

## SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>  
i LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava. Postoji nekoliko oblika bolesti, a u ovom radu je prikazana sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS). SPMS je oblik bolesti koji je karakteriziran pojavom simptoma koji se na početku povlače, a nakon nekog vremena zaostaju te bolest napreduje progresivnim pogoršanjem. Za kliničare je i dalje izazov kada postaviti dijagnozu bolesti pa su 2016. godine predloženi kriteriji za definiciju SSPM. Za sada ne postoje određeni biljezi progresije bolesti u sekundarno progresivni oblik, ali su zamijećene određene epidemiološke karakteristike koje mogu upućivati na daljnju progresiju bolesti. Iako kod relapsno remitentne multiple skleroze (RRMS) postoje brojne imunomodulacijske terapijske mogućnosti, SPMS je i dalje terapijski izazov.

**Ključne riječi:** sekundarno progresivna multipla skleroza, liječenje, kriteriji

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

### UVOD

Multipla skleroza je kronična upalna autoimunska bolest središnjeg živčanog sustava. Postoji više tipova multiple skleroze. Relapsno remitentni tip (RRMS) je najčešći, a obilježen je pogoršanjima (relaps) i mirovanjem (remisijama bolesti). Primarno progresivni (PPMS) je karakteriziran progresijom simptoma koji slijede jedan za drugim, a javlja se u 10-15 % slučajeva. Progresivno relapsni tip (PRMS) karakteriziran je progresijom neurološkog oštećenja s povremenim pogoršanjima uz djelomičan oporavak. Benigni oblik multiple skleroze karakteriziran je retrogradno kada 15 godina nakon bolesti nema neuroloških pogoršanja. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) je oblik bolesti koji je karakteriziran pojavom simptoma koji se na početku povlače, a nakon nekog vremena zaostaju i progresivno se pogoršavaju. Ovaj je oblik bolesti prisutan u 80-90 % neliječenih bolesnika, a razdoblje u kojem bolest prelazi u sekundarno progresivnu fazu je 15 do 20 godina (1). Obično bolest nakon relapsno-remitentne faze prijeđe u progresivnu fazu tako da je SPMS obično prepoznat retrospektivno nakon što se neprestano ponavlja razdoblje pogoršanja unatrag 6-12 mjeseci (2).

### EPIDEMIOLOGIJA

Kod kojih bolesnika i kada će bolest iz relapsno-remitentnog oblika prijeći u sekundarni oblik ne može se još sa sigurnošću odrediti. Postoje određeni epidemiološki pokazatelji koji mogu ukazivati na moguću, ali ne i definitivnu konverziju bolesti u progresivnu fazu. Smatra se da je kod muškog spola kraće vrijeme za postizanje progresije, no odnos muškarci : žene jest 1:2. Vrhunac pojave bolesti je između 40. i 50. godine. Dob u kojoj se bolest javlja je prediktor konverzije u sekundarno progresivnu fazu. Naime, što se bolest javlja kasnije, kraće je vrijeme za početak progresije. Također, zamijećena je učestalost relapsa i progresija u SPMS. Prema nekim podacima visoka učestalost relapsa u prvih 2-5 godina povezana je s povećanim rizikom prelaska u SPMS. U većini slučajeva primijećeno da je kod inicijalnih simptoma koji uključuju vizualne smetnje, smetnje osjeta i smetnje od moždanog debla potrebno dulje vrijeme konverzije u sekundarno progresivnu fazu, dok su simptomi od leđne moždine povezani s potrebnim kraćim vremenom razvoja u progresivnu fazu bolesti (3) (tablica 1).

Tablica 1.

Mogući, ali ne i definitivni pokazatelji progresije multiple skleroze u sekundarno agresivni oblik

**Kriterij moguće progresije**

- Muški spol
- Pojava bolesti u kasnijoj dobi
- Povećana učestalost relapsa u prvih 2-5 godina
- Inicijalni simptomi iz ledne moždine

## PATOLOGIJA

Poznato je da je MS karakterizirana upalom i neurodegeneracijom. PPMS i SPMS imaju sličan patohistološki nalaz, tj. kod progresivne faze bolesti izraženija je neurodegeneracija (1,4).

Kod akutnih lezija prisutno je nakupljanje makrofaga s raspadnim produktima mijelina u citoplazmi. Takve su lezije često viđene u RRMS. Kronične aktivne demijelinizacijske lezije karakterizirane su prstenom mikroglije i makrofaga, bez razgradnih produkata mijelina u citoplazmi te se češće viđaju u bolesnika sa SPMS i PPMS. Kortikalne demijelinizacijske lezije su obilježje bolesnika s PPMS i SPMS. Upalna reakcija smanjuje se trajanjem bolesti. Prisutna je u bijeloj tvari normalnog izgleda NAWH (od engl. *normal appearing white matter*), a karakterizirana je prisutnošću mikroglije i difuzne niske koncentracije T limfocita. Isto su tako prisutne i promjene u sivoj tvari normalnog izgleda NAGM (od engl. *normal appearance gray matter*). MR spektroskopijom može se vidjeti smanjenje natrijeva aspartata u NAWH što upućuje na difuzno aksonalno oštećenje pa je tako aksonalno oštećenje u NAWH prisutno u bolesnika sa SPMS i PPMS u odnosu na RRMS. Remijelinizacija je donekle prisutna u akutnim lezijama, a u progresivnoj fazi bolesti je manje izražena pa tako i u bolesnika sa SPMS (1,4).

## PREDIKTORI KONVERZIJE U SPMS

Ponekad je vrijeme postavljanja dijagnoze SPMS za kliničara veliki izazov. Za sada ne postoje biomarkeri ili slikovne metode koje bi definitivno mogle predvidjeti tijek bolesti (2). Klinički i paraklinički kriteriji nisu pokazali određenu prognostičku vrijednost konverzije RRMS u SPMS. Imunološki i patološki supstrati su slabo definirani, kao i metode magnetskom rezonancijom pa je potrebno još istražiti markere neurodegeneracije. Za sada je pokazano da je prosječan broj T2 hiperintenzivnih lezija veći u pacijenata sa SPMS u odnosu na one sa PPMS te RRMS. Prisutnost fokalnih lezija kralježničke moždine, prema ne-

kim istraživanjima je viša u pacijenata sa SPMS nego u onih sa PPMS i RRMS. Nije pokazana korelacija ili je korelacija slaba između pojave invalidnosti i T2 hiperintenzivnih lezija mozga ili kralježnične moždine u SPMS. Broj gadolinijem imbibirajućih lezija se smanjuje u pacijenata s RRMS koji prelaze u SPMS, no to ne pokazuju sva istraživanja (3). Atrofija je rezultat upale i neurodegeneracije, a izražena je u dubokoj sivoj tvari mozga. Veći znakovi atrofije mozga i kralježnične moždine pojavljuju se u SPMS u odnosu na RRMS i benignu MS, a znakovi atrofije koreliraju sa stupnjem neurološkog oštećenja (3, 5).

## POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Zbog olakšanja postavljanja definicije SPMS, provođenja kliničkih ispitivanja te boljeg liječenja predloženi su kriteriji za postavljanje lakše definicije SPMS (6). Kriterije su 2016. g. objavili Locheider i sur. (tablica 2). Potrebno je dalje vidjeti hoće li definicija u okviru ovih kriterija zaživjeti.

Tablica 2.

Prijedlog kriterija za postavljanje definicije multiple skleroze

**Predloženi kriterij**

- Povećanje EDSS-a za 1 bod, ako je inicijalna EDSS  $\leq 5$  ili povećanje EDSS-a za 0,5 boda, ako je inicijalni EDSS u odsutnosti relapsa
- Minimalni EDSS 4 u trenutku progresije
- Minimalni zbroj u piramidnom FS sustavu u trenutku progresije  $> 2$
- Potvrđeno pogoršanje između dva posjeta u minimalnom trajanju između  $\geq 3$  mjeseca
- Potvrda pogoršanja unutar FS-a koji je doveo do progresije

Prijedlog kriterija uključuje:

- Povećanje EDSS-a za 1 bod, ako je inicijalni EDSS  $\leq 5$  ili povećanje EDSS-a za 0,5 boda, ako je inicijalni EDSS  $\geq 6$  u odsutnosti relapsa
- Minimalni EDSS 4 u trenutku progresije
- Minimalni zbroj u piramidnom FS sustavu u trenutku progresije  $> 2$
- Potvrđeno pogoršanje između dva posjeta u minimalnom trajanju između  $\geq 3$  mjeseca
- Potvrda pogoršanja unutar FS-a koji je doveo do progresije (6).

## LIJEČENJE

Izbor imunomodulacijske terapije kod SPMS nije tako širok kao kod RRMS. Prema smjernicamaECTRIMS/EAN objavljenima 2018. g. na temelju četiri studije u kojima je uspoređivan interferon s placebom, pokazana je njegova učinkovitost u pogoršanju bolesti te je pokazan i pozitivan manji učinak na invalidnost pa se

stoga preporuča interferon beta-1a (supkutano) i beta-1b (supkutano) u dogovoru s pacijentom, imajući na umu njegovu učinkovitost, sigurnost i toleranciju (7).

Djelovanje interferona u multiploj sklerozi za sada nije do kraja poznato. Od interferona beta-1a poznata su dva lijeka: Avonex i Rebif. Avonex se primjenjuje im jednom na tjedan u dozi od 30 µg, dok se Rebif primjenjuje u dozi od 22 i 44 µg 3 x/tjedan supkutano. Od interferona beta-1b primjenjuje se Betaferon u dozi od 250 µg. Nuspojave interferona uključuju: kožne reakcije na mjestu uboda, simptomi nalik gripi (umor, bolovi u kostima, povišena temperatura, bolovi u mišićima), depresija, suicidalne ideje te nekroza na mjestu uboda, a od laboratorijskih parametara može doći do povišenih vrijednosti jetrenih enzima. Interferon je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na prirodni ili rekombinantni interferon beta, u bolesnika koji boluju od depresije te u žena koje su trudne ili planiraju trudnoću (1,8).

Preporuča se i liječenje mitoksantronom u razgovoru s pacijentom imajući na umu njegovu sigurnost i toleranciju s obzirom da je jedna studija usporedila mitoksantron s placebom te je pokazan smanjeni rizik pogoršanja bolesti (7). Mitoksantron suprimira razvoj limfocita i makrofaga, te inhibira aktivaciju B stanica, a kao nuspojave ističu se leukopenija, sklonost infekcijama, kardiotsičnost te u manjem broju slučajeva mogući razvoj leukemije (8).

## ZAKLJUČAK

SPMS je i nadalje i klinički i terapijski izazov. Ne postoje određeni klinički kriteriji koji bi mogli pred-

vidjeti kada i kod kojih će bolesnika bolest prijeći u sekundarno progresivnu fazu. Ipak, nedavno predloženi kriteriji mogu olakšati tu dilemu, a s vremenom će se vidjeti u kojem smjeru će se definicija mijenjati. S terapijske se strane za sada preporuča u dogovoru s pacijentom terapija interferonom ili mitoksantronom.

## L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes, ur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
2. Davies F, Wood F, Brain EK i sur. The Transition to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2016; 18(5): 257-64.
3. UpToDate Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. c2017-09 [cited 2018 February 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis>.
4. Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
5. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R i sur. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 343-54.
6. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V i sur. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-405.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ i sur.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96-120.
8. UpToDate [Internet]. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. c2018-03 [cited 2018 March 20]. Available at : <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis>.

## SUMMARY

### SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup> and L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system. There are various types of the disease but this article is based on describing secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). SPMS is defined by relapses at the disease onset, then progressing with continuous worsening during the course of the disease. Diagnosis is made retrospectively. It is still a challenge for clinicians when to decide that the disease course has taken the secondary progressive phase. **Aim:** Our aim was to unite scientific papers on SPMS and see if there is any pattern that can predict progression of the disease. Also, we investigated whether there were any criteria on how and when to make the diagnosis of MS. **Methods:** We searched MEDLINE for chronic progressive MS and included literature dating back from the year 2005. **Results:** We found 92 review articles by exploring MEDLINE but only chose the systematize ones and those describing SPMS. By studying the literature, it is noticed that SPMS occurs in 80%-90% of patients receiving no treatment. Usually, the disease reaches chronic phase after 15-20 years. There are some patterns that can predict the disease course in secondary phase. It appears that the age at disease onset could predict disease progression to secondary phase. If the disease occurs later in life, the time to progressive phase is shorter. The frequency of relapses can also be a predictor of disease progression. According to some data, the frequency of relapses in the first 2-5 years is associated with a higher risk of disease progression. Even though these data are available, there are no clear predictors of disease progression. Locheider *et al.* published an article in 2016, proposing criteria for SPMS definition. These criteria include increasing EDSS by 1 point if initial EDSS was <5, or increasing EDSS by 0.5 points if initial EDSS was ≥6 in the absence of relapse, minimal EDSS 4 at the time of progression, minimal pyramid FS score >2 at the time of progression, confirmation of disease progression at two or more consecutive visits at ≥3 months apart, and required confirmation within the FS leading to the progression event. It is necessary to see whether the criteria proposed will be definitely accepted. SPMS is still a therapeutic challenge for clinicians. According to theECTRIMS/EAN guidelines from 2018, it is recommended to start treatment of SPMS with mitoxantrone or interferon but in agreement with patients because of the potential side effects. **Conclusion:** SPMS is still a clinical and therapeutic challenge. The recently proposed definition criteria can make it easier for clinicians to establish the diagnosis of SPMS. It will take time to see if these criteria will be definitely accepted or modified.

**Key words:** secondary progressive multiple sclerosis, treatment, criteria