



Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku

The immunomodulatory treatment in early onset multiple sclerosis

Justyna Młodzikowska-Albrecht, Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. med. B. Steinborn

Streszczenie

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane o wczesnym początku, leczenie immunomodulujące, leczenie immunosupresyjne, przeciwciała neutralizujące

Abstract

Key words: early onset multiple sclerosis, immunomodulatory treatment, immunosuppressive treatment, neutralizing antibodies

Celem pracy było podsumowanie metod leczenia stwardnienia rozsianego o wczesnym początku, ze szczególnym uwzględnieniem terapii modyfikującej przebieg choroby. W pracy zwrócono uwagę na doniesienia o korzystnych efektach i dobrej tolerancji leczenia immunomodulującego u dzieci i młodzieży, jak również poruszono problem pojawiających się w trakcie długotrwałego leczenia przeciwciał neutralizujących interferon beta. Dotychczasowe, nieliczne doświadczenia związane ze stosowaniem tej terapii u dzieci i młodzieży, zachęcają do dalszych badań i ustalenia wskazań do leczenia modyfikującego przebieg choroby w tej grupie chorych.

The purpose of this review was to summarize methods of treatment in early onset multiple sclerosis, particularly of disease-modifying therapy. The recap of reports about profitable effects and the good tolerance of the immunomodulatory treatment in children and adolescents was presented. They paid attention to the presence of neutralizing antibodies against interferon beta reduced the clinical effect of the drug which appeared during long-lasting therapy. There is a little information concerning the immunomodulatory treatment in young patients with multiple sclerosis. The following researches should be designed to evaluate this method of treatment and to establish the indications to disease-modifying therapy in patients with early onset MS.

Stwardnienie rozsiane (SM) jest jedną z najczęstszych pierwotnych chorób neurologicznych, której przyczyna nie jest poznana. Szczyt zachorowalności przypada na 20–40 r.ż., aczkolwiek choroba dotyczy również dzieci i osób starszych. W około 3,5–6% przypadków pierwsze objawy pojawiają się przed 17 r.ż. Jeżeli pierwszy rzut choroby wystąpi między 10 a 17 r.ż., mówimy o postaci młodzieńczej SM, a jeśli poniżej 10 r.ż. (0,2–0,7%) – o postaci prawdziwie dziecięcej [1–4]. Istnieją dobrze udokumentowane przypadki pierwszego rzutu choroby już u dzieci dwuletnich [3]. W populacji dziecięcej częściej chorują dziewczynki niż chłopcy, w stosunku nawet nieco większym niż wśród osób dorosłych, tj. 2,8–3,1 [1, 4].

Etiopatogeneza choroby nie jest jeszcze poznana, aczkolwiek SM częściej występuje w szerokościach geograficznych klimatu umiarkowanego, zarówno półkuli północnej, jak i południowej. Rozważa się wpływ predyspozycji genetycznej na częstość zachorowań w danej populacji [5]. Ekspresja wielu genów, jak również mechanizmy potranslacyjnej modyfikacji

powstałych białek mają wpływ na postać i szybkość postępu choroby, ale także na odpowiedź na leczenie immunomodulujące lub immunosupresyjne [5]. Nie odkryto dotychczas genów jednoznacznie związanych z tą chorobą, czasem jej wystąpienia oraz przebiegiem, aczkolwiek zauważono, iż istnieje rodzinna skłonność do pojawiania się tego schorzenia, która dotyczy także jego ciężkości. Znalaziono całą grupę tzw. genów kandydackich kodujących między innymi białka mieliny, proteiny regulujące procesy immunologiczne, których mutacje mają niewątpliwie wpływ na początek i przebieg SM. Na pewno nie jest to jednak jedyny czynnik warunkujący przebieg choroby. Stwierdzono natomiast, że SM jest chorobą demielinizacyjną OUN o podłożu autoimmunologicznym. Czynniki zapoczątkowujące produkcję autoprzeciwciał, skierowanych przede wszystkim przeciw białkom mieliny, nie został poznany. Jedną z najbardziej prawdopodobnych teorii zakłada, że przyczyną może być infekcja wirusowa lub bakteryjna (*Chlamydia* sp., *Borelia* sp.), zapoczątkowująca nieprawidłową odpowiedź immunologiczną. U

osób chorujących na SM wyizolowano wiele różnych wirusów, takich jak: koronawirusy, wirus odry, świnki, różyczki, paragrypy, HSV1, HSV2, HSV6, EBV, VZV, CMV, HHV6 czy HTLV-1, ale nie udało się jednoznacznie powiązać żadnej z powyższych infekcji z tą chorobą demielinizacyjną [1, 6].

W populacji dziecięcej pojawiają się liczne problemy diagnostyczne związane z bogatą i nieco inną symptomatologią SM. Mimo to zmiany patologiczne w obrębie OUN są podobne do tych znajdujących u osób dorosłych. Dominuje demielinizacja z towarzyszącym odczynem zapalnym i uszkodzeniem aksonalnym pojawiającym się już na początku choroby [1]. Jednak podkreśla się fakt nieco szybciej przebiegającej remielinizacji, związanej prawdopodobnie z faktem niezakończonego jeszcze w tej grupie wiekowej fizjologicznego procesu mielinizacji [7]. Podobnie jak w populacji osób dorosłych, u dzieci obserwuje się trzy podstawowe typy naturalnego przebiegu choroby. Zdecydowanie najczęściej, bo w około 56–62%, mamy do czynienia z postacią rzutowo-remisyjną SM (RRMS) [1, 2]. Znacznie rzadziej spotykamy postać wtórnie przewlekle postępującą (SPMS), gdyż taki przebieg choroby obserwuje się u około 20% dzieci. W sporadycznych przypadkach, ocenianych na około 2,5%, obserwuje się niekorzystny pierwotnie postępujący przebieg choroby (PPMS), prowadzący do szybko pogłębiającej się niepełnosprawności [4].

Do rozpoznania SM, zwłaszcza u dzieci i młodzieży, niezbędne są ściśle określone kryteria diagnostyczne. W tej grupie szczególnie trudno jednoznacznie postawić taką diagnozę ze względu na niejednokrotnie nietypowy, nieco inny niż w populacji osób dorosłych, początek choroby. Wachlarz objawów, które mogą pojawić się jako manifestacja pierwszego rzutu SM, jest dużo bardziej różnorodny niż w populacji osób dorosłych. Postawienie właściwego rozpoznania w tej grupie wiekowej jest trudne, gdyż choroba może rozpocząć się zarówno od tzw. izolowanego zespołu neurologicznego, ale również może mieć obraz polisymptomatyczny. Niejednokrotnie rozpoczyna się nagle, a w obrazie klinicznym dominują objawy oponowe, zaburzenia świadomości oraz gorączka, tak iż przebieg choroby przypomina ostre zapalenie mózgu i rdzenia bądź zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu [1, 8]. W związku z tym stworzenie schematu postępowania diagnostycznego, mającego na celu ułatwienie ustalenia właściwego rozpoznania, jest niezwykle ważne. W wieku dziecięcym należy również wziąć pod uwagę konieczność różnicowania SM z wieloma chorobami neurologicznymi, rozpoczynającymi się lub typowymi dla wieku dziecięcego, o bardzo podobnej symptomatologii do tej choroby demielinizacyjnej [1, 9].

Wielokrotnie próbowano ustalić jak najbardziej do-

kładne wytyczne, mające na celu z jednej strony postawienie prawidłowego rozpoznania u osób dotkniętych tą chorobą demielinizacyjną OUN, przy jednoczesnym wykluczeniu wszystkich zdrowych lub też cierpiących na inne niż SM choroby neurologiczne. W 1983 roku Poser ustalił kliniczne kryteria rozpoznania, w których stan neurologiczny pacjenta był dodatkowo korelowany z obrazem płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI). Na tej podstawie stawiano wówczas rozpoznanie SM: klinicznie pewnego lub prawdopodobnego, popartego bądź nie badaniami dodatkowymi. Obecnie obowiązują kryteria rozpoznania SM wg Mc Donalda, ustalone przez The International Panel on MS Diagnosis w 2000 roku (tab. I). Niestety nie są one doskonałe, zwłaszcza w populacji dzieci i młodzieży, gdyż pacjenci w tej grupie wiekowej nie zawsze spełniają wszystkie kryteria, co jednak nie wyklucza SM o wczesnym początku [7]. Według kryteriów Mc Donalda możemy postawić SM bądź je wykluczyć, a w przypadku, gdy obraz kliniczny lub badania dodatkowe sugerują proces demielinizacyjny o podłożu autoimmunologicznym, ale nie pokrywają się dokładnie z obowiązującymi wytycznymi, możemy postawić diagnozę „możliwe SM”. Powinno się przeprowadzić obserwację pacjenta w celu postawienia w późniejszym okresie jednoznacznego rozpoznania. Jest to szczególnie przydatne u osób poniżej 18 r.ż., u których należy zachować ostrożność, jeśli chodzi o bardzo restrykcyjne stosowanie, dobrze sprawdzających się w populacji dorosłych chorych, kryteriów rozpoznania SM zaproponowanych przez Mc Donalda [7].

U dzieci, podobnie jak u osób dorosłych, obraz kliniczny choroby powinien być poparty badaniami dodatkowymi, które są ważnym, a niejednokrotnie przesądającym w przypadku wątpliwości dotyczących klinicznego obrazu choroby, elementem diagnostyki SM. Wykonuje się badanie MRI, badanie immunologiczne PMR oraz badanie potencjałów wywołanych.

W badaniu MRI, które ma największą wartość diagnostyczną, można uwidocznić zmiany demielinizacyjne w obrębie istoty białej, również te nieme klinicznie, rozsiane w przestrzeni, a także w czasie. W kolejnych badaniach można ocenić także tempo progresji choroby. Jest ono jednym z podstawowych filarów, na których opiera się rozpoznanie SM [2, 7], aczkolwiek podobnie jak u osób dorosłych w tej grupie pacjentów często nie ma korelacji między obrazem mózgowia, uwidocznionym w badaniu MRI, a stanem klinicznym chorego. Kolejnym elementem diagnostyki przeprowadzanej u dzieci jest badanie PMR. Oznacza się podobne parametry jak u dorosłych, tj. immunoglobuliny, indeks IgG, prążki oligoklonalne oraz wykonuje badanie ogólne, mające na celu określenie poziomu białka oraz

Tabela 1. Kryteria rozpoznania SM wg Mc Donalda z 2000 r. *Diagnostic criteria for SM after Mc Donald (2000)*

Objawy kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania SM
Dwa lub więcej rzuty choroby; Obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność dwóch lub więcej plak demielinizacyjnych	nie są konieczne do rozpoznania SM
Dwa lub więcej rzuty; Obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność jednej plaki demielinizacyjnej.	wielogniskowość zmian wykazanych w badaniu MRI lub obecność 2 lub więcej plak w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na dodatkowe uszkodzenie OUN
Jeden rzut choroby; Obiektywne kliniczne dane wskazujące na obecność dwóch lub więcej plak demielinizacyjnych	wielozasowość procesu chorobowego wykazana w badaniu MRI lub drugi rzut choroby
Jeden rzut; Obiektywne dane wskazujące na jedną plakę demielinizacyjną (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu neurologicznym)	Wielogniskowość zmian wykazana w badaniu MRI lub obecność 2 lub więcej plak w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub wielozasowość pojawiania się plak wykazana w badaniu MRI lub drugi rzut choroby
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM	dodatni wynik badania PMR i wielogniskowość procesu chorobowego wykazana przez: obecność 9 lub więcej plak w obrazach T2-zależnych w mózgowia lub obecność 2 lub więcej plak w rdzeniu kręgowym lub obecność 4–8 plak w mózgu i 1 plaka w rdzeniu kręgowym lub nieprawidłowy zapis WPW i 4–8 plak w obrazach T2-zależnych w mózgu lub mniej niż 4 plaki w mózgu i 1 plaka w rdzeniu kręgowym i wielozasowość procesu chorobowego wykazana w badaniu MRI lub stopniowa progresja choroby w ciągu 1 roku

ewentualnej pleocytozy. Często jednak zmiany w PMR nie są tak wyraźnie jednoznaczne diagnostycznie. Następnym elementem, przydatnym do rozpoznania także w SM o wczesnym początku, są wzrokowe, somatosensoryczne, słuchowe, również ruchowe potencjały wywołane, pomocne przy ocenie podklinicznych uszkodzeń określonych dróg czy struktur OUN, także u dzieci i młodzieży.

Leczenie stwardnienia rozsianego

Terapia SM opiera się przede wszystkim na leczeniu objawowym, mającym na celu całkowite wycofanie

lub przynajmniej zminimalizowanie objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby. Dotychczas nie opracowano sposobu leczenia, które spowodowałoby wyleczenie pacjenta lub też całkowicie zatrzymało postęp choroby. Stosowane w SM leki immunomodulujące i immunosupresyjne mają na celu modyfikowanie oraz spowolnienie naturalnego przebiegu choroby [6, 10–12]. Są one skuteczne u około 30% pacjentów zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [13]. Niezwykle ważnym elementem terapii SM jest odpowiednio dostosowana do aktualnych potrzeb pacjenta rehabilitacja ruchowa, a także dobrze zbilansowana dieta, pozwalająca na utrzymanie prawidłowej masy ciała

i dostarczająca wszystkich niezbędnych makro- i mikroelementów. Można zatem wyodrębnić trzy aspekty leczenia SM, tj. leczenie rzutu choroby, terapia wpływająca na naturalny przebieg choroby, tj. zastosowanie leków immunosupresyjnych lub/i immunomodulujących, oraz bardzo ważne leczenie objawowe zarówno farmakologiczne, jak i rehabilitacyjne wpływające na jakość życia chorych.

Podczas rzutu choroby stosuje się glikokortykoidy (metyloprednizolon) podawane dożylnie w dużych dawkach (0,5–1 g) przez 3–7 dni [1, 9]. Takie leczenie przyspiesza ustępowanie objawów neurologicznych, które pojawiły się podczas danego rzutu, ale nie wpływa na dynamikę postępu choroby. Ze względu na liczne poważne działania niepożądane nie zaleca się stosowania długoterminowej steroidoterapii, aczkolwiek w przypadku braku lub niezadowalającym efekcie takiego postępowania, przedłuża się leczenie, podając sterydy doustnie przez ok. 14 dni. Takie leczenie jest rekomendowane zarówno u osób dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży.

Niezwykle istotnym elementem leczenia zarówno w szybko postępujących postaciach, jak również w wieloletnim przebiegu choroby, niepostrzeżenie doprowadzającym do coraz większej niepełnosprawności ruchowej, jest leczenie rozmaitych objawów pojawiających się w przebiegu SM, które znacznie utrudniają funkcjonowanie pacjentów. Podawanie leków wpływających na zmniejszenie spastyczności, leków przeciwpadaczkowych, środków regulujących zaburzenia czynności układu moczowo-płciowego, a także zmniejszających zaburzenia o charakterze dystonicznym, znacznie poprawia komfort życia pacjentów. Nie należy zapominać również o potrzebie skutecznego leczenia bólu oraz uczucia osłabienia i męczliwości oraz depresji towarzyszącej często SM [14]. Jest to szczególnie ważne w grupie chorych, u których pierwsze objawy pojawiły się w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, gdyż pozwala na w miarę dobre funkcjonowanie młodej osoby w grupie rówieśniczej, dalsze kształcenie itp.

Systematyczna, niezbyt intensywna rehabilitacja ma na celu jak najlepsze usprawnienie pacjentów, zapewnianie jak najdłuższy okres samowystarczalności, oraz zapobieganie odleżynom i przykurczom u osób leżących w zaawansowanym etapie choroby [1, 8].

Poza leczeniem zachowawczym, wpływającym na cofanie się lub przynajmniej zmniejszenie objawów neurologicznych pojawiających się pod postacią rzutu, możliwe jest leczenie modyfikujące przebieg choroby.

W terapii SM wykorzystuje się leki immunomodulujące (interferon beta 1a i 1b, octan glatirameru) oraz leki immunosupresyjne, które także spowalniają przebieg choroby. W metaanalizach kilku dużych badań klinicznych, jak również mniejszych, nierandomi-

zowanych grupach potwierdzono skuteczność leczenia azatiopryną, mitoksantronem, metotreksatem, kladrybiną czy cyklofosfamidem [6, 15–17]. Ograniczeniem takiej terapii są niestety liczne objawy niepożądane. Przykładowo w przypadku leczenia mitoksantronem, skądinąd skutecznym i statystycznie istotnie spowalniającym przebieg choroby zwłaszcza postaci SPMS oraz przebiegającej z ciężkimi i częstymi rzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na kardiotoksyczne działanie leku i nie przekraczać tak zwanej dawki życiowej, w związku z czym terapia nie może trwać dłużej niż 2,5 roku [18]. Leki cytostaticzne są zarezerwowane dla pacjentów z PPMS i SPMS, u których nie osiągnięto pożądanego efektu, stosując inne [18]. Zauważono także korzystny wpływ dożylnego podawania immunoglobulin, zarówno w aspekcie częstości, jak i ciężkości rzutów choroby, również w populacji dziecięcej [1, 19]. Do innych metod stosowanych w przypadku SM z częstymi rzutami i szybko postępującą niepełnosprawnością należą plazmaferezy [20].

Lekami o działaniu immunomodulującym są: interferon beta 1a (IFN beta 1a), interferon beta 1b (IFN beta 1b) oraz octan glatirameru. Leki te redukują częstość rzutów choroby o około 30% u osób z RRMS [21], ale także wywierają korzystny wpływ na stan kliniczny pacjentów z SPMS (IFN beta 1b) [13]. Skuteczność leczenia octanem glatirameru, będącego mieszaniną czterech aminokwasów: L-kwasu glutaminowego, L-alaniny, L-lizyny i L-tyrozyny o zasadowym odczynie, jest porównywalna do terapii INF beta, mimo innego i nie do końca poznanego mechanizmu działania tego leku [6, 22, 23]. Leczenie preparatami immunomodulującymi powinno trwać przynajmniej dwa lata, a w przypadku osiągnięcia pozytywnych efektów terapii powinno być kontynuowane przez całe życie. Istotne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii modyfikującej odpowiedź immunologiczną, by zapobiec utrwalaniu się i kumulacji objawów neurologicznych zarówno dotyczących sprawności fizycznej, jak i poznawczej pacjenta [6, 24].

Zasada immunomodulującego działania IFN beta, podobnie jak glatirameru, nie jest do końca wyjaśniona, aczkolwiek poznano niektóre mechanizmy prowadzące do ograniczenia patologicznej odpowiedzi immunologicznej, powodujące destrukcję mieliny i uszkodzenie aksonów w SM. Interferony są rodziną cytokin, którą można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej z nich należą cztery rodzaje momomerycznych protein produkowanych przez leukocyty i fibroblasty [25]. W tej grupie znajduje się między innymi IFN beta. Do drugiej grupy zalicza się tylko jeden rodzaj dimerycznego białka, jakim jest IFN gamma. Korzystny wpływ na przebieg SM widoczny jest tylko w przypadku IFN beta, natomiast IFN gamma nasila objawy choroby, aktywując

procesy prowadzące do uszkodzenia mieliny i aksonów komórek nerwowych. IFN beta łącząc się z receptorem błonowym na komórkach docelowych powoduje aktywację kaskady procesów prowadzących do powstania szeregu czynników działających przeciwwirusowo, antyproliferacyjnie, immunomodulująco, a także wpływa regulująco na czynność układu endokrynologicznego [26]. Podsumowując poznane dotychczas mechanizmy działania IFN beta można zauważyć znaczną wielokierunkowość jego działania. Wpływa on na barierę krew-mózg, zmniejszając jej przepuszczalność poprzez hamowanie adhezji aktywowanych limfocytów T i ich migracji przez śródbłonek naczyń do ośrodkowego układu nerwowego [27]. Dodatkowym mechanizmem zmniejszającym zdolność przechodzenia pobudzonych limfocytów T przez błonę podstawną endotelium jest hamowanie ekspresji genów, których produktem jest MMP-9 (matrix metalloprotease 9) i gelatynaza B [28]. IFN beta ma również wpływ na poszczególne rodzaje komórek układu odpornościowego. Poprzez pobudzenie supresorowych limfocytów CD8+ hamuje on nadmierną aktywność limfocytów pomocniczych CD4+ oraz makrofagów [6, 26]. Natomiast modyfikując pobudzenie komórek mikrogleju zmniejsza uszkodzenia w obrębie OUN, spowodowane między innymi nadmierną reakcją zapalną. IFN beta wpływa także hamująco na produkcję cytokin prozapalnych, takich jak: IFN gamma, IL12, TNF, IL1, przez limfocyty pomocnicze Th1, pobudzając jednocześnie produkcję cytokin działających przeciwzapalnie, np. IL10, IL4 przez limfocyty pomocnicze Th2 [26, 29, 30]. Zauważono, iż stężenie IL12 działającej prozapalnie, produkowanej przez komórki dendrytyczne, koreluje z szybkością progresji choroby, a jej synteza jest regulowana przez przeciwzapalną cytokinę IL10 [29]. IFN beta zmniejsza także pobudzenie komórek plazmatycznych, ograniczając przez to intratekalną produkcję immunoglobulin. IFN beta odgrywa rolę w regulacji ekspresji genów znajdujących się na chromosomie 6, odpowiedzialnych za pojawianie się na powierzchni między innymi astrocytów kompleksów MHC klasy II oraz cząstek kostymulujących, powodując dzięki temu zmniejszenie możliwości prezentowania antygeny przez komórki APC (*antigen presenting cell*) i zapobiegając, a przynajmniej ograniczając efekt rozprzestrzeniania się epitopów [23, 26, 31]. Ponadto udowodniono działanie antyoksydacyjne IFN beta oraz jego działanie ochronne w stosunku do mitochondrialnego łańcucha oddechowego, a w szczególności kompleksu II, III, IV, jak również jego wpływ neuroprotektoryjny oraz ułatwiający regenerację aksonów [25].

IFN beta zarejestrowany jest do stosowania u osób dorosłych w postaci RRMS, ale także (IFN beta 1a) w postaci SPMS, w obu przypadkach obserwuje się korzystny efekt zarówno kliniczny w odniesieniu do

częstości rzutów, spowolnienie postępu choroby obiektywnie oceniane w skali EDSS, jak i radiologiczny. Stwierdzono zmniejszenie liczby nowych, aktywnych ognisk demielinizacyjnych w obrębie OUN podczas leczenia IFN beta [6, 32].

W nielicznych doniesieniach zauważono, iż leczenie immunomodulujące INF beta jest bezpieczne i przynosi korzystne efekty w SM o wczesnym i bardzo wczesnym początku [3, 4, 8, 13, 33–40]. Dotychczasowe obserwacje potwierdzają podobną skuteczność i nawet nieco lepszą tolerancję leczenia IFN beta w tej grupie chorych [1, 9]. Rzadziej obserwuje się odczyny miejscowe oraz objawy grypopodobne dobrze reagujące na podanie NLPZ przede wszystkim ibuprofenu przed lub/i po iniekcji. Pohl i wsp. odnotowali w badanej grupie 51 pacjentów bezobjawową leukopenię (21%) oraz nieznaczny wzrost poziomu transaminaz wątrobowych (35%), aczkolwiek dominującym objawem niepożądanym były dolegliwości rzekomogrypowe (65%) [37].

Istnieją dowody na to, iż uszkodzenie neuronów, niewidoczne w postaci plak demielinizacyjnych zobrazowanych za pomocą badań dodatkowych (MRI), istotnie wpływa na funkcje poznawcze u pacjentów z SM [41]. Nie ma w tym przypadku korelacji między postępowaniem niepełnosprawności fizycznej ocenianej w skali EDSS a pogarszaniem się funkcjonowania intelektualno-poznawczego u tych chorych. Często tego typu zaburzenia pojawiają się już w początkowym stadium SM, stąd jak najszybsze włączenie leczenia modyfikującego przebieg choroby będzie miało istotny wpływ na jakość życia i wydłużenie okresu bez istotnych deficytów poznawczych, zaburzających funkcjonowanie w grupie społecznej u najmłodszych pacjentów [10].

Niekorzystnym zjawiskiem, które pojawia się w czasie leczenia, jest powstawanie swoistych przeciwciał neutralizujących działanie leku (NAbs). IFN beta został wprowadzony do leczenia immunomodulującego SM ponad 10 lat temu [42]. Tę syntetycznie uzyskiwaną cytokinę zarejestrowano pierwotnie do leczenia postaci RRMS, później zauważono także pozytywny efekt terapeutyczny przy podawaniu tego leku w SPMS postaci choroby [6, 13]. Efekty leczenia zostały potwierdzone zarówno w obserwacji klinicznej (wg skali EDSS), gdyż stwierdzono zmniejszenie częstości rzutów (u około 30% leczonych przez 2 lata) oraz spowolnienie przebiegu choroby, jak i radiologicznej, ponieważ w kontrolnych badaniach MRI głowy i rdzenia kręgowego statystycznie istotnie zmniejszyła się liczba świeżych plak demielinizacyjnych świadczących o aktywności procesu zapalnego [32, 43, 44]. Niestety u niektórych chorych stwierdza się znaczne zmniejszenie jego efektywności, spowodowane pojawieniem się NAbs skierowanych przeciw niektórym epitopom antygeny, jakim jest podawany podskórnice lub domięśni-

wo IFN beta [42–44]. Zauważono także, że podawanie domięśniowe jedyne z zarejestrowanych preparatów – IFN beta 1a – najrzadziej powodowało immunizację, w przeciwieństwie do podawanego podskórnym IFN beta 1b [42, 43]. W związku z tym można wnioskować, iż nie tylko skład aminokwasowy czy też modyfikacja potranslacyjna (glikozylacja) IFN, ale również droga i okres, przez jaki podawany jest lek, ma istotny wpływ na wywołanie odpowiedzi immunologicznej u osoby leczonej tą metodą. Malucchi i wsp. stwierdził po 36 miesiącach terapii obecność NAbs u 36% pacjentów leczonych podskórnym IFN beta 1b i 3% pacjentów, u których wykonywano iniekcje domięśniowe IFN beta 1a [44, 45]. Mimo iż początkowy efekt leczenia tymi preparatami był porównywalny, fakt pojawienia się NAbs spowodował znaczące zmniejszenie się efektu terapeutycznego, który jednocześnie zależał od miana przeciwciał [32, 42–45]. W badaniach prowadzonych przez 12–24 miesiące efekt ten nie był tak wyraźnie widoczny, co świadczy o tym, że immunizacja (badania PRISMS 4, EVIDENCE) nie następuje na początku leczenia, jednakże przeciwciała wykrywane są już w 6 miesiącu podawania IFN. Narastanie ich miana w miarę czasu stosowanej terapii ma jednak istotny wpływ na skuteczność leczenia [42–44]. NAbs uniemożliwiają wiązanie się leku z docelowym receptorem zlokalizowanym w błonie komórkowej, co skutecznie blokuje możliwość jego dalszego działania, poprzez aktywację kaskady procesów wewnątrzkomórkowych prowadzących do produkcji odpowiednich enzymów, białek, cytokin działających przeciwzapalnie i neuroprotekcynie [42].

Podsumowanie

Leczenie immunomodulujące okazało się skuteczną terapią, popartą wieloletnimi obserwacjami, spowalniającą postęp choroby u osób dorosłych chorujących na SM. W związku z optymistycznymi, aczkolwiek nie-licznymi doniesieniami zarówno kazuistycznymi, jak i wynikającymi z badań przeprowadzonych na małych grupach chorych, dotyczącymi zastosowania terapii modyfikującej przebieg choroby u dzieci i młodzieży, warto by zaprogramować wielośrodkowe i długoterminowe badania, mające na celu dokładną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oraz odległych skutków leczenia immunomodulującego w tej grupie chorych. Takie postępowanie byłoby istotne ze względu na wczesny początek choroby oraz jej przewlekły charakter. Zahamowanie bądź zatrzymanie jej nieustannego postępu dawałoby najmłodszym chorym możliwość wydłużenia okresu dobrego funkcjonowania w społeczeństwie. Zwraca uwagę, a jednocześnie zachęca do dalszych badań, dobra tolerancja i skuteczność leczenia immunomodulującego u osób dorosłych, a także pozytywne efekty prób stosowania tej terapii u dzieci i młodzieży, przeprowadzane na niewielkich grupach chorych. Niestety, przeszkodą w szerszym stosowaniu tego sposobu leczenia wśród chorych na SM jest brak rejestracji preparatów INF beta poniżej 18 r.ż. oraz fakt braku refundacji, uniemożliwiającej zakup leku przez większość najmłodszych pacjentów.

Piśmiennictwo

- [1] Marszał E.: Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży. *Neurol. Dziec.*, 2003;12, 57.
- [2] Ozakbas S., Idiman E., Baklan B. et al.: Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.*, 2003;25, 233.
- [3] Pirko I., Kuntz N.L., Patterson M. et al.: Contrasting effects of IFNbeta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology*, 2003;60, 1697.
- [4] Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. et al.: Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2002;59, 1006.
- [5] Baranzini S.E., Oksenberg J.R., Hauser S.L.: New insights into the genetics of multiple sclerosis. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 2002;39, 201.
- [6] Kieseier B.C., Hemmer B., Hartung H.P.: Multiple sclerosis– novel insights and new therapeutic strategies. *Curr. Opin. Neurol.*, 2005;18, 211.
- [7] Hahn C.D., Shroff M.M., Blaser S.I. et al.: MRI criteria for multiple sclerosis: Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology*, 2004;62, 806.
- [8] Tardieu M., Mikaeloff Y.: Multiple sclerosis in children. *Int. MS J.*, 2004;11, 36.
- [9] Kaciński M., Kubik A., Geront A. et al.: Charakterystyka stwardnienia rozsianego u dzieci na podstawie obserwacji dziesięciorga chorych. *Neurol. Dziec.*, 2004;13, 23.
- [10] Amato M.P., Ponziani G., Pracucci G. et al.: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol.*, 1995;52, 168.
- [11] Benatar M.: Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis. *Lancet*, 2002;360, 1428.
- [12] Panitch H., Goodin D., Francis G. et al.: Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial. *J. Neurol. Sci.*, 2005;239, 67.

- [13] Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M. et al.: Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J. Pediatr.*, 2001:139, 443.
- [14] International Working Group For Treatment Optimization in MS: report of an international consensus meeting. *Eur. J. Neurol.*, 2004:11, 43.
- [15] Reggio E., Nicoletti A., Fiorilla T. et al.: The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Twenty-four months follow-up. *J. Neurol.*, 2005: 252,1255.
- [16] Fernandez O., Fernandez V., De Ramon E.: Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2004:223, 29.
- [17] Callegaro D., Lana-Peixoto M.A., Moreira M.A. et al.: The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis: I. The evidences for the use of immunosuppressive agents, plasma exchange and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2002:60, 869.
- [18] Krapf H., Morrissey S.P., Zenker O. et al.: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology.*, 2005:65, 690.
- [19] Haas J., Maas-Enriquez M., Hartung H.P.: Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis – results of a retrospective multicenter observational study over five years. *Mult. Scler.*, 2005:11, 562.
- [20] Takahashi I., Sawaisi Y., Takeda O. et al.: Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr. Neurol.*, 1997:17, 83.
- [21] Khan O.A., Tselis A.C., Kamholz J.A. et al.: A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2001:8, 141.
- [22] Farina C., Weber M.S., Meinl E. et al.: Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet. Neurol.*, 2005:4, 567.
- [23] Yong V.W.: Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*, 2002:59, 802.
- [24] Beck R.W., Chandler D.L., Cole S.R. et al.: Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann. Neurol.*, 2002:51, 481.
- [25] Fernandez O.: Interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: are there benefits from long-term use? *CNS-Drugs.*, 2004:18, 1057.
- [26] Noronha A., Toscas A., Jensen M.A.: Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 1993:46, 145.
- [27] Uhm J.H., Dooley N.P., Stuve O. et al.: Migratory behavior of lymphocytes isolated from multiple sclerosis patients: effects of interferon beta-1b therapy. *Ann. Neurol.*, 1999:46, 319.
- [28] Gilli F., Marnetto F., Caldano M. et al.: Biological responsiveness to first injections of interferon-beta in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2005:158, 195.
- [29] Wang X., Chen M., Wandinger K.P. et al.: IFN-beta-1b inhibits IL-12 production in peripheral blood mononuclear cells in an IL-10-dependent mechanism: relevance to IFN-beta-1b therapeutic effects in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2000:165, 548.
- [30] Rudick R.A., Ransohoff R.M., Lee J.C. et al.: In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology*, 1998:50, 1294.
- [31] Barna B.P., Chou S.M., Jacobs B. et al.: Interferon-beta impairs induction of HLA-DR antigen expression in cultured adult human astrocytes. *J. Neuroimmunol.*, 1989:23, 45.
- [32] PRISMS, Group. Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001:57, 1146.
- [33] Adams A.B., Tyor W.R., Holden K.R.: Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.*, 1999:22, 481.
- [34] Banwell B.: Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.*, 2005:5, 391.
- [35] Banwell B.L.: Pediatric multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2004:4, 245.
- [36] Bykova O.V., Maslova O.I., Guseva M.R. et al.: Multiple sclerosis in children and adolescents: history and current experience of immunomodulating treatment. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2004:104, 5.
- [37] Pohl D., Rostasy K., Gartner J. et al.: Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*, 2005:64, 888.
- [38] Smigielska-Kuzia J., Sobaniec W., Kulak W. et al.: Aktualne dane na temat zastosowania interferonu w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów wieku rozwojowego. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2004:38, 45.
- [39] Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al.: Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*, 2001:32, 211.
- [40] Tenembaum S., Martin S., Fejerman N.: Disease – modifying therapies in childhood a juvenile multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2001:7, S57.
- [41] Zivadinov R., Bakshi R.: Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.*, 2004:14, 27S.

- [42] Hemmer B., Stuve O., Kieseier B. et al.: Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet. Neurol.*, 2005;4, 403.
- [43] Bertolotto A., Malucchi S., Sala A. et al.: Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 2002;73, 148.
- [44] Kappos L., Clanet M., Sandberg-Wollheim M. et al.: Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology*, 2005;65, 40.
- [45] Malucchi S., Sala A., Gilli F. et al.: Neutralizing antibodies reduce the efficiency beta IFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004;62.

Adres autora:

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
email: albrecht@amp.edu.pl