



**ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ**



**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΤΣΙΟΥΛΑ ΙΩΑΝΝΑ Α.Μ. 14505**

**ΕΙΣΗΓΗΣΗ: Κ. ΝΑΣΙΟΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016**



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ. 5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ. 6
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1-Σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση)</b>	
1.1 Ιατρική ανακάλυψη .....	σελ. 7
1.2 Ορισμός .....	σελ. 8
1.3 Αιτιολογία.....	σελ.10
1.4 Επιδημιολογία .....	σελ. 11
1.5 Κλινική εικόνα .....	σελ.13
1.6 Πορεία της νόσου.....	σελ. 22
1.7 Παράγοντες κινδύνου .....	σελ. 25
1.8 Εργαστηριακές εξετάσεις .....	σελ. 27
1.9 Πρόγνωση .....	σελ. 30
1.10 Διάγνωση .....	σελ. 31
1.11 Θεραπεία .....	σελ. 34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2- Η πολλαπλή σκλήρυνση στα παιδιά</b>	
2.1 Διαγνωστικά κριτήρια.....	σελ. 39
2.2 Διάσταση στο χώρο .....	σελ. 39
2.3 Διάσταση στο χρόνο .....	σελ. 40
2.4 Αιτιολογία.....	σελ. 41

2.5 Κλινική εικόνα .....	σελ. 43
2.6 Πορεία .....	σελ. 46
2.7 Διαγνωστική προσέγγιση .....	σελ. 47
2.8 Πρόγνωση .....	σελ. 48
2.9 Διαφορική διάγνωση .....	σελ 50
2.10 Αντιμετώπιση.....	σελ. 51

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3- Ψυχικές Διαταραχές**

3.1 Κατάθλιψη .....	σελ.57
3.2 Ανησυχία .....	σελ. 60
3.3 Στρες .....	σελ. 61
3.4 Άλλες ψυχιατρικές διαταραχές .....	σελ. 63
3.4.1 Διπολική συναισθηματική διαταραχή .....	σελ.63
3.4.2 Ευφορία .....	σελ.64
3.4.3 Παθολογικό γέλιο ή κλάμα .....	σελ. 64
3.5 Ψύχωση .....	σελ.64
3.6 Διαταραχές συμπεριφοράς .....	σελ.65
3.7 Θεραπευτική προσέγγιση ψυχολογικών διαταραχών .....	σελ.65

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>σελ.67</b>
--------------------------	---------------

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, “ρήξη” του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας. Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών. Η διάγνωση της στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι ποικίλες και εστιάζονται περισσότερο στη χρήση στεροειδών και γ-σφαιρίνης, ενώ τελευταία δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση ιντερφερόνης. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, “ρήξη” του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας. Παρόλο που η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους, η ΠΣ αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα στα παιδιά. Αυτό οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη κλινική υποψία, καθώς και στη συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η ΠΣ στην παιδική ηλικία αντιστοιχεί στο 10% όλων των περιπτώσεων, ενώ η μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου είναι περίπου 10 μηνών. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η νόσος υποτροπιάζει συχνά και με μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών συγκριτικά με τους ενήλικες. Η αιτιολογία δεν είναι απόλυτα σαφής, αν και ενοχοποιείται η επίδραση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι αποπροσανατολιστική, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών δεν έχουν τεκμηριωθεί στα παιδιά. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους καθώς και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη ιστορική αναδρομή και αναφέρεται η κλινική εικόνα, η πορεία, η αιτιοπαθογένεια και τα συμπτώματα της νόσου.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην σκλήρυνση κατά πλάκας στην παιδική ηλικία και αναλύεται η διαγνωστική προσέγγιση, η κλινική εικόνα, η πορεία, η αντιμετώπιση κ.α.

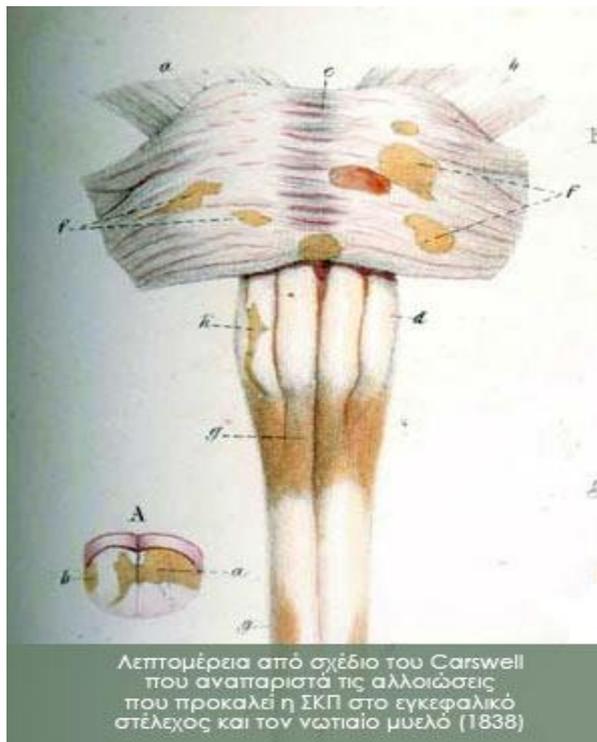
Το τρίτο κεφάλαιο αφορά ψυχικές διαταραχές που αντιμετωπίζουν τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση όπως κατάθλιψη, ανησυχία, στρες, διπολική συναισθηματική διαταραχή, ευφορία, παθολογικό γέλιο ή κλάμα, ψύχωση, διαταραχές συμπεριφοράς όπως επίσης και την θεραπευτική προσέγγιση των ψυχολογικών διαταραχών.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## « Σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση)»

### 1.1 Ιατρική ανακάλυψη

Ο Γάλλος νευρολόγος Jean-Martin Charcot (1825–1893) ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε την σκλήρυνση κατά πλάκας ως ξεχωριστή ασθένεια το 1868<sup>1</sup>. Συνοψίζοντας προηγούμενες εκθέσεις και προσθέτοντας τις δικές του κλινικές και παθολογικές παρατηρήσεις, ο Charcot ονόμασε την ασθένεια «σκλήρυνση κατά πλάκας». Τα τρία κλινικά σημάδια της ΣΚΠ που είναι τώρα γνωστά ως τριάδα του Charcot είναι ο νυσταγμός, το τρέμουλο και ο τηλεγραφικός λόγος (βιαστικός λόγος), αν και αυτά τα σημάδια δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στην ΣΚΠ. Ο Charcot παρατήρησε επίσης αλλαγές στην γνωστική λειτουργία, περιγράφοντας τους ασθενείς του ως άτομα με «σημαντική εξασθένιση της μνήμης» και «αντιλήψεις που σχηματίζονται με αργό ρυθμό<sup>2</sup>».



Πριν από τον Charcot, ο Robert Carswell (1793–1857), ένας Βρετανός καθηγητής της παθολογίας, και ο Jean Cruveilhier (1791–1873), ένας Γάλλος καθηγητής της παθολογικής ανατομίας, είχαν περιγράψει και απεικονίσει πολλά από τα κλινικά στοιχεία της νόσου, χωρίς όμως να την ταυτοποιήσουν ως ξεχωριστή ασθένεια.

Συγκεκριμένα, ο Carswell, περιέγραψε τις βλάβες που διέγνωσε στον οργανισμό ως «μια αξιολογούμενη βλάβη του νωτιαίου μυελού που συνοδεύεται από ατροφία». Ο Ελβετός παθολόγος Georg Eduard Rindfleisch (1836-1908) ανέφερε το 1863 ότι η μικροσκοπική ανάλυση δείχνει φλεγμονές που σχετίζονται με βλάβες, διάσπαρτες γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία<sup>3,4</sup>.

Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα αναπτύχθηκαν θεωρίες σχετικά με τα αίτια και την παθογένεια, ενώ στη δεκαετία του 1990 έκαναν την εμφάνισή τους κάποιες αποτελεσματικές θεραπείες<sup>5</sup>.

## **1.2 Ορισμός**

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) ή Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), είναι μια χρόνια πολυπαραγοντική νευρολογική νόσος, η οποία επηρεάζει κυρίως τους νεαρούς ενήλικες. Είναι η πιο κοινή νευρολογική νόσος που προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο αποτελείται από τον εγκέφαλο και το μυελό των οστών<sup>1</sup>.

Η ΣΚΠ συμπεριφέρεται ως αυτοάνοση νόσος. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται, όταν ο οργανισμός δεν αναγνωρίζει κάποιους ιστούς για δικούς του και τους επιτίθεται προκαλώντας βλάβες. Στην ΣΚΠ το ανοσοποιητικό σύστημα και συγκεκριμένα τα Τ-λεμφοκύτταρα επιτίθενται στη μυελίνη, που περιβάλλει και μονώνει τους νευράξονες (άξονες των νευρικών κυττάρων), μέσω των οποίων μεταδίδεται η πληροφορία σ' ένα άλλο κύτταρο, με αποτέλεσμα τα μηνύματα από και προς τον εγκέφαλο να μη μεταδίδονται σωστά. Πρόκειται λοιπόν για μια απομυελινωτική νόσο που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες εστιακές και πολυεστιακές προσβολές του ΚΝΣ.

Μετά από μια πρώτη προσβολή από την ασθένεια, μπορεί να επέλθει ίαση και επιστροφή σε μια κανονική λειτουργία. Όμως δημιουργείται μια πλάκα, ένα είδος ουλής μέσα στο ΚΝΣ, η οποία μπορεί να επηρεάζει μόνιμα την κινητική και αισθητική λειτουργία. Η νόσος μπορεί να παρουσιάσει υποτροπή, με νέες προσβολές της μυελίνης, οι οποίες μπορούν να πλήξουν οποιοδήποτε μέρος του ΚΝΣ. Με την εξέλιξη αυτή δημιουργούνται πολλές πλάκες στο εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό.

Ο κάθε ασθενής παρουσιάζει τη δική του ξεχωριστή εικόνα ανάλογα με το που ακριβώς θα προσβληθεί η μυελίνη του. Για το λόγο αυτό οι ερευνητές την έχουν παρομοιάσει με δακτυλικό αποτύπωμα, λόγω της μοναδικότητας που τη χαρακτηρίζει ανά περίπτωση.

### **Η σημασία της μυελίνης**

Μυελίνη είναι η λευκή λιπαρή ουσία που περιβάλλει και μονώνει τα νεύρα μας, επιτρέποντάς τους να μεταβιβάζουν σήματα μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος. Αποτελείται από ένα στρώμα πρωτεΐνης μεταξύ δύο στρωμάτων λιπιδίων. Η μυελίνη παράγεται από εξειδικευμένα κύτταρα. Από τα κύτταρα Schwann, και τα ολιγοδενδροκύτταρα που σχηματίζουν τα έλυτρα της μυελίνης που περιβάλλουν τους νευράξονες. Ένα ολιγοδενδροκύτταρο μπορεί να περιβάλλει πολλούς νευράξονες σε διαφορετικές κατευθύνσεις. Διαδοχικά έλυτρα από πολλά ολιγοδενδροκύτταρα εξασφαλίζουν τη συνεχή κάλυψη των νευραξόνων από μυελίνη. Το μυελινικό έλυτρο ευοδώνει την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας. Στις απομυελινωτικές παθήσεις και κατ' επέκταση στη ΣΚΠ (που είναι η κύρια απομυελινωτική νόσος), η μυελίνη καταστρέφεται με επακόλουθη λειτουργική έκπτωση. Έτσι τα μηνύματα που ξεκινούν από τον εγκέφαλο, για να κινηθούν για παράδειγμα ένα μέλος του σώματος δε μεταδίδονται σωστά, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα κινητικότητας. Το ίδιο συμβαίνει και αντίστροφα, με τα μηνύματα δηλαδή που έχουν σχέση με την αίσθηση και μεταφέρονται από ένα μέρος του σώματος προς τον εγκέφαλο.

### **Τι είναι το Κλινικά Απομονωμένο Σύνδρομο;**

Γνωστό και ως CIS, το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο είναι ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο που προκαλείται από καταστροφή της μυελίνης και διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες. Για παράδειγμα, ένα άτομο μπορεί να αναφέρει πρόβλημα στην όραση και να διαγνωστεί ότι έχει οπτική νευρίτιδα που οφείλεται σε μία μεμονωμένη βλάβη. Άτομα με CIS δεν είναι δυνατό να διαγνωσθούν ως πάσχοντες από ΣΚΠ, εφόσον δεν είναι δυνατόν να πληρούν αρκετά κριτήρια και μπορεί να αναπτύξουν ΣΚΠ ή όχι.

### 1.3 Αιτιολογία

Ο μηχανισμός γένεσης της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι κατά το μεγαλύτερό του ποσοστό ακόμα **άγνωστος**. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά πορίσματα, τα συμπτώματά της μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών και διαφορετικών παθογόνων διεργασιών, έτσι ώστε σήμερα πλέον να υφίσταται η υπόθεση ότι η πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζεται με πολλές παραλλαγές.

Η πολλαπλή σκλήρυνση συμβαίνει πιθανότατα ως αποτέλεσμα συνδυασμού περιβαλλοντολογικών και γενετικών παραγόντων.

Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες:

1. Μόλυνση από κάποιον ιό μπορεί να έχει ως συνέπεια τη δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και δευτερογενώς τη βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος
2. Έλλειψη βιταμίνης D, η οποία λειτουργεί ως ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος, η δυσλειτουργία του οποίου θεωρείται μείζονος σημασίας στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση της βιταμίνης D μπορεί να προλάβει ή να υποστρέψει τη νόσο.
3. Η ΣΚΠ φαίνεται να εμφανίζεται περισσότερο σε ανθρώπους που ζουν μακριά από τον ισημερινό. Αυτό, όπως πιστεύουν μερικοί επιστήμονες, μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας της έλλειψης ηλιακού φωτός σε συνδυασμό με την έλλειψη βιταμίνης D που αυτή μπορεί να συνεπάγεται.
4. Έρευνες έχουν δείξει πως η πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζεται περισσότερο σε παιδιά που δεν έχουν αδέρφια, αυτό αφήνει πολλούς επιστήμονες να πιστεύουν πως επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα στην παιδική ηλικία δεν είχε να πολεμήσει πολλές ασθένειες, αρχίζει να επιτίθεται στο σώμα.
5. Άλλες έρευνες έχουν δείξει πως η χρόνια ρύπανση μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Γενετικοί παράγοντες:

1. Πολλές έρευνες έχουν δείξει πως στα δίδυμα αδέρφια, ιδίως τα μονοζυγωτικά, όταν αναπτύσσει το ένα πολλαπλή σκλήρυνση τότε το άλλο έχει ως και 40% πιθανότητες να αναπτύξει και αυτό.

2. Άλλες έρευνες έχουν δείξει πως η πολλαπλή σκλήρυνση ίσως να έχει να κάνει με μια περιοχή στο χρωμόσωμα 5 καθώς και στα χρωμοσώματα 2, 3, 7, 11, 17, 19, και X.

Σύμφωνα με πρόσφατα επιστημονικά πορίσματα, ένα μέρος των περιστατικών πολλαπλής σκλήρυνσης δεν οφείλεται μόνο σε αυτοάνοσες διεργασίες, αλλά ανάγονται και σε γενετικά καθορισμένες διαταραχές του μεταβολισμού των ολιγοδενδροκυττάρων. Ενδεχομένως έτσι να εξηγείται και το γεγονός ότι μερικοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται καθόλου ή ανεπαρκώς στην αντιφλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή<sup>6</sup>.

## **1.4 Επιδημιολογία**

Η πολλαπλή σκλήρυνση προσβάλλει συνήθως άτομα μεταξύ 20-40 ετών δηλαδή στο παραγωγικό στάδιο της ζωής τους, οδηγώντας το σε ένα ευρύ φάσμα λειτουργικών διαταραχών και αναπηρίας. Αυτό συνεπάγεται μεγάλο κόστος στον οργανικό, ψυχολογικό, οικογενειακό, επαγγελματικό και κοινωνικό τομέα της ζωής των πασχόντων.

Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους τόσο προς το βόρειο όσο και προς το νότιο ημισφαίριο. Ο επιπολασμός της νόσου για χώρες μακριά από τον Ισημερινό φθάνει τα 40-80 σε 100.000 πληθυσμό, αλλά σε ορισμένες περιοχές, όπως στη Σκωτία, είναι και πολύ μεγαλύτερη. Γενικά ζώνες με μεγαλύτερη συχνότητα είναι η βόρεια Ευρώπη, ο Καναδάς, οι Βόρειες πολιτείες των ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις περιοχές της νότιας Ευρώπης ο επιπολασμός βρίσκεται μεταξύ 10-40 σε 100.000 (στη χώρα μας έχει βρεθεί στο 29,5), ενώ κοντά στον Ισημερινό η συχνότητα είναι μικρότερη από 5 σε 100.000.



Η νόσος είναι συχνότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (1,5-2 προς 1). Η συχνότερη ηλικία έναρξης είναι η νεαρή ηλικία (20-30), αλλά η έναρξη της νόσου δεν είναι σπάνια και στην 5η ακόμη δεκαετία. Σπάνια είναι η έναρξη πριν από το 15ο έτος της ηλικίας και μετά το 60ό έτος. Στις μεγαλύτερες ηλικίες η νόσος τείνει να εμφανίζεται με τη χρόνια προοδευτική μορφή με νωτιαία εντόπιση, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις με εξάρσεις και υφέσεις.

Μια ιδιαίτερη περίπτωση αποτελούν τα νησιά Faroe στον βόρειο Ατλαντικό ωκεανό. Εκεί, ενώ μέχρι τον Ιούλιο του 1943 είχε καταγραφεί μόνο ένας ασθενής που παρουσίασε τη νόσο πριν την ημερομηνία αυτή, υπήρξαν 16 ασθενείς καινούργιοι την περίοδο 1943-1949 και άλλοι 26 αργότερα<sup>7</sup>. Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου είναι ότι τα νησιά αυτά κατακτήθηκαν από Βρετανικά στρατεύματα για πέντε χρόνια από τον Απρίλιο του 1940, περίοδο που εκδηλώθηκε στα νησιά μια επιδημία μόρβας. Τουλάχιστον 1500 Βρετανοί έμειναν εκεί κατά την περίοδο από το 1941 έως τα μέσα του 1944. Καθώς ο τόπος διαμονής των Βρετανών αποδείχτηκε στενά συνδεδεμένος με την κατοικία όλων των ασθενών από σκλήρυνση κατά πλάκας στο νησί, το συμπέρασμα από τη μελέτη ήταν ότι τα βρετανικά στρατεύματα «μετέφεραν» τη νόσο στα νησιά αυτά κατά το διάστημα 1941-1944.

## **1.5 Κλινική Εικόνα**

Η συχνότερη ηλικία έναρξης της νόσου είναι η νεαρή ενήλικη ζωή του ατόμου (18-30) και σπανιότερα πριν από το 15 έτος της ηλικίας ή και μέχρι την ηλικία των 60 ετών. Όταν η νόσος εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, συνήθως έχει την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή με νωτιαία εντόπιση. Χαρακτηριστική είναι η πολυεστιακή διάσπαρτη σημειολογία με πορεία εξάρσεων και υφέσεων ή (λιγότερο συχνά), με πορεία προϊούσας εξέλιξης. Οι εξάρσεις μπορεί να διαρκούν από (τουλάχιστον) 24 ώρες μέχρι ημέρες, εβδομάδες ή και περισσότερο και μπορεί να αφήνουν ή να μην αφήνουν υπολείμματα που, όταν συσσωρεύονται, μπορεί να προκαλούν άλλοτε άλλο βαθμού φυσική αναπηρία. Μεταξύ των εξάρσεων οι υφέσεις μπορεί να διαρκούν εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια.

Η πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζει ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, έτσι ώστε χαρακτηρίζεται ως ασθένεια με τα χίλια πρόσωπα. Αυτή η σύνθετη και πολύπλοκη παθολογική συμπτωματολογία εξαρτάται από τον αριθμό των ουλών και από τα σημεία στα οποία αυτές σχηματίζονται, στις διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ. Γι' αυτό τον λόγο μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές από ασθενή σε ασθενή, όχι μόνο η πορεία της ασθένειας αλλά και τα παθολογικά συμπτώματα που αυτή παρουσιάζει<sup>16</sup>.

Τα συμπτώματα είναι συχνότερα σε ορισμένες περιοχές όπως τα οπτικά νεύρα, το εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και το νωτιαίο μυελό (στην τελευταία περίπτωση με ιδιαίτερη προσβολή των πυραμιδικών και αισθητικών δεματίων). Συμπτώματα από κρανιακούς πυρήνες, από τον εγκεφαλικό κλοιό και από βασικά γάγγλια είναι σπάνια.

Η πολλαπλή σκλήρυνση προκαλεί συμπτώματα όπως:

- μυϊκή αδυναμία
- πάρεση-παραπάρεση
- διαταραχές αισθητικότητας
- σπαστικότητα, τρόμο (τρέμουλο)
- προβλήματα στην ισορροπία (*αταξία*)
- προβλήματα στην ομιλία (*δυσarthρία*)
- δυσφαγία
- προβλήματα στην όραση (διπλωπία, οπτική νευρίτιδα, νυσταγμός) ή και θόλωμα
- εξάντληση
- χρόνιο πόνο
- προβλήματα στο έντερο και την ουροδόχο κύστη
- στυτικές δυσλειτουργίες
- νοητική βλάβη
- διαταραχές της διάθεσης (κυρίως κατάθλιψη).

Αναλυτικά (πίνακας 1)

Είναι χαρακτηριστικό, ότι για τα νευρολογικά ευρήματα δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού<sup>17</sup>



Συχνά οι ασθενείς παραπονιούνται για **αίσθημα κόπωσης**. Λιγότερο συχνά είναι τα **παροξυντικά συμπτώματα** που διαρκούν ελάχιστα (δευτερόλεπτα συνήθως) και επαναλαμβάνονται πολλές φορές τη μέρα.

**Τέτοια συμπτώματα είναι:**

- Νευραλγία του τριδύμου
- Παροξυντική δυσαρθρία
- Αταξία
- Διπλωπία
- Τονικές συσπάσεις άκρων
- Παροξυντική εμφάνιση παραισθησιών κ.α.

Από την ψυχική σφαίρα συχνή είναι η **κατάθλιψη** και λιγότερο συχνή η **ευφορία** και η **συναισθηματική ακράτεια**. Σπάνια είναι η **άνοια** (5%) και αυτή στα προχωρημένα στάδια, αλλά η μικρού βαθμού **ψυχονοητική έκπτωση** είναι συχνότερη<sup>8</sup>.

**Τα συχνότερα ενοχλήματα που αναφέρουν οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. (πίνακας 1)**

**Πίνακας 1**

<b><u>ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ</u></b>	<b><u>ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ</u></b>	<b><u>ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ</u></b>
Άλγος και δυσαισθησίες	Σχεδόν οι μισοί ασθενείς παραπονιούνται από την αρχή για άλγη και δυσαισθησίες άκρων χεριών και ποδιών.	Σχεδόν όλοι οι ασθενείς πάσχουν στην πορεία από δυσαισθησίες και το 75% των ασθενών αναφέρουν άλγη που συνδυάζονται με αδυναμία των άκρων, η οποία χαρακτηρίζεται από εξάρσεις ή είναι προοδευτικά επιδεινούμενη.
Αδυναμία των άκρων	Αδυναμία μεμονωμένων ή όλων των άκρων.	
Διαταραχή της όρασης	Από το 33% των ασθενών αναφέρονται, ως πρώιμο σύμπτωμα, διαταραχές της όρασης, θόλωση όρασης ή παροδική τύφλωση, η οποία μερικές φορές συνοδεύεται από οπισθοβολβικό άλγος.	
Διπλωπία	Η διπλωπία αναφέρεται κυρίως από νεότερους ασθενείς μερικές φορές ως πρώτο σύμπτωμα.	Το 33% των πασχόντων από MS παραπονιέται αργότερα για διπλωπία.
Δυσarthρία και διαταραχές της συνέργειας	Διαταραχές της ομιλίας και της ισορροπίας αναφέρονται από το 25% των ασθενών.	Στο 75% των περιπτώσεων επιπροστίθενται διαταραχές της ομιλίας και ισορροπίας, με διαλείποντα ή προοδευτικό χαρακτήρα.
Διαταραχές της ούρησης	Διαταραχές της ούρησης είναι σπάνιες στο αρχικό στάδιο.	Εν συνεχεία παρουσιάζονται ακράτεια ούρων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς ακράτεια κοπράνων πολύ σπάνια (5%) σεξουαλική δυσλειτουργία
Καταθλιπτική διάθεση ή ευφορία	Οι ασθενείς σπάνια παρουσιάζουν, παρά τα σοβαρά συμπτώματα, καταθλιπτική διάθεση. Ένα μέρος των ασθενών είναι μάλλον ευφορικοί.	Λόγω της αυξανόμενης επιδείνωσης πολλοί ασθενείς έχουν κατάθλιψη. Στο 25% των περιπτώσεων εμφανίζεται άνοια.

## ❖ Αισθητικές διαταραχές

Αισθητικές διαταραχές εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και είναι κατά κανόνα ασύμμετρες (μονόπλευρες, ακανόνιστα διάσπαρτες).

Αυτές μπορεί να είναι:

- μουδιάσματα
- δυσαισθησίες (μυρμήγκιασμα, τσιμπήματα στο δέρμα)
- σφίξιμο και αίσθηση έντασης στα άκρα ή στο σώμα

Συχνά περιγράφεται μια μετάδοση των δυσαισθησιών π.χ. από τις άκρες των δαχτύλων στην παλάμη και από εκεί σε ολόκληρο το χέρι.

Μερικές φορές οι ασθενείς εμφανίζουν και το λεγόμενο σύμπτωμα του Lhermitte (ή σύνδρομο του Lhermitte), το οποίο όμως εμφανίζεται επίσης και σε άλλες ασθένειες στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Στα πλαίσια μιας νευρολογικής εξέτασης ελέγχεται αν μπορεί να προκληθεί η εμφάνιση (ενεργοποίηση) αυτού του συμπτώματος – το οποίο μπορεί να εμφανιστεί στον ασθενή και τελείως αυτόματα. Κατά την αρχικά αυτόβουλη κάμψη της κεφαλής του ασθενούς προς τα εμπρός και στη συνέχεια την κάμψη του αυχένα – μέσω πίεσης που προκαλεί ο γιατρός – μέχρι που το σαγόκι να ακουμπήσει στο στήθος, ο ασθενής νιώθει μια αστραπιαία αίσθηση διόδου ηλεκτρικού ρεύματος, η οποία ξεκινώντας από τον αυχένα διατρέχει την ράχη κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και κατεβαίνει προς τα κάτω, φτάνοντας εν μέρει μέχρι τα χέρια και τα πόδια.

Στις αισθητικές διαταραχές μπορούν να προστεθούν επίσης και διάφοροι πόνοι, οι οποίοι εμφανίζονται στην περιοχή του προσώπου ή και σε ολόκληρο το μυϊκό σύστημα.

## ❖ Οπτικές διαταραχές

Οπτικές διαταραχές εμφανίζονται στο 75% περίπου των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Συχνά οι πλάκες εντοπίζονται στα στρώματα μυελίνης της περιοχής του οπτικού νεύρου. Η απομυελίνωση στους νευράξονες του οπτικού νεύρου προκαλεί τα ακόλουθα συμπτώματα:

- θολή όραση, μέχρι και πρόσκαιρη απώλεια της όρασης (αμαύρωση), συνήθως του ενός οφθαλμού
- προβλήματα κατά τον διαχωρισμό των χρωμάτων
- φωτεινές λάμπεις (αστραπές)
- μείωση του οπτικού πεδίου
- ελάττωση της οπτικής οξύτητας

Οι λειτουργικές απώλειες είναι δυνατό να μην περιορίζονται μόνο στο οπτικό νεύρο αλλά να επεκτείνονται επίσης και στις περιοχές από τις οποίες ξεκινούν τα νεύρα τα οποία νευρώνουν τους οφθαλμικούς μύες (λευκή ουσία στην περιοχή των κινητικών εγκεφαλικών νευρικών πυρήνων στη παρεγκεφαλίδα), για τον λόγο αυτό εμφανίζονται επίσης και παραλύσεις των οφθαλμικών μυών, οι οποίες εκδηλώνονται ως διπλωπία.

Επίσης και το σύμπτωμα του **νυσταγμού**, το οποίο ανήκει στην τριάδα του Charcot (νυσταγμός, εκκριτική ομιλία, τρόμος κατά τον τελικό σκοπό), μπορεί να καταταγεί στις οπτικές διαταραχές παρόλο που οφείλεται σε αταξία.

## ❖ Κινητικές διαταραχές και διαρκής κόπωση

Οι βλάβες και διαταραχές της μυϊκής δύναμης και του μυϊκού τόνου έχουν εκτεταμένες συνέπειες και είναι όσον αφορά το μέγεθος της αναπηρίας του ασθενούς αποφασιστικής σημασίας. Οι ασθενείς παραπονιούνται συχνά για μια **γενική αδυναμία**.

### **Οι βλάβες στον κινητικό τομέα :**

- Αδυναμία
- Πρόωρη κούραση
- Αυξημένος ή μειωμένος μυϊκός τόνος
- Σπαστικότητα
- Τονικο-κλονικοί σπασμοί/μυοκλονίες

Εμφανίζονται αρχικά σε μια πλευρά του σώματος και πλήττουν συχνότερα τα κάτω άκρα, ενώ αργότερα εξαπλώνονται και επιδεινώνονται περαιτέρω.

Οι ασθενείς παραπονούνται ότι:

- «βαραίνουν» τα πόδια τους και ότι μπορούν να τα σηκώσουν μόλις και μετά βίας
- ότι έχουν προβλήματα να ανέβουν σκάλες
- ότι όλες οι κινήσεις γίνονται πιο δύσκολες και πιο αργές

Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα είναι η λεγόμενη κόπωση (εξάντληση) της πολλαπλής σκλήρυνσης (Multiple Sclerosis – Fatigue), η οποία απαντάται σε πολλούς ασθενείς (μέχρι 70%) που πάσχουν από αυτή την ασθένεια. Ακόμα και μετά από μια μικρή προσπάθεια παρουσιάζεται μια ανεξήγητη σωματική (και πνευματική) κόπωση, η οποία αναγκάζει τον ασθενή να κάνει συνεχή διαλείμματα και η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί ως καταθλιπτικό σύμπτωμα.

### **❖ Διαταραχές στην ομιλία, φωνητικές διαταραχές και δυσφαγία**

Το ΚΝΣ, όταν προσβάλλεται από πολλαπλή σκλήρυνση, προκαλεί διαταραχές στην λειτουργία των μυών, οι οποίες μπορεί να επιφέρουν **δυσαρθρία** χαρακτηριστικά της οποίας είναι:

- Βραδεία, μπερδεμένη και ασαφής ομιλία
- Αλλαγή στο ρυθμό της ομιλίας (τριάδα του Charcot: διακεκομμένη-τηλεγραφική ομιλία)

Είναι επίσης δυνατό, να εμφανιστούν και διαταραχές της φωνής, καθώς και περιορισμοί στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών.

Όταν οι κινητικές διαταραχές αφορούν τους μυς που συμμετέχουν στην κατάποση (στο αντανακλαστικό της κατάποσης), τότε παρατηρούνται προβλήματα δυσφαγίας, η οποία σε ασθενείς που έχουν πληγεί σε μικρό ή μέτριο βαθμό μπορεί να αντιμετωπιστεί μέσω λογοθεραπευτικής αγωγής, ενώ σε βαριά περιστατικά η διατροφή πρέπει να γίνεται τεχνητά μέσω γαστρικού σωλήνα (καθετήρας διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας).

### ❖ Διαταραχές στον συντονισμό των κινήσεων και στην ισορροπία

Όταν η πολλαπλή σκλήρυνση πλήττει την λευκή ουσία του εγκεφάλου, τότε οι διαταραχές που εμφανίζονται κατά κύριο λόγο είναι **διαταραχές στον συντονισμό των κινήσεων (αταξία)**.

- Ο **τρόμος (τρέμουλο)** κατά την εκτέλεση εκούσιων κινήσεων (intension tremor) μπορεί στο προχωρημένο στάδιο της ασθένειας, να είναι τόσο έντονος, ώστε πλέον να μην είναι δυνατή η εκτέλεση εκούσιων κινήσεων.
- **Δυσκολίες στον χωρικό και χρονικό συντονισμό των κινήσεων** (π.χ. να φέρει κανείς ένα φλιτζάνι ή ένα ποτήρι στο στόμα του, ή, έχοντας κλειστά τα μάτια, να ακουμπήσει την άκρη της μύτης του με το δάχτυλο)
- **Διαταραχές στην ισορροπία** (συνοδευόμενες από ναυτία, αναγούλα και αστάθεια με τάσεις πτώσεως).
- **Αταξία κορμού**
- **Αταξία κατά την όρθια στάση**
- **Αταξία κατά την βάδιση**
- **Η Διαδοχοκινησία** ως η ικανότητα εκτέλεσης γρήγορα εναλλασσομένων κινήσεων όπως π.χ. κατά την ομιλία ή κατά την εκτέλεση περιστροφικών κινήσεων της παλάμης – μπορεί μέσω της αυξανόμενης αταξίας, να παρουσιάσει σημαντικές βλάβες.

### ❖ Διαταραχές στην ουροδόχο κύστη, στο έντερο και στη σεξουαλική λειτουργία

Ως τυπικά προβλήματα λειτουργίας της ουροδόχου κύστης θεωρούνται η επιτακτική ανάγκη για **συχνή ενούρηση** ή η **ακράτεια** των ούρων. Σε μερικές περιπτώσεις η εκκένωση της ουροδόχου κύστης γίνεται αργά και δύσκολα ή είναι ατελής, με αποτέλεσμα να παραμένουν σημαντικές ποσότητες ούρων στην κύστη, πράγμα που συνήθως οδηγεί σε διαρκείς υποτροπές ουρολοιμώξεων.

Οι διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου εμφανίζονται είτε ως **δυσκοιλιότητα** (με μετεωρισμό) είτε ως **ακράτεια κοπράνων**.

Η διαταραγμένη σεξουαλική λειτουργία γίνεται εμφανής μέσω της **μείωσης της ερωτικής διάθεσης** (λίμπιντο), μέσω **αισθητικών διαταραχών (υπαισθησιών) στην περιοχή των γεννητικών οργάνων** καθώς και μέσω της **μείωσης ή απώλειας της σεξουαλικής ικανότητας**.

### ❖ Ψυχικές και γνωστικές διαταραχές

Ως χαρακτηριστικές απώλειες (περιορισμοί) στο πεδίο των γνωστικών ικανοτήτων, στους ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση θεωρούνται:

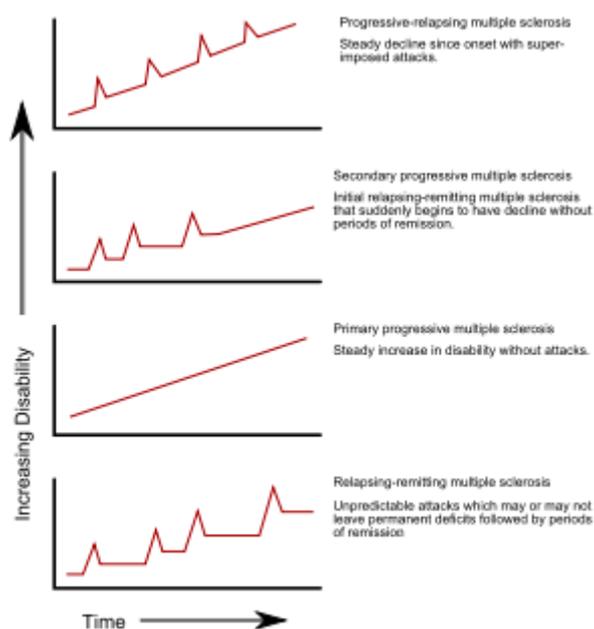
- **Προβλήματα στη συγκέντρωση της προσοχής**
- **Διαταραχές μνήμης**

Στο αρχικό στάδιο της ΠΣ μερικοί ασθενείς εμφανίζουν περιόδους **ευφορίας** κατά τα άλλα όμως η διάθεση που κυρίως επικρατεί είναι **καταθλιπτική** με συχνές φάσεις κατάθλιψης οι οποίες βέβαια μπορεί να εμφανίζονται και ως έκφραση αντίδρασης στην ασθένεια.

## 1.6 Πορεία της νόσου

Η ΠΣ μπορεί να ακολουθήσει διάφορες πορείες εξέλιξης<sup>9</sup>. Ανάλογα με την πορεία της νόσου διακρίνουμε τις εξής μορφές:

- **Υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΣΚΠ**
- **Δευτεροπαθής προϊούσα**
- **Πρωτοπαθώς προϊούσα**
- **Προϊούσα υποτροπιάζουσα**



Εξέλιξη των υποτύπων της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

**Υποτροπιάζουσα μορφή(RRMS):** Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ είναι η πιο συνηθισμένη μορφή. Το 85% περίπου όλων των πασχόντων από ΣΚΠ θα διαγνωσθεί με RRMS. Τα άτομα που έχουν RRMS εμφανίζουν αισθητές ή σαφώς οριοθετημένες κρίσεις. Οι κρίσεις αυτές διαταράσσουν τη νευρολογική λειτουργία – αποκαλούνται συχνά υποτροπές ή εξάρσεις – και συνοδεύονται από διαστήματα μερικής ή πλήρους ανάκαμψης. Τα διαστήματα αυτά είναι γνωστά ως υφέσεις και κατά τη διάρκειά τους η ΣΚΠ παραμένει σχετικά σταθερή.

**Πρωτοπαθής προϊούσα μορφή(PPMS):** Η πρωτοπαθής προϊούσα μορφή της ΣΚΠ προσβάλλει περίπου το 10% των ατόμων με ΣΚΠ. Ακολουθεί την πορεία μιας

σταθερά επιδεινούμενης νευρολογικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυτή τη μορφή ΣΚΠ δεν παρουσιάζουν υποτροπές ή υφέσεις. Αντ' αυτού, η ΣΚΠ επιδεινώνεται αργά αλλά σταθερά. Ο ρυθμός και η βαρύτητα αυτής της μορφής ΣΚΠ μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ατόμων.

**Δευτεροπαθής προϊούσα μορφή(SPMS):** Αν υπάρχει εξέλιξη της νόσου μεταξύ των κρίσεων, αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής, προϊούσα ΣΚΠ. Τα περισσότερα άτομα με SPMS ξεκινούν με RRMS και κατόπιν τα συμπτώματα και οι εξάρσεις επιδεινώνονται σταθερά. Πριν καταστούν διαθέσιμες οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες, πολλοί ασθενείς με RRMS ανέπτυσαν SPMS συνήθως μέσα σε διάστημα δέκα ετών. Ωστόσο, τα δεδομένα για τις σύγχρονες θεραπείες σχηματίζουν μια πιο ελπιδοφόρα εικόνα – η θεραπεία μειώνει τα ποσοστά υποτροπών και καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της νόσου.

**Προϊούσα υποτροπιάζουσα(PRMS):** Αυτή η μορφή ΣΚΠ διαγιγνώσκεται σε έναν πολύ μικρό αριθμό ατόμων (5%). Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς παρουσιάζουν σταθερή επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά τη διάγνωση και ενδέχεται να έχουν σαφείς, βαριές υποτροπές (συνοδευόμενες από ανάκαμψη ή όχι).

Τέλος αξίζει να αναφερθεί και η **κεραυνοβόλος μορφή (κακοήθης)** που είναι ιδιαίτερα σπάνια και χαρακτηρίζεται από ραγδαία έναρξη και εξέλιξη και θάνατο.

Αν και αυτές οι ταξινομήσεις είναι βασισμένες πρώτιστα σε φυσικές αλλαγές που παρατηρούνται στη νευρολογική εξέταση, η πορεία της νόσου έχει μέτρια προγνωστική αξία για τη γνωστική δυσλειτουργία. Για παράδειγμα, οι χρόνιοι προοδευτικοί ασθενείς (εκείνοι με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ) γενικά αποδίδουν χειρότερα σε γνωστικές δοκιμασίες από ασθενείς με ΠΣ με εξάρσεις και υφέσεις<sup>10</sup>. Επιπλέον, οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ είναι πιο διαταραγμένοι από εκείνους με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή<sup>11</sup>, αν και αυτές οι διαφορές είναι μικρότερες, όταν οι ασθενείς εξισωθούν με βάση τη διάρκεια της νόσου και την αναπηρία<sup>12</sup>.

Οι ασθενείς με τη μορφή με εξάρσεις και υφέσεις μπορεί επίσης να έχουν ελλείμματα ανάλογα με αυτά των υγιών ατόμων ελέγχου, αν και λιγότερο εντυπωσιακά από εκείνα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με προοδευτική πορεία<sup>13</sup>. Οι επιδεινώσεις

μπορεί επίσης να συνδέονται με διακυμάνσεις στη γνωστική λειτουργία, συγκεκριμένα την προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας<sup>14</sup>. Όμως η σχέση μεταξύ γνωστικής διαταραχής και πορείας της νόσου δεν είναι αρκετά ισχυρή για να προγνώσει τη γνωστική κατάσταση μεμονωμένων ασθενών με ΠΣ<sup>15</sup>.

### **Παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία της νόσου.**

<b>Ευνοϊκοί</b>	<b>Μη ευνοϊκοί</b>
Γυναικείο φύλο	Ανδρικό φύλλο
Χαμηλός αριθμός υποτροπών ανά έτος	Μεγάλος αριθμός υποτροπών ανά έτος
Πλήρης αποκατάσταση από την υποτροπή	Ατελής αποκατάσταση από την πρώτη υποτροπή
Μεγάλο διάστημα μεταξύ της πρώτης και δεύτερης ώσης	Μικρό διάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης ώσης
Συμπτώματα π.χ. αισθητικά	Συμπτώματα π.χ. από την κινητική οδό, την παρεγκεφαλίδα, το στέλεχος
Μικρότερη ηλικία έναρξης	Μεγαλύτερη ηλικία έναρξης
Μικρή ανικανότητα στα πρώτα 2-5 χρόνια νόσησης	Σημαντικού βαθμού ανικανότητα στα 2-5 χρόνια από την έναρξη
Καθυστέρηση στην προσβολή της παρεγκεφαλίδας	Πρώιμη συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας
Συμμετοχή μόνο ενός συστήματος του ΚΝΣ κατά την έναρξη	Συμμετοχή περισσότερων του ενός συστημάτων του ΚΝΣ κατά την έναρξη

## **1.7 Παράγοντες κινδύνου**

Συγκλίνοντα στοιχεία από μια εκτενή βιβλιογραφία γενετικών, επιδημιολογικών, ιολογικών και ανοσολογικών μελετών δείχνουν ότι η πολλαπλή σκλήρυνση είναι αποτέλεσμα επίδρασης πολλαπλών παραγόντων, κανένας από τους οποίους δεν είναι από μόνος του ικανοποιητικός για την ανάπτυξή της<sup>18</sup>.

### **❖ Γενετική προδιάθεση**

Οι γενετικοί παράγοντες σαφώς επηρεάζουν την επιδεκτικότητα στην πολλαπλή σκλήρυνση<sup>19</sup>. Τα ποσοστά φαινοτυπικής συμφωνίας σε μονοζυγωτικά δίδυμα (περίπου 30%) είναι περίπου έξι φορές υψηλότερα από εκείνα των διζυγωτικών διδύμων και άλλων πλήρως αμφιθαλών (2%-5%), εμφανώς μεγαλύτερα από αυτά του γενικού πληθυσμού. Το ανθρώπινο γονιδιακό σύμπλοκο leukocyteantigen (HLA) θεωρείται κρίσιμο για το καθορισμό της επιδεκτικότητας στην πολλαπλή σκλήρυνση, αν και άλλα υποψήφια γονίδια και χρωμοσωμικές περιοχές εμπλέκονται επίσης<sup>20</sup>. Μερικοί γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν το ρυθμό προόδου της νόσου, αλλά όχι την επιδεκτικότητα στη νόσο<sup>21</sup>.

Πολλές χρωμοσωμικές περιοχές με γονίδια θεωρήθηκαν σημαντικές στην πολλαπλή σκλήρυνση καθώς επίσης και γειτονικά γονίδια που προδιαθέτουν τα άτομα σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες<sup>22</sup>.

Οι αυτοάνοσες ασθένειες αλλά όχι άλλοι τύποι ασθενειών, είναι πιο συχνές σε συγγενείς πρώτου-βαθμού των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση απ' ότι σε άτομα της ομάδας ελέγχου, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ότι οι αυτοάνοσες ασθένειες από μόνες τους, μπορεί να έχουν μια κοινή γενετική προδιάθεση<sup>23</sup>.

Η πολλαπλή σκλήρυνση πιθανό σχετίζεται με πολλαπλά γονίδια και σημαντική γενετική ετερογένεια<sup>20</sup>. Εντούτοις, η έλλειψη τέλει φαινοτυπικής συμφωνίας σε όμοιους διδύμους υπογραμμίζει τη σημασία των μη κληρονομικών παραγόντων.

### **❖ Δημογραφικοί παράγοντες**

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι δύο έως τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Αυτή η απόκλιση ανάμεσα στα δυο φύλα είναι μέγιστη σε ασθενείς των οποίων η νόσος ακολουθεί την πορεία με εξάρσεις και υφέσεις και ουσιαστικά

ανύπαρκτη σε ασθενείς σε ασθενείς των οποίων η πορεία είναι προοδευτική από την αρχή<sup>24</sup>. Η μέση ηλικία έναρξης συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι περίπου τα 30<sup>25</sup>. Όμως τα αρχικά συμπτώματα εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 16 σε σχεδόν 5% των ασθενών<sup>26</sup> και μετά από την ηλικία των 50 σε 10%<sup>27</sup>.

### ❖ Λοίμωξη

Αρκετά στοιχεία προτείνουν ότι ένας λοιμώδης παράγοντας μπορεί να αρχίσει και ίσως να διατηρήσει την παθολογική ανοσολογική απάντηση στην πολλαπλή σκλήρυνση. Κατά μέσον όρο, οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζουν συχνά νοσήματα παιδικής ηλικίας σε μεγαλύτερες ηλικίες από τα υγιή άτομα και επίσης έχουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων κατά διαφόρων ιών<sup>28</sup>. Οι επιδεινώσεις συχνά φαίνεται να προκαλούνται από ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις, ακόμα κι αν ο λοιμώδης παράγοντας δεν συνδέεται κατηγορηματικά με την πολλαπλή σκλήρυνση.

Οι Kesslerling και Lassman (1997) έχουν προτείνει ότι η πολλαπλή σκλήρυνση αντιπροσωπεύει πιθανώς μια γενικευμένη καθυστερημένη ανοσολογική απάντηση σε πολλαπλές λοιμώξεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μιας ιδιαίτερα τρωτή περιόδου για το ανοσοποιητικό σύστημα.

### ❖ Κοινωνικοί παράγοντες

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κούβα, κατέδειξε ως έναν από τους εξωγενείς παράγοντες συσχέτισης το επίπεδο εκπαίδευσης (ανώτατη μόρφωση), που βρέθηκε σε ποσοστό πάνω από 50% των ασθενών. Επίσης, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση υψηλότερης κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και ανώτερου μορφωτικού επιπέδου με την πολλαπλή σκλήρυνση. Από το 1931 μέχρι το 1951 παρατηρήθηκε μεγαλύτερη θνησιμότητα στις πιο πλούσιες τάξεις συγκριτικά με τις κατώτερες, ενώ μετά από αυτή την περίοδο παρατηρήθηκε ελαφρά μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας στις λιγότερο εύπορες τάξεις<sup>29</sup>.

### ❖ Θερμότητα

Στην πολλαπλή σκλήρυνση η θερμότητα είτε υπό μορφή ζεστού καιρού είτε υπερθερμαινόμενου δωματίου συχνά επιδεινώνει τα υπάρχοντα συμπτώματα και μπορεί ακόμη και να επισπεύσει την εμφάνιση άλλων νέων (π.χ. θόλωση της όρασης). Ο πυρετός που σχετίζεται με λοίμωξη και οι υψηλές θερμοκρασίες στο

σώμα λόγω σωματικής άσκησης μπορεί να έχουν την ίδια επίδραση. Ευτυχώς η εμφάνιση ή η επιδείνωση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης λόγω υψηλής σωματικής θερμοκρασίας είναι σχεδόν πάντα παροδική καθώς τα συμπτώματα υποχωρούν όταν μειώνεται η θερμοκρασία του σώματος<sup>30</sup>.

### ❖ Κόπωση

Πάνω από 80% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση αναφέρουν την κόπωση ως ένα ισχύον σύμπτωμα και είναι συχνά ένα από αυτά που καθιστούν ανίκανους τους ασθενείς<sup>31</sup>. Η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι σχετικά ανεξάρτητη από μεταβλητές που σχετίζονται με τη νόσο όπως η σωματική αναπηρία και η διάρκεια ή η πορεία της νόσου<sup>32</sup>. Προκύπτει από έναν συνδυασμό διαταραχής στην αγωγιμότητα των νεύρων, απώλειας της σωματικής φυσικής κατάστασης, κατάθλιψης, άγχους και γνωστικής διαταραχής<sup>33</sup>.

## 1.8 Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο εργαστηριακός έλεγχος στη Σ.Κ.Π. συνίσταται στις παρακάτω εξετάσεις:

**Εγκεφαλονωτιαίο υγρό:** παρατηρείται:

- Αύξηση της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (MBP: Myelin Basic Protein)
- Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία φθάνουν μερικές φορές τα 30-50 mm<sup>3</sup>
- Αύξηση των ολικών πρωτεϊνών
- Επίσης ιδιαίτερα αυξημένη είναι η IgG (Γ-σφαιρίνη) και αντιπροσωπεύει ποσοστό άνω του 25% των ολικών πρωτεϊνών του ΕΝΥ στο 50% και πλέον των περιπτώσεων.

Βέβαια αυξημένο δείκτη μπορεί να παρουσιάζουν, πλην της ΣΚΠ, και άλλα φλεγμονώδη νοσήματα του νευρικού συστήματος.

**Προκλητά δυναμικά:** Τα προκλητά δυναμικά (οπτικά, ακουστικά, σωματοαισθητικά) παρουσιάζουν ανωμαλίες στο 70-80% των περιπτώσεων. Η διαγνωστική αξία τους έγκειται στην αποκάλυψη κλινικά ασυμπτωματικών βλαβών

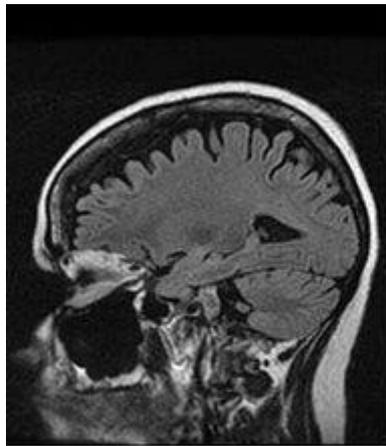
στα οπτικά νεύρα, το στέλεχος και το νωτιαίο μυελό. Μεγαλύτερη χρησιμότητα έχουν τα οπτικά προκλητά δυναμικά (ΟΠΔ) που εντοπίζουν βλάβες μπροστά από το οπτικό χίασμα. Αν υπάρχει κλινική ένδειξη οπτικής νευρίτιδας, τότε η συχνότητα των παθολογικών ΟΠΔ είναι κατά μέσο όρο 90%, ενώ αν δεν υπάρχει κλινική ένδειξη, τότε η συχνότητα των παθολογικών ΟΠΔ ανέρχεται περίπου στο 51%. Τα στελεχειαία προκλητά δυναμικά (ΣΠΑΠΔ) στη Σ.Κ.Π. εμφανίζονται παθολογικά και κυρίως η διαδρομή III-V σε ποσοστό που κυμαίνεται από 21-55%. Τέλος, τα σωματοαισθητικά (ΣΠΑ) ανευρίσκονται παθολογικά στο 50% περίπου των ασθενών χωρίς συμπτώματα και στο 70% με συμπτώματα από τον αισθητικό μηχανισμό.

**Μαγνητική τομογραφία:** Αποτελεί την πλέον ευαίσθητη μέθοδο που ανακαλύπτει την ύπαρξη πολλαπλών απομυελινωτικών πλακών, παλιών και νέων στο Κ.Ν.Σ. Εμφανίζονται στη λευκή ουσία με έντονο σήμα στις T2 ακολουθίες. Χαρακτηριστική είναι η περικοιλιακή εντόπιση με εστίες ελλειψοειδούς σχήματος, όπου η μεγάλη διάμετρος είναι κάθετη στο πλάγιο τοίχωμα των κοιλιών. Οι πρόσφατες εστίες παρουσιάζουν εμπλουτισμό μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού, ξεχωρίζοντας έτσι από τις παλαιότερες. Συνήθως στη μαγνητική τομογραφία ανευρίσκονται και βλάβες που δεν προκαλούν κλινική συμπτωματολογία. Στην πορεία της νόσου εμφανίζονται νέες εστίες χωρίς να υπάρχει κλινική υποτροπή, ενώ στην προοδευτικά επιδεινούμενη μορφή παρατηρείται εκτεταμένη και έντονη εγκεφαλική ατροφία. Παρ' όλα αυτά σε ποσοστό περίπου 3% των ασθενών με Σ.Κ.Π. η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι φυσιολογική. Επίσης σε ποσοστό περίπου 4% φυσιολογικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν στη μαγνητική τομογραφία αλλοιώσεις που μοιάζουν με αυτές της Σ.Κ.Π.

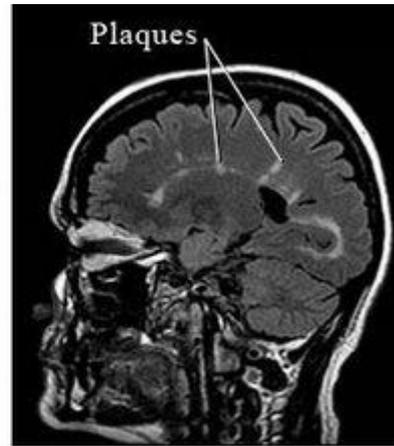
Παράλληλα αναπτύχθηκαν και οι πιο πρόσφατες τεχνικές όπως: α) χρήση T1-ακολουθιών που ανιχνεύουν «μαύρες τρύπες», δηλαδή περιοχές με βλάβες των νευραξόνων και β) φασματοσκόπηση μαγνητικού συντονισμού (MRS), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση των επιπέδων N-ακετυλο-ασπαρτικού (NAA), που αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της ακεραιότητας των νευραξόνων.

Γενικά, η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την ασφαλέστερη μέθοδο για την Σ.Κ.Π. Πάντως τα ευρήματα δεν είναι παθογνωμοτικά για τη νόσο. Απαιτείται συνεκτίμηση των κλινικών και των υπόλοιπων εργαστηριακών δεδομένων για τη διάγνωσή της. Επιπλέον, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να αποβούν χρήσιμα για

τη λήψη αποφάσεων με στόχο την επίτευξη της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών και την καλύτερευση της κλινικής τους πορείας<sup>8</sup>.



Υγιής εγκέφαλος



Εγκέφαλος με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

## **1.9 Πρόγνωση**

Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη μελέτησε τη σχέση μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση και τη σημασία τους στην πρόγνωση. Το συμπέρασμα ήταν πως η πρόγνωση είναι ευνοϊκή, όταν η νόσος πρωτοεμφανίζεται με οπτική νευρίτιδα, αισθητικές διαταραχές και στελεχιαία συμπτώματα. Αντίθετα, η πρόγνωση είναι δυσμενής όταν το πρώτο σύμπτωμα είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία, η πυραμιδική σημειολογία και οι σφιγκτηριακές διαταραχές<sup>34</sup>.

### **Χαρακτηριστικά μιας καλής πρόγνωσης της νόσου:**

- πολύ μικρή αναπηρία, 5 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου
- πλήρης και ταχεία ύφεση των αρχικών συμπτωμάτων της νόσου
- ηλικία μικρότερη των 35 ετών κατά την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου
- μεμονωμένο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της νόσου
- οξεία μονοσυμπτωματική έναρξη
- μικρή διάρκεια των ώσεων

Έχουν αναγνωριστεί κάποιοι παράγοντες που συνδέονται με κακή πρόγνωση, όπως είναι η προϊούσα μορφή από την έναρξη της νόσου. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την ηλικία έναρξης, καθώς οι περισσότεροι ερευνητές βρήκαν ότι η προϊούσα μορφή είναι πολύ συχνότερη σε μεγάλη ηλικία έναρξης. Έτσι η έναρξη μετά τα 40 και η προϊούσα μορφή συνδέονται με κακή πρόγνωση. Είναι αλήθεια ότι μια πρώτη υποτροπή που ακολουθείται από 5 χρόνια ελεύθερα συμπτωμάτων, είναι πιθανόν να αποτελεί μια καλοήγη νόσο, ενώ η προϊούσα παρεγκεφαλιδική αταξία από την έναρξη θα οδηγήσει σύντομα σε βαριά αναπηρία.

## **1.10 Διάγνωση**

Η διάγνωση βασίζεται στην έναρξη της νόσου στη νεαρή ηλικία, στο χαρακτηριστικό ιστορικό των εξάρσεων και υφέσεων, με την εμφάνιση συμπτωμάτων με διασπορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον χρόνο, στην πολυεστιακή σημειολογία και στις εργαστηριακές εξετάσεις<sup>35</sup>.

Για την διάγνωση απαραίτητη είναι η κλινική, απεικονιστική και νευροφυσιολογική απόδειξη των διάσπαρτων βλαβών στο χρόνο (εξάρσεις) και στο χώρο (ανατομική εντόπιση)<sup>36</sup>. Συγκεκριμένα, πρέπει να αποδεικνύεται ότι τουλάχιστον δύο διαφορετικές περιοχές της κεντρικής λευκής ουσίας έχουν προσβληθεί σε διαφορετικούς χρόνους<sup>37</sup>.

Σταθμό στη διάγνωση της νόσου απειτέλεσε η χρήση της αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου το 1976. Ενώ την εποχή εκείνη θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα της αξονικής τομογραφίας επανάσταση στην διαγνωστική ιατρική εν γένει, επισκιάστηκε γρήγορα αυτός ο ενθουσιασμός από την αυξημένη διακριτική ικανότητα και υπεροχή της Μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Ο καθηγητής Νευρολογίας Töre Broman παρατήρησε το 1947 σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα ασθενών που έπασχαν από ΣΚΠ τις διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η οποία σήμερα παρατηρείται στην MRI του ΚΝΣ με την χρησιμοποίηση παραμαγνητικής ουσίας. Την διαταραχή αυτή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διαπίστωσε και ο Elvin Kabat το 1942 με την μέθοδο της ηλεκτροφόρησης σε Άγαρ όπου διαπίστωσε την αύξηση της γ-σφαιρίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, πράγμα που άνοιξε τον δρόμο στην εργαστηριακή επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης και στην μελέτη της διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών με ΠΣ<sup>38</sup>.

Η πρώτη ταξινόμηση έγινε από τους Allison & Millar το 1954 και έπειτα ακολούθησαν τα διαγνωστικά κριτήρια του Schumacher και του Roseto το 1965.

## Διαγνωστικά κριτήρια κατά Allison

### Μορφές νόσου:

1. Πρώιμη (early D.S.)
2. Πιθανή (probable D.S.)
3. Ενδεχόμενη (possible D.S.)
4. Απορριπτέα (discarded D.S.)

Για να μιλήσουμε για βέβαιη ΠΣ θα πρέπει να έχουμε έναν από τους παρακάτω συνδυασμούς σύμφωνα με τα κριτήρια του Poser MC και συν (1983)<sup>39</sup>.

- **Κλινικά βέβαιη πολλαπλή σκλήρυνση**
  - ✓ Δύο ώσεις και κλινική απόδειξη δυο ιδιαίτερων βλαβών (εστιών)
  - ✓ Δυο ώσεις με κλινική απόδειξη μιας μόνο βλάβης και παρακλινική απόδειξη για άλλη βλάβη
- **Εργαστηριακά υποστηριζόμενη βεβαία πολλαπλή σκλήρυνση**
  - ✓ Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ιστορικό τουλάχιστον δύο προσβολών, με κλινική ή παρακλινική απόδειξη μιας βλάβης και ολιγοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό
  - ✓ Μια προσβολή, κλινική απόδειξη δύο ξεχωριστών βλαβών και ολιγοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό
  - ✓ Μια προσβολή, κλινική απόδειξη μιας βλάβης, παρακλινική απόδειξη μιας άλλης ξεχωριστής βλάβης και ολιγοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό
- **Κλινικά πιθανή πολλαπλή σκλήρυνση**
  - ✓ Ασθενείς με τουλάχιστον δύο προσβολές και κλινικά αποδεδειγμένη μία βλάβη
  - ✓ Ασθενείς με μία έξαρση και κλινική απόδειξη δύο ξεχωριστών βλαβών
  - ✓ Ασθενείς με μία προσβολή, κλινική απόδειξη μιας βλάβης και παρακλινική απόδειξη άλλης ξεχωριστής βλάβης

- **Κλινικά πιθανή πολλαπλή σκλήρυνση με εργαστηριακή υποστήριξη**

- ✓ Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ιστορικό τουλάχιστον δύο προσβολών και ολιγοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Η κάθε υποτροπή θεωρείται ως νέα ώση όταν διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες, όταν αφορά διαφορετική εντόπιση της βλάβης στο ΚΝΣ και όταν τη διαχωρίζει χρονικά από την προηγούμενη τουλάχιστον ένας μήνας. Πρόσφατα το 2001 θεσπίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια του McDonald που στηρίζονται κυρίως στην διασπορά στον χρόνο και στο χώρο των απομυελινωτικών βλαβών και στα ευρήματα του ENY.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί σήμερα την πιο ευαίσθητη εργαστηριακή εξέταση η οποία αποκαλύπτει την ύπαρξη παλαιών και νέων απομυελινωτικών εστιών στο ΚΝΣ. Οι πρόσφατες απομυελινωτικές εστίες εντοπίζονται με την πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας στην T1 ακολουθία της MRI, ενώ με τις T2 και FLAIR ακολουθίες εντοπίζονται οι πρόσφατες και παλαιότερες εστίες. Τέλος στην T1 ακολουθία εντοπίζονται επίσης οι παλαιότερες καταστροφικές εστίες ως μαύρες τρύπες. Η αξονική τομογραφία αποκαλύπτει ελάχιστες και κυρίως μεγάλες απομυελινωτικές εστίες.

Στη διάγνωση της νόσου σημαντική υπήρξε η εφαρμογή των προκλητών δυναμικών στη δεκαετία του 60 όπου δεν υπήρχαν ακόμη οι σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις. Με τα προκλητά δυναμικά, σωματοαισθητικά, οπτικά και ακουστικά, αποκαλύπτονται και κλινικά σιωπηλές εστίες απομυελίνωσης που προσδιορίζουν έτσι την εις τόπο διασπορά της νόσου<sup>40</sup>.

## **1.11 Θεραπεία**

Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει ακόμη οριστική θεραπεία της νόσου. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης της Σ.Κ.Π. εμπίπτουν σε τρεις γενικές κατηγορίες:

### **α) Φαρμακευτική:**

- Εξάρσεων
- Συμπτωμάτων
- Τροποποίηση της νόσου

### **β) Μη φαρμακευτική**

- Φυσική αποκατάσταση
- Ψυχοκοινωνική υποστήριξη
- Παρακολούθηση των ασθενών

Η **θεραπευτική αντιμετώπιση** της σκλήρυνσης κατά πλάκας διακρίνεται σε τέσσερις τομείς:

- Θεραπεία των οξέων υποτροπών (ώσεων)
- Υποστηρικτική θεραπεία (συμβουλευτική, φυσική αποκατάσταση, ψυχολογική στήριξη)
- Συμπτωματική θεραπεία (των διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου, όπως της σπαστικότητας, του αισθήματος κόπωσης, των κυστικών διαταραχών κτλ.)
- Προληπτική θεραπεία

### **Οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι:**

- ✓ Άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων
- ✓ Επιμήκυνση των μεσοδιαστημάτων ύφεσης
- ✓ Θεραπεία των υποτροπών
- ✓ Αποφυγή των υποτροπών

## Φαρμακευτική

### • Φαρμακευτική αντιμετώπιση των εξάρσεων

Οξεία έξαρση ή κρίση ορίζεται ως η εστιακή διαταραχή λειτουργίας που επηρεάζει οδούς της λευκής ουσίας και διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Τυπικά μια οξεία έξαρση τείνει να επιδεινωθεί μέσα σε περίοδο μερικών ημερών, φθάνοντας το μέγιστο σε λιγότερο από μία εβδομάδα και υποχωρεί μετά αργά. Οξείες εξάρσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με γλυκοκορτικοειδή ή κορτικοτροπίνη που έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Συνηθέστερα όμως, για την υποχώρηση των υποτροπών χορηγείται ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζόνη που ακολουθείται από πρεδνιζόνη από το στόμα. Συνηθέστερα η ενδοφλέβια θεραπεία διαρκεί 3-5 μέρες, είτε μέσα στο νοσοκομείο, είτε ως εξωτερικός ασθενής και μετά ακολουθεί η θεραπεία από το στόμα με τη σταδιακά ελαττωμένη δόση των στεροειδών. Πολλά άτομα αισθάνονται καλύτερα ενώ λαμβάνουν στεροειδή, εν μέρει γιατί αυτά μπορούν να ανεβάσουν την διάθεση. Η χρόνια χρήση όμως προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, καταρράκτη και γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος<sup>41</sup>.

### • Φαρμακευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων

Εκτός από την αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς ώστε να αποτραπούν οι εξάρσεις και οι περαιτέρω βλάβες της νόσου, ο κάθε ασθενής, ανάλογα με το σύστημα που έχει προσβληθεί εντονότερα, μπορεί να αντιμετωπίζεται για τα συμπτώματά του φαρμακευτικά, φυσιοθεραπευτικά ή με τη χρήση βοηθητικών συσκευών. Έτσι η σπαστικότητα που αποτελεί συχνό σύμπτωμα των ασθενών αντιμετωπίζεται συνήθως με βακλοφαίνη, ενώ πολλές βενζοδιαζεπίνες, ειδικά η κλοναζεπάμη, συνταγογραφούνται συχνά. Η ακράτεια αντιμετωπίζεται με αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως η οξυβουτινίνη, ενώ η αμανταδίνη και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της κόπωσης.

• **Φαρμακευτική αντιμετώπιση τροποποίησης της πορείας της νόσου**

Πολλά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται σήμερα σε κλινικές μελέτες για τη δράση τους στην εξέλιξη της ΣΚΠ. Οι ιντερφερόνες β, η οξική γλατιραμέρη, η IVI γ-σφαιρίνη, η αζαθειοπρίνη, η μιτοξανδρόνη και η κυκλοφωσφαμίδη έχουν βρεθεί να έχουν δράση στη δραστηριότητα της ΣΚΠ, δρώντας ως επί το πλείστον στο ανοσοποιητικό σύστημα.

**Ιντερφερόνες** (εμπορικά ονόματα: Betaferon, Avonex, Rebif ). Η ανασυνδυασμένη IFNβ φαίνεται να έχει σημαντική δράση στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η IFN-1α επιβραδύνει παροδικά την εξέλιξη της νόσου. Οι ιντερφερόνες εξ ορισμού έχουν αντικές ιδιότητες, αλλά έχουν επίσης και ανοσοτροποιοτικές και κυτταροστατικές ιδιότητες. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ιντερφερονών: IFNα, IFNβ και IFNγ. Οι IFNβ συνδέονται με διαφορετική συγγένεια στον ίδιο υποδοχέα. Η αντιγονικότητά τους δεν οφείλεται μόνο στην ακολουθία αμινοξέων τους αλλά και στους υδατάνθρακες που περιέχουν. Η IFNβ παράγεται από τους ινοβλάστες, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Στην ΣΚΠ, το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται. Ενεργοποιημένα Th1 κύτταρα και ενεργοποιημένα B κύτταρα είναι υπεύθυνα για τη χημική ανοσία. Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν IL-2, IFNγ λεμφοτοξίνη και TNFα. Η IFNα και η IFNβ χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΣΚΠ λόγω των ανοσοτροποιοτικών τους ιδιοτήτων, που είναι ότι καταστέλλουν το ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Μια σημαντική τους δράση θεωρείται ότι επισυμβαίνει μέσω αναστολής της IFNγ, που είναι ισχυρός ενεργοποιητής του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η IFNβ προκαλεί θεραπευτικά οφέλη είναι άγνωστοι. Διάφορες δράσεις που σχετίζονται με το φάρμακο μπορεί να είναι σχετικές με την ανοσοπαθογένεια της ΣΚΠ. Οι δράσεις της θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα κυρίως της ανοσοκατασταλτικής δράσης της IFNβ στην IFNγ, που σημαίνει ότι η IFNβ αναστέλλει τις δράσεις της IFNγ σε πολλά κύτταρα. Επιπλέον, η δυνητική αναστολή της παραγωγής της TNFα και η αυξημένη έκφραση της κυτοκίνης IL10 από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος που επάγεται από την IFNβ,

θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις θεραπευτικές δράσεις της IFNβ στους ασθενείς με ΣΚΠ.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη β πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά - ανά τρίμηνο και να γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις όπως γενική αίματος και μέτρηση των ηπατικών ενζύμων. Συχνές παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με IFNβ είναι γριπώδη συμπτώματα συνήθως ορατά στους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο διενέργειας της ένεσης και κατάθλιψη, η οποία συχνά απαιτεί τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

**Οξική γλατιραμέρη:** Η οξική γλατιραμέρη (εμπορική ονομασία Rebif) είναι μαζί με τις IFNβ ένα από τα τέσσερα φάρμακα πρώτης επιλογής ως τροποποιητική θεραπεία της ΣΚΠ. Είναι ένα πολυπεπίδιο που συγγενεύει με τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης. Χορηγούμενο καθημερινά 20mg υποδορίως, μειώνει σε 2 χρόνια τις υποτροπές κατά 29%, τις νέες εστίες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά 50%, καθώς και τις συνολικές βλάβες στο MRI. Δεν δημιουργεί εξουδετερωτικά αντισώματα και δεν χρειάζεται εργαστηριακές εξετάσεις τακτικής παρακολούθησης.

**Ενδοφλέβια IgG:** Χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης επιλογής για την πρόληψη των υποτροπών, καθώς τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της είναι ακόμη λίγα και αντιφατικά.

**Αζαθειοπρίνη (εμπορική ονομασία Imuran):** Η αζαθειοπρίνη είναι ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Έχει θέση στη θεραπεία των ασθενών με ΣΚΠ αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρώτη επιλογή, καθώς έχει συχνές και σοβαρές παρενέργειες.

**Μιτοξανδρόνη (εμπορική ονομασία Novantrone):** Η μιτοξανδρόνη είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, ο οποίος φαίνεται να έχει δράση στις επιδεινούμενες υποτροπιάζουσες μορφές όπως επίσης και στις δευτερογενώς προϊούσες και προϊούσες υποτροπιάζουσες μορφές της ασθένειας.

## Μη φαρμακευτική

- **Φυσική αποκατάσταση**

Η φυσική αποκατάσταση μέσω της φυσιοθεραπείας, γίνεται για την προαγωγή και διατήρηση της φυσικής κατάστασης των ασθενών. Έχει επανορθωτικό και προστατευτικό χαρακτήρα και σκοπό έχει τη μείωση της ανικανότητας, δηλαδή τη μείωση των συνεπειών της νόσου στη λειτουργικότητα του ατόμου με ΣΚΠ, στις προσωπικές τους δραστηριότητες και στην ενεργή συμμετοχή του στη κοινωνία.

- **Ψυχοκοινωνική υποστήριξη**

Η ψυχοκοινωνική υποστήριξη περιλαμβάνει τη σωστή εκπαίδευση σχετικά με τη νόσο, την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ψυχολογικών και γνωστικών διαταραχών, τις υποστηρικτικές παρεμβάσεις στην οικογένεια, την υποστήριξη των ατόμων με ΣΚΠ να παραμείνουν παραγωγικοί και τη βοήθεια των ασθενών και των οικογενειών τους να έχουν πρόσβαση σε πηγές σύγχρονης και επιστημονικά τεκμηριωμένης πληροφόρησης.

- **Παρακολούθηση των ασθενών**

Η παρακολούθηση των ασθενών ουσιαστικά περιλαμβάνει την έγκαιρη παραπομπή τους σε ειδικά εξειδικευμένα νευρολογικά κέντρα, την παρακολούθηση της προόδου της νόσου και των δράσεων της θεραπευτικής αγωγής, την όσο το δυνατό εγκυρότερη πρόγνωση της νόσου για τον κάθε ασθενή, συμβουλές, εκπαίδευση για καλύτερη προσαρμογή στη νόσο, υποστηρικτική φροντίδα και, τέλος, αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που παρουσιάζει η νόσος, ώστε η επίπτωσή της στην καθημερινότητα των ασθενών να είναι όσο το δυνατό μικρότερη.

Η θεραπεία των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση απαιτεί την εξειδικευμένη γνώση ενός ευρέως φάσματος επαγγελματιών, όπως νευρολόγων, ψυχιάτρων, φυσικοθεραπευτών, εργοθεραπευτών, λογοθεραπευτών, νοσηλευτικού προσωπικού, συμβούλων επαγγελματικού προσανατολισμού, ψυχολόγων και κοινωνικών λειτουργών<sup>42</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **« Η πολλαπλή σκλήρυνση στα παιδιά »**

#### **2.1 Διαγνωστικά κριτήρια**

Η διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ , και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων<sup>43</sup>. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι μονοεστιακή ή πολυεστιακή, και η ευρεία κατανομή των βλαβών οδηγεί σε ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων όπως<sup>44,45</sup>:

- **απώλεια συνείδησης**
- **μυϊκή αδυναμία**
- **απώλεια όρασης**
- **έλλειψη συντονισμού**
- **γνωστική δυσλειτουργία**
- **κόπωση**
- **άλγος**
- **διαταραχή των σφικτήρων**

Η μεγαλύτερη πρόκληση στην αντιμετώπιση της ΠΣ είναι ότι το κλινικό προφίλ της αλλάζει μέσα στο χρόνο. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ διαχωρίζονται από τη διάσταση στο χώρο και στο χρόνο.

#### **2.2 Διάσταση στο χώρο**

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση των κριτηρίων της διάστασης χώρο σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2010 κατά McDonald.

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) δεν θεωρείται σήμερα ικανή για να υποκαταστήσει τη διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας προκειμένου να τεθεί η

διάγνωση. Τα θετικά όμως ευρήματα από την ανάλυση του ENY (αυξημένος δείκτης IgG ή  $\geq 2$  ολιγοκλωνικές δέσμες) είναι χρήσιμα για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους απομυελινωτικής φύσης της υποκείμενης νόσου, την αξιολόγηση πιθανής εναλλακτικής διάγνωσης και την πρόβλεψη της κλινικά βέβαιης ΠΣ.

### **2.3 Διάσταση στο χρόνο**

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για το κριτήριο της διάστασης στο χρόνο (dissemination in time), ακόμα και απουσία ενός καινούργιου απομυελινωτικού επεισοδίου.

#### ***Επιδημιολογικά δεδομένα***

Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών<sup>46</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται περίπου σε 1,35–2,5:100.000 γενικά στην παιδική ηλικία και 0,4–1,4:100.000 για τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, αν και παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων χωρών. Έτσι, αναφέρεται συχνότητα από 1-10:100.000 στην Ιαπωνία και μέχρι 248:100.000 στον Καναδά.

Γενικότερα, οι περιοχές που απομακρύνονται από τον Ισημερινό (Καναδάς και Βόρεια Ευρώπη) θεωρούνται περιοχές υψηλού κινδύνου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι άτομα που μεταναστεύουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου κατά την παιδική ηλικία αποκτούν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου της χώρας στην οποία εγκαθίστανται.

Σε ό,τι αφορά την ηλικία εμφάνισης της νόσου στα παιδιά, η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται μεταξύ 9 και 13 ετών, ενώ θεωρείται σπάνια σε μικρότερες ηλικίες. Η αναλογία μεταξύ των δύο φύλων διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε ηλικίες μικρότερες των 6 ετών, η αναλογία κοριτσιών : αγοριών είναι 0,8:1, αυξάνεται σε 1,6:1 σε ηλικίες 6-10 ετών και σε 2,1:1 στα παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες, όπου η αντίστοιχη αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3:1<sup>47</sup>.

Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα θήλεα άτομα πιθανώς αντικατοπτρίζει κάποιον ορμονικό συντελεστή στην παθογένεια της νόσου. Ποικίλες θεωρίες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την υπεροχή των θήλεων ατόμων, ιδίως μετά την εφηβεία. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκτίθενται σε κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα, οι φυλετικές ορμόνες και άλλοι νευροενδοκρινικοί παράγοντες δρουν ως ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης. Φαίνεται ότι ενώ στην ΠΣ τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε εκτροπή του ανοσιακού συστήματος σε Th1 απάντηση, η μεγάλη αύξηση των γυναικείων ορμονών κατά την κύηση οδηγεί σε παροδική στροφή προς Th2 ανοσιακή απάντηση<sup>48</sup>. Επιπροσθέτως, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος υποτροπών (έως και διπλάσιος) τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό.

## **2.4 Αιτιολογία**

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Φαίνεται ότι εμπλέκονται **περιβαλλοντικοί παράγοντες** που επιδρούν σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα. Η **γενετική προδιάθεση** υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ένα ποσοστό 6-21% των παιδιών με ΠΣ έχουν συγγενή πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού που πάσχει από τη νόσο<sup>49</sup>.

Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 5%, αντιπροσωπεύοντας, όμως, 20-40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, όπου η συχνότητα είναι περίπου 0,2%<sup>50</sup>.

Σε μονοωογενείς διδύμους ο κίνδυνος αγγίζει το 30% , σε αντίθεση με 2,4% στους διζυγωτικούς διδύμους, υπογραμμίζοντας το ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΠΣ<sup>51</sup>. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται παράλληλα με τον αριθμό των προσβεβλημένων συγγενών και τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης<sup>52</sup>.

Επιπλέον, ορισμένα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και συγκεκριμένα τα HLA DRB1\*1501, DQA1\*0102, DQB1\*0602, χωρίς όμως να είναι από μόνα τους αναγκαία ή επαρκή για την εκδήλωση της ΠΣ<sup>53</sup>.

Τελευταία, έχει επίσης συσχέτιση της ΠΣ με πολυμορφισμούς του γονιδίου ST8SIA1, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12p12 και κωδικοποιεί την ST8 alpha-N-acetyl-neuraminidase 1.

Στους διάφορους αιτιολογικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που πιθανώς να σχετίζονται με τη νόσο υπάγονται ορισμένες **ιογενείς λοιμώξεις, τα επίπεδα της βιταμίνης D και το κάπνισμα**. Ο καθορισμός του ρόλου των ιογενών λοιμώξεων στην εμφάνιση της ΠΣ δεν είναι εύκολος, εάν αναλογιστεί κανείς το χρόνο επώασης που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στον ιό και της έναρξης της νόσου. Θεωρείται ότι κάποιος ιογενής παράγοντας μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΠΣ μέσω πληθώρας μηχανισμών:

**α)** Παροδική ή εμμένουσα λοίμωξη εκτός του ΚΝΣ μπορεί να ενεργοποιήσει τα αυτοαντιδρώντα Τ κύτταρα μέσω μηχανισμού μοριακής μίμησης ή άλλων μη ειδικών μηχανισμών.

**β)** Λοίμωξη του ΚΝΣ μπορεί να επάγει σειρά γεγονότων που εννοούν την “αυτό-ανοσία” (ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, απελευθέρωση αντιγόνων του ΚΝΣ).

**γ)** Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ΚΝΣ μπορεί να προδιαθέτουν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεγμονής και απομυελίνωσης.

**δ)** Η εμμένουσα ιογενής λοίμωξη του ΚΝΣ πιθανώς να διεγείρει φλεγμονώδεις διεργασίες βλαπτικές στα ολιγοδενδροκύτταρα ή να ασκεί άμεση βλαπτική επίδραση σε αυτά.

Συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα, κοκκύτη, απλό έρπητα τύπου 1, έρπητα ζωστήρα και παρβοϊό Β19, αλλά **η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) αυξάνει 3-5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου**<sup>54</sup>.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αποδοθεί στο ρόλο των εμβολιασμών ως προς την “πυροδότηση” των απομυελινωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, ο εμβολιασμός έναντι του τετάνου, της ηπατίτιδας Β και του ιού της γρίπης δεν έχει φανεί να σχετίζεται ούτε με την αρχική εκδήλωση ΠΣ αλλά ούτε και με την εμφάνιση υποτροπών.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την ΠΣ με τα **χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D**. Πληθυσμοί που διαβιούν σε υψηλό υψόμετρο, αλλά προσλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ. Παράλληλα, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η ενίσχυση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης D ήδη από την παιδική ηλικία φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΠΣ. Η από του στόματος χορήγηση της εν λόγω βιταμίνης δεν αναπαράγει πλήρως την επίδραση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, αφού έχει αποδειχθεί ότι η τελευταία διεγείρει νευρο-ενδοκρινικές και ανοσοτροποποιητικές διεργασίες που πιθανώς να λειτουργούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με την από το δέρμα παραγόμενη βιταμίνη<sup>54</sup>.

Ένας άλλος ισχυρός αιτιολογικός παράγοντας αποτελεί το **παθητικό κάπνισμα**. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΠΣ υπερδιπλασιάζεται, όταν οι γονείς είναι καπνιστές και αυξάνει περαιτέρω όταν τα παιδιά εκτίθενται στο κάπνισμα για διάστημα πέραν της δεκαετίας<sup>56</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Hedstrom και συν. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ύπαρξης δύο συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων κινδύνου, την παρουσία του HLA-DRB\*15 και την απουσία του HLA-A\*02<sup>57</sup>.

## **2.5 Κλινική Εικόνα**

Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά των ενηλίκων και περιλαμβάνουν:

Αισθητικά συμπτώματα

- μούδιασμα
- μη φυσιολογικές αισθήσεις (καρφίτσες, βελόνες, πόνος)
- διαταραχές της όρασης
- ζαλάδα

Κινητικά συμπτώματα

- αδυναμία
- δυσκολία στο περπάτημα
- προβλήματα εντέρου και ουροδόχου κύστης
- ανεπαρκής συντονισμός
- ακαμψία

## Άλλα συμπτώματα

- ευαισθησία στη θερμότητα
- κούραση
- συναισθηματικές αλλαγές
- γνωστικές αλλαγές

Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ΠΣ στα παιδιά μπορεί να αντανακλά οποιοδήποτε από τα επίκτητα απομυελινωτικά σύνδρομα:

- **οπτική νευρίτιδα**
- **οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM)**
- **πολυεστιακή ή μονοεστιακή νευρολογική δυσλειτουργία ή οξεία εγκάρσια μυελίτιδα<sup>58</sup>.**

Ένα ποσοστό περίπου 50-70% των παιδιών θα εμφανίσει πολυεστιακή - πολυσυμπτωματική κλινική εικόνα, ενώ το 30-50% θα εμφανίσει μονοεστιακή κλινική εικόνα.

Συγκεκριμένα, η μονοεστιακή συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει:

- **οπτική νευρίτιδα (10-22%),**
- **κινητική δυσλειτουργία (30%),**
- **αισθητικά συμπτώματα (15-30%),**
- **αταξία (5-15%) ή**
- **συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους (25%)<sup>59</sup>**

Η μονοσυμπτωματική εμφάνιση είναι τυπική στην ΠΣ των ενηλίκων, ενώ η πολυσυμπτωματική εμφάνιση είναι συχνότερη στην ΠΣ της παιδικής ηλικίας. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μπορούμε να διαχωρίσουμε δύο κύριες κλινικές εκδηλώσεις της οξείας απομυελίνωσης του ΚΝΣ.

Η πρώτη περιγράφεται συχνότερα σε ασθενείς μικρής ηλικίας (< 10 ετών) και τα συμπτώματα αναφέρονται με τον μη ειδικό όρο «**οξεία εγκεφαλίτιδα**», που μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και της νοητικής λειτουργίας, ημιπληγία ή διπληγία, δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας ή του εγκεφαλικού στελέχους και οπτική νευρίτιδα. Η εμφάνιση σπασμών δεν είναι αρκετά

συχνή, αλλά παρατηρείται στο 22% των παιδιών ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, υποδεικνύοντας μια πιο επιθετική πορεία της νόσου<sup>60</sup>. Επιπλέον, είναι δυνατόν να συνυπάρχει και συμπτωματολογία από προσβολή των βασικών γαγγλίων. Αντίθετα, στην ηλικία αυτή, θεωρείται σπανιότερη η εκδήλωση μεμονωμένων συμπτωμάτων προσβολής του νωτιαίου μυελού.

Ο δεύτερος τρόπος κλινικής παρουσίασης είναι πιο συχνός στην εφηβική ηλικία και εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες με τα οξέα απομυελινωτικά επεισόδια των ενηλίκων. Συγκεκριμένα, είναι δυνατόν να εμφανισθούν μεμονωμένα ή συνδυασμός νευρολογικών συμπτωμάτων, όπως οπτική νευρίτιδα, ημιπάρεση, συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους και αισθητικές διαταραχές, συνήθως όμως χωρίς ελάττωση του επιπέδου συνείδησης ή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας.

Κόπωση σε βαθμό που να περιορίζει τις δημιουργικές δραστηριότητες, αναφέρεται σε ποσοστό 40% των παιδιών με ΠΣ, και σε ποσοστό 75% του συνόλου των ασθενών, με χαρακτηριστική επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τις απογευματινές ώρες<sup>61</sup>. Η κόπωση στην ΠΣ οφείλεται σε δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, νευρο-ενδοκρινικές και νευρο-διαβιβαστικές τροποποιήσεις, καθώς και σε επιπρόσθετους παράγοντες, όπως οι διαταραχές ύπνου, η ύπαρξη πόνου, αλλά και στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Κάθε επεισόδιο μπορεί να διαρκέσει από μέρες μέχρι εβδομάδες. Τα επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν απουσία κάποιου εμφανούς εκλυτικού παράγοντα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μια οξεία λοίμωξη ή μια οξεία μεταβολική διαταραχή μπορεί να προδιαθέσουν στην πρόκλησή τους.

Γνωσιακές δυσλειτουργίες έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 30-66% των παιδιών με ΠΣ και επιδεινώνονται επιπλέον με την αυξανόμενη διάρκεια της νόσου και τη μικρότερη ηλικία έναρξής της. Αναφέρεται ότι ένα ποσοστό 10-24% των παιδιών με ΠΣ έχουν ήδη γνωσιακά ελλείμματα ή διαταραχές της μνήμης μόλις ένα χρόνο από την έναρξη της νόσου, ενώ το 70% θα εμφανίσουν παρόμοια συμπτωματολογία μέσα στα δύο πρώτα χρόνια, σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών συμβαίνει συνήθως σταδιακά<sup>62</sup>.

Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της ΠΣ σε ποσοστό 14-35% των παιδιών, ενώ το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Εκδηλώνεται με ελαττωμένη ετερόπλευρη οπτική οξύτητα, πόνο κατά την οφθαλμοκίνηση, μειωμένη χρωματική αντίληψη, σκοτώματα, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα προσβολής του ΚΝΣ. Η αμφοτερόπλευρη ΟΝ φαίνεται να παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΣ συγκριτικά με την ετερόπλευρη, σε μικρότερο όμως, βαθμό στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες<sup>63</sup>.

## **2.6 Πορεία**

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της παιδικής ΣΚΠ με έναρξη πριν τα 16 χρόνια αναφέρει ότι το 96% από 1.540 παιδιά έχουν διαγνωστεί με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή και μόνο 57 (3.7%) παιδιά διαγνώστηκαν με πρωτοπαθώς προοδευτική μορφή. Από τα 1.540 παιδιά τα 263 (17%) ήταν κάτω των 10 ετών όταν παρουσιάστηκε το πρώτο επεισόδιο.

Στη Γαλλία από τους 197 ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν 11.9 ετών. Η μέση ηλικία μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου επεισοδίου ήταν 7.8 μήνες.

Τα μικρότερα παιδιά (<10 ετών) έχουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την πρώτη έως την δεύτερη επίθεση (μέσος όρος: 10-12 μήνες, και εύρος: 1-110) σε αντίθεση με μεγαλύτερα παιδιά ( $\geq 10$  ετών, μέσος όρος 6-8 μήνες και εύρος: 1-90)

Η ανάλυση του περιστατικού της ΠΣ καθορίζει την πρώτη υποτροπή και δείχνει ότι το 50% της πρώτης υποτροπής εμφανίζεται στο διάστημα των πρώτων 8 μηνών και το 80% εμφανίζεται μεταξύ των πρώτων 2 ετών.

## **2.7 Διαγνωστική προσέγγιση**

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά περιλαμβάνει, πέραν της ενδελεχούς κλινικής εξέτασης:

- ανοσολογικό έλεγχο
- την εξέταση του ENY
- τα προκλητά δυναμικά και
- την μαγνητική τομογραφία.

Σε ό,τι αφορά το ENY, πλειοκυττάρωση παρατηρείται σε ποσοστό 66% των ασθενών<sup>64</sup>. Οι πρωτεΐνες στο ENY κυμαίνονται μεταξύ 100-720 mg/L. Ολιγοκλωνικές δέσμες παρατηρούνται σε ποσοστό 75% των παιδιών με κλινικά επιβεβαιωμένη ΠΣ. Το ποσοστό αγγίζει το 81% με την πρόοδο της νόσου<sup>65</sup>.

Ωστόσο, στα παιδιά η μη ανεύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΣ. Επιπλέον, ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY ανευρίσκονται και σε άλλες φλεγμονώδεις και λοιμώδεις παθήσεις του ΚΝΣ. Ολιγοκλωνικές δέσμες είναι λιγότερο πιθανόν να είναι θετικές σε παιδιά με ADEM, ενώ σπάνια ανευρίσκονται σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα όπου και συνήθως είναι παροδικές.

Ο έλεγχος των προκλητών δυναμικών μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να επιβεβαιώσει τη βλάβη. Σε μια μελέτη 156 παιδιών με ΠΣ, εξετάστηκαν τα προκλητά δυναμικά στα 85 (55%) και βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα σε ποσοστό 56%, ενώ μόλις το 40% παρουσίαζαν διαταραχές όρασης. Πάντως το ποσοστό θετικών οπτικών προκλητών δυναμικών είναι πολύ μεγαλύτερο σε περίπτωση συνύπαρξης οπτικής νευρίτιδας, φτάνοντας σε μια άλλη μελέτη το 96%.

Τα συνήθη ευρήματα στην MRI περιλαμβάνουν ωοειδείς περιοχές αυξημένου σήματος στις ακολουθίες πυκνότητας πρωτονίων και T2 ακολουθίες, εντοπιζόμενες στην εν τω βάθει λευκή ουσία, καθώς και εμπλουτισμό των περιοχών αυτών μετά από έγχυση γαδολινίου στις T1 ακολουθίες, ως αποτέλεσμα της παροδικής ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού τη στιγμή δημιουργίας νέων βλαβών. Εάν οι εμπλουτιζόμενες βλάβες γίνουν μόνιμες, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με νευραξονική απώλεια και σοβαρή καταστροφή της θεμέλιας ουσίας.

Η MRI με χορήγηση γαδολινίου θεωρείται 5-10 φορές πιο ευαίσθητη από τα κλινικά δεδομένα στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, λόγω της πρώιμης ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε κάθε νέο επεισόδιο, είναι δυνατόν να ανιχνευθούν 5-10 πρωτοεμφανιζόμενες απομυελινωτικές πλάκες στον έλεγχο με MRI. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών στην αρχική MRI συγκριτικά με τους ενήλικες, ιδίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στους ενήλικες<sup>66</sup>.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρουσιάζουν 85% ευαισθησία και 98% ειδικότητα για τη διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά: 1) παρουσία  $\geq 5$  βλαβών, 2)  $\geq 2$  περικοιλιακές εστίες και 3)  $\geq 1$  βλάβη στο εγκεφαλικό στέλεχος. Επιπλέον, ο συνδυασμός οποιονδήποτε από τα ακόλουθα στοιχεία μπορεί να διακρίνει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ από επεισόδιο ADEM: παρουσία “μελανών οπών” στις T1 ακολουθίες, παρουσία  $\geq 2$  περικοιλιακών εστιών και απουσία διάχυτων αμφοτερόπλευρων αλλοιώσεων<sup>67</sup>.

## **2.8 Πρόγνωση**

Έχουν προσδιορισθεί ορισμένες παράμετροι που βοηθούν στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου καθώς και της πρόγνωσης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση διαφόρων μελετών φάνηκε ότι:

1. η εμφάνιση διαταραχών των σφιγκτήρων από την έναρξη της νόσου
2. η ατελής αποκατάσταση μετά το πρώτο επεισόδιο και
3. το βραχύ διάστημα μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου επεισοδίου

αποτελούν κλινικούς δείκτες που συνδέονται ισχυρά με κακή πρόγνωση<sup>103</sup>.

Υψηλό φορτίο αλλοιώσεων στις T2 ακολουθίες κατά τη διάγνωση και ταχεία συσσώρευση τέτοιων αλλοιώσεων ήδη από τα πρώτα χρόνια της νόσου, σχετίζονται με μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας σε μετέπειτα στάδια<sup>104</sup>. Αντιθέτως, δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με το φύλο του ασθενούς και την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων<sup>105,106</sup>. Η εμφάνιση σπασμών φαίνεται να προοιωνίζει πτωχή πρόγνωση<sup>107</sup>.

Παιδιά με χρόνια νόσο φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας κόπωσης, συναισθηματικών, γνωσιακών και μαθησιακών διαταραχών.

Περίπου το 30%-48% των παιδιών με ΣΚΠ έχουν συναισθηματικές διαταραχές. Οι πιο συνηθισμένες είναι η κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές, συνδυασμός άγχους και καταθλιπτικής διαταραχής, διαταραχή πανικού, διπολική διαταραχή και διαταραχή προσαρμογής.

Οι έφηβοι με ΠΣ συχνά αναφέρουν δυσκολίες σε υψηλού επιπέδου φλοϊκές λειτουργίες και στην οργάνωση πολλαπλών διεργασιών. Οι γνωσιακές δυσλειτουργίες μπορεί να συμβούν σε πρώιμο στάδιο σε ποσοστό έως και 65%<sup>108</sup>. Τα παιδιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω της σύγχρονης και ταχέως εξελισσόμενης ανάπτυξης και ωρίμανσης. Επιπλέον συχνά παρατηρούνται κινητικές και οπτικές διαταραχές. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης στο προχωρημένο αυτό στάδιο κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ετών στο 50% των ασθενών με ΠΣ<sup>105</sup>.

Τα ποσοστά φαίνονται κάπως ευνοϊκότερα για την ΠΣ της παιδικής ηλικίας, αφού, συγκριτικά με τους ενήλικες, τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο διάστημα υποτροπιάζουσας φάσης, με παρατεταμένο διάστημα για την εμφάνιση συγκριμένου βαθμού αναπηρίας, ενώ το 76% των παιδιατρικών ασθενών διατηρούν τις κινητικές τους λειτουργίες 5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Ένα ποσοστό της τάξης του 40-60% θα υποτροπιάσει μέσα στο πρώτο έτος από την εμφάνιση της νόσου, αντανακλώντας τη γενική τάση των παιδιών να παρουσιάζουν περισσότερες υποτροπές συγκριτικά με τους ενήλικες<sup>109,110</sup>.

Σύμφωνα με τους McAlpine και Compston, ο μέσος ρυθμός υποτροπών είναι 0,3 με 0,4 υποτροπές ανά έτος, αλλά το μεσοδιάστημα μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων και της πρώτης υποτροπής παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις. Στο 30% των ασθενών συμβαίνει στο πρώτο έτος από την έναρξη της νόσου, 20% σε διάστημα δύο ετών, 20% μέσα σε 5-9 έτη και σε 10% μεταξύ 10-30 ετών. Οι Kurtzke και συν. αναφέρουν ότι από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης αναπηρίας, είναι ο βαθμός αναπηρίας στα 5 πρώτα έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων<sup>111</sup>.

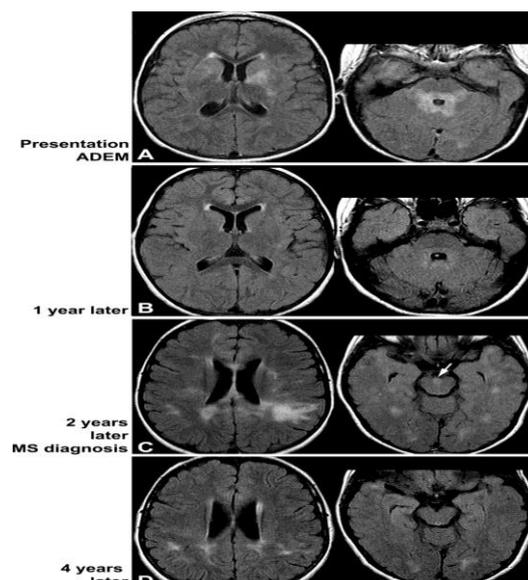
Συμπερασματικά, η πρώιμη έναρξη της ΠΣ στην παιδική ηλικία αποτελεί κλινική οντότητα που πλέον αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα, λόγω της ισχυρής κλινικής

υποψίας αλλά και των διαγνωστικών μέσων. Η πορεία της νόσου στον ευαίσθητο πληθυσμό των παιδιών παρουσιάζει συχνές εξάρσεις και υφέσεις. Η έγκυρη και έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου σημαίνει περιορισμό των γνωστικών δυσλειτουργιών, αποφυγή της αναπηρίας και φυσικά καλύτερη ποιότητα ζωής, όχι μόνο στην παιδική ηλικία, αλλά και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής αργότερα. Η διαγνωστική αλλά και θεραπευτική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά αποτελεί ισχυρή πρόκληση για τον παιδονευρολόγο.

## **2.9 Διαφορική διάγνωση**

Επειδή η ΠΣ είναι σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία, θα πρέπει πρωτίστως να αποκλεισθούν άλλα αίτια επίκτητης απομυελίνωσης, όπως η οξεία απομυελινοτική εγκεφαλομυελίτιδα (acute disseminating encephalomyelitis, ADEM), η εγκάρσια μυελίτιδα, και άλλες παθήσεις της λευκής ουσίας<sup>68</sup>.

Τυπικά, το ADEM εμφανίζεται έπειτα από ανοσοποίηση, λοίμωξη ή και χωρίς κανέναν εκλυτικό παράγοντα, αλλά και η ΠΣ μπορεί να εκδηλωθεί έπειτα από ανοσολογικό ερέθισμα. Το ADEM μπορεί να εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό και υπνηλία, ωστόσο κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίσει και η ΠΣ, ειδικά στις μικρές ηλικίες.



Η MRI δείχνει εκτεταμένες πολυεστιακές βλάβες στη λευκή ουσία αλλά δεν αρκούν για να γίνει ασφαλής διαφορική διάγνωση από την ΠΣ. Ωστόσο, σε επαναληπτικές MRIs φαίνεται η παρουσία καινούργιων βλαβών, οι οποίες συνηγορούν υπέρ της ΠΣ.

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μπορεί να μη βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, ενώ ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY μπορεί να βρεθούν και στο ADEM. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να τεθεί η διάγνωση με την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, η πρώτη γραμμής θεραπεία, δηλαδή τα κορτικοστεροειδή, είναι ίδια και για τις δύο καταστάσεις. Επίσης, υπάρχουν καταστάσεις που μπορεί να “μιμηθούν” την κλινική εικόνα της ΠΣ.

### **Αρκετά σημεία “κλειδιά” βοηθούν στη διαφορική διάγνωση:**

- 1) δεδομένου ότι η πρωτοπαθής προϊούσα ΠΣ είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά, προοδευτική εκφύλιση των νευρώνων χωρίς υποτροπές θα πρέπει να θέσει την υπόνοια συγγενών λευκοδυστροφιών (π.χ. μεταχρωματική λευκοδυστροφία, νόσος Alexander, νόσος Krabbe, μιτοχονδριακές ή άλλες μεταβολικές παθήσεις),
- 2) προϋπάρχουσα αναπτυξιακή καθυστέρηση δεν είναι τυπικό γνώρισμα της ΠΣ, αν και μπορεί να εγκατασταθεί στην πορεία της νόσου,
- 3) οικογενειακό νευροεκφυλιστικής νόσου της λευκής ουσίας θα μας οδηγήσει σε κληρονομικές παθήσεις όπως η νόσος Pelizeaus Merzbacher, κ.α.,
- 4) εμμένουσα κεφαλαλγία, αρθραλγίες, εξάνθημα θέτουν την υπόνοια αγγειίτιδας ή συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου.

## **2.10 Αντιμετώπιση**

Στα παιδιά, το οξύ επεισόδιο αντιμετωπίζεται, συνήθως, με χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, κατά προτίμηση ενδοφλέβια, σε δόση  $\leq 30\text{mg/kg}$  ή κατά άλλους μέχρι  $40\text{mg/kg}$ , για τα παιδιά σωματικού βάρους  $\leq 30\text{kg}$ , και  $1\text{g/ημερησίως}$  για τα παιδιά βάρους  $>30\text{kg}$ , επί 3-5 ημέρες. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή επιταχύνει την αποκατάσταση από τις υποτροπές. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στην ΠΣ παραμένει άγνωστος.

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι η ελάττωση του οιδήματος, η σταθεροποίηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η ελάττωση των κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή και η επαγωγή της απόπτωσης των T-κυττάρων<sup>69</sup>.

Η επιτρεπόμενη συχνότητα ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν έχει αποσαφηνισθεί, αλλά προτείνεται να μη χορηγούνται πάνω από τρεις φορές ανά έτος<sup>70</sup>.

Η πλασμαφαίρεση αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο σε ποικίλες αυτοάνοσες νευρολογικές παθήσεις. Πιστεύεται ότι η ευεργετική δράση της πλασμαφαίρεσης οφείλεται στην απομάκρυνση κυκλοφορούντων φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταροκινών. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η θεραπεία χορηγείται εντός 4-6 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί μικρός μόνο αριθμός παιδιατρικών ασθενών στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη μέθοδος, αλλά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>71,72</sup>.

Η χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg) αποτελεί ένα κλασματοποιημένο παράγωγο αίματος που αποτελείται από συμπυκνωμένη ανοσοσφαιρίνη IgG, που προέρχεται από δεξαμενή πλάσματος 3.000-10.000 ή και περισσότερων ανθρώπων. Λόγω των ανοσοτροποποιητικών της ιδιοτήτων, έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Η IVIg προτείνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ των οποίων τα συμπτώματα υποτροπιάζουν μετά από ημέρες ή εβδομάδες της διακοπής των στεροειδών. Το δοσολογικό σχήμα που προτείνεται είναι 0,4 g/kg χορηγούμενα αρχικά για 5 ημέρες, ακολουθούμενα από ώση IVIg ανά δύο ή τρεις μήνες για διάστημα 6 μηνών μέχρι 1 έτους<sup>73</sup>. Άλλο θεραπευτικό σχήμα που έχει χρησιμοποιηθεί είναι IVIg 1 g/kg/ημέρα μηνιαίως για δύο ημέρες για παιδιά βάρους <50kg, ή για διάστημα 4-5 ημερών για παιδιά βάρους >50kg<sup>74,75</sup>.

Βάσει μεγάλων κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ, ο FDA (US Food and Drug Administration) και ο EMEA (European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει τροποποιητικά της νόσου φάρμακα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου.

Αυτά περιλαμβάνουν τα σκευάσματα:

- ιντερφερόνης-β (IFN-β),
- οξική γλατιραμέρη (glatiramaeracetate),
- το μονοκλωνικό αντίσωμα ναταλιζουμάμπη (natalizumab)
- ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας μιτοξαντρόνη (mitoxantrone).

Η ιντερφερόνη-β (IFN-β) είναι μια σχετικά μικρή πρωτεΐνη (μεγέθους περίπου 1/10 του μεγέθους της ανοσοσφαιρίνης IgG), η οποία ασκεί την πολύπλοκη δράση της επάγοντας διάφορες γενετικές και μεταβολικές διαδικασίες<sup>76</sup>. Η ιντερφερόνη χρησιμοποιήθηκε στην ΠΣ, επειδή θεωρείται ότι ελαττώνει τη σύνθεση της IgG μέσω άμεσης επίδρασης στα πλασματοκύτταρα και στη λειτουργία των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (Natural killer cells)<sup>77</sup>. Επιπλέον, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και ελαττώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ανακατευθύνοντας την ανοσιακή απάντηση από τη φλεγμονώδη Th1 σε Th2 τύπου<sup>78</sup>. Η IFN-β σταθεροποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ελαττώνοντας τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων, πιθανότατα μέσω ελάττωσης των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου (VCAM και ICAM) και της παραγωγής χημειοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας<sup>79-80</sup>.

Τελευταία δεδομένα προτείνουν θεραπεία με IFN-β ή οξική γλατιραμέρη αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της ΠΣ. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι ανώτερη κατά τη διάρκεια των πρώιμων φλεγμονωδών φάσεων της νόσου συγκριτικά με αργότερα στάδια. Τα έως σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η IFN-β και η οξική γλατιραμέρη είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά στον παιδιατρικό πληθυσμό<sup>81</sup>. Η θεραπεία με IFN-β ελαττώνει σημαντικά το κίνδυνο υποτροπών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της νόσου<sup>82</sup>. Το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, αλλά σύμφωνα με το πρόσφατο European Consensus<sup>83</sup>, η έναρξη της θεραπείας με IFN-β προτείνεται να αρχίζει στο 25-50% της δόσης των ενηλίκων με προοδευτική αύξηση σε διάστημα 2-3 μηνών στην πλήρη δόση των ενηλίκων. Έχουν χρησιμοποιηθεί η ενδομυϊκή και υποδόρια IFN-β1a, και η υποδόρια IFN-β1b. Διάφορες αναδρομικές μελέτες καταλήγουν στην τιτλοποίηση της δόσης στα 30mg μια φορά ημερησίως για την ενδομυϊκή IFN-β1a, και 22 ή 44mg τρεις φορές ημερησίως για την υποδόρια IFN-β1a<sup>84-89</sup>.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς υπό θεραπεία με IFN-β είναι σπάνιες και γενικά η θεραπεία με IFN-β θεωρείται καλώς ανεκτή<sup>84,87,89,90</sup>.

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι:

- η εμφάνιση συμπτωμάτων γριππώδους συνδρομής, σε ποσοστό έως 65%,
- η λευκοπενία (8-27%)
- η θρομβοπενία (16%)
- η αναιμία (12%)
- η παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (21-33%).

Στις τοπικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται τοπικές αντιδράσεις (>66%), αποστήματα (6%) και νέκρωση στο σημείο της ένεσης (6%), στις περιπτώσεις υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου<sup>84,87-89</sup>. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές παράμετροι και η ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας και ανά 3-6 μήνες, ή κατά άλλους μηνιαίως για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια ανά τρίμηνο. Εάν τα ηπατικά ένζυμα παραμένουν αυξημένα (πάνω από το διπλάσιο) παρά την ελάττωση της δόσης, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας<sup>91</sup>. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται ετησίως. Η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της IFN-β (επιβεβαιωμένων τουλάχιστον με δύο μετρήσεις σε χρονική απόσταση τουλάχιστον 3 μηνών) ελαττώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πιθανώς αποτελεί ένδειξη διακοπής της τελευταίας<sup>92</sup>.

Η οξική γλατιραμέρη είναι το οξικό άλας ενός μείγματος συνθετικών πολυπεπτιδίων που περιλαμβάνουν την L-αλανίνη, το L-γλουταμινικό οξύ, την L-λυσίνη και την L-τυροσίνη. Το φάρμακο είναι σχεδιασμένο ώστε να μιμείται την ανθρώπινη μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), και πιστεύεται ότι επάγει απάντηση έναντι της μυελίνης μεσολαβούμενη από τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα και επηρεάζει τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων<sup>93</sup>. Παράλληλα, κατευθύνει την ανοσιακή απάντηση προς Th2 και Th3 τύπου και βοηθάει στην αποκατάσταση της λειτουργίας των ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων, ενώ πιθανώς ασκεί ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες στα B-λεμφοκύτταρα και νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω αύξησης της παραγωγής του “brain-derived neurotropic factor” (BDNF)<sup>91,93-99</sup>. Έχει αποδειχθεί

ότι η θεραπεία με οξική γλατιραμέρη ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπών κατά περίπου 30% συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι ενδείξεις χορήγησης του συγκεκριμένου φαρμάκου στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες<sup>100-102</sup>. Χωρίς να έχει καθιερωθεί συγκεκριμένη δόση, αναφέρεται η χορήγηση της δόσης των ενηλίκων (20mg/ημερησίως) και στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται η συγκοπή, η υπέρταση, η παγκρεατίτιδα, γαστρεντερικές και αιματολογικές διαταραχές και επιπλοκές από το ΚΝΣ. Δε θα πρέπει να συνδυάζεται με την ναταλιζουμάμπη λόγω αύξησης του κινδύνου προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας<sup>91</sup>. Γενικά θεωρείται ότι η οξική γλατιραμέρη έχει ευνοϊκότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές στην ΠΣ.

Φαίνεται ότι τουλάχιστον στο ένα τρίτον των παιδιών με ΠΣ θα χρειαστεί έναρξη ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Παρόλα αυτά, η εμπειρία στη χρήση αυτών των φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένη. Στην κατεύθυνση αυτή κινείται η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, το mycophenolate mofetil, η ναταλιζουμάμπη κ.α.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **«Ψυχικές διαταραχές»**

Η εμφάνιση ψυχολογικών αλλαγών στην ΣΚΠ μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και πριν την διάγνωση, όταν οι ασθενείς βιώνουν απροσδόκητα τα πρώτα νευρολογικά συμπτώματα και αισθάνονται ευάλωτοι. Στην συνέχεια οι ψυχολογικές αλλαγές συνεχίζονται κατά την διάρκεια της διάγνωσης της ασθένειας. Και στις δύο περιπτώσεις οι ασθενείς ανέφεραν μεγάλες συναισθηματικές αντιδράσεις όπως σοκ, άγχος, φόβο, θλίψη, λύπη, θυμό ή αβεβαιότητα, ντροπή, απώλεια της ταυτότητας και εγκατάλειψη τα οποία μπορεί να διαδραματίσουν ένα σημαντικό ρόλο στην μελλοντική ανάπτυξη ψυχολογικής δυσλειτουργίας<sup>112</sup>.

Ένα σημαντικό αποτέλεσμα πολλών μελετών είναι η αίσθηση ανακούφισης που αισθάνονται ορισμένοι ασθενείς όταν τελικά διαγιγνώσκονται με ΣΚΠ. Αυτό εξηγείται ίσως στο ότι βρίσκουν λύση στα προβλήματά που τους ταλαιπωρούν, γνωρίζοντας πλέον την πηγή των προβλημάτων. Με αυτόν τον τρόπο αισθάνονται περισσότερο θετικοί ως προς την διαχείριση των συμπτωμάτων τους.

Στο σύνολό τους, τα ψυχολογικά συμπτώματα μπορούν να αποδοθούν στις πολλές πτυχές που σχετίζονται με αυτήν την χρόνια, προοδευτική και απρόβλεπτη νευρολογική ασθένεια. Η ΣΚΠ επηρεάζει πολλούς τομείς της λειτουργικότητας, μειώνει σωματικές λειτουργίες, οδηγεί σε αναπηρία και είναι πιθανόν να προκαλεί διαταραχές στον τομέα της εκπαίδευσης, της απασχόλησης, της σεξουαλικής και οικογενειακής λειτουργικότητας, στις σχέσεις και στις καθημερινές δραστηριότητες.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται και αυξάνεται η αναπηρία, σημαντικές επιπτώσεις στην αίσθηση του εαυτού μπορούν να συμβούν αναγκάζοντας τον ασθενή να επαναπροσδιορίζει συνεχώς την αυτοεικόνα του. Η εξέλιξη της νόσου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αντιληπτή έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, απομόνωσης και κοινωνικής απόσυρσης τα οποία συμβάλλουν περαιτέρω σε σοβαρότερες επιπτώσεις της ΣΚΠ.

Επίσης συναισθήματα αβεβαιότητας σχετικά με την καθημερινή υγεία και την απώλεια αυτοεκτίμησης οφείλονται στην πιθανότητα μιας επερχόμενης υποτροπής στην υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα μορφή. Επιπλέον οι δυσάρεστες παρενέργειες από τα φάρμακα διαταράσσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής<sup>113</sup>.

### **3.1 Κατάθλιψη**

«Στην καθημερινή ζωή με τον όρο κατάθλιψη εννοούμε μια κατάσταση θλίψης και μελαγχολίας, αυτό συνήθως είναι παροδικό και μάλλον οφείλεται σε κάτι σχετικά ασήμαντο και επουσιώδες. Η κατάθλιψη διαφέρει από την Κλινική Κατάθλιψη η οποία χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που διαρκούν πάνω από δύο εβδομάδες και είναι τόσο σοβαρά ώστε να επεμβαίνουν στην καθημερινότητα ενός ατόμου.»

Η κατάθλιψη είναι μακράν η πιο κοινή ψυχική διαταραχή στην ΣΚΠ. Μπορεί να είναι όχι μόνο μια συνέπεια της ΣΚΠ αλλά και ένα άμεσο σύμπτωμα της ίδιας της νόσου. Συνήθως είναι πιο συχνή κατά την διάρκεια των υποτροπών από ότι στην ύφεση ή από ότι όταν είναι προοδευτική.

Μια ποικιλία από ψυχολογικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί στη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), με καταθλιπτικά συμπτώματα και αλλοιώσεις στην αυτο-αντίληψη. Η κατάθλιψη φαίνεται να σχετίζεται με την αναπηρία που παρουσιάζεται στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Επιπρόσθετα συσχετίστηκε με μια σειρά από ψυχολογικές μεταβλητές, όπως η αβεβαιότητα σχετικά με την ασθένεια και την ελπίδα που τρέφουν για το μέλλον τους, τον χειρισμό των διαφόρων συναισθημάτων τους.

Αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι κανένας από αυτούς τους ψυχολογικούς συσχετισμούς μεσολάβησαν ή μετρίασαν τη σχέση μεταξύ αναπηρίας και κατάθλιψης. Η σχέση μεταξύ αναπηρίας και κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας συνήθως ερμηνεύεται ως απόδειξη ότι η κατάθλιψη είναι ψυχογενής και αντιδρά στις απαιτήσεις και τους περιορισμούς αυτής της ασθένειας<sup>114</sup>.

Η συχνότητα της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΚΠ φανερώνει ένα κίνδυνο αυτοκτονίας ή απόπειρας. Κάποιες μελέτες που διεξήχθησαν στις βόρειες χώρες

ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονιών σε ασθενείς με ΣΚΠ, φτάνοντας σε τιμές 7,5 φορές για μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονία σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό ίδιας ηλικίας. Ο υψηλότερος κίνδυνος αυτοκτονίας βρέθηκε σε νεότερους άντρες ασθενείς μέσα στα πρώτα 5 χρόνια της διάγνωσης. Σε μία άλλη μελέτη που επικεντρώθηκε στον αυτοκτονικό ιδεασμό και στις απόπειρες αυτοκτονίας στους ασθενείς με ΣΚΠ, βρέθηκε επικράτηση της πρόθεσης αυτοκτονίας σε ποσοστό της τάξης του 28,6% , ενώ αξιοσημείωτο είναι πως το 6,4% των ασθενών είχαν ήδη αποπειραθεί να αυτοκτονήσουν.

Όσον αφορά την σύνδεση μεταξύ της ιντερφερόνης βήτα και της κατάθλιψης στην ΣΚΠ κοινώς πιστεύεται ότι αυτή η θεραπεία προκαλεί επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Αυτή η πεποίθηση προέκυψε από κάποιες μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων αυτοκτονίας ή απόπειρας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την νόσο . Επίσης στην μελέτη CHAMPS ένα υψηλό ποσοστό της κατάθλιψης (20%) βρέθηκε σε ασθενείς που έπαιρναν την συγκεκριμένη θεραπεία σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου που ήταν 13% .

Μια διαχρονική μελέτη κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΚΠ διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν λάβει ιντερφερόνη βήτα από αυτούς με αμετάβλητες λειτουργίες της διάθεσης. Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που δεν δείχνουν καμιά συσχέτιση μεταξύ της ιντερφερόνης βήτα και της κατάθλιψης στην ΣΚΠ <sup>115</sup>.

Η συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της κόπωσης είναι άλλο ένα σχετικό σημείο. Στην πραγματικότητα, κάθε φορά που η κατάθλιψη αξιολογείται σε ασθενείς, η κόπωση εκτιμάται συνήθως ταυτόχρονα, όχι μόνο γιατί αυτά είναι τόσο κοινά συμπτώματα στην νόσο αλλά και γιατί η κατάθλιψη αποδίδεται στην κόπωση και το αντίστροφο. Η κόπωση είναι ένα επίμονο σωματικό σύμπτωμα που αναφέρεται από σχεδόν το 75% των ασθενών με ΣΚΠ.

Αν και μερικές μελέτες δείχνουν θετική σχέση μεταξύ κόπωσης και των επιπέδων διάθεσης ιδίως όσον αφορά την κατάθλιψη και την ψυχική κόπωση η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και κόπωσης στην ΣΚΠ δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως.

Η σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της γνωστικής λειτουργίας στην ΣΚΠ είναι ένα άλλο σημαντικό θέμα σε βαθμό που η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει την γνωστική λειτουργία και αντίστροφα. Πράγματι η γνωστική δυσλειτουργία στην ΣΚΠ είναι συχνά μια κρυφή κατάσταση η οποία φέρνει μεγάλες δυσκολίες στον ασθενή από την άποψη των καθημερινών επιδόσεων, η οποία με την σειρά της συμβάλει ακόμα περισσότερο στην κατάθλιψη, στο άγχος, την αγωνία και την κόπωση.

Η υψηλή συχνότητα των γνωστικών αλλαγών στην ΣΚΠ είναι καλά αναγνωρισμένη, επηρεάζοντας το 40-60% των ασθενών και μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία. Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να είναι ένα πρώιμο χαρακτηριστικό της απομυελινοτικής διεργασίας μπορεί να ανιχνευτεί σε ασθενείς με προοδευτική μορφή και συσχετίζεται με τον ρυθμό της σωματικής αναπηρίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει την γνωστική δυσλειτουργία.

Τέλος ο κίνδυνος υποτροπής που προκαλείται από κατάθλιψη είναι ένα ενδιαφέρον θέμα που έχει εξεταστεί σε διάφορες μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων είναι αντικρουόμενα. Ενώ ορισμένες μελέτες ανέφεραν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της εμφάνισης υποτροπών ΣΚΠ με σκορ κατάθλιψης υψηλότερο σε ασθενείς με υποτροπή από ότι σε εκείνους με διαλείπουσα στάδια άλλες μελέτες δεν είχαν βρει οποιαδήποτε σχέση.

Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στον πληθυσμό της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν είναι πολύ γνωστή. Σε συγχρονική μελέτη, 542 κατοίκων της κοινότητας, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας, εξετάστηκε η επικράτηση της χρήσης αντικαταθλιπτικών. 35% του δείγματος ανέφερε ότι χρησιμοποιούν τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, η ασφάλιση, η κούραση, και η χρήση των τροποποιητικών θεραπειών της νόσου είναι σημαντικοί παράγοντες που συνδέονται άμεσα με τη χρήση αντικαταθλιπτικών.

## **3.2 Ανησυχία**

Η ανησυχία έχει διερευνηθεί λιγότερο από την κατάθλιψη στην ΣΚΠ, αν και είναι επίσης μια αιτία αναπηρίας στους ασθενείς. Στην βιβλιογραφία η επικράτηση της ανησυχίας στην νόσο ποικίλλει ευρέως από 19% έως 90% το οποίο δείχνει πως ορισμένες μελέτες έχουν ανακαλύψει ότι η ανησυχία είναι ακόμα πιο συχνή από την κατάθλιψη και από τις μεταβολές της διάθεσης. Επιπλέον σε μια διαχρονική μελέτη 2 ετών όπου έλαβαν μέρος 102 πρόσφατα διαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΚΠ, παρατήρησαν ότι είχαν υψηλά επίπεδα ανησυχίας και αγωνίας στα πρώτα χρόνια διάγνωσης.

Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε 140 ασθενείς η επικράτηση της ανησυχίας ήταν 35,7%, με την διαταραχή πανικού να βρίσκεται στο 10%, την ψυχαναγκαστική διαταραχή στο 8,6% και την διαταραχή γενικευμένου άγχους στο 18,6%. Οι συγκεκριμένοι συγγραφείς των ερευνών διαπίστωσαν ως παράγοντες κινδύνου το γυναικείο φύλο, την συνοσηρή διάγνωση της κατάθλιψης και περιορισμένη κοινωνική υποστήριξη και επιπλέον επαλήθευσε ότι οι διαταραχές άγχους είχαν αγνοηθεί από τους ασθενείς και έτσι δεν είχαν λάβει θεραπεία.

Η ανησυχία στους ασθενείς έχει βρεθεί μαζί και με την κατάθλιψη να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αυτοκτονίας σε σχέση με ασθενείς που δεν παρουσίαζαν άγχος. Αξίζει να σημειωθεί πως ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι η ανησυχία ήταν ένα από τα συναισθήματα που πολλοί ασθενείς παρουσίαζαν πριν ακόμα την διάγνωση<sup>115</sup>.

Τα υψηλά ποσοστά ανησυχίας που περιγράφονται στην ΣΚΠ είναι αναμενόμενα λαμβάνοντας υπόψη την πορεία της νόσου. Οι ασθενείς καλούνται να ασχοληθούν με δυσάρεστα αυτοενέσιμα φάρμακα και την πίεση των συχνών αναφορών σχετικά με τα νέα δυνητικά πιο αποτελεσματικά φάρμακα, τα οποία όμως παρουσιάζουν και παρενέργειες.

Η ανησυχία μπορεί επίσης να γνωστοποιείται λόγω υποτροπών στην ΣΚΠ όπου καλούνται οι ασθενείς να αντιμετωπίσουν απροσδόκητες εξελίξεις της νόσου.

Η πτυχή αυτή διαπιστώθηκε στην μελέτη του McCabe όπου διερευνήθηκε η επίδραση των υποτροπών στην διάθεση και την αυτοεκτίμηση από 243 ασθενείς κατά την διάρκεια 18 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι άτομα με υποτροπές της

νόσου παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ανησυχίας σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς υποτροπές. Αντίθετα υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν την πιθανότητα η ανησυχία και γενικότερα το άγχος να προκαλεί την εμφάνιση υποτροπών. Όμως ο Brown και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι οι υποτροπές δεν ήταν ακόλουθες του άγχους. Έτσι η κατανόηση της σχέσης μεταξύ του άγχους και υποτροπών είναι ακόμα περιορισμένη.

### **3.3 Στρες**

«Το άγχος ή στρες είναι μια φυσιολογική σωματική και ψυχική αντίδραση σε μια απειλή ή σε μια αίτηση για την αντιμετώπιση απαιτητικών καταστάσεων. Όταν κάποιος άνθρωπος νιώθει στρες το σώμα του είναι σε ένταση και ο εγκέφαλος του πυροδοτείται από πολλαπλές σκέψεις.»

Το στρες είναι ένα διαδομένο σύμπτωμα που έχει μελετηθεί στην ΣΚΠ ως δυνητικός παράγοντας είτε με την έναρξη της νόσου είτε με την εμφάνιση υποτροπών στην νόσο. Σήμερα το στρες θεωρείται κάποιο είδος αλλαγής στην ζωή ενός ασθενούς και οδηγεί σε ψυχολογική ή βιολογική βλάβη. Έτσι, όπως αναφέρεται από τον Mohr είναι απαραίτητο να αναλυθεί ο περιβαλλοντικός στρεσογόνος παράγοντας καθώς και η ψυχοκοινωνική απάντηση και οι συνέπειες του. Το στρες μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την διάρκεια, την συχνότητα και την σοβαρότητα της νόσου. Όσον αφορά την εμφάνιση ΣΚΠ υπάρχει μια κλασσική και παλιά υπόθεση ότι στρεσογόνα γεγονότα μπορεί να είναι εκλυτικοί παράγοντες πρόκλησής τους. Η υπόθεση ήρθε στο φώς μετά τις μελέτες του Charcot ο οποίος ανέφερε ότι ο θυμός ή η θλίψη μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση κάποιων νευρολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της ΣΚΠ.

Στην συνέχεια μερικές διαχρονικές μελέτες δημοσιεύτηκαν δείχνοντας διαφορετικό αποτέλεσμα. Ωστόσο 2 ελεγχόμενες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών έδωσαν κάποια αξιόπιστα στοιχεία που έδειχναν ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ ήταν σημαντικά περισσότερο εκτεθειμένοι από τους μάρτυρες σε ασυνήθιστο άγχος 2 χρόνια πριν την έναρξη της νόσου και περιέγραφαν ένα μεγάλο αριθμό αγχωτικών καταστάσεων στη ζωή τους.

Ωστόσο ο ρόλος που διαδραματίζει το άγχος στην ασθένεια αυτή είναι ακόμα αδιευκρίνιστος. Σε μελέτη που διεξήχθη στην Νορβηγία, συμμετείχαν 172 ασθενείς και συγκρίθηκαν με το γενικό πληθυσμό. Μεταξύ των ανδρών, το 31,1% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση ανέφεραν άγχος, ενώ μόνο το 12,1% του πληθυσμού ελέγχου ανέφερε αυτό το σύμπτωμα ( $p=0,002$ ). Για τις γυναίκες, η επικράτηση του άγχους ήταν 29,7 % έναντι 17,4 % ( $p < 0,001$ ).

Σε σχέση με το στρες και τις υποτροπές στην ΣΚΠ ο Mohr διαπίστωσε μια στενή σχέση. Όπως επισημάνθηκε από τον ίδιο, όλες οι μελέτες που αναλύθηκαν στην μεταανάλυση δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στους ασθενείς που συνδέονταν με το στρες και είχαν αγχωτικό τρόπο ζωής.

Σε μια μελέτη 2 χρόνων του Franklin και των συνεργατών του διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν σημαντικά αγχωτική ζωή είχαν 3,7 φορές περισσότερο κίνδυνο για υποτροπή σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν αγχωτική ζωή. Επίσης σε έρευνα του, ο Sibley (Sibley, 1997) διαπίστωσε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του οικογενειακού και επαγγελματικού στρες και υποτροπών της ΣΚΠ. Σύμφωνα με πολλά δεδομένα το οξύ και το χρόνιο στρες έχουν διαφορετικό βαθμό κίνδυνου υποτροπής στην νόσο.

Μια προοπτική μελέτη 2 ετών που έγινε σε 101 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι ενδιαφέρουσα. Συγκεκριμένα στην μελέτη αυτή ο Broow και οι συνεργάτες του επαλήθευσαν ότι οι χρόνιοι στρεσογόνοι παράγοντες που σχετίζονται με γεγονότα ζωής δεν προβλέπουν αργότερα υποτροπές σε αντίθεση με τους οξείς στρεσογόνους παράγοντες οι οποίοι προέβλεπαν αργότερα υποτροπές της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντίθετα με άλλες μελέτες που έδειξαν πως το οξύ στρες έχει μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης υποτροπών σε σχέση με το χρόνιο στρες<sup>115</sup>.

### **3.4 Άλλες ψυχιατρικές διαταραχές**

Εκτός από τις προαναφερθείσες ψυχολογικές συνθήκες, διάφορες άλλες ψυχιατρικές ασθένειες μπορεί να περιπλέξουν την εξέλιξη της ΣΚΠ σε πολλούς ασθενείς και να συμβάλλουν στην νοσηρότητα της νόσου<sup>116</sup>.

**Διαταραχές της διάθεσης.** Ο Feinstein (Feinstein, 2006) διαχώρισε τις διαταραχές διάθεσης σε 4 ευρείες κατηγορίες που περιλαμβάνουν : την μείζονα κατάθλιψη (που παρουσιάστηκε πάρα πάνω), την διπολική συναισθηματική διαταραχή, την ευφορία και το παθολογικό κλάμα ή γέλιο.

#### **3.4.1 Διπολική συναισθηματική διαταραχή**

«Η διπολική διαταραχή (γνωστή και ως διπολική συναισθηματική διαταραχή, μανιοκαταθλιπτική διαταραχή ή απλώς μανιοκατάθλιψη), είναι μια ψυχική νόσος. Τα άτομα με διπολική διαταραχή βιώνουν επεισόδια ανεβασμένης ή ευερέθιστης διάθεσης γνωστά ως μανία εναλλασσόμενα με επεισόδια κατάθλιψης. Αυτά τα επεισόδια μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στην ικανότητα του ανθρώπου να λειτουργήσει φυσιολογικά στην καθημερινότητα του.»

Ομοίως με την κατάθλιψη, η διπολική συναισθηματική διαταραχή φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένη στην ΣΚΠ από ότι στο γενικό πληθυσμό είτε σε αναδρομικές μελέτες είτε σε προοπτικές μελέτες.

Ο Joffe και οι συνεργάτες του (Joffe et.al, 1987) αξιολόγησαν 100 ασθενείς με ΣΚΠ και επαλήθευσαν ότι το 13% πληρούσε τα κριτήρια για μανιοκατάθλιψη, ενώ ο Schiffer και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν αυξημένα ποσοστά διπολικής διαταραχής με κίνδυνο να χάσουν την ζωή τους, 2 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Πιο πρόσφατα οι Edwards και Contantinescu μελέτησαν μια ομάδα από 658 ασθενείς και βρήκαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά διπολικής διαταραχής σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

### **3.4.2 Ευφορία**

Αντίθετα με την διπολική διαταραχή η ευφορία είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με ΣΚΠ. Φαίνεται όμως πως είναι πιο συχνή σε ασθενείς με σοβαρή αναπηρία, όπου μια μέση επικράτηση του 25% έχει περιγραφεί και συνδέεται στενά με την γνωστική εξασθένηση και με την παρουσία εκτεταμένων αλλοιώσεων του εγκεφάλου.

### **3.4.3 Παθολογικό γέλιο ή κλάμα**

«Το παθολογικό γέλιο ή κλάμα ορίζονται ως ξαφνικά εκούσια επεισόδια γέλιου ή κλάματος ή και τα δύο χωρίς να συνδέονται με υποκειμενικά συναισθήματα κατάθλιψης ή ευφορίας.»

Η διαταραχή αυτή έχει αναφερθεί στο 10% των ασθενών με ΣΚΠ κυρίως σε άτομα με σοβαρή αναπηρία και μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου. Δεν σχετίζονται με υποτροπές και φαίνεται να σχετίζονται με δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού.

### **3.5 Ψύχωση**

«Η ψύχωση είναι μια ψυχική διαταραχή κατά την οποία υπάρχει σοβαρή απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, η οποία εκδηλώνεται με παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία και παράξενες ή κατατονικές συμπεριφορές.»

Η ψύχωση είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με ΣΚΠ . Σύντομα επεισόδια ψύχωσης παρόμοια με την σχιζοφρένεια μπορεί να συμβούν ως εκδήλωση της ΣΚΠ και μερικές φορές ως εμφάνιση υποτροπής που ακολουθείται από ύφεση.

Ο Feinstein και οι συνεργάτες του (Feinstein et.al, 1993) διαπίστωσαν ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα συνήθως ήταν παροδικά. Επίσης οι ψυχωτικοί ασθενείς συνήθως παρουσίαζαν μεγαλύτερες βλάβες στον εγκέφαλο από τους μη ψυχωτικούς ασθενείς.

### **3.6 Διαταραχές συμπεριφοράς**

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών αλλαγών συμπεριφοράς σε άτομα με ΣΚΠ. Αυτές παρουσιάζονται συνήθως σε ασθενείς με εκτεταμένες αλλοιώσεις του εγκεφάλου και απαιτούν εξειδικευμένη ψυχιατρική διαχείριση.

### **3.7 Θεραπευτική προσέγγιση ψυχολογικών διαταραχών**

Η θεραπεία των ψυχικών διαταραχών στην ΣΚΠ, πρέπει να στηρίζεται σε μια οργανωμένη ομάδα θεραπειών που είναι σε θέση να παρέχουν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση σε κάθε ασθενή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να κατανοήσουν ότι η δέσμευση με την ομάδα περίθαλψης αναμένεται να είναι μακράς διαρκείας. Θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν την ψυχοθεραπεία, την γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία, την ενίσχυση της αντιμετώπισης και τα φάρμακα έτσι ώστε να ξεπεραστεί η κατάθλιψη, το άγχος, το στρες και η κούραση.

Αυτό σημαίνει ότι η θεραπεία των ψυχολογικών αλλαγών της ΣΚΠ ενσωματώνει την συμπτωματική θεραπεία και περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές τεχνικές. Η θεραπεία της κατάθλιψης και των διαταραχών διάθεσης γενικά βασίζεται σε διάφορες ψυχολογικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς όπως η ψυχοθεραπεία και η γνωστική συμπεριφοριστική τεχνική, καθώς και τα αντικαταθλιπτικά.

Σε ανασκόπηση της ομάδας του Cochrane για τις ψυχολογικές παρεμβάσεις των ασθενών με ΣΚΠ επαληθεύτηκε ότι η ψυχοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην κατάθλιψη. Επίσης φάνηκε ότι υπάρχει μια ισχυρή απόδειξη ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική προσέγγιση είναι ωφέλιμη στην θεραπεία της κατάθλιψης και βοηθάει τους ασθενείς να προσαρμοστούν και να αντιμετωπίσουν την νόσο.

Η αγωνία και το άγχος συνήθως αντιμετωπίζονται με ψυχοθεραπεία, με γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία και αγχολυτικά φάρμακα, δηλαδή με τις ίδιες τεχνικές όπως στον υπόλοιπο πληθυσμό.

Για την αντιμετώπιση της ανησυχίας, συγκεκριμένες επιτυχημένες μορφές γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας έχουν περιγραφεί με στόχο την προώθηση της αυτοαποτελεσματικότητας και της εμπιστοσύνης για την ανάπτυξη χειρονακτικών δεξιοτήτων για τα ενέσιμα φάρμακα .

Τέλος η θεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ψυχιατρικής πρακτικής. Έτσι η διπολική συναισθηματική διαταραχή στην ΣΚΠ αντιμετωπίζεται συνήθως με λίθιο ή αντιεπιληπτικά, ενώ οι ψυχώσεις αντιμετωπίζονται με αντιντιψυχωσικά. Το παθολογικό γέλιο ή κλάμα μπορεί επίσης να αντιμετωπιστεί με συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή.

Συμπερασματικά οι ψυχολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, ιδιαίτερα η κατάθλιψη έχουν μια αξιοσημείωτη συχνότητα στην ΣΚΠ. Σε γενικές γραμμές αυτές οι διαταραχές συμβάλλουν στην επιδείνωση των σωματικών συμπτωμάτων, όπως της κούρασης, της αναπηρίας και επιβαρύνουν την ασθένεια. Είναι απαραίτητο οι ιατροί να γνωρίζουν και να καθησυχάζουν τους ασθενείς ότι η ψυχολογική διαταραχή είναι θεραπεύσιμη. Η διαχείριση των ασθενών αυτών βασίζεται σε τυποποιημένες κατευθυντήριες θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε άτομα που παρουσιάζουν αυτές τις διαταραχές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keirstead H S, T Ben-Hur, B Rogister, et al. Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule-Positive CNS Precursors Generate Both Oligodendrocytes and Schwann Cells to Remyelinate the CNS after Transplantation. *J Neurosci.* 1999;19(17):7529-7536.
2. Clanet M (June 2008) «Jean – Martin Charcot. 1825 έως 1893».
3. Lassmann H (October 1999) «The pathology of multiple sclerosis and its evolution» *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sa.* 354 (1390):1635-40.
4. Lassmann H (July 2005) «Multiple sclerosis pathology evolution of pathogenetic concepts.» *Brain. Pathology.* 15(3): 217-22.
5. Compston A Coles A (October 2008) «Multiple sclerosis» *Lancet* 372 (9648): 1502-17.
6. JochenSchindelmeiser, *Νευρολογία για λογοθεραπευτές* σελ. 153-154
7. Kurtzke JF , Hyllested K, Heltberg A, Olsen A. «Multiple sclerosis in the Faroe islands».
8. Merritt's textbook of Neurology, Lewis P. Rowland, M.D. σελ.805- 808
9. Lublin&Reingold, 1996. Vukusic&Confavreux, 2001
10. Fischer, 1988. M. Grossman, Armstrong, et al., 1994. Heaton, Nelson, Thompson, et al., 1985
11. Compston A, ed. McAlpine's Multiple Sclerosis. London: Churchill-Livingston, 1998.
12. Grigoriadis N. Interferon b treatment in RR multiple sclerosis. A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 104:251, 2002
13. Hartung HI, ed. Demyelinating disease. In: *Current Opinion in neurology*, Vol 15, No 3, June 2002, 227-283. Lippincott Williams K, Wilkins.
14. Kappos L, Johnson K, et al, eds. Multiple sclerosis. London: Martin Duniz, 2001
15. Lassman H, ed. Demyelinating disease. In: *Current Opinion in Neurology*, Vol 14, No 3, 2001. Lippincott Williams Wilkins.
16. Mathews WB. Multiple Sclerosis; the Facts. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: University Press, 2001.
17. MacDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50: 121-127.

18. Miller A, et al. Multiple sclerosis continuum, Vol 5, No5 1999. American Academy of Neurology.
19. Compston & Coles, 2002. Hillert & Masterman 2001. Noseworthy, Lucchinetti, et al., 2000
20. Milonas I. Interferons in Multiple Sclerosis. In: Bergen, Chopra J, eds. Progress in Neurology. Churchill Livingstone, 1998.
21. Milonas I. Bening Multiple Sclerosis Intern. Multiple Sclerosis Journal, Vol 3 No3, 1996.
22. Milonas I. A critique of therapeutic trials in Multiple Sclerosis ENS. Thirteen Meeting, Teaching Course Book, 2003.
23. Broadley et al., 2000
24. Noseworthy, Lucchinetti, et al., 2000
25. Vukusic & Confarveux, 2001
26. Ghezzi et al., 1997
27. Noseworthy, Paty, et al., 1983
28. S.D. Cook, 2001
29. Γρηγοράκης, 2003
30. A.E. Miller, 2001
31. Ford et al., 1998. Krupp, 1997
32. J.D. Fisk et al., 1994. Ford et al., 1998
33. Krupp, 1997
34. Κούτλας, Δερετζή, Πελίδου, Κουστουράκη & Μπαλογιάννης, 1999.
35. Λογοθέτης-Μυλωνάς 2004, σελ. 455-463
36. Lindsay, Bone & Callander, 1997
37. Aminoff, Greenberg & Simon, 2006
38. Fox RJ, Rudick RA. Multiple sclerosis: disease markers accelerate progress. Lancet Neurol 3:10, 2004
39. Poser CM, Paty DW, Scheinberg et al. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurol 13:227-231, 1983
40. Halliday AM, McDonald WI. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. British Med Journal 4:661-664, 1973
41. Ωρολογάς Α. Σκλήρυνση κατά πλάκας. Θεσσαλονίκη, 2005
42. Yorkston, Beukelman, Strand & Bell, 2006

43. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302
44. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7
45. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;74(5):427-34
46. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15(5):627-31
47. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902
48. Tintore M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):31-4
49. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13
50. Pirko I, Noseworthy JH. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. In: Goetz CG, editor. *Textbook of Clinical Neurology* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007
51. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3(2):104-10
52. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Factors influencing sib risks for multiple sclerosis. *Clin Genet*. 2000;58(6):431-5
53. Allen M, Sandberg-Wollheim M, Sjogren K, Erlich HA, Petterson U, Gyllensten U. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB alleles. *Hum Immunol*. 1994;39(1):41-8

54. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):773-81
55. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2000;59(4):531-5.
56. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, group Ks. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2589-95.
57. Hedstrom AK, Sundqvist E, Baarnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 3):653-64
58. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist.* 2010;16(2):92-105
59. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.* 2003;25(4):233-6
60. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology.* 1999;53(3):478-84), (Tardieu M, Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. *Int MS J.* 2004;11(2):36-42
61. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology.* 1999;53(3):478-84
62. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;64(8):1422-5
63. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology.* 2006;67(2):258-62
64. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis *Neurology.* 2004;63(10):1966-7
65. Dale RC dSC, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;13:2407–22
66. Waubant E, Chabas D. Pediatric multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology.* 2009;11(3):203-10

67. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009;72(11):968-73
68. Chabas D, Strober J, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):434-41), (Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-31
69. Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol*. 2001;117(1-2):1-8
70. Royal College of Physicians/NICE. Multiple Sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919/>
71. Schilling S, Linker RA, Konig FB, Koziolk M, Bahr M, Muller GA, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*. 2006;77(4):430-8
72. Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol*. 1997;17(1):83-7
73. Krupp LB, Macallister WS. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(3):191-9
74. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(3):391-401
75. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21(2 Suppl 1):S57-107
76. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(1):7-15
77. Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):633-46

78. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1993;46(1-2):145-53
79. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, et al. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol.* 1997;41(5):669-74
80. Stone LA, Frank JA, Albert PS, Bash C, Smith ME, Maloni H, et al. The effect of interferon - beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1995;37(5):611-9
81. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Neurol.* 2011;7(2):109-22
82. Mikaeloff Yea. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *EurJ Paediatr Neurol.* 2008;12:205–9
83. Ghezzi Aea. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler.* 2010;16:1258–67
84. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66(4):472-6
85. Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing- remitting multiple sclerosis. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):789-91
86. Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M, Group IS. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 4:S346-9.
87. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr.* 2001;139(3):443-6.
88. Waubant E HJ, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics.* 2001;32:211–3

89. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005;64(5):888-90
90. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(3):511-3
91. Yeh EA. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(6):544-59
92. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):740-50.
93. Chen M, Conway K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years. *J Neurol Sci*. 2002;201(1-2):71-7
94. Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):37-44.
95. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2000;105(7):967-76.
96. Hohlfeld R. Therapeutic strategies in multiple sclerosis. I. Immunotherapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1999;354(1390):1697-710.
97. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
98. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol*. 1998;92(1-2):113-21.
99. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007;4(4):647-53.

100. Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment Early Onset MSG. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci.* 2005;26 Suppl 4(Suppl 4):S183-6.
101. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler.* 2005;11(4):420-4.
102. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003;34(3):120-6.
103. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1686-91.
104. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-17.
105. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MSCN. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002;59(7):1006-10.
106. Gall JC, Jr., Hayles AB, Siekert RG, Keith HM. Multiple sclerosis in children; a clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics.* 1958;21(5):703-9.
107. Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurologic clinics.* 2003;21(4):745-64.
108. Banwell B, Anderson PE. Neuropsychological features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2002;58(5).
109. Guilhoto LM, Osorio CA, Machado LR, de Castro CP, Manreza ML, Callegaro D, et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain Dev.* 1995;17(1):9-12.
110. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(3):280-4.
111. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis.* 1977;30(12):819

112. Isaksson, 2006
113. Barker G.R.I., Warburton E.C., Koder T., Dolman N.P., More J.C., Aggleton J.P., Bashir Z.I., Auberson Y.P., Jane D.E., Brown M.W. The different effects on recognition memory of perirhinal kainate and NMDA glutamate receptor antagonism: implications for underlying plasticity mechanisms. *J. Neurosci.* 2006;26:3561–3566.
114. Harizchi ghadim S, Ranjbar kuchsaryi F, Talebi M, Zakaria M. Effects of "Written Emotional Expression" on Anxiety and Depression in patients with Multiple Sclerosis. *Iran J Neurol.* 2013;8(25):465–75
115. Samani S, Jokar B. Validity and reliability of the short form Depression, Anxiety and Stress Scale. *J Soc Sci and Humanit Univ Shiraz.* 2008;23(3):65–77
116. Phillips J. T., Fox R. J. BG-12 in multiple sclerosis. *Seminars in Neurology.*2013;33(1):56–65

#### Άρθρα:

- «Pediatric Multiple Sclerosis», Dorothee Chabas, MD, PhD, Jonathan Strober, MD, and Emmanuelle Waubant, MD, PhD”.
- «Multiple sclerosis in children», clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions, Brenda Banwell, Angelo Ghezzi, Amit Bar-Or, Yann Mikaeloff , Marc Tardieu.
- Multiple Sclerosis in childhood Saravakos Panagiotis, Pavlidou Efterpi, Gkampeta Anastasia, Pavlou Evangelos 2nd Pediatric Department, Pediatric Neurology Section, AHEPA Univeristy Hospital.

#### Διαδίκτυο:

- <https://el.wikipedia.org>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- <http://www.jns-journal.com>
- <http://www.archives-pmr.org>
- <http://www.jocn-journal.com>
- [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

