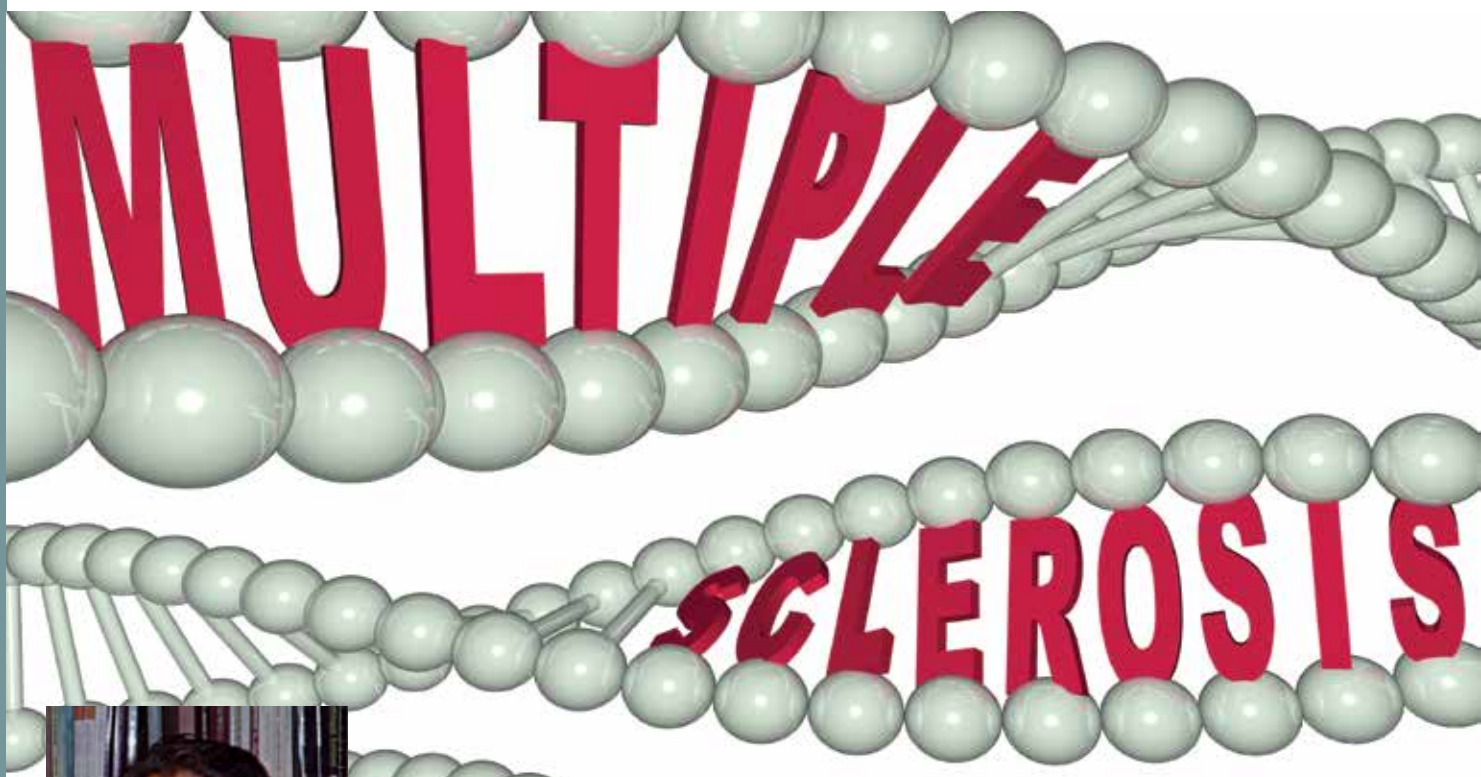


# Σύγχρονες αντιλήψεις και εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας



Από τον  
**Δημήτρη Παπαδόπουλο,**  
MD, DIC, PhD, FEBN  
Νευρολόγο - Νευροανοσολόγο,  
Συνεργάτη Ιατρικού Π. Φαλήρου

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από άθροισμα πολλαπλών βλαβών στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό των πασχόντων. Τις βλάβες αυτές ονομάζουμε απομυελινωτικές πλάκες. Προσβάλλει κυρίως νέους ενήλικες και **αποτελεί το συχνότερο μη τραυματικό αίτιο νευρολογικής αναπηρίας στο δυτικό κόσμο.** Σήμερα, υπολογίζεται ότι πάνω από 2,5 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από τη νόσο αυτή παγκοσμίως, ενώ στη χώρα μας ο αριθμός των ασθενών υπερβαίνει τις 12.000. Σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες από διάφορα μέρη του κόσμου, η συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες. Τα αίτια της νόσου δεν μας είναι ακόμη γνωστά. Όλες οι ενδείξεις όμως συγκλίνουν υπέρ της αλληλεπίδρασης κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η κλινική εικόνα της ΣκΠ παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων.

Χαρακτηριστικά μπορεί να προσβάλλει το αισθητικό, κινητικό και αυτόνομο σύστημα αλλά και τις γνωσιακές λειτουργίες και την ψυχική σφαίρα. Λίγα είναι τα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα που περισσότερο ή λιγότερο συχνά δε θα μπορούσαν να αποδοθούν στη ΣκΠ.

## **Το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς ευθύνεται για το σχηματισμό των βλαβών της ΣκΠ**

Παρότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως, οι βλάβες στους ιστούς των ασθενών φαίνεται να είναι κατά κύριο λόγο ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες. Το ανοσοποιητικό δηλαδή σύστημα του οποίου ο φυσιολογικός κύριος ρόλος είναι η άμυνα κατά των ιών και των μικροβίων, κινητοποιείται κατά συστατικών του νευρικού συστήματος τα οποία αναγνωρίζει ως ξένα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εστιών

φλεγμονής και ιστικής βλάβης. Με το σκεπτικό αυτό οι υπάρχουσες θεραπείες της ποληλαπλής σκλήρυνσης έχουν ως στόχο να τροποποιήσουν ευνοϊκά την ανοσολογική απάντηση δρώντας κυρίως στα T-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία φαίνεται να έχουν κεντρικό ρόλο στη δημιουργία των ιστικών βλαβών στην ποληλαπλή σκλήρυνση.

μόνιμη αναπηρία. Σπανιότερα, ασθενείς παρουσιάζουν προοδευτική επιδείνωση εξ αρχής χωρίς εξάρσεις και υφέσεις. Οι ασθενείς αυτοί λέγεται ότι ακολουθούν **πρωτοπαθή προϊούσα πορεία**. Επί του παρόντος και οι τρεις μορφές θεωρούνται ανίατες καθώς δεν έχουμε τη δυνατότητα να αναστείλουμε οριστικά τη δραστηριότητά τους με τα υπάρχοντα

καταστροφή των νευρώνων και των νευραξόνων. Επί του παρόντος αν και δεν υπάρχει διαθέσιμος θεραπευτικός παράγοντας με αποδεδειγμένη νευροπροστατευτική δράση γίνονται έντονες ερευνητικές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή.

#### 4. **Επιδιόρθωση και επαναμελήνωση των βλαβών.**

Η προσέγγιση αυτή αφορά στην προσπάθεια επιδιόρθωσης των βλαβών της ΣκΠ. Και στον τομέα αυτό υπάρχουν ελπιδοφόρες μελέτες υπό εξέλιξη και βασίζονται κυρίως στα βλαστικά κύτταρα και στην ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη ΒΙΙΒ033.

#### 5. **Συμπτωματική αντιμετώπιση των εκδηλώσεων που ήδη ταλαιπωρούν τον ασθενή.**

Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν όλα τα φάρμακα αλλά και φυσιοθεραπευτικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούμε για να αντιμετωπίσουμε συμπτώματα και επιπλοκές της νόσου όπως η σπαστικότητα των μυών, η εύκολη κόπωση, η κατάθλιψη, οι ορθοκυστικές διαταραχές, ο νευροπαθητικός πόνος, οι δυσκολία στη βάρδια κλπ. Οι παρεμβάσεις αυτές αν και δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα και την πορεία της νόσου έχουν σημαντικό ρόλο



#### **Η ΣκΠ μπορεί να ακολουθεί διαφορετικές κλινικές πορείες**

Χαρακτηριστικά, στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών η νόσος ακολουθεί υποτροπιάζουσα πορεία με εμφάνιση νέων συμπτωμάτων τα οποία διαρκούν μερικές ημέρες ή και εβδομάδες και στη συνέχεια υποχωρούν σε άηλοτε άηλο βαθμό. Χρόνια μετά την έναρξη της αρχική αυτή φάσης, ακολουθεί προοδευτική επιδείνωση η οποία σηματοδοτεί την έναρξη της **δευτεροπαθούς προϊούσας φάσης της νόσου**. Ένα ποσοστό ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣκΠ παρουσιάζει αραιές υποτροπές οι οποίες αφορούν κυρίως αισθητικά συμπτώματα και μετά από ακόμη και 10 έτη από τη διάγνωση δεν παρουσιάζουν μόνιμη αναπηρία. Οι ασθενείς αυτοί λέμε ότι πάσχουν από **καλοήθη ΣκΠ** και υπολογίζεται ότι αποτελούν γύρο στο 10% του συνόλου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν είναι δυνατό να προβλέψουμε με ασφάλεια ποιοι ασθενείς θα ακολουθήσουν καλοήθη πορεία. Η κατάταξη στην ομάδα αυτή είναι ασφαλής μόνο αναδρομικά δηλαδή εφόσον παρέλθουν αρκετά χρόνια από τη διάγνωση και ο ασθενής δεν έχει εγκαταστήσει

φάρμακα. Οι υπάρχουσες και οι υπό διερεύνηση θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν 5 αντικειμενικούς στόχους:

#### **1. Αντιμετώπιση των υποτροπών στην υποτροπιάζουσα μορφή,**

προκειμένου να επιτύχουμε τη γρηγορότερη και πληρέστερη ύφεση των συμπτωμάτων. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούμε μεγάλες δόσεις κορτικοειδών, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει και η πλάσμαφαίρεση.

#### **2. Τροποποίηση ή και καταστολή της ανοσοποιητικής απάντησης.**

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν όλα τα φάρμακα τα οποία είναι διαθέσιμα σήμερα (οξική γλντιραμέρη, ιντερφερόνες, ναταλιζουμάμπη, φινγκολιμόδη, αζαθειοπρίνη και μιτοξανδρόνη).

#### **3. Νευροπροστασία, δηλαδή**

την πρόληψη της καταστροφής των νευρικών κυττάρων και των αποφυάδων τους (νευραξόνων). Η τακτική αυτή βασίζεται στη επικρατούσα υπόθεση σύμφωνα με την οποία η εγκατάσταση μόνιμης αναπηρίας οφείλεται στην



στην διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣκΠ.

### Η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει ανάλογα με τη φάση της νόσου

#### Υποτροπιάζουσα ΣκΠ:

Έχει γίνει πια αποδεκτό από όλους ότι όλοι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣκΠ πρέπει να λαμβάνουν νοσοτροποποιητική αγωγή συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με καλοήγητη ΣκΠ. Οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες αποσκοπούν στην πρόληψη των υποτροπών και ίσως μακροχρόνια και της εγκατάστασης μόνιμης αναπηρίας με το να τροποποιούν ή να καταστέλλουν την ανοσοποιητική απάντηση.

#### Δευτεροπαθής προϊούσα ΣκΠ:

Αν και επί του παρόντος δε διαθέτουμε κάποιο φάρμακο το οποίο να μπορεί να ανακόψει την προοδευτική πορεία της νόσου, αρκετά φάρμακα δοκιμάζονται για αποτελεσματικότητα στη φάση αυτή της νόσου.

#### Πρωτοπαθής προϊούσα ΣκΠ:

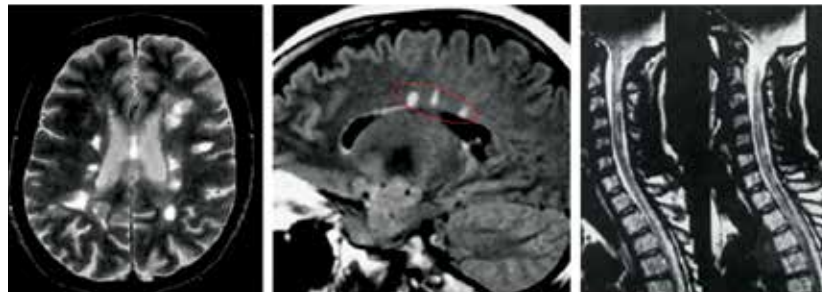
Επί του παρόντος δεν έχει βρεθεί φαρμακευτικός παράγοντας αποτελεσματικός στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή. Διάφορα όμως φάρμακα βρίσκονται υπό δοκιμή.

### Τα βλαστικά κύτταρα στη ΣκΠ

Η έρευνα στον τομέα των βλαστικών κυττάρων τρέφει μεγάλες ελπίδες για την αντιμετώπιση πολλών νευρολογικών νόσων συμπεριλαμβανομένης και της ΣκΠ, αν και οι περισσότερες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα τους βασίζονται σε ζωικά πειραματικά πρότυπα. Τα βλαστικά κύτταρα είναι κύτταρα σε πρώιμα στάδια διαφοροποίησης τα οποία φαίνεται να παράγουν ουσίες με ευεργετικό ρόλο στην καταστολή της ανοσοολογικής αντίδρασης και της φλεγμονής αλληά και

να διαφοροποιούνται ως προς το ποιο είδος μπορεί να είναι περισσότερο χρήσιμο αλληά και ασφαλές για τους ασθενείς.

Η σύγχρονη όμως εμπειρία φαίνεται να ευνοεί τα βλαστικά κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης από ενήλικες. Μέχρι σήμερα η εμπειρία μας από τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων στην ΣκΠ περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά ή και μικρές σειρές ασθενών με πολύ επιθετική νόσο.



Η μαγνητική τομογραφία έχει κεντρικό ρόλο τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου.

Τα τελευταία δυο έτη, οι ρυθμιστικές αρχές αρκετών χωρών (Βρετανία, Ισπανία, Ισραήλ, Κίνα, Ιράν) έκριναν ότι υπάρχουν ικανά ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την μελέτη των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στην ΣκΠ σε μεγαλύτερη κλίμακα και με την κατάλληλη μεθοδολογία.

### Οι ασθενείς με ΣκΠ έχουν ανάγκη τακτικής ειδικής παρακολούθησης (follow-up)

Παρατηρείται συχνά το φαινόμενο ασθενείς με ΣκΠ να στερούνται νευρολογικής παρακολούθησης για μεγάλες χρονικές περιόδους, είτε επειδή οι ίδιοι αισθάνονται «σταθεροί», είτε επειδή θεωρούν ότι δεν υπάρχουν δυνατότητες για να βοηθηθούν

νέων βλαβών στη μαγνητική τομογραφία. Είναι άλλωστε γνωστό ότι κατά μέσο όρο μόνο μία στις 10 βλάβες από τις οποίες εμφανίζονται στη μαγνητική τομογραφία προκαλούν συμπτώματα και γίνονται αντιληπτές ως υποτροπές. Αν και το βασικό συστατικό της παρακολούθησης των ασθενών με ΣκΠ είναι η συνέντευξη και η νευρολογική εξέταση με βάση ειδικές κλίμακες, αιματολογικές εξετάσεις

και μαγνητική τομογραφία απαιτούνται προκειμένου να διασφαλιστεί ο ασθενής από πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και να εξασφαλιστεί η θεραπευτική του ανταπόκριση στο φάρμακο. Η συχνότητα της νευρολογικής εξέτασης αλληά και των εργαστηριακών εξετάσεων και της μαγνητικής τομογραφίας εξαρτάται από την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθείται και την επιθετικότητα της νόσου. Η παρακολούθηση τουλάχιστον μια φορά το εξάμηνο είναι επιβεβλημένη ακόμη και για την πιο καλοήγητη μορφή τη νόσου.

### Η συμμόρφωση με την ενδεδειγμένη αγωγή είναι καθοριστικός παράγοντας επιτυχίας της θεραπείας

Όλες οι ενδείξεις συγκλίνουν στο γεγονός ότι η ικανοποιητική συμμόρφωση με την ενδεδειγμένη αγωγή είναι ίσως τόσο σημαντική στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣκΠ όσο και η ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικότερων φαρμάκων. Με τον όρο συμμόρφωση εννοούμε το να ακολουθεί ο ασθενής την ενδεδειγμένη χρόνια θεραπευτική αγωγή χωρίς να χάνει δόσεις για το χρονικό διάστημα για το οποίο αυτή απαιτείται. Σύμφωνα με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, άνω του 50% των ασθενών έχουν διακόψει την αγωγή με ιντερφερόνες μέσα σε δύο έτη από την έναρξή της, ενώ το 20% αυτών που συνεχίζουν χάνουν άνω του 20% των προγραμματισμένων δόσεων τους.

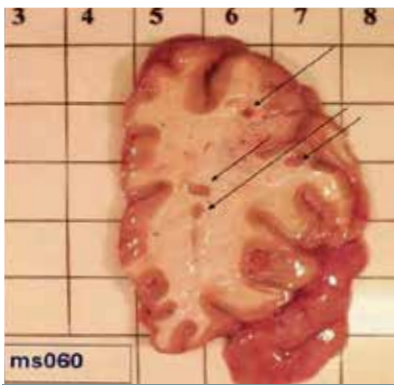
Η έρευνα στον τομέα των βλαστικών κυττάρων τρέφει μεγάλες ελπίδες για την αντιμετώπιση πολλών νευρολογικών νόσων.

στην προαγωγή της ενδογενούς επιδιόρθωσης και αναγέννησης των προσβεβλημένων από τη νόσο ιστών. Υπάρχουν πολλά είδη βλαστικών κυττάρων και μπορεί να προέρχονται από έμβρυα ή από ενήλικες με αποτέλεσμα οι απόψεις

πραιτέρω. Η έλλειψη παρακολούθησης μπορεί να στοιχίσει στον ασθενή την μη έγκαιρη αναγνώριση πιθανής επιδείνωσης την οποία ο ειδικός νευρολόγος θα μπορούσε να αναγνωρίσει είτε από την κλινική εξέταση ή και από την εμφάνιση



**ΕΙΚΟΝΑ 2:** Απομυελινωτική βλάβη (πλάκα), όπως φαίνεται σε μικροσκοπικό επίπεδο με ειδική ανοσοϊστοχημική τεχνική.



**ΕΙΚΟΝΑ 3:** Απομυελινωτικές βλάβες (πλάκες) όπως φαίνονται με γυμνό μάτι σε ανατομικό παρασκεύασμα από την τράπεζα ιστών ΣκΠ του Ηνωμένου Βασιλείου.

Η κακή όμως συμμόρφωση αποδεδειγμένα μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στην πλήρη αποτυχία της. Ευτυχώς, η συμμόρφωση με την αγωγή είναι κάτι που μπορεί να βελτιωθεί. Στην προσπάθεια αυτή πρωταρχικό ρόλο έχει ο νευρολόγος, ο οποίος πέρα από τη σωστή επιλογή φαρμάκου οφείλει να επιδιώξει την καλύτερη δυνατή συμμόρφωση. Η δημιουργία θεραπευτικής σχέσης εμπιστοσύνης γιατρού-ασθενούς καθώς και η επιμόρφωση του ασθενούς μπορούν να ενισχύσουν σημαντικά τη συμμόρφωση με την ενδεδειγμένη θεραπεία. Ο νευρολόγος έχει την ευθύνη να εξηγήσει στον ασθενή ποιος είναι ο αναμενόμενος ρόλος της αγωγής στην πρόληψη των υποτροπών ή και στην καθυστέρηση ή και αποφυγή της μόνιμης αναπηρίας. Πρέπει επίσης να εξηγήσει ποιες είναι οι πιθανές παρενέργειες και ποιοι οι κίνδυνοι από το να μην ακολουθείται σωστά το θεραπευτικό σχήμα. Επίσης, το άγχος και η κατάθλιψη που εμφανίζουν συχνά οι ασθενείς με ΣκΠ

είναι παράγοντες οι οποίοι αποδεδειγμένα μειώνουν την πιθανότητα ένας ασθενής να ακολουθήσει πιστά τη θεραπευτική αγωγή. Για το λόγο αυτό, ο νευρολόγος θα πρέπει να τα αναγνωρίσει και να τα αντιμετωπίσει αποτελεσματικά.

### Η γνωσιακή- συμπεριφορική ψυχοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣκΠ

Πέρα από την καθαρά βιολογική θεραπευτική προσέγγιση, σύμφωνα με την οποία με τα φάρμακα επιδιώκουμε να ελέγξουμε και να καταστείλουμε τη δραστηριότητα της νόσου, ψυχολογικές παρεμβάσεις φαίνεται να έχουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία αποτελεί την καλύτερα μελετημένη μορφή ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης στη ΣκΠ. Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών παρέχει σημαντικές ενδείξεις αποτελεσματικότητας της γνωσιακής- συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας στη ΣκΠ. Η μέθοδος αυτή είναι σχετικά μικρής διάρκειας δεδομένου ότι στοχεύει στην επίτευξη των θεραπευτικών της στόχων με εβδομαδιαίες συνεδρίες εντός 6 μηνών και τα ευεργετικά της αποτελέσματα διατηρούνται μετά το πέρας των συνεδριών. Συγκεκριμένα, αυτή η μορφή ψυχολογικής παρέμβασης μπορεί να βοηθήσει των ασθενή με ΣκΠ να προσαρμοστεί στην

πραγματικότητα της διάγνωσης του και στις αλλαγές που αυτή επιφέρει στη ζωή του και τις σχέσεις του βοηθώντας τον να παραμείνει λειτουργικός και ικανός να αντιμετωπίσει την πάθησή του και να συνεχίσει να χαίρεται τη ζωή του. Είναι επίσης αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της εύκολης κόπωσης η οποία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα της νόσου και αυτό το οποίο οι ασθενείς πιο συχνά θεωρούν ως το σύμπτωμα το οποίο επηρεάζει περισσότερο την ποιότητα ζωής τους.

Αν και οι θεραπευτικές επιλογές έχουν αυξηθεί σημαντικά, η σύγχρονη μεγάλη θεραπευτική πρόκληση στο χώρο της ΣκΠ είναι η εύρεση νευροπροστατευτικών και επανορθωτικών θεραπειών οι οποίες θα προλαμβάνουν και θα αναστρέφουν την προοδευτική επιδείνωση και τη μόνιμη αναπηρία η οποία χαρακτηρίζει τη δευτεροπαθή προϊούσα φάση της νόσου. Η ανάγκη αυτή δεν ικανοποιείται από τις υπάρχουσες θεραπείες και από αυτές που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη. Μόνο η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων παρέχει ελπίδες για προαγωγή της αποκατάστασης βλαβών που μέχρι σήμερα θεωρούνται μη-αναστρέψιμες και μόνιμες. Ερευνητικές προσπάθειες σε όλα τα επίπεδα επιδιώκουν τη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην εγκατάσταση της μόνιμης αναπηρίας αλλά και τις δυνατότητες επιδιόρθωσης και αναγέννησης των ιστών. ♦

**ΕΙΚΟΝΑ 4:** Κλινικές πορείες ΣκΠ.

