

# Mažasis žinynas

**Mažasis žinynas**

---

# Įvadas

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė centrinės nervų sistemos liga, kai dėl demielinizacijos epizodų išsivysto neurologiniai simptomai ir negalia.

Šia liga serga jauni žmonės, o jos eigai būdingi paūmėjimai arba simptomų progresavimas. Gerybinė ligos eiga nesukelia neurologinės negalios. Liga turi daug pasireiškimo požymių, priklausomai nuo nervų sistemos pažeidimo vietos ir dydžio.

Pastaraisiais metais modernios laboratorinių ir vaizdinių tyrimų technologijos padeda tirti šią ligą ir geriau suprasti jos imunopatogenezę. Nors nepavyko normalizuoti mielinizacijos ar pažeistų nervų funkcijos, tačiau daug pažengta simptominio gydymo bei biologinio ligos aktyvumo kontroliavimo srityje.

Nuolatinė medicinos mokslo ir praktikos pažanga teikia vilčių, kad bus nustatyti molekuliniai taikiniai IS gydymui. Šiame leidinyje pateikiama aktualiausia ir naujausia ligos apžvalga, kuri bus naudinga kasdienėje praktikoje.

---

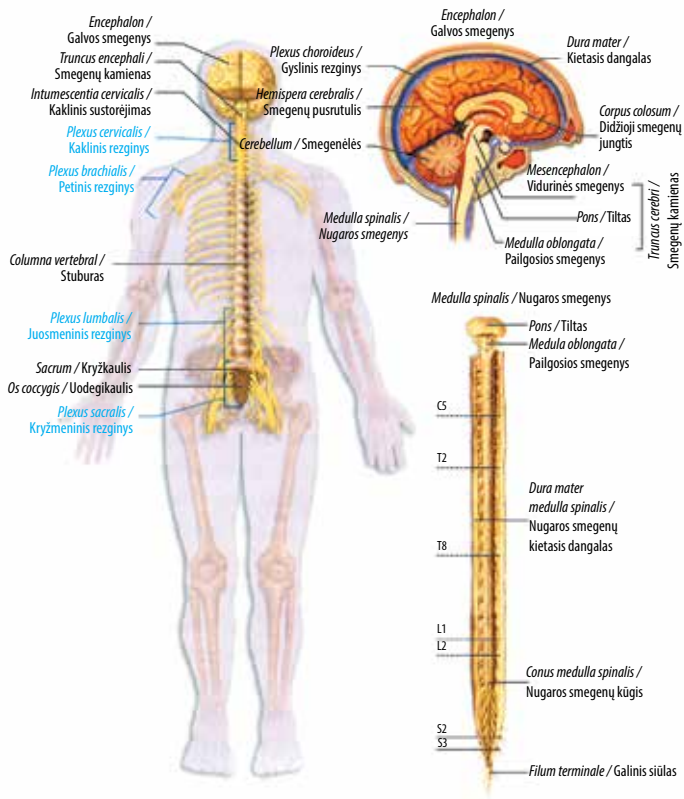
# Turinys

<b>Nervų sistemos anatomija ir fiziologija</b>	
Centrinės nervų sistemos bendroji anatomija .....	6
Galvos smegenų anatomija .....	8
Nervo struktūra .....	10
Mielino formavimasis ir struktūra .....	12
<b>Išsėtinė sklerozė</b>	
Išsėtinis sklerozės apibrėžimas .....	14
Patogenezė I .....	16
Patogenezė II .....	18
Išsėtinės sklerozės klinikinės formos .....	20
Klinikiniai simptomai .....	22
Diagnozė .....	24
MRT ir sukeltieji potencialai sergant IS .....	26
Smegenų atrofija .....	28
Likvoro tyrimas ir sudėtis sergant IS .....	30
IS prognozė .....	32
Literatūros šaltiniai .....	34

Centrinė nervų sistema (CNS) yra nervų sistemos dalis, sudaryta iš galvos ir nugaros smegenų (1), apsaugotų kaukole ir stuburu. Smegenys sudarytos iš milijonų nervinių ląstelių – neuronų ir glijos ląstelių – tinklų (2). Įvairaus dydžio ir formos neuronai turi kūną arba somą bei daugybę ataugų (1). Šimtai jungčių tarp neuronų sudaro sudėtingą sistemą, kurios dėka perduodama informacija ir suformuojamas atsakas (2). Glijos ląstelės sukuria ir palaiko aplinką, tinkamą normaliam neuronų funkcionavimui (1), (2).

Dėl skirtingo mielino pasiskirstymo nervų sistemos dalys skiriasi spalva (2). Pilkojoje medžiagoje yra daugiausiai neuronų kūnų ir neurofilamentų, susipynusių skaidulinių neuronų ataugų tinklų ir neuroglijos. O didžioji baltosios medžiagos dalis yra sudaryta iš neuronų ataugų, padengtų mielinu (1), (2).

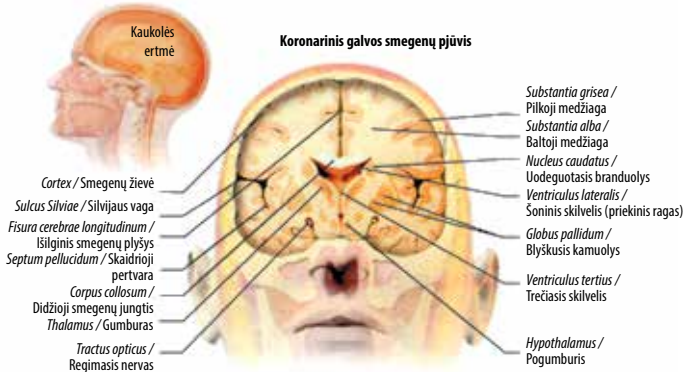
# Centrinės nervų sistemos bendroji anatomija



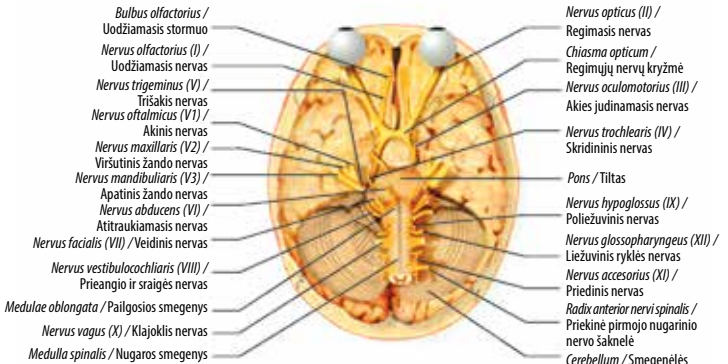
---

Galvos smegenys yra viršutinė centrinės nervų sistemos dalis, esanti kaukolėje. Pagal embriologinę kilmę skiriamos trys pagrindinės dalys (3):

- Rombinės, arba *rhombencephalon*, sudarytos iš (3) pailgųjų smegenų, kuriuose yra kvėpavimo, širdies ir vazomotoriniai centrai (4); tilto, kuriame yra daug tilto branduolių (4) ir smegenėlių, kurias sudaro smegenėlių pusrutuliai ir smegenėlių kirminas. Jos dalyvauja reguliuojant pusiausvyrą, raumenų tonusą bei koordinaciją (4).
- Vidurinės smegenys, arba *mesencephalon*, kurios yra trumpesnioji smegenų kamieno dalis (3), (4).
- Ir priekinės smegenys, arba *prosencephalon*, kurias sudaro (3): priekinė dalis arba galinės smegenys, *telencephalon*, ir užpakalinė dalis arba tarpinės smegenys, *diencephalon*. Priekinė dalis sudaryta iš smegenų pusrutulių, kuriems priklauso smegenų žievė, pamato branduoliai ir jų jungtys. Šios dalys yra labiausiai išsivysčiusios žmonių smegenų struktūros, atliekančios daugybę funkcijų, tokių kaip valingas aktyvumas, intelektualiai veikla ir emocijos (3), (4). Tarpinės smegenys, arba *diencephalon*, sudarytos iš struktūrų aplink trečiąjį skilvelį: pogumburio, susijusio su autonominėmis funkcijomis, ir endokrininių liaukų funkcijos kontrole, ir gumburo – pagrindinio juntamųjų impulsų persijungimo centro (3), (4).



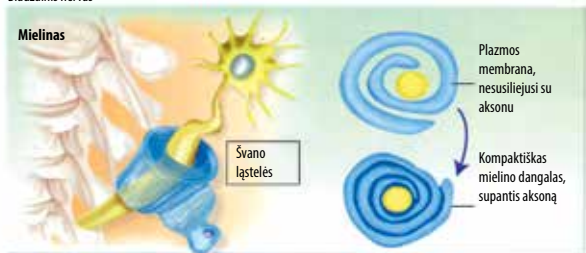
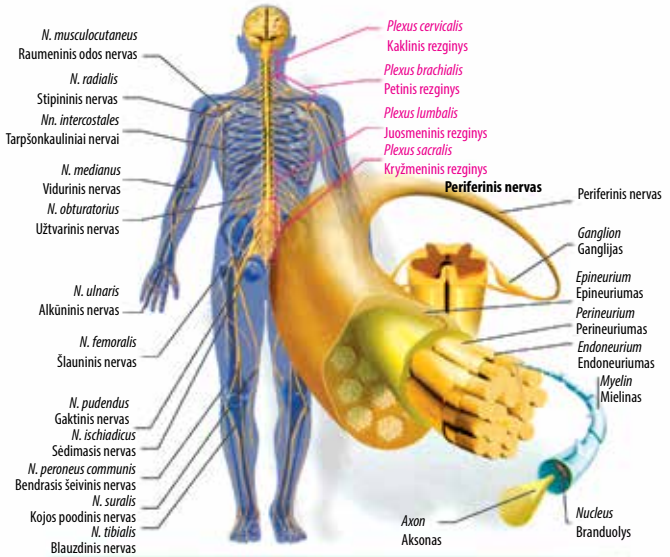
## Galvos smegenų ir galvinių nervų apatinio paviršiaus vaizdas



---

Nervai priklauso periferinei nervų sistemai; jie sudaryti iš nervinių skaidulų pluoštų, apsuptų glijos ląstelėmis ir jungiamuoju audiniu. Nervų skaidulos sudarytos iš aksonų, esančių Švano ląstelių dangale. Mažo skersmens aksonai paprastai yra nemielinizuoti, o storesni aksonai yra apsupti mielino dangalu (2). Aksonus ir Švano ląsteles supa skirtingas jungiamojo audinio sluoksnių skaičius. Artimiausias sluoksnis vadinamas endoneuriumu; perineuriumas supa nervinių skaidulų pluoštą, o epineuriumas yra išorinis dangalas, kuriame yra ir kraujagyslės (2). Periferiniai nervai gali būti sudaryti iš motorinių (eferentinių) skaidulų, besileidžiančių iš motorinių nugaros smegenų branduolių, taip pat iš neuronų grupių, sudarančių ganglijus šalia nugaros smegenų, juntamųjų (aferentinių) skaidulų (1) (2).

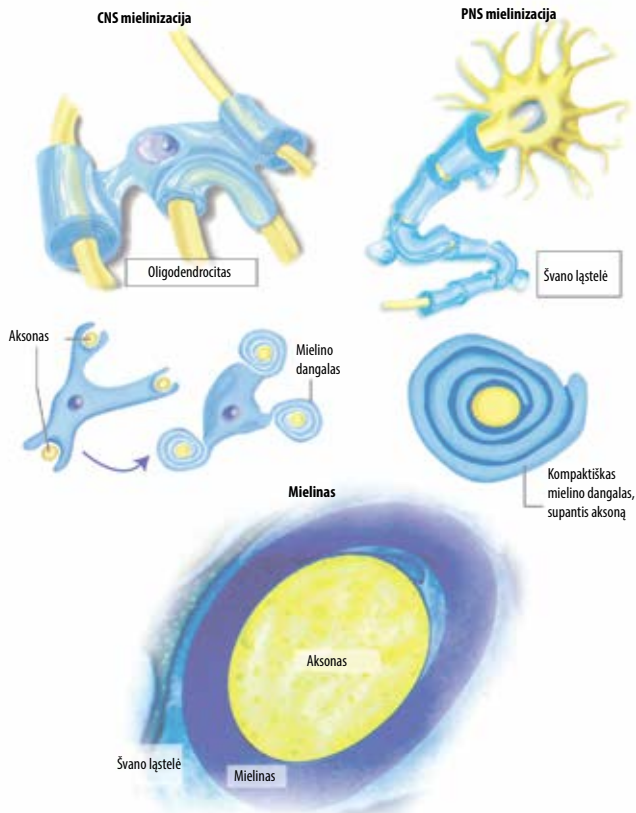




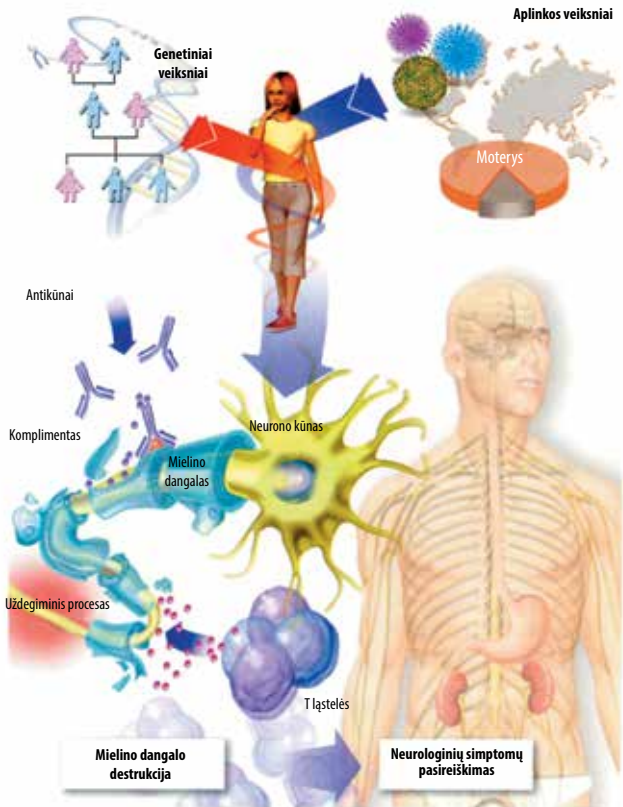
---

Mielinas yra spiralės formos membraninė struktūra. Jis sudarytas iš suplokštėjusių neuroglijos ląstelių: oligodendrocitų centrinėje nervų sistemoje ir Švano ląstelių periferinėje nervų sistemoje. Vienas oligodendrocitas gali supti iki 50 skirtingų aksonų, tačiau viena Švano ląstelė gali mielinizuoti tik vieną aksoną (1). Tokiu atveju šių ląstelių plazmos membrana apsupa nervo skaidulą ir sudaro dauginius koncentriškus sluoksnius, vadinamus mielinu; ant to paties aksono esantys tarpai tarp Švano ląstelių vadinami Ranvje sąsmaukomis (2).

Mielino membranoje yra baltymų, vandens ir lipidų (1) (2). Šie lipidai sudaryti iš cholesterolio, fosfolipidų, glikosfingolipidų ir galaktocerebrozidų (1). Mielino dangalas apsaugo aksonus ir išlaiko nuolatinę joninę mikroterpę, tinkančią veikimo potencialams (2).

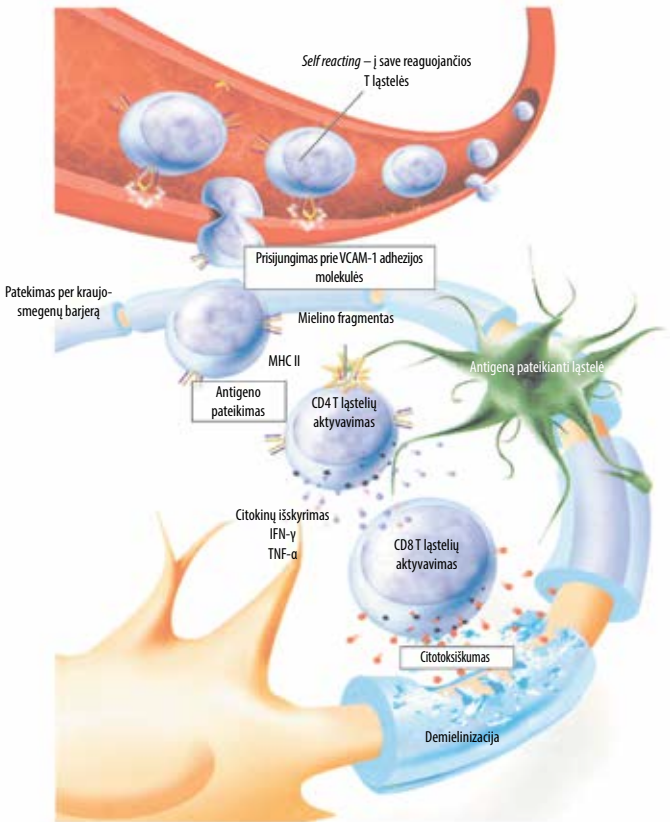


Išsėtinė sklerozė (IS) yra autoimuninė demielinizuojanti liga, kuriai būdingas uždegiminis procesas ir selektyvus CNS mielino pažeidimas (5). Ši lėtinė liga sukelia regimųjų nervų, nugaros ir galvos smegenų pažeidimus (6). Neurologiniai simptomai gali būti labai įvairūs atsižvelgiant į demielinizuojančio židinio vietą ir dydį (5), (6). IS serga apie 2,5 milijonų žmonių visame pasaulyje, dažniau moterys nei vyrai; paprastai ji pasireiškia 20–40 metų amžiaus žmonėms (5). Nors tiksli IS priežastis iki šiol neaiški (6), tačiau žinoma, kad ligos išsivystymui svarbūs genetiniai ir aplinkos veiksniai (7). Manoma, kad genetinis jautrumas IS išsivystymui yra daugiaveiksnis ir heterogeniškas, o aplinkos veiksniams priskiriami aukštesnė geografinė platuma, aukštas socioekonominis lygis ir tam tikros infekcinės ligos (5).



---

IS metu vykstančių autoimuninių reakcijų kilmė kol kas nežinoma. CD4 T ląstelės pirmiausia reaguoja prieš mielino autoantigenus ir išskiria citokinus, kurie aktyvuoja makrofagus ir įtraukia leukocitus. Aktyvuoti leukocitai ir jų išskiriami produktai sukelia demielinizaciją. Manoma, kad šios ligos patogenezėi svarbus humoralinis imunitetas (7); buvo nustatyti autoantikūnai prieš mielino oligodendrocitų glikoproteiną (MOG) ir mielino bazinį proteiną (MBP), kurie aktyvuoja kai kurias T ląsteles (6). Uždegiminis procesas pažeidžia kraujo-smegenų barjerą ir galiausiai pažeidžia oligodendrogliją ir aksonus (6). Vėliau proliferuoja astrocitai (gliozė), o aplink išlikę oligodendrocitai gali iš dalies remielinizuoti likusius „nuogus“ aksonus ir suformuoti „sklerozines plokšteles“ (5).

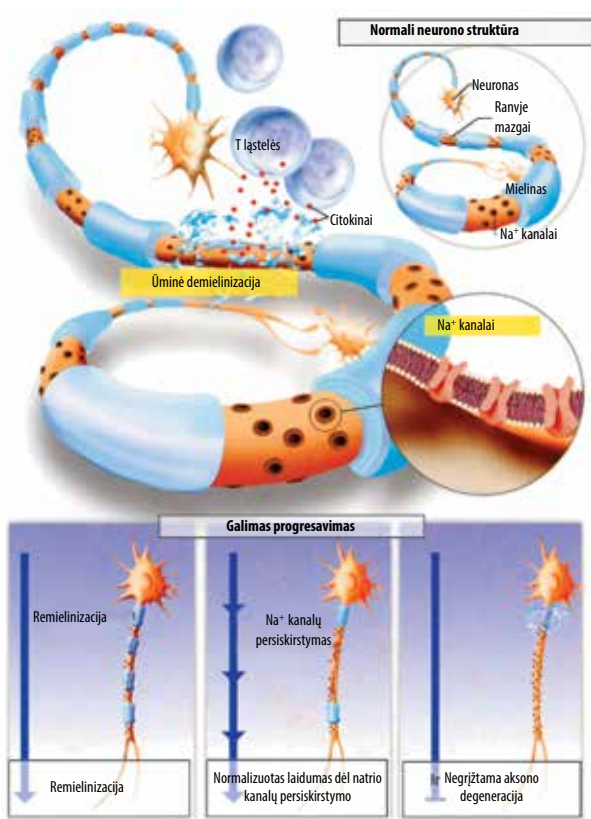


---

IS simptomų pasireiškimas rodo uždegiminį ligos aktyvumą ir aksonų pažeidimo laipsnį. Pagrindinis demielinizacijos poveikis yra nervinio impulso, perduodamo Ranvje sąsmaukomis (6), elektrinio laidumo pažeidimas, turbūt todėl, kad veikiant nuo įtampos priklausančius kalio kanalus (įprastai padengtus mielino dangalu) kyla aksono hiperpoliarizacija. Tada natrio kanalai, kurie įprastai koncentruojasi Ranvje sąsmaukose, pasiskirsto dangalo neturinčioje aksono dalyje ir leidžia nuolat susidaryti veiksmo potencialams demielinizuotoje aksono dalyje (5).

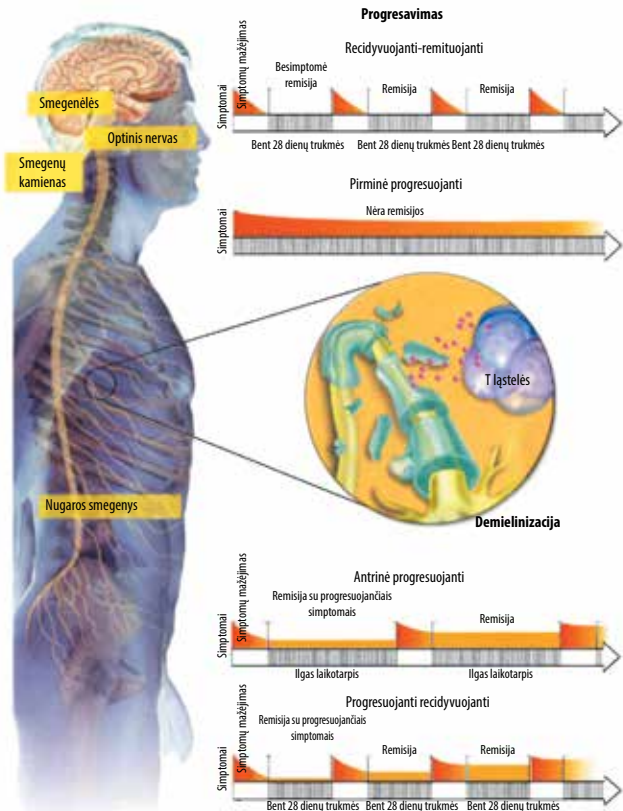
IS remisija gali pasireikšti nuslūgus edemai ir ūminiam uždegimui pažeidimo židinyje ir aplinkiniame audinyje. Remielinizacija taip pat galima, nors dažniausiai ji pasireiškia lėtai ir yra dalinė – tai rodo lėtesnis nervinio signalo laidumas CNS (6).





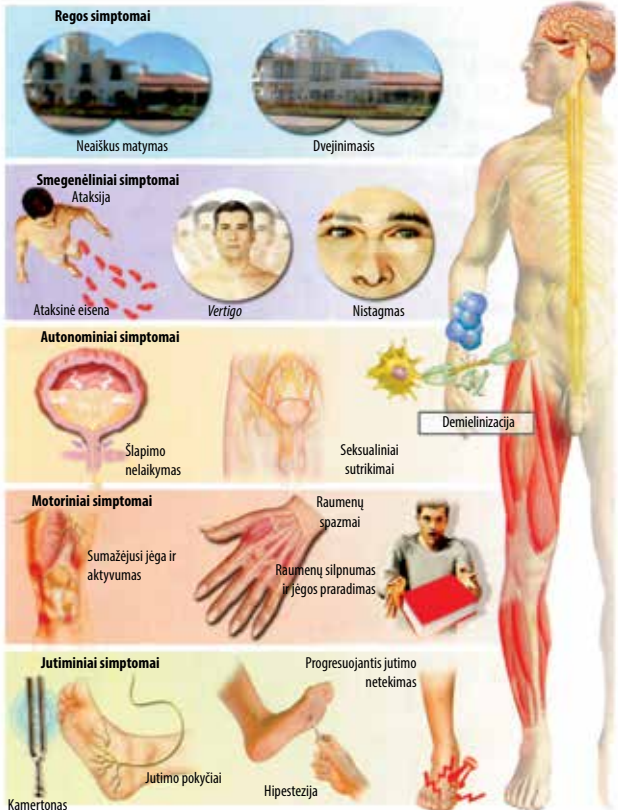
---

Regimųjų nervų, smegenų kamieno, smegenėlių ir nugaros smegenų (mišri arba generalizuota forma) pažeidimai būna 50 % IS atvejų. 30–40 % pacientų liga daugiausiai pažeidžia nugaros smegenis, o 5 % dominuoja smegenėlių arba pontobulbarinė – smegenėlių pažeidimo forma (6). IS gali prasidėti staiga arba pamažu ir turėti intermituojančią su remisijomis arba progresuojančią eigą (5), (6). Ligai būdinga remisija ir paūmėjimai – esami simptomai gali sustiprėti arba pasireikšti nauji (6), (7), (8). Laipsniškas ligos progresavimas gali būti pirminis (nuo ligos pradžios) arba antrinis (po tam tikro paūmėjimų ir remisijų laikotarpio) (6). Labai retais atvejais būna progresuojanti ir recidyvuojanti IS forma, kai tarp paūmėjimų liga vis tiek progresuoja (8).



---

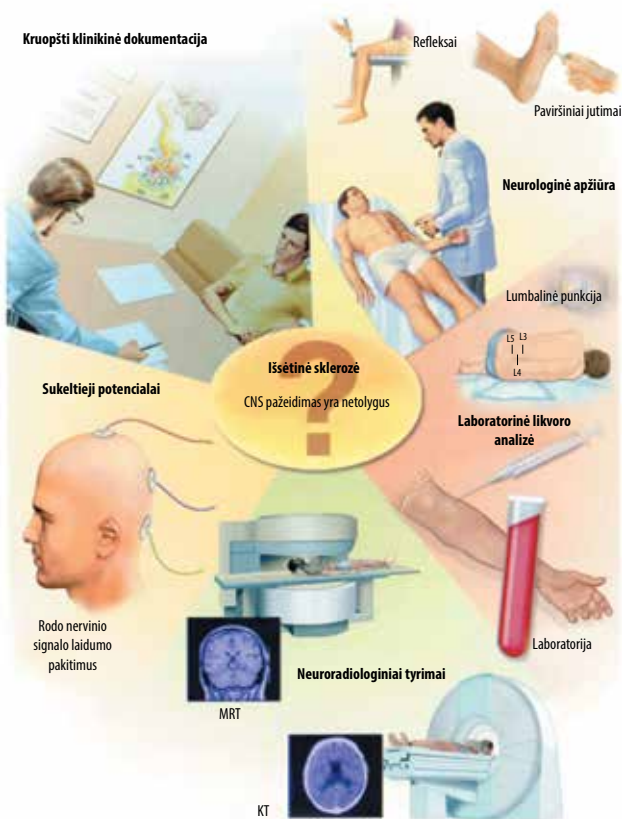
IS gali prasidėti labai įvairiai – nuo gerybinės eigos iki greitai progresuojančios, negalią sukeliančios būklės (5). Simptomai: skausmas, motorinis silpnumas ir gebėjimo judėti arba vaikščioti praradimas, spastiškumas (dažnai susijęs su raumenų spazmais), pusiausvyros ir judesių koordinacijos sutrikimas, ataksija, dvejinimasis, neaiškus regėjimas, apakimas arba kitokio pobūdžio regos sutrikimai, nistagmas, pararezė, parestezijos, hipestezijos ir kiti jutimo sutrikimai, dizartrijs, šlapimo pūslės funkcijos sutrikimai ir šlapimo nelaikymas, vidurių užkietėjimas arba išmatų nelaikymas, kognityvinių funkcijų sutrikimai, depresija, nuovargis, seksualinės funkcijos sutrikimai, mimikos raumenų sutrikimai ir galvos svaigimas (5) (6). IS skiriamasis bruožas – laikinas simptomų pablogėjimas esant karščiui arba sportuojant dėl aukštesnėje temperatūroje pablogėjusio laidumo demielinizuotose skaidulose. Taip pat staigi simptomų pradžia ir svyravimas būna dėl demielinizuotų ir remielinizuotų skaidulų zonų jautrumo subtiliems metaboliniams ir aplinkos pokyčiams (6).



---

Iki šiol nėra IS patvirtinančio diagnostinio testo (5). Todėl diagnozės nustatymas remiasi kruopščia anamneze ir neurologine apžiūra bei papildomais tyrimo metodais: magnetinio rezonanso tyrimu (MRT), likvoro tyrimu, sukeltųjų potencialų ir tam tikrais kraujo tyrimais (8). Klasikiniai IS diagnostiniai kriterijai apibrėžia, kad CNS pažeidimas yra diseminuotas laike ir vietoje, t. y., pasireiškęs daugiau nei vienas paūmėjimas daugiau nei vienoje CNS vietoje (5) (8). Taip pat simptomai turi tęstis ilgiau nei 24 valandas, o tarp paūmėjimų bent vieną mėnesį ligonių būklė nepablogėti. Bent vienas iš požymių turi būti patvirtintas neurologinės apžiūros metu, taip pat nustatytas bent vienas būdingas pakitimas magnetinio rezonanso arba sukeltųjų potencialų tyrimuose (5).

IS turėtų būti diferencijuojama nuo kitų CNS idiopatinių uždegiminių demielinizuojančių sutrikimų, kai kurių sisteminių arba tam tikrą organą pažeidžiančių uždegiminių būklių, tam tikrų vaskulitų bei infekcijų ir t. t. (9).



---

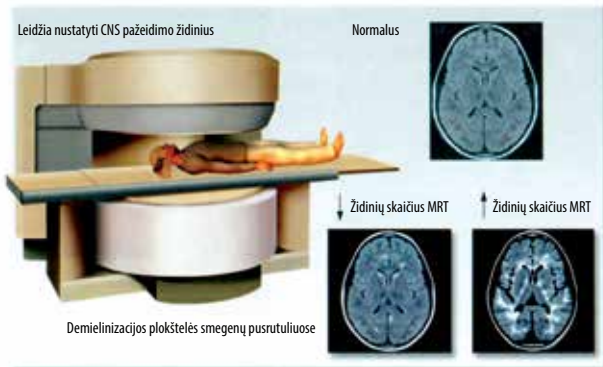
Pacientams, kuriems įtariama IS, pirmiausia atliekamas MRT, nes šis metodas yra labai jautrus nustatant baltosios medžiagos pakitimus, net esant tokiems pažeidimo židiniams, kurie nesukelia klinikinio ligos pasireiškimo (10). Iš tiesų, MRT yra 4–10 kartų jautresnė nei klinikinis ištyrimas nustatant CNS pažeidimo židinius (8) (10).

Ligai būdingi hiperintensiniai židiniai MRT T2 režime, kurie įprastai būna maži, apskriti ir dažniausiai nustatomi zonose aplink skilvelius, netoli smegenų žievės ir po padangte (10). Pagal šiuos parametrus MRT taip pat padeda įvertinti IS aktyvumą ir jos eigą (8).

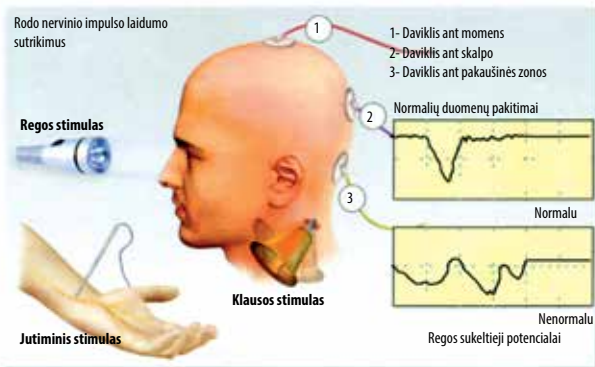
Sukeltieji potencialai naudingi vertinant juntamuosius, motorinius ir regimuosius laidus pacientams, kurių klinikiniai simptomai nėra akivaizdūs. Dėl demielinizacijos gali sulėtėti laidumas, nebūti perduodami didelio dažnio impulsai, pasireikšti laidumo blokada (dalinė arba visiška) ir išsivystyti antrinė aksonų degeneracija (11).



## MRT



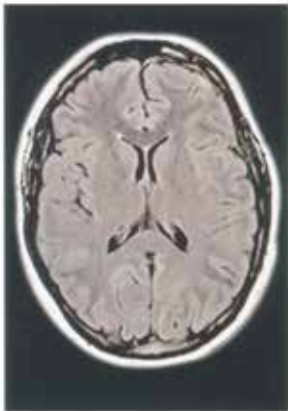
## Sukeltieji potencialai



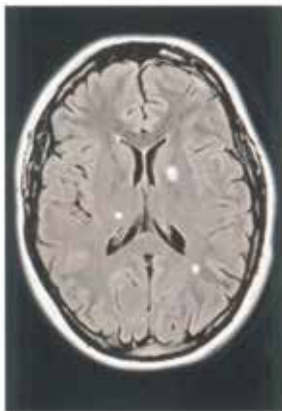
---

Progresuojanti smegenų atrofija yra gerai žinomas išsėtinės sklerozės (IS) požymis ir laikomas potencialiu negrįžtamo nervinio audinio pažeidimo žymeniu (12). Per daugiau nei dešimtmetį progresuojanti smegenų atrofija dėl ligos buvo dokumentuota naudojantis keliomis magnetinio rezonanso technikomis (13). Atrofija pasireiškia pradinėse ligos stadijose (14) ir veikia smegenų žievės ir požievinų smegenų struktūrų tūrį (15). Tęstiniai tyrimai parodė, kad smegenų atrofija ir ilgalaikis progresuojantis neurologinis pažeidimas, kaip ir sutrikusios kognityvinės funkcijos ir fizinė negalia, yra susiję (14), (15). Didesnė smegenų atrofija nustatoma ligoniams, kuriems liga progresuoja (12).

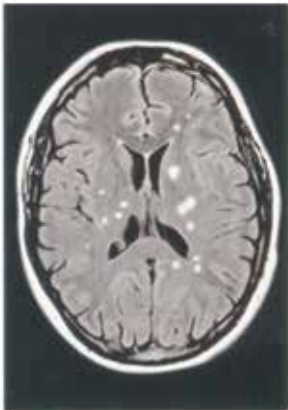
Sveikų smegenų magnetinio rezonanso tyrimas



Židiniai, būdingi IS



Žievinės atrofijos progresavimas labiau pažengusios IS stadijose



---

40 % pacientų, sergančių IS, likvoro tyrimas rodo nedidelį baltymų kiekio padidėjimą, o daugeliui pacientų yra nustatomas santykinis gama globulinų, ypač IgG (6), dalies padidėjimas. Vertinant šiuos imunoglobulinus elektroforezės metodu, nustatoma keletas neryškių juostų, kurių kiekviena rodo monokloninius antikūnus (9). Šios juostos parodo, kad yra aktyvuotų B ląstelių klonų CNS (7). Nors specifiskas šioms oligokloninėms juostoms antigenas dar nežinomas (9), jų ištyrimas yra vienas iš dažniausiai taikomų metodų ligai diagnozuoti (6). Trečdaliu atvejų taip pat nustatoma vidutinė limfocitinė pleocitozė paūmėjimų metu, nors ji retai kada viršija 50 ląstelių / mm<sup>3</sup> (6) (7) (9). Dauguma limfocitų yra CD3+ ląstelės, o mažiau nei 20 % – B ląstelės (9).

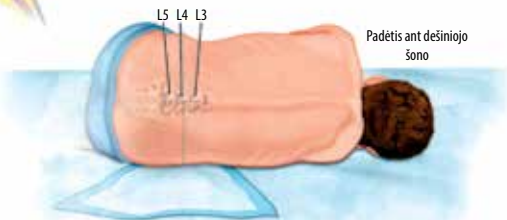


## Likvoro tyrimas

Lumbalinė punkcija

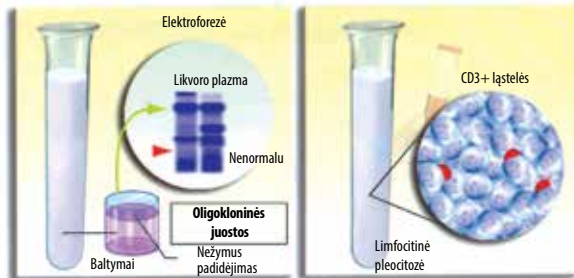
Įėjimas į subarachnoidinį tarpą

Skysčio surinkimas



## Likvoro charakteristika

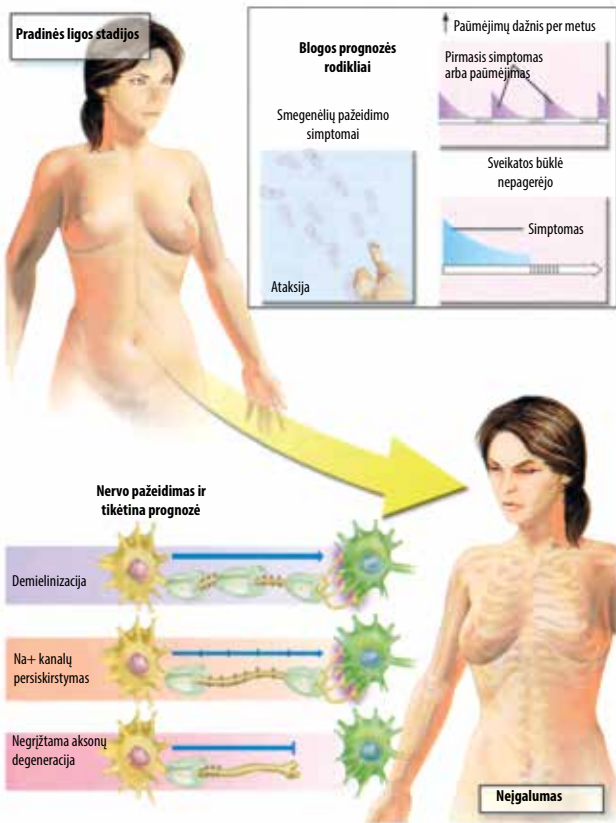
## Paūmėjimas



---

IS eiga yra lėtinė ir neprognozuojama ir daugeliui pacientų galiausiai sukelia neįgalumą (5) (16). Nors iš esmės prognozė bloga, sunku ją individualiai nustatyti. Be to, tam tikrais atvejais liga būna gerybinės eigos ir nesukelia neurologinės negalios. Vieni iš požymių, kurie rodo lėtesnį progresavimą, yra ligos pradinis simptomų pasireiškimas, mažiau nei du paūmėjimai pirmaisiais ligos metais ir minimali negalia po 5 metų nuo ligos pradžios (5).

Recidyvuojanti-remituojanti IS progresuoja per metus 2–3 %. Nors paūmėjimai sukelia nuolatinę negrįžtamą negalią, lėtinė ir progresuojanti liga – judėjimo netekimą. Atrodo, kad dėl demielinizacijos pasekmių, dalinės remielinizacijos ir gliozės išlikę aksonai tampa jautresni ir kitiems žalingiems veiksniams (16).



## Literatūros šaltiniai:

- (1) Standring S and colls. Nervous system. Chapter 4. In: Standring S and colls. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 39th edition. Philadelphia: Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005.
- (2) Junqueira L, Carneiro J. Nerve Tissue & the Nervous System. Chapter 9. In: Basic Histology, Text & Atlas. 12th edition. The McGraw-Hill Companies, 2010.
- (3) Standring S and colls. Development of the nervous system. Chapter 14. In: Standring S and colls. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 39th edition. Philadelphia: Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005.
- (4) Ellis H. The Central Nervous System. Part 6. In: Clinical Anatomy. 11th edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
- (5) Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E and colls. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. Chapter 375. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 17th edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2008.
- (6) Ropper A, Brown R. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. Chapter 36. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th edition. United States of America: McGraw-Hill, 2005.
- (7) Froesch M, Anthony D, De Girolami U. The Central Nervous System. Chapter 28. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009.
- (8) Inglesse M. Multiple Sclerosis: New Insights and Trends. Am J Neuroradiol 2008;27:954-7.
- (9) Pirko I, Noseworthy J. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. Chapter 48. In: Goetz C. Textbook of Clinical Neurology. 2nd edition. Philadelphia: Saunders, 2003.
- (10) Sahraian M, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2010 (article in press).
- (11) Leocani L, Rovaris M, Boneschi Fetal. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. J Neural Neurosurg Psychiatry 2006;77:1030-5.
- (12) Pagani E, Rocca MA, Gallo A and coll. Regional Brain Atrophy Evolves Differently in Patients with Multiple Sclerosis According to Clinical Phenotype. AJNR 2005;26:341-46.
- (13) Houtchens MK, Lublin FD, Miller AE and Khoury SJ. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. Chapter 54. In: Daroff RB. Bradley's neurology in clinical practice. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
- (14) Ali EM and Buckle GJ. Neuroimaging in Multiple Sclerosis. Neurol Clin 2008;27:203-19.
- (15) Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM and coll. Revisiting Brain Atrophy and Its Relationship to Disability in Multiple Sclerosis. PLoS ONE 2012;7(5):e37049.
- (16) Hauser S. Multiple Lessons for Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1838-41.

Copyright©2013 Medicom Medical Publishers, The Netherlands,  
www.medicom-publishers.com

The original version was written by Dr. Luis Raul Lepori  
ISBN 978-987-654-343-9  
© 2013 Letbar Asociados S.A  
© 2013 Licitelco S.L - www.ec-europe.com

All rights reserved.

The total or partial reproduction of this work by any means whatsoever, including reprography and computer reproduction, and the distribution of samples by public rent or loan without written authorization by the copyright owner is strictly prohibited, subject to sanctions provided by law.

Please note that this work should not be considered a substitution or replacement for seeking medical attention or a means to orientate or suggest diagnosis, prevention, treatment, practice or the use of certain drugs. Consult your health care professional for advice relating to any medical problem or condition, and follow their instructions, not only for yourself but also for your family or anyone else.

















