

## Neuropatologia stwardnienia rozsianego – fakty i kontrowersje

### Neuropathology of multiple sclerosis – facts and controversies

Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Poznaniu

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Wender, Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: 61 869 15 65, tel. kom.: 0 602 245 703, e-mail: mwender@ump.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

W klasycznym ujęciu stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, w następstwie której występuje wieloogniskowy i wielofazowy, rzadziej przewlekłe postępujący zespół neurologiczny. Obecnie stwardnienie rozsiane traktowane jest w dużym stopniu jako uogólniona choroba zwyrodnieniowa mózgu i rdzenia kręgowego, w której w wyniku procesu zapalnego dochodzi nie tylko do demielinizacji i uszkodzenia aksonów, ale również do ubytku neuronów i zaniku mózgu. W obrazie anatomicznym początkowo dominuje podostry proces zapalny, który przechodzi w zapalenie o charakterze przewlekłym, co łączy się z wystąpieniem ognisk (blaszki, plaki) o różnej liczbie, wielkości i rozmieszczeniu. Zmiany można zaobserwować metodą tomografii rezonansu magnetycznego w obrazach T1- i T2-zależnych. Metody te wykazują również zanik istoty szarej, szczególnie kory mózgowej, co ma duże znaczenie kliniczne, determinując wiele objawów choroby. Na podstawie szeregu badań morfologicznych, głównie immunohistochemicznych, wykazano duże uszkodzenia nie tylko mieliny, ale również aksonów już w świeżych blaszkach. W naciekach komórkowych spotyka się wiele limfocytów T i B o dużym znaczeniu w patomechanizmie immunologicznym choroby. Wiele danych wskazuje, że na proces patologiczny w SM wpływ ma apoptoza, zwłaszcza komórek oligodendroglu. Badania neuropatologiczne, ale w dużym stopniu przeprowadzone na materiale limfocytów krwi obwodowej, sugerują, że w etiologii SM istotną rolę może odgrywać retrowirus związany ze stwardnieniem rozsianym. Tocząca się szeroko dyskusja, czy SM jest jednolitą jednostką nozologiczną, nie została zakończona – na razie pewna jest jedynie różnorodność zmian neuropatologicznych.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, neuropatologia, demielinizacja, apoptoza, wirus MSRV

#### Summary

In its classical meaning multiple sclerosis (MS) denotes a demyelinating disease of the central nervous system, resulting in a multifocal, multistage and, less frequently, chronic progressive neurological syndrome. Currently, MS is treated largely as a generalised degenerative disease of the brain and spinal cord, in which an inflammatory process leads to not only demyelination and injury of axons but also to loss of neurons and cerebral atrophy. In its anatomical patterns at the beginning a subacute inflammatory process prevails, which becomes transformed into a chronic inflammation, linked to manifestation of foci (plaques) of variable numbers, size and distribution. The lesions may be observed using magnetic resonance tomography in T1- and T2-dependent patterns. The methods demonstrate also atrophy of the grey matter, particularly within the cerebral cortex, which is of a high clinical significance, determining several signs/symptoms of the disease. Several morphological, mainly immunohistochemical studies, demonstrated extensive lesions not only to the myelin but also to axons, already in fresh lesions. In the cellular infiltrates numerous lymphocytes T and B are encountered, of a high significance for the immunological pathomechanism of the disease. Several data indicate that the pathological process in MS reflects to a significant extent apoptosis, particularly apoptosis of oligodendroglia cells. Neuropathological investigations, performed largely on peripheral blood lymphocytes suggest that a retrovirus associated with MS may play a role in aetiology of MS. The extensive discussion whether MS is a uniform nosological unit still continues and, until now, only certain variability of neuropathological lesions, mainly demyelination, has been proven.

**Key words:** multiple sclerosis, neuropathology, demyelination, apoptosis, wirus MSRV

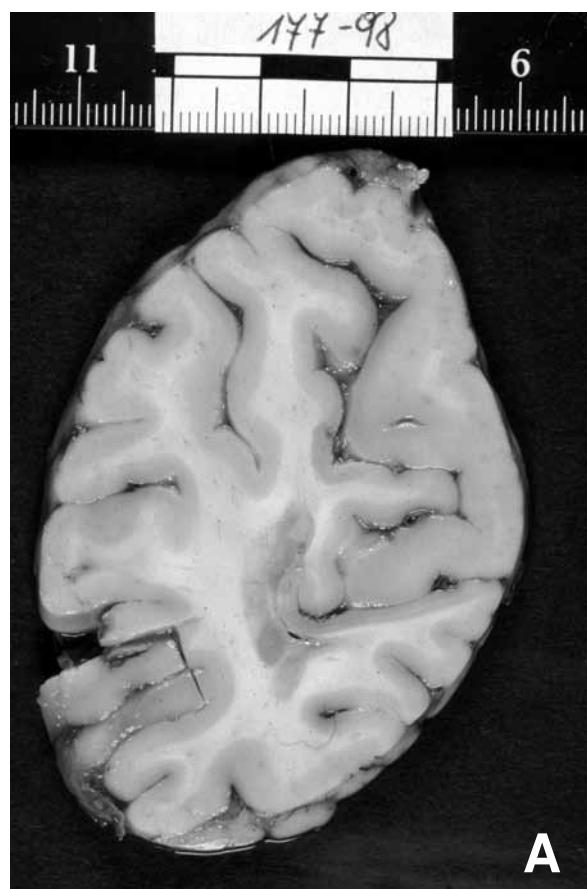
**W** klasycznym ujęciu stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą demielinizacyjną istoty białej ośrodkowego układu nerwowego, w następstwie której występuje wielogniskowy i wielofazowy, rzadziej przewlekłe postępujący zespół neurologiczny. Obecnie stwardnienie rozsiane traktowane jest w dużym stopniu jako uogólniona choroba zwyrodnieniowa mózgu i rdzenia kręgowego, w której w wyniku procesu zapalnego dochodzi nie tylko do demielinizacji i uszkodzenia aksonów, ale również do ubytku neuronów i zaniku mózgu<sup>(1)</sup>.

#### BADANIA NEUROPATOLOGICZNE (RYS. 1-5)

W obrazie anatomicznym po wstępnym okresie ostrym, który charakteryzuje przekrwienie opon miękkich i mózgowia, pojawiają się ogniska (blaszki, plaki) w bardzo różnej w poszczególnych przypadkach liczbie, wielkości i rozmieszczeniu. Ogniska świeże są zwykle nieregularne, starsze ostro odcinają się od otoczenia, w większości są owalne na przekrojach, przy spojrzeniu przestrzennym kuliste lub jajowate. Pomimo na pozór chaotycznego rozmieszczenia ognisk wykazują one wyraźną predylekcję do takich struktur anatomicznych, jak spoidło wielkie, otoczenie komór mózgu, a także pogranicze kory i istoty białej mózgu. Blaszki często spotyka się również w obrębie jąder podstawy, w mózdzku i pniu mózgu, w nerwach wzrokowych i ich

skrzyżowaniu. W rdzeniu kręgowym ognisk jest mniej, ale ich rozmieszczenie w sznurach bocznych i tylnych prowadzi do dużych ubytków czynnościowych. Zmiany te można przyżyciowo ocenić, stosując metodę tomografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) lub też zaawansowane techniki tomografii komputerowej. Blaszki, dobrze widoczne w obrazach T1- i T2-zależnych, mają kształt okrągły lub owalny, rzadziej pasmowaty, nieraz zlewający się, ich lokalizacja odpowiada zmianom makroskopowym. Tomografia rezonansu magnetycznego wykazała, że zmiany nie zawsze są trwałe, mogą rozszerzać się lub zmniejszać, a nawet zniknąć całkowicie.

W strukturze procesu patologicznego dominuje początkowo podostry, rzadziej gwałtowny proces zapalny, który przechodzi w zapalenie o charakterze przewlekłym, przy czym nierzadko spotyka się równocześnie zmiany jednego i drugiego typu. W obszarach zapalenia ogniska (blaszki) cechuje uszkodzenie w równym stopniu mieliny i aksonów. Zmiany zapalne są często powiązane z układem żylnym, mogą być rozlane i nieograniczone do obszaru czy otoczenia blaszek. Morfologiczne składniki procesu zapalnego to limfocyty, głównie T, komórki plazmatyczne, a w okresie ostrym leukocyty wielojądrowe. Komórki oligodendrogleju wykazują początkowo w obszarach zmian zapalnych cechy zwyrodnieniowe, a w dalszym okresie częstym zjawiskiem jest ich zanik. Równocześnie występuje silny rozplem i przerost astrogleju i mikrogleju. W okresie



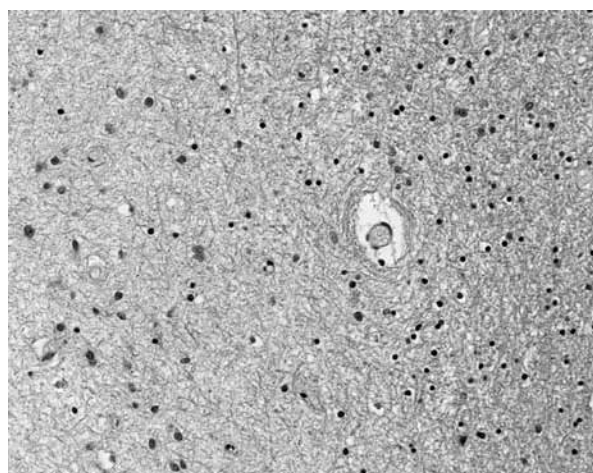
Rys. 1. Obraz makroskopowy mózgu chorego na SM. Dzięki uprzejmości Prof. Christine Haberler, Instytut Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu, Austria

początkowym w ogniskach występują bardzo liczne komórki żerne (tłuszczonośne). Świeże ogniska otoczone są demarkacyjnym wałem brzeżnym o bogatej strukturze komórkowej: wiele jest astrocytów, nieraz olbrzymich, w mniejszej liczbie obecne są limfocyty T i B. Obserwowana w obrębie i w otoczeniu ognisk glejowa włóknista jest nie tylko wynikiem wtórnej reakcji na uszkodzenie włókien nerwowych, ale również odczynem na czynniki wywołujące chorobę. Znamienne jest, że blaszki stare (przewlekłe, zwane również wypalonymi) odcinają się bardzo ostro od otoczenia, w ich obrębie uszkodzone są zarówno mielina, jak i aksony. Może rozwijać się glejowa izomorficzna. W pobliżu ognisk występują pola o zmniejszonej barwliwości mieliny – blaszki cieniste (*shadow plaques*). Nie jest ostatecznie rozstrzygnięte, czy są one wynikiem remielinizacji, czy też jedynie wyrazem częściowego uszkodzenia włókien.

Bardziej szczegółowy obraz mikroskopowy stwardnienia rozsianego można znaleźć w rozdziale: *Choroby demielinizacyjne* w monografii *Neuropatologia Mossakowskiego*<sup>(2)</sup>.

### ISTOTA SZARA

Do niedawna obraz neuropatologiczny istoty szarej w stwardnieniu rozsianym ujmowany był w ogólnym tylko zarysie. Wspominano, że mogą występować pojedyncze blaszki, a także że spotyka się nacieki i ubytki neuronalne. Ostatnie lata przyniosły jednak, szczególnie dzięki wykorzystaniu metod neuroobrazowania, znamienne inne spojrzenie na to zagadnienie<sup>(3,4)</sup>. Dotyczy to zarówno kory mózgowej, szarych struktur podkorowych, jak i dolnego neuronu ruchowego w rdzeniu kręgowym. Podkreśla się wyraźnie mniejszy odczyn zapalny w zajętych miejscach w istocie szarej w porównaniu z obrazem widocznym w istocie białej. Obecność i rozmiary korowych uszkodzeń wykazują z kolei związek z zapaleniem stwierdzanym w oponach miękkich, co sugeruje ich powiązanie z patogenezą uszkodzeń korowych<sup>(5)</sup>. Wysuwa się nawet sugestię, że przynajmniej w niektórych przypadkach SM proces chorobowy w korze mózgu wyprzedza o miesiące, a nawet lata zmiany zapalne w istocie

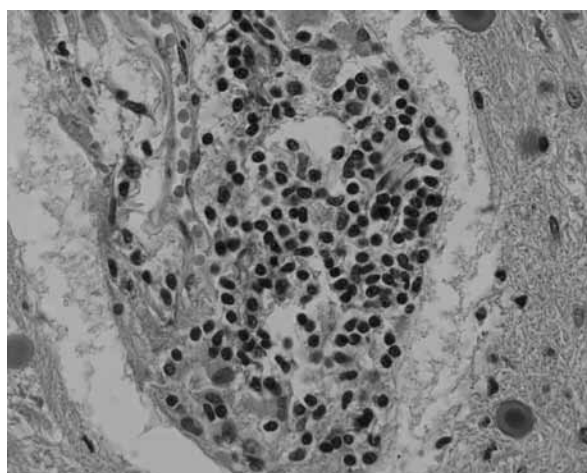


Rys. 2. Granica prawidłowej istoty białej (prawa część ryciny) i blaszki demielinizacyjnej (lewa część). Zwraca uwagę większa gęstość oligodendrocytów w prawidłowej istocie białej

białej, co prowadzi do hipotezy, że właśnie w korze mózgu może rozpoczynać się proces chorobowy<sup>(6)</sup>. Badania pośmiertne świadczą, że około 25-30% obszaru kory jest zajęte przez zmiany patologiczne, w porównaniu z 5-15% obszaru istoty białej<sup>(7,8)</sup>. Metody neuroobrazowania (MRI) wykazują zanik istoty szarej w przebiegu stwardnienia rozsianego, przy czym jest on wyraźnie większy w fazie przewlekłej postępującej choroby, w porównaniu z okresem remitująco-nawracającym<sup>(9,10)</sup>. Wydaje się, że zmiany te mają duże znaczenie kliniczne, determinując nieodwracalny postęp choroby.

W niezwykle interesującym ujęciu zagadnienia Chard i Miller<sup>(11)</sup> podkreślają, że to, co my widzimy w obrazach uzyskanych metodą MRI, zależy od tego, jak to interpretujemy. Przyczyny małej czułości konwencjonalnych badań MRI w ocenie zmian w istocie szarej mózgu zależą, zdaniem autorów, od mniejszej różnicy w czasie relaksacji w obrazie T1 i T2 pomiędzy obszarami zajęтыми przez proces chorobowy w istocie szarej, w porównaniu z istotą białą. Poprawa kontrastu tkankowego może zwiększyć wykrywalność uszkodzeń korowych. Świadczą o tym wyniki badań<sup>(12)</sup> uzyskane z zastosowaniem aparatury MRI o sile 7 tesli wskazujące na różne typy uszkodzeń korowych, zwłaszcza typu III i typu IV (zmiany podoponowe ciągnące się częściowo lub całkowicie przez całą szerokość uszkodzenia), które nie były dobrze widoczne przy zastosowaniu aparatury o mniejszej sile. Również przy zastosowaniu tego typu aparatury zmiany były większe i częstsze we wtórnie postępującej fazie stwardnienia rozsianego w porównaniu z okresem remitująco-nawracającym.

W rozległych badaniach demielinizacji, zapalenia i neurodegeneracji<sup>(13)</sup> w szarych strukturach podkorowych, wykonanych metodami histochemii, immunohistochemii i morfometrii, stwierdzono, że demielinizacja była najczęstsza we wzgórzu i jądrze ogoniastym, chociaż wykazano ją również w skorupie, gałce bladej, jądrze migdałowatym, podwzgórzu i istocie czarnej. Trzeba dodać, że w strukturach tych dotknięte były zarówno istota szara, jak i biała. Zmiany zapalne w ogniskach świeżych były mniej intensywne w istocie białej i odznaczały się przewagą



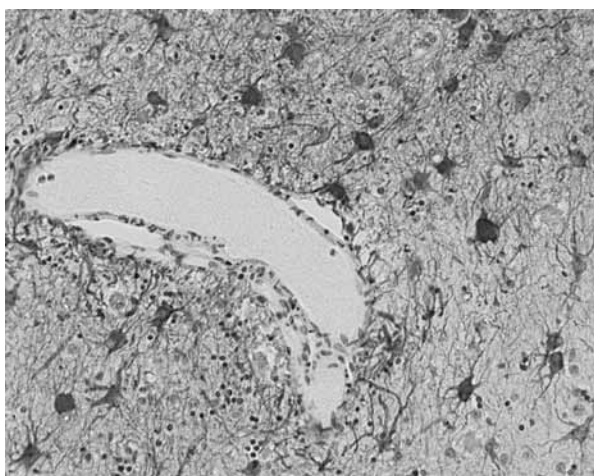
Rys. 3. Nacieki okołonaczyniowy w przypadku SM

aktywnego mikrogleju, obecnością niewielkiej liczby komórek tłuszczonośnych i mniejszym nasileniem uszkodzeń aksonalnych. Ubytki neuronalne obserwowano zarówno w obszarach demielinizacji, jak i bez uszkodzeń osłonek. Ponieważ objawy zapalne w strukturach podkorowych wykazały natężenie pośrednie pomiędzy aktywnymi zmianami zapalnymi w istocie białej a mniejszymi w korze mózgu, wysuwa się hipotezę, że różnice mogą być zdeterminowane przez odmienne mechanizmy wychwyty glutaminianów.

Podkreślono również, że uszkodzenia dolnego nerwu ruchowego w stwardnieniu rozsianym, stwierdzone zarówno elektrofizjologicznie, jak i przy analizie morfologicznej, świadczą o degeneracji związanej z procesem zapalnym w rdzeniu kręgowym i mogą być kolejnym składnikiem uszkodzenia istoty szarej w patologii SM<sup>(14)</sup>.

### USZKODZENIE AKSONÓW W STWARDNIENIU ROZSIANYM

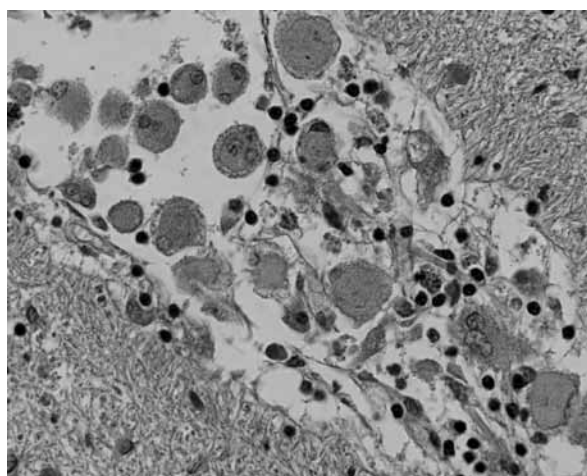
Opierając się na wynikach wielu badań neuropatologicznych, wykonanych metodą impregnacji srebrowej, uczeni uważali dotychczas, że aksony w obrębie świeżych blaszek nie zostają uszkodzone. Dopiero w blaszkach starych aksony miały ulegać przerzedzeniu. Powyższe ujęcie problemu zostało w istotny sposób podważone w badaniach przeprowadzonych metodami immunohistochemii oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego<sup>(15)</sup>. Stosując dla oceny aksonów marker neurofilamentów SM1-32, obserwuje się w nieuszkodzonych aksonach silnie fosforylowane neurofilamenty, bez reaktywności z przeciwciałami SM1-32. W zmienionych patologicznie aksonach reaktywność jest bardzo intensywna, co świadczy o braku fosforylacji neurofilamentów. Stwierdzono, że w ogniskach świeżych występuje wiele pasm złożonych z nieregularnych struktur, co wskazuje również na zwyrodnienie aksonu dystalne w stosunku do miejsca przecięcia. Równocześnie spotyka się duże różnice kalibru aksonów – od znacznego zwężenia do ich rozdęcia. Najczęstsze zmiany były uchwytne na obrzeżu blaszek. Makrofagi fagocytarne o reaktywności z fosfatyną



Rys. 4. Liczne piankowate makrofagi w poszerzonej przestrzeni Virchowa-Robina

występowały bardzo licznie w świeżych blaszkach, wykazując połączenia z końcowymi owoidami aksonalnymi, co wskazuje na ich udział w rozpadzie uszkodzonych aksonów. Oceniając liczbę przeciętych aksonów, obliczoną na podstawie oceny ilościowej końcowych owoidów aksonalnych w obrazie trójwymiarowym w mikroskopie konfokalnym, stwierdzono, że liczba przeciętych aksonów w ogniskach świeżych może przekraczać 11 000/mm<sup>3</sup>. W blaszkach starych jest wyraźnie mniejsza i wynosi na obwodzie 3000/mm<sup>3</sup>, a w środkowej części – tylko 1000/mm<sup>3</sup>, co może świadczyć o zaniku aksonów. Co niezwykle istotne, również w pozornie prawidłowej istocie białej liczba przeciętych aksonów była wyższa niż w materiale kontrolnym. Podobne rezultaty przyniosły badania z użyciem innego markera aksonalnego – białka prekursora amyloidu<sup>(16)</sup>. Uzyskane dzięki tej technice wyniki świadczą o szczególnie dużym uszkodzeniu aksonów w ogniskach świeżych oraz na obrzeżu aktywnych blaszek przewlekłych. Nie wiadomo, czy zmiany, nawet częściowe, są odwracalne.

Wyniki badań neuropatologicznych uzyskane na materiale autopsyjnym zostały potwierdzone przy użyciu metody spektroskopii rezonansu magnetycznego<sup>(17)</sup>. Stwierdzono, że istnieją wyraźne korelacje dodatnie pomiędzy wiekiem ogniska a ubytkiem aksonów, przy czym istnieje wyraźna równoległość pomiędzy ubytkiem funkcji a obniżeniem poziomu markera neuronalnego (N-acetyloasparaginian). Ponieważ obserwuje się również zmiany wskaźnika N-acetyloasparaginianu do fosfokreatyny w pozornie prawidłowej istocie białej mózgu, wskazujące na uszkodzenie aksonów lub ich ubytek, może to stanowić dodatkowy przyczynek do wyjaśnienia upośledzenia czynności u chorych na stwardnienie rozsiane. Powyższe wyniki świadczą o tym, iż już we wczesnym okresie tworzenia blaszek dochodzi do znacznego uszkodzenia aksonów. Ważną rolę w mechanizmie uszkodzenia aksonów odgrywa patologia mitochondrialna. Podnosi się udział wapnia (Ca<sup>2+</sup>), wytwarzanie wolnych rodników i otwarcie kanałów jako główne przyczyny niewydolności mitochondriów, co prowadzi do zaburzenia transportu aksonalnego z następowym ich zwyrodnieniem<sup>(18)</sup>. Wciąż nie wiemy, w jakim stopniu zmiany aksonalne mogą być odwracalne.



Rys. 5. Reakcja astrocytarna w przypadku SM

calne. Z klinicznego punktu widzenia – w świetle obserwacji wskazujących na nawet bardzo znaczną poprawę w okresie remisji czynności nerwowych wyraźnie upośledzonych w czasie rzutu choroby – ich odwracalność wydaje się prawdopodobna. Sugestia, że podłożem molekularnym tego zjawiska może być przemodelowanie zdemielinizowanych błon aksonalnych, jest ujęciem czysto hipotetycznym.

### LIMFOCYTY T I B

W naciekach komórkowych w ośrodkowym układzie nerwowym występuje wiele limfocytów T pochodzenia obwodowego, które przenikają przy udziale złożonych procesów immunologicznych przez barierę krew-mózg. Receptory antygenów powierzchniowych limfocytów T w początkowych fazach  $\alpha/\beta$ , a następnie  $\gamma/\delta$  rozpoznają przetworzone antygeny, głównie pochodzące z mieliny, powiązane z fragmentami głównego układu kompleksu zgodności tkankowej (MHC). Jak dotąd nie stwierdzono jednoznacznie, jakie znaczenie w sekwencji zjawisk w stwardnieniu rozsianym ma mono- lub oligoklonalna ekspresja limfocytów T  $\gamma/\delta$ , powstała w następstwie stymulacji antygenowej. Limfocyty B występujące również w znacznych ilościach w naciekach komórkowych w SM są powiązane z syntezą IgG i jego oligoklonalnością. Opierając się na wynikach badań repertuaru komórek B w blaszkach stwardnienia rozsianego, wysunięto hipotezę, że nagromadzenie określonych podklas komórek B jest wynikiem przewlekłego pobudzenia przez określony patogen lub autoantygen, a nie uogólnionego pobudzenia tych komórek<sup>(19)</sup>. Odpowiedź immunologiczna jest wyraźnie zdeterminowana, o czym świadczy analiza sekwencji regionu zmiennego<sup>(20)</sup>.

### ZJAWISKO APOPTOZY

Liczne badania procesu apoptozy w stwardnieniu rozsianym, mimo szeregu kontrowersji, wskazują na zmienioną wrażliwość limfocytów T, zarówno na obwodzie, jak i w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Nie wiadomo, czy jest to punktem wyjścia procesu patologicznego w SM. Na pewno jest to jeden z wielu ważnych czynników w złożonej kaskadzie zjawiska autoagresji. Dużą wagę przywiązuje się do śmierci apoptotycznej oligodendrogleju. Technika immunohistochemiczna wykazała podwyższoną ekspresję Fas w mikrogleju i limfocytach nacieków w blaszkach stwardnienia rozsianego. W warunkach *in vitro* ekspresja Fas była ograniczona do oligodendrogleju<sup>(21)</sup>. Stwierdzono również, że w blaszkach SM spotyka się limfocyty Bcl-2-dodatnie, przy czym jest ich znacznie więcej w fazie przewlekłej postępującej choroby, a także, co jest zaskakujące, w obszarze remielinizacji. Można na tej podstawie wyciągnąć wniosek, że białko Bcl-2 ma wpływ regulujący na komórki zapalne<sup>(22)</sup>. Opierając się na innych badaniach, wysunięto sugestię, że ekspresja CD95 (Fas/APO-1) jest decydująca dla procesu śmierci astrocytów w procesach zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym<sup>(23)</sup>. Na podstawie analizy RNA ekspresji drobin czynnych w procesie apoptozy w pozornie prawidłowej istocie szarej i białej inni autorzy stwierdzili – w zestawieniu z aktywnymi blaszkami – że w obu badanych strukturach występuje aktywacja mechani-

zmów pro- i antyapoptotycznych. Ekspresja Bcl-2 była jednak wyższa w blaszkach stwardnienia rozsianego<sup>(24)</sup>. Wykazano również, że kaspaza-1 ma duże znaczenie w apoptozie powiązanej z patologią SM – stwierdzono (metodami immunohistochemicznymi) wzrost ekspresji kaspaz w obszarze blaszek ostrych i przewlekłych, i to zarówno w mikrogleju, w limfocytach nacieków, w przetrwałych komórkach oligodendrogleju, jak i w fagocytujących makrofagach<sup>(25)</sup>. Kluczowe zagadnienie dotyczące ewentualnego powiązania demielinizacji z procesem apoptozy oligodendrogleju stanowi nadal przedmiot licznych kontrowersji. Znanych jest wiele wyników badań, które wobec znacznych różnic w obrazie neuropatologicznym stwardnienia rozsianego nie układają się jeszcze w sensowną całość. Komórki o cechach apoptozy zawierające fragmenty mieliny występują w stwardnieniu rozsianym niezależnie od fazy choroby<sup>(26)</sup>. Ekspresja Bcl-2 w komórkach oligodendrogleju wpływała na ich przeżycie w blaszkach SM, przy czym liczba zachowanych oligodendrocytów była wyższa w obszarze remielinizacji<sup>(27)</sup>. Wykazano również, że nadekspresja czynnika transkrypcji p53 wpływa na natężenie apoptozy oligodendrocytów, podobnie jak aktywność kaspaz<sup>(28)</sup>. Podsumowanie tych badań nie jest jeszcze możliwe, a nawet spotyka się zupełnie odmienne opinie. Pender<sup>(29)</sup> twierdzi, że śmierć programowana oligodendrocytów jest etapem wstępnym, zachodzącym jeszcze przed pobudzeniem komórek T, podczas gdy Cannel i wsp.<sup>(30)</sup> uważają, że apoptoza oligodendrogleju dominuje tylko we wczesnym okresie stwardnienia rozsianego, ustępując potem innym mechanizmom decydującym o zaniku oligodendrogleju. Szersze ujęcie apoptozy w chorobach ośrodkowego układu nerwowego znajduje się w monografii pod redakcją Kozubskiego i Dorzewskiej<sup>(31)</sup>.

### CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Mimo wielu wysiłków nie udało się rozstrzygnąć na podstawie badań neuropatologicznych, czy i jaki czynnik zakaźny prowadzi do rozwoju stwardnienia rozsianego. W próbach izolacji z materiału pośmiertnego wirusów nie uzyskano powtarzalnych wyników. W ostatnich latach zwrócono uwagę na retrowirus związany z SM (*multiple sclerosis-associated retrovirus*, MSRVR). Sekwencje: POL, GAG, ENV związane z MSRVR wykrywa się w DNA, RNA i limfocytach chorych na stwardnienie rozsiane znacznie częściej niż w materiale kontrolnym oraz w innych chorobach układu nerwowego. MSRVR pol występuje często jako powtarzalny tandem w stwardnieniu rozsianym. Dane te sugerują, że wirus MSRVR może odgrywać rolę w etiologii SM jako czynnik o charakterze przetrwałego zakażenia wirusowego<sup>(32)</sup>.

### CZY STWARDNIENIE ROZSIANE JEST JEDNOLITĄ CHOROBA?

Różnorodność obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego, zwłaszcza jego przebiegu (postać z rzutami i remisjami oraz pierwotnie postępująca), jest przyczyną toczącej się od lat dyskusji, czy stwardnienie rozsiane jest jednolitą jednostką nozologiczną. Nowy impuls do tych rozważań dały badania Lassman-

na i wsp. (opublikowane w latach 2001-2002)<sup>(33-35)</sup>, w których zwrócono uwagę, że można wyodrębnić 4 typy demielinizacji w SM. Typy I i II są zbliżone, nacieki komórkowe składają się głównie z limfocytów T i makrofagów. Demielinizacja występuje wokół żył i jest ostro odgraniczona od otoczenia. Jako cechą determinującą typ II uznaje się złogi IgG i komplementu w obszarach demielinizacji. W typie III w blaszkach często są zachowane włókna mielinowe przy naczyniach żylnych. Blaszkki są nieostro oddzielone od otoczenia. W typie IV spotyka się duży ubytek oligodendrocytów, bez apoptozy i bez zmian immunoreaktywności białek mieliny, co różni go wyraźnie od typu III, w którym występuje duży ubytek białka związanego z mieliną (MAG).

Zdaniem wymienionych autorów fakt występowania czterech odrębnych typów demielinizacji wskazuje na odmienne mechanizmy patogenetyczne. Zmiany typu I mają być wywołane przez działanie limfocytów oraz makrofagów z udziałem cytokin, z których szczególną rolę odgrywa czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ). W typie II w mechanizmie demielinizacji duży udział przypada czynnikom humoralnym. W typie III punktem wyjścia procesu demielinizacji ma być uszkodzenie oligodendrogleju, podobnie jak w typie IV, w którym natężenie ubytku tych komórek jest szczególnie wyraźne, co świadczy o udziale czynników genetycznych.

Badania patologiczne stanowią podstawowy argument na rzecz tezy o heterogenności stwardnienia rozsianego, której nie potwierdzają wyniki badań immunologicznych. Czterech typów demielinizacji nie udało się również wyraźnie skorelować z przebiegiem klinicznym choroby oraz obrazem uzyskanym w rezonansie magnetycznym. Tezy Lassmanna spotkały się z poważną krytyką, twierdzono, że w części przypadków, na podstawie których wysunięto tezę o heterogenności stwardnienia rozsianego, należałoby rozpoznać nie SM, a hiperergiczne zapalenie mózgu i rdzenia. Zagadnienie heterogenności doczekało się komentarzy w roku bieżącym<sup>(36,37)</sup>. Podkreślano w nich, że nie udało się potwierdzić podziału na typy I-IV demielinizacji w materiale innych ośrodków. Wydaje się, iż można przyjąć z dużą pewnością, że zespół Devica (zapalenie rdzenia i nerwu wzrokowego) jest odmienną jednostką chorobową. Wyrażono również opinię, że rzekome heterogenne typy SM to jedynie fazy w ewolucji tego samego procesu patofizjologicznego, być może częściowo modyfikowanego przez czynniki genetyczne.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Mao P., Reddy P.H.: Is multiple sclerosis a mitochondrial disease? *Biochim. Biophys. Acta* 2009 (Epub ahead of print).
2. Wender M.: Choroby demielinizacyjne. W: Liberski P.P., Papierz W. (red.): *Neuropatologia Mossakowskiego*. Czelej, Lublin 2005.
3. Rudick R.A., Trapp B.D.: Gray-matter injury in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1505-1506.
4. Wegner C., Stadelmann C.: Gray matter pathology and multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9: 399-404.
5. Bø L.: The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2009; (189): 51-57.
6. Calabrese M., Gallo P.: Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15: 933-941.

7. Bø L., Vedeler C.A., Nyland H.I. i wsp.: Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62: 723-732.
8. Gilmore C.P., Donaldson I., Bø L. i wsp.: Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 182-187.
9. Fisher E., Lee J.C., Nakamura K., Rudick R.A.: Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 255-265.
10. Fisniku L.K., Chard D.T., Jackson J.S. i wsp.: Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 247-254 (errata w: *Ann. Neurol.* 2009; 65: 232).
11. Chard D.T., Miller D.H.: What you see depends on how you look: gray matter lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 918-919.
12. Mainero C., Benner T., Radding A. i wsp.: In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 2009; 73: 941-948.
13. Vercellino M., Masera S., Lorenzatti M. i wsp.: Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009; 68: 489-502.
14. Vogt J., Paul F., Aktas O. i wsp.: Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 310-322.
15. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. i wsp.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 278-285.
16. Narayanan S., Fu L., Pioro E. i wsp.: Imaging of axonal damage in multiple sclerosis: spatial distribution of magnetic resonance imaging lesions. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 385-391.
17. van Walderveen M.A., Barkhof F., Pouwels P.J. i wsp.: Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 79-87.
18. Su K.G., Banker G., Bourdette D., Forte M.: Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9: 411-417.
19. Baranzini S.E., Jeong M.C., Butunoi C. i wsp.: B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. *J. Immunol.* 1999; 163: 5133-5144.
20. Smith-Jensen T., Burgoon M.P., Anthony J. i wsp.: Comparison of immunoglobulin G heavy-chain sequences in MS and SSPE brains reveals an antigen-driven response. *Neurology* 2000; 54: 1227-1232.
21. D'Souza S.D., Bonetti B., Balasingam V. i wsp.: Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J. Exp. Med.* 1996; 184: 2361-2370.
22. Zettl U.K., Kuhlmann T., Brück W.: Bcl-2 expressing T lymphocytes in multiple sclerosis lesions. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1998; 24: 202-208.
23. Saas P., Boucraut J., Quiquerez A.L. i wsp.: CD95 (Fas/Apo-1) as a receptor governing astrocyte apoptotic or inflammatory responses: a key role in brain inflammation? *J. Immunol.* 1999; 162: 2326-2333.
24. Ming X., Li W., Maeda Y. i wsp.: Caspase-1 expression in multiple sclerosis plaques and cultured glial cells. *J. Neurol. Sci.* 2002; 197: 9-18.
25. Rodriguez M., Lucchinetti C.F.: Is apoptotic death of the oligodendrocyte a critical event in the pathogenesis of multiple sclerosis? *Neurology* 1999; 53: 1615-1616.
26. Kuhlmann T., Lucchinetti C., Zettl U.K. i wsp.: Bcl-2-expressing oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. *Glia* 1999; 28: 34-39.

27. Wosik K., Antel J., Kuhlmann T. i wsp.: Oligodendrocyte injury in multiple sclerosis: a role for p53. *J. Neurochem.* 2003; 85: 635-644.
28. Zang Y.C., Kozowska M.M., Hong J. i wsp.: Impaired apoptotic deletion of myelin basic protein-reactive T cells in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29: 1692-1700.
29. Pender M.P.: Oligodendrocyte apoptosis before immune attack in multiple sclerosis? *Ann. Neurol.* 2005; 57: 158-159.
30. Cannella B., Gaupp S., Omari K.M., Raine C.S.: Multiple sclerosis: death receptor expression and oligodendrocyte apoptosis in established lesions. *J. Neuroimmunol.* 2007; 188: 128-137.
31. Kozubski W., Dorszewska J. (red.): Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Czelej, Lublin 2008.
32. Zawada M., Liwień I., Januszkiewicz-Lewandowska D. i wsp.: Cytogenetic analysis of MSRV POL, GAG, ENV sequences and genome instability in multiple sclerosis. *Acta Neuropsychiatrica* 2009; 21.
33. Lassmann H.: Classification of demyelinating diseases at the interface between etiology and pathogenesis. *Curr. Opin. Neurol.* 2001; 14: 253-258.
34. Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol. Med.* 2001; 7: 115-121.
35. Lassmann H.: Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 104: 168-171.
36. Esiri M.M.: MS: is it one disease? *Int. MS J.* 2009; 16: 39-41.
37. Barnett M.H., Parratt J.D., Pollard J.D., Prineas J.W.: MS: is it one disease? *Int. MS J.* 2009; 16: 57-65.

## Konferencje poświęcone problematyce stwardnienia rozsianego

**European Multiple Sclerosis Platform Annual Congress 2010**

26-28 maja 2010 r., Stuttgart, Niemcy

[www.ms-in-europe.com/w3p\\_dokumentearchiv/emsp\\_annual\\_congress\\_2010.pdf](http://www.ms-in-europe.com/w3p_dokumentearchiv/emsp_annual_congress_2010.pdf)

**ECTRIMS 2013: 29<sup>th</sup> Congress of the European Committee  
for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**

2-5 października 2010 r., Kopenhaga, Dania

Kontakt: Congress Secretariat

tel.: 41-61-265-4464, faks: 41-61-265-5344

e-mail: [secretariat@ectrims.eu](mailto:secretariat@ectrims.eu)

**26<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**

**15<sup>th</sup> Annual Conference of Rehabilitation in MS**

13-16 października 2010 r., Göteborg, Szwecja

Kontakt:

**Scientific Secretariat**

Assoc. Prof. Jan Lycke

Department of Neurology, Sahlgrenska University Hospital

Gröna straket 11, vaning 3, 413 45 Göteborg/Sweden

tel.: +46 31 3429 047, faks: +46 31 826 227

e-mail: [ectrims2010@neuro.gu.se](mailto:ectrims2010@neuro.gu.se)

**Administrative Secretariat**

ECTRIMS 2010

c/o Congrex Switzerland Ltd.

Association House

Freie Strasse 90, 4002 Basel/Switzerland

tel.: +41 61 686 77 11

faks: +41 61 686 77 88

e-mail: [basel@congrex.com](mailto:basel@congrex.com)

[www.ectrims.eu/2010](http://www.ectrims.eu/2010)