

## Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego

### Natural history of multiple sclerosis

Correspondence to: Klinika Neurologii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz, tel.: 052 378 61 46 (0 601 633 810)

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznanym etiologii. Występuje głównie u młodych dorosłych, cechuje się wieloogniskowym i rozszanym w czasie uszkodzeniem OUN, z różnorodną symptomatologią i przebiegiem klinicznym, prowadząc ostatecznie do znacznej niewydolności ruchowej. Badania naturalnego przebiegu SM dostarczają cennych danych dotyczących postępu choroby w poszczególnych postaciach stwardnienia rozsianego. Pozwalają określić częstość rzutów, czas trwania remisji, a przede wszystkim ustalić tempo narastania niesprawności ruchowej oraz ustalić, jakie czynniki demograficzne i kliniczne mają wpływ na łagodny bądź też agresywny przebieg choroby. Dane na temat tego zagadnienia na świecie pochodzą głównie z czterech baz chorych (Lyon, London w Ontario, Gothenburg oraz Vancouver) obejmujących od kilkuset do pięciu tysięcy chorych. Wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonych do tej pory analiz są często niejednorodne. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że najwyższa zachorowalność na SM ma miejsce pomiędzy 20. a 39. rokiem życia. U chorych z postacią pierwotnie postępującą (PPMS) początek choroby występuje średnio o 10 lat później niż w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS). U ponad 75% pacjentów pierwsze objawy kliniczne mają charakter monosymptomatyczny. Objawy uszkodzenia drogi piramidowej są czynnikiem o najwyższym znaczeniu predyktoryjnym rozwoju klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDMS) po przebyciu izolowanego zespołu klinicznego (CIS). RRMS ulega konwersji do postaci wtórnie postępującej (SPMS) średnio po 10 latach od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. Po 15-20 latach trwania SM dochodzi do rozwoju znacznej niesprawności ruchowej, najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest PPMS.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, przebieg naturalny, przebieg kliniczny, niewydolność ruchowa, czynniki prognostyczne

#### Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, autoimmune disease of the central nervous system (CNS) of unknown aetiology. It affects mostly young adults and is characterised by multifocal and temporally scattered CNS damage of varied symptomatology and clinical course, eventually leading to significant motor impairment. Studies of the natural course of MS provide valuable data on the course of the disease in individual stages of multiple sclerosis. They allow to determine the frequency of relapses, duration of remission and, most importantly, to determine the motor disability increase rate and describe demographic and clinical factors of influence on benign or aggressive course of the disease. Data on the subject come mostly from four patient databases (Lyon; London, Ontario; Gothenburg; Vancouver) including from several hundred to five thousand patients. The results obtained from hitherto conducted analyses are often non-uniform. Peak MS morbidity dates between 20 and 39 years of age. In primary progressive multiple sclerosis (PPMS) patients, the disease onset occurs on average 10 years later than in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. The initial symptoms have monosymptomatic character in over 75% of patients. Pyramid signs are the most important predictive factor for clinically definite multiple sclerosis (CDMS) development after a clinically isolated syndrome (CIS) episode. The conversion of RRMS to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) occurs on average 10 years after onset of the disease. Significant motor disability develops after 15-20 years of multiple sclerosis, the strongest adverse prognostic factor is PPMS.

**Key words:** multiple sclerosis, natural history, course, disability, prognosis

## WSTĘP

**S**twardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii, w której dochodzi do demielinizacji z uszkodzeniem aksonów i ograniczoną remielinizacją, śmierci oligodendrocytów, glioz i neurodegeneracji. Występuje głównie u młodych dorosłych, cechuje się wieloogniskowym i rozsianym w czasie uszkodzeniem OUN, z różnorodną symptomatologią oraz przebiegiem klinicznym. Prowadzi ostatecznie do znacznej niewydolności ruchowej<sup>(1,2)</sup>.

Badania naturalnego przebiegu SM dostarczają cennych danych dotyczących postępu choroby w poszczególnych postaciach stwardnienia rozsianego. Pozwalają określić częstość rzutów, czas trwania remisji, a przede wszystkim ustalić tempo narastania niesprawności ruchowej oraz ustalić, jakie czynniki demograficzne i kliniczne mają wpływ na łagodny bądź też agresywny przebieg choroby. Wszystkie te informacje mają istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia immunomodulującego, albowiem ustalenie, którzy pacjenci obciążeni są największym ryzykiem niekorzystnego przebiegu, pozwala na wczesne zastosowanie farmakoterapii mogącej spowolnić nie tylko postęp stwardnienia rozsianego, ale przede wszystkim zapobiec przewlekłemu upośledzeniu sprawności ruchowej.

Dane na temat tego zagadnienia na świecie pochodzą głównie z czterech baz chorych (Lyon, London w Ontario, Gothenburg oraz Vancouver) obejmujących od kilkuset do pięciu tysięcy chorych. Wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonych dotychczas analiz są często niejednorodne. Spowodowane jest to tym, iż badania przebiegu stwardnienia rozsianego są zawsze trudne, gdyż nie można jednoznacznie określić punktu czasowego, od którego należy rozpocząć ocenę postępu niesprawności ruchowej. Co więcej, analiza naturalnego przebiegu choroby powinna dotyczyć pacjentów, którzy nie byli leczeni. Stanowi to dodatkową trudność, ponieważ obecnie coraz większa grupa chorych jest leczona lekami immunomodulującymi.

## IZOLOWANY ZESPÓŁ KLINICZNY

Stwardnienie rozsiane jest jednym z idiopatycznych demielinizacyjno-zapalnych schorzeń OUN (*idiopathic inflammatory demyelinating diseases*, IIDDs), które u 85% chorych poprzedzone jest wystąpieniem izolowanego zespołu klinicznego. Izolowany zespół kliniczny (*clinically isolated syndrome*, CIS) jest ostrym lub podoстрыm epizodem zaburzeń ze strony układu nerwowego, wskutek powstania pojedynczej zmiany w obrębie istoty białej, powodującej pozagalkowe zapalenie nerwu wzrokowego (*optic neuritis*, ON), zespół pnia mózgu lub częściowy zespół rdzenia kręgowego. Izolowane zespoły monofazowe, takie jak ON czy ostre zapalenie rdzenia, mogą u niektórych pacjentów przejść w stwardnienie rozsiane lub chorobę Devica (*neuromyelitis optica*, NMO). W 30-70% przypadków z CIS rozwija się w późniejszym czasie SM<sup>(3,4)</sup>.

## NATURALNY PRZEBIEG I CZYNNIKI RYZYKA KONWERSJI IZOLOWANEGO ZESPOŁU KLINICZNEGO DO KLINICZNIE PEWNEGO STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Klinicznie CIS może mieć charakter mono- i wieloobjawowy. Zdaniem Confavreux i wsp. 79% przypadków jest izolowanych przestrzennie, u 18% chorych odnotowano ON, u 9% zespół pnia mózgu, a w 52% przypadków objawy uszkodzenia długich szlaków. U pozostałych 21% chorych występowały objawy wieloogniskowego uszkodzenia OUN<sup>(5)</sup>.

Nie stwierdzono większych różnic w zakresie początkowych objawów w zależności od płci. Wykazano natomiast, że zależały one od wieku zachorowania. U pacjentów w młodszym wieku częściej występowało ON oraz podwójne widzenie, natomiast u starszych znacznie częściej obserwowano objawy piramidowe<sup>(6,7)</sup>.

Czas konwersji CIS do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (*clinically definite multiple sclerosis*, CDMS) określa drugi rzut choroby o innym obrazie klinicznym. Według danych Confavreux i wsp. drugi rzut choroby wystąpił u 37% chorych w czasie pierwszego roku od epizodu CIS, u 53% w czasie dwóch lat, a w 74% przypadków w ciągu pięciu lat. Mediana czasu do drugiego rzutu wynosiła 1,9 roku i zależała od rodzaju pierwszych objawów klinicznych. Czas ten był dłuższy, gdy początkowym objawem było ON, w porównaniu z zespołem pnia mózgu, a zwłaszcza w zestawieniu z uszkodzeniem długich szlaków. Nie stwierdzono takiej zależności, oceniając, czy początek schorzenia miał charakter mono- czy wieloobjawowy. Wykazano, że progresja niewydolności ruchowej do 4. i 6. stopnia w skali DSS była wolniejsza u chorych z ON, u pacjentów, u których objawy CIS wycofały się całkowicie, a także u tych, u których czas do drugiego rzutu był relatywnie długi, oraz gdy występowało niewiele rzutów w czasie pierwszych pięciu lat choroby. W innym długoterminowym badaniu dotyczącym szwedzkiej populacji stwierdzono, że u pacjentów z CIS z zajęciem dróg eferentnych ryzyko rozwoju CDMS było dwukrotnie większe niż przy innym początkowym obrazie klinicznym, wyższe było też ryzyko rozwoju niesprawności ruchowej (do DSS 7,0). Szybszy rozwój niewydolności w skali DSS dotyczył także chorych z niepełną remisją objawów klinicznych oraz z częstymi rzutami w czasie pierwszych pięciu lat choroby (pięć lub więcej). Wyniki powyższe potwierdzają wcześniejsze dane Confavreux i wsp., chociaż według Eriksson i wsp. wpływ na szybszą progresję schorzenia ma także wieloobjawowy początek choroby. Obserwacje Weinshenker i wsp. wskazują na istnienie związku pomiędzy wskaźnikiem częstości rzutów w czasie pierwszych dwóch lat po wystąpieniu CIS oraz krótką przerwą pomiędzy pierwszym i drugim rzutem a rozwojem niesprawności ruchowej w przebiegu stwardnienia rozsianego<sup>(8-11)</sup>.

W długoterminowym badaniu z Londynu, w którym konwersja do CDMS wynosiła po 5 latach 43%, po 10 latach 59%, a po 14 latach 68%, dowiedziono, że objawy występujące na początku zachorowania, w przeciwieństwie do danych używanych w poprzednich badaniach, nie wpływały na rozwój

CDMS. Wykazano z kolei, że obecność zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI pozwalała przewidywać rokowanie, zaś liczba zmian wykazywała związek z czasem wystąpienia kolejnego rzutu i późniejszą niepełnosprawnością<sup>(12-14)</sup>.

Obok danych z badań populacyjnych dotyczących naturalnego przebiegu CIS drugim źródłem informacji jest ocena chorych otrzymujących placebo w badaniach terapeutycznych. Obecnie dysponujemy wynikami badań ONTT, CHAMPS, ETOMS i BENEFIT, w których uzyskano istotne dane dotyczące konwersji CIS do SM. W badaniach tych stwierdzono różnicę w prawdopodobieństwie wystąpienia drugiego rzutu i w związku z tym w konwersji CIS do CDMS. Po dwóch latach ryzyko to wynosiło 16,7% w ONTT, 38% w CHAMPS, 45% w ETOMS i w BENEFIT. Odmienne rezultaty potwierdzają lepsze rokowanie w przypadku ON; wydaje się ono gorsze w przypadku wieloobjawowego charakteru pierwszych objawów, co sugeruje różnica w wynikach między CHAMPS a ETOMS i BENEFIT. W tym pierwszym badaniu uczestniczyli chorzy o monoobjawowym początku choroby, a w pozostałych dwóch próbach klinicznych także pacjenci z początkiem wieloobjawowym, ponadto w ETOMS i BENEFIT stwierdzono szybszą konwersję do CDMS u tych chorych w porównaniu z pacjentami o monoobjawowym początku. Niemniej jednak rozbieżności w konwersji do CDMS w grupach odniesienia w ww. badaniach mogły wynikać także z różnicy w liczbie zmian demielinizacyjnych uwidacznianych w badaniu MRI<sup>(7,15-19)</sup>.

Znaczenie dla konwersji CIS do CDMS może mieć obecność w surowicy przeciwciał wydzielniczych przeciwko MBP i MOG w klasie IgM. U chorych z CIS, u których stwierdzono obecność zarówno anty-MBP, jak i anty-MOG, konwersja do SM wystąpiła w 95%, natomiast w grupie seronegatywnej ryzyko to sięgnęło 23%. Skorygowany współczynnik ryzyka dla wystąpienia CDMS wynosił 76,5 dla chorych seropozytywnych dla obu przeciwciał antymielinowych i 31,6 dla pacjentów, u których stwierdzano tylko przeciwciała anty-MOG. Wykazano także częstsze i wcześniejsze występowanie rzutów w grupie chorych z tymi przeciwciałami. Wyników tych nie potwierdzono w innym badaniu<sup>(20,21)</sup>.

Większe ryzyko rozwoju SM po CIS związane jest również z obecnością prązków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz nieprawidłowym wynikiem wzrokowych potencjałów wywołanych. Mają one jednak mniejszą wartość predykcyjną niż wynik badania MRI<sup>(12,22,23)</sup>.

Spośród obecnie standardowo wykonywanych badań diagnostycznych największą wartość rokowniczą przy ocenie progresji CIS do CDMS posiada badanie jądrowego rezonansu magnetycznego. U chorych ze stwierdzonymi w badaniu MRI zmianami demielinizacyjnymi występuje większe ryzyko drugiego rzutu, co prowadzi do rozwoju klinicznie pewnego SM. Z kolei u pacjentów bez wykrytych zmian ogniskowych rokowanie jest lepsze i konwersja do CDMS mało prawdopodobna, lecz możliwa. W badaniu z Londynu w przypadku rozpoznania zmian ogniskowych w badaniu MRI mózgowia ryzyko to wynosiło po 5 latach 65%, po 10 latach 83%, a po 14 latach 88%. U chorych z prawidłowym wstępnym badaniem MRI CDMS rozwinęło się po 5 latach u 3%, po 10 latach u 11%,

a po 14 latach u 19% pacjentów, zaś u kolejnych 21% stwierdzono pojawienie się nowych zmian. Ryzyko konwersji CIS do CDMS ma związek także z liczbą i rozsianiem ognisk demielinizacyjnych w przestrzeni. Zależność tę potwierdzono w badaniach CHAMPS i ETOMS. W pierwszym z nich dowiedziano, że konwersja w grupie odniesienia wystąpiła u 32% chorych spełniających kryteria Barkhofa i u 16% niespełniających tych kryteriów. W badaniu ETOMS wykazano, że progresja do CDMS zależała m.in. od liczby spełnionych punktów zmodyfikowanych kryteriów Barkhofa w badaniu MRI. Po dwóch latach obserwacji w grupie odniesienia stwierdzono konwersję do SM u 23% chorych z 1 lub 2 spełnionymi warunkami w badaniu MRI w momencie CIS, u 38% z 3 punktami i u 57% pacjentów spełniających 4 warunki powyższych kryteriów. Zależność tę potwierdza także różnica w wynikach pomiędzy CHAMPS i ETOMS. Powyższe dane znalazły również potwierdzenie w badaniach oceniających dokładność kryteriów McDonalda i wsp. Według Dalton i wsp. u 82% chorych, którzy spełniali po trzech miesiącach kryteria Barkhofa i Tintoré po trzech latach rozwinęło się CDMS, w porównaniu z 13% chorych niespełniających tych kryteriów. Zbliżone rezultaty uzyskali Tintoré i wsp., wykazując, że u 80% pacjentów spełniających kryteria rozpoznania po roku, po trzech latach rozwinęło się klinicznie pewne stwardnienie rozsiane, a w grupie niespełniającej kryteriów tylko u 20%. Także badanie BENEFIT ujawniło, że w grupie chorych z większą liczbą zmian demielinizacyjnych ryzyko szybszej konwersji do CDMS jest większe. Z kolei według Brexa i wsp. liczba zmian nie zwiększa tego ryzyka; po 14 latach u pacjentów z nieprawidłowym wynikiem MRI współczynnik konwersji do CDMS był bardzo wysoki niezależnie od ogólnego nasilenia zmian i wynosił 89% przy niewielkim, 87% przy średnim i 88% przy dużym nasileniu zmian. Ryzyko konwersji u chorych z nieprawidłowym wynikiem badania MRI obserwowanych przez długi czas zależy również od charakteru początkowych objawów klinicznych. Okazało się, że współczynnik konwersji przekraczał 50% u pacjentów z ON i wynosił około 90% w CIS o innym początkowym obrazie klinicznym<sup>(3,12-14,24-29)</sup>.

Oprócz przewidywania konwersji do CDMS bardzo istotna wydaje się ocena postępu niepełności, ocenianego w skali EDSS, w zależności od wyniku badania MRI w momencie wystąpienia objawów CIS. Narastanie niewydolności ruchowej w zależności od stwierdzenia zmian we wstępnym badaniu MRI wyraźnie wykazali Brex i wsp. oraz Minneboo i wsp., a potwierdzili Tintoré i wsp.; w ONTT nie ma wyraźnego związku między MRI a niepełnością, w przeciwieństwie do ewidentnego trendu w kierunku konwersji do CDMS. W badaniu z Londynu i Barcelony liczba zmian w badaniu wstępnym wykazywała związek z ryzykiem szybszej progresji w skali EDSS. Wyniki te pokazują, że w populacji pacjentów z CIS o różnym charakterze początkowych objawów klinicznych liczba zmian w badaniu wstępnym pozwala przewidywać nie tylko konwersję do CDMS, lecz również prawdopodobieństwo rozwoju niepełności ruchowej<sup>(3,14,30-32)</sup>.

W dotychczasowych badaniach dowiedziano, że we wszystkich przypadkach CIS nieprawidłowy wynik MRI mózgu jest

najsilniejszym czynnikiem predyktującym konwersji do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego, drugim jest obecność prążków oligoklonalnych. U chorych z pozagąłkowym zapaleniem nerwu wzrokowego ryzyko konwersji do CDMS jest mniejsze niż u pacjentów z innym początkowym obrazem klinicznym, ale i tak współczynnik konwersji nie zbliża się do 100%, co sugeruje, że nawet gdy dochodzi do zmian demielinizacyjnych poza obrębem nerwu wzrokowego, mogą one pozostać monofazowe<sup>(3,12,14,23,24,31-33)</sup>.

### NATURALNY PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO W ZALEŻNOŚCI OD POSTACI KLINICZNEJ

Stwardnienie rozsiane rozpoczyna się okresem bezobjawowym, który przez nieokreślony czas poprzedza wystąpienie objawów izolowanego zespołu klinicznego. Po przebyciu CIS przebieg kliniczny SM jest zmienny, charakteryzuje się zwykłe epizodami ostrych rzutów, stopniowym postępującym pogorszeniem lub też kombinacją obu powyższych, dlatego też niemożliwy jest do przewidzenia w osobniczym przypadku. Wynika to m.in. z faktu, że częstotliwość i natężenie rzutów, a także wielkość i tempo progresji zmian oraz narastanie stopnia niepełnosprawności są u danego chorego nieprzewidywalne. W badaniach MRI wykazano, że zmiany są o wiele częstsze, niż się to stwierdza klinicznie. Przyczyną może być niema klinicznie lokalizacja ogniska demielinizacji, ewentualnie stopień uszkodzenia nim spowodowany nie jest na tyle duży, aby spowodować krytyczne zwolnienie lub zablokowanie przewodzenia w miejscu występowania plaki demielinizacyjnej<sup>(2,4,34,35)</sup>.

Obecnie trudno jest stwierdzić, czy stwardnienie rozsiane jest jedną chorobą z kilkoma podtypami, czy też zespołem różnych schorzeń o podobnych objawach klinicznych. Aktualnie, na podstawie posiadanych danych, uważa się, że SM jest jedną jednostką chorobową<sup>(1,34)</sup>.

Kliniczne typy stwardnienia rozsianego definiuje się na podstawie przebiegu klinicznego. Wyniki uzyskanego konsensusu przedstawionego przez Lublina i Reingolda w 1996 roku doprowadziły do wyodrębnienia następujących postaci klinicznych: **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane** (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), **rzutowe wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane** (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), **pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane** (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS), **postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane** (*progressive-relapsing multiple sclerosis*, PRMS). Ponadto SM można klasyfikować pod względem ciężkości przebiegu. Wyróżnia się tutaj dwie postaci: łagodne stwardnienie rozsiane i złośliwe SM<sup>(34,35)</sup>.

Według danych przedstawionych w ramach New York State Multiple Sclerosis Consortium (NYMSC) oraz przez Confavreux i Vukusic w populacji chorych z klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym stwierdza się następującą częstość występowania poszczególnych typów klinicznych: RRMS – 55-59%, SPMS – 27-31%, PPMS – 9% i PRMS – 6%<sup>(36,37)</sup>.

**Rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane** charakteryzuje się występowaniem wyraźnie określonych rzutów z całkowitym

wyzdrowieniem lub z następstwami i śladowym deficytem. Okresy między zaostrzeniami cechują się brakiem postępu choroby. RRMS definiują epizody gwałtownego pogorszenia funkcji neurologicznej, a następnie w większym lub mniejszym stopniu ustąpienie objawów, ze stabilnym przebiegiem choroby między rzutami<sup>(35)</sup>.

RRMS jest najczęstszą postacią stwardnienia rozsianego. Początek rzutowo-remisyjny SM występuje u około 85% chorych. Typ ten dotyczy na ogół osób w młodszym wieku, głównie kobiet (wskaźnik płci K:M wynosi około 2). Jako pierwsze dominują objawy zaburzenia czucia, pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego i objawy zespołu pniowego. Rzuty choroby pojawiają się z różną częstością, średnio 0,4-1,2 na rok. Niekiedy odnotowuje się nawet długie remisje choroby, podczas których zaostrzenia nie występują, niemniej są też okresy, gdy liczba rzutów rośnie. Płeć nie wpływa na częstość rzutów, za to obserwuje się tendencję do częstszego występowania zaostrzeń u pacjentów w młodszym wieku. Z czasem trwania procesu chorobowego liczba rzutów ulega zmniejszeniu. Wpływ na wystąpienie rzutu może mieć przebiecie infekcji o charakterze układowym. W jednym z ostatnich badań poświęconych temu zagadnieniu stwierdzono nie tylko zwiększone ryzyko pojawienia się zaostrzenia po przebytych stanach zapalnych, ale także wzrost liczby zmian demielinizacyjnych wzmacniających się po podaniu *gadolinium* w badaniu MRI. W początkowej fazie choroby rzuty z reguły ustępują całkowicie, natomiast w miarę jej rozwoju obserwuje się trend do pozostawiania deficytu neurologicznego. Według Lublina i wsp. u 42% pacjentów pozostają objawy rezydualne po rzucie, a u 28% deficyt neurologiczny powoduje wzrost niesprawności w skali EDSS o co najmniej jeden punkt. Dlatego też u chorych z RRMS może skokowo dochodzić do powstania nawet ciężkiej niesprawności w wyniku niepełnego ustępowania objawów poszczególnych rzutów. Duże znaczenie w ocenie przebiegu naturalnego SM ma także wpływ ciąży na postęp niesprawności oraz częstość rzutów. W badaniu PRIMS stwierdzono, że przez czas trwania ciąży częstotliwość zaostrzeń jest wyraźnie mniejsza i wskaźnik rzutów wynosi 0,42, natomiast w okresie 3 miesięcy po porodzie ryzyko to wzrasta trzykrotnie i wskaźnik wynosi 1,22, aby później ponownie osiągnąć poziom sprzed ciąży. Uważa się również, że macierzyństwo może spowolnić rozwój choroby i opóźnić postęp niesprawności oraz konwersję do SPMS. Do typowych czynników wskazujących na wysokie ryzyko rozwoju niesprawności należą płeć męska, początek zachorowania w starszym wieku (powyżej 40 lat), objawy spowodowane uszkodzeniem drogi piramidowej, mózdzku i zwieraczy przy pierwszym rzucie, objawy wieloogniskowe od początku choroby, niepełna remisja po pierwszym rzucie, krótki odstęp czasu pomiędzy pierwszym a drugim rzutem, częste rzuty w ciągu pierwszych 5 lat oraz krótki czas progresji niesprawności ruchowej do 4. stopnia w skali EDSS. Wydaje się, że liczba punktów w skali EDSS po 5 latach od rozpoznania SM dobrze koreluje z odległym rokowaniem, a obraz kliniczny schorzenia u większości chorych w tym okresie stwardnienia rozsianego jest już ustabilizowany. Niemniej w badaniu populacyjnym dotyczącym naturalnego przebiegu SM w grupie 2319 chorych

w Kolumbii Brytyjskiej stwierdzono, że postęp choroby i narastanie niesprawności ruchowej są wolniejsze niż dotychczas przypuszczano. Co więcej, zdaniem Tremlett i wsp. płeć męska i początek SM w starszym wieku nie wiązały się z gorszym rokowaniem. Według Confavreux i wsp. wszystkie czynniki determinujące postęp stwardnienia rozsianego czy też kumulowanie się w miarę upływu czasu zaburzeń sprawności mają znaczenie do poziomu 4. stopnia w skali EDSS, powyżej tej wartości przebieg SM jest bowiem niezależny od wyjściowych czynników rokowniczych. Przebieg choroby w pierwszych 5 latach jej trwania stanowi więc podstawę prognozowania co do dalszego jej rozwoju<sup>(4-6,10,11,34,36-53)</sup>.

**Rzutowe wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane** cechuje się początkowo przebiegiem rzutowo-remisyjnym, a następnie postępującym z lub bez występowania sporadycznych rzutów, okresów niewielkich remisji oraz stabilności. SPMS może być odległym zejściem RRMS u tej większości chorych, u których rozpoczyna się jak rzutowo-remisyjne SM według stosowanej tu definicji. W chwili gdy stan podstawowy między rzutami zaczyna się stopniowo pogarszać, RRMS przechodzi w SPMS. Definicja ta obejmuje również przypadki, kiedy po pojedynczym pierwszym rzucie wiele lat później choroba zaczyna stopniowo postępować<sup>(34,35)</sup>.

SPMS ewoluuje z RRMS po różnie długim czasie w wyniku przekroczenia krytycznego progu kumulującego się uszkodzenia aksonalnego, co jest konsekwencją uprzednich lub aktualnych rzutów zapalenia, które początkowo ogranicza się do mieliny i oligodendrocytów, a na pewnym etapie zaawansowania staje się uchwytne klinicznie. Kliniczne uchwycenie ewolucji RRMS do SPMS jest trudne. Według różnych doniesień SPMS rozwija się w czasie od 5,8 do 19,1 roku po wystąpieniu CIS. Po 10 latach trwania choroby u przynajmniej 40-50% pacjentów z RRMS następuje progresja do SPMS, po 20-25 latach u 65-80%. Według Runmarkera i Andersena jedynie u 25% pacjentów po 25 latach utrzymuje się RRMS. U chorych z SPMS zaobserwowano tendencję do większej niesprawności niż w przypadku osób z RRMS. Narastanie niewydolności ruchowej jest konsekwencją niekompletnej remisji objawów przebytych rzutów oraz stopniowego postępowania niesprawności, co wiąże się z systematyczną progresją paraparezy spastycznej, następnie narastaniem objawów niedowładu czterokończynowego, zespołu mózdkowego i rzekomoopuszkowego. Czas progresji niesprawności ruchowej do EDSS 6 wynosi średnio 4-5 lat od początku fazy postępującej i około 15 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Największą wartość rokowniczą w rozwoju SPMS mają: płeć męska, starszy wiek w momencie zachorowania, krótki czas pomiędzy pierwszym a drugim rzutem, wieloobjawowy początek choroby, a także zaburzenia zwieraczy i zaburzenia ruchowe w początkowej fazie schorzenia. Inne symptomy, w tym nawracające ON, mają mniejsze znaczenie prognostyczne w rozwoju SPMS. Wydaje się, że szybkość narastania niesprawności w fazie postępującej jest zależna od czasu konwersji RRMS w rzutowe wtórnie postępujące SM; im ten czas jest krótszy, tym obserwuje się szybszy postęp fazy progresywnej<sup>(4-6,38,40-42,50,54-57)</sup>.

**Przejęciowe postępujące stwardnienie rozsiane** (*transitional progressive multiple sclerosis*, TPMS; *single attack progressive multiple sclerosis*, SAPMS) jest typem klinicznym znamionującym się postępującym przebiegiem bez nakładających się zaostreżeń, rozpoczynającym się zazwyczaj w kilka lat po pojedynczym rzucie, z kontynuacją lub bez kontynuacji. Najczęściej TPMS klasyfikowane jest jako odmiana SPMS. Zdaniem Gayou i wsp. TPMS stanowi 5,6% przypadków stwardnienia rozsianego. Klinicznie według danych z bazy EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) i w mniejszym stopniu z europejskiego badania MAGNIMS (Magnetic Resonance Network in Multiple Sclerosis) ta postać jest bardzo podobna do SPMS. W obu typach klinicznych obserwuje się zbliżony wiek wystąpienia pierwszych objawów, przewagę kobiet, zbliżony charakter pierwszych objawów oraz przebieg naturalny, zwłaszcza czas do wystąpienia fazy postępującej oraz szybkość narastania niesprawności ruchowej. Jeżeli chodzi o ocenę wieku wystąpienia fazy postępującej, rozpoczyna się ona w podobnym wieku we wszystkich postaciach progresywnych. W obrazie MRI stwierdzono, że przejściowe postępujące SM jest bliższe PPMS niż SPMS<sup>(50,57-62)</sup>.

**Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane** charakteryzuje się postępowaniem choroby od początku, ze sporadycznymi okresami stabilności i chwilowymi krótkimi okresami remisji. Zasadniczym elementem PPMS jest stopniowe narastanie objawów z niewielkimi fluktuacjami, ale bez wyraźnych rzutów<sup>(35)</sup>.

PPMS stanowi średnio 15-20% wszystkich przypadków stwardnienia rozsianego (odsetek ten waha się od 7,7% do 37,4% według różnych danych). Pierwotnie postępujące SM rozpoczyna się w starszym wieku, pierwsze objawy choroby występują średnio 10 lat później niż RRMS. W odróżnieniu od pozostałych typów klinicznych obserwuje się prawie jednakową częstość występowania tego typu SM u mężczyzn i kobiet (wskaźnik płci K:M wynosi około 1,3). W PPMS stwierdza się częstsze występowanie zespołu przewlekłego postępującego zajęcia rdzenia. Według danych uzyskanych w MAGNIMS aż u 89% pacjentów jest on pierwszym objawem klinicznym, a zmiany, chociaż narastają, zazwyczaj nie zajmują innych układów. W 83% przypadków obserwuje się stopniowo narastający niedowład spastyczny kończyn dolnych, a w 6% postępujący niedowład połowiczy, obie formy często ewoluują w kierunku niedowładu czterokończynowego. U pozostałych 11% pacjentów stwierdzono w 9% przypadków postępujący zespół mózdkowy, zaś u reszty chorych w równym stopniu zaburzenia widzenia, zespół pniowy i zaburzenia funkcji poznawczych. Zbliżone wyniki uzyskali Cottrell i wsp. oraz McDonnell i Hawkins. Według danych z bazy w Ontario progresja choroby w PPMS była istotnie szybsza niż w RRMS. Nie zależy ona od płci ani też od wieku wystąpienia pierwszych objawów. Połowa pacjentów z PPMS w ciągu 8 lat wymaga przy chodzeniu przynajmniej jednostronnego podparcia (EDSS 6 i powyżej), natomiast EDSS 8 osiąga po 18 latach. W grupie tej wykazano, że początek wieloobjawowy z zajęciem co najmniej trzech układów czynnościowych (FSS) wskazuje na znacznie mniej korzystny przebieg niż zajęcie nie więcej niż dwóch układów. Wśród chorych, u których doszło w przebiegu choroby do

zajęcia przynajmniej trzech układów czynnościowych, czas postępu choroby do EDSS 6 jest o pięć lat krótszy niż w grupie pacjentów z zajęciem nie więcej niż dwóch układów. Czas przeżycia w obu grupach wynosi odpowiednio 13,5 i 33,2 roku. Porównując przebieg naturalny PPMS i SPMS, wykazano, że jest on identyczny. Według tezy postawionej jeszcze przez Minderhoud po konwersji RRMS do SPIS faza postępująca przebiega podobnie jak w PPMS, co znalazło potwierdzenie w badaniach Confavreux i wsp., Runmarkera i Andersena oraz Kantarci i wsp., które wskazują, że choć PPMS charakteryzuje się gorszym rokowaniem, to średni czas progresji do 6. stopnia w skali EDSS jest mniej więcej taki sam jak w SPMS, po rozpoczęciu fazy postępującej. Po 15 latach obie postaci postępujące SM powodują podobną progresję niesprawności. W badaniu MAGNISM oceniano krótkoterminowy naturalny przebieg PPMS. Wzrost niesprawności o 1 punkt w skali EDSS stwierdzono u 25% chorych w ciągu roku, u 40% w czasie 2 lat, a u 65% po 5 latach. Pierwotnie postępujące SM różni się od pozostałych postaci także obrazem w badaniu MRI. Według Thompsona i wsp. mimo znaczącej niesprawności zmiany w MRI mózgu były mniej liczne i mniejsze. Ponadto w czasie obserwacji u tych pacjentów stwierdza się niewiele nowych ognisk, mimo postępowania upośledzenia sprawności. Kolejną cechą odróżniającą PPMS od SPMS był fakt, że nieliczne nowe zmiany wykazywały wzmocnienie po kontraście (5% vs 87%). Niewiele różnic spostrzega się przy porównaniu PPMS i SPMS w obrazie rdzenia kręgowego – liczba i kształt zmian oraz stopień zaniku rdzenia są zbliżone, choć wydaje się, że w PPMS częściej występują zmiany rozlane mogące obejmować całe segmenty rdzenia. Wykazano, że narastanie stopnia niesprawności w skali EDSS koreluje z zanikiem rdzenia oraz że w jej powstawaniu główną rolę odgrywają rozlane zmiany w mózgu i rdzeniu wykrywane za pomocą obrazowania transferem magnetyzacji<sup>(5,7,34,37,41-43,48,50,57,60-74)</sup>.

**Postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane** cechuje się ciągłym postępem choroby od początku z wyraźnymi ostrymi rzutami, z ustąpieniem objawów lub bez powrotu do stanu wyjściowego oraz ciągłą progresją między rzutami. PRMS jest dodatkową, aczkolwiek niezwykle rzadką kategorią kliniczną, która zasługuje na wyodrębnienie, gdyż nie włączono jej do pozostałych definicji. Obejmuje chorych, u których po okresie progresywnego początku występują nakładające się ostre rzuty ze stopniowym postępem choroby<sup>(35)</sup>.

Według danych przedstawionych przez Confavreux i wsp. PRMS występuje u 6% pacjentów z SM. Zdaniem Kremenchutzky'ego i wsp. oraz Confavreux i Vukusic PPMS i PRMS mają taki sam przebieg naturalny mimo nakładania się na przewlekły proces okresowych zaostrzeń. W związku z tym Kremenchutzky i wsp. kwestionują różnicowanie obu postaci<sup>(5,37,75)</sup>.

## NATURALNY PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO W ZALEŻNOŚCI OD WARIANTU KLINICZNEGO

**Łagodna postać stwardnienia rozsianego** to choroba, która pozwala pacjentom na zachowanie pełnej sprawności w zakresie

wszystkich układów neurologicznych przez 15 lat od początku procesu chorobowego<sup>(35)</sup>.

Wydaje się, że łagodne SM dotyczy około 10-15% chorych ze stwardnieniem rozsianym, chociaż wartości podawane w literaturze bardzo się różnią. Problem metodyczny w porównywalnej ocenie pacjentów z tym typem przebiegu SM stanowi posługiwanie się w części badań klinicznych granicą czasową wynoszącą 10 lat od początku choroby jako wymogiem rozpoznania. W ostatnim czasie rośnie liczba chorych, u których diagnozuje się łagodne stwardnienie rozsiane; w populacji chorych w Olmsted County stanowią oni 17%, według Hawkinsa i McDonnella w przebadanej kohorcie w Irlandii Północnej dotyczy ono 19,9% pacjentów, z tym że w tych dwóch badaniach czas potrzebny do rozpoznania łagodnego SM wynosił 10 lat. W populacji tureckiej po 15 latach trwania SM aż 33,7% chorych osiąga stopień niesprawności poniżej 3 punktów w skali EDSS, po 25 latach 10,1%. W długotrwałym badaniu dotyczącym populacji Olmsted County stwierdzono, że przy średnim czasie chorowania 15,4 roku średni wskaźnik EDSS wynosi 3,5. Ponowna analiza danych po 10 latach obserwacji wykazała, że 68% pacjentów spośród tych, których w pierwszej kohorcie oceniono na mniej niż 3 punkty w skali EDSS, pozostawało w pełni sprawności na poziomie 3 punktów, podczas gdy zaledwie u niecałych 17% stopień upośledzenia sprawności wynosił co najmniej 6 punktów w skali EDSS. Z kolei w badaniu populacyjnym w Kolumbii Brytyjskiej, gdzie dokonano podobnej analizy, dowiedziono, że po 10 latach 52% chorych nadal ma łagodne SM, 21% wymaga użycia jednostronnego podparcia przy poruszaniu się, a u 23% doszło do konwersji do SPMS. W prospektywnym badaniu populacyjnym przeprowadzonym na Islandii w grupie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem SM, niepoddanych leczeniu, u 75% chorych początkowy przebieg schorzenia miał charakter rzutowo-remisyjny, zaś u pozostałych PPMS lub PRMS. Wśród osób z RRMS EDSS nieprzekraczający 4,0 rozpoznano u 80% pacjentów z nie krótszym niż 15-letnim wywiadem chorobowym, w grupie PPMS u 20%. Łagodne SM dotyczy głównie chorych z RRMS; według danych Sayao i wsp., na podstawie badania populacji chorych z SM w Kolumbii Brytyjskiej, stanowią oni 98% całej grupy. Łagodne stwardnienie rozsiane występuje zdecydowanie częściej u kobiet, dotyczy pacjentów o początku choroby w młodszym wieku, z monosymptomatycznym charakterem objawów, zwłaszcza pod postacią pozagalkowego zapalenia nerwu wzrokowego, oraz zaburzeniami czucia, z pełną remisją po pierwszym rzucie i niskim wskaźnikiem rzutów w pierwszych latach choroby. Według danych z Olmsted County i Kolumbii Brytyjskiej najsilniejszym czynnikiem prognostycznym mającym znaczenie w dalszym dobrym rokowaniu jest stopień niesprawności ruchowej wynoszący 2 punkty w skali EDSS po 10 latach trwania choroby. Wykazano, że łagodny przebieg stwardnienia rozsianego koreluje z wynikiem badania MRI podczas pierwszego rzutu; i tak brak zmian demielinizacyjnych wzmacniających się po podaniu *gadolinium* oraz niewielka liczba zmian w sekwencji T2 są markerami łagodnego przebiegu SM. Rozpoznanie łagodnego stwardnienia rozsianego i rokowanie w nim jest trudne, ponieważ zgodnie

z definicją wymaga 15-letniej obserwacji. Jednak po tym okresie nawet po 25 latach mogą pojawić się rzuty lub może wystąpić progresja choroby, prowadząca do znacznej niesprawności<sup>(4,6,10,11,34,38,43,76-83)</sup>.

**Złośliwa postać stwardnienia rozsianego** jest chorobą o gwałtownym postępującym przebiegu, prowadzącą do znacznej niesprawności lub śmierci w relatywnie krótkim czasie od pojawienia się objawów początkowych. Występuje niezwykle rzadko<sup>(34,35)</sup>.

Wyróżniamy trzy warianty złośliwej postaci stwardnienia rozsianego.

**Postać Marburga** stwardnienia rozsianego, opisana w 1906 roku, klinicznie cechuje się piorunującym monofazowym przebiegiem, z obecnością nasilonych objawów ze strony pnia mózgu. Powoduje śmierć pacjenta w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów choroby. W obrazie patologicznym charakterystyczny jest masywny naciek makrofagów z intensywnym uszkodzeniem aksonalnym i obecnością martwicy. W badaniu MRI stwierdza się obecność dużych, asymetrycznych, zlewnych zmian demielinizacyjnych w półkulach mózgu, które ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie występują prążki oligoklonalne<sup>(4,84-86)</sup>.

**Stwardnienie koncentryczne Baló**, opisane także przez Marburga w 1906 roku, a następnie w 1927 przez Baló, często charakteryzuje się ostrym początkiem ze stałą progresją objawów, prowadzi w niektórych przypadkach do ciężkiej niewydolności ruchowej, a następnie śmierci w ciągu kilku miesięcy. Zmiany patologiczne mają charakter spiralnie, naprzemiennie układających się warstw złożonych z prawidłowej i zdmielinizowanej istoty białej, przypominających liście cebuli. Morfologicznie obraz odpowiada trzeciemu typowi zmian opisanych przez Lucchinetti i wsp. z apoptozą oligodendrocytów i dysregulacją białek mieliny. Badanie MRI pozwala niekiedy uwidocznić charakterystyczne dla tej postaci zmiany, którym czasami towarzyszy obrzęk. Stwardnienie koncentryczne dobrze odpowiada na kortykosteroidoterapię i zazwyczaj ma charakter monofazowy. W niektórych przypadkach może dojść do konwersji w RRMS<sup>(4,84-86)</sup>.

**Stwardnienie rozlane Schildera** występuje bardzo rzadko. Dotyczy głównie dzieci, cechuje się gwałtownym początkiem i podostрым przebiegiem, szybko rozwijają się liczne objawy neurologiczne. Mogą wystąpić objawy rzadko obserwowane w klasycznym SM, tj. zaburzenia świadomości, afazja, napady padaczkowe, szybko narastające zaburzenia funkcji poznawczych. Ogniska zlewnej demielinizacji obserwuje się w obu półkulach mózgu i dotyczą zarówno istoty białej, jak i szarej. W badaniu MRI mogą ulegać intensywnemu wzmocnieniu kontrastowemu<sup>(4,84-86)</sup>.

Ze względu na wiek zachorowania można wyróżnić szczególnie postacie stwardnienia rozsianego.

**Postać dziecięca, czyli stwardnienie rozsiane o wczesnym początku** (*early onset multiple sclerosis*, EOMS), definiowana jest jako SM o początku przed 16. rokiem życia. Dotyczy ona 1,7-5,0% (w jednym z badań 10,5%) pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Poniżej 10. roku życia występuje u 0,2-1,6% chorych. EOMS cechuje się przewagą płci żeńskiej (wskaźnik

K:M 2-3), chociaż według Ghezzi i wsp. przed 12. rokiem życia wskaźnik płci jest odwrócony, z niewielką przewagą płci męskiej. Obserwuje się zdecydowaną przewagę w występowaniu postaci rzutowo-remisyjnej, przebieg pierwotnie postępujący dotyczy co najwyżej 5,6% pacjentów. Nie wykazano istotnej różnicy w charakterze pierwszych objawów klinicznych w porównaniu z grupą dorosłych, chociaż uważa się, że częściej występują objawy zespołu pniowego, początek polisymptomatyczny występuje u 12,1-37,6% chorych. Wskaźnik rzutów według różnych danych waha się od 0,43 do 0,87/rok i jest niższy niż w grupie dorosłych. Wykazano, że postać dziecięca SM charakteryzuje się niższym stopniem niesprawności ruchowej przy dłuższym przebiegu. Czas konwersji do SPMS wynosi od 12,9 do 23 lat, średni czas do osiągnięcia 4. stopnia w skali EDSS od 10,8 do 20 lat, a EDSS 6 od 18,2 do 19,4 roku. Jedynymi czynnikami ryzyka szybszej progresji niesprawności i konwersji do SPMS są wysoki wskaźnik rzutów w pierwszych latach choroby i krótki interwał czasowy między pierwszym a drugim rzutem. Mimo że u pacjentów z postacią dziecięcą niesprawność ruchowa narasta wolniej, a czas konwersji do SPMS jest dłuższy, to poszczególne fazy choroby osiągają oni w młodszym wieku niż pacjenci z postacią dorosłych SM<sup>(87-91)</sup>.

**Stwardnienie rozsiane o późnym początku** (*late onset multiple sclerosis*, LOMS) rozpoczyna się po 50. roku życia i występuje u 2,7-12% pacjentów. W grupie tej wyróżnia się chorych o bardzo późnym początku, powyżej 60. roku życia, którzy stanowią jedynie 0,6-0,8% wszystkich chorych z SM. Typowo postać ta związana jest z gorszym rokowaniem. Dominuje przebieg pierwotnie postępujący, według Tremlett i Devonshire stwierdza się go u 54,5% pacjentów. Występuje nieznaczna przewaga kobiet w całej grupie, u chorych z LOMS z przebiegiem pierwotnie postępującym wskaźnik płci wynosi 1:1. U 60-70% pacjentów początek ma charakter monosymptomatyczny, jako pierwsze objawy stwierdza się głównie zespół piramidowy (w ostatnio opublikowanym badaniu stanowi on 80%), a w mniejszym stopniu zespół mózdkowy i pniowy. W przypadku przebiegu rzutowo-remisyjnego stwierdzono szybszą konwersję do CDMS, a następnie SPMS. Nie zauważono, aby płeć wpływała na przebieg naturalny. Chorzy z LOMS osiągają 6 punktów w EDSS o około 10 lat szybciej w porównaniu z pacjentami z AOMS (*adult onset multiple sclerosis*). U 10% osób z późną postacią SM występuje łagodny przebieg stwardnienia rozsianego. W LOMS w porównaniu z AOMS w badaniu MRI stwierdza się mniejszą liczbę ognisk położonych podnamiotowo i większą w rdzeniu kręgowym, nawet do 81% chorych<sup>(92-96)</sup>.

## PRZEŻYCIE CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Stwardnienie rozsiane nie jest zwykle chorobą śmiertelną. Na podstawie danych z dwóch dużych baz chorych z Vancouver w Kolumbii Brytyjskiej i z London w Ontario stwierdzono, że jedynie 47,1% zgonów wśród pacjentów z SM wiąże się z powikłaniami choroby zasadniczej. U 15,1% chorych przyczyną śmierci jest samobójstwo. Uważa się, że średni czas przeżycia od momentu zachorowania wynosi 35-40 lat, a choroba

skraca życie o 6-7 lat. Im dłużej trwa SM, tym czas przeżycia chorych w porównaniu z grupą kontrolną jest krótszy. Około 60% pacjentów przeżywa 35 lat, z tych, którzy przeżyli 20 lat, połowa była nadal zdolna do samodzielnego poruszania się. Przeżycie w SM zależy od płci i wieku zachorowania. Mężczyźni żyją krócej niż kobiety, a wiek powyżej 35 lat w chwili zachorowania wiąże się z krótszym okresem przeżycia. Wykazano, że ryzyko zgonu jest najwyższe u chorych z ciężką niewydolnością ruchową, powyżej 7. stopnia w skali EDSS<sup>(43,97-100)</sup>.

\* \* \*

Ocena naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego wymaga dalszych szczegółowych badań w celu określenia wszystkich możliwych czynników, które mogą mieć wpływ zarówno na łagodny, jak i agresywny postęp choroby, a zwłaszcza na progresję niesprawności ruchowej. Kolejnym istotnym zagadnieniem wymagającym badań wydaje się ocena przebiegu choroby u pacjentów, u których w leczeniu zastosowano leki immunomodulujące. Pierwsze dane opublikowane przez Liu i Blumhardta oraz Trojano i wsp., dotyczące porównania przebiegu SM w grupie pacjentów z naturalnym przebiegiem schorzenia i leczonych, są niejednorodne i wymagają dalszej analizy. Według Liu i Blumhardta DMT (*disease modifying therapy*) zmniejsza aktywność SM, czego wynikiem jest m.in. spadek liczby rzutów w grupie chorych leczonych aktywnie. Konfrontując jednak wpływ DMT na postęp niewydolności ruchowej w grupach pacjentów otrzymujących leki immunomodulujące w porównaniu z grupą odniesienia, nie stwierdzili oni znamienych różnic w tempie progresji niesprawności ruchowej w skali EDSS. Odmiennie wnioski przedstawili Trojano i wsp., którzy dokonali takiego porównania w czasie siedmioletniej obserwacji. Wykazali oni m.in. znamienne istotną różnicę w czasie konwersji RRMS do SPMS (7 lat vs 3,2 roku) oraz w czasie progresji niesprawności ruchowej do 4. (7 lat vs 5,3 roku) i 6. (7 lat vs 4,8 roku) stopnia w skali EDSS na korzyść grupy chorych leczonych lekami immunomodulującymi. Wnioski Trojano i wsp. zostały ostatnio potwierdzone przez wyniki 15-letnich obserwacji pacjentów biorących udział w próbach klinicznych z zastosowaniem INF  $\beta$ -1a oraz octanu glatirameru<sup>(101-104)</sup>.

#### PIŚMIENICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Compston A., Coles A.: Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
2. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G.: Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 938-952.
3. Miller D., Barkhof F., Montalban X. i wsp.: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 281-288.
4. Kantarci O.H., Weinshenker B.G.: Natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2005; 23: 17-38.
5. Confavreux C., Vukusic S., Moreau T., Adeleine P.: Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1430-1438.

6. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
7. Confavreux C., Compston A.: The natural history of multiple sclerosis. W: Compston A. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 183-272.
8. Confavreux C., Vukusic S., Adeleine P.: Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-782.
9. Eriksson M., Andersen O., Runmarker B.: Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003; 9: 260-274.
10. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-1428.
11. Weinshenker B.G., Rice G.P., Noseworthy J.H. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.
12. Morrissey S.P., Miller D.H., Kendall B.E. i wsp.: The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135-146.
13. O'Riordan J.I., Thompson A.J., Kingsley D.P. i wsp.: The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
14. Brex P.A., Ciccarelli O., O'Riordan J.I. i wsp.: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 158-164.
15. Beck R.W., Cleary P.A., Trobe J.D. i wsp.: The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1764-1769.
16. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 898-904.
17. Beck R.W., Chandler D.L., Cole S.R. i wsp.: Interferon  $\beta$ -1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 481-490.
18. Comi G., Filippi M., Barkhof F. i wsp.: Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
19. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. i wsp.: Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
20. Berger T., Rubner P., Schautzer F. i wsp.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 139-145.
21. Lampasona V., Franciotta D., Furlan R. i wsp.: Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM patients and healthy subjects. *Neurology* 2004; 62: 2092-2094.
22. Frederiksen J.L., Larsson H.B., Olesen J., Stigsby B.: MRI, VEP, SEP and biothesiometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1991; 83: 343-350.
23. Söderström M., Ya-Ping J., Hillert J., Link H.: Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998; 50: 708-714.
24. Beck R.W., Trobe J.D., Moke P.S. i wsp.: Optic Neuritis Study Group: High- and low-risk profiles for the develop-



- ment of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 944-949.
25. CHAMPS Study Group: MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59: 998-1005.
  26. Barkhof F, Rocca M., Francis G. i wsp.: Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group: Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon  $\beta$ 1a. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 718-724.
  27. Dalton C.M., Brex P.A., Miszkil K.A. i wsp.: New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 673-676.
  28. Tintoré M., Rovira A., Río J. i wsp.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27-30.
  29. Korteweg T., Tintoré M., Uitdehaag B. i wsp.: MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 221-227.
  30. Beck R.W., Smith C.H., Gal R.L. i wsp.: Optic Neuritis Study Group: Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1386-1389.
  31. Minneboo A., Barkhof F., Polman C.H. i wsp.: Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 217-221.
  32. Tintoré M., Rovira A., Río J. i wsp.: Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972.
  33. Tintoré M., Rovira A., Río J. i wsp.: Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann. Neurol.* 2005; 57: 210-215.
  34. Lublin F.D.: Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2005; 23: 1-15.
  35. Lublin F.D., Reingold S.C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
  36. Jacobs L.D., Wende K.E., Brownschidle C.M. i wsp.: A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult. Scler.* 1999; 5: 369-376.
  37. Confavreux C., Vukusic S.: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129: 606-616.
  38. Confavreux C., Aimard G., Devic M.: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281-300.
  39. Phadke J.G.: Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113: 1597-1628.
  40. Riise T., Grønning M., Fernández O. i wsp.: Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 212-218.
  41. Runmarker B., Andersen O.: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116: 117-134.
  42. Weinshenker B.G.: Natural history of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994; 36 suppl.: S6-S11.
  43. Kantarci O., Siva A., Eraksoy M. i wsp.: Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51: 765-772.
  44. Lević Z.M., Dujmović I., Pekmezović T. i wsp.: Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1999; 5: 171-178.
  45. Scott T.F., Schramke C.J., Novero J., Chieffe C.: Short-term prognosis in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 689-693.
  46. Myhr K.M., Riise T., Vedeler C. i wsp.: Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult. Scler.* 2001; 7: 59-65.
  47. Lublin F.D., Baier M., Cutter G.: Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528-1532.
  48. Tremlett H., Paty D., Devonshire V.: Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-177.
  49. Correale J., Fiol M., Gilmore W.: The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006; 67: 652-659.
  50. Ebers G.C.: Disease evolution in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2006; 253 suppl. 6: VI/3-VI/8.
  51. Montalban X.: The importance of long-term data in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2006; 253 suppl. 6: VI/9-VI/15.
  52. Runmarker B., Andersen O.: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253-261.
  53. Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. i wsp.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 285-291.
  54. Trojano M., Avolio C., Manzari C. i wsp.: Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 300-306.
  55. Bergamaschi R., Berzuini C., Romani A., Cosi V.: Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J. Neurol. Sci.* 2001; 189: 13-21.
  56. Vukusic S., Confavreux C.: Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2003; 206: 135-137.
  57. Kremenchutzky M., Rice G.P.A., Baskerville J. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-594.
  58. Filippi M., Campi A., Martinelli V. i wsp.: Transitional progressive multiple sclerosis: MRI and MTI findings. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92: 178-182.
  59. Gayou A., Brochet B., Dousset V.: Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 396-398.
  60. Stevenson V.L., Miller D.H., Rovaris M. i wsp.: Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999; 52: 839-845.
  61. Stevenson V.L., Miller D.H., Leary S.M. i wsp.: One year follow up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 713-718.
  62. Ingle G.T., Stevenson V.L., Miller D.H. i wsp.: Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2002; 8: 108-114.
  63. Minderhoud J.M., van der Hoeven J.H., Prange A.J.: Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol. Scand.* 1988; 78: 10-15.
  64. Thompson A.J., Polman C.H., Miller D.H. i wsp.: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-1096.
  65. McDonnell G.V., Hawkins S.A.: Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 451-454.
  66. Cottrell D.A., Kremenchutzky M., Rice G.P.A. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-639.
  67. McDonnell G.V., Hawkins S.A.: Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J. Neurol. Sci.* 2002; 199: 1-15.

68. Camp S.J., Stevenson V.L., Thompson A.J. i wsp.: Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
69. Thompson A.J., Kermod A.G., Wicks D. i wsp.: Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 53-62.
70. Lycklama à Nijeholt G.J., Barkhof F., Scheltens P. i wsp.: MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1997; 18: 1041-1048.
71. Kidd D., Thorpe J.W., Kendall B.E. i wsp.: MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 15-19.
72. Stevenson V.L., Leary S.M., Losseff N.A. i wsp.: Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study. *Neurology* 1998; 51: 234-238.
73. Rovaris M., Bozzali M., Santuccio G. i wsp.: *In vivo* assessment of the brain and cervical cord pathology of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2540-2549.
74. Ingle G.T., Stevenson V.L., Miller D.H., Thompson A.J.: Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* 2003; 126: 2528-2536.
75. Kremenchutzky M., Cottrell D., Rice G.P.A. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999; 122: 1941-1950.
76. Rodriguez M., Siva A., Ward J. i wsp.: Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28-33.
77. Pittock S.J., Mayr W.T., McClelland R.L. i wsp.: Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 51-59.
78. Pittock S.J., McClelland R.L., Mayr W.T. i wsp.: Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 303-306.
79. Thompson A.J.: Benign multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67: 138.
80. Hawkins S.A., McDonnell G.V.: Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67: 148-152.
81. Benedikz J., Stefánsson M., Guomundsson J. i wsp.: The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 104: 208-210.
82. Sayao A.L., Devonshire V., Tremlett H.: Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68: 496-500.
83. Filippi M., Iannucci G., Tortorella C. i wsp.: Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999; 52: 588-594.
84. Mendez M.F., Pogacar S.: Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease". *Neurology* 1988; 38: 1153-1155.
85. Kepes J.J.: Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 18-27.
86. Stadelmann C., Brück W.: Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2004; 25 suppl. 4: S319-S322.
87. Tardieu M., Mikaeloff Y.: Multiple sclerosis in children. *Int. MS J.* 2004; 11: 36-42.
88. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. i wsp.: Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult. Scler.* 1997; 3: 43-46.
89. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. i wsp.: University of British Columbia MS Clinic Neurologists: Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006-1010.
90. Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. i wsp.: Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922-1928.
91. Deryck O., Ketelaer P., Dubois B.: Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2006; 253: 720-723.
92. Noseworthy J., Paty D., Wonnacott T. i wsp.: Multiple sclerosis after age 50. *Neurology* 1983; 33: 1537-1544.
93. Hooge J.P., Redekop W.K.: Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology* 1992; 42: 1907-1910.
94. Martinelli V., Rodegher M., Muioli L., Comi G.: Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol. Sci.* 2004; 25 suppl. 4: S350-S355.
95. Tremlett H., Devonshire V.: Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67: 954-959.
96. Kis B., Rumberg B., Berlit P.: Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008; 255: 697-702.
97. Poser S., Kurtzke J.F., Poser W., Schlaf G.: Survival in multiple sclerosis. *J. Clin. Epidemiol.* 1989; 42: 159-168.
98. Sadovnick A.D., Eisen K., Ebers G.C., Paty D.W.: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196.
99. Sadovnick A.D., Ebers G.C., Wilson R.W., Paty D.W.: Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992; 42: 991-994.
100. Brønnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Hyllested K.: Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. *Neurology* 1994; 44: 1901-1907.
101. Liu C., Blumhardt L.D.: Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 450-457.
102. Trojano M., Pellegrini F., Fuiani A. i wsp.: New natural history of interferon- $\beta$ -treated relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 300-306.
103. Bermel R.A., Weinstock-Guttman B., Bourdette D.N. i wsp.: Avonex 15-year long-term follow-up study of patients with relapsing multiple sclerosis. *WCTRIMS 2008, Montreal. Mult. Scler.* 2008; 14 (supl. 1): S32.
104. Ford C., Johnson K., Kachuck N. i wsp.: Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *WCTRIMS 2008, Montreal. Mult. Scler.* 2008; 14 (supl. 1): S41-S42.