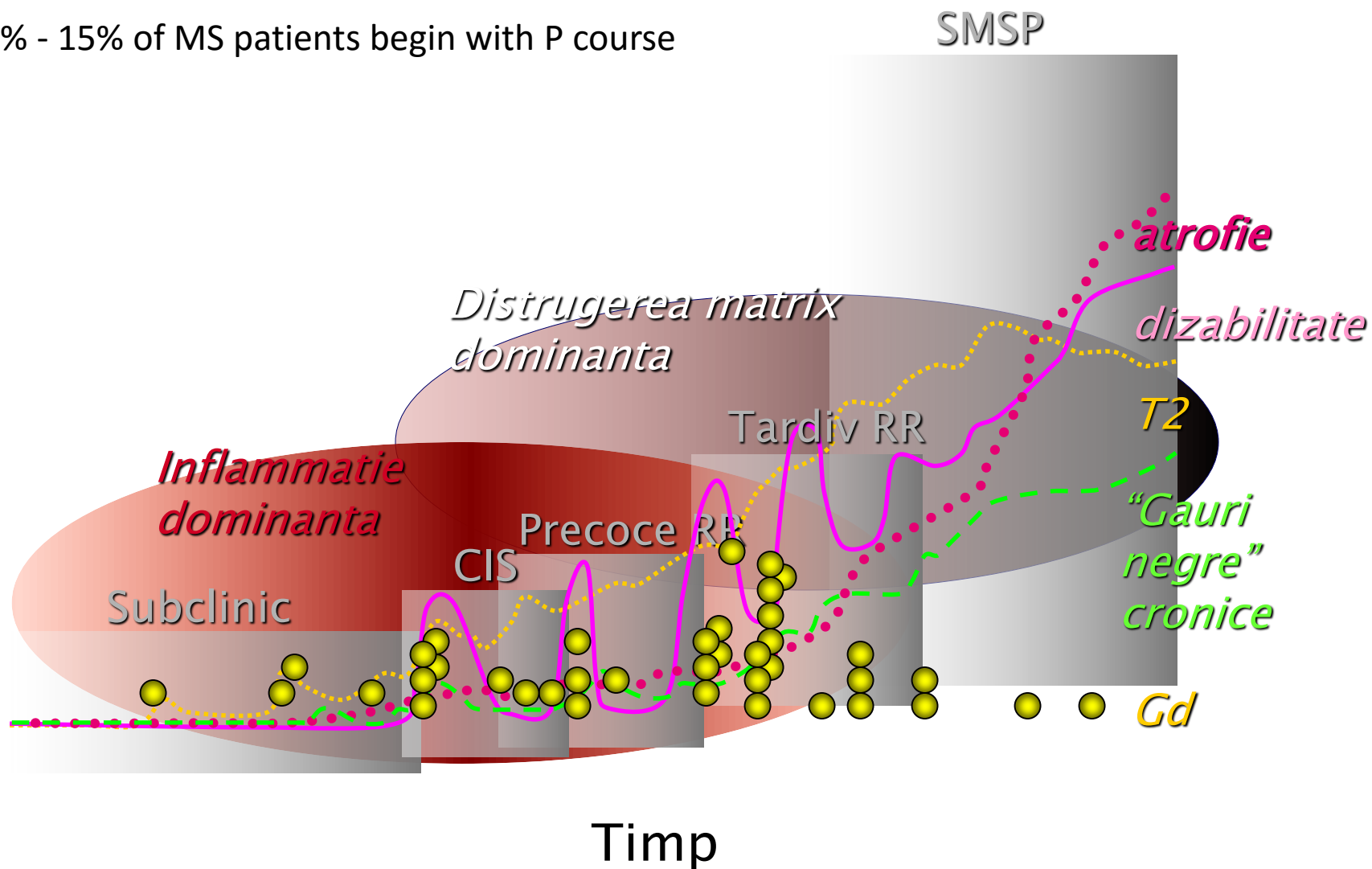
10.0 Patient died due to MS

Evolutia clinica a SMRR

85% of MS patients begin with a RR course

10% - 15% of MS patients begin with P course

Aparitie, evolutie si severitate



Electrofiziologie: potențiale evocate



- VEP, visual-evoked potentials

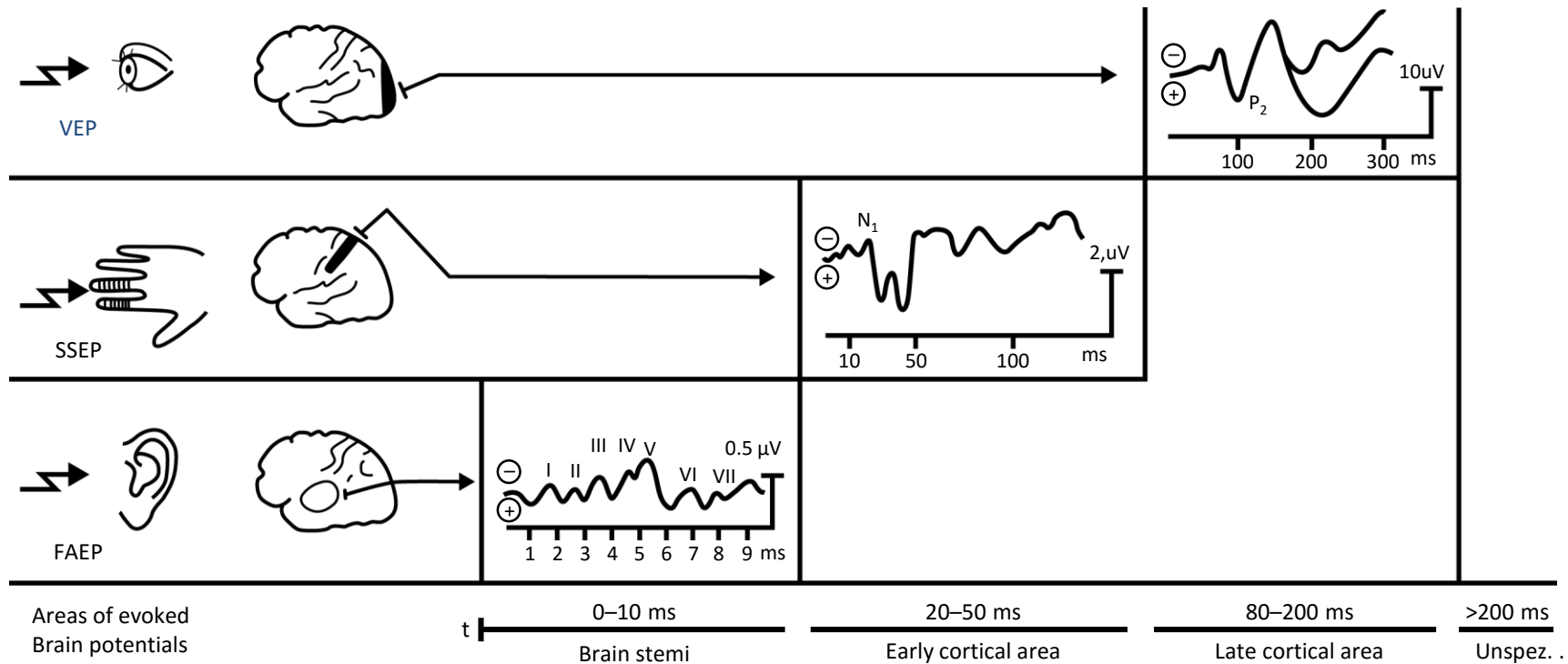


- AEP, acoustic-evoked potentials

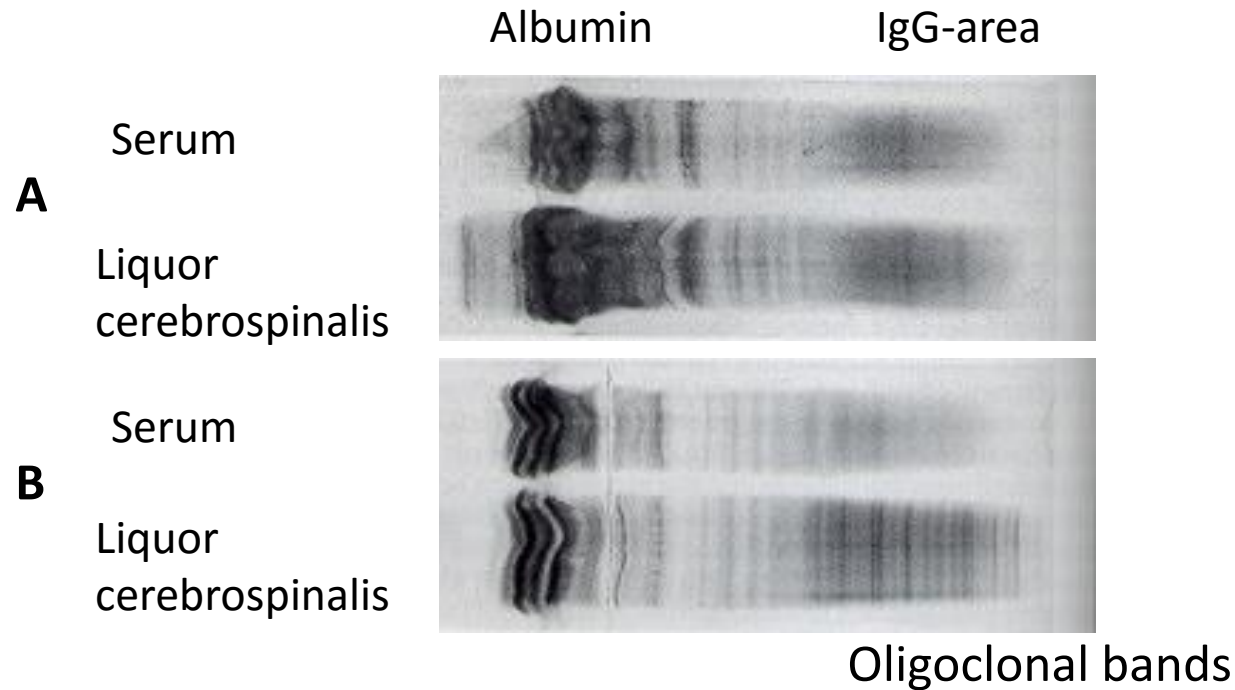
- SSEP, somatosensory-evoked potentials



- MEP, magnetic-evoked potentials



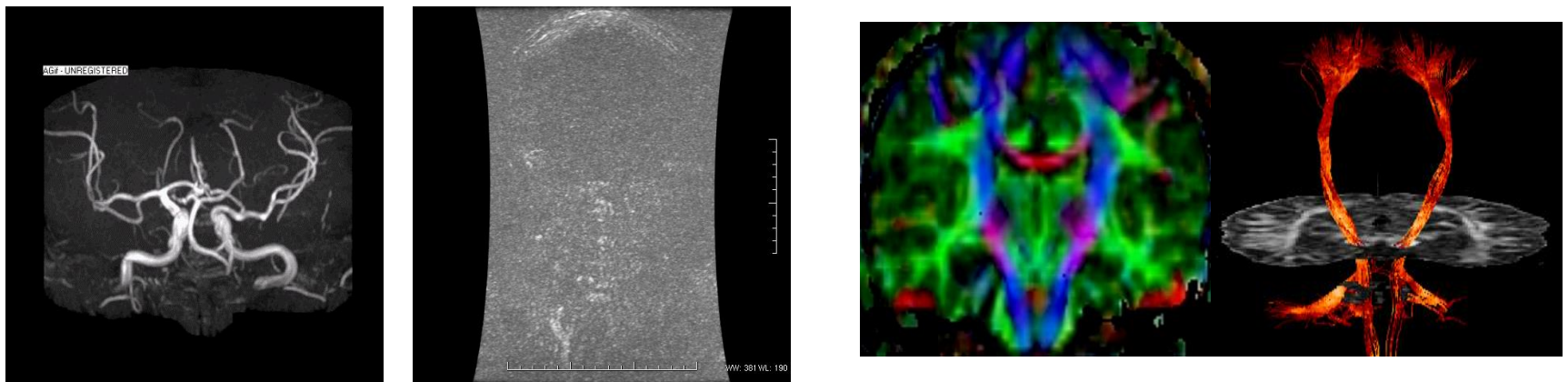
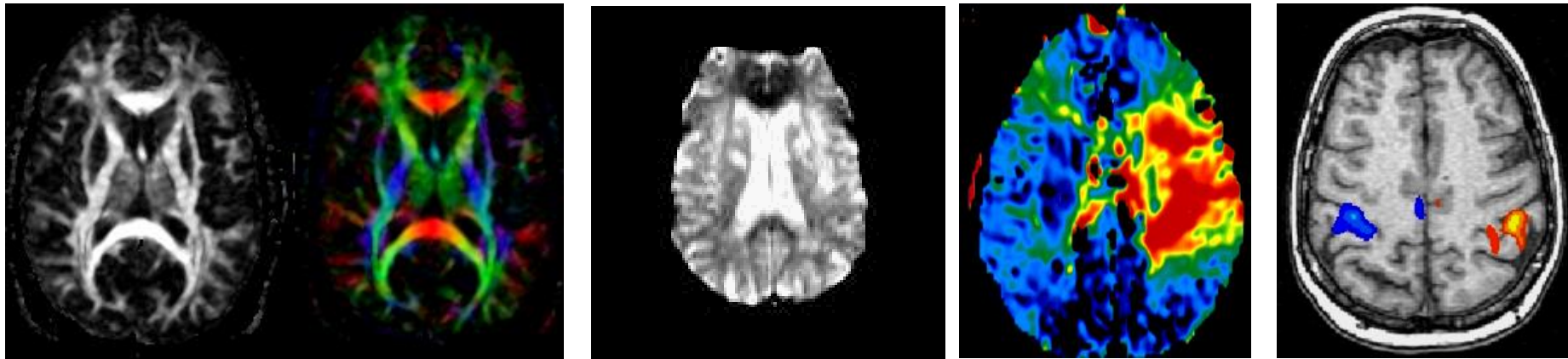
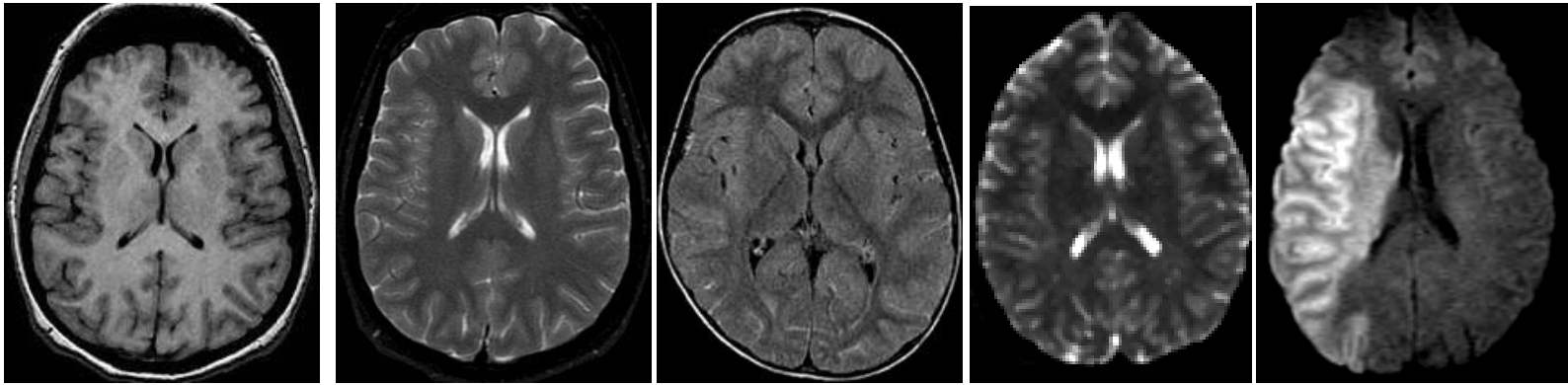
Benzi oligoclonale



- **5–10% false-negative liquor testing**
- **95% oligoclonal bands**
- **80% elevated IgG index**
- **50% elevated cells**

A. Healthy
B. MS-patients

Magnetic Resonance Imaging



Parametri MRI relevanți diagnostic

- **T 1 Gadolinium-enhancing (Gd+) lesions**
- **New active T2 lesions**
- **CU combined unique lesions**
(active T2- and T1-weighted gadolinium–diethylene triamine pentaacetic acid–enhancing lesions)
- **T 2 Burden of disease (BoD)**
- **Brain atrophy**
- **Number of T 2 lesions**
- **T 1 - Black holes**

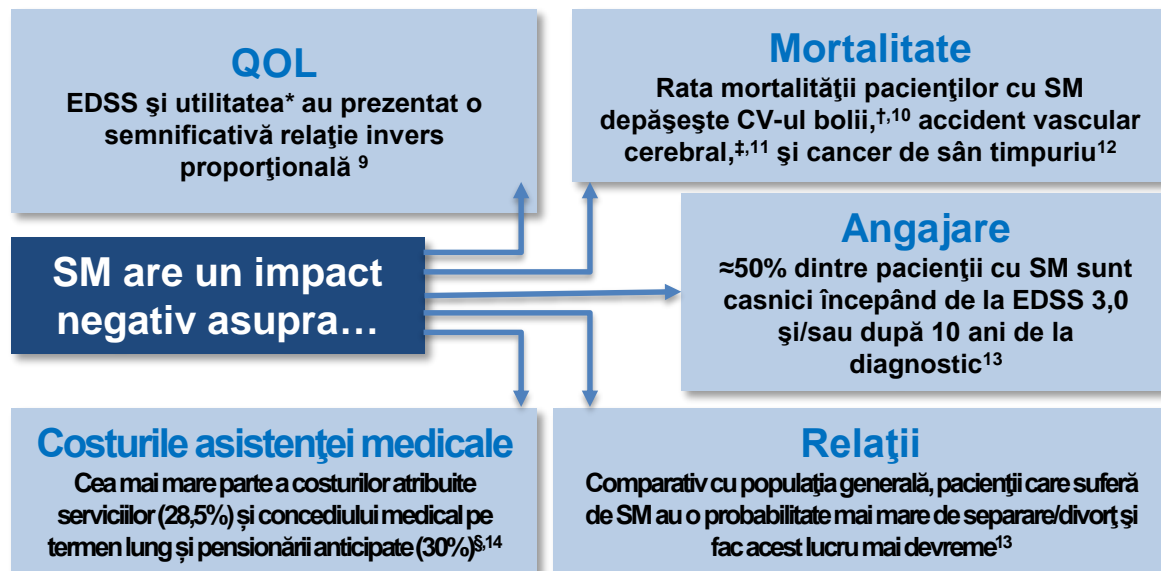
SM este o boală devastatoare

Disfuncții cognitive

- Prevalență: 43% la 65%^{1,2}
- Afectează randamentul la locul de muncă, activitățile de zi cu zi și funcționarea socială²

Scurtarea vieții

- Scăderea speranței de viață³⁻⁷ cu 5 până 11 ani
- Creșterea de la 2 la 7 ori a riscului de sinucidere^{5,8}
- ≈50% dintre pacienții cu SM mor din cauze asociate cu boala^{5,6,8}

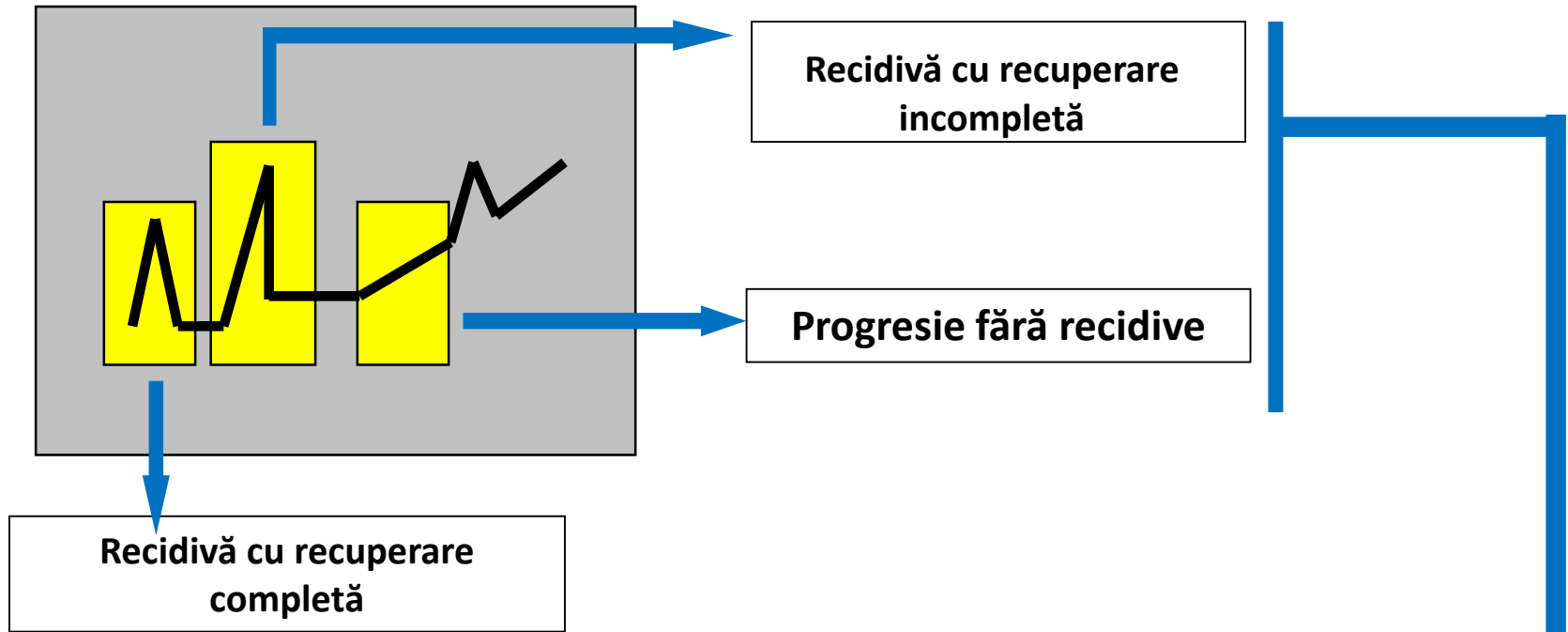


*În acest studiu, măsurătorile de utilitate au derivat din EQ-5D utilizând instrumentul EuroQol; †la pacienții cu diabet de tip 2; ‡ la pacienții cu boală cardiacă valvulară în Olmsted County, Minnesota; §pacienți cu EDSS ≥6.

EDSS=Scala stării de dizabilitate extinsă; QOL=calitatea vieții; CV=cardiovascular; EQ-5D=Calitatea vieții în Europa – 5 Dimensiuni.

1. Rao SM et al. *Neurologie*. 1991;41:685-691; 2. Rao SM et al. *Neurologie*. 1991;41:692-696; 3. Sadovnick AD et al. *Neurologie*. 1992;42:991-994;
4. Ebers GC. *J Psihiatrie neurologică neurochirurgicală*. 2001;71:16-19; 5. Torkildsen G et al. *Scler. Mult* 2008;14:1191-1198; 6. Smestad C et al. *Scler. Mult*. 2009;15:1263-1270; 7. Kingwell E et al. *J Psihiatrie neurologică neurochirurgicală*. 2012;83:61-66; 8. Sadovnick AD et al. *Neurologie*. 1991;41:1193-1196;
9. Orme M et al. *Prețuții sănătatea*. 2007;10:54-60; 10. De Marco R et al. *Îngrijirea diabetului*. 1999;22:756-761; 11. Petty DW et al. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1001-1008; 12. Hooning MJ et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1081-1091; 13. Pflieger CC et al. *Scler. Mult*. 2010;16:121-126;
14. Beg J et al. *Eur J Econ. Sănătății* 2006;7(suppl 2):S75-S85.

SM este o boală gravă



50% nu sunt în măsură să meargă fără puțin ajutor în 15 ani

Confavreux et al, 1980, Weinshenker et al, 1989, Runmarker et al, 1993

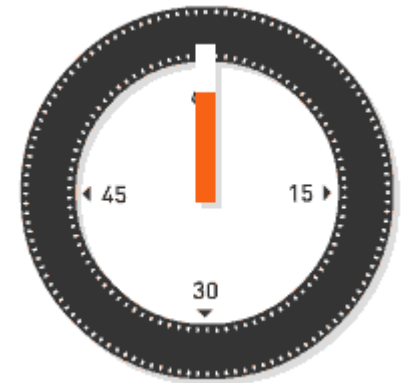
Nevoia tratamentului precoce in CIS si SM

*“The progressive nature of MS and the extent of subclinical damage already detectable at the first demyelinating event suggest that **early immunomodulatory treatment** may be **most effective**, by **inhibiting** the cascade of events leading to **irreversible axonal damage.**”*

De ce este important tratamentul in "early MS" (CIS)?

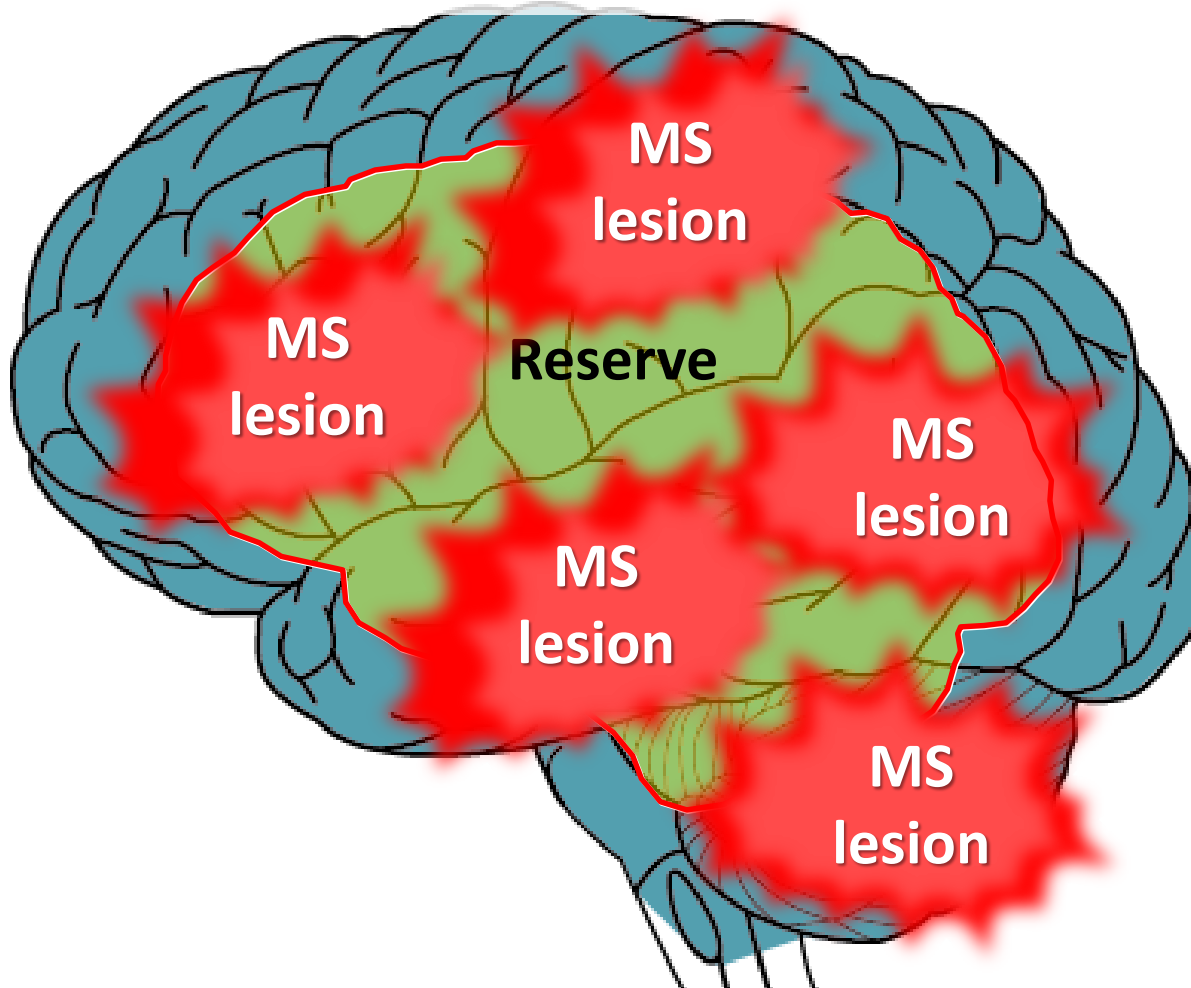
- Time is Brain...

Ce este pierdut prin întârzierea terapiei precoce sau prin "subexpunerea" pacienților la tratamentul precoce, este bun pierdut



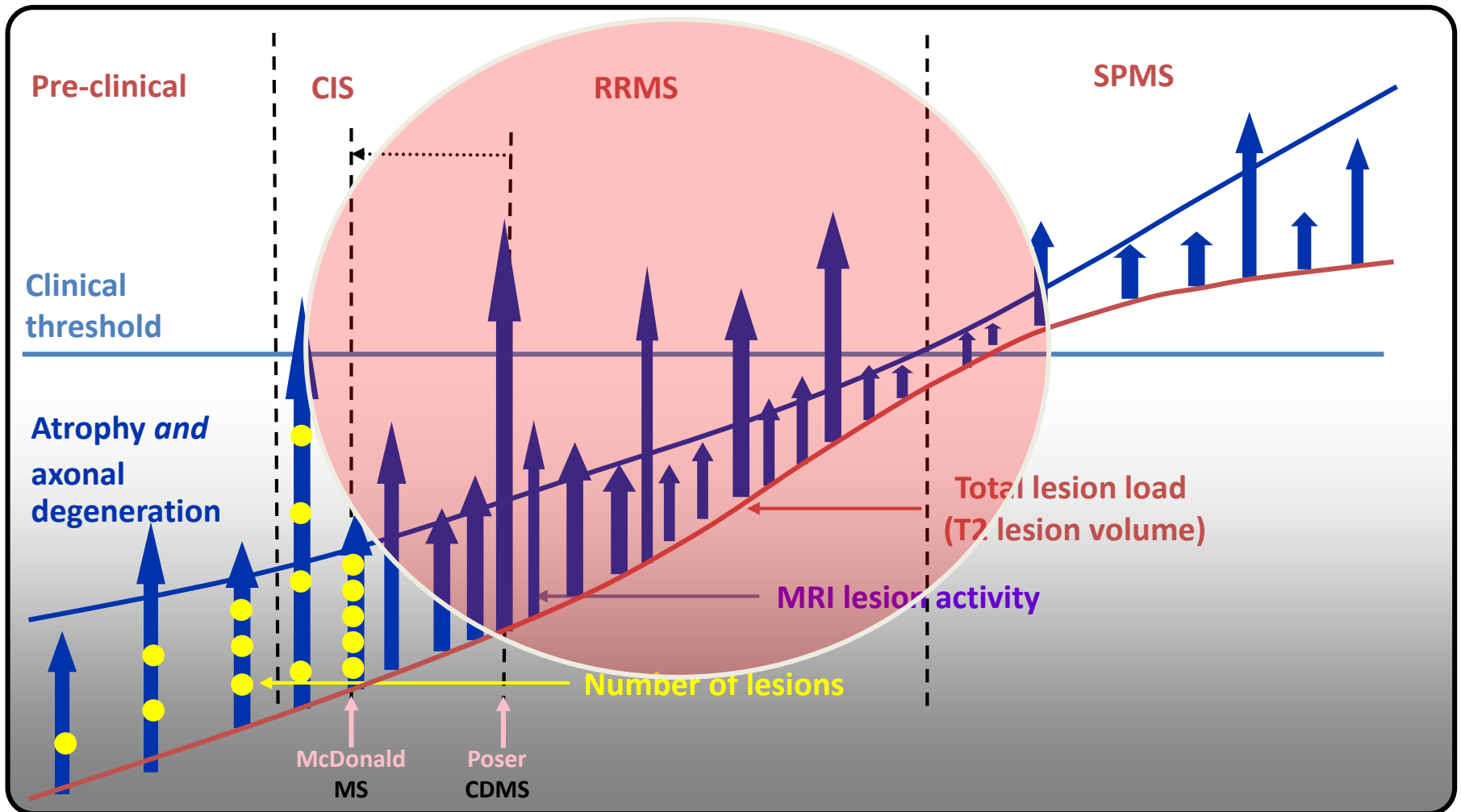
Lipsa controlului precoce a activității bolii epuizează “rezerva cerebrală”

**Minimum reserve required for
function (e.g. cognitive, motor)**



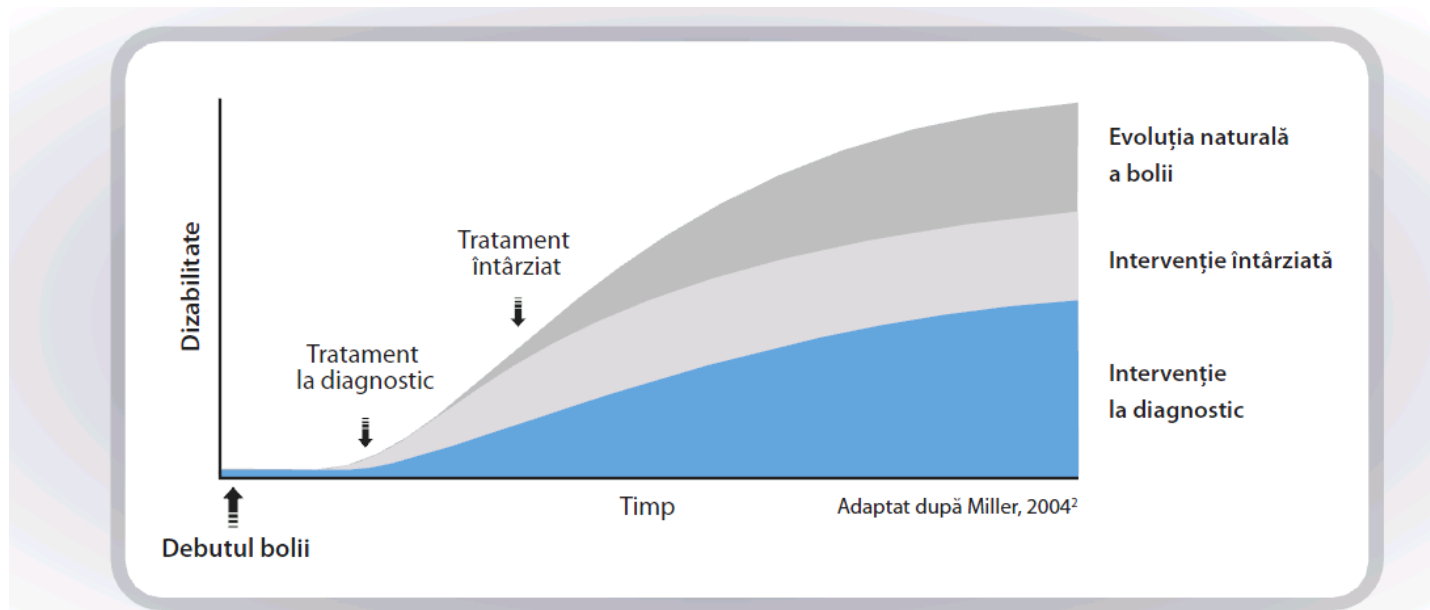
- Recaderile și activitatea IRM în primii ani nu se traduce în invaliditate imediată din cauza plasticității neuronale și excedentului.
- Leziunile acumulate diminuează “rezerva”, care normal este consumată mai târziu în viață în procesul normal de îmbătrânire care duce la o pierdere generală a neuronilor și axonilor.
- Cei care prezintă o reducere precoce mai mare a “rezervei” lor sunt mai predispuși la o progresie mai rapidă a dizabilității cu evoluția bolii și îmbătrânirea anormală.

From the first to the last relapse – Early treatment - how early is early ?



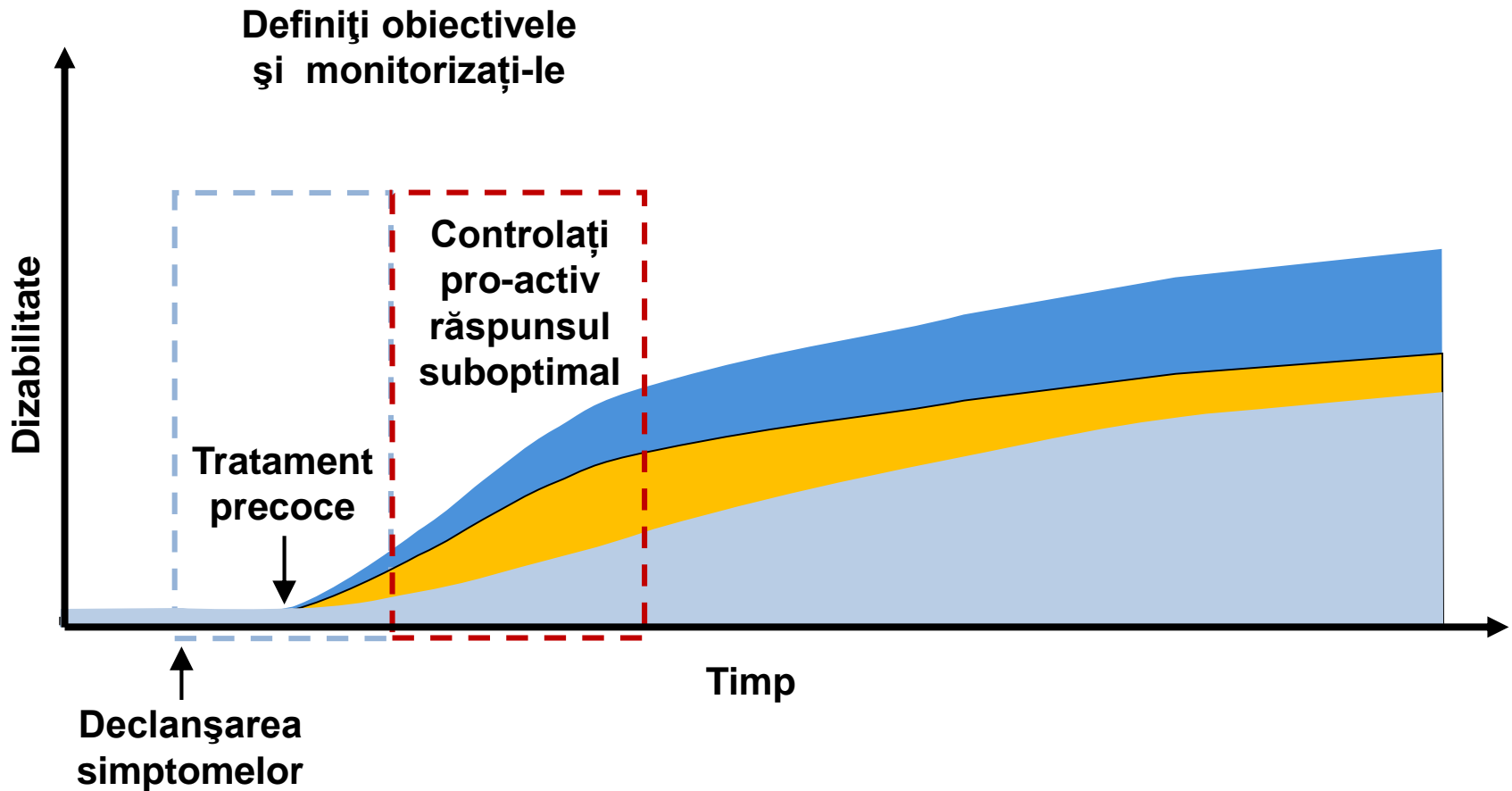
Tratamentul **precoce** este esențial pentru prevenția sechelelor pe termen lung

„Diagnosticul precoce și tratamentul inițiat devreme sunt condiții esențiale pentru prevenția pe termen lung a sechelelor la pacienții cu SM.”

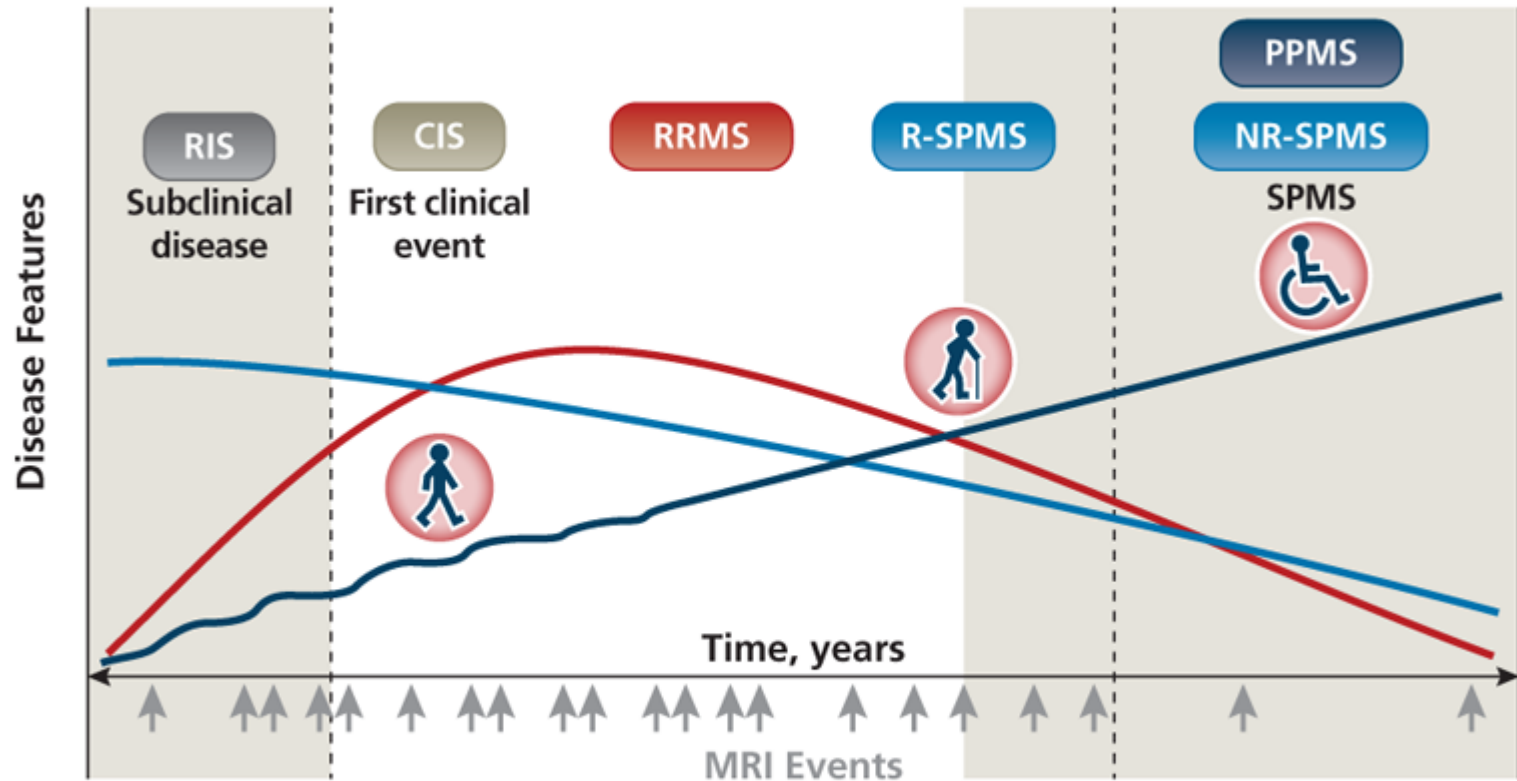


Inițierea precoce a tratamentului poate reduce activitatea bolii și poate încetini progresia dizabilității.

Tratamentul precoce, monitorizarea atentă și controlul au potențialul de a încetini cursul viitor al SM



What Is the Window of Opportunity in MS?

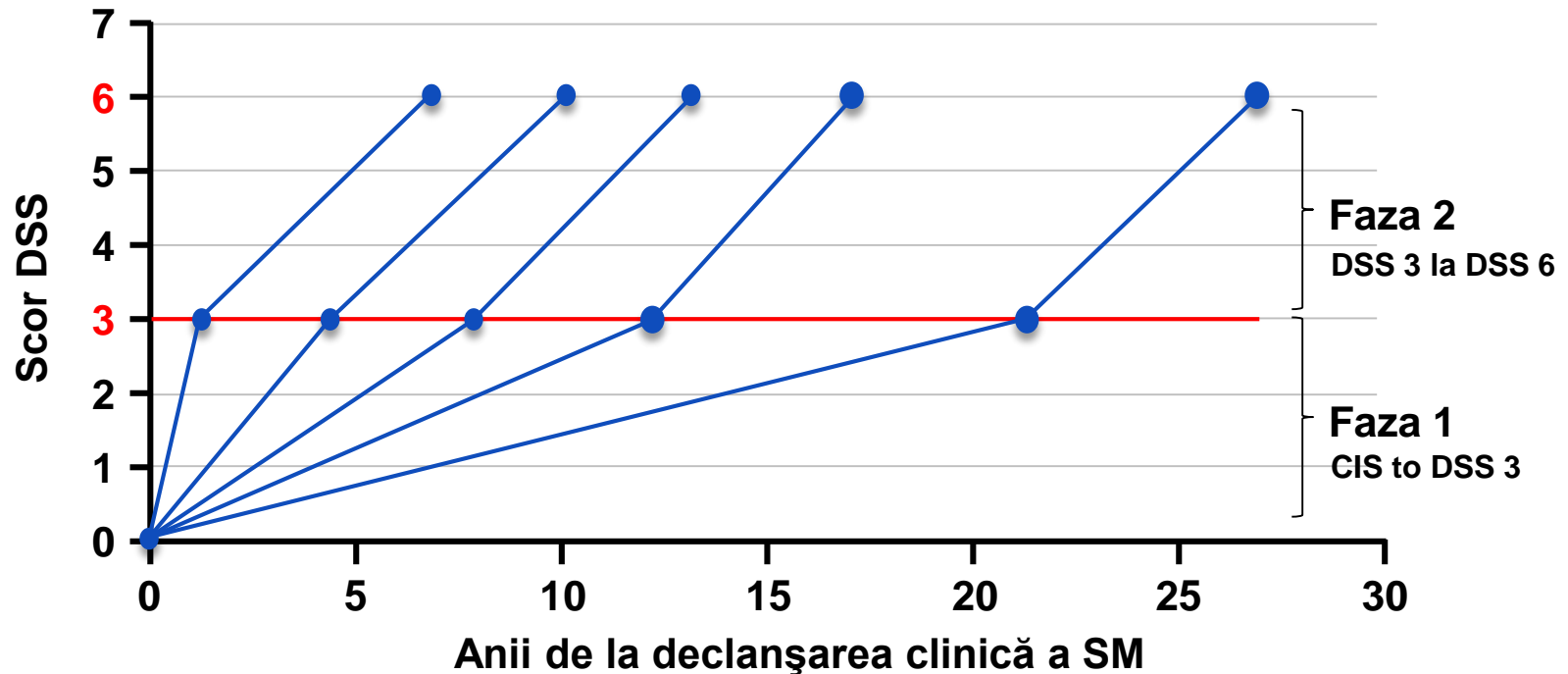


Data in patients with CIS suggest early treatment reduces rate of conversion to CDMS¹⁻⁶

— Brain volume
— Inflammation
— Axonal loss

Importanța menținerii EDSS < 3,0

Analiza bazei de date Rennes MS (n=2054) pentru determinarea intervalului de timp dintre DSS 3 la 6 la Pacienții Grupați în funcție de Δt pentru a atinge DSS 3



Faza 1: Cinci grupuri: Δt până la DSS 3 = <3 ani, 3 la <6, 6 la <10, 10 la <15, sau 15 ani

Faza 2: Valoarea mediană a Δt de la DSS 3 la 6 a fost de 4,4–6,8 ani

Multumesc

