

ASPECTE ALE TRATAMENTULUI PATOGENIC ÎN SCLEROZA ÎN PLĂCI (S.P.) PE BAZA EXPERIENŢEI CLINICII DE NEUROLOGIE DIN TÎRGU MUREŞ *

L. Popoviciu, T. Becuş, P. Waitsuk, E. Dulău

De la descrierea, mai bine de 100 de ani a S.P. s-au formulat diferite concepţii etio-patogenice, care au generat la rindul lor multiple tratamente. Nu există poate nici o altă afecţiune medicală în care să se fi încercat atâtea produse terapeutice, adesea total diferite unul faţă de altul, ca în S.P. Astfel *Sibley* (1970) remarca peste 28 tipuri de tratamente, din care unele au doar o valoare istorică.

În ultimii ani, s-a fundamentat concepţia conform căreia S.P. este foarte probabil iniţiată de o infecţie virotică („slow virus“) într-o perioadă timpurie a vieţii şi că în distrucţia inflamatorie a sistemului nervos central (S.N.C.) este implicată o reacţie imunologică mediată umoral şi celular, care duce la demielinizare. Aceste fapte au stat la baza introducerii în terapia S.P. a imunodepresivelor, dintre care cortizonul şi ACTH-ul cunoscut şi în prezent o largă răspindire.

Tratamentul cu cortizon a fost utilizat în terapia S.P. începând din anul 1950, dar o evaluare fundamentată a beneficiilor lui s-a făcut mai târziu de către *Miller* şi colab. (1962), precum şi *Alexander* şi *Cass* (1963). Tratamentul cu preparate cortizonice administrate zilnic în mai multe prize şi doze variabile, pe lângă efectele favorabile, generează o serie de fenomene secundare şi complicaţii infecţioase. Din această cauză, în ultimii ani, unii autori au utilizat preparate cortizonice în prize unice administrate tot a 2-a zi („alternate day“) dimineaţa (*Mareş* şi *Nisipeanu* 1973; *Dale* şi colab. 1974; *Cendrowski* 1975; *Liversedge* 1977 ş.a.).

În cele ce urmează vom expune, sub forma unei note preliminare, experienţa Clinicii de neurologie din Tirgu Mureş, asupra tratamentului S.P. cu prednison administrat în priză unică matinală în zilele alternative.

Material şi metodă

În ultimii ani în Clinica de neurologie din Tirgu Mureş au fost trataţi cu această metodă un număr de 66 bolnavi cu S.P.

* Comunicare prezentată la a VI-a Consfătuire a neurologilor din Moldova cu tema: Probleme actuale în scleroza în plăci. Galaţi, 7—9 septembrie 1979.

Ținem să menționăm că am utilizat administrarea în prize unice alternative a prednisonului și în alte afecțiuni, cum sînt: miastenii și sindroame miastenice, poliradiculonevrite acute (Sindrom Guillain-Barré), meningoencefalomieloradiculonevrite, mieloradiculonevrite, polinevrite infecțioase, paralizii faciale periferice „a frigore“, arahnoidite cerebrale postinfecțioase etc. Aprecierea globală a rezultatelor acestei metode va constitui obiectul unei alte lucrări.

Diagnosticul de S.P. a fost stabilit pe baza următoarelor criterii: multitudinea focarelor de demielinizare în S.N.C., debutul la o vîrstă tînă, evoluția în puseuri și remisii, excluderea altor afecțiuni, investigațiile paraclinice și de laborator (examenul fundului de ochi, reacția vestibulară, ex. lichidului cefalorahidian (L.C.R.) imuno-electroforeză etc.).

Cei 66 de bolnavi au fost aproximativ egal distribuiți pe sexe (34 bărbați și 32 femei). Vîrsta bolnavilor în momentul începerii tratamentului a fost cuprinsă între 15 și 50 de ani, 87,87% situîndu-se între 20 și 45 de ani. Durata bolii, la cei 66 de bolnavi, a variat între 0 și 20 ani, la 98,5% fiind cuprinsă între 0 și 15 ani. Majoritatea bolnavilor 72,72% erau pensionari, numai 27,28% mai erau capabili de o activitate productivă.

În privința stadiului și a formelor evolutive, 28,7% din bolnavi erau în puseu evolutiv, 33,3% în remisie, 13,6% aveau o evoluție progresivă și 24,4% o formă staționară a bolii (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Repartizarea celor 66 bolnavi cu S.P. tratați cu prednison „Alternate Day“ în raport cu sexul, vîrsta, profesia, durata bolii, stadiul evolutiv și numărul de prize administrate

1. Sexul:	Masculin: 43 bolnavi — 51,66%		
	Feminin: 32 bolnavi — 48,34%		
2. Vîrsta bolnavilor:	Între 15—20 ani: 1 bolnav — 1,51%		
	Între 21—25 ani: 7 bolnavi — 10,60%		
	Între 26—30 ani: 9 bolnavi — 13,63%		
	Între 31—35 ani: 7 bolnavi — 10,60%	Între 20—45 ani	
	Între 36—40 ani: 26 bolnavi — 37,87%	58 bolnavi: 87,8%	
	Între 41—46 ani: 9 bolnavi — 13,63%		
	Între 46—50 ani: 5 bolnavi — 5,75%		
	Peste 50 ani: 2 bolnavi — 3,03%		
3. Profesia:	— Pensionari: 48 bolnavi — 72,72%	Pensionari:	
	— Muncitori: 9 bolnavi — 13,63%	48 bolnavi — 72,2%	
	— Alte profesii: 8 bolnavi — 12,12%	Activi:	
	— Funcționari: 1 bolnav — 1,51%	18 bolnavi — 27,28%	
4. Durata bolii:	1 an: 7 bolnavi — 10,66%		
	1—5 ani: 29 bolnavi — 43,96%		
	6—10 ani: 20 bolnavi — 30,30%	Între 0—15 ani:	
	11—15 ani: 9 bolnavi — 13,63%	65 bolnavi — 98,48%	
	16—20 ani: 1 bolnav — 1,51%		
5. Stadiul evolutiv:	— Puseu: 19 bolnavi — 28,7%	Forme active:	
	— Staționare: 16 bolnavi — 14,4%	35 bolnavi — 53,1%	
	— Remisiune: 22 bolnavi — 33,3%		
	— Progresive: 9 bolnavi — 13,6%		
6. Tratament cu prednison Nr. prize administrate:	10 prize: 19 bolnavi — 48,4%		
	10—15 prize: 23 bolnavi — 34,8%		
	peste 15 prize: 11 bolnavi — 16,8%		

În tabloul clinic al bolnavilor noștri (tabelul nr. 2/a și 2/b) cele mai frecvente tulburări au fost: semnele leziunilor piramidale, tulburările vestibulare, tulburările cerebeloase, tulburările sfincteriene, tulburările psihice, leziunile nervilor cranieni și tulburările senzitive.

Tabelul nr. 2/a

Repartinizarea celor 66 bolnavi cu S.P. tratați cu prednison „Alternate Day” în raport cu simptomatologia clinică

1. Pareze sau paralizii ale membrilor:	— Parapareza (paraplegie): 23 bolnavi: 34,54 % — Tetrapareza (tetraplegie): 33 bolnavi: 50,00 % 63 bolnavi: 95,45 %	— Hemipareza (hemiplagie): 7 bolnavi: 15,46 %
2. Hiperreflexie osteotendinoasă și reflexe patologice piramidale:	57 bolnavi — 88,36 %	
3. Hipertonie piramidală:	40 bolnavi — 60,60 %	
4. Tulburări vestibulare:	54 bolnavi — 81,81 %	
5. Tulburări cerebeloase:	42 bolnavi — 62,63 %	
6. Pareze sau paralizii ale nervilor oculomotori:	13 bolnavi — 19,69 %	
7. Tulburări vizuale (ambliopie, cecitate):	10 bolnavi — 15,15 %	

Tabelul nr. 2/b

Repartinizarea celor 66 bolnavi cu S.P. tratați cu prednison „Alternate Day” în raport cu simptomatologia clinică

1. Leziuni ale perechilor V și sau VII de nervi cranieni:	9 bolnavi — 13,63 %	
2. Tulburări de trunchi cerebral:	6 bolnavi — 9,09 %	
3. Tulburări sfincteriene:	— Incontinența de urină:	11 bolnavi — 16,6 %
17 bolnavi — 25,75 %	— Incontinența de urină și de materii fecale:	3 bolnavi — 4,54 %
	— Retenție de urină și/sau de materii fecale:	3 bolnavi — 4,54 %
4. Tulburări sexuale:	— 13 bolnavi — 38,25 % din totalul bărbaților	
5. Tulburări de sensibilitate:	— superficială:	1 bolnav — 1,51 %
12 bolnavi — 18,18 %	— profundă:	8 bolnavi — 12,12 %
	— de tip periferic:	3 bolnavi — 4,54 %
6. Tulburări psihice:	— Sindroame nevrotice	21 bolnavi — 31,8 %
25 bolnavi — 37,87 %	— Alte tulburări (sindroame depresive, euforice etc.)	4 bolnavi — 6,06 %

Bolnavilor li s-a administrat prednison în doză de 1 mg/kg corp (în medie 60—80 mg) într-o priză unică matinală, în zile alternative, asociat cu ulcerotrat, clorură de potasiu și uneori aldactonă. Numărul prizelor administrate în spital a variat între 10 și 20. Astfel, la 32 bolnavi li s-a administrat 10 prize, la 23 între 10 și 15 prize, iar la 11 peste 15 prize. La unii s-a continuat administrarea prednisonului și la domiciliu sau s-a indicat ACTH retard, 2 flacoane/săptămână timp de 4—6 săptămâni. Curele cortizonice se pot repeta, în funcție de starea clinică a bolnavului la un interval de 3—6 luni.

Evaluarea rezultatelor am efectuat-o în primul rând pe criterii clinice, urmărindu-se modul în care au fost influențate diferite forme și manifes-

tări clinice ale bolii, evoluția ei, apariția de fenomene secundare și de complicații în timpul și după efectuarea tratamentului.

Rezultate și discuții

Tratamentul cu prednison în prize unice, alternante a influențat favorabil toate cazurile de S.P. tratate. Cel mai bine influențate au fost cazurile aflate în puseu și cazurile cu evoluție progresivă a bolii, la care s-a instalat o remisiune, respectiv o regresivitate a simptomatologiei. De asemenea s-au observat ameliorări mai evidente la cazurile recente, cu o durată mai scurtă a bolii în special cele aflate în primul puseu, precum și la pacienții mai tineri.

Dintre manifestările clinice ale bolii, tulburările piramidale și în deosebi deficitul motorii, tulburările de trunchi cerebral și leziunile nervilor cranieni (mai puțin atrofia nervului optic) și tulburările senzitive au arătat o regresivitate evidentă. În schimb, tulburările cerebeloase și sfincteriene au fost mai puțin influențate de tratament.

La nici unul din cazurile tratate cu prednison în cure „alternante day“ nu s-au semnalat accidente, fenomene secundare sau complicații.

Discuții

Aprecierea eficacității oricărui tratament administrat bolnavilor cu S.P. este dificilă, datorită caracterului variabil al simptomatologiei, legat de evoluția individuale diferențiate, cit și de evoluții ondulate ale bolii, cu posibilitatea apariției unor remisiuni spontane (*Pollinger* 1972).

S-au propus diferite criterii de apreciere a eficacității unor tratamente în S.P. Cei mai mulți autori consideră că cele mai adecvate sînt: prevenirea unui nou puseu și a evoluției progresive, apariția rapidă după începerea tratamentului unei remisiuni, dependența remisiunilor de doza utilizată, tendința la ameliorare pe un număr mare de cazuri (*Putnam* 1939; *Schumacher* 1961, 1965; *Meritt* 1963; *Vasilescu* și colab. 1968; *Mareș* și *Nisipeanu* 1973; *Cincă* și colab. 1977).

Ghidîndu-ne după aceste criterii, în primul rînd clinice, putem afirma că tratamentul cu prednison în prize unice, alternante, se dovedește eficient în S.P.

Preparatele cortizonice sînt utilizate în tratamentul S.P. pentru efectele lor antialergice, antiinflamatorii și imunodepresive.

O serie de cercetări de laborator au demonstrat că preparatele cortizonice își exercită efectele imunodepresoare prin distrugerea țesutului limfoid, cu limfopenie consecutivă, prin inhibarea răspunsului imun primar, modificarea proprietăților bioelectrice ale membranei celulare a limfocitelor, reducîndu-se fondul de celule imuno-competente. Se mai remarcă și scăderea producției de anticorpi, scăderea agresivității limfocitelor sensibilizate în culturi de țesut nervos, se inhibă transformarea blastică a limfocitelor supuse în culturi acțiunii unor antigeni etc. (*Mareș* și *Nisipeanu* 1973; *Knight* 1977; *Colby* și colab. 1977). Toate aceste acțiuni au drept consecință o atenuare a mecanismelor efectoare ale imunității și deci efecte favorabile asupra mecanismelor patogeneze ale S.P.

Aceste cercetări de laborator bazate pe ipoteza imunopresivă au ignorat unele fapte de bază ale morfologiei S.P., în aprecierea eficacității

terapei. Gliofibrilogeneza și proliferarea astroglială cu edem este un proces precoce în plăcile de scleroză (Bauer 1978). Aceste modificări morfologice, ca și cercetările lui Lumsden (1970) pe culturi de țesut nervos, care a observat în primele ore ale demielinizării un proces de fibrilogeneză și edemațiunea astrocitelor, pot constitui un suport al eficacității corticoterapei în S.P.

Administrarea cortizonului în prize unice matinale în zile alternative („alternate day“) are pe de o parte, avantajul acțiunii celei mai eficace (pe principiul cronoterapei) și a evitării fenomenelor de hipercorticism, iar de pe altă parte se reduce susceptibilitatea la infecții (Ackerman și Nolan 1968, cit. de Mareș și Nisipeanu 1973; Dale și colab. 1974) Cendrowski în 1975 a prezentat rezultate favorabile în S.P. prin administrarea intensivă „alternate day“ de steroizi. Bazat pe cercetări mai vechi, care semnalau faptul că administrarea zilnică de lungă durată de corticosteroizi și în special de ACTH în doze mari, conduce la dezvoltarea de efecte secundare la 20—61 % din pacienți, ajunge la concluzia că terapia „alternate day“ are avantajul de a minimaliza numărul de efecte secundare. Autorul sugerează că riscul de complicații serioase și de efecte secundare după administrarea zilnică de doze mari de steroizi este triplu, în comparație cu administrarea intensivă „alternate day“ și că după terminarea curei alternante nu s-au semnalat semne de insuficiența corticosuprarenală sau semne imediate de exacerbare a simptomelor neurologice.

Se știe că unul din efectele adverse ale corticoterapei administrate în doze zilnice fracționate este creșterea susceptibilității la infecții, ca urmare a reducerii acumulării leucocitelor în focarele inflamatorii, a scăderii activității bactericide a monocitelor, a reducerii macrofagelor pulmonare, a neutrofilelor sanguine, a nivelului imunoglobulinelor și a altor mecanisme de apărare (Boggs și colab. 1964; Mac Gregor și colab. 1969; Mandell și colab. 1970; Buttler și colab. 1973; Rinehart și colab. 1974; Laguarda și colab. 1974).

Dale și colab. (1974) au demonstrat la bolnavii tratați cu cortizon „alternate day“ că răspunsul hipersensitiv întârziat nu este suprimat, existând o modificare scurtă intermitentă a funcției limfocitare, fapt care ar explica probabil numărul redus de infecții la acești bolnavi.

Terapia cu cortizon „alternante day“ este mai rațională, deoarece ritmul circadian al excreției cortizonului și susceptibilitatea la ACTH-ul exogen rămân intacte (Hartea și colab. 1963; Warmolts 1970; Cendrowski 1975).

Concluzii

1. Tratamentul intensiv cu prednison în prize unice alternate („alternate day“) este o metodă eficace și rațională de tratament în S.P., evitându-se fenomenele secundare și complicațiile terapiei cu cortizon administrat zilnic în doze fracționate.

2. Această formă de tratament este indicată în special la cazurile în puseu sau cu evoluție progresivă, precum și la cazurile cu o durată mai scurtă a bolii și cu vîrstă mai tînără.

3. Semnele piramidale, tulburările de trunchi cerebral și tulburările de sensibilitate au fost cel mai bine influențate, în timp ce tulburările

cerebeloase și sfincteriene au reacționat mai slab la terapia cu cortizon în prize unice alternante.

Sosit la redacție: 15 octombrie 1979.

Bibliografie

1. Alexander L., Cass L. J.: *Ann. Intern. Med.* (1963), 58, 454;
2. Bauer H. J.: *Neurology* (1978), 28, 8;
3. Boggs D. R., Athens J. W., Cartwright G. E. și colab.: *Am. J. Path.* (1964), 44, 763;
4. Butler W. T., Rossen R. D.: *Transplant Proc.* (1973), 5, 1215;
5. Cendrowski W. S.: *Arch. Neurol. Psychiat.* (1975), 117, 197;
6. Cincă I., Popa C., Tîcmeanu Maria: *Neurol. Psychiat.* (1977), 4, 249;
7. Colby S. P., Sheremata W., Bain B., Eyler E. H.: *Neurology* (1977), 27, 132;
8. Dale C. D., Fauci A. S., Wolff S. M.: *New Engl. J. Med.* (1974), 291, 1154;
9. Harter J., Reddy W., Thorn G.: *New Engl. J. Med.* (1963), 269, 591;
10. Knight S. C.: *Brit. Med. Bull.* (1977), 33, 45;
11. Lagarda R., McCarthy C., Redder D. și colab.: *Clin. Res.* (1974), 22, 320;
12. Liversedge L. A.: *Brit. Med. Bull.* (1977), 33, 78;
13. Lumsden C. E.: The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken P. J., Bruyn G. W. (Editors): *Handbook of Clinical Neurology*, Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1970, 217;
14. Mandell G. L., Rubin W., Hook E. W.: *J. Clin. Invest.* (1970), 49, 1381;
15. Mac Gregor R. R., Scheagren J. N., Lipset M. B. și colab.: *New Engl. J. Med.* (1969), 280, 1427;
16. Mareș A., Nisipeanu P.: *Tratamentul sclerozei multiple. Conștiința națională „Scleroza în plăci”, Cluj-Napoca, 26 mai 1973, 51;*
17. Merritt H. H.: *A textbook of neurology*, III th edit., Fibiger, Philadelphia, 1963;
18. Pollingher B.: *Viața Med.* (1972), 19, 649;
19. Putnam T. J.: *J.A.M.A.* (1939), 112, 2488;
20. Rinehart J., Balcerzak S., Lo Buglio A.: *Clin. Res.* (1974), 22, 402;
21. Schumaker G. A.: *Int. J. Neurol.* (1961), 2, 174;
22. Schumaker G. A., Beebe G., Kibler R. F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1965), 122, 552;
23. Sibley W. A.: Drug treatment of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* vol. 9, ed. by P. J. Vinken and G. W. Bruyn, North Holland Publ. Company, Amsterdam, 1970, 383;
24. Vasilescu N., Bulandra R., Ionescu M.: *Neurol. Psihiat. Neurochir.* (1968), 13, 521;
25. Warmolts J. R., Engel W. K., Whitaker J. N.: *Lancet* (1970), 2, 1198.

L. Popoviciu, T. Becuș, P. Waitsuk, E. Dulău

ASPECTS OF THE PATHOGENIC TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (MS) IN THE EXPERIENCE OF THE NEUROLOGICAL CLINIC, TIRGU MUREȘ

According to the clinical criteria, the authors evaluate the results of Prednison therapy given in 60—80 mg matutinal single doses on alternate days to 66 MS patients. In the hospital between 10 and 20 doses of Prednison were administered, in some cases the treatment being continued at home with smaller alternate doses of Prednison or with retarded ACTH. The alternate single dose Prednison treatment proved to be effective in cases in acme or with progressive evolution, as well as in cases with a shorter duration of the disease and with younger age. Of the clinical manifestations of the disease the most influenced were as follows: pyramidal disturbances, brain stem disturbances and sensibility disorders. The disturbances of the cerebellum and sphincter had a weaker reaction to alternate dose cortisone

therapy. The intensive Prednison therapy in alternate doses has proved to be an effective and rational method of MS treatment, by which it is possible to avoid the secondary phenomena and complications of cortisone therapy made daily with fractionated doses.
