

مروری بر بیماری مولتیپل اسکلروزیس

ترجمه: دکتر فریبا مهمانی

شرکت داروسازی اسوه

فرم‌های متعددی از بیماری MS وجود دارند. این طبقه‌بندی براساس مشخصات بالینی انجام گرفته است و تجربی هستند. با این همه، طبقه‌بندی مذکور چهارچوبی برای تشخیص و کنترل طولانی‌مدت بیماری فراهم می‌نماید. (RRMS) Relapsing remitting MS معمولی‌ترین شکل بیماری می‌باشد که علائم بیماری به مدت چند روز تا چند هفته بروز می‌نماید و بعد معمولاً به صورت خودبه خود علائم خوب می‌شوند. بعد از این که آسیب بافتی به مدت چند سال تجمع می‌یابد بیماران معمولاً وارد مرحله دوم پیشرفته MS می‌گردند (SPMS) Secondary progressive multiple sclerosis که مشکلات نورولوژیک

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. این بیماری معمولاً افراد گروه سنی ۳۰ - ۲۰ ساله را مبتلا می‌سازد. بعد از تروما، این بیماری یکی از معمولی‌ترین دلایل ناتوانی در جوانی و میانسالی می‌باشد. هزینه‌های مراقبت از بیماری MS در آمریکا سالیانه بیش از ۱۰ میلیون دلار تخمین زده شده است. علائم MS بسیار متغیر و اغلب ساکت و به آهستگی پیشرونده هستند. بنابراین، تشخیص و درمان با توسعه MRI بسیار افزایش یافته است. درمان‌هایی که پیشرفت بیماری را کند می‌کنند، موجود هستند. بنابراین، تشخیص و درمان زودرس در محدود کردن تأثیرات مخرب بیماری مهم هستند.

مشخص نشده است که این شیوع متفاوت ناشی از تاثیر محیط، تفاوت‌های ژنتیکی و یا مراقبت‌های گوناگون می‌باشد.

■ پاتوفیزیولوژی

سیر بیماری MS شامل حالت‌های راجعه التهاب CNS است که موجب آسیب به لایه‌های میلین احاطه کننده آکسون‌ها و خود آکسون‌ها می‌گردد. وقتی میلین تخریب می‌شود، پیام‌های عصبی با کندی بیشتری ارسال می‌گردند و کمتر موثر هستند. بررسی‌های بافت شناسی کانون‌های demyelination شدید، کاهش آکسون و تعداد اولیگودندروسیت و اسکار گلیوتیک (Glyotic) را نشان می‌دهد. علت واقعی التهاب مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد یک پاسخ خود ایمن علیه آنتی ژن‌های CNS مسؤوَل این امر باشد.

مطالعات پاتولوژیک اخیر پیشنهاد می‌کند که بیماران مختلف ممکن است اتیولوژی متفاوتی برای التهاب داشته باشند. تعدادی از بیماران به نظر می‌رسد که پاسخ‌های خود ایمنی که توسط T-cellها یا T-cell به علاوه آنتی‌بادی واسطه‌گری می‌کنند را دارند، در حالی که در بیماران دیگر یک اختلال اولیه در تولید میلین توسط اولیگودندروسیت‌ها باشد، تحقیقات زیادی لازم است. برای فهمیدن این که چگونه گروه‌های پاتولوژیک متفاوت در پیش آگهی و جواب به درمان تاثیر می‌گذارند، اخیراً بیوپسی مغز تنها روش تعیین نوع پاتولوژیک بیماری است اما مطالعاتی برای یافتن خون، مایع مغزی نخاعی یا مشخصه‌های MRI در حال انجام است.

قبلی با گذشت زمان به تدریج بدتر می‌شوند. عود بیماری می‌تواند در طول مراحل اولیه SPMS دیده شود اما در مرحله پیشرفته بیماری غیرمعمول است. در حدود ۱۵ درصد بیماران هم به تدریج از همان شروع بیماری تظاهرات بدتر می‌شوند، بدون عود بیماری که به آن Primary Progressive MS (PPMS) می‌گویند. بیشتر در افراد مسن بروز می‌نماید و در تصاویر MRI مغز مشکلات کمتری دارند و به درمان‌های استاندارد MS کمتر جواب می‌دهند. MS راجعه پیشرونده (PRMS) به صورت مشکلاتی نورولوژیک که با عودهای بعدی که نسبت به شروع بیماری به تدریج بدتر می‌شوند، تعریف می‌گردد.

■ شیوع

MS بیش از ۳۵۰,۰۰۰ نفر در آمریکا و ۲/۵ میلیون نفر را در دنیا مبتلا کرده است، در ایالات متحده آمریکا تخمین زده شده فراوانی این بیماری ۱۱۹ - ۵ نفر در ۱۰۰,۰۰۰ نفر می‌باشد. علایم MS در هر سنی (۶۰ - ۱۰ سال) بروز نماید اما معمولاً بین ۴۰ - ۲۰ سالگی و به‌طور متوسط در ۳۲ سالگی شروع می‌شود. فراوانی خانم‌ها نسبت به آقایان تقریباً دو به یک است (اوایل سال‌های زندگی) و در سال‌های آخر زندگی و در PPMS این نسبت به یک نزدیکتر می‌شود. به نظر می‌رسد MS در نژاد قفقازی بیشتر از نژاد سیاه‌پوست بروز می‌کند (حدوداً دو برابر). شیوع MS نسبت به موقعیت جغرافیایی نیز فرق می‌کند و معمولاً وقتی از خط استوا به طرف نیم کره‌ها حرکت می‌کنیم، افزایش می‌یابد. هنوز

حتی در مراحل پیشرفته بیماری وجود دارد که این عامل امیدوار کننده برای درمان احتمالی در مرحله پیشرفته بیماری است.

به طور متوسط بیماران هر یک تا دو سال در طول فاز relapsing - remitting بیماری عود بالینی دارند. مطالعات متوالی MRI نشان داده است که ضایعات ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از عودهای بالینی توسعه می‌یابند. بنابراین، اگرچه RRMS به صورت دوره‌های فعال و خاموش دیده می‌شود ضایعات التهابی توسعه می‌یابند و اغلب به صورت پیوسته ایجاد می‌شوند. یک فرضیه بیان می‌کند که پیشرفت علنی ناتوانی (MS پیشرونده ثانویه) زمانی به وجود می‌آید که ضایعات غیرقابل برگشت بافت از یک آستانه حیاتی بیشتر می‌شود و سیستم عصبی نمی‌تواند آن را ترمیم کند. به نظر می‌رسد که در این نقطه، بیماری ضرورتاً فرآیند دژنراتیو را همراه با زوال نورولوژیک که بستگی به پیشرفت التهاب دارد، طی می‌کند. یک کاربرد مهم این فرضیه این است که تجمع آسیب بافتی غیرقابل برگشت پتانسیل سودمندی داروهای ایمونومدولاتور را با پیشرفت بیماری و تبدیل فرآیند دژنراتیو محدود می‌کند. برای اثربخشی ماکزیمم داروهای ایمونومدولاتور تغییردهنده سیر بیماری بایستی درمان زودرس relapsing - remitting شروع شود قبل از این که نارسایی دایمی توسعه یابد.

■ علایم و نشانه‌ها

از آنجایی که MS می‌تواند هر ناحیه‌ای از مغز را درگیر نماید، عصب بینایی یا نخاع، MS تقریباً

در گذشته فکر می‌کردند التهاب فقط شامل از دست دادن میلین می‌باشد اما مطالعات اخیر، پاتولوژی بارز آکسون را مشخص نموده است. در ضایعه‌های فعال MS به طور متوسط بیش از ۱۱۰۰۰ آکسون دارای برش عرضی (transected) در هر میلی‌متر مکعب مشاهده شده است. در حالی که بافت مغز گروه شاهد کمتر از یک آکسون transected در هر میلی‌متر مکعب داشت به طوری که جراحت آکسون در مرحله اولیه بیماری بارز می‌باشد. فرضیه‌ای توسط محققان ارایه شده که یک شی خارجی مثل ویروس یا یک ژن غیرطبیعی، میلین یا سیستم ایمنی را تغییر می‌دهد تا این که سیستم ایمنی متوجه میلین به عنوان یک عامل مهاجم شده و به آن حمله می‌کند، با وجود این که تعدادی از میلین‌ها ترمیم می‌شوند، تعدادی از آن‌ها از بین می‌روند و عصب‌ها از پوشش لخت می‌شوند (دمیلینیزاسیون). همچنین اسکارها به وجود می‌آیند و مواد در اسکارها رسوب کرده و پلاک تشکیل می‌شود.

بعداً در مسیر بیماری پیشرفت تدریجی ناتوانی مشاهده می‌گردد. با وجود این، کمی فعالیت التهابی در طول این دوره وجود دارد. بنابراین، این تظاهر پیشرفته بیماری احتمالاً شامل تغییرات دژنراتیو مزمن و مشخص باشد. با وجود این اولیگودندروسیت‌ها سلول‌های مبدعی (pro-genitor) هستند که قادرند آکسون‌ها را دوباره میلین‌سازی کنند، حتی در پلاک‌های مزمن در بیماران با MS مزمن مشاهده شده‌اند. این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که پتانسیل ایجاد دوباره میلین

یک تصمیم بالینی براساس ارزیابی عواملی که احتمال تشخیص را می‌دهند در برابر آن‌هایی که تشخیص MS را رد می‌کنند و یا احتمال تشخیص دیگری را می‌دهند، می‌باشد.

معیار شوماخر از سال ۱۹۶۵ ماهیت تشخیص MS را تشکیل می‌داد که براساس حذف تشخیص‌های جایگزین می‌باشد و بایستی گروه سنی ۱۰ تا ۵۰ سالگی باشد. این معیار امروزه از رده خارج شده ولی اصول پذیرفته شده آن هنوز اهمیت دارد. Washington panel-poser معیاری را در سال ۱۹۸۳ منتشر کرد که شامل آزمون‌های پاراکلینیکی (تصویربرداری از نورون، آزمون‌های اورولوژیک) و مطالعات آزمایشگاهی (تولید IgG داخل نخاعی و تجمع اولیگوکلونال IgG). تشخیص MS به دسته‌های متفاوتی تقسیم می‌شود: تشخیص قطعی بالینی، تشخیص احتمالی بالینی، تشخیص قطعی براساس نتایج آزمایشگاهی و احتمال تشخیص براساس نتایج آزمایشگاهی. اگرچه معیار poser به صورت وسیع در مطالعات بالینی در دو دهه اخیر استفاده شده، نقص‌های زیادی دارد: طبقه بندی فوق ناواضح است، معیار MRI تعریف نشده و مولتیپل اسکلروزیس پیشرفته اولیه (RRMS) نمی‌تواند با این روش شناسایی شود.

■ درمان

درمان اولیه MS معمولاً در زمان عود حاد بیماری شروع می‌شود. مطالعات متعددی دریافته‌اند که درمان کورتیکواستروئیدها می‌تواند دوره عود بیماری را کوتاه کرده و حتی ممکن است نتیجه

می‌تواند هر نوع علامت عصبی ایجاد نماید. معمولی‌ترین عود MS شامل اپیزودهای بی‌حسی، ضعف یا از دست دادن هماهنگی دست و پا یا هر دو می‌باشد. بیماری که در نخاع لوکالیزه می‌شود ممکن است تغییرات حواسی یا حرکتی شامل یک طرف بدن یا hemiparesis یا Paraparesis ایجاد نماید. درگیری ساقه مغز احتمالاً به صورت دوبینی، حساسیت تغییر یافته در صورت یا آتاکسی بروز نماید. التهاب عصب بینایی معمولاً به صورت تازی دید با حرکات چشمی دردناک بروز می‌کند. بین همه ضایعات MS، ضایعات مغزی بیشتر معمول هستند اما کمترین علائم را ایجاد می‌کنند. ضایعات مغزی بسیار بزرگ ممکن است به صورت ضعف یا بی‌حسی بروز کند و به ندرت احتمال ایجاد اختلال در سخن گفتن یا سایر اختلالات قشری وجود دارد. بیشتر ضایعات مغزی در نواحی آشکاری نیستند و بنابراین، از لحاظ بالینی خاموش می‌باشند و فقط به وسیله MRI مغز تشخیص داده می‌شوند.

سایر علائم معمول MS شامل اختلال در کارکرد مثانه و شکم، کاهش حافظه، خستگی و ناراحتی‌های روحی مثل افسردگی می‌باشد، اگرچه این علائم در تشخیص MS غیرمعمول نیستند خیلی هم ویژه نیستند و در بسیاری از ناراحتی‌های دیگر نیز دیده می‌شوند.

■ تشخیص

هیچ علامت شاخص بالینی، آزمایشگاهی یا تصویری در MS وجود ندارد. سرانجام تشخیص،

به MS پیشنهاد کرده است که درمان مبتلایان به MS با داروهای تعدیل کننده بیماری به محض تشخیص قطعی MS و تعیین دوره‌های عود در اولین فرصت باید شروع شود. اگرچه Board پیشنهاد می‌کند که درمان بایستی به‌طور نامحدود ادامه یابد. از طرف دیگر، شواهد واضحی از فقدان سودمندی، عوارض جانبی غیرقابل تحمل، اطلاعات جدید که دلایل دیگری را برای توقف درمان با این داروها آشکار می‌کنند و یا درمان‌های بهتر دیگر موجود است.

مطالعات طولانی مدت برای مشخص نمودن برتری یکی از درمان‌های خط اول نسبت به سایرین هنوز نامشخص است. گزارش‌های اولیه از این مطالعات نشان داده است که IFN_{1b} میزان عود بالینی را بهتر از IFN_{1a} کاهش می‌دهد. خنثی کردن آنتی‌بادی‌ها به نظر می‌رسد به‌طور مشخصی اثربخشی طولانی مدت این داروها را کاهش می‌دهد که این موضوع اهمیت پیدا می‌کند، زمانی که انتظار می‌رود درمان برای سال‌های طولانی ادامه یابد. به‌طور خلاصه، هرکدام از این درمان‌ها (اینترفرون‌ها و گالاتیراماستات) مزایا و معایب متفاوتی را پیشنهاد می‌کند. نویسندگان معتقدند که این داروها به‌عنوان خط اول درمان در (RRMS) مناسب هستند. مهم‌ترین تصمیم شروع زود درمان می‌باشد به خاطر این که درمان زودرس شانس بیشتری برای پیشگیری یا تاخیر در ایجاد ناتوانی‌های طولانی مدت ایجاد می‌کند.

توجه به این قضیه مهم است که همه داروهای خط اول تعدیل کننده بیماری محدودیت‌هایی

طولانی مدت را بهبود بخشد. رژیم معمول ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون داخل وریدی است که با کاهش تدریجی دوز دارو (Taper) پردنیزولون خوراکی برای هفته‌های متعددی ادامه می‌یابد. ارزیابی عود بیماری بایستی شامل تحقیق در زمینه عوامل تسریع کننده مثل عفونت باشد. بعد از این که MS تشخیص داده شد، باید ملاحظاتی صورت گیرد. برای درمان تعدیل کننده بیماری، درمان‌های فعلی اختلال سیستم ایمنی را در افراد MS و آسیب بافت نوروئی را هدف قرار داده‌اند، با هدف پیشگیری و یا حداقل کاهش خطر طولانی مدت ناتوانی‌های مشخص بالینی. داروی خط اول درمان رایج که در ایالات متحده وجود دارد، اینترفرون (IFN) شامل IFN_{1a} و IFN_{1b} و گالاتیراماستات می‌باشند. داروهای اینترفرون محصولات نوترکیبی با ترتیب اسیدآمینه هستند که همانند و یا تقریباً همانند INF انسانی می‌باشد. گالاتیراماستات یک پلی پپتید متوسط براساس توالی اسیدآمینه‌های پروتئین میلین می‌باشد. همه این داروها به نظر می‌رسند که پاسخ ایمنی را در افراد مبتلا به MS تعدیل می‌کنند، اگرچه گالاتیراماستات و اینترفرون احتمالاً از طریق مکانیسم‌های متفاوتی کار می‌کنند.

به‌طور متوسط، مطالعات بالینی گروه شاهد (Placebo)، همه این داروها حدود ۳۰-۴۰ درصد را در عودهای بالینی نشان داده است و نیز کاهش شدت عود بیماری و اثرات مفید در معیارهای فعالیت بیماری در تصاویر MRI نشان داده است. انجمن مشورت پزشکی Board جامعه مبتلایان

جانبی و سمیت بالقوه شامل سمیت قلبی، مصرف آن را در بیماران با SPMS یا RRMS بسیار فعال، محدود کرده است. سمیت قلبی طولانی مدت این دارو مصرف آن را تقریباً به دو سال محدود کرده است.

سیکلوفسفامید، متوترکسات، آزاتیوپورین و سیکلوسپورین همه در مطالعات بالینی کوچک تا متوسط بررسی شده‌اند. بررسی اخیر توسط آکادمی نورولوژی و شورای MS در guideline تجربیات بالینی پیشنهاداتی در این زمینه درمان ارائه کرده است که دریافتند متوترکسات، آزاتیوپورین و سیکلوفسفامید احتمالاً در تغییر شرایط بیماری موثر باشند اما دریافتند که نسبت فواید به مضرات داروی سیکلوسپورین غیرقابل قبول است.

هیچ درمانی که اثربخشی آن ثابت شده باشد برای PPMS وجود ندارد، اگرچه مطالعات بالینی متعددی در حال انجام است که از اینترفرون‌ها، گالاتیرامراستات و میتوکسانترون (Mitoxantron) برای درمان استفاده کرده‌اند.

در کنار ناتوانی‌های نورولوژیک، MS می‌تواند یک سری علائم دیگر نیز ایجاد کند که با فعالیت‌های روزمره تداخل به وجود می‌آورد. شناسایی و درمان این علائم در طول بیماری بایستی مورد توجه قرار گیرد. توصیه‌های ویژه‌ای برای کنترل خستگی و اختلالات ادراری در حال بررسی است. بررسی‌های دقیق و درمان این موارد و علائم دیگر MS می‌تواند کیفیت زندگی را به صورت مشخص بهبود بخشد و این‌ها یکی از اجزای مهم درمان طولانی مدت مبتلایان به MS است.

دارند، همه تزریقی هستند و همه گران. ارزیابی بیماران در طول درمان برای مشخص نمودن عدم جواب‌دهی دارو و تغییر درمان مهم است. اگرچه داروهای خط اول به نظر می‌رسد بهترین شانس برای جلوگیری از ناتوانی طولانی مدت هستند این قضیه مهم است که درمان‌های فعلی پیشگیرانه هستند و نه سلامت بخش، همان طور که بیماری پیشرفت می‌کند جواب به درمان به تدریج کاهش می‌یابد. کلید درمان موفقیت‌آمیز MS کند کردن زودرس فرآیند التهاب در بیماری است. احتمال می‌رود که تجمع آسیب بافتی غیرقابل برگشت پتانسیل سودمندی درمان با ایمونومدولاتورهای تعدیل‌کننده بیماری را به صورت پیشرفت بیماری محدود می‌کند. درمان‌های قبلی بایستی با درمان‌های تهاجمی و مونوتورینگ جایگزین شود.

درمان مولتیپل اسکلروزیس ثانویه پیشرفته بسیار مشکل است، اگرچه داروهای اینترفرونی در تعدادی از مطالعات بالینی برای پیشگیری از پیشرفت ناتوانی در (SPMS) استفاده شده، اثر دارو نسبتاً کم بوده است. به نظر می‌رسد استفاده از اینترفرون در طول این مرحله ارزشمند است، در صورتی که عوارض جانبی قابل تحمل باشند اما احتیاط در رابطه با انتظارات بالینی معقول از این دارو باید متناسب باشد.

Novandron (Mitaxantron) یک داروی شیمی درمانی با اثر ثابت شده آن در MS پیشرفته است. این دارو هر سه ماه به صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌شود، بیماری بسیار فعال، عوارض

■ نتیجه

MS یک بیماری نامتجانس با دوره‌های بالینی متفاوت می‌باشد. بیماری می‌تواند در عرض چند ماه به سرعت پیشرفت کرده و به مرگ بیانجامد یا ممکن است عود کمی داشته و بنابراین، از لحاظ بالینی برای دهه‌های زیادی پایدار بماند. زمان متوسط از شروع بیماری تا اشکال در راه رفتن ۸ سال است. راه رفتن با عصا ۱۵ سال و با ویلچر حدود ۳۰ سال است. این مطالعات قبل از شروع استفاده از درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری انجام شده است و بنابراین، متوسط‌ها ممکن است در بیمارانی که درمان دریافت می‌کنند، متفاوت باشد.

پیش‌بینی این که کدام بیماران وارد مرحله پیشرفته بیماری می‌شوند و کدامیک تقریباً پایدار می‌مانند، مشکل است. اگرچه یک سری از بیماران به‌صورت خوش خیم می‌مانند، پیش‌بینی این که کدام بیمار وارد این مرحله می‌شود مشکل است، عوامل مستعدکننده متعددی از نتایج بعدی وجود دارد. سن بالا (پیری) در شروع بیماری و علایمی

مثل فرکانس حمله زودرس، فاصله زمانی کوتاه بین حمله‌ها، ناتوانی متوسطی که بعد از ۵ سال ایجاد شود، همه جز عوامل مستعدکننده نامطلوب هستند. علایم اولیه از نوریت بینایی تا اختلالات حواسی از عوامل مستعدکننده مطلوب می‌باشند.

به نظر می‌رسد حاملگی شانس عود بیماری را کاهش دهد. اثر واکسن روی MS در چند سال اخیر به دقت مطالعه شده است و به نظر می‌رسد هیچ‌گونه عارضه جانبی روی سیر بیماری نداشته باشد، واکسن‌ها می‌توانند بدون خطر در افراد مبتلا به MS داده شوند و بایستی وقتی تجویز گردند که از لحاظ بالینی کاربرد داشته باشند.

MS بیماری است که هنوز نیاز به درمان‌های موثرتر و جدیدتری دارد و محققان سعی می‌کنند داروهای موثری که به فرم خوراکی مصرف شوند را ارائه نمایند. مطالعات بالینی متعددی در دنیا در حال انجام است که فازهای I و II و III مطالعات بالینی را برای تایید بی‌خطر بودن و اثربخش بودن دارو می‌گذراند از جمله منوکلونال آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و انواع دیگر اینترفرون‌ها.



منبع

www.clevelandclinicmeded.com/disease-management/neurology/multisclerosis