KRITERET DIAGNOSTIKE TË SKLEROZËS MULTIPLE

Arbër Avdiu

Doktor i Mjekësisë

Abstrakti

Skleroza Multiple është një sëmundje kronike autoimune e CNS. Ekzistojnë 4 forma kryesore të MS. Forma më e zakonshme është RRMS. Nuk ekziston asnjë test i vetëm patognomonik për diagnozën e MS, por ekzistojnë një numër i hulumtimeve diagnostike. Qëllimi i punimit është rishikimi i literaturës botërore për shqyrtimin e kritereve të ndryshme diagnostike për diagnostikimin e MS dhe për shqyrtimin e kritereve diagnostike McDonald në veçanti.

Punimi është realizuar me anë të rishikimit të literaturës ekzistuese për Sklerozën Multiple. Për rishikimin e literaturës janë përdorur data bazat e ndryshme të hulumtimeve.

Janë prezantuar të gjitha kriteret diagnostike të MS, janë shqyrtuar përparësitë e kritereve të McDonald për MS, është bërë krahasimi mes efikasitetit të MRI dhe potencialeve të evokuara në diagnostikimin e MS dhe janë shqyrtuar zhvillimet e mundshme për të ardhmen në "botën" e biomarkerëve për diagnostikimin e MS.

Kriteret McDonald (rishikimi 2017) janë standard i artë në diagnostikimin e MS, MRI dhe potencialet e evokuara është më mirë të përdoren së bashku tek diagnostikimi i MS, Anti GAGA4 IgM dhe hsa-miR-145 janë biomarkues shumë premtues për të ardhmen e diagnostikimit të MS.

Fjalët kyçe: MS, kriteret McDonald, kriteret Poser, biomarkerët.

Hyrje

MS është një sëmundje kronike autoimune e CNS e karakterizuar nga inflamacioni, demielinizimi, glioza dhe humbja e neuroneve. Zakonisht fillon në moshën madhore, me incidencën më të lartë midis moshës 20 dhe 40 vjeç. MS është më e zakonshme tek femrat. [1] Në MS, sistemi imunitar sulmon mielinën. Përfundimisht, sëmundja mund të shkaktojë dëmtim të përhershëm të fibrave nervore. [2] Nuk ka kurë për MS, megjithatë, ka trajtime që ndihmojnë në përshpejtimin e rikuperimit nga sulmet, modifikimin e rrjedhës së sëmundjes dhe menaxhimin e simptomave. [2]

Shkaku specifik i MS ende nuk është kuptuar plotësisht. Faktorët që kontribuojnë në zhvillimin e MS kategorizohen gjerësisht në tre grupe: faktorët imunitar, faktorët mjedisor dhe faktorët gjenetik. Hipoteza kryesore në lidhje me etiologjinë e MS sugjeron se përfshihet një sulm autoimun në CNS. [4]

Gjatë tridhjetë viteve të fundit, shkalla e përgjithshme e prevalencës së MS në Evropë është vlerësuar në 83 raste për 100,000 njerëz. Në të gjitha vendet, normat e prevalencës janë përgjithësisht më të larta tek femrat. [9] Në mbarë globin, vlerësohet se rreth 2.8 milionë njerëz kanë sklerozë të shumëfishtë (MS), që është rreth 35.9 në çdo 100,000 njerëz. [10]

Karakteristikat klinike të një sulmi MS varen nga zonat e përfshira të trurit ose palcës kurrizore. Meqenëse kjo është një gjendje inflamatore, fillimi i simptomave të një sulmi në RRMS është zakonisht gradual dhe mund të evoluojë me kalimin e ditëve. Kursi i sëmundjes mund të klasifikohet në lloje të ndryshme:

RRMS (MS relapsing-remitente) është forma më e zakonshme (85% e rasteve), ku ndodhin episode të mosfunksionimit neurologjik të ndjekur nga rikuperimi i plotë ose i pjesshëm.[11]

MS primare progresive (PPMS) është më pak e zakonshme, duke zënë 15% të rasteve. Shfaqet si një progresion gradual i sëmundjes që në fillim, pa recidiva dhe remisione të dallueshme.[11]

Sindroma e izoluar klinikisht (CIS) i referohet një episodi të vetëm të simptomave neurologjike në dikë që nuk i plotëson kriteret diagnostikuese për MS. Ky episod ndodh i izoluar dhe mund të kalojë

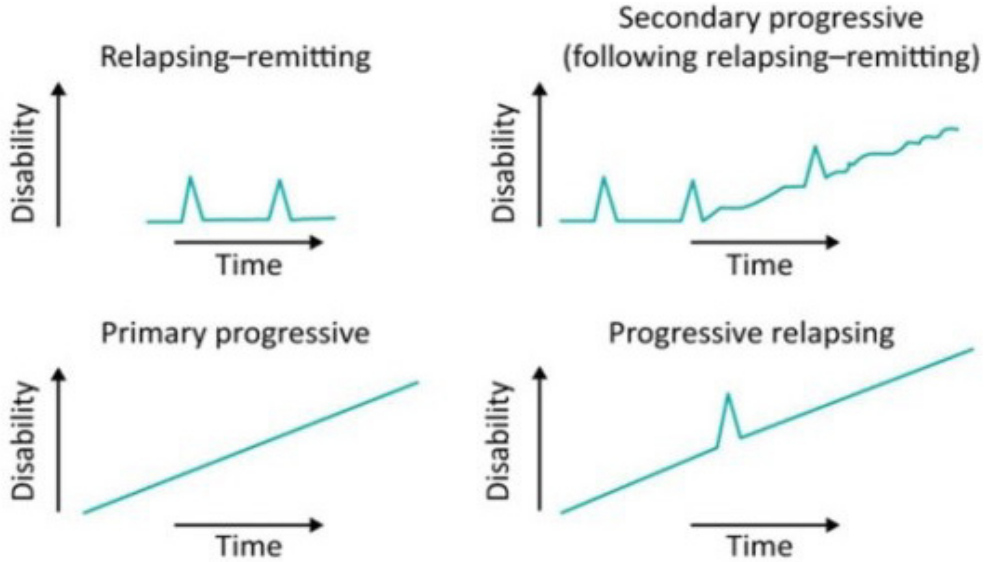

Figura 1. Zhvillimi i MS (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385797/figure/F0001/).

Korrespodenca:
arberavdiu1999@gmail.com

KRITERET DIAGNOSTIKE TË SKLEROZËS MULTIPLE

Milaim Krasniqi

Specialist i Neurologjisë

ose jo në MS.[11]

MS progresive sekondare (SPMS) është një fazë e mëvonshme e sëmundjes që pason një kurs fillestar relapsing-remitting. Karakterizohet nga një përkeqësim gradual të aftësive dhe zakonisht zhvillohet të paktën 10-15 vjet pas fillimit të MS.[11]

Një paraqitje e parë e zakonshme e RRMS është me neurit optik të njëanshëm të karakterizuar nga fillimi gradual i humbjes së shikimit monokular, dhimbje në lëvizjen e syrit dhe ndryshim i shikimit të ngjyrave.[12]

Një lezion në pjesën cervikale të palcës kurrizore mund të shkaktojë fenomenin e Lhermitte. Kjo mund të jetë një e dhënë e dobishme për diagnozën. Lezionet e pjesës torakale mund të shkaktojnë një ndjesi të shtrënguar në formë shiriti rreth trungut ose barkut që shpesh përshkruhet si 'përqafim MS'. [12] Sindromat e trungut të trurit mund të shfaqen me diplopi, oscilopsi, humbje të ndjeshmërisë së fytyrës, vertigo dhe disartri. Gjetjet tipike përfshijnë një paralizë të izoluar të nervit të gjashtë dhe oftalmoplegji internukleare bilaterale. Oftalmoplegjia internukleare bilaterale është patognomonike e MS. [12]

Nuk ekziston asnjë test i vetëm patognomonik për diagnozën e MS. Diagnoza vendoset duke shikuar prezantimin klinik, MRI, potencialet e evokuara dhe analizat e CSF/gjakut dhe pasi të përjashtohen shkaqet e tjera të simptomave të pacientit. Klinikisht një diagnozë mund të vendoset me dëshminë e pranisë së DIS dhe DIT dhe me dëshmi të dy ose më shumë relapsave. Përhapja në hapësirë (DIS) dhe përhapja në kohë (DIT) janë dy shenja patognomonike të diagnozës së saktë të MS. DIS vlerësohet duke përdorur informacion nga historia dhe ekzaminimi fizik dhe në përcaktimin e vendndodhjes së përfshirjes së SNQ. MRI dhe potencialet e evokuara kanë role jetike në vendosjen e DIS. DIT vlerësohet duke hartuar ecurinë e sëmundjes me një histori të plotë dhe duke dokumentuar praninë e ekzacerbimeve. Rishikimet në kriteret e McDonald-it 2017 rritën ndjeshmërinë e diagnozës duke futur shiritat oligoklonal në analizën CSF si një shënues për vendosjen e DIT. [17] Potencialet e evokuara janë të dobishme për të demonstruar përçueshmëri të ngadalësuar që tregon përfshirjen subklinike. Vlen të përmendet se këto gjetje janë shpesh asimetrike. MRI, CSF dhe analizat e gjakut janë thelbësore për të përjashtuar etiologjitë e tjera. Të gjithë pacientët duhet të bëjnë një MRI kur është e mundur. Studimet specifike të gjakut që përfshijnë CBC, TSH, vitaminën B12, ESR dhe ANA duhet gjithashtu të merren në të gjithë pacientët. [20,26]

Trajtimi dhe menaxhimi i MS përfshin trajtimin e relapsave akute, medikamente modifikuese të sëmundjes dhe trajtimin e simptomave dhe komplikimeve të ndryshme të lidhura me MS.

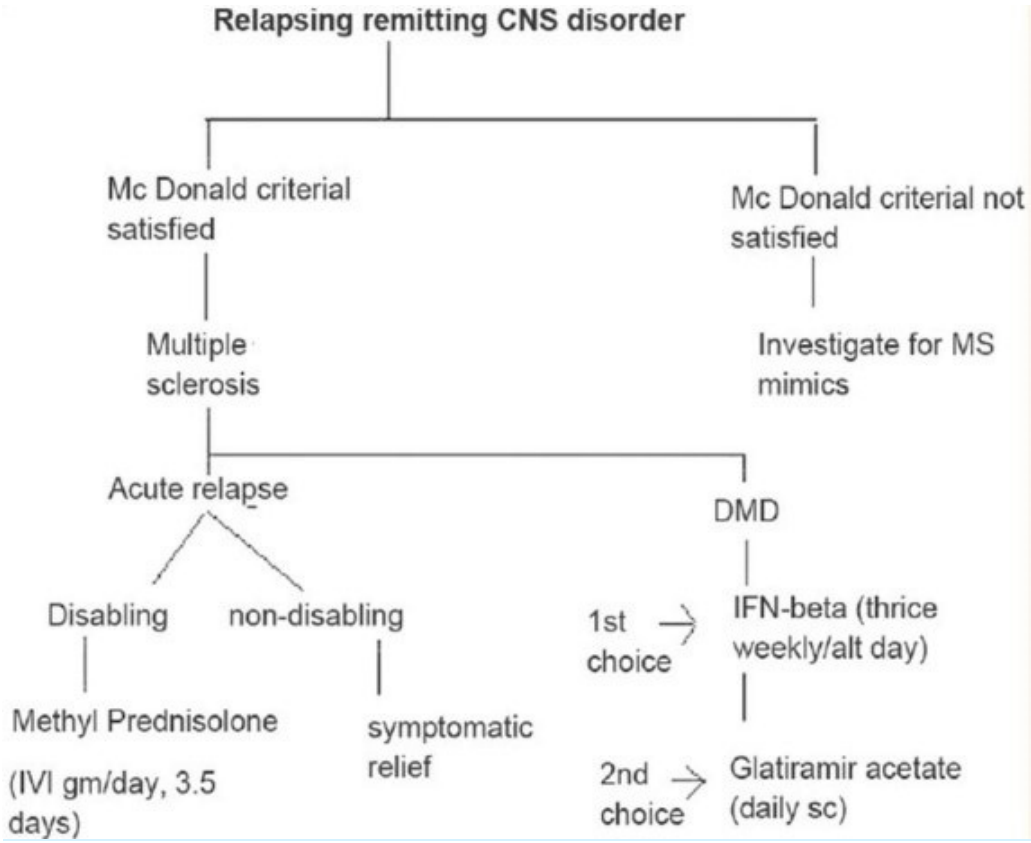

Figura 2. Algoritmi i trajtimit të MS (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152166/figure/F1/).

Korrespodenca:
milaim.kra@hotmail.com

Steroidet indikohen më së miri për trajtimin e relapsave invaliduese (disabling). [13] Spasticiteti, lodhja, spazmat tonike, parestezia, depresioni, disfunksionet seksuale janë disa nga simptomat që kërkojnë ndërhyrje farmakologjike (non-disabling). [14]

Barnat modifikuese të sëmundjes (DMD) përdoren për format e përsëritura të MS dhe kanë përfitime të shumëfishta: 1. Ulin frekuencën dhe ashpërsinë e relapseve, 2. Përmirësojnë cilësinë e jetës dhe 3. Ulin numrin e zhvillimit të lezioneve në MRI dhe të atrofisë në SNQ.

Qëllimi i punimit

Qëllimet e këtij punimi janë:

Analiza gjithëpërfshirëse e kritereve të ndryshme diagnostike për diagnostikimin e MS.

Analiza specifike e kritereve diagnostike McDonald për MS.

Metodologjia

Një kërkim gjithëpërfshirës i literaturës u krye për të identifikuar studimet, udhëzimet dhe rishikimet përkatëse në lidhje me kriteret diagnostikuese të MS. Kërkimi u krye duke përdorur bazat e të dhënave elektronike, duke përfshirë PubMed, American Academy of Neruology, Journal of Neuroimmunology dhe PLOS ONE. Termat e kërkimit të përdorura përfshinin "Sklerozën Multiple" dhe "Kriteret e McDonald". Kërkime shtesë u kryen në revistat mjekësore përkatëse dhe ueb-faqet zyrtare të shoqërive mjekësore të ndryshme për të siguruar një rishikim gjithëpërfshirës të literaturës si: "VA » Health Care » Multiple Sclerosis Centers of Excellence", "MS News today" dhe "Multiple Sclerosis Trust".

Kriteret e përfshirjes dhe përjashtimit, vendosën për të siguruar përzgjedhjen e studimeve dhe udhëzimeve përkatëse gjithashtu për të përjashtuar studimet e parëndësishme dhe për të zvogëluar paragjykimet. Asnjë miratim etik nuk kërkohej për këtë punim rishikues pasi ai bazohet në analizën dhe sintezën e literaturës ekzistuese dhe nuk përfshin mbledhjen e të dhënave parësore nga pjesëmarrësit njerëzorë (pacientët).

Rezultatet

5.1 Analiza gjithëpërfshirëse e kritereve të ndryshme diagnostike për diagnostikimin e MS

Diagnoza e MS mund të jetë komplekse për shkak të paraqitjes klinike të ndryshme dhe mungesës së një testi përfundimtar për diagnostikim. Gjatë viteve, studiuesit dhe profesionistët mjekësor kanë zhvilluar disa grupe kriteresh diagnostikuese për të ndihmuar në identifikimin e saktë të MS (Schumacher Criteria 1965, Poser Criteria 1983, Schumacher and Poser Criteria 1989, Revised McDonald Criteria 2005, Poser Criteria 2010 Revisionm McDonald Criteria 2010 Revision, McDonald Criteria 2017 Revision). Këto kritere shërbejnë si udhëzime për vlerësimin e simptomave klinike, gjetjeve imazherike dhe testeve të tjera diagnostike për të mbështetur një diagnozë të MS.

Kriteret diagnostikuese për MS kanë evoluar me kalimin e kohës për të përmirësuar saktësinë, për të lehtësuar zbulimin e hershëm dhe për t'u lidhur me përparimet në teknologji dhe të kuptuarit e sëmundjes.

Kriteret	McDonald
≥2 sulme klinike	me ≥2 lezione me prova objektive klinike. pa të dhëna shtesë të nevojshme.
≥2 sulme klinike	me 1 lezion me prova klinike objektive dhe një histori klinike që sugjeron një lezion të mëparshëm. pa të dhëna shtesë të nevojshme.
≥2 sulme klinike	me 1 lezion me prova objektive klinike dhe pa histori klinike sugjeruese për një lezion të mëparshëm. me shpërndarje në hapësirë të dukshme në MRI.
1 sulm klinik (CIS)	me ≥2 lezione me prova objektive klinike. me shpërndarje në kohë të dukshme në MRI ose demonstrim të shiritave oligoklonal specifikë në CSF.
1 sulm klinik (CIS)	me 1 demtim me prova objektive klinike. me shpërndarje në hapësirë të dukshme në MRI. me shpërndarje në kohë të dukshme në MRI ose demonstrim të shiritave oligoklonal specifikë në CSF.

Është e rëndësishme të theksohet se rishikimi më i fundit i "Kritereve të McDonald (2017)" është pranuar gjerësisht dhe konsiderohet si standardi i artë për diagnostikimin e MS.

5.2 Analiza specifike e kritereve diagnostike McDonald për MS

Kriteret diagnostikuese të McDonald për MS janë kriteret klinike, radiografike dhe laboratorike të përdorura në diagnostikimin e MS. Ato u prezantuan fillimisht në 2001 dhe u rishikuan disa herë më së fundi në 2017. [17,22,25]

Diagnoza e sklerozës së shumëfishtë mund të vendoset nëse plotësohet ndonjë nga këto pesë kategori kriteresh, në varësi të numrit të sulmeve klinike që kanë ndodhur. [17,22,25]

Grupi hulumtues evropian MAGNISMS (The magnetic resonance imaging in multiple sclerosis), ka publikuar në vitin 2016 rekomandime të reja për të përmirësuar kriteret e diagnozës imazherike për sklerozën Multiple, (MS). [29]

Rekomandimet e reja janë fokusuar në përhapjen në hapësirë (DIS), duke propozuar ndryshime të kritereve McDonald në këtë aspekt. Këto ndryshime të rekomanduara nga ky grup hulumtues janë: [29,30]

1. Neuriti optik iu shtohet katër lokacioneve të mëparshme të përcaktuara karakteristike për MS (periventrikular, jukstakortikal, infratentorial dhe medullë spinale). Kjo sepse 25% e pacientëve me CIS kanë neurit optik akut.

2. Prania e së paku tre lezioneve në regjionin periventrikular. Kjo sepse lezionet e rastësishme periventrikulare gjenden gjithashtu te individët të shëndetshëm dhe në patologji të tjera (p.sh. migrena); minimumi i tre lezioneve e rriti saktësinë diagnostike, kjo u vërtetua me studime të ndryshme.

3. Nuk duhet bërë asnjë dallim midis lezioneve simptomatike dhe asimptomatike të MRI-së, të gjitha lezionet tani merren parasysh kur numërohen. Më parë në kriteret e McDonaldit, lezionet simptomatike (p.sh. lezione në shtyllën kurrizore në një pacient me sindromë të trungut/palcës kurrizore) nuk llogariteshin në kriteret diagnostike.

Diskutimi

Probleme me rëndësi signifikante klinike që janë hulumtuar, studiuar nga profesionistë shëndetësor dhe që lidhen ngushtë me temën që e trajton ky punim janë:

1. Studimi krahasues i MRI-së dhe potencialeve të evokuara (EP) në pacientët me MS të përcaktuar klinikisht (sipas Poser).

2. Zhvillimi i biomarkerëve të rinj (antitrupat IgM kundër GAGA4 dhe miRNA qarkulluese).

6.1 Studimi krahasues i MRI-së dhe potencialeve të evokuara (EP) në pacientët me MS të përcaktuar klinikisht (sipas Poser)

Në një përpjekje për të vendosur efikasitetin e testeve diagnostike më të fundit - MRI dhe EP, u studiuan 28 pacientë me MS klinikisht të përcaktuar. MR ishte pozitive në 26 (92%) pacientë; EP u ndryshua në 23 (82%) - EP vizuale në 18 (64.2%), EP dëgjimore në 5 (17.8%) dhe EP somatosensore në 15 (53.5%). Tre pacientë me MR jonormale të trungut të trurit kishin EP normale. Dy pacientë kishin MR normale dhe EP të ndryshuar. Nuk kishte asnjë pacient me MR dhe EP normale. MR ishte teknika më e ndjeshme për diagnostikimin e MS, por vetëm gjatë 3 viteve të para të evolucionit. Pas këtij studimi, konsiderohet më e arsyeshme që të kemi si MR ashtu edhe EP pozitive për t'i dhënë pacientit një diagnozë të përcaktuar klinikisht. [26]

6.2 Zhvillimi i biomarkerëve të rinj (antitrupat IgM kundër GAGA4 dhe miRNA qarkulluese)

Disa biomarkerë u identifikuan për studime të mëtejshme nga rishikimet e vitit 2010 të "Kritereve të McDonald", dhe dy prej tyre janë: anti-GAGA4 në serum dhe mikroRNA qarkulluese. Niveli në serum i antitrupave IgM kundër Glc(α1,4)Glc(α) (GAGA4) është më i lartë në RRMS krahasuar me pacientët e tjerë me sëmundje neurologjike. Duke zbuluar nivelin e antitrupave anti-GAGA4 me anë të ELISA dhe IgM totale, është konfirmuar se anti-GAGA4 IgM mund të diferencojë RRMS nga pacientët me probleme tjera neurologjike. Për më tepër, pacientët me SPMS dhe RRMS kanë nivele të ngjashme të anti-GAGA4 që tregon praninë e biomarkerit gjatë gjithë sëmundjes. [27] Në këtë hulumtim, janë analizuar profilet e ekspresionit të 866 miRNA-ve humane. Në detaje, janë përcjellë shprehja e miRNA në qelizat e gjakut të 20 pacientëve me RRMS dhe 19 kontrolle të shëndetshme (pacientë pa MS) duke përdorur platformën GRTA. Janë identifikuar 165 miRNA që ishin dukshëm të ekspresuara më pak ose më tepër në pacientët me RRMS në krahasim me kontrollet e shëndetshme. Shënuesi më i mirë i miRNA, hsa-miR-145, lejoi dallimin e MS nga kontrollet me një specifikë prej 89.5%, një ndjeshmëri prej 90.0% dhe një saktësi prej 89.7%. [28]

Përfundimi

Gjatë viteve, studiuesit dhe profesionistët mjekësorë kanë zhvilluar disa grupe kriteresh diagnostikuese për të ndihmuar në identifikimin e saktë të MS, gjithmonë duke shfrytëzuar njohuritë dhe teknologjinë e disponueshme. Janë 3 grupe kriteresh që janë përdorur në praktikën klinike: Kriteret Schumacher (1965, 1989), Kriteret Poser (1983, 1989, 2010) dhe Kriteret McDonald (2001, 2005, 2010, 2017).

Me qëllim të rritjes së saktësisë së diagnostikimit të MS, në mënyrë specifike grupi hulumtues evropian MAGNISM propozoi disa ndryshime në kriteret e MRI për MS: Tani edhe neuriti optik llogaritet si lokacion karakteristik për lezione të MS, në lokacionin periventrikular duhet të jenë së paku 3 lezione dhe gjatë numërimit të lezioneve në MRI tek MS, tani duhet të numërohen edhe lezionet simptomatike.

Referencat:

1.https://www.nhs.uk/conditions/multiplesclerosis/#:~:text=Multiple%20sclerosis%20(MS)%20is%20a,it%20can%20occasionally%20be %20mild.

2.https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269.

3 Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. Front Immunol. 2019 Feb 8;10:201. doi:

10.3389/fimmu.2019.00201. PMID: 30800132; PMCID: PMC6375838.

4 Tsunoda I, Fujinami RS. Inside-Out versus Outside-In models for virus induced demyelination: axonal damage triggering demyelination. Springer Semin Immunopathol.

2002;24(2):105-25. doi: 10.1007/s00281-002-0105-z. PMID: 12503060; PMCID: PMC7079941.

9 Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):700-22. doi: 10.1111/j.1468131 31.2006.01342.x. PMID: 16834700.

10 Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.

11 Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.

12 Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. Clin Med (Lond). 2020 Jul;20(4):380-383. doi: 10.7861/clinmed.2020-0292. PMID: 32675142; PMCID: PMC7385797.

[13] Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: