

טרשת נפוצה - Multiple Sclerosis

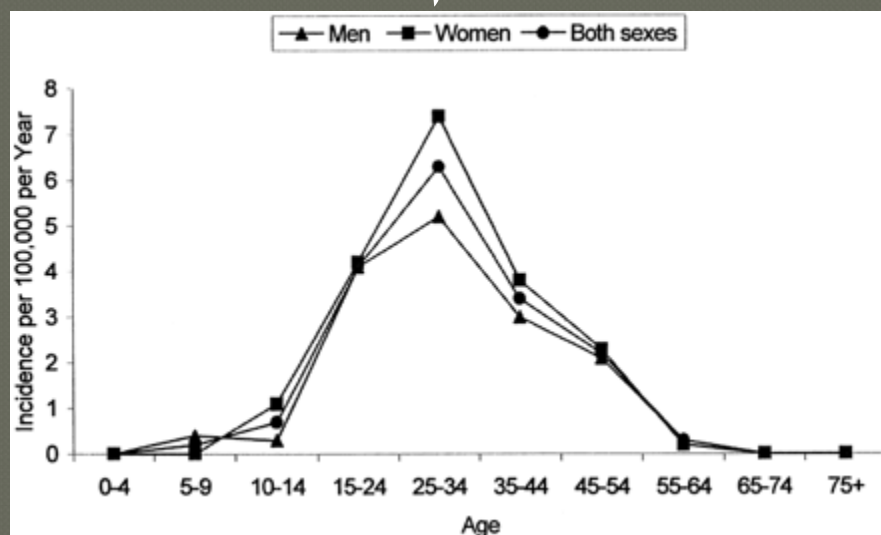
המרכז לטרשת נפוצה
מרכז רפואי שיבא, תל השומר
יוני 2011

מפתח סמינר

- אפידימיולוגיה
- פתולוגיה
- פתופיזיולוגיה
- קליניקה אופיינית
- סיווג המחלה
- מבחנים דיאגנוסטיים
- אבחנה
- טיפול
- פרוגנוזה

אפידימיולוגיה

- משפיעה על 350,000 חולים בארה"ב
- בישראל מספר משוער של 4000-5000 חולים
- היארעות גבוהה ביותר בקבוצת המבוגרים הצעירים
- סימפטומים ראשונים בד"כ לפני גיל 55 עם פיק בהיארעות בגילאי 20-40*



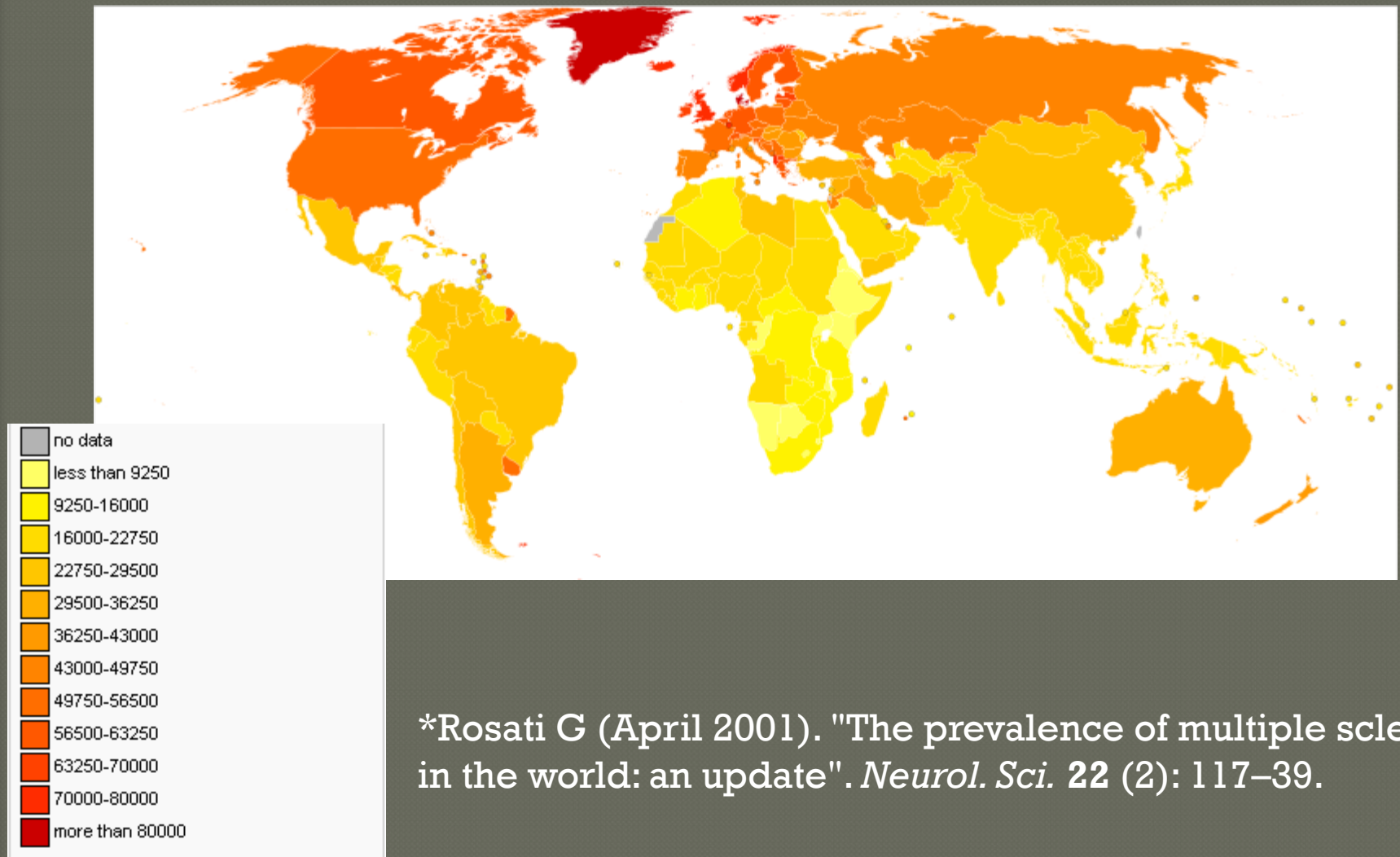
*Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily, Neurology January 9, 2001 vol. 56 no. 1 62-66

מי מושפע יותר – גברים או נשים?

● נשים מושפעות פי 2 מגברים



שכיחות המחלה*



*Rosati G (April 2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update". *Neurol. Sci.* 22 (2): 117–39.

האם הוכח קשר גנטי למחלה?

- פרדיספוזיציה גנטית הוכחה במחקרי תאומים (~30%)
- עלייה בהיארעות בקרב בני המשפחה ביחס לשאר האוכלוסייה (~1-3%)
- קשר חזק ל –
 - HLA DR2
 - IL7-RA
 - *IL2-RA

*Luckey D and Co, Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: Studies using HLA transgenic mice, J Autoimmun. 2011 May 30. [Epub ahead of print]

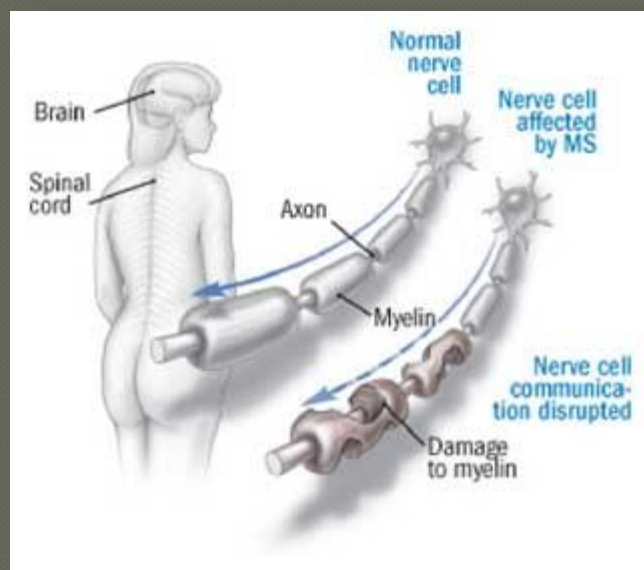
פתולוגיה

● המחלה מאופיינת בהתפתחות אזורי דה-מיאלינציה פוקליים (לעיתים פרי-וונולריס) שלאחריהן מופיע גליוזיס

● נזק אקסונלי אפשרי

● הלזיות מתרחשות בחומר הלבן של המוח וחוט

השדרה וכן בעצב האופטי



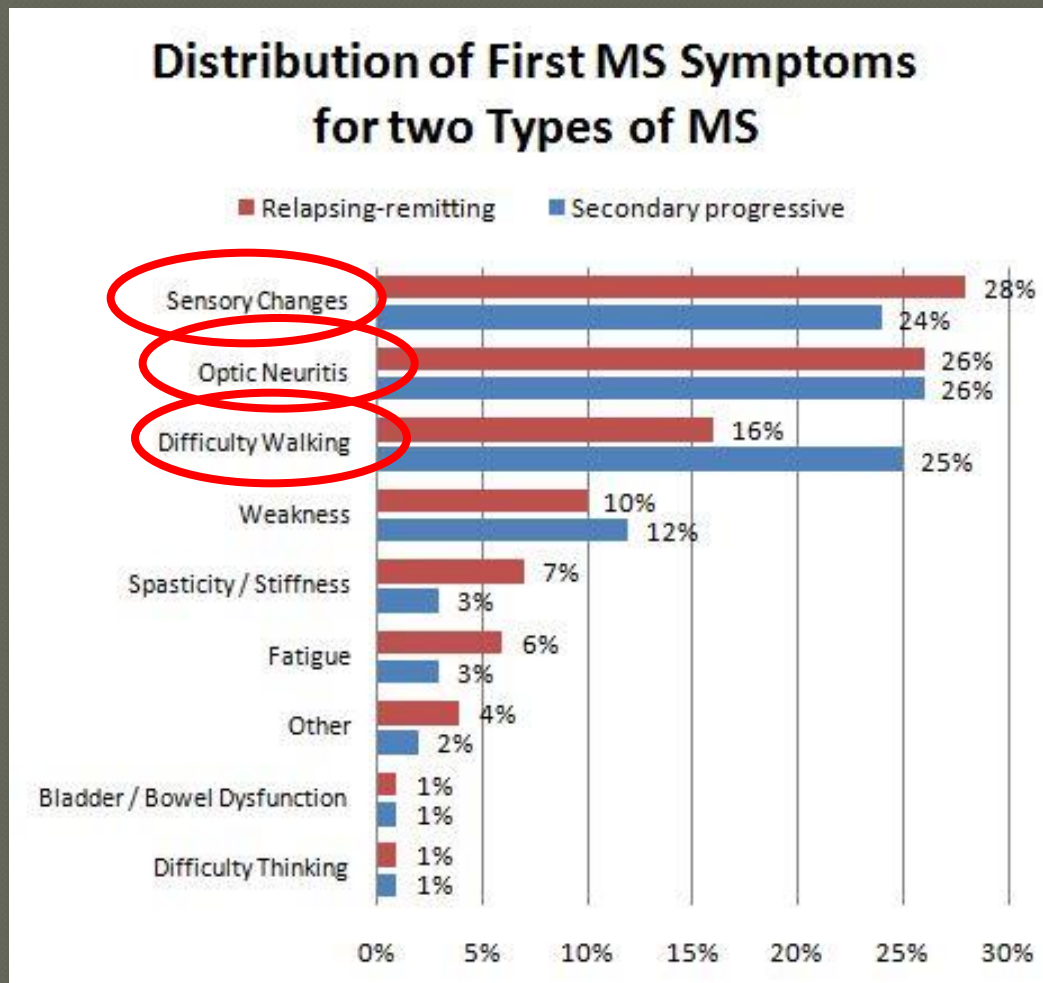
פתופיזיולוגיה

- כיום משערים כי הנזק לרקמה והסימפטומים הנוירולוגים הינם תוצאה של מכניזם אימוני כנגד אנטיגנים של מיאלין
- הפגיעה בחומר הלבן מובילה להאטה בהעברת האות העצבית וסימפטומים נוירולוגים



קליניקה

● שכיחות סימפטומיים ראשוניים (חולפים לאחר מספר ימים או שבועות):



קליניקה (2)

● שכיחות סימנים ראשוניים* :

Sings	Percent %
Absent abdominal reflexes	81
Hyper-reflexia	76
Lower extremity ataxia	57
Extensor plantar responses	54
Impaired rapid alternating movements	49
Impaired vibratory sense	47
Optic neuropathy	38
Nystagmus	35
Impaired joint position sensing	33

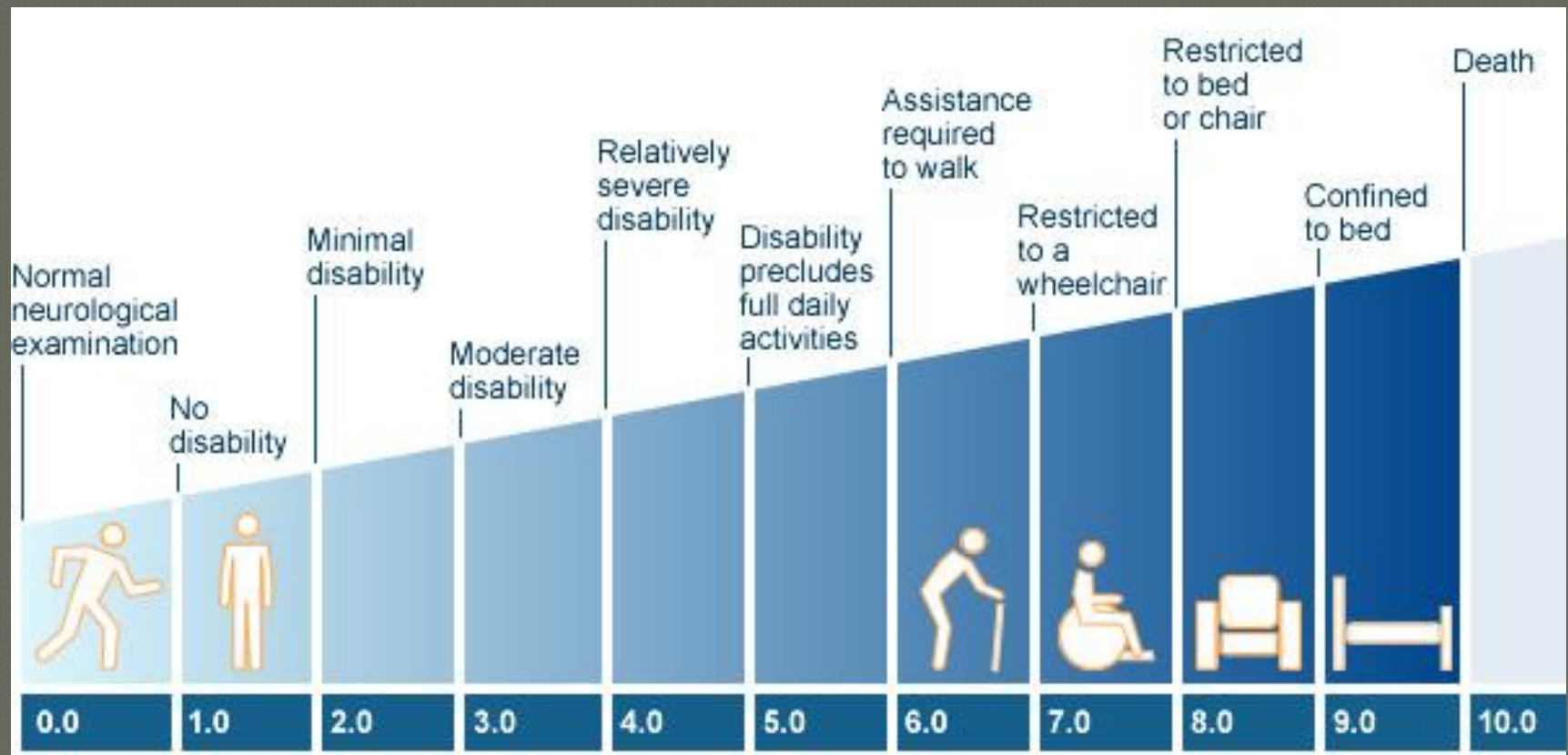
*Adapted from Swanson JW. Multiple Sclerosis; update in diagnosis and review of prognostic factors. Mayo clinic Proc. 1989;64:577-586

קליניקה (3)

בהמשך :

- לאחר ההתקף הראשון יכול להיות אינטרוול של חודשים או שנים לפני סימפטומים נוספים
- טריגר להתקפים : זיהום, משך 3 חודשים פוסט פארטום (לעומת ירידה בשכיחות בזמן ההריון)
- במשך הזמן, לאחר מספר התקפים ורמיסיות לא מלאות הופך החולה מוגבל
- הערכת המוגבלות ע"י סולם - EDSS

EDSS- expanded disability status scale

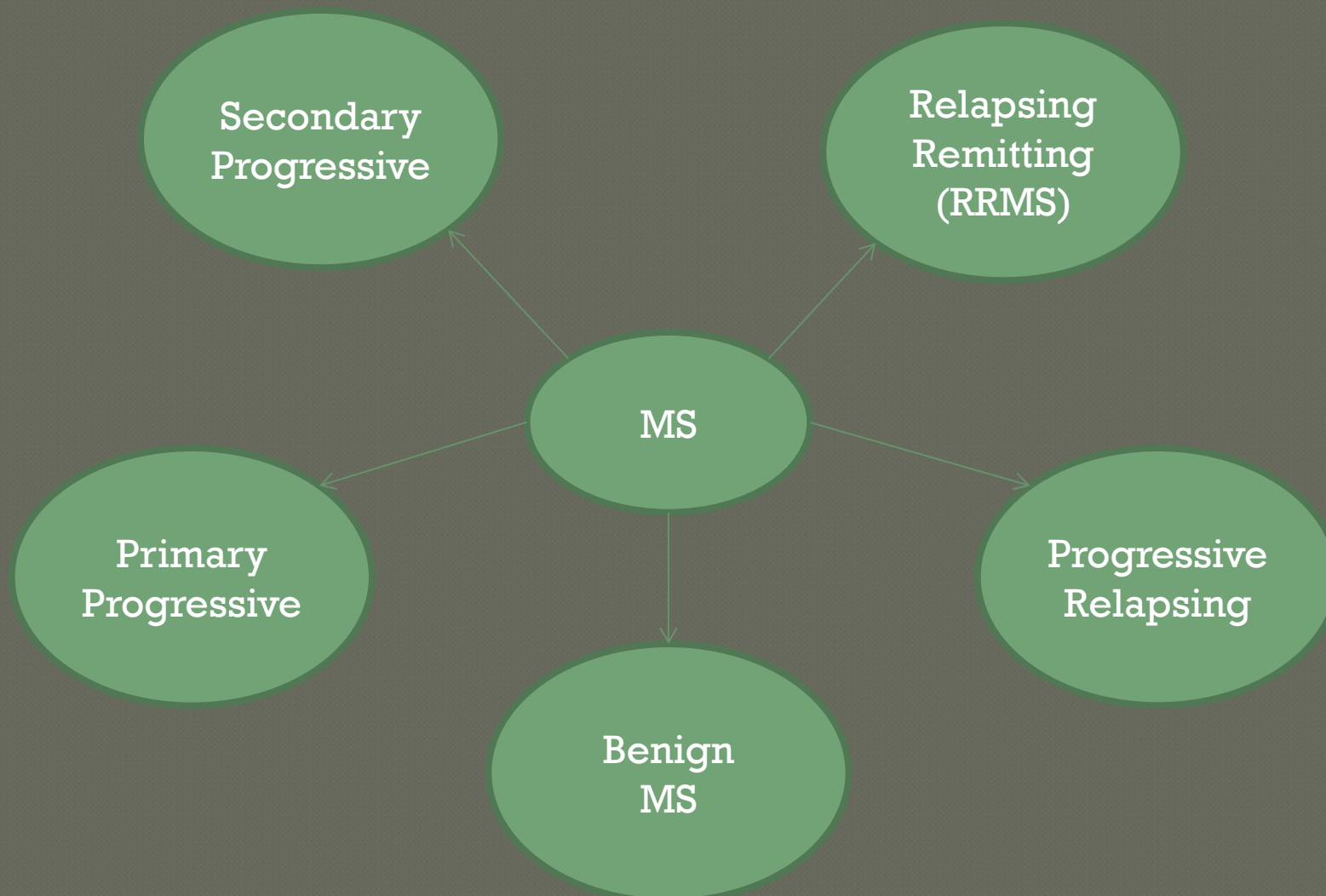


ממה מורכב הסולם?

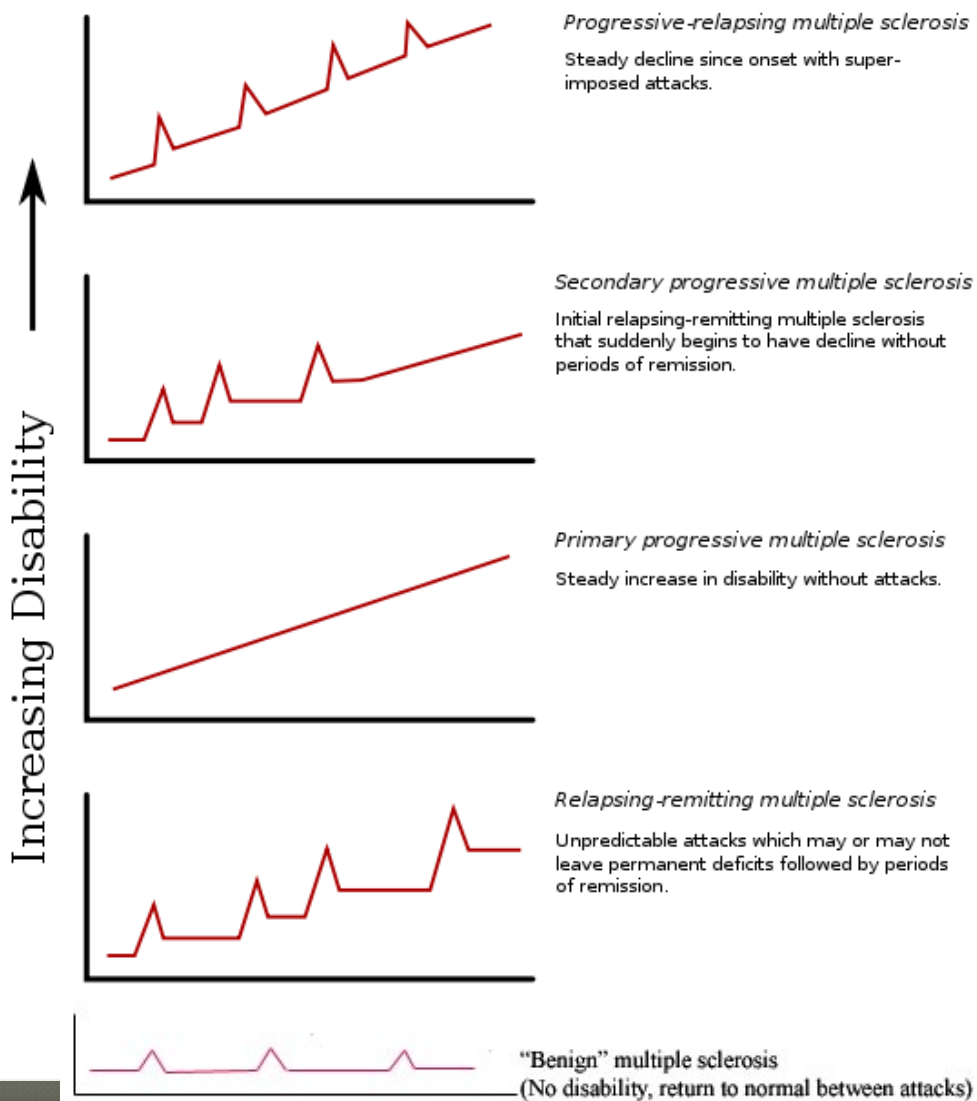
● מורכב מהערכה של 7 מערכות (בסוגריים דוגמה):

1. פירמידלית (יכולת הליכה)
2. צרבלרית – (קואורדינציה)
3. גזע המוח – (בליעה, דיבור)
4. סנסורית – (מגע וכאב)
5. שלפוחית שתן (היסוס, תכיפות)
6. ראייה
7. מנטלי

סיווג המחלה

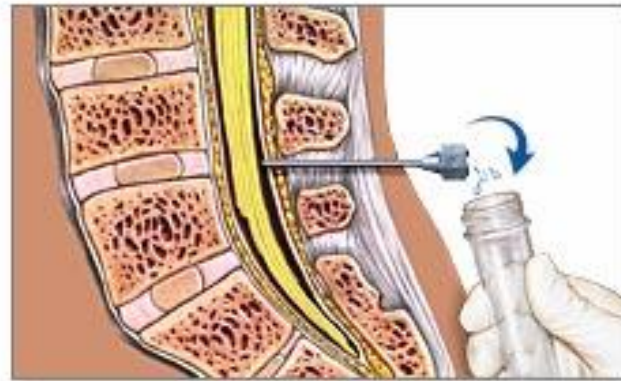


סיווג המחלה (2)

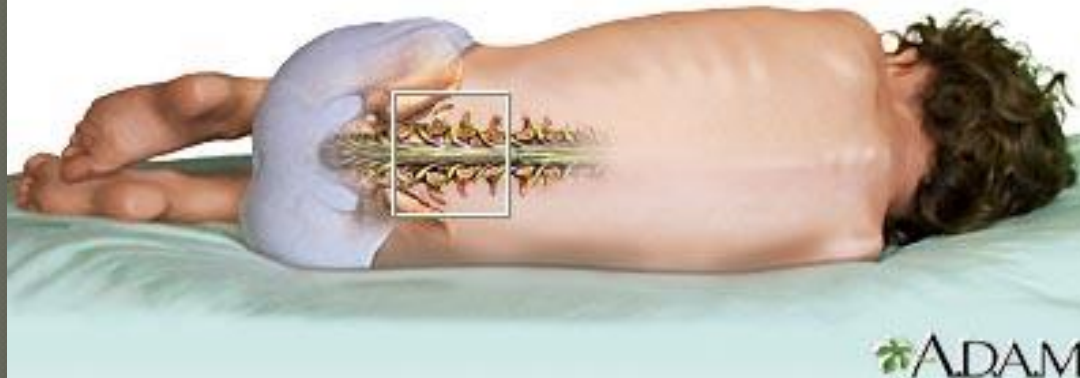


מבחנים דיאגנוסטיים (1)

CSF ●



Spinal fluid
is collected
for testing

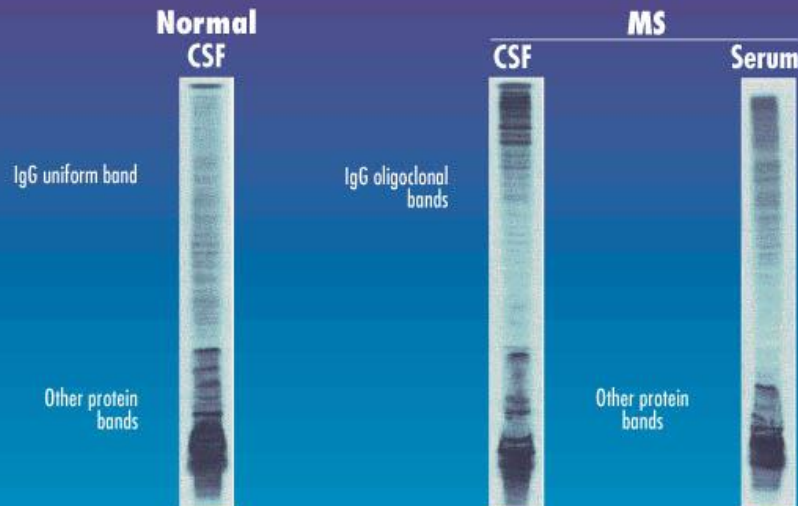


מבחנים דיאגנוסטיים (1)

CSF - אבנורמלי :

- לימפוציטוזיס קלה
- עלייה בריכוז החלבון (במיוחד בזמן התקף)
- אלקטרופורזה – נוכחות בנדים של Oligoclonal IgG Bands (90% מהחולים)

CSF electrophoresis discloses oligoclonal IgG banding



Used with the permission of Prof. S. Poser.

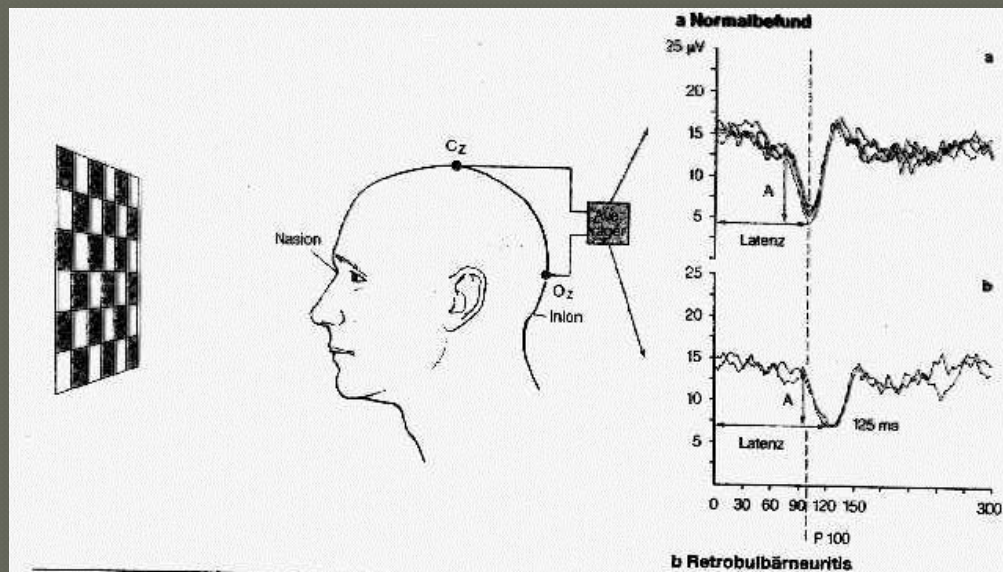
מבחנים דיאגנוסטיים נוספים (2)

תגובה אלקטרו-צרברלית:

1. Visual Evoked Potentials (VEP)

2. Brainstem Auditory Evoked Potentials (BERA)

3. Somatosensory Evoked Potentials (SEP)



מבחנים דיאגנוסטיים (3)

MRI ●

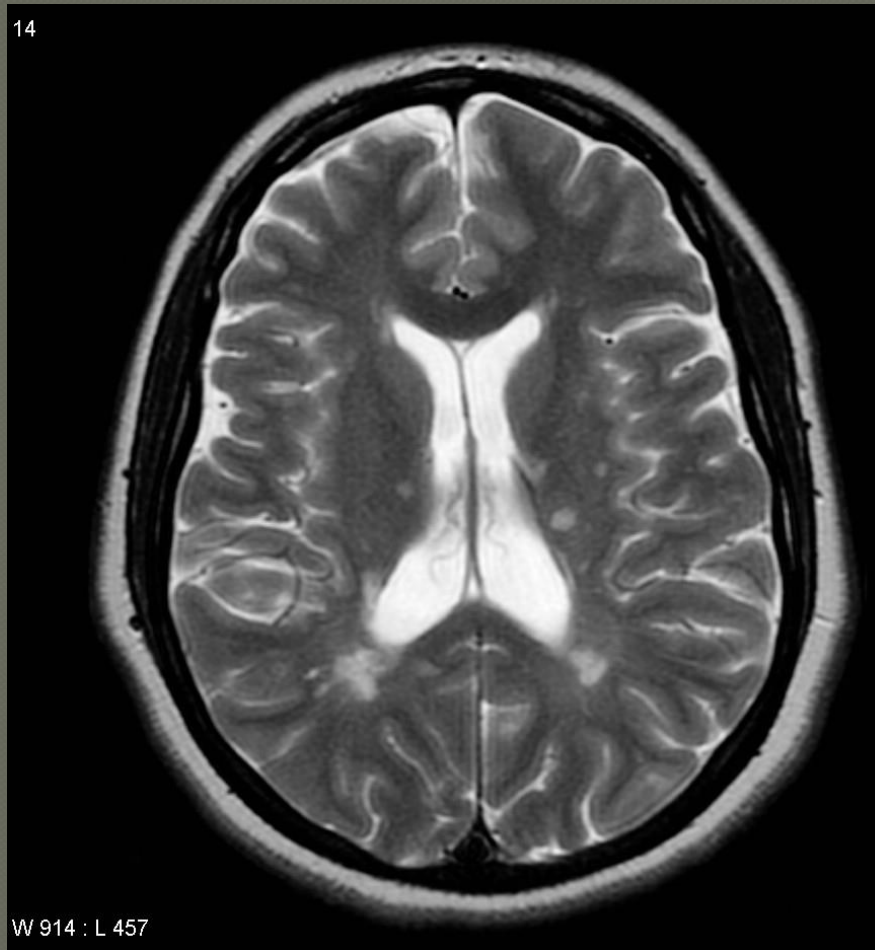
- T1 – חורים שחורים היפודנסיים שמייצגים אזורים עם נזק אקסונלי
- T1 עם הזרקת גדוליניום – נגעים מואדרי גדוליניום מייצגים אזורים עם דלקת
- T2 – CSF לבן
- FLAIR – מעלה אבחון של מגעים פריוונטריקולרים ע"י דיכוי השפעה של CSF
- Spinal MRI – עוזר באבחון חולים עם נגעים ספינליים בלבד ושליטת Arnold Chiari (מעבר של חלק מהצרבלום והמדולה דרך ה-Foramen Magnum)

FLAIR



T2 – CSF לבן

14



SPECIAL REPORT

Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis

W. Ian McDonald, FRCP,¹ Alistair Compston, FRCP,² Gilles Edan, MD,³ Donald Goodkin,⁴
Hans-Peter Hartung, MD,⁵ Fred D. Lublin, MD,⁶ Henry F. McFarland, MD,⁷ Donald W. Paty, MD,⁸
Chris H. Polman, MD,⁹ Stephen C. Reingold, PhD,¹⁰ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD,¹¹
William Sibley, MD,¹² Alan Thompson, MD,¹³ Stanley van den Noort, MD,¹⁴ Brian Y. Weinschenker, MD,¹⁵
and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁶

אבחנה (2)

Mcdonald Criteria 2001 (modified in 2005)

Clinical Presentation	Additional Data Needed
* 2 or more attacks (relapses) * 2 or more objective clinical lesions	None; clinical evidence will suffice (additional evidence desirable but must be consistent with MS)
* 2 or more attacks * 1 objective clinical lesion	Dissemination in space, demonstrated by: * MRI * or a positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS * or further clinical attack involving different site
* 1 attack * 2 or more objective clinical lesions	Dissemination in time, demonstrated by: * MRI * or second clinical attack
* 1 attack * 1 objective clinical lesion (monosymptomatic presentation)	Dissemination in space demonstrated by: * MRI * or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS and Dissemination in time demonstrated by: * MRI * or second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of MS (primary progressive MS)	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) and Two of the following: a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP) b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF

● Dissemination in Time:

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Dissemination of Lesions in Time

1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended.²² A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time.
2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or more after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.

Dissemination in Space:

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Brain Abnormality

Three of four of the following

1. One gadolinium-enhancing lesion or nine T2-hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion
2. At least one infratentorial lesion
3. At least one juxtacortical lesion
4. At least three periventricular lesions

Note: One spinal cord lesion can be substituted for one brain lesion. Data from Barkhof et al⁶ and Tintoré et al.⁷

אבחנה (3)

Definite MS – לפחות 2 התקפים ובנוסף לפחות 2

לזיות מוחיות המערבות חלקים שונים ב-CNS

*Clinically isolated syndrome – CIS

• התקף ראשון עם עדות פוקאלית או מולטיפוקאלית של לזיות ב-MRI

• 30-70% יפתחו Definite MS

• ניתן לאבחן MS לאחר התקף נוסף או ללא התקף נוסף

באמצעות קריטריונים של MRI ו-CSF (לאחר כ-3 חודשים)

*Miller D and co. "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis". Lancet Neurol. 2005 May;4(5):281-8.

אבחנה (4)

● אבחנה של Primary Progressive :

שנה אחת של הדרדרות המחלה + 2 מהבאים :

- MRI חיובי (9 נגעים ב-T2 או לפחות 4 נגעים ו-VEP

אבנורמלי)

- 2 או יותר נגעים פוקאליים ב-T2 ב-Spinal MRI

- CSF חיובי (באנדים אוליגוקלונלים או עלייה ב-IgG index

או שניהם)

טיפול

● תרופות אימונומודולטוריות :

- מורידות תדירות התקפים והדרדרות המחלה ע"פ סולם .EDSS

1. Interferon:

- β 1-a (Rebif) 44 μ g, s.c, 3 times/week
- β 1-a (Avonex) 30 μ g, i.m, 1 times/week
- B 1-b (Betaseron) 0.25mg, s.c, on alternate days

2. Glatiramer Acetate (Copaxone), s.c, daily

3. Natalizumab (Tysabri) – (PML)

4. Mitoxantrone (Heart rhythm abnormalities)

טיפול (2)

● טיפול בהתקף אקוטי :

- קורטיקוסטרואידים - IV מתילפרדניזולון (1g daily) ל 3-5 ימים עם רדוקציה לאחר מכן 1-2w

● בהתקפים בעוצמה נמוכה (mild) :

- יש העדפה לפרדניזון 60-80 מ"ג אוראלית או דקסמתזון 16 מ"ג ליום למשך 7 ימים עם רדוקציה של 1-2w

טיפול (3)

● טיפול סימפטומטי וכללי:

- פעילות גופנית
- פיזיותרפיה
- אמנטדין, SSRI – עבור חולשה, עייפות ודיכאון
- ריפוי בעיסוק
- הידרותרפיה
- קלינאי תקשורת
- פסיכולוג ופסיכיאטר



פרוגנוזה

● פרוגנוזה טובה יותר :

- נשים
- התחלת מחלה טרם גיל 40
- פרזנטציה ראשונית עם תסמינים ראיתיים או סנסוריים
(לעומת פירימידליים או צרברליים – פחות טובה)

תודה!
