

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PENTRU SCLEROZA MULTIPLĂ

O. Băjenaru¹, C.D. Popescu³, C. Tiu¹, D. Marinescu¹,
Gh. Iana²

¹Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica de Neurologie

²Spitalul Universitar de Urgență București, Departamentul de Imagistică

³Spitalul de Recuperare Iași, Clinica de Neurologie

Scleroza multiplă (SM) este cea mai frecventă afecțiune neurologică a adultului tânăr care determină invalidități majore, cel puțin în țările Europei și Americii de Nord. În țara noastră se estimează că această boală are o prevalență de cca. 35-40 la 100.000 locuitori, așa cum rezultă dintr-o serie de evaluări epidemiologice efectuate în anii '80, a căror analiză sistematică a fost realizată ultima dată în urmă cu peste 10 ani de către Prof. Dr. I. Stamatoiu și colab.

Este o boală care debutează la adultul tânăr (20-40 ani), e de 2-3 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Ca dispunere geografică predomină în regiunile nordice, prevalența mergând de la 1 la 100.000 locuitori în zonele ecuatoriale la 80 la 100.000 locuitori în nordul Europei și Americii de Nord.

Scleroza multiplă este o afecțiune cronică a sistemului nervos central (SNC), caracterizată prin episoade de *inflamație și demielinizare focală* cu localizări multiple diseminate în timp (având cel mai probabil la bază mecanisme autoimune îndreptate împotriva proteinelor mielinei, mediate de limfocitele T și declanșate de factori exogeni încă incomplet elucidați, la care se asociază un proces de *degenerescență și o funcție oligodendrocitară anormală*) și printr-un proces de *degenerescență axonală* (care se desfășoară în paralel, având însă o evoluție progresivă) la o persoană cu susceptibilitate genetică pentru boală. În prezent nu se poate stabili cu certitudine dacă leziunile inflamatoare reprezintă procesul patogen primar, iar degenerescența 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. Din punct de vedere al corelațiilor între aceste procese patologice și clinice, episoadele de inflamație/demielinizare focală se manifestă prin puseele clinice (recăderi urmate cel mai adesea de remisiuni, cel puțin în prima parte a evoluției bolii la majoritatea pacienților), în timp ce

degenerescența axonală este cauza majoră a invalidității progresive și ireversibile, fiind procesul dominant în formele progresive de boală (primară și secundară), dar prezent încă din stadiile cele mai precoce în toate formele cunoscute ale afecțiunii (inclusiv în forma cu recăderi și remisiuni).

FIZIOPATOLOGIE

Argumentele în favoarea componentei patologice autoimune a SM includ incidența crescută la femei, asocierea cu anumite antigene de histocompatibilitate (în special HLA DR), agregarea familială a cazurilor și asocierea altor boli autoimune la pacienți sau la rudele acestora și, nu în ultimul rând, răspunsul favorabil la tratamentul imunomodulator sau imunosupresor. Condiția obligatorie și necesară pentru a se produce atacul inflamator/imun asupra structurilor SNC este o modificare complexă, focală la nivelul barierei hematoencefalice care duce la modificarea permeabilității acesteia, permițând astfel pasajul din circulația sistemică în parenchimul SNC al mediatorilor celulari ai atacului imun (limfocite T sensibilizate).

Consecința inflamației și baza fiziopatologică a puseelor clinice de SM sunt reprezentate de procesul de *demielinizare* cu perturbarea transmiterii impulsului nervos la nivelul fibrelor nervoase afectate, la care se adaugă *suferința neuronală axonală* și *glială* (în principal oligodendrocitară) în grade variate. Demielinizarea se constituie clinic în leziuni localizate oriunde la nivelul substanței albe a SNC (dar și a fibrelor mielinizate care traversează substanța cenușie, inclusiv scoarța cerebrală și ganglionii bazali) și aflate în diferite stadii de evoluție, care pot coexista cu focare de remielinizare incompletă, disfuncțională, și al căror stadiu final este cicatricea astroglială (de unde provine termenul mai vechi de „scleroză în plăci“, dar și cel actual de „scleroză multiplă“).

DIAGNOSTIC CLINIC ȘI CLASIFICĂRI

A. Criterii de diagnostic

Diagnosticul de SM se bazează pe asocierea de semne clinice și paraclinice, întrucât nu există un singur semn clinic sau rezultat de investigație cu valoare patognomonică.

În timp, au fost elaborate mai multe seturi de criterii de diagnostic. Astăzi, diagnosticul de SM se bazează pe criteriile elaborate de Ian McDonald și colaboratorii și publicate pentru prima dată în 2001. Baza diagnosticului rămâne obiectivarea *diseminării în timp și spațiu* a leziunilor cu caracter *inflamator*.

Manifestările clinice cele mai sugestive pentru diagnosticul de scleroză multiplă pot fi grupate după cum urmează:

a. anomalii senzitive

- parestezii, adesea sub formă de amorțeli
- dureri
- semnul Lhermitte

b. anomalii motorii

- deficit motor de tip piramidal
- spasticitate
- contracții spastice (în flexie, în extensie)

c. anomalii vizuale

- nevrită optică (pierderea monoculară a vederii, însoțită eventual de durere și scotom central)

d. anomalii cerebeloase

- ataxie, incoordonare
- tremor cerebelos (asociat uneori cu tremor postural)
- dizartrie cerebeloasă

e. anomalii ale funcțiilor trunchiului cerebral

- diplopie
- dizartrie, disfagie, disfonie
- parestezii la nivelul feței
- pareză facială
- oftalmoplegie internucleară
- nevralgie trigeminală
- vertij

f. alte anomalii (mai rare la debutul bolii)

- crize paroxistice (cu durata de secunde/minute, dar care apar repetat timp de mai multe săptămâni pentru a avea semnificație de puseu SM)
- anomalii vezicale
- disfuncții sexuale
- tulburări cognitive

Sunt posibile 3 variante de diagnostic:

1. SM certă
2. SM posibilă: pacient cu tablou clinic sugestiv pentru dg. de SM, care nu a fost complet evaluat sau a cărui evaluare întrunește o parte, dar nu toate criteriile necesare pentru diagnostic.
3. SM absentă

Modificările LCR sugestive pentru diagnosticul de SM sunt: pleiocitoză moderată sub 50/mm³, discretă hiperproteinorhie, dar sub 0,8 g/l, cantitate crescută de IgG cu un index mai mare de 0,7 (față de cantitățile de IgG și albumină din ser), distribuție oligoclonală a IgG la electroforeză în gel de agaroză. Deși sugestive în context clinic, aceste modificări nu sunt patognomonice pentru SM.

Măsurarea potențialelor evocate, în special a celor vizuale, poate evidenția o alungire semnificativă a anumitor unde bine definite. Valoarea lor are o importanță mai mare la pacienții la care manifestările clinice sugerează diagnosticul de SM, dar la care examenul IRM cerebral este normal (pentru afectarea nervilor optici, spre deosebire de celelalte structuri encefalice, sensibilitatea potențialelor evocate vizuale este mai mare decât examenul IRM realizat cu aparatulă aflată în uzul clinic curent) sau la cei la care primele manifestări sunt de tip mielitic.

Criteriile Barkhof de diagnostic prin RM

Sunt criteriile cu valoare predictivă, ce se aplică pacienților care se prezintă pentru prima oară la neurolog, având sindroame clinice izolate, sugestive pentru diagnosticul de SM.

Întrunirea următoarelor criterii are valoare predictivă pentru instalarea la un pacient a SM definite clinic:

1. 1 leziune cu captare de gadolinium,
2. 1 leziune juxtacorticală,
3. 3 leziuni periventriculare,
4. 9 leziuni în total în secvență T₂.

Criteriile McDonald de diagnostic prin IRM

Conform Comitetului Internațional de Diagnostic al SM, diagnosticul bolii necesită întrunirea a minimum 3 dintre următoarele criterii:

1. 1 leziune captantă de gadolinium sau 9 leziuni hiperintense în T₂, dacă nu există leziuni captante de gadolinium;
2. minim 1 leziune infratentorială;
3. minim 1 leziune juxtacorticală (ce afectează fibrele în U subcortical);
4. minim 3 leziuni periventriculare.

Leziunile luate în calcul trebuie să aibă diametrul de minim 3 mm.

Diagnosticul diferențial

O serie de afecțiuni foarte diverse pretează adesea la confuzii cu SM. De aceea, etapa de diagnostic diferențial este extrem de importantă. În acest sens trebuie luate în discuție cel puțin următoarele tipuri de maladii:

A. Boli considerate a fi variante ale SM

- scleroză concentrică Balo
- demielinizarea subpială diseminată
- neuromielită optică

Tabelul 1

Criteriile de diagnostic McDonald (după Ian McDonald și colab., Ann Neurol 2001; 50:121-127)

Nr. crt.	Prezentare clinică	Date adiționale necesare diagnosticului de scleroză multiplă
1.	≥ 2 pusee; semne clinice obiective pentru ≥ 2 leziuni	Nici una
2.	≥ 2 pusee; semne clinice obiective pentru 1 leziune	Diseminarea în spațiu, demonstrată prin: 1. RM sau 2. ≥ 2 leziuni sugestive la ex. RM + LCR pozitiv sau 3. se așteaptă alte pusee clinice cu alte localizări
3.	1 puseu; semne clinice obiective pentru ≥ 2 leziuni	Diseminarea în timp, demonstrată prin: 1. RM sau 2. Al doilea puseu
4.	1 puseu; semne clinice obiective pentru 1 leziune (prezentarea monosimptomatică; sd. izolat clinic)	Diseminarea în spațiu, demonstrată prin: 1. RM sau 2. ≥ 2 leziuni sugestive la ex. RM + LCR pozitiv și Diseminarea în timp, demonstrată prin: 1. RM sau 2. Al doilea puseu
5.	Progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru SM	LCR pozitiv și Diseminarea în spațiu, demonstrată prin: 1. ≥ 9 leziuni cerebrale T ₂ sau 2. ≥ 2 leziuni în măduva spinării sau 3. 4 leziuni cerebrale și 1 leziune medulară sau 4. PEV anormale (întârziate, dar cu conservarea formei undelor) + 4-8 leziuni cerebrale/sub 4 leziuni cerebrale și 1 leziune spinală evidențiate RM și Diseminarea în timp, demonstrată prin: 1. RM sau 2. progresie continuă timp de 1 an

- variantă Marburg a SM acute
- SM pseudotumorală
- leucoencefalopatia lacunară concentrică
- scleroză mieloclastică difuză (boala Schilder)

B. Boli care seamănă clinic cu SM

- alte boli inflamatoare (infecțioase și non-infecțioase)
 - encefalitele/encefalomielitele postinfecțioase (postvaccinale)
 - encefalomielită acută diseminată (ADEM)
 - leucoencefalită acută hemoragică
 - mielită acută transversă
 - infecții spirochetale (neuroborelioza, sifilis)
 - infecții cu retrovirusuri (HIV-1, HTLV-1)
 - infecții cu virusuri herpetice
 - metastaze septice
 - infecții cu *Chlamydia pneumoniae*
 - bruceloză
 - meningită cronică
 - boala Behçet
 - sarcoidoză
 - lupusul eritematos diseminat și alte boli de colagen
 - sindromul antifosfolipidic
 - sindroame paraneoplazice
- tulburări metabolice și endocrine:
 - disfuncții tiroidiene
 - deficitul de vitamină B12

- deficitul de vitamină E
- deficitul de folați
- homocisteinemia
- mielinoliză osmotică (mielinoliză centrală pontină)
- boli genetice și neurodegenerative
 - leucodistrofiile (în particular adrenoleucodistrofia)
 - ataxiile primare
 - sindromul malformațiilor cerebrovasculare
 - vasculopatia cerebroretiniană hereditară
 - bolile enzimatice lizozomale
 - bolile peroxizomale
 - boala Wilson
 - boala neuronului motor
- boli neoplazice
 - limfomul intravascular (angioendoteliomatoza neoplazică)
 - metastazele din SNC
 - tumori cerebrale primare
- anomalii structurale cranio-cerebrale și ale coloanei vertebrale
 - chisturi arahnoidiene
 - arahnoidite
 - malformația Arnold Chiari
 - discopatiile vertebrale
 - siringomielia/siringobulbia

- boli toxice
 - leucoencefalopatia postchimioterapie
 - leziuni de iradiere
 - nevrita subacută mielo-optică (toxicitatea la clioquinol)
 - intoxicația cu tricloretilen
- C. *Boli sau anomalii structurale ale căror modificări IRM seamănă cu cele din SM*
 - leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP)
 - cele mai multe dintre bolile inflamatoare de mai sus și leucodistrofiile
 - boala de vase mici (cel mai adesea determinată de HTA cronică) cu diferitele ei forme anatomo-clinice: lacunarism cerebral, boală Binswanger
 - embolii cerebrale multiple
 - migrenă
 - vasculite ale SNC
 - leucomalacia periventriculară
 - CADASIL
 - lărgirea spațiilor Virchow-Robin (în afecțiunile de mai sus, în îmbătrânirea normală sau izolat)

Criteria de improbabilitate a diagnosticului

Prezența oricăruia dintre următoarele criterii nu exclude diagnosticul de SM, dar îl face foarte improbabil și impune investigații suplimentare de diagnostic diferențial:

1. antecedente heredo-colaterale de suferință neurologică
2. debut la sub 15 sau peste 55 de ani
3. simptome și semne sugestive pentru leziune unică a sistemului nervos
4. leziune spinală cu nivel clinic cert
5. sd. spinal pur (fără afectare suprascapulară)
6. semne de afectare de neuron motor periferic
7. tablou clinic pur psihiatric
8. tablou clinic de hemiplegie
9. boală continuu progresivă de la debut
10. absența benzilor oligoclonale în LCR

B. Clasificarea formelor de SM funcție de evoluția clinică

• Forma recurent-remisivă (SMRR)

Se caracterizează prin *pusee clinic certe*, cu recuperare clinică completă sau incompletă (cu sechele). Unele pusee pot să nu aibă deloc recuperare clinică. Între pusee, deficiturile neurologice se datorează acumulării sechelelor, *fără progresie clinică*.

Recidivă (recurență, recăderea sau puseul): semne clinice noi sau reapariția celor anterioare, cu durată de minim 24 de ore. Recidivele tipice se instalează de obicei în câteva zile, durează câteva săptămâni/luni și apoi sunt urmate de remisiune. Dintre posibilele variante clinice menționate mai sus, 3 tipuri de recăderi sunt aproape tipice în SM: nevrita optică,

mielopatia (adesea manifestată doar prin sindrom senzitiv cu nivel superior, la care se asociază în formele mai severe deficit motor de tip paraparetic, mai rar tetraparetic, cu tulburări de mers și instabilitate) și anomalii de trunchi cerebral.

Remisunea: recuperarea completă sau parțială (cu deficite reziduale), dar caracterizată prin lipsă de progresie a semnelor clinice.

După mai multe recăderi, cei mai mulți pacienți pot prezenta unele deficite reziduale, precum: reducere moderată a acuității vizuale la un ochi, diplopie, imperfecțiuni ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari, prezența reflexelor patologice caracteristice sindromului piramidal, dificultăți de mers, scăderea sensibilității proprioceptive la membrele inferioare (în particular cea vibratorie), disurie.

Forma recurent-remisivă de SM (SMRR) este cea mai frecventă formă clinică (60-70% cazuri); ea apare mai frecvent la femei (F:B = 1,8) și debutează cel mai adesea în jurul vârstei de 30 ani.

• Forma secundar progresivă (SMSP)

Se caracterizează prin recuperare parțială după pusee și *progresie continuă* întreruptă sau nu de pusee, ocazional cu faze de platou. Reprezintă transformarea tipului recurent-remisiv, după în medie 10 ani de evoluție. Unele caracteristici ale formelor de SMRR pot identifica riscul crescut al anumitor pacienți de a evolua către o formă de SMSP: vârsta mai înaintată la debut (peste 35 ani) și debutul cu determinări multiple (în special cu tulburări motorii și sfinteriene); mai mult de două recăderi în primul an; creșterea frecvenței recăderilor în ultimii ani de evoluție a bolii; remisiune slabă după recăderi; atingerea unui scor EDSS > 3,5 la un moment dat al evoluției; scor EDSS > 3 după primii 3 ani de evoluție; deficite moderate de tip piramidal; prezența unui mare număr de leziuni la examenul IRM.

• Forma primar progresivă (SMPP)

Se caracterizează prin *progresie continuă de la debut*, ocazional cu faze de platou și ameliorări minore, temporare. Această formă are distribuție relativ egală între sexe, debutează în jurul vârstei de 40 ani și afectează mai frecvent și mai sever, încă de la debut, măduva spinării.

• Forma progresivă cu recurențe (SMPR)

Caracterizată prin *progresie continuă* de la debut, dar cu *episoade acute de agravare* a tabloului clinic, cu sau fără recuperare completă. Este de fapt o formă particulară în care poate evolua forma primar progresivă, dar importantă din punct de vedere terapeutic (v. mai jos).

În funcție de severitatea clinică, se mai descriu, ca forme particulare de SM, o variantă malignă (formă rapid progresivă, cu invaliditate severă sau deces în

timp relativ scurt de la debut) și una benignă (mai mult o apreciere prognostică decât o formă clinică propriu-zisă, diagnosticată atunci când la peste 10 ani de la debut nu există agravare clinică sau nu s-a depășit scorul EDSS de 3).

După stabilirea diagnosticului pozitiv de scleroză multiplă și a formei sale evolutive, astăzi este obligatoriu pentru orice medic neurolog, să facă evaluarea gradului de invaliditate a pacientului conform scorului EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), această evaluare fiind necesară atât pentru aprecierea prognosticului evolutiv al pacientului, dar cel puțin în egală măsură pentru că reprezintă un criteriu important în stabilirea unei conduite terapeutice optime.

TRATAMENT

Deoarece, în pofida volumului enorm de cercetări făcut în ultimii 10-15 ani cu scopul de a elucidă etiologia SM, cunoștințele noastre actuale sunt încă destul de departe de a preciza o cauză a acestei maladii, nu există încă un tratament etiologic care să determine vindecarea afecțiunii. Cunoașterea lanțului complex de evenimente patogenice, în continuă dezvoltare, a putut însă să stea la baza dezvoltării unor posibilități terapeutice care, în anumite condiții (formă evolutivă, momentul introducerii terapiei), cresc șansele unei bune părți dintre pacienți de a li se modifica evoluția naturală a bolii, în sensul alungirii distanței dintre recăderi, a scurtării duratei și diminuării severității puseului, a reducerii acumulării de leziuni cerebrale (obiectivată imagistic prin IRM), întâzierii virajului spre formă secundar progresivă a SMRR și uneori a încetării invalidării neurologice (v. mai jos).

În prezent, posibilitățile terapeutice pe care le avem la dispoziție se pot grupa în următoarele categorii:

A. Tratamente care modifică evoluția bolii

A.1. Imunomodulator

A.2. Imunosupresor

B. Tratamentul puseului

C. Tratamentul simptomatic și recuperator

A. Tratamente care modifică evoluția bolii

În prezent, pe plan internațional sunt acceptate ca fiind medicamente care modifică evoluția bolii următoarele:

a. *imunomodulatoare*:

- interferonul beta 1a (REBIF), cu administrare s.c. 3 doze pe săptămână
- interferonul beta 1a (AVONEX), cu administrare i.m. 1 doză pe săptămână
- interferonul beta 1b (BETAFERON), cu administrare s.c. 1 doză la 2 zile
- glatiramerul acetat (COPAXONE) cu administrare s.c. câte 1 doză în fiecare zi

b. *imunosupresore*: – mitoxantrona (Novantrone)

Alte forme de tratament imunomodulator sau imunosupresor care pot fi folosite în tratamentul sclerozei multiple în situații particulare (v. mai jos) nu sunt încadrate și înregistrate de către autoritățile naționale și internaționale, în concordanță cu rezultatele studiilor clinice desfășurate până în prezent, ca agenți care modifică evoluția bolii.

Datorită proprietăților complexe, care privesc atât beneficiile terapeutice cât și reacțiile secundare și limitele de utilizare ale medicamentelor de mai sus, experții în domeniu au stabilit o serie de principii care să ghideze folosirea lor, adoptate în forme specifice de unele societăți naționale de scleroză multiplă precum cele din SUA (NMSS), Canada, Austria, Germania, Elveția, care sunt formulate după cum urmează (adaptate de Societatea de Neurologie din România la particularitățile țării noastre):

- evaluarea diagnostică și stabilirea indicațiilor terapeutice trebuie făcută numai de către medici neurologi cu experiență în îngrijirea pacienților cu scleroză multiplă (de preferat în centre medicale specializate, acolo unde acestea există!);
- inițierea terapiei cu un imunomodulator este recomandată cât mai curând după stabilirea diagnosticului de certitudine de scleroză multiplă conform criteriilor McDonald având evoluție cu recurențe, și poate fi luată în discuție la pacienți selecționați după criterii suplimentare (v. mai jos), la pacienții care au suferit un prim puseu care au risc crescut pentru a dezvolta scleroză multiplă;
- istoricul bolii, examenul clinic și IRM trebuie să demonstreze că boala este activă, recomandându-se ca formele benigne de SM să rămână sub observație și în situația în care, la un moment dat, boala ar deveni activă, să se introducă tratament imunomodulator (opinie împărțită de majoritatea experților, fără să fie însă o interdicție terapeutică!);
- accesul pacienților nu trebuie limitat de frecvența recăderilor, vârstă și nivel de dizabilitate (însă în limitele pentru care sunt înregistrate de către autoritățile naționale indicațiile și contraindicațiile fiecărui tip de medicament);
- pacientul trebuie să fie de acord cu supravegherea medicală pe termen lung;
- pacientului trebuie să i se explice în detaliu avantajele, dar și limitele și riscurile unui astfel de tratament;
- medicul curant trebuie să monitorizeze posibilele reacții adverse;
- toate preparatele medicamentoase demonstrate ca fiind modificatoare ale evoluției bolii trebuie să fie accesibile, astfel încât decizia de a folosi unul sau altul dintre medicamente să se facă strict individualizat pe criterii medicale; există unele studii clinice care au demonstrat că pentru unele

dintre aceste medicamente există un efect doză/beneficiu statistic semnificativ, ceea ce însă nu exclude individualizarea tratamentului;

- tratamentul nu trebuie oprit atâta timp cât asiguratorul evaluează că poate acoperi cheltuielile legate de tratament;
- *terapia trebuie continuată timp îndelungat, nedefinit*, cu excepția următoarelor circumstanțe (oprirea tratamentului poate conduce la o revenire a activității bolii ca înainte de tratament):
 - apare o lipsă clară a beneficiului terapeutic,
 - apar efecte secundare intolerabile,
 - date noi pun în evidență alte rațiuni de încetare a tratamentului,
 - devin accesibile forme terapeutice mai bune;
- se recomandă că toate aceste forme terapeutice să fie incluse în programe terapeutice acoperite financiar de un terț (sistem de asigurări de sănătate), astfel încât medicul și pacientul să determine împreună, *pe o bază individuală*, medicația cea mai adecvată;
- *trezirea de la un medicament la altul este permisă și trebuie să fie posibilă dacă există o rațiune medicală pentru a o face* (v. mai sus);
- terapia imunosupresoare cu mitoxantronă poate fi luată în discuție doar la pacienți selectați riguros, care fac o formă de boală agresivă cu recăderi cu evoluție netă spre agravare sau la cei care nu răspund la imunomodulatoare;
- cele mai multe condiții medicale concurente nu contraindică folosirea medicamentelor imunomodulatoare;
- nici una dintre formele de terapie de mai sus nu este aprobată pentru a fi folosită de către femei care doresc o sarcină, sunt însărcinate sau alăptează.

A.1. Tratamentul imunomodulator

Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator:

1. diagnostic de certitudine de SM, formă recurent-remisivă sau formă secundar progresivă (această din urmă formă având indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamentele menționate mai sus).
2. contraindicații ale tratamentului imunomodulator:
 - lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
 - SM formă primar-progresivă
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă
 - sarcină în evoluție
 - alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii
 - intoleranță la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

Eșecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un

pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an.

Interferonul-Beta

Indicații:

1. formă recurent-remisivă a SM (la pacienți cu recidive clinice)
2. formă secundar progresivă a SM (la pacienți cu recidive clinice); în formă fără recidive, eficacitatea interferonului-beta este incertă
3. sindroame clinice izolate cu mare risc de a se dezvolta în SM (indicație înregistrată în prezent doar pentru Avonex, dar și celelalte forme de interferon beta și glatiramerul acetat au în derulare studii clinice avansate pentru această indicație).

Efecte:

1. scade frecvența puseelor (măsurate clinic sau prin IRM);
2. scade severitatea bolii (apreciată ca „încărcare“ de leziuni în secvența T₂ a examenului IRM);
3. încetinește rata de progresie a invalidității. Eficacitatea ar putea fi mai mare la pacienți cu boală la debut sau la cei cu pusee frecvente.

Preparate, doze și cale de administrare:

Interferon β -1b (Betaferon, Betaseron):

- studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-5,5 și pentru SMSP cu scor EDSS \leq 6,5
- 25 μ g (8 milioane UI) subcutan o dată la 2 zile

Interferon β -1a (Avonex)

- studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-3,5
- 30 μ g (6 milioane UI) intramuscular o dată pe săptămână

Interferon β -1a (Rebif)

- studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0-5,0
- 44 μ g subcutan de 3 ori pe săptămână (se recomandă ca începerea tratamentului să se facă în prima lună cu 22 μ g subcutan de 3 ori pe săptămână, pentru a minimiza efectele secundare inerente inițial)

Calea de administrare nu influențează fundamental eficacitatea tratamentului, dar poate influența profilul reacțiilor adverse; în schimb, există rezultate din mai multe studii clinice recente care demonstrează existența unei relații doză/efect și mai ales o creștere a eficacității în relație cu frecvența dozelor, ceea ce pare să favorizeze administrarea unor doze mai mari și mai frecvente. Aceste considerații sunt însă orientative și nu exclud nici unul dintre preparatele medicamentoase a căror eficacitate clinică față de placebo a fost dovedită prin studii clinice (toate cele 3 medicamente au evidențe de tip I A în acest sens), în cele din urmă criteriul fundamental în conduita terapeutică fiind *individualizarea tratamentului* în cadrul indicațiilor ad-

mise și înregistrate la Agenția Națională a Medicamentului, în funcție în primul rând de eficacitatea sa; trebuie avute în vedere și intensitatea reacțiilor secundare și complianța pacientului.

Apariția anticorpilor la interferon beta este mai frecventă cu folosirea interferonului tip 1b decât cu tipul 1a, și la doze mai mari (ceea ce de fapt din punct de vedere biologic este de așteptat), dar semnificația lor clinică este incertă deoarece studiile au demonstrat că, în timp, nivelul titrului seric de anticorpi are tendința să scadă, chiar semnificativ pe măsură ce tratamentul continuă să se desfășoare neschimbat și că medicamentele care sunt mai eficiente clinic au și imunogenitate mai mare, neexistând o relație statistică între prezența anticorpilor și *eficacitatea clinică* (*criteriul major care de fapt primează în modul de realizare a tratamentului*). Evaluarea nivelului de anticorpi este justificată a fi luată în discuție doar în *cazuri individuale particulare* în care la un moment dat se constată o *scădere obiectivă a eficacității clinice* a unei anumite forme de interferon beta. În alte condiții, recomandarea actuală a experților în domeniu este că nu se justifică titrarea de rutină, sistematică, a anticorpilor la interferonul beta, indiferent de tipul său.

Glatiramer acetat

- studiile clinice au demonstrat eficiența sa clinică pentru SMRR cu scor EDSS de 0-5,0
- are ca efecte:
 1. scăderea frecvenței puseelor (măsurate clinic sau prin IRM)
 2. scăderea severității bolii (apreciată ca „încărcare“ de leziuni în secvența T₂ a examenului RM)
 3. încetinirea ratei de progresie a invalidității

Spre deosebire de interferonul beta, glatiramerul acetat poate fi folosit la pacienții cu depresie deoarece nu induce, de regulă, o astfel de reacție secundară.

Dacă însă, la un moment dat în cursul tratamentului (precoce sau tardiv), apar reacții urticariene extinse se recomandă oprirea glatiramerului acetat și înlocuirea cu un alt imunomodulator (inclusiv o formă de interferon beta).

Nu există dovezi certe asupra eficacității sale în formele progresive de SM.

Preparatul Copaxone se administrează în doze de 20 mg zilnic, subcutan.

Imunoglobulinele g administrate intravenos reprezintă o altă formă de tratament imunomodulator, neînregistrată oficial de nici o autoritate națională sau internațională în domeniul terapiei ca modificatoare a evoluției bolii; de aceea pot fi indicate la pacienți doar în situații particulare, cu asumarea de către medicul curant a responsabilității indicației, posibil justificată când nici una dintre formele de tratament imunomodulator aprobate și înregistrate ca atare de către autoritatea națională (ANM și MS)

nu poate fi folosită din motive medicale obiective. În particular, această terapie poate scădea riscul recidivelor în primele 3-6 luni postpartum (perioada de risc crescut) în: forma SMRR (scad frecvența puseelor și numărul leziunilor ce captează gadolinium la IRM); există de asemenea rezultate ale unor studii care, în situații particulare, ar putea justifica utilizarea lor în forma secundar progresivă (beneficii mici în ameliorarea tabloului clinic și scăderea progresiei bolii comparativ cu placebo).

Urmărirea evoluției sub tratament a pacienților cu SM aflați sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația).

Eșecul tratamentului imunomodulator constă în prezența a 4 sau mai multe pusee pe an (v. definiția de mai sus a eșecului terapeutic), progresia continuă a bolii sau reacții adverse severe. În aceste condiții se iau în considerare:

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor.

A.2. Tratamentul imunosupresor

Indicații: în forma secundar progresivă a SM sau în cazul eșecului tratamentului imunomodulator.

Mitoxantrona (Novantrone) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în SUA (și de către alte autorități naționale) ca modificator al evoluției SM; acest imunosupresor scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică și ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacțiilor adverse importante hematologice și al cardiotoxicității severe. În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, mitoxantrona este un medicament bine tolerat.

Doza este de 12 mg/m² intravenos o dată la 3 luni, cu o doză maximă cumulativă de 140 mg/m², sub monitorizarea atentă (începând din perioada pre-tratament pentru stabilirea indicației!) a funcției cardiace, hemogramei și funcției hepatice (în total 8-12 doze în 2-3 ani).

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției SM. De aceea,

ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

Azatioprina în doze de 100-200 mg/zi scade modest rata recurențelor SM, fără a influența semnificativ progresia bolii. Nu se recomandă utilizarea ei de rutină în această boală.

Metotrexatul în administrare orală în doze cuprinse între 7,5 și 20 mg o dată pe săptămână ar putea influența favorabil evoluția bolii în formele progresive de SM (ameliorează modest afectarea la nivelul membrilor superioare la pacienții care folosesc căruciorul, fără a influența totuși scorul EDSS sau leziunile vizibile în secvența T₂ a examinării IRM). Este utilizat adesea ca medicație de asociere la un regim de bază de interferon beta sau glatiramer acetat, fără însă ca această utilizare să se bazeze pe evidențe de clasa I sau II.

Ciclofosfamida în administrare i.v. ar putea fi utilă la pacienți tineri cu forme progresive de SM, în puls-terapie repetată lunar (perfuzie unică cu 800 mg/m² sau mai mult, până la o scădere controlabilă a numărului total de leucocite). Problema majoră a unei astfel de terapii este profilul de siguranță, la fiecare administrare apărând greață, anorexie, căderea părului; pe termen lung, riscul major este metaplazia și eventual apariția neoplaziilor de mucoasă vezicală. Administrarea orală a ciclofosfamidei nu este recomandată deoarece pe termen lung este grevată de un risc crescut de apariție a altor neoplasme, ceea ce nu s-a observat până în prezent la pacienții tratați pe cale i.v. De asemenea, există frecvent o afectare a funcției testiculare și ovariene (inducția la femeile tinere a menopauzei precoce).

Administrată în puls-terapie, ciclofosfamida nu modifică evoluția SM progresive.

Cladribina scade captarea de gadolinium a leziunilor IRM, atât în forma recurentă cât și în cea progresivă a SM, dar nu influențează favorabil nici frecvența puseelor, nici evoluția bolii.

Ciclosporina are un efect benefic modest asupra evoluției formei progresive de SM, ce este net depășit de reacțiile sale adverse severe (în special nefrotoxicitate).

Alte terapii:

- *mycophenolat-ul* este utilizat deocamdată doar în studii la pacienții supuși transplantului medular;
- *linomid* – imunomodulator ce prezintă un grad de eficacitate în SM progresivă; dar induce un risc crescut de infarct miocardic
- *schimbul plasmatic* – eficacitate minimă în SM progresivă; ar putea fi utilă în tratamentul episoadelor acute severe de demielinizare la pacienți fără invalidare anterioară; uneori poate fi folosită cu succes, în cazuri individuale la pacienții aflați sub o terapie cu un imunomodulator care fac un nou puseu neresponsiv la corticoterapie.

- *natalizumab (Antegren)* – anticorp monoclonal care blochează pătrunderea celulelor imune în parenchimul SNC; se administrează prin infuzie i.v. o dată pe lună, singur sau în combinație cu Avonex, în formele recurente de SM. Beneficiile constau în scăderea numărului de pusee și al numărului de noi leziuni captante de gadolinium la examenul IRM.
- iradierea limfoidă totală sau iradierea corporală totală cu doze mici urmată de transplant de măduvă hematogenă scade progresia clinică și activitatea RM a leziunilor; se realizează doar în cadrul unor studii clinice controlate pentru evaluarea eficacității pe termen lung și a profilului de siguranță.
- glucocorticoizii – în puls, terapie regulată, ca tratament cronic indiferent de frecvența recăderilor, reprezintă o metodă aflată încă în curs de evaluare; sunt indicii că ar putea fi o terapie utilă în tratamentul pe termen lung al SM (în forma secundar-progresivă metilprednisolonul administrat intravenos lunar ar ameliora modest progresia invalidității), *nefiind însă în prezent nici un fel de dovezi certe în acest sens.*

B. Tratamentul puseului

Glucocorticoizii reprezintă indicația majoră de tratament al recăderilor în orice formă clinico-evolutivă de scleroză multiplă, în doze mari administrate i.v. În acest mod este demonstrat că tratamentul cortizonic ameliorează viteza de recuperare funcțională a pacienților, scăzând durata și severitatea puseului și numărul de leziuni captante de gadolinium la examenul IRM cerebral. *Folosirea lor însă nu diminuează invaliditatea acumulată prin pusee repetate.*

Preparate și doze:

1. Metilprednisolon în doze mari: 1 gr i.v. în 1-2 h zilnic timp de 3-5 zile. Cele mai multe protocoale întrerup apoi brusc corticoterapia. Există însă și autori care recomandă scăderea progresivă ulterioară a dozelor cu prednison per os 60-80 mg/zi, 7 zile, cu scăderea a 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună.
2. Prednison oral – studii recente au arătat că și dozele mari administrate per os ar avea eficacitate similară.
3. Dexametazona – 8-12 mg i.v. la 8-12 ore timp de 3-7 zile, urmată de administrare orală.
4. Prednison – 60-80 mg/zi 7 zile, cu scăderea a 10 mg la fiecare 4 zile, timp de 1 lună.

Eficacitatea lor se manifestă doar pe termen scurt și nu este influențată semnificativ de tipul preparatului, doza sau calea de administrare.

C. Tratamentul simptomatic și recuperatoriu

Tratamentul simptomatic și recuperatoriu are ca scop general ameliorarea calității vieții pacienților cu SM, cu menținerea integrării lor sociale cât mai

mult timp posibil. El este adaptat în funcție de stadiul clinic al bolii și de gradul de invalidare caracteristic fiecărui pacient și se adresează diferențiat fiecărui aspect clinic al bolii: invalidarea motorie, disfuncția sfincteriană, dificultățile de comunicare, afectarea cognitivă, disfuncțiile emoționale etc.

Obiectivele acestor măsuri sunt: prevenirea complicațiilor bolii, diminuarea handicapului și limitarea dependenței pacientului prin optimizarea utilizării resurselor fizice și psihologice restante.

Fizioterapia are ca scop: menținerea stabilității posturale, conservarea și ameliorarea motilității prin exerciții regulate de cultură fizică medicală, prevenirea contracturilor, menținerea unor posturi corecte, utilizarea corectă a ortezelor, bastoanelor etc., și gimnastică respiratorie.

Terapia ocupațională se adresează tuturor activităților vieții cotidiene a pacientului, având ca scop menținerea acestuia angrenat în activități sociale și independent, în îngrijirea propriei persoane, cât mai mult timp posibil. Necesită o echipă multidisciplinară, care să combine abordarea aspectelor motorii cu cele cognitive și cu integrarea în viața pacientului a diferitelor dispozitive și echipamente care îi asigură un grad crescut de independență la domiciliu și în comunitate.

Cele mai frecvente simptome asociate sclerozei multiple înregistrate la acești pacienți sunt: tulburările sfincteriene și de tranzit intestinal, oboseală cronică, spasticitatea și contractiile spastice, durerea, disfuncțiile cognitive, depresia, tremorul și tulburările de echilibru, disfuncțiile sexuale, simptomele paroxistice și tulburările motorii.

Tulburările sfincteriene necesită un barem minim de investigații constând în anamneza obținută de la pacient și de la partenerul de viață, urofluxmetrie și determinarea cantității de urină reziduală. Disfuncțiile vezicale la pacienții cu scleroză multiplă pot avea mai multe forme, important de recunoscut, pentru a găsi soluția terapeutică cea mai adecvată: vezică mică spastică (se ameliorează la oxibutinină, tolterodină), vezică mare flască (necesită drenaj mecanic fie prin autosondare intermitentă, fie prin sondă vezicală fixă) și vezică neurogenă prin disinerție între sfinctere și detrusor (dificil de tratat, prin combinație între autosondare intermitentă și anticolinergice, sau injectare de toxină botulinică).

Tulburările de tranzit intestinal se pot manifesta prin constipație, incontinență fecală sau diaree. Se tratează prin modificarea tipului de alimentație (creșterea cantității de fibre vegetale în cazul constipației sau, dimpotrivă, eliminarea alimentelor și băuturilor care produc diaree etc.), folosirea medicamentelor și manevrelor medicale adecvate (supozitoare, clisme, antidiareice – de la caz la caz) la care se asociază manevrele de îngrijire și igienă corespunzătoare.

Oboseala cronică întâlnită la bolnavii cu SM poate fi primară (de mare intensitate, nu este declanșată de un factor precipitant, este adesea influențată de căldură și umiditate, nu dispăre la repaus, apare adesea în cursul zilei și se accentuează în prima parte a după-amiezei), secundară (determinată de o proastă igienă a somnului, de eforturile fizice mai mari decât normal implicate deficitului motor, de efectele secundare ale unor medicamente sau de prezența comorbidității), asociată unei depresii, determinată de o stare de decondiționare fizică sau poate fi o oboseală normală. De aceea, pentru o atitudine terapeutică corectă, este esențial să se stabilească tipul de oboseală (în care identificarea unei comorbidități este extrem de importantă: sindrom anemic, disfuncție tiroidiană, boli infecțioase intercurente, dar care în aceste cazuri pot avea o evoluție severă etc.) și să se facă un tratament adecvat în consecință. De asemenea se impun adesea modificări în stilul de viață, utilizarea tehnicilor celor mai potrivite aparținând medicinei de recuperare, consiliere psihologică. Dintre medicamentele care pot fi utilizate în ameliorarea simptomatică a oboselii la pacienții cu SM sunt recomandate: modafinilul (încă neînregistrat oficial în România; dozele recomandate sunt 100 mg/zi inițial apoi se crește până la 200-400 mg/zi în priză unică dimineața), amantadină (100 mg de 2 ori pe zi), fluoxetină (20 mg o dată pe zi), 4 – aminopiridină (neînregistrată oficial în România), suplimentarea aportului de cafeină (dacă nu sunt contraindicații); uneori s-au observat ameliorări la antiinflamatoare nesteroidiene (neconfirmate prin studii controlate), în particular la aspirină.

Spasticitatea cauzată la acești pacienți de însăși afectarea frecventă a căilor cortico-spinale poate fi uneori agravată de o recădere în evoluția bolii, de o infecție urinară, de tulburările de tranzit intestinal, de prezența escarelor, de tratament ortopedic inadecvat (orteze nepotrivite etc.), de îmbrăcăminte sau încălțăminte prea strâmte; o mențiune particulară trebuie făcută cu privire la faptul că, uneori, s-a observat că interferonul beta poate produce o accentuare tranzitorie a spasticității mai ales la pacienții sensibili la căldură, dar care nu implică oprirea medicației, ci, la nevoie, asocierea de medicamente care scad spasticitatea și/sau antiinflamatoare nesteroidiene. Tratamentul spasticității implică măsuri generale care au ca punct de plecare identificarea aspectelor mai sus menționate, fizioterapie și instituirea medicației adecvate. Medicamentele care diminuează spasticitatea pot fi grupate în:

- medicamente de primă alegere: baclofen 20-100 mg/zi, tizanidină inițial 2 mg/zi apoi se crește lent până la maximum 16-20 mg/zi (cu prudență se pot folosi aceste două medicamente și în asociere);

- medicamente de a doua alegere: benzodiazepine, gabapentină;
- medicamente de a treia alegere: toxină botulinică, clonidină, dantrolenum (cu prudență în tratamentul cronic datorită hepatotoxicității sale);
- alte medicamente cu utilizare limitată și/ sau strict controlată (tetrahidrocannabinol, opioizi, fenotiazine, glucocorticoizi, ciproheptadina), unele dintre acestea deocamdată doar în cadrul unor studii strict controlate conform regulilor de bună practică clinică.

În caz de eșec, în cazuri individuale a căror indicație poate fi riguros justificată medical, se poate recurge și la proceduri simptomatice chirurgicale (unele doar în cadrul unor studii clinice strict controlate conform regulilor de bună practică clinică):

- instalarea unei pompe cu baclofen;
- proceduri ablativă periferice:
 - rizotomie posterioară
 - neurectomie periferică (blocuri nervoase cu fenol/alcool)
 - modificări ale inserțiilor tendinoase;
- proceduri ablativă centrale:
 - cordotomie
 - mielotomie
 - proceduri stereotaxice
- instalarea de stimulatoare cerebeloase sau spinale.

Disfuncțiile sexuale la pacienții cu SM pot rezulta din localizarea leziunilor caracteristice bolii înseși la nivel spinal și/sau cerebral, se pot datora unor factori psihologici (în cadrul depresiei, anxietății), spasticității, oboselii, durerilor sau efectelor secundare ale unor medicamente. De aceea, identificarea atentă a cauzei acestor tulburări constituie calea principală pentru o abordare terapeutică specifică, adecvată. Dintre medicamentele care pot fi utile la bărbații cu SM aflați în astfel de situații se pot folosi: sildenafilul citrat, prostaglandina E1, papaverina injectabilă.

Durerea este un simptom relativ comun la pacienții cu SM. Poate fi acută sau cronică, profundă sau sub formă de arsură, cu localizare greu de delimitat sau segmentară; uneori, poate fi lancinantă și când este localizată în teritoriul feței poate fi chiar confundată cu o nevralgie esențială de trigemen. Alteori, durerea nu este neurogenă, ea datorându-se unei infecții de căi urinare inferioare, sau să fie o durere musculo-scheletală indusă de spasticitate, imobilizare, de decubit, de un viciu de postură etc. Ca și în cazul celorlalte simptome, și în cazul durerii trebuie identificată exact cauza ei pentru a corecta condițiile generatoare. Fiziokinetoterapia joacă un rol deosebit în tratamentul acestor simptome, procedeele specifice fiind adaptate de la caz la caz. Medicamentele folosite depind, de asemenea, de tipul de durere. În cazul durerii neurogene pot fi utilizate: gabapentina (până la maximum 3600 mg/zi), carbamazepina (400-1000

mg/zi), amitriptilina (50-75 mg/zi), nortriptilina (100-150 mg/zi), valproatul (500-1500 mg/zi) sau alte medicamente antiepileptice care adesea au în spectrul lor terapeutic și această indicație.

Tremorul în SM se datorează în general afectării căilor cerebeloase și a trunchiului cerebral, poate fi postural sau intențional, uneori foarte invalidant și poate avea orice localizare (membre, trunchi, extremitate cefalică). În general, tratamentul său este dificil și cu eficacitate limitată. Se pot folosi dispozitive medicale (greutăți, dispozitive speciale de asistență a mișcării, suporturi pentru membre etc.) specifice terapiei ocupaționale și de recuperare. Dintre medicamentele care pot fi indicate în această situație pot fi utilizate, de la caz la caz: propranololul, clonazepamul, primidona, ondansetrona, gabapentina, lamotrigina, carbamazepina, valproatul.

Recuperarea vorbirii necesită o evaluare inițială a funcției respiratorii și a nervilor cranieni și se adresează atât dizartriei cât și performanțelor lingvistice. Dizartria se ameliorează prin gimnastică respiratorie însoțită de stimulare velofaringiană, rezonatorie și articulatorie. Tulburările cognitiv-lingvistice necesită exerciții lexicale și semantice, atât orale cât și scrise.

Tulburările de deglutiție sunt minore, dar frecvente în stadiile inițiale ale bolii și trebuie evaluate precoce pentru a preveni complicații ulterioare severe. Se utilizează tehnici de activare a reflexelor de masticăție și de deglutiție, tehnici compensatorii și posturi speciale.

Simptomele paroxistice sunt reprezentate de un grup de manifestări (senzitive sau motorii) care apar brusc, se extind în câteva secunde, durează secunde-minute, apar de mai multe ori în cursul unei zile și nu lasă deficite reziduale. Se consideră că aceste manifestări sunt consecința unei transmiteri efaptice a impulsurilor nervoase la nivelul axonilor în zonele de demielinizare. Aceste simptome pot fi uneori declanșate de căldură, de stimuli senzitivi sau de anumite mișcări. Clinic, ele pot îmbrăca aspecte foarte diferite, precum: distonii paroxistice, spasme tonice, deficit motor tranzitoriu, miokimii faciale, singultus, parestezii paroxistice, semnul Lhermitte, nevralgii paroxistice, prurit paroxistic. Tratamentul simptomatic se poate face uneori în funcție de tipul de simptom.

Nu în ultimul rând, tulburările cognitive și depresia reprezintă unele dintre cele mai dificile probleme de abordat la pacienții cu scleroză multiplă.

Tulburările cognitive, care pot evolua până la stadiul de demență multisclerotică, sunt în cea mai mare măsură consecința leziunilor primare de degenerescență axonală și pierderii neuronale caracteristice însăși progresiei bolii urmate de atrofia cerebrală. De aceea în momentul de față, cea mai importantă cale de prevenție a acestor manifestări este utilizarea cât mai precoce și mai susținută a tera-

piei modificatoare a evoluției bolii (v. mai sus). Evaluarea lor implică examen clinic și neuropsihologic periodic, precum și examen IRM cerebral cu măsurarea riguroasă a unor indici de atrofiere cerebrală precum și o cooperare permanentă cu familia pacientului.

Asociat tratamentului mai sus menționat se recomandă o serie de măsuri de tratament psihologic. Abordarea neuropsihologică trebuie făcută de specialistul antrenat în problematica bolii, ținând cont de nevoile emoționale, cognitive și sociale ale pacienților, care diferă în fiecare stadiu de boală, începând cu momentul diagnosticului.

Depresia s-a observat la cel puțin jumătate dintre pacienții cu scleroză multiplă, de obicei în stadiile precoce de boală, când invaliditatea fizică este mică sau aproape absentă. Asociat depresiei se pot observa o iritabilitate crescută, tulburări de somn, scăderea stimei față de sine. Tratamentul ideal constă în combinația între psihoterapie și medicația antidepresivă. Din această din urmă categorie de medicamente se pot folosi cu bune rezultate antidepresivele triciclice (amitriptilina 25-75 mg/zi, nortriptilina 50-150 mg/zi), având însă riscul cardiotoxicității în utilizarea pe timp îndelungat; inhibitorii de recaptare a serotoninei (fluoxetina 10-80 mg/zi, paroxetina 10-50 mg/zi, sertralina 25-200 mg/zi, citalopramul 10-60 mg/zi), inhibitorii de recaptare a noradrenalinei și serotoninei (venlafaxina 75-300 mg/zi administrată în două doze zilnice).

În concluzie, sintetizând toate aspectele discutate mai sus, prin prisma datelor științifice actuale privind scleroza multiplă (afecțiune pentru care în mod particular toate normele privind diagnosticul și tratamentul au un caracter istoric, limitat în timp, datorită multelor aspecte necunoscute încă, dar care vor fi descifrate o dată cu progresul rapid al cunoașterii științifice) putem afirma în acest moment următoarele principii de diagnostic și tratament:

1. Diagnosticul pozitiv de scleroză multiplă se face în principal pe baza datelor clinice și a aspectului IRM conform criteriilor stabilite de McDonald și colab. Celelalte investigații paraclinice devin necesare doar dacă pe baza acestor date nu se poate stabili certitudinea de diagnostic și pentru realizarea diagnosticului diferențial.
2. Stabilirea diagnosticului de SM certă implică stabilirea formei clinice și a gradului de invalidare prin folosirea unor scale de evaluare specifice (EDSS).
3. Tratamentul puseului de SM (recădere, recidivă) se face de elecție cu doze mari de glucocorticoizi administrate i.v. pe termen scurt.
4. Toate cazurile de SMRR au indicație de tratament imunomodulator de lungă durată pe termen nelimitat.
5. SM este o boală cronică, pe toată durata vieții și nu este cunoscută în prezent nici o rațiune de întrerupere a unui astfel de tratament, o dată început; dacă un anumit tip de tratament modificator al evoluției nu este tolerat sau eșuează, trebuie să se recurgă la o altă terapie cunoscută din aceeași categorie.
6. Evoluția pacienților trebuie să fie supravegheată clinic și prin IRM. Modificările sau adăugirile la tratament trebuie începute înainte de pierderea ireversibilă a unei funcții.
7. Cazurile de SMSP necesită tratament agresiv precoce. Tratamentul instituit tardiv la acești pacienți (mai mulți ani de la virajul formei RR spre SP) aduce beneficii clinice mult mai mici.
8. Nu este de așteptat ca formele primar progresive de boală (SMPP) să răspundă semnificativ la un tratament modificator al evoluției bolii cunoscut în prezent.
9. Tratamentul simptomatic și recuperator este tot atât de important ca și tratamentul modificator al evoluției bolii din perspectiva ameliorării calității vieții zilnice a pacientului și familiei sale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Coyle PK, Hammad MA – Atlas of multiple sclerosis. Science Press, London 2003.
2. Freedman MS et al – International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2002; 8; 19-23.
3. Goodin DS et al – Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 2002; 58: 169-178.
4. McDonald WI et al – Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 50: 121-127.
5. National Multiple Sclerosis Society (NMSS) – Disease management consensus statement, Treatments > Medications Used in MS, site accesibil pe Internet la www.nmss.org
6. Panitch H et al – Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. *Neurology*, 2002; 59: 1496-1506.
7. PRISMS Study Group – Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998; 352: 1498-1504.
8. Samuels MA (edit.) – Manual of neurologic therapeutics, 7-th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
9. Sharief MK – Dose and frequency of administration of interferon-b affect its efficacy in multiple sclerosis. Review article, *Clin Drug Invest* 2003; 23: 551-559.
10. Stamatoiu IC (sub red.) – Scleroză multiplă, Editura Medicală, București, 1989.
11. Victor M, Ropper AH – Adams and Victor's Principles of Neurology, 7-th edition, McGraw-Hill, New York, 2001.