

# Sclerosis multiplex és neuromyelitis optica (Devic-betegség)

Prof. Dr. Komoly Sámuel

MTA doktora

PTE KK Neurológiai Klinika

# Multiple sclerosis és neuromyelitis optica


- Sclerosis multiplex
  - Epidemiology and etiology
  - Neuropatológia
  - Diagnózis
  - Természetes kórlefolyás
  - Kezelés
- **Neuromyelitis optica (Devic-betegség)**

# **Sclerosis multiplex**

## *Epidemiológia*

- a sclerosis multiplex a leggyakoribb neurológiai megbetegedés fiatal felnőttekben
- első klinikai tünete az esetek többségében a 20-40. életév között jelentkezik
- prevalenciája Magyarországon ~ 80/100 000.
- a világban 25 (Izrael)-240 (Skócia)/100 000 között változik –A Pólusok felé gyakoribb)
- nő:férfi arány 3:1

# Sclerosis multiplex: *etiológia*


- a betegség etiológiája ismeretlen (több entitás valószínű) 
- **genetikai tényezők** (HLA, rassz-beli különbségek: „Kaukázusi rassz betegsége”, maorik, cigányok közt ritkább), egypetűjű ikrek konkordanciája ~30%
- **környezeti tényezők** (észak-dél migrációs tanulmányok, **D-vitamin hiány?**)
- **immunológiai tényezők** - autoimmun betegség? (mellette: experimetalis allergiás encephalomyelitis, immunmoduláló terápiák hatása, ellene: SM specifikus (auto)immun eltérést nem máig nem találtak)

# Az SM patológiai heterogenitása

- Két fajta (I and II) gyulladásos, immunfolyamatok dominálnak (I: T-sejtek, II: B-sejtek – complement-rendszer aktiválódása)
- Tovább két típusra (III and IV) az myelinfenttartó oligodendroglia sejtek primer károsodása-pusztulása a jellemző Ann  
Neurol. 2000 Jun;47(6):707-17

# Sclerosis multiplex:

## *etiológia*

- a betegség etiológiája ismeretlen (több entitás valószínű)
- **genetikai tényezők** (HLA, rassz-beli különbségek: „Kaukázusi rassz betegsége”, maorik, cigányok közt ritkább), egypetűjű ikrek konkordanciája ~30%
- **környezeti tényezők** (észak-dél migrációs tanulmányok, **D-vitamin hiány?**) 
- **immunológiai tényezők** - autoimmun betegség? (mellette: experimentalis allergiás encephalomyelitis, immunmoduláló terápiák hatása, ellene: SM specifikus (auto)immun eltérést nem máig nem találtak)

# D-vitamin és SM -epidemiológia

- Az Egyenlítő vidékén a betegség ismeretlen
- Európában a 45. szélességi fok magasságában  
80/100 000
- Skandináv országokban 180-240/100 000
- Tasmániában 10x gyakoribb az SM mint Észak-Ausztráliában
- Szaud-Arábiában emelkedik az SM gyakorisága, pedig ott sok a napsütés, de **lásd csador...**

**Az SM ott gyakoribb ahol kevesebb mint 2000 a napfényes órák száma**

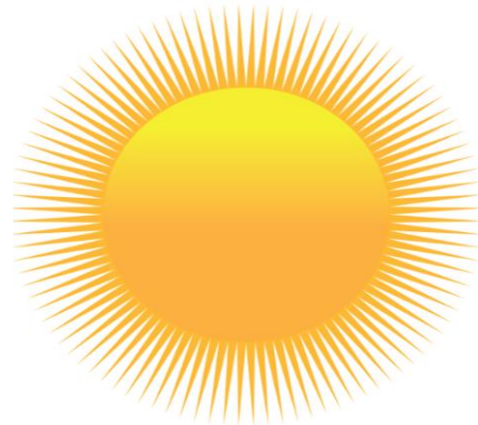
# D-vitamin és SM: étrend

- Nurses Health Study I-II (USA) 187 563 nővér sorsának követése 8-18 évig (!):
- Akik legmagasabb D-vitamin tartalmú diétán éltek, 40%-al ritkábban betegedtek meg SM-ben
- Norvégiában az Atlanti Óceán melletti partszakaszon szokásos diétában a D-vitamin bevitel magasabb mint másutt, a SM ebben a régióban (relatívén) ritkább
- „csukamájolaj...)

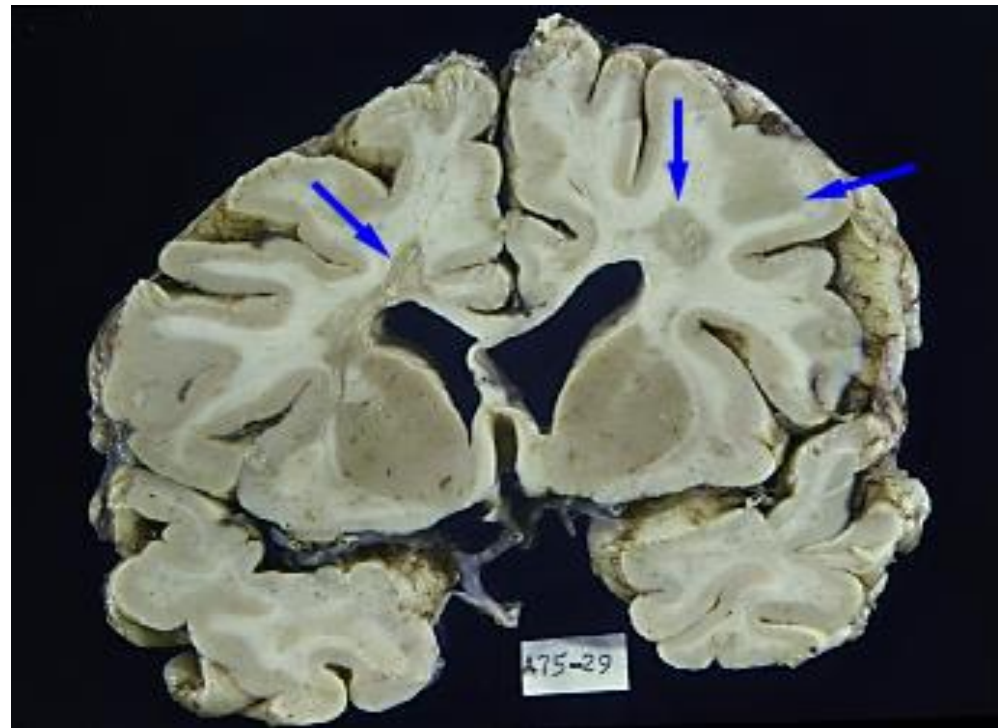
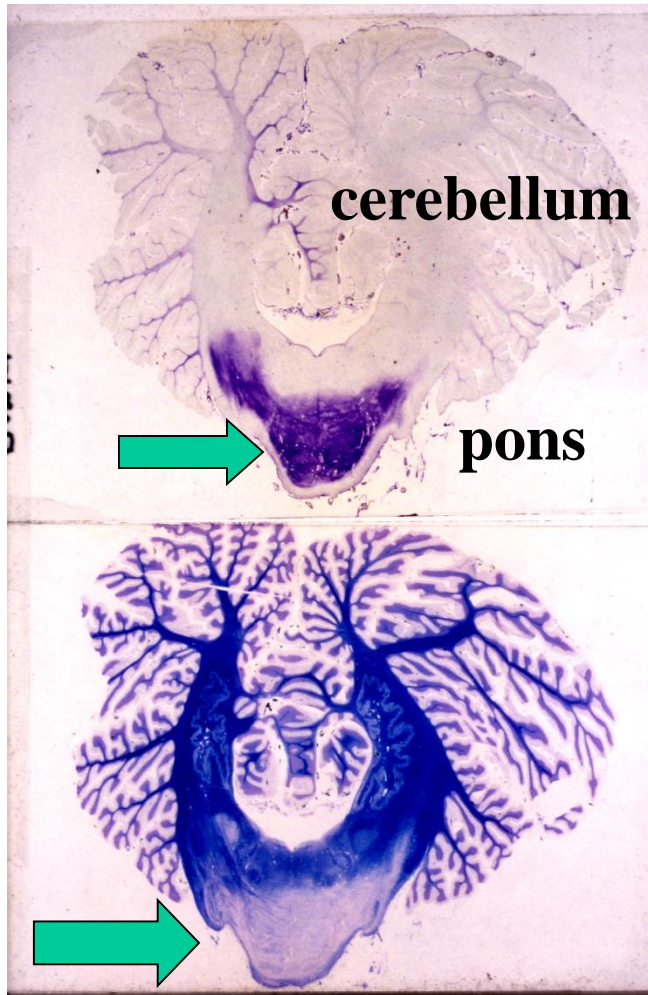


# Összefoglalás – D-vitamin

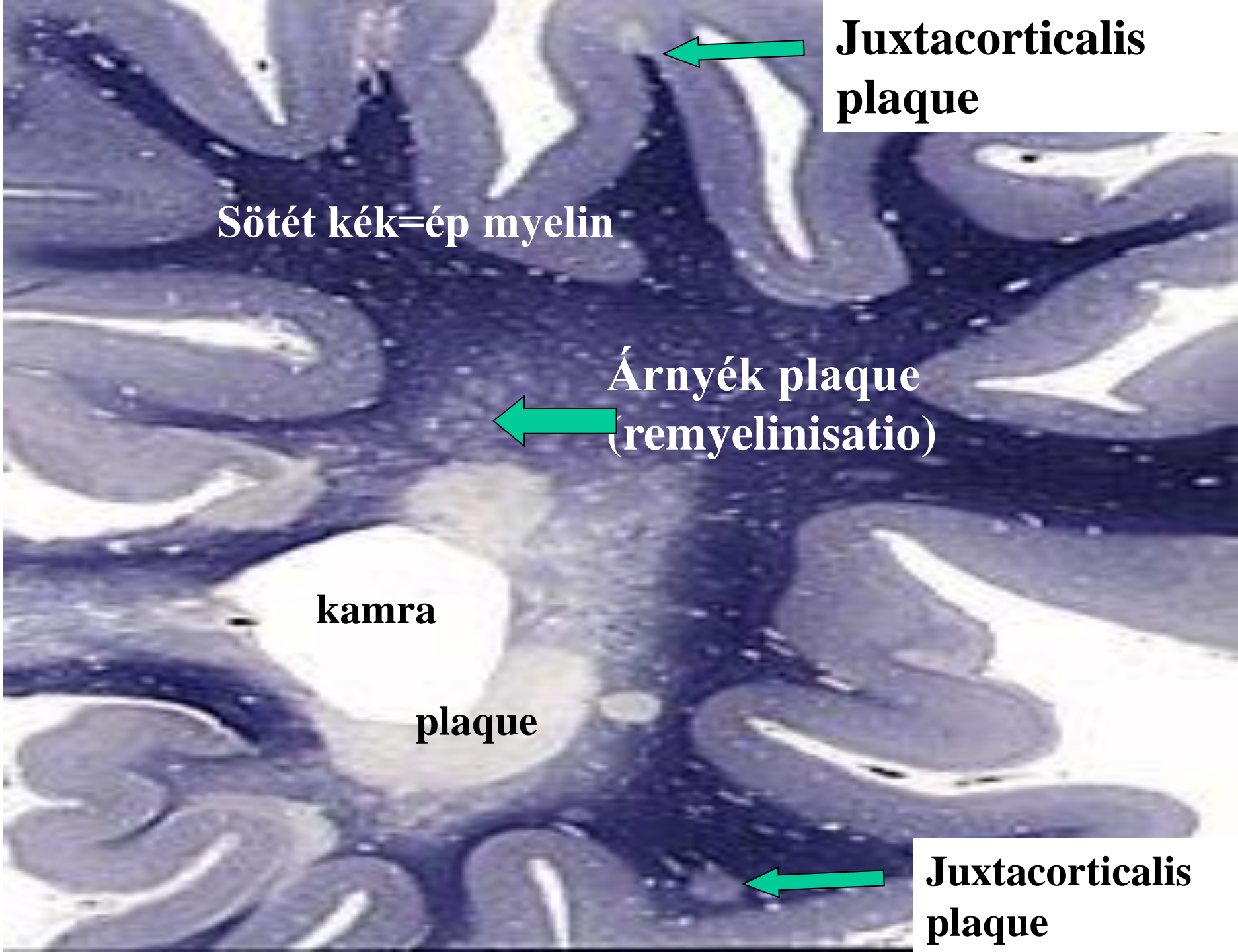
- D-vitamin lehet az (egyik) környezeti faktor ami befolyásolja az SM gyakoriságát
- D-vitamin bevitel csökkenti az SM aktivitását (?) – napi 2-3000 egység (?)
- **További vizsgálatok szükségesek**



# Sclerosis multiplex: neuropatológia



**Többszötös glia „heg”**  
(sclerosis multiplex),  
lényeg a *demyelinisatio*



**Juxtacorticalis  
plaque**

**Sötét kék=ép myelin**

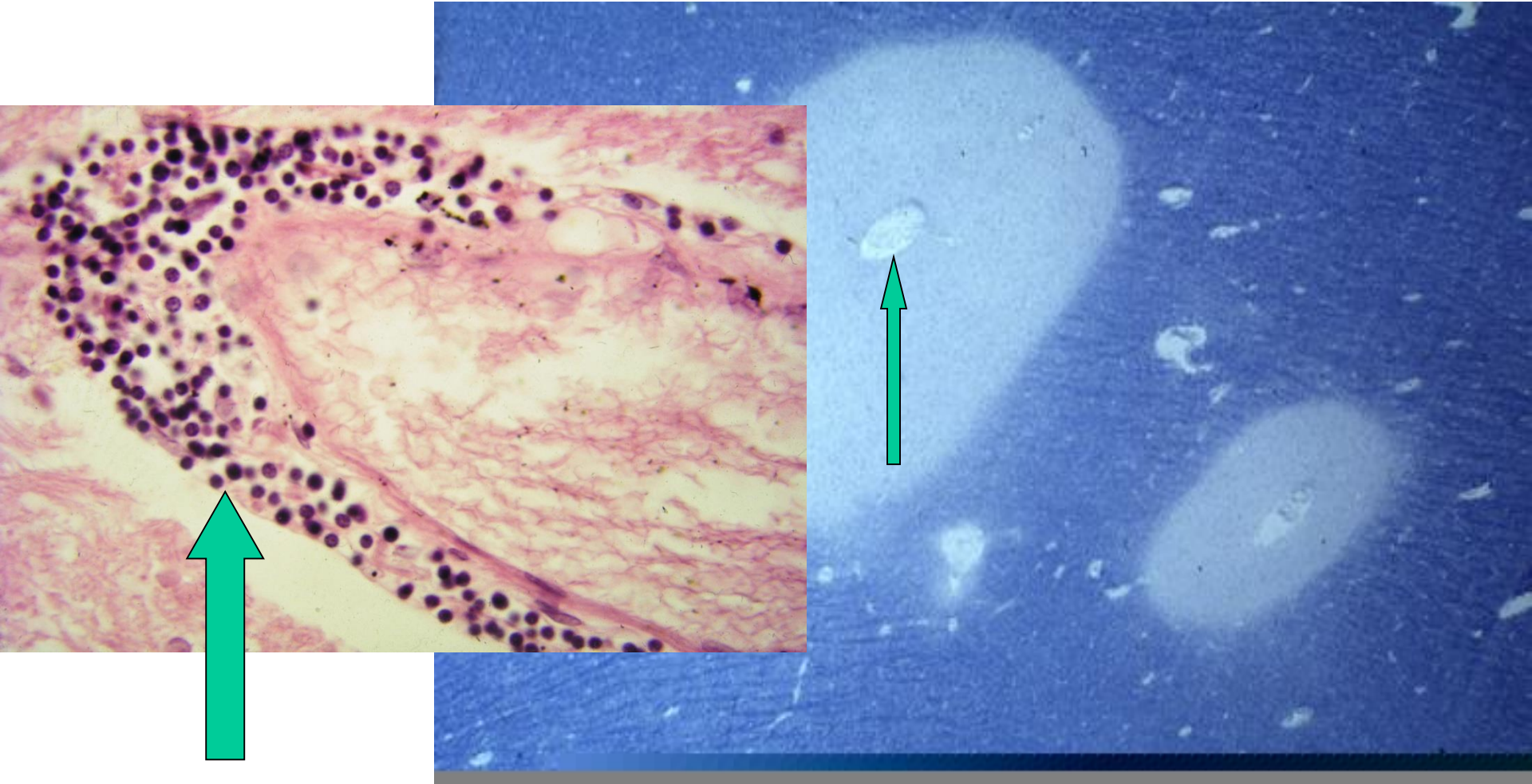
**Árnyék plaque  
(remyelinisatio)**

**kamra**

**plaque**

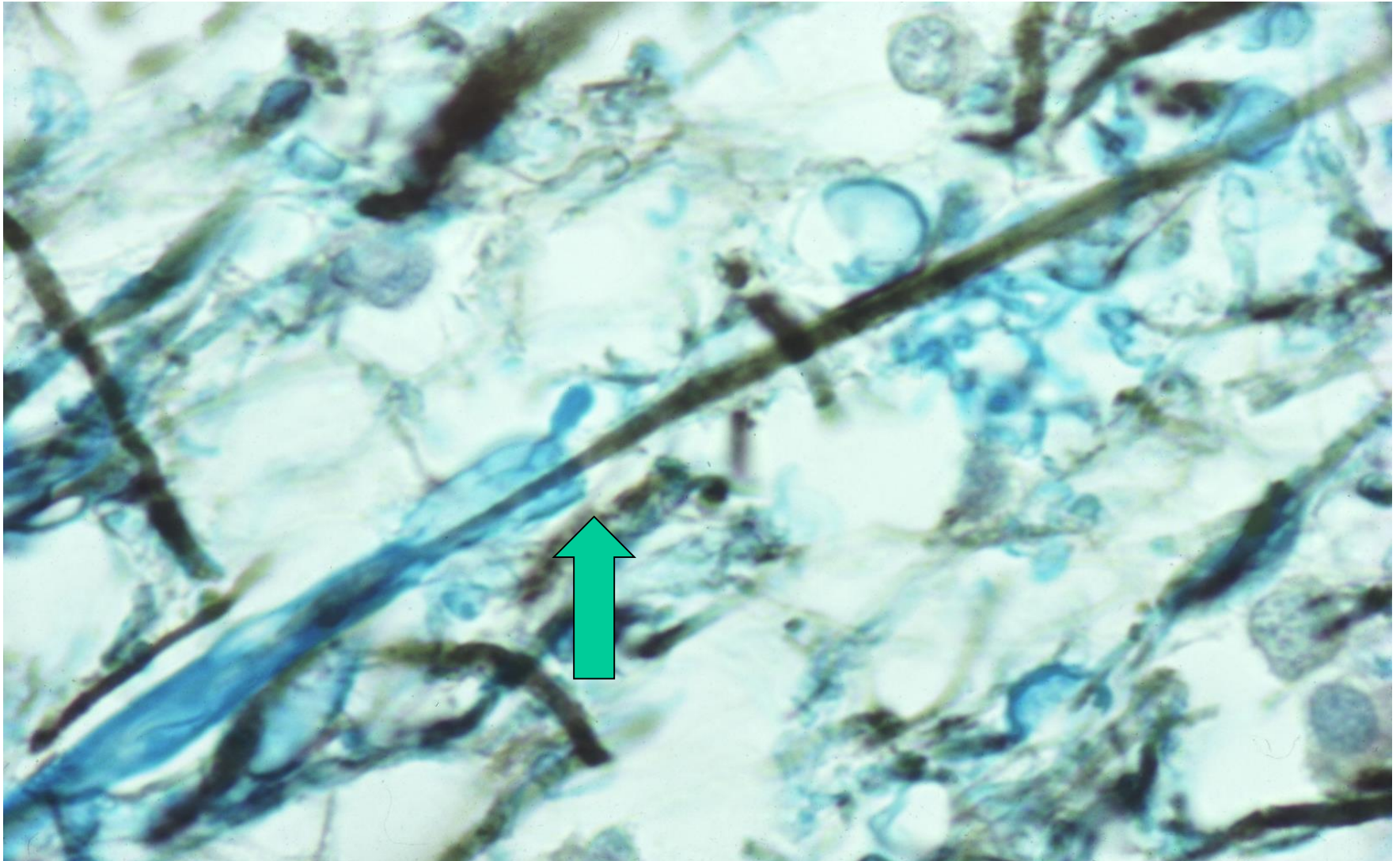
**Juxtacorticalis  
plaque**

# Sclerosis multiplex: encephalomyelitis disseminata chronica



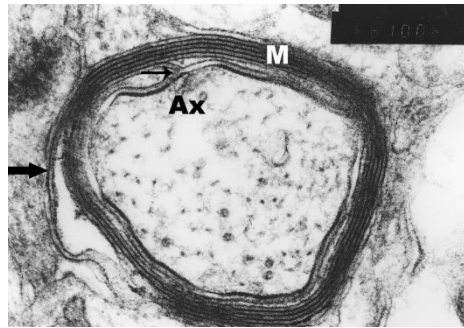
**Perivascularis infiltratio** → **Intrathecalis IgG szintézis (OGP)**  
lymphocyták, plasmasejtek

# Primer demyelinisatio (Luxol-neurofilament)



# A demyelinisatio következménye I:

## Kondukción blokk



Natrium csatornák száma nő

Natrium-ionosatornák diszperziója

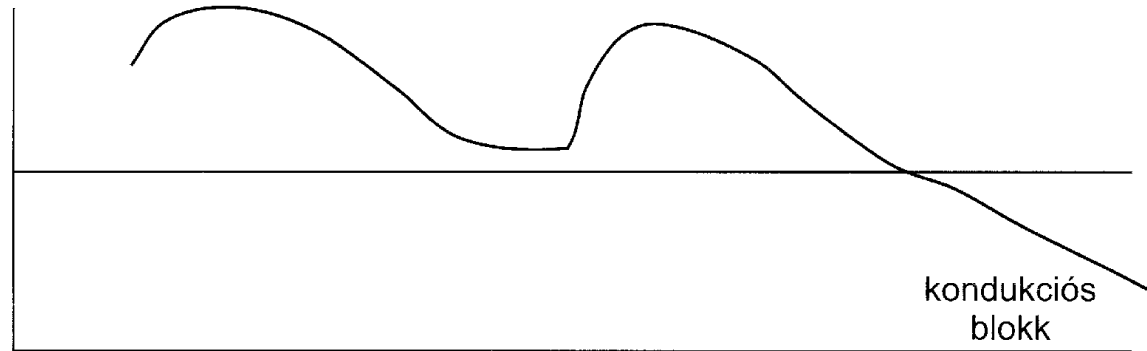
Dispersion of sodium channels

Natrium-ionosatornák diszperziója

Ranvier befűződés

Natrium-ionosatornák diszperziója

demyelinisált  
axon régió



©Molnár B. 1995 (módosítva)

**Remyelinatio a vezetést helyreállítja,  
védi az axonokat**

# A demyelinisatio következményei II: Axonpusztulás

*Brain* (2000), 123, 308–317

---

## Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques

---

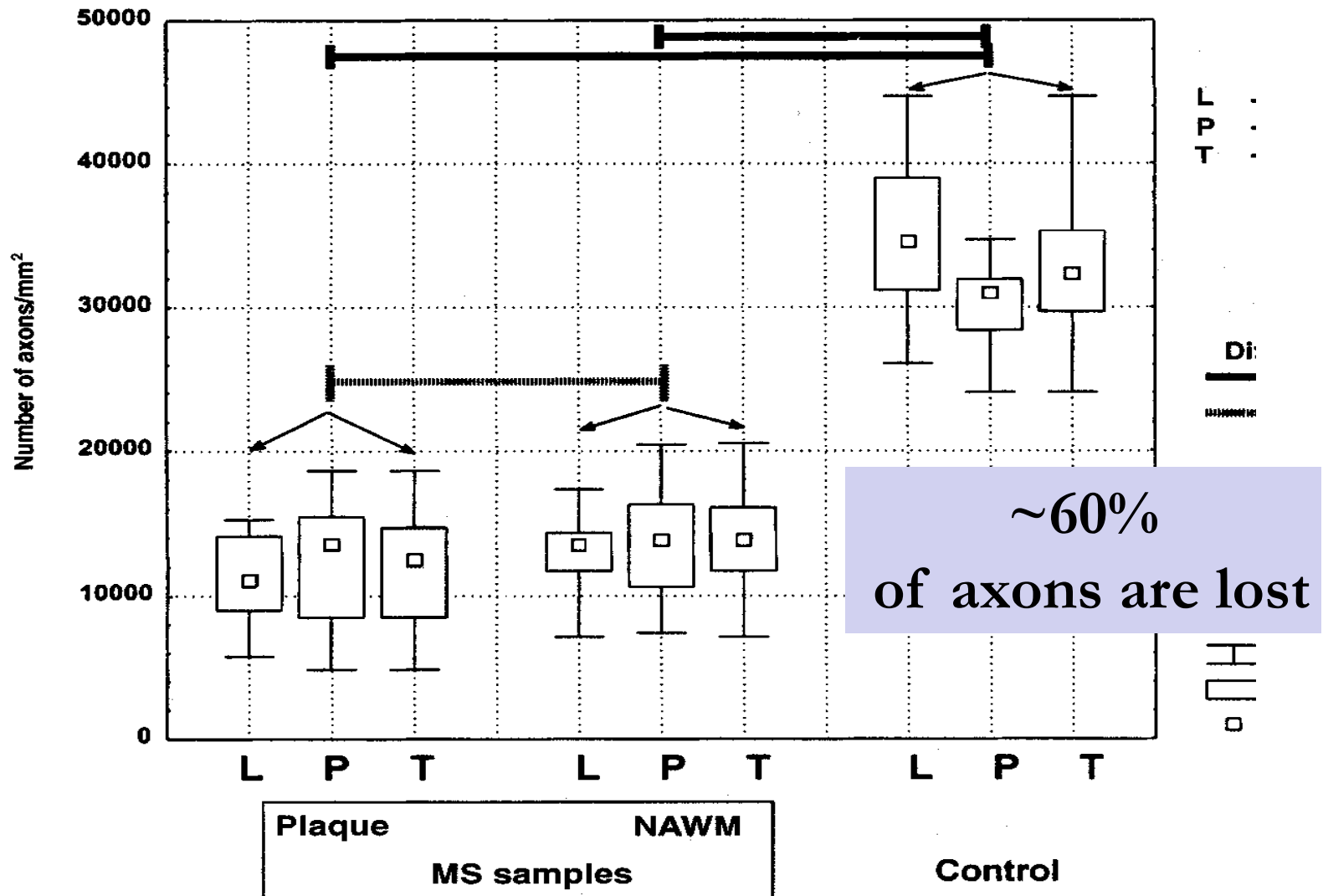
Gábor Lovas,<sup>1,4</sup> Nóra Szilágyi,<sup>2</sup> Katalin Majtényi,<sup>3</sup> Miklós Palkovits<sup>4</sup> and Sámuel Komoly<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, 'Jahn Ferenc' Teaching Hospital, <sup>2</sup>Department of Comparative Physiology, Eötvös Loránd University of Sciences, <sup>3</sup>National Institute of Psychiatry and Neurology and <sup>4</sup>Laboratory of Neuromorphology, Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

Correspondence to: Sámuel Komoly, Department of Neurology, 'Jahn Ferenc' Teaching Hospital, Köves u. 2–4, Budapest, H-1203, Hungary  
E-mail: Komoly@mail.matav.hu

# Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques

Gábor Lovas,<sup>1,4</sup> Nóra Szilágyi,<sup>2</sup> Katalin Majtényi,<sup>3</sup> Miklós Palkovits<sup>4</sup> and Sámuel Komoly<sup>1</sup>





# **Sclerosis multiplex**

## *Neuropatológia*

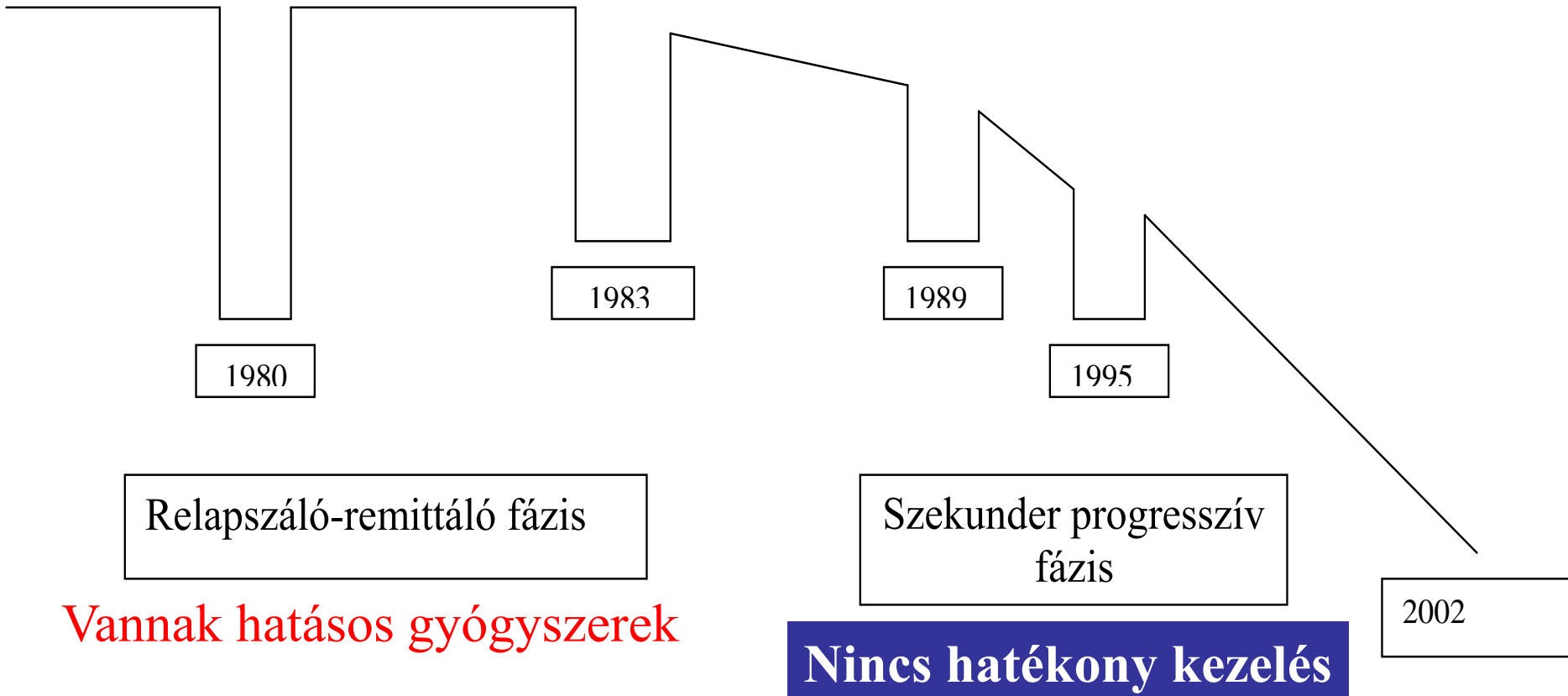
- immun-mediált (?) demyelinisációs betegség
- a demyelinisált területek: plakk
- primer demyelinisatio - kondukciós blokk
- remyelinisatio
- Tünetek irreversibilitásának oka:  
axonpusztulás

# **Sclerosis multiplex**

## ***Természetes kórlefordítás, prognózis***

1. relapszáló-remittáló-másodlagos krónikus progresszív lefordítás
2. elsődleges krónikus progresszív lefordítás

# Sclerosis multiplex természetes lefolyása (az esetek 60-70%-ban)



primer progresszív forma (az esetek 10-15%)

1990

2002

**Nincs hatékony kezelése – ill. most folynak ígéretes  
klinikai vizsgálatok ....**

# SM természetes lefolyása

- A betegek kétharmada nő
- nőkben gyakrabban enyhébben zajlik
- Jó prognosztikai jel fiatalabb kori (20-30. életév) kezdet, első tünetként neuritis nervi optici (neuritis retrobulbaris), és/vagy sensoros tünetek
- rossz prognózis első két évben öt schub, korán fixálódó cerebelláris tünetek

# SM természetes lefolyása

- 10 év után EDSS max 3.0 (20-40%)
- 20 év után segédeszköz nélkül 500 m (20%)
- A kevésbé mozgáskorlátozottakban is kialakul *kognitív érintettség*, de ez általában az életvitelt lényegesen nem zavarja, de az életminőséget rontja
- Depresszió élettartam-prevalenciája ~ 50%
- Suicid ráta 3-7x magasabb

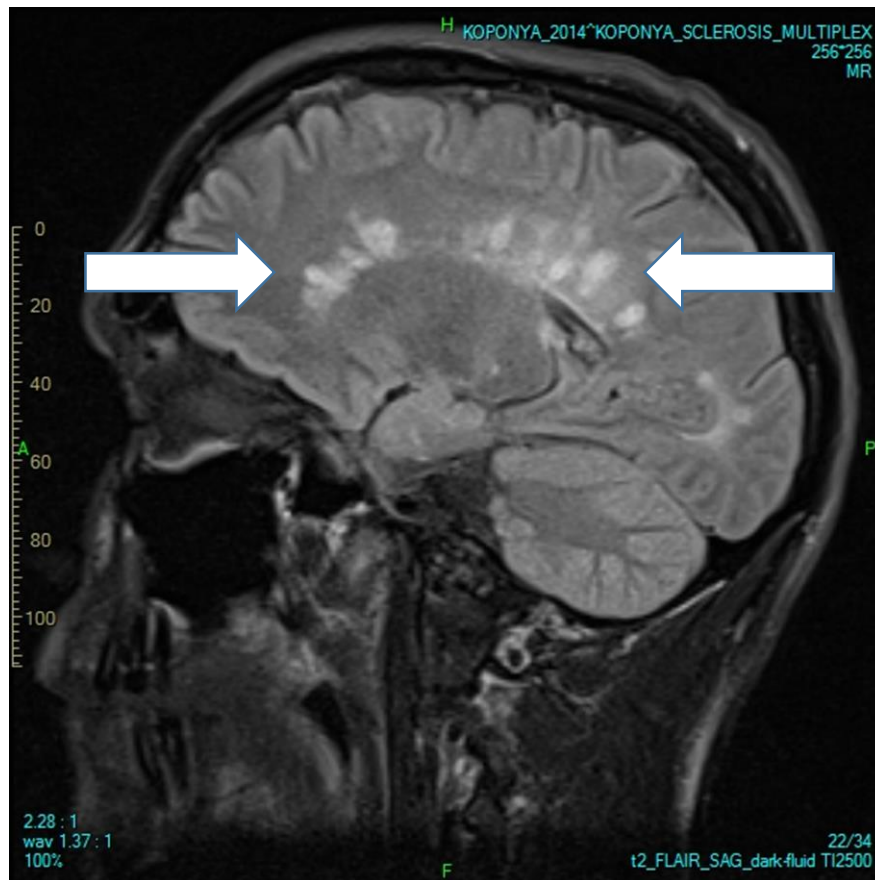
# Sclerosis multiplex

## *Diagnózis*

- Az idegrendszeri károsodás térbeli és időbeli multicentralitása
- MRI: pozitivitás aránya közel 100%
- CT szenzitivitása nagyon alacsony a demyelinisatió kimutatása tekintetében, u.a. sugárterhelést jelent, használata az SM diagnosztizálásban **műhibának tekinthető!**

MR lokáldiagnosztikai és  
prognosztika jelentősége  
(,klinikai-radiológiai paradoxon')

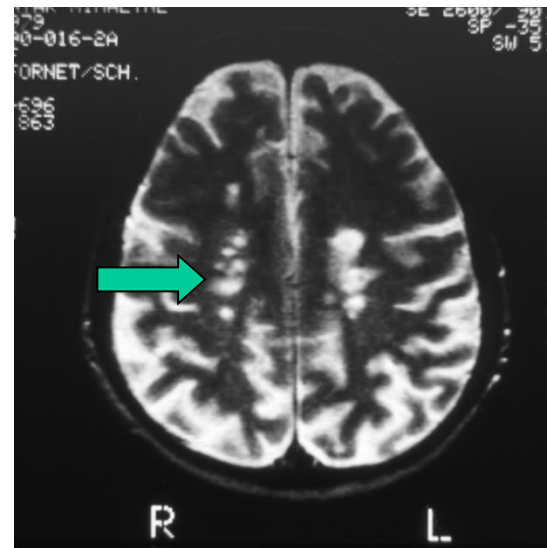
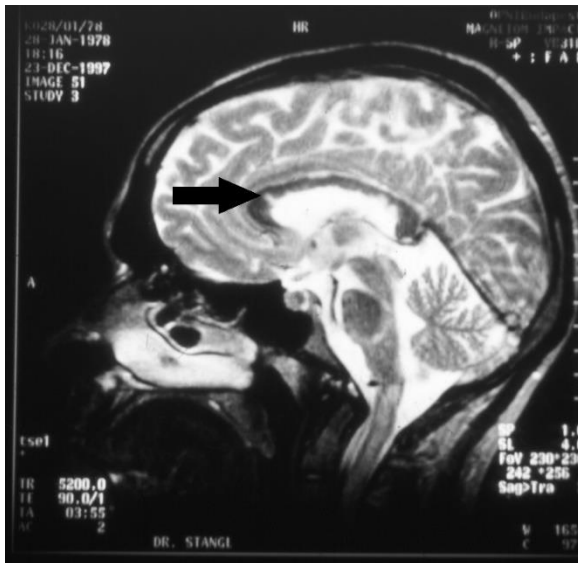




Corpus callosumra „merőleges” eltérések („Dawson-ujjak” nagyon jellemzőek sclerosis multiplexre.

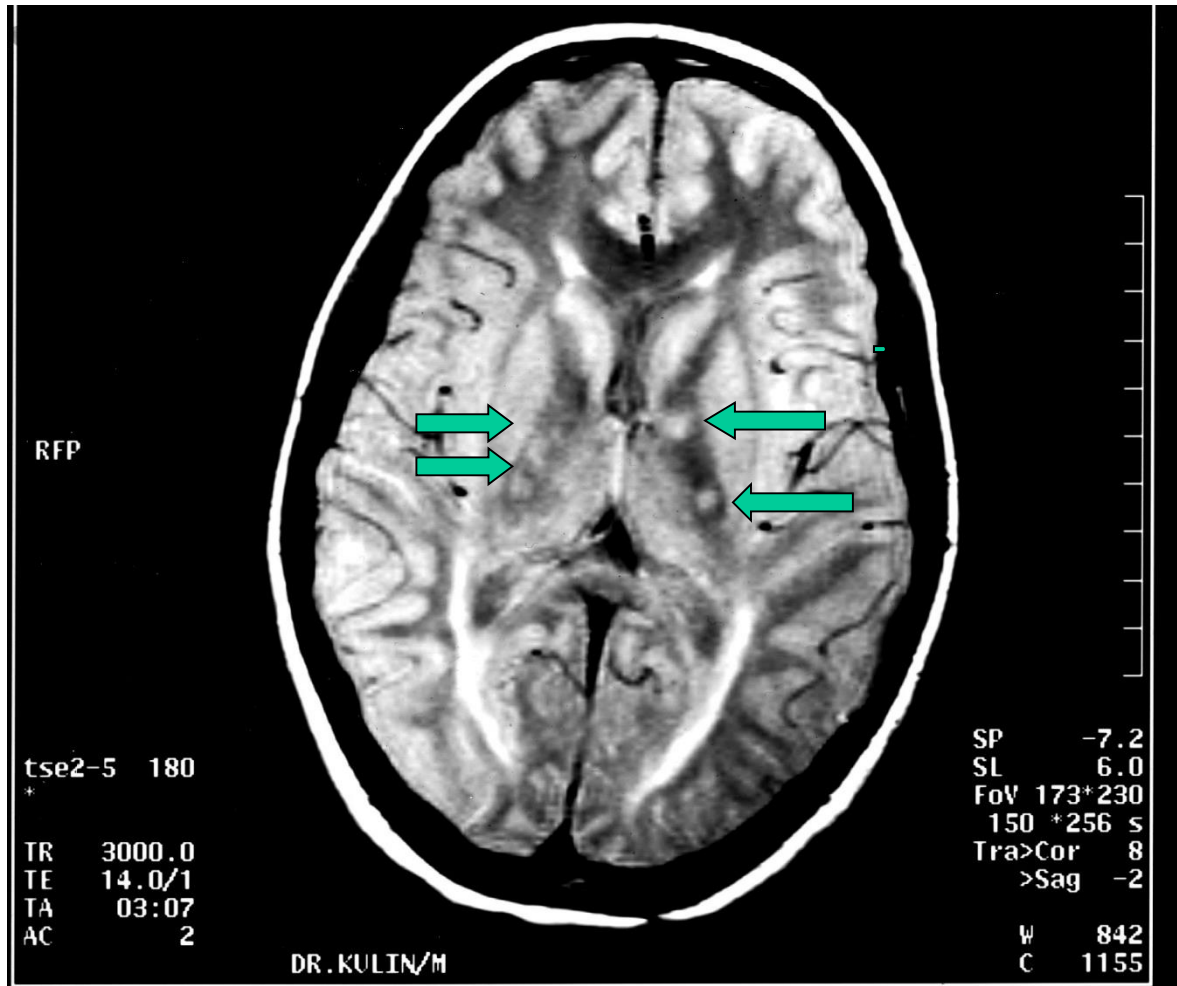
*A relapszáló-remittáló SM mindig aktív....  
,clinico-radiological paradox'*

- 167 agyi és 19 gerincvelői „MRI-relapsus”  
**11 klinikai relapsus** (ebből 8 utalt spinalis lokalizációra) - Neurology 1996,46,373



„clinico-radiological paradox”

A CAPSULA INTERNÁKBAN  
LÁTHATÓ  
GÓCOK  
MELLETT A BETEGNEK  
**NEM**  
VOLT  
NEOROLÓGIAI GÓCTÜNETE



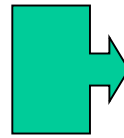
## MRI-nek **jelentős a predictív** értéke

- „klinikailag izolált tünet” - **pozitív MR**: SM esélye 4-5 éven belül több mint 50%,
- „klinikailag izolált tünet” - **negatív MRI**: SM esélye kevesebb mint 10-20 %
- Egyre több ajánlás javasolja az ismételt MRI vizsgálatokat a terápia effectivitásának a követésére

# Sclerosis multiplex

## *Diagnózis*

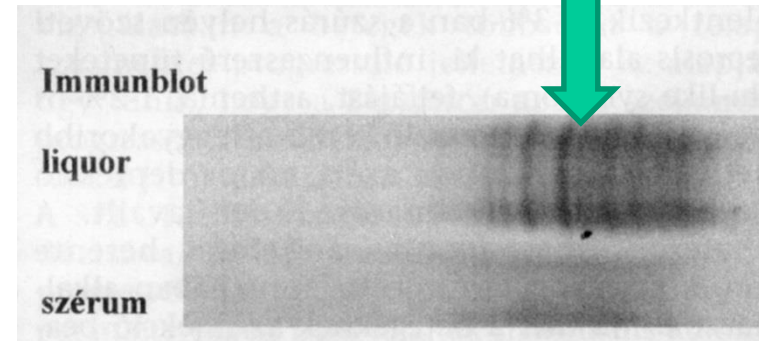
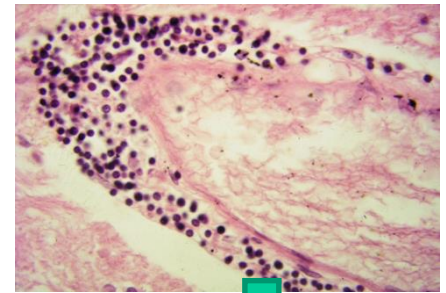
- Az idegrendszeri károsodás térbeli és időbeli multicentralitása
- MRI: pozitivitás aránya közel 100%



- liquor-eltérések IgG index,

**oligoclonalis gammopathia (OGP)**

- kiváltott válasz vizsgálatok (visualis kiváltott válasz - VEP)



# Sclerosis multiplex

## *Kezelés*

- **Roszzabbodások (schub) kezelése** (nagy dózisú metylprednisolon)
- **A betegség aktivitásának csökkentése**
  - (béta-interferonok, glatiramer acetat (sc. injekciók),
  - (monoclonalis antitestek (natalizumab, alemtuzumab
  - per os szerek: teriflunomid, fingolimod, dimetilfumarat)

# Sclerosis multiplex kezelése I.

## *Immunmoduláló kezelések*

1. rosszabbodások (schub) kezelése (nagy dózisú metylprednisolon)
2. a betegség aktivitásának hosszú távú csökkentése
  - (béta-interferonok, glatiramer acetat (sc. injekciók) ~ 30%-os shubrása csökkenés,
  - Natalizumab, alemtuzumab (monoclonalis antitestek) ~60-70%-os shubrása csökkenés (*mozgáskorlátozottság kialakulásának lassítása, sőt akár tünetek javulása*)
  - per os szerek: fingolimod, dimetilfumarat, teriflunomid, 50%-os shubrása csökkenés (*mozgáskorlátozottság kialakulásának lassítása*)

## Immunmoduláló) szerek egyik (ismert) kockázata

- Progresszív Multifocalis  
Leucoencephalopathia (PML) – egy  
„opportunistá” kórokozó (JC-vírus)  
aktiválódása („microbiota-microbiom”
- Legnagyobb a kockázat natalizumab mellett
- De leírtak eseteket tecfidera, **fingolimod**  
**kezelés mellett is**



# **Sclerosis multiplex kezelése II.**

## ***Tüneti kezelések***

- kóros fáradékonyság (fatigue) - amantadin,
- (neuropátiás) fájdalom (antidepresszások, gabapentin pregabalin)
- depresszió carbamazepin, antidepresszáns,
- vizelet incontinentia - anticholinergicum stb  
spasticitás - baclofen, mydeton,

# Neuromyelitis optica (Devic) betegségre kell gondolni



három csigolyaszegmentumnál  
hosszabb, myelitisre utaló lézió (nyilak),  
különösen, ha az a **nyúltvelőbe terjed**

# Devic-betegség



# Sclerosis multiplex



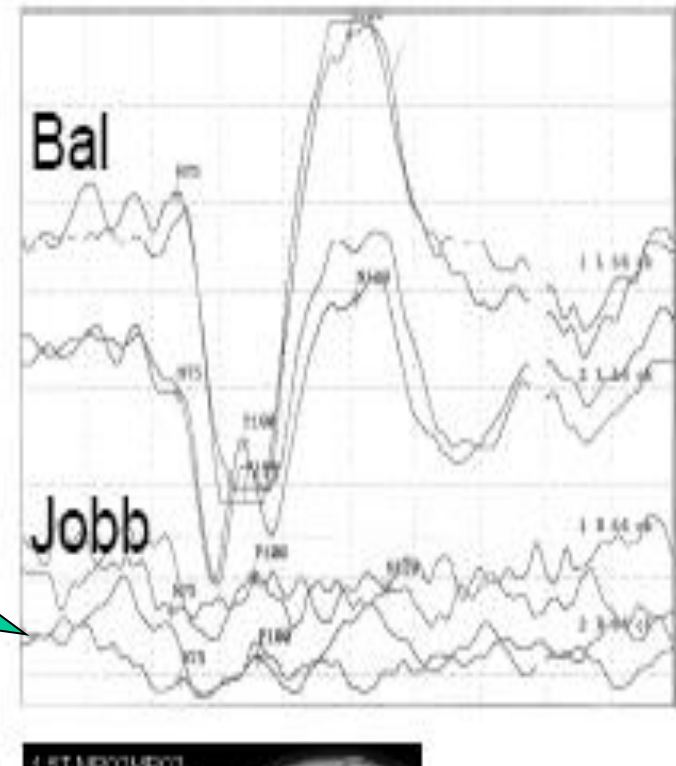
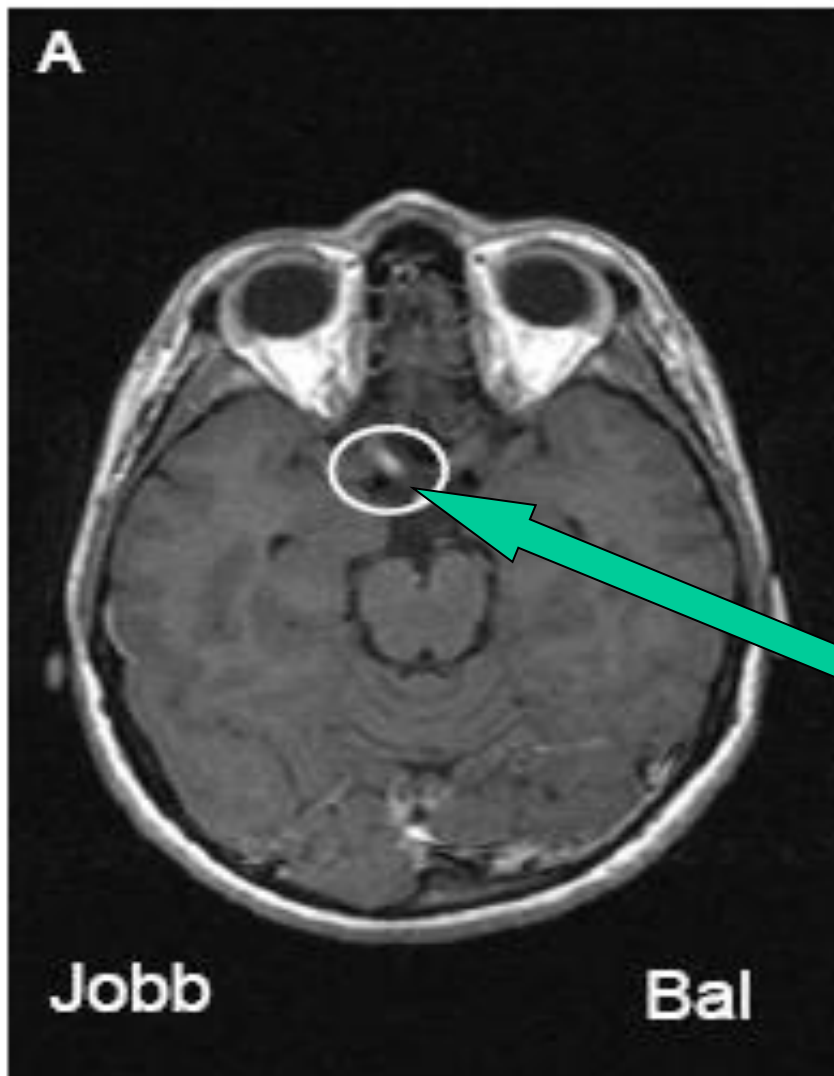
# Neuromyelitis optica (Devic) betegségre kell gondolni

- 3 csigolya-szegmentumnál hosszabb myelitis (különösen ha az a nyúltvelőbe terjed)
- korábbi (súlyos) opticus érintettség
- Negatív koponya MRI (nem kizáró tényező)
- **Aquaporin-4 ellenanyag a vérszérumban**

# NMO-spektrum betegségek


- Izolált mylitis
- Opticus neritis (súlyos tünetek, „gyenge” remisszió)
- Area postrema sindroma: tartós „mással nem magyarázható” csuklás, -hányinger-hányás
- Acut agytörzsi tünetek (stroke-nál azért lassabban...)
- SM-re nem jellemző agyi MR eltérések (tumefactív SM)
- Újkeletű (acut) „narcopelszia” -aluszékenység

# Neuritis nervi optici MRI képe Visualis kiváltott válasz (VEP)



# Diagnózis késése ~ 11 év

Name B.M.É. GY  
Age 38

Year	Age	Optic nerve	Spinal cord	EDSS	MRI	Liquor		Therapy
						OGP	pleocytosis	
1994	25	right		4.5/0	brain MRI	neg.		
1998	29	right			brain MRI			
2000	31	right						steroid IV
2000	31	right						
2001	32	right						
2001	32	left				neg.		
2004	34		paresthesia paraparesis	3.0/1.0	cervical spinal cord: <u>T2 HI lesion over 4 segment</u>			
2005	35	left						steroid IV
2005	35		tetraparesis	7.0/5.0	T2 HI lesion CIII-Th 10, swelling			steroid IV plasma- pheresis chr: azathioprin

Name T.U.T. DP

Age 48

Year	Age	Optic nerve	Spinal cord	EDSS	MRI	Liquor		Therapy
						OGP	pleocytosis	
2001	46		paraparesis diplopia	4.5/3.0	diffuse T2 HI lesion in the cervical myelon and in the <i>medulla oblongata</i> (tumor like swelling, cystic)	neg.		steroid IV and per os
2002	47		tetraparesis urinary incontinence	5.5/4.5	T2 HI lesion in the medulla oblongata and cervical myelon			steroid IV and per os
2002	47	<u>left</u>	tetraparesis urinary incontinence dyspnoe	7.0/ 6.5	diffuse T2 HI lesion in the cervical myelon and in the <i>medulla oblongata</i> (tumor like swelling)			steroid IV and per os
2003	48		respiratory insufficiency death (nursing home)	10				



# Devic-betegség kezelése

**I m u r a n 2.5 mg/tkg – 3- 5(?) évig ... ..**

**M e d r o l  
1 mg/kg 1-3 hónapig**

Plazmaferézis 5-7 alkalommal

Csökkentés üteme:  
kéthetente 4 mg

**másodnaponta**

**Hónapok, néha évek**