

Autori:

Grupul de lucru SNR de Scleroză Multiplă și
alte afecțiuni neuroimune ale sistemului nervos central

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

GHID AL SOCIETĂȚII DE NEUROLOGIE DIN ROMÂNIA



2026

Coordonator: Prof. Univ. Dr. Rodica Bălașa

Autori: Grupul de lucru SNR de Scleroză Multiplă și alte afecțiuni neuroimune ale sistemului nervos central

Referenți:

Prof. univ. dr. Szatmári Szabolcs, UMFST G.E. Palade Târgu Mureș

Prof. univ. dr. Adina Stoian, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Text © Copyright 2026: Editura University Press Târgu Mureș

Ilustrații © Copyright 2026: Editura University Press Târgu Mureș

Editura University Press este recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior (CNCSIS) - Cod 210.

Toate drepturile rezervate. Reproducerea, parțială sau integrală, este interzisă fără acordul scris al Editurii University Press sau al autorului, indiferent de modalitățile de multiplicare: fotocopiere, scanare, traducere, transcriere etc.

Tehnoredactare: autorii

Imagini: autorii

Tipar: Centrul de Copiere - University Press Târgu Mureș, 2026

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

BĂLAȘA, RODICA

Ghid de diagnostic și tratament în scleroza multiplă : ghid al societății de neurologie din România / Rodica Bălașa (coord.), Cristina Tiu, Cristina

Panea. - Târgu Mureș : University Press, 2026

ISBN 978-630-376-028-5

I. Tiu, Cristina

II. Panea, Cristina

616

Editura University Press - UMFST G.E. Palade Târgu Mureș

Director editură: conf. dr. Georgeta Fodor

Adresa: Str. Gh. Marinescu, nr.38, cod 540142, Târgu Mureș, România

Comenzi: librarie@umfst.ro, librarie.umfst.ro

Correspondență: editura.universitypress@umfst.ro

Telefon: +40 265 215 551, **int.** 176 **Fax:** +40 265 211 944



Colectivul de autori

Coordonator:

Prof. Univ. Dr. Rodica Bălașa

Autori:

Prof. Univ. Dr. Rodica Bălașa

Prof. Univ. Dr. Cristina Tiu

Conf. Univ. Dr. Cristina Panea

Șef de lucrări Dr. Daniela Anghel

Cercetător științific grad 1 Dr. Florina Antochi

As. Univ. Dr. Raluca Ștefania Badea

Șef de lucrări Dr. Laura Bărcuțean

Dr. Carmen Burloiu

Conf. Univ. Dr. Eugenia Irene Davidescu

Dr. Alice Dica

Prof. Univ. Dr. Adriana Octaviana Dulămea

Dr. Andreea Hanganu

As. Univ. Dr. Irina Lata

Conf. Univ. Dr. Smaranda Maier

As. Univ. Dr. Simona Petrescu

Prof. Univ. Dr. Mihaela Simu

Prof. Univ. Dr. Carmen Adella Sîrbu

Prof. Univ. Dr. Raluca Teleanu

Șef de lucrări Dr. Elena Terecoasă

Dr. Tamara Tiu

As. Univ. Dr. Vlad Tiu

Prof. Univ. Dr. Vitalie Văcăraș

Cuprins

Tabel de abrevieri:	9
I. Introducere	13
II. Definiții	15
III. Epidemiologia sclerozei multiple	19
IV. Procese patologice majore din scleroza multiplă: prezentare sintetică	21
V. Diagnosticul sclerozei multiple	25
<i>V.1. Forme clinice ale sclerozei multiple</i>	<i>25</i>
<i>V.2. Tabloul clinic al sclerozei multiple</i>	<i>30</i>
<i>V.3. Criterii de diagnostic pozitiv</i>	<i>36</i>
V.3.1. Criterii McDonald 2024.....	36
V.3.2. Investigații paraclinice în scleroza multiplă	41
1. IRM cerebral și spinal	41
2. Lichidul cefalorahidian în SM.....	50
3. Tomografia prin coerență optică	53
4. Potențiale evocate vizuale	57
<i>V.4. Scleroza multiplă activă, factori de prognostic nefavorabili</i>	<i>59</i>
VI. Diagnosticul diferențial al sclerozei multiple	63
VII. Tratamentul sclerozei multiple	71
<i>VII.1. Tratamentul recurențelor</i>	<i>71</i>
<i>VII.2. Tratamentul modificador al evoluției bolii (DMT)</i>	<i>74</i>
VII.2.1. Interferoni și glatiramer acetat	75
VII.2.2. Teriflunomida	81
VII.2.3. Dimetilfumarat	89
VII.2.4. Modulatorii de sfingozin monofosfat (fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod).....	94
VII.2.5. Anticorpii monoclonali anti CD20 (ocrelizumab, ofatumumab, rituximab) ..	102
VII.2.6. Cladribina	118
VII.2.7. Natalizumab	125
VII.2.8. Alemtuzumab	132
VII.2.9. Tratamentul imunosupresor (mitoxantronă, ciclofosamidă, azatioprină) ...	140

VII.2.10. Transplantul de celule stem	149
VII.2.11. Principii de inițiere a DMT	153
VII.2.12. Principii de tratament pentru scleroza multiplă în funcție de forma clinică (algoritmi)	158
VII.2.13. Principii de schimbare/switch a DMT: inducție, escaladare, deescaladare, oprirea terapiei	161
VII.3. Biomarkeri ai răspunsului la tratament.....	171
VII.4. Tratamentul simptomatic în scleroza multiplă.....	178
1. Fatigabilitatea	178
2. Spasticitatea	180
3. Tulburările de coordonare	181
4. Tulburările de mers	182
5. Durere neuropată	183
6. Tulburări sfincteriene urinare	185
7. Disfuncții intestinale	186
8. Disfuncții sexuale	186
9. Tulburări cognitive.....	187
10. Tulburări afective	188
VII.5. Reabilitarea în scleroza multiplă.....	191
VII.6. Centrul de tratament al sclerozei multiple.....	194
VII.7. Tratamentul femeii în perioada fertilă: concepție, sarcină, alăptare.....	197
VII.7.1. Scleroza multiplă și sarcina	198
VII.7.2. Scleroza multiplă și nașterea	205
VII.7.3. Alăptatul și scleroza multiplă.....	205
VII.7.4. Tratamentul puseelor în sarcină și alăptare.....	206
VII.7.5. Tratamentul simptomatic și stilul de viață.....	207
VII.7.6. Examinarea IRM.....	207
VII.8. DMT la adulții cu vârste de peste 50 de ani.....	211
VII.9. Biletul de externare al pacientului cu SM	215
VIII. Utilizarea inteligenței artificiale în managementul sclerozei multiple, procesul digital de monitorizare a pacienților cu scleroză multiplă	221
IX. Vaccinarea pacienților cu scleroză multiplă	227

X. Scleroza multiplă pediatrică	235
<i>X.1. Date epidemiologice</i>	<i>236</i>
<i>X.2. Diagnostic pozitiv</i>	<i>236</i>
<i>X.3. Diagnostic diferențial.....</i>	<i>240</i>
<i>X.4. Tratamentul farmacologic.....</i>	<i>240</i>
X.4.1. Tratamentul puseului acut la copii	240
X.4.2. Tratamentul imunomodulator la copii	242
X.4.3. Tratament simptomatic non-farmacologic și stil de viață	244
Anexe.....	247
<i>Scale clinice utilizate în SM.....</i>	<i>247</i>
<i>Scale de prognostic în SM.....</i>	<i>263</i>
<i>Leucoencefalopatia multifocală progresivă</i>	<i>265</i>

Tabel de abrevieri:

9HPT	9-Hole Peg Test
ADEM	encefalomielită acută diseminată
ADHD	tulburare de deficit de atenție și hiperactivitate
AH SCT	transplantul autolog de celule stem hematopoietice
AI	inteligență artificială
ALT	alanin-aminotransferază
ANA	anticorpi antinucleari
ANMDMR	Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
AQP4	aquaporina 4
ASCT	transplant autolog de celule stem
AST	aspartat-aminotransferază
AV	acuitate vizuală
BAV	bloc atrioventricular
BHE	barieră hemato-encefalică
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BMI	indice de masă corporală („body mass index”)
BOC	benzi oligoclonale
CAM	molecule de adeziune celulară („cellular adhesion molecules”)
CBA	cell-based assay
CDC	citotoxicitate dependentă de complement
CDP	progresie confirmată a dizabilității
CHI3L1	chitinase 3-like 1
CIS	sindromul clinic izolat
CLD	cladribină
CMSC	Consortium of Multiple Sclerosis Centers
CMV	citomegalovirus
CNAS	Casa Națională de Asigurări de Sănătate
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVS	semnul venei centrale („central vein sign”)
DCI	denumire comună internațională
DIR	double inversion recovery
DIS	diseminare în spațiu
DIT	diseminare în timp
DMF	dimetil fumarat
DMT	tratament modificator al evoluției bolii („disease-modifying therapy”)
DWI	imagistică ponderată prin difuzie („diffusion-weighted imaging”)
EAN	European Academy of Neurology
EBV	virusul Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
ECTRIMS	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	scala extinsă a statusului de dizabilitate („Expanded Disability Status Scale”)
EID	interval extins de administrare („extended interval dosing”)
EMA	Agenția Europeană a Medicamentului („European Medicines Agency”)
FDA	Food and Drug Administration
FEVS	fracție de ejecție ventriculară stângă
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FSS	Fatigue Severity Scale
FT4	tiroxină liberă
GA	glatiramer acetat
GABA	acid gama-aminobutiric
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder-7
GCIPL	stratul celulelor ganglionare și plexiform intern
Gd	gadolinu
GFAP	proteina glială fibrilară acidică
GGT	gama-glutamyltransferază
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMS	scleroză multiplă înalt activă („highly active multiple sclerosis”)
HE-DMT	DMT cu eficacitate înaltă
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLA	antigen leucocitar uman („human leucocyte antigen”)

HLG	hemoleucogramă
HPV	human papillomavirus
HSV	virus herpes simplex
HTA	hipertensiune arterială
HTLV-1	human T-lymphotropic virus 1
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
ICC	insuficiență cardiacă congestivă
IDR	intradermoreacție
IFN	interferon
Ig	imunoglobuline
IL	interleukine
IM	intramuscular
IMAO	inhibitor de monoaminoxidază
IRIS	sindrom inflamator de reconstituție imună
IRM	imagistică prin rezonanță magnetică
IRT	tratament de reconstituire imună
IV	intravenos
IVIG	imunoglobuline intravenoase
JCV	virusul John Cunningham
kFLC	lanțuri ușoare libere kappa („kappa free light chains”)
LCR	lichid cefalorahidian
LEMP	leucoencefalopatia multifocală progresivă
LES	lupus eritematos sistemic
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MBP	proteina bazică a mielinei
ME-DMT	DMT cu eficacitate moderată
MEDA	dovezi minime de activitate a bolii („minimal evidence of disease activity”)
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MMF	micofenolat mofetil
MMP	metaloproteinaze matriceale (MMP-2, MMP-9)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MOG	glicoproteina oligodendrocitară a mielinei
MOGAD	boala cu anticorpi anti-MOG
mS1P	modulatori de sfingozin monofosfat
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale-29
NAT	natalizumab
NAWM	substanță albă cu aspect normal („normal appearing white matter”)
NEDA	fără dovezi de activitate a bolii („no evidence of disease activity”)
NfL	neurofilamente-lanțuri ușoare („neurofilament light chain”)
NK	natural killer
NMOSD	tulburările din spectrul neuromielitei optice
NO	nevrită optică
OCR	ocrelizumab
OCT	tomografia prin coerență optică
OFA	ofatumumab
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PCR	reacție de polimerizare în lanț („polymerase chain reaction”)
PET	tomografie cu emisie de pozitroni
PEV	potențiale evocate vizuale
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PIRA	progresie independentă de activitatea recurențelor
PLEX	schimb plasmatic
POMS	scleroza multiplă cu debut pediatric
PRES	sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă
PRL	leziuni cu margine paramagnetică („paramagnetic rim lesions”)
pRNFL	stratul peripapilar al fibrelor nervoase retiniene
PRO	rezultat raportat de pacient („patient-reported outcome”)
PSIR	phase-sensitive inversion recovery
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QoL	calitatea vieții („quality of life”)

RAR	rata anuală a recurențelor
RAW	agravare asociată recurențelor („relapse-associated worsening”)
RCP	rezumatul caracteristicilor produsului
RIS	sindromul radiologic izolat
RNFL	stratul fibrelor nervoase retiniene
RPR	rapid plasma reagin
RTX	rituximab
SAW	agravare asociată inflamației cronice mocnite („smouldering-associated worsening”)
SC	subcutanat
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SEL	leziuni cu expansiune lentă („slowly expanding lesions”)
SF	sistem funcțional
SM	scleroză multiplă
SMP	SM progresivă
SMPP	SM primar progresivă
SMR	SM recurentă
SMRR	SM recurent remisivă
SMSP	SM secundar progresivă
SNC	sistem nervos central
SNR	Societatea de Neurologie din România
SSRI	inhibitor selectiv al recaptării serotoninei
STIR	short tau inversion recovery
SWI	susceptibility weighted imaging
T25FW	Timed 25-Foot Walk
TA	tensiune arterială
TFN	teriflunomidă
TPE	schimb plasmatic terapeutic
TPO	tiroperoxidază
TSH	hormon de stimulare tiroidiană
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHB/VHC	virusul hepatitei B/C
VP	volum plasmatic
VZV	virus varicelo-zosterian
9HPT	9-Hole Peg Test



I. Introducere

Scleroza multiplă (SM) reprezintă una dintre cele mai complexe și provocatoare patologii neurologice ale adultului tânăr, o boală heterogenă, cu mare variabilitate individuală, cu un impact personal și socioeconomic semnificativ, cu etiologie incomplet elucidată și un arsenal terapeutic în continuă expansiune. În România, îngrijirea pacienților cu SM s-a consolidat progresiv în ultimele decenii, prin efortul constant al centrelor de tratament al SM și al specialiștilor dedicați acestei patologii.

Prezentul ghid reprezintă rezultatul unui efort colectiv al *Grupului de Lucru pentru Scleroză Multiplă și alte Afecțiuni Neuroimune ale Sistemului Nervos Central* din cadrul *Societății de Neurologie din România*, reunind experiența clinică a neurologilor cu activitate în domeniu din întreaga țară. Își propune uniformizarea managementului clinic, de la diagnostic și stratificare, la inițierea și monitorizarea terapiilor aprobate în România în 2026.

Ghidul este structurat astfel încât să acopere întreaga complexitate a pacientului cu SM, punându-se accent asupra problemelor practice de diagnostic și tratament. Fiecare capitol a fost redactat cu intenția de a fi util clinicianului în activitatea zilnică.

Recomandările incluse respectă ghidurile internaționale ale Comitetului European pentru Tratamentul și Cercetarea în Scleroza Multiplă (ECTRIMS) și ale Academiei Europene de Neurologie (EAN), precum și recomandările Societății de Neurologie din România (SNR), adaptate contextului sistemului sanitar românesc.

Colectivul de autori



II. Definiții

Rodica Bălașa

- **Definiția SM:** O boală cronică imunopatologică, considerată predominant „outside-in”, inflamatorie/autoimună, demielinizantă/degenerativă și organ-specifică a sistemului nervos central (SNC), cu leziuni focale/difuze, cu evoluție recurent-remisivă și/sau progresivă, indusă de factori externi și interni multipli, parțial cunoscuți, la adulți tineri, susceptibili din punct de vedere genetic. SM este complexă și heterogenă din punct de vedere clinic, morfolopatologic, patogenetic, radiologic și terapeutic.
- **Sindromul clinic izolat („Clinically Isolated Syndrome”, CIS)** este primul episod clinic neurologic sugestiv pentru SM, cu o durată de cel puțin 24 de ore, cauzat de neuroinflamație/demielinizare în SNC (apărut în absența febrei, infecției sau encefalopatiei).
- **SM recurent remisivă (SMRR)** este cea mai frecventă formă de debut a SM (~85-90%) și se caracterizează prin pusee bine definite, urmate de remisiuni, uneori incomplete. Puseele (atacuri, recurențe) reprezintă debutul acut/subacut al unor deficite neurologice cu durată de cel puțin 24 de ore, apărute la mai mult de 30 de zile de la un atac anterior.
- **SM secundar progresivă (SMSP)** este forma de SM care urmează după o perioadă evolutivă variabilă a SMRR cu agravarea progresivă a tabloului clinic (acumulări ale dizabilităților neurologice), consecutivă sau nu unor noi atacuri, cu/fără remisiuni evidente. În istoria naturală (netratată), până la ~80% dintre cazurile de SMRR evoluează spre SMSP în 20–25 de ani; în era terapiilor eficiente, această proporție și ritmul conversiei sunt semnificativ mai mici (aproximativ 15–30%).
- **SM primar progresivă (SMPP)** se caracterizează prin debut mai tardiv decât SMRR și evoluție progresivă a tabloului clinic (acumulări ale dizabilităților neurologice), fără recurențe sau remisiuni evidente (~10-15% din totalul cazurilor de SM).
- **Scleroza multiplă activă** este definită prin activitate inflamatorie susținută în ciuda tratamentului sau prin agresivitate clinică și radiologică de la debut, fiind caracterizată prin recurențe frecvente și severe, recuperare incompletă după recurențe, acumulare rapidă și precoce a dizabilității și activitate ridicată la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală și spinală.

- **Sindromul radiologic izolat („Radiologically isolated syndrome”, RIS):** descris în 2009, reprezintă o descoperire accidentală a leziunilor specifice în SNC la un pacient fără istoric de simptome neurologice sugestive de SM și fără alte explicații. Criteriile McDonald 2024 stabilesc perspectiva actuală asupra RIS.
- **Recurența de SM,** numită puseu sau recădere, reprezintă apariția (pe o perioadă de minim 24 de ore și la o distanță minimă de 30 de zile de o agravare anterioară) unor simptome clinice noi sau agravarea celor preexistente, cauzate de activitatea inflamatorie din SNC.
- **PIRA („Progression Independent of Relapse Activity”)** reprezintă un proces insidios de acumulare a dizabilității în SM care apare independent de prezența recurențelor, fiind responsabil de peste 50% din agravarea simptomelor în SMRR. Poate apărea precoce în evoluția bolii și este determinat de inflamația cronică compartimentalizată și neurodegenerare. Este identificată atunci când o creștere confirmată a scorului EDSS survine într-o perioadă fără recurențe, de regulă în afara intervalului de 30 și înainte și 90 de zile după debutul unei recurențe.
- **RAW („Relapse-Associated Worsening”)** reprezintă un eveniment confirmat de acumulare a dizabilității în care agravarea survine în asociere temporală cu o recurență, de regulă în interval de 90 de zile de la debutul unei recurențe.
- **„Smoldering”** este un termen care definește procesele morfolopatologice cronice/silențioase/evolutive apărute în SNC, dincolo de inflamația focală acută. Se asociază cu neurodegenerarea și conduce la agravarea clinică la pacienții cu SM.
- **NAWM („Normal Appearing White Matter”)** reprezintă zonele din substanța albă cerebrală cu aspect macroscopic normal, cu modificări microscopice și histochimice, prezente la o distanță de cel puțin 1 cm de marginile celei mai apropiate plăci de SM.
- **Leziunile corticale** sunt eterogene, formate din zone de neuroinflamație, demielinizare, remielinizare și neurodegenerare cu multiple localizări, în proporții și combinații diferite; deși sunt mai numeroase în formele progresive, apar în toate fenotipurile SM încă din stadiile precoce, iar prezența lor are specificitate ridicată pentru SM față de afecțiunile care o mimează.
- **Neuroimunitatea** reprezintă interacțiunea între celulele SNC și cele ale sistemului imun. Este constituită din sistemul imun „propriu” al SNC prin care acesta își protejează neuronii de factori patogeni, utilizând mecanisme

intrinseci (e.g.: BHE, celule gliale, sistemul limfatic), cât și comunicarea bidirecțională cu sistemul imun periferic (limfocite T, B) înăscut și adaptativ.

- **Imunosenescenta** reprezintă scăderea naturală graduală a eficienței sistemului imun odată cu înaintarea în vârstă (mai pronunțată în sistemul imun adaptativ, decât în cel înăscut), indusă prin modificări de compoziție și funcționare ale sistemului imun.
- **Autoimunitatea** este procesul patologic prin care răspunsurile imunității adaptative ale unui organ/sistem sunt direcționate împotriva celulelor, țesuturilor sau a altor componente normale proprii, ceea ce duce la disfuncția/alterarea organului/sistemului respectiv și apariția consecutivă a bolilor autoimune la indivizi cu predispoziție genetică. Distincția între structurile „self” și „non-self” este alterată.
- **Citokinele** constituie un grup de glicoproteine eterogene cu greutate moleculară mică, eliberate de celule, care au efecte specifice în comunicarea intercelulară și în multiple funcții tisulare/imunologice. Interleukinele (IL) sunt structuri proteice din grupul citokinelor. Citokinele dețin un rol primordial în patogeneza SM, atât în procesul de neuroinflamație/demielinizare/remielinizare, cât și în cel de neurodegenerare.
- **Moleculele de adeziune celulară („Cellular Adhesion Molecules”, CAM)** sunt receptori localizați pe suprafața celulară implicați în legarea intercelulară sau de matricele extracelulare.
- **Neurofilamentele** sunt proteine fibrilare prezente numai în citoscheletul neuronilor din SNC/SNP.
- **Benzile oligoclonale („Oligoclonal Bands”, BOC)** sunt aglomerări de anticorpi (Ig) intratecali produși de celulele B, fără a se putea depista antigenele specifice.
- **„Kappa free light chains” (kFLC)** sunt subunități polipeptidice ale Ig. În SM, sinteza policlonală de lanțuri ușoare libere este mult crescută, asociată cu activarea celulelor B.
- **Remielinizarea** este un proces spontan de refacere a mielinei după demielinizare, reglat de mecanisme complexe, în faze diferite ale bolii bazat în principal pe activitatea oligodendrocitelor; respectiv a precursorilor oligodendrocitelor.
- **PRL („Paramagnetic Rim Lesion”)** este o leziune la nivelul substanței albe care prezintă un inel de semnal paramagnetic la secvența SWI („Susceptibility Weighted Imaging”) a IRM, și reprezintă un biomarker de inflamație persistentă mocnită. Histopatologic corespunde unei leziuni cronice active cu un inel de microglii și macrofage încărcate de fier. Sunt

prezente la peste 50% dintre cazurile de SM și au o specificitate ridicată (>93%) pentru SM.

- **CVS („Central Vein Sign”)** este un biomarker IRM definit prin prezența unei mici vene care străbate centrul unei leziuni localizate în substanța albă, reflectând distribuția perivenulară caracteristică a plăcilor de SM, unde demielinizarea se formează în jurul venulelor centrale.
- **NEDA („No Evidence of Disease Activity”)** este un indicator compozit utilizat în SMRR pentru a evalua statusul de boală inactivă. NEDA-3 necesită îndeplinirea simultană a următoarelor trei criterii pe o perioadă de timp definită: absența recurențelor clinice; absența progresiei confirmate a dizabilității (măsurată de obicei prin EDSS); și absența activității imagistice (leziuni noi T2, leziuni mărite T2, leziuni captante de gadolinu [Gd]).

Bibliografie selectivă:

1. Rida Zainab S., et al. A review on multiple sclerosis: Unravelling the complexities of pathogenesis, progression, mechanisms and therapeutic innovations. *Neuroscience*. 2025;567:133-149.
2. Faissner S., et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(12):905-922.
3. Bar-Or A., et al. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):470-483.
4. McGinley M.P., et al. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779.
5. Thompson A.J., et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636.
6. Lublin F.D., et al. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088-1092.
7. Lebrun-Frenay C. The Confavreux lecture: The radiologically isolated syndrome diagnosis, prognosis and perspectives. *Mult Scler*. 2025;31(3):249-256.
8. Barkhof F., et al. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2025;24(10):866-879.
9. Montalban X., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025;24(10):850-865.
10. Filippi M., et al. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective: A Review. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):351-364.
11. Mahad D.H., et al. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):183-193.
12. Laroni A., et al. Immunosenescence in multiple sclerosis: New insights and clinical implications. *Mult Scler*. 2025;31(10):1147-1154.
13. Deisenhammer F., et al. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:726.
14. Dybowski S., et al. Targeting B Cells and Microglia in Multiple Sclerosis With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: A Review. *JAMA Neurol*. 2023;80(4):404-414.
15. Reeve K., et al. Prognostic models for predicting clinical disease progression, worsening and activity in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9(9):CD013606.
16. Reynold T., et al. Paramagnetic Rim Lesions and Development of Clinical MS in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2026;83(3):250-258.



III. Epidemiologia sclerozei multiple

Rodica Bălașa

Numărul total de pacienți cu SM din întreaga lume a fost estimat în anul 2020 la 2,8 milioane.

Prevalența globală în anul 2020: 35,9/100000 locuitori. Prevalența regională în Europa în anul 2020 a fost de 142,81/100.000 de locuitori. Prevalența în România în anul 2024 depășește 50/100.000 de locuitori. Prevalența a crescut în ultimii ani datorită îmbunătățirii diagnosticului, tratamentului, asistenței sociale, supraviețuirii pacienților și colectării/utilizării unitare a datelor obținute.

Incidența medie în 2020 (în 75 de țări) a fost de 2,1/100.000 de locuitori/an. Incidența medie în România conform Atlas of MS este de 1,5/100000 locuitori/an.

Incidența generală a SM a crescut în ultimele 3 decade, în primul rând datorită posibilităților mai bune de diagnostic (accesibilitatea IRM), iar în al doilea rând ca urmare a modificării unor factori de risc externi (nivel redus de vitamina D, seroprevalență Epstein-Barr în creștere, obezitatea și consumul de sare în creștere).

Vârsta medie a diagnosticului în 2020 (în 72 de țări) a fost de 32 de ani. Raportul mediu femei/bărbați în forma SMRR/SMSP este ~2,23/1 (poate depăși ~3,3/1 în anumite regiuni geografice), iar în forma SMPP este ~1/1. Predominanța sexului feminin a crescut semnificativ în ultimii 50 de ani. Riscul apariției SM este asociat cu subtipurile de HLA („Human Leucocyte Antigen”), diferite de la individ la individ; HLA este responsabil de aproximativ 20-30% din susceptibilitatea genetică implicată în apariția SM; purtătorii alelei HLA-DRB1*15:01 din clasa II a complexului major de histocompatibilitate au un risc de aproximativ trei ori mai mare de a dezvolta SM.

Virusul Epstein-Barr (EBV) este ubicuitar și persistent, afectează peste 95% din populația adultă a lumii și crește riscul de a dezvolta SM de ~ 32 de ori în comparație cu indivizii seronegativi; se cantonează în limfocitele B cu memorie

și stimulează activitatea limfocitelor T CD8+; infecția cu EBV interacționează cu factori de risc interni/externi pentru declanșarea SM.

Un alt factor de risc intern pentru debutul SM îl reprezintă disbioza **microbiotei intestinale**, aceasta fiind implicată în autoimunitatea SNC. Pacienții cu SM prezintă o compoziție a microbiotei diferită de cea a persoanelor sănătoase, deși direcția relației cauzale rămâne incertă. Microbiomul nazal și cel pulmonar, deși evocate în literatură, au un rol etiopatogen incert.

Vitamina D reprezintă unul dintre cei mai bine documentați factori de mediu pentru apariția SM. Prevalența bolii este minimă la ecuator și crește odată cu latitudinea, fiind invers corelată cu nivelul radiațiilor solare, principala sursă de sinteză a vitaminei D. Expunerea din primele etape ale vieții este decisivă: migrația spre regiuni mai însorite înainte de a doua decadă a vieții, activitățile în aer liber și un status adecvat al vitaminei D în timpul sarcinii și la naștere se asociază ulterior cu un risc mai redus de boală. Studiile prospective au arătat că un nivel seric normal de 25-hidroxivitamină D se asociază cu o reducere a riscului de a dezvolta SM de aproximativ 60%. Argumentul pentru o relație cauzală provine din studiile de randomizare mendeliană, care au demonstrat că scăderea determinată genetic a 25-hidroxivitaminei D crește riscul de SM. În plus, vitamina D pare să interacționeze cu principalul factor genetic de risc, alela HLA-DRB1*15:01, care explică aproximativ 11% din ereditatea bolii (regiunea promotoare a acestei gene conține un element de răspuns la vitamina D).

Bibliografie selectivă:

1. Rida Zainab S, et al. *A review on multiple sclerosis: Unravelling the complexities of pathogenesis, progression, mechanisms and therapeutic innovations. Neuroscience.* 2025 Feb 16;567:133-149.
2. Faissner S, et al. *Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov.* 2019 Dec;18(12):905-22.
3. Thompson AJ, et al. *Multiple sclerosis. Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1622-36.
4. He R, Du Y, Wang C. *Epstein-Barr virus infection: the leading cause of multiple sclerosis. Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jul 16;7(1):239.
5. Bjornevik K, et al. *Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301.
6. Mahler JV, et al. *Vitamin D3 as an add-on treatment for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mult Scler Relat Disord.* 2024 Feb;82:105433.
7. Zhang Y, et al. *Vitamin D deficiency and multiple sclerosis relapse: a meta-analysis. Front Neurol.* 2026 Jan 2;16:1727615.



IV. Procese patologice majore din scleroza multiplă: prezentare sintetică

Rodica Bălașa

La periferie, celulele T CD4⁺ pot fi activate printr-o infecție virală specifică, prin mimetism molecular și prin inflamație nespecifică. Activarea și multiplicarea lor au loc la nivelul ganglionilor limfatici.

La nivelul BHE, care permite o permeabilitate patologică, limfocitele T CD4⁺ activate eliberează interferon-gamma (IFN- γ), IL-17 și factor de necroză tumorală alfa (TNF- α), care induc supraexpresia CAM endoteliale și a integrinelor (ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, LFA-1 [„lymphocyte function associated antigen”]) și eliberarea de enzime proteolitice (metaloproteinaze matriceale, MMP-2, MMP-9). Aderarea fermă și traversarea BHE se produc prin cuplarea acestor molecule endoteliale cu integrinele leucocitare LFA-1 și VLA-4, celulele trecând în SNC pe cale transcelulară sau paracelulară.

Neuroinflamația din SNC reprezintă primul stadiu presimptomatic al apariției leziunilor cerebrale din SM și este prezentă atât în substanța albă, cât și în cea cenușie, sub formă de plăci de demielinizare, dar și difuz în SNC, cu predilecție periventriculară: perivenular, leptomeningeal, în spațiile Virchow-Robin. Neuroinflamația din perioada timpurie se asociază cu o afectare profundă a BHE, care permite pătrunderea în SNC a unor valuri de celule inflamatorii cum sunt macrofagele, limfocitele T și B. Cu timpul, procesul inflamator devine, cel puțin parțial, compartimentalizat în SNC, microgliile activate jucând un rol esențial în acest proces. Neuroinflamația este prezentă în grade diferite de activitate în toate formele/stadiile evolutive ale SM și în toate structurile SNC, afectând neuronii, oligodendrocitele și mielina. Neuroinflamația contribuie decisiv la patogeneza demielinizării (acute/cronice) și reprezintă, în același timp, un stimul important pentru remielinizare. Neuroinflamația acută/cronică din substanța cenușie induce într-o dinamică permanentă dezorganizarea conexiunilor cerebrale și facilitează reorganizarea aberantă/vulnerabilă a acestora.

Demielinizarea din SM este de tip primar și este consecința atât a neuroinflamației, cât și a lezării oligodendrocitelor. Demielinizarea corticală, prezentă la ~40% din cazuri, poate apărea timpuriu, în grade diferite, fie independent, fie dependent de leziunile din substanța albă sau de inflamația leptomeningeală adiacentă. Demielinizarea poate avea un caracter temporar,

întrerupt de remielinizare sau, din contră, poate să fie cronic progresivă, fără remielinizare. Demielinizarea se extinde lent distrugând atât mielina normală, cât și cea refăcută și poate explica în parte progresia bolii. Totalitatea factorilor determinanți ai neuroinflamației contribuie la demielinizare în grade și etape diferite și ulterior la degenerare axonală. Axonul demielinizat dobândește proprietăți electrofiziologice modificate, cu fenomene de hiperexcitabilitate, ceea ce explică în parte simptomele clinice paroxistice pozitive cum sunt: crizele epileptice, spasmele tonice, paresteziile.

Inflamația meningeală (evidențiată celular, molecular și radiologic) se modifică permanent de-a lungul evoluției SM și este implicată în afectarea substanței cenușii corticale. Este un biomarker al SM, mai ales al formei SMSP. Este constituită din țesut limfoid meningeal terțiar (foliculi cu limfocite B) și din centrul germinativ ectopic cu celule inflamatorii localizate în leptomeninge, fiind asemănătoare ca organizare cu organele limfoide secundare (splină, ganglioni/noduli limfatici).

Neurodegenerarea este un proces patologic neuroaxonal și glial complex, multifactorial, ireversibil care apare încă din stadiile precoce ale SM și se accentuează în timp; apare lezarea axonilor, neuronilor și celulelor gliale din SNC, putând fi prezentă în toate leziunile și stadiile evolutive de SM. Neurodegenerarea neuroaxonală poate fi atât dependentă (mai frecvent), cât și independentă de neuroinflamație/demielinizare. Neuronii distruși contribuie la atrofia creierului și a măduvei spinării. Neurodegenerarea și astroglioza se asociază și se condiționează reciproc. Neurodegenerarea afectează selectiv diferite arii cerebrale și/sau medulare. Relația neuroinflamație-neurodegenerare poate fi: reciprocă, de agravare (cerc vicios); independentă una față de cealaltă; protectoare, condiție rară în care neuroinflamația poate proteja împotriva apariției neurodegenerării. În esență, neurodegenerarea este inițiată și întreținută în principal de microglia activată, alături de alte procese precum astrocitoza reactivă și foliculii limfoizi de celule B. Acumularea ionilor de fier prin lezarea mielinei și a oligodendrocitelor facilitează neurodegenerarea. În neurodegenerare, un rol primordial îl are disfuncția mitocondriilor. Atingerea fazei de neurodegenerare presupune desfășurarea mai multor etape de bază apărute timpuriu în evoluția SM: a) neuroinflamație în continuă desfășurare cu menținerea permanentă a stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale și a excitotoxicității mediate de glutamat; b) demielinizare permanentă/ cronică; c) afectarea neuroaxonală și glială cu transecțiunea și distrugerea lor consecutivă; d) diminuarea remielinizării indusă de încetinirea diferențierii /maturizării

celulelor precursorare ale oligodendrocitelor la care contribuie printre alți factori și imunosenscența.

Remielinizarea există în grade diferite, încă de la debutul SM și este atribuită în principal oligodendrocitelor. Acestea sunt supuse unui proces de activare, migrare, proliferare și diferențiere înainte de inițierea remielinizării. Remielinizarea apare în fazele timpurii ale SM și este prezentă la periferia plăcilor de demielinizare sau se poate extinde la nivelul întregii leziuni, determinând formarea așa-numitelor „shadow plaques”, caracterizate prin teci de mielină mai subțiri decât cele normale.. Macroscopic, zonele de remielinizare sunt palide. Ritmul de remielinizare este, în general, sub cel al demielinizării, iar raportul dintre cele două procese este diferit de la pacient la pacient, de la zonă la zonă și de la un moment evolutiv al bolii la altul. Mielina apărută în procesele de remielinizare este mai subțire decât cea normală și pierde semnificativ din capacitățile sale funcționale, de conducere și protecție. Remielinizarea este diminuată de astroglioză (proliferarea și hipertrofia reactivă a astrocitelor).

Procesele patologice din SM nu se succed în etape, ci formează un continuum. Inflamația și neurodegenerarea sunt prezente încă de la debutul bolii, coexistă la toți pacienții, indiferent de forma clinică, și diferă ca și pondere de la un individ la altul. Progresia coincide cu epuizarea mecanismelor compensatorii, precum remielinizarea și neuroplasticitatea.

Bibliografie selectivă:

1. Kuhlmann T., et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78-88.
2. Thompson A.J., et al. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018;391(10130):1622-1636.
3. Wang J., et al. EBV infection and HLA-DR15 jointly drive multiple sclerosis by myelin peptide presentation. *Cell.* 2026;189(2):569-584.e14.
4. Zamvil S.S., et al. Antigen Presentation by B Cells in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2021;384(4):378-381.
5. Angelini G., et al. The interplay between T helper cells and brain barriers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1101379.
6. Faissner S., et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(12):905-922.
7. Graves J.S., et al. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):66-77.
8. Klotz L., et al. Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(5):305-320.
9. Mahad D.H., et al. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183-193.
10. Wang A., et al. Regulation of neuroinflammation by B cells and plasma cells. *Immunol Rev.* 2021;299(1):45-60.
11. Zuo M., et al. Follicle on the Roof: Tertiary Lymphoid Structures in Central Nervous System Autoimmunity. *Immunol Rev.* 2025;332(1):e70045.
12. Zurawski J., et al. 7T MRI cerebral leptomeningeal enhancement is common in relapsing-remitting multiple sclerosis and is associated with cortical and thalamic lesions. *Mult Scler.* 2020;26(2):177-187.



V. Diagnosticul sclerozei multiple

V.1. Forme clinice ale sclerozei multiple

Rodica Bălașa, Vlad Tiu

1. Sindromul radiologic izolat (RIS) reprezintă o entitate în care la pacienți asimptomatici și fără istoric de afectare neurologică specifică SM, apar leziuni IRM cerebrale și/sau spinale descoperite întâmplător care sugerează un proces inflamator demielinizant. Deși se sugerează stabilirea diagnosticului de SM la pacientul cu RIS (vezi criteriile McDonald de diagnostic SM, pagina 36), atitudinea privind inițierea DMT este în dezbatere.

Criterii de diagnostic: prezența incidentală a unor leziuni la IRM în substanța albă a SNC tipice pentru SM (pagina 41) care îndeplinesc criteriile pentru diseminare în spațiu (DIS) și care nu pot fi explicate prin alte procese patologice. Prevalența RIS este cuprinsă între 0,1-0,7% la persoanele considerate sănătoase. Aproximativ 34% din pacienții cu RIS ajung la primul simptom clinic după o perioadă de 5 ani de urmărire și ~50% după 10 ani; dintre aceștia ~10% vor îndeplini criteriile pentru SMRR, iar într-o proporție foarte redusă pentru SMPP. Afectarea cognitivă este prezentă la ~30% din cazuri, iar ~40% au leziuni corticale confirmate IRM. Factori de risc pentru conversia RIS în SM: debut sub 35 de ani; sexul masculin; leziuni infratentoriale sau spinale cervicale; număr mare de leziuni T2-hiperintense; leziuni captante de Gd; potențiale evocate vizuale anormale; BOC prezente în LCR sau index IgG crescut; index kFLC crescut în LCR; afectare cognitivă semnificativă.

2. Sindromul clinic izolat (CIS) reprezintă primul episod clinic sugestiv pentru SM și se manifestă frecvent prin nevrită optică (NO, 20%), semne de afectare a măduvei spinării (46%), a trunchiului cerebral (10%) și/sau a cerebelului și rar prin semne de afectare a emisferelor cerebrale. CIS poate fi: clinic monofocal sau multifocal, fiecare dintre aceste forme poate avea sau nu leziuni asimptomatice la IRM cerebral sau spinal. Această clasificare are astăzi valoare descriptivă/prognostică, întrucât criteriile McDonald 2017 nu mai utilizează distincția dintre leziunile simptomatice și asimptomatice (regulă preluată din revizia 2017). Dacă un pacient cu CIS îndeplinește la IRM criteriile

de diseminare în spațiu și timp, diagnosticul de SM poate fi stabilit de la primul eveniment (vezi criteriile McDonald 2024, pagina 36). Dacă CIS prezintă aspecte IRM specifice SM fără manifestări clinice anterioare, diagnosticul de SM poate fi stabilit. Aproximativ o treime din pacienții cu CIS nu prezintă o evoluție cronică și nu dezvoltă SM, nici după 30 de ani de la debut. Factorii de risc privind conversia spre SM sunt asemănători cu cei ai RIS (vezi mai sus).

3. SM recurent remisivă/SM secundar progresivă. SMRR și SMSP sunt două fenotipuri succesive ale aceleiași afecțiuni (SMSP se dezvoltă lent după o formă SMRR). Evoluția SM urmează un *continuum*. Procesele patologice sunt aceleași în ambele forme; diferă doar ponderea lor. SMRR se suprapune mai mult pe faza de neuroinflamație, comparativ cu SMSP care se caracterizează prin PIRA, neurodegenerare și atrofie mai severă a structurilor, precum și agravarea dizabilităților, în ciuda scăderii ratei puseelor și a neuroinflamației. SM are o evoluție clinică variabilă și imprevizibilă, diferită interindividual.

4. SM primar progresivă. Este un fenotip distinct, caracterizat prin acumularea progresivă a dizabilității de la debutul bolii, fără pusee clinice identificabile și fără episoade de remisiune evidentă, afectând ~10-15% din totalul pacienților, cu debut tipic în jurul vârstei de 40 de ani și un raport egal între sexe. Predomină mecanismele neurodegenerative și procesele de tip „*smouldering*”. Cea mai frecventă prezentare clinică este prin deficit motor progresiv cu platouri clinice ocazionale, dar traiectoria generală este spre agravare. Criteriile McDonald 2024 au introdus un cadru diagnostic unificat (vezi pagina 36) conform descriptorilor evoluției clinice Lublin 2013/2014. Anterior noii clasificări, pacienții cu debut progresiv care prezentau recurențe erau clasificați ca având SM progresivă-recurentă, termen la care s-a renunțat. În cadrul actual, SMPP este subclasificată pe baza progresiei și a activității, în patru categorii: SMPP activă cu progresie, SMPP activă fără progresie, SMPP inactivă cu progresie, SMPP inactivă fără progresie.

Thompson et al. (2026) propun păstrarea a două entități clinice majore, **SM recurentă (SMR)** și **SM progresivă (SMP)** considerând SM ca un continuum al proceselor fiziopatologice de demielinizare, neurodegenerare, remielinizare, etc.

SM recurentă (SMR) este caracterizată prin prezența recurențelor și este determinată predominant de procesele de neuroinflamație. SM progresivă (SMP) reprezintă un fenotip caracterizat prin progresia dizabilității rezultată dintr-o combinație de procese patologice, predominant PIRA (vezi mai jos).

5. Formele clinice atipice/agresive de SM reprezintă un spectru care variază de la o boală rapid progresivă până la variante demielinizante fulminante, potențial fatale în câteva săptămâni/luni. Criteriile SM active sunt descrise în detaliu în capitolul **V.4. Scleroza multiplă activă, factori de prognostic nefavorabili (pagina 59)**

- **Sindroame demielinizante fulminante atipice:**
 - **Varianta Marburg:** boală demielinizantă acută fulminantă cu progresie rapidă către dizabilitate sau deces în câteva săptămâni/luni. Tabloul clinic include crize epileptice, cefalee, vărsături, NO bilaterală, deficite motorii extinse și sindroame corticale cognitive (afazie/apraxie). La examenul IRM se evidențiază leziuni multifocale mari în regiunile periventriculare, juxtacorticale, substanța albă profundă și infratentorial, frecvent cu priză de contrast și edem perilezional sever. BOC sunt în general absente. Se impune un diagnostic diferențial extensiv.
 - **Demielinizarea tumefactivă:** leziuni demielinizante >2 cm în diametru, care mimează frecvent tumorile cerebrale, abcesele sau infarctele. La examenul IRM se evidențiază captare în inel deschis, edem minim până la moderat, inel hipointens perilezional în T2, restricție periferică în ADC. Se descriu aspecte IRM cerebrale: cu captare inelară, infiltrativ, megachistic și de tip Baló. Prognosticul este variabil: aproximativ 50% se recuperează complet sub corticoterapie, iar unii au evoluție fulminantă.
 - **Scleroza concentrică Baló:** caracterizată prin inele concentrice alternante de demielinizare și mielină prezervată (aspect de „inel de ceapă” sau spiralat). La IRM: inele/spirale concentrice pe T2/FLAIR (semnal alternant înalt și jos), hipo/izosemnal T1 alternant, restricție de difuzie periferică, captare de Gd la margine. Leziunile sunt predominant în substanța albă cerebrală. BOC sunt prezente mult mai rar decât în SM.
 - **Boala Schilder (scleroza difuză mielinoclastică):** reprezintă o afecțiune demielinizantă rară, predominant pediatrică, cu una sau două plăci aproximativ simetrice bilaterale. Clinic debutează prin semne neurologice de focar, encefalopatie sau crize epileptice. Evoluția este tipic monofazică. La examenul IRM se evidențiază hipersemnal T2/FLAIR confluent, predominant simetric în substanța albă frontoparietală, cu afectarea centrului semioval și a corpului calos. Captarea de Gd este minimă. BOC sunt în general absente; poate apărea hiperproteinoză. Diagnosticul diferențial include adrenoleucodistrofia și encefalomielita acută diseminată (ADEM).

6. PIRA. Definiția PIRA se stabilește retrospectiv, și implică progresia simptomatologiei clinice în mod insidios, cronic, fără decelarea unei recurențe, semnificând morfopatologic existența unui proces evolutiv de neurodegenerare și o inflamație torpidă, mocnită, „smoldering”.

Pentru determinarea PIRA se efectuează măsurători de EDSS în dinamică, la intervale în afara a 30 de zile premergătoare unei recurențe și 90 de zile ulterioare unei recurențe. Este nevoie de un EDSS inițial (fixed baseline) și de reevaluări EDSS în dinamică (dynamic/moving baseline).

- **Scorul de confirmare (Confirmation score):** creșterea EDSS trebuie să aibă loc fără să existe o recurență în intervalul de 30 de zile premergătoare și 90 de zile ulterioare unui puseu (dacă este cazul).
- **Scorul de menținere (Sustained score):** Ultima vizită de monitorizare (follow-up) se va efectua la un interval de cel puțin 12 sau chiar 24 de luni de la debutul PIRA. Pentru ca evenimentul să fie definit drept PIRA susținută, scorul EDSS care îl definește nu trebuie să scadă.

O creștere semnificativă clinic a scorului EDSS trebuie definită stratificat, în trepte, astfel: creștere de $\geq 1,5$ puncte pentru un scor EDSS inițial de 0; creștere de $\geq 1,0$ punct pentru un scor EDSS inițial cuprins între 1,0 și 5,0; creștere de $\geq 0,5$ puncte pentru un scor EDSS inițial $\geq 5,5$. Se recomandă utilizarea unui scor compozit, care ar trebui să includă, pe lângă scorul EDSS:

Funcția membrului superior: măsurată prin testul 9HPT (9-Hole Peg Test), pragul fiind un declin de $> 20\%$ comparativ cu vizita precedentă;

Viteza de mers: măsurată prin testul T25FW (Timed 25-Foot Walk Test), pragul fiind un declin de $> 20\%$ comparativ cu vizita precedentă;

Testarea cognitivă: viteza de procesare a informației măsurată prin testul SDMT, pragul fiind o scădere de 4 puncte sau un declin de $> 10\%$ comparativ cu vizita precedentă.

Așa cum reiese din definiție, PIRA este un concept exclusiv clinic. Absența puseelor clinice nu permite însă excluderea activității neuroinflamatorii. Unii autori au propus așadar conceptul de Progression Independent of Relapse and MRI activity (PIRMA), care presupune pe lângă criteriile PIRA și un examen IRM fără leziuni noi T2/FLAIR sau captante de Gd.

Bibliografie selectivă:

1. Lebrun-Frénay C., et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431-3443.
2. Fissolo N., et al. Prognostic Factors for Multiple Sclerosis Symptoms in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2025;82(7):722-733.
3. Montalban X., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025;24(10):850-865.
4. Brownlee WJ., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346.
5. McGinley M.P., et al. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779.
6. Thompson A.J., et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636.
7. Müller J., et al. Standardized Definition of Progression Independent of Relapse Activity (PIRA) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2025;82(6):614-625.
8. Müller J., et al. Harmonizing Definitions for Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2023;80(11):1232-1245.
9. Lublin F.D., et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022;145(9):3147-3161
10. Portaccio E., et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*. 2022;145(8):2796-2805.
11. Thompson AJ, et al. 2025 International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Towards a biologically informed description of multiple sclerosis disease course - a roadmap for transition. *Nat Rev Neurol*. 2026 Oct;22(10):652-660.

V.2. Tabloul clinic al sclerozei multiple

Rodica Bălașa

Tabloul clinic al pacienților cu SM include:

- Simptome primare determinate direct de procesul de neuroinflamație/demielinizare/neurodegenerare cerebrospinală: deficite motorii, tulburări senzitive/senzoriale, modificări cognitive, deficite de coordonare, fenomene vegetative, etc.
- Simptome secundare apărute ca și complicații: infecții urinare/pulmonare, redori articulare, oboseală cronică, spasticitate, etc.
- Simptome terțiare induse de impactul bolii și al atitudinii familiei și societății asupra stării pacientului.

Debutul SM apare în medie între 29 și 32 de ani. SM poate debuta înainte de 18 ani (SM pediatrică, $\leq 5\%$ din totalul pacienților; vezi pagina 235) sau după 50 de ani (SM tardivă $\leq 6\%$ din totalul pacienților). SM la femei apare cu ~5 ani mai devreme decât la bărbați. După pubertate incidența SM crește, atinge un vârf în jurul vârstei de 30 de ani, se reduce lent până la 40 de ani, după care scade rapid. Debutul poate fi: a) acut, la ~35% dintre pacienți, uneori fulminant ; b) lent progresiv (ore sau zile) la ~65% dintre pacienți, cu mare variabilitate și intensitate a simptomelor.

- Debutul monosimptomatic, prezent la ~45% dintre pacienți, se referă la afectarea unei singure structuri SNC: tulburări vizuale la ~36%; tulburări senzitive subiective la ~35%; deficite motorii la ~29%.
- În formele monosimptomatice medulare se instalează o parapareză de obicei progresivă.
- Debutul polisimptomatic, prezent la ~55% dintre pacienți, se referă la afectarea mai multor structuri din SNC, care sunt, în ordinea frecvenței: deficite motorii, tulburări senzitive subiective, tulburări vizuale, diplopie, vertij, disfuncții sfincteriene. Tulburările cognitive pot fi decelate încă de la debut, la ~25% dintre pacienți.

Puseele sau recurențele sunt consecința noilor leziuni din substanța albă, induse de celulele T mielin-reactive care traversează o BHE patologic permeabilă și determină o cascadă de citokine proinflamatoare și apariția consecutivă a neuroinflamației/demielinizării. IRM cerebrală și spinală din timpul puseelor evidențiază leziuni noi sau leziuni vechi mărite, potențial

captante de Gd. Fluctuațiile zilnice ale simptomatologiei SM nu sunt pusee, ci pseudopusee, și pot apărea în contextul creșterii temperaturii corpului prin expunere la căldură sau infecții.

Fenomenul Uhthoff reprezintă agravarea tranzitorie a simptomelor neurologice, declanșată de creșterea temperaturii centrale a corpului (e.g.: băi fierbinți, febră, expunere prelungită la soare, etc.); nu reprezintă o activitate nouă a bolii. Acest fenomen afectează 60-80% dintre pacienți și se poate manifesta prin agravarea oricărui deficit neurologic persistent, cel mai frecvent scăderea tranzitorie a vederii (pe fondul unei NO anterioare).

Aproximativ 75% din recurențe sunt monosimptomatice: senzitive ~48%; motorii ~34%; de trunchi cerebral ~22%; vizuale ~20%; cerebelare ~7%; sfincteriene ~3%. Restul sunt recurențe polisimptomatice, în combinații variabile. Tulburările cognitive instalate brusc pot fi considerate recurențe (sub 5% din recurențe); pot fi singulare (recurență cognitivă izolată) sau însoțite de alte simptome/semne. Severitatea unui puseu crește și capacitatea de recuperare scade odată cu înaintarea în vârstă și în formele avansate. La pacienții netratați, deficitele se pot remite parțial/complet în 2-6 săptămâni. Recuperarea completă după pusee se realizează la ~55% din pacienții cu SMRR, restul rămânând cu sechele care contribuie la agravarea tabloului clinic anterior puseului (RAW). În raport cu scorul EDSS, un puseu poate fi: a) „sever” cu o creștere $\geq 2,0$ puncte; b) „moderat” cu o creștere de 1,0-1,5 puncte; c) „ușor” cu o creștere de 0,5 puncte. Recuperarea este mai dificilă și adesea incompletă după puseele polisimptomatice sau spinale. Puseele frecvente în primii ani sunt un predictor nefavorabil al acumulării dizabilității în SMRR.

În ultimele decenii s-a constatat o evoluție aparent mai blândă a SM prin conștientizarea bolii, limitarea factorilor de risc, criterii de diagnostic mai bune și terapii mai eficiente instituite precoce.

Deficitele motorii sunt prezente până la 85% din pacienții cu SM și sunt produse prin afectarea fasciculului piramidal, mai ales la nivel medular cervical. Acestea se asociază rapid cu semne specifice sindromului piramidal: spasticitate, clonus, ROT exagerate, semnul Babinski și variantele sale, abolirea reflexelor cutanate abdominale. Spasticitatea este o manifestare foarte frecventă și puternic dizabilitantă, prezentă la ~60% din pacienții cu SMRR și la majoritatea celor cu SMSP sau SMPP; se manifestă prin contractură și spasme dureroase accentuate brusc la stimuli dureroși/emoții. Spasticitatea se asociază frecvent cu spasme/crampe, durere, disfuncții ale vezicii urinare, tulburări de somn și oboseală, motiv pentru care a fost conturat conceptul de „Spasticity-Plus Syndrome”.

Tulburările de sensibilitate sunt prezente până la 80% din pacienții cu SM și pot fi subiective (parestezii/dureri) și obiective. Paresteziile sunt frecvente atât la debutul, cât și în cursul evoluției SM, fiind consecința afectării, în ordine descrescătoare, a cordoanelor medulare posterioare, fasciculului spinotalamic și a zonelor de intrare a rădăcinilor posterioare. Frecvent se poate întâlni fenomenul „useless hand” determinat de tulburări ale sensibilității profunde. Semnul Lhermitte, prezent la 1/3 din pacienți, constă în senzația unei descărcări electrice de-a lungul coloanei vertebrale la flexia forțată a capului, ca rezultat al afectării cordoanelor posterioare la nivelul măduvei cervicale. Durerile de diferite tipuri pot fi prezente în orice moment al evoluției SM și influențează negativ calitatea vieții („Quality of Life”, QoL). Durerile pot fi: a) primare (determinate direct de leziunile cerebrale și/sau medulare); b) secundare (induse de spasticitate și/sau de spasme). Clasificarea durerilor asociate SM: a) dureri neuropatice centrale continue; b) dureri neuropatice centrale intermitente (nevralgia trigeminală, radiculalgii); c) dureri musculoarticulare (dureri induse de spasticitate, de spasme tonice sau redori articulare prin ședere îndelungată în pat sau în scaunul cu roțile); d) cefalalgii de diferite tipuri (migrenă, „cluster headache”); e) dureri induse de DMT injectabile în contextul unor sindroame pseudogripale la administrarea de IFN beta.

Tulburările spinale, cel mai frecvent mielite cervicale, sunt prezente până la 75% din pacienții cu SM și determină un grad mare de dizabilitate, manifestat prin parapareză/tetrapareză. Tulburările ataxice (tulburări de mers și echilibru) sunt consecința afectării cordoanelor posterioare ale măduvei spinării, la care se asociază semne de afectare cerebelară. Tulburările sistemului autonom sunt prezente atât în stadiile timpurii, cât mai ales în cele cronice ale SM.

Tulburările cerebelare sunt prezente atât în SMRR (~50%), cât și în SMSP (~80%), foarte rar putând constitui primul puseu de SM. Tremorul intențional/postural este cel mai comun semn cerebelar și induce o nesiguranță în utilizarea membrilor superioare. Ataxia cerebelară în SM include ataxia trunchiului și membrilor. Mersul este nesigur, titubant, ebrios, cu bază largă de susținere (spastico-cerebelar), tipic pentru SM. La cazurile severe se constată o distazie completă. Vorbirea este dizartrică, scandată, nearticulată și explozivă. Tulburările cerebelare includ și tulburări cognitive (afectarea memoriei, atenției, a funcțiilor executive). Tulburările cerebelare se dezvoltă în timp, nu au tendință de remisie, prevestesc progresia/dizabilitatea și au o semnificație prognostică nefavorabilă.

Tulburările de trunchi cerebral sunt prezente la aproximativ jumătate din pacienții cu SMSP și sunt asociate cu un grad mare de dizabilitate. Se manifestă singular sau în combinație, în raport cu sediul leziunilor și stadiul evolutiv al SM, prin: diplopie, simptome senzitive faciale, vertij, nevralgie trigeminală secundară.

Nevrita optică retrobulbară (NO) este prezentă la ~46% din pacienți și reprezintă cea mai frecventă cauză a tulburărilor vizuale. La cei mai mulți pacienți, SM se instalează în primii 3-5 ani de la debutul NO. Tulburările de vedere subclinice (depistate prin ex. paraclinice precum potențialele evocate vizuale [PEV] sau tomografia prin coerență optică [OCT]) pot fi constatate la ~77% din pacienți în cursul evoluției SM. NO poate reprezenta prima manifestare a SM (aspect de CIS) la ~20% din pacienți. La ~90% din cazuri, diminuarea acuității vizuale (AV) se asociază sau este precedată de dureri peri/retrooculare, accentuându-se la mișcări ale globilor oculari. AV se agravează progresiv în câteva zile, până la 2 săptămâni, chiar dacă durerile oculare au cedat. Defectul cel mai frecvent al câmpului vizual este scotomul central. Examenul dinamic al pupilei evidențiază o diminuare a reactivității acesteia la lumină, ca urmare a unei leziuni pe calea aferentă a reflexului fotomotor (semnul Marcus-Gunn). Examenul fundului de ochi este normal dacă NO este retrobulbară (~67%), însă se poate constata aspect de papilită, cu edem dacă leziunea se află la capătul proximal al nervului optic (~33%), aspect tipic însă în afecțiuni de tipul bolii cu anticorpi anti-MOG (MOGAD). După 3-4 săptămâni de la debutul NO se poate constata decolorarea papilei, cu deosebire în segmentul temporal. AV începe să se îmbunătățească după 2-4 săptămâni și se poate recupera complet în ~6 luni la ~75% din pacienți. După NO, tulburările vizuale pot persista prin reducerea sensibilității vizuale la contrast și culori (discromatopsie), mai ales față de roșu și albastru.

Disfuncțiile sistemului nervos autonom sunt frecvente la pacienții cu SM, se manifestă timpuriu, diferit de la pacient la pacient, în raport cu stadiul bolii. Sunt mai frecvente și mai severe în SMSP decât în SMRR și sunt rareori consecința unei singure leziuni de SM.

Disfuncțiile tractului urinar inferior sunt rare la debutul SM, apoi în cursul bolii devin foarte frecvente mai ales la femei, astfel încât sunt prezente la ~75% din pacienții cu SMSP sau SMPP și afectează în mod evident QoL și favorizează infecțiile urinare frecvente, greu de tratat. Pacienții prezintă micțiuni imperioase și frecvente, micțiuni întrerupte, retenție urinară și incontinență urinară (disinerție vezico-sfincteriană și/sau hiperactivitatea detrusorului).

Testele urodinamice pot depista disfuncțiile tractului urinar inferior timpuriu după debutul SM, care pot fi tratate și astfel pot fi evitate infecțiile.

Tulburările gastrointestinale sunt prezente la ~43% din pacienții cu SM: gastropareză; activitate intestinală motorie anormală; disfuncții anorectale; constipație; incontinență pentru materii fecale. Manifestările intestinale au o etiologie multifactorială și pot fi agravate de reducerea mobilității și a activității fizice, de comorbidități și de efectele adverse ale unor medicamente utilizate în tratamentul simptomatic al SM.

Disfuncțiile sexuale apar la 50-90% din bărbații cu SM și la 40-80% din femeile cu SM, mai ales în faza de SMSP, în raport cu gradul mare al dizabilităților, au un rol important în diminuarea QoL. Factori predispozanți ai disfuncțiilor sexuale: primari (produși direct de leziunile din SNC), secundari (determinați de manifestările neurologice și dizabilitatea asociată SM, precum fatigabilitatea, parapareza/tetrapareza, tremorul, spasticitatea, tulburările de coordonare și/sau disfuncțiile urinare și intestinale) și terțiari (produși de tulburările psihosociale, disfuncțiile cognitive și/sau stările depresive/anxioase). Bărbații acuză cu predilecție scăderea libidoului, disfuncții de erecție și/sau ejaculare. Femeile acuză cu deosebire scăderea libidoului, disfuncții senzoriale genitale (dispareunie) și/sau dificultăți în atingerea orgasmului.

Tulburările cognitive sunt prezente la 40-60% din pacienții cu SMSP și pot apărea în orice fază evolutivă a SM, uneori cu ~1,2 ani înainte de diagnostic. Pot fi prezente și la pacienții fără handicap fizic și uneori pot fi predominante; sunt mai frecvente și mai severe în SMSP. Se manifestă mai ales prin: scăderea vitezei de procesare a informațiilor; afectarea memoriei verbale de lungă durată și a învățării; scăderea atenției și fluenței verbale; diminuarea funcțiilor executive. Pot progresa, rareori până la demență, iar într-un procent redus de cazuri se pot asocia cu alte manifestări corticale, precum crize epileptice, afazie sau apraxie.

Fatigabilitatea (oboseala) reprezintă o stare caracterizată prin senzația persistentă de epuizare, cu reducerea energiei și/sau a motivației și cu scăderea capacității de a desfășura activitățile fizice și/sau cognitive obișnuite. În literatura de specialitate, termenii „fatigabilitate” și „oboseală” sunt utilizați frecvent cu sens similar. Fatigabilitatea este prezentă la până la 90% din pacienții cu SMSP.

Depresia și anxietatea sunt cele mai frecvente tulburări afective din SM și au un efect puternic negativ asupra QoL. Sunt prezente la ~50% din pacienții cu SMSP și sunt de 2-3 ori mai frecvente la pacienții cu SM comparativ cu

populația generală. Depresia este mai frecventă în formele avansate și severe de boală și crește odată cu progresia dizabilității, fiind mai evidentă în SMSP. Anxietatea este prezentă la ~35% din pacienții cu SMSP și frecvent se asociază cu depresia. Riscul de suicid la pacienții cu SM poate fi crescut în comparație cu populația generală.

Tulburările de somn sunt prezente la ~60% din pacienții cu SMSP, fiind semnificativ mai frecvente decât la populația generală. Acestea au un impact negativ asupra calității vieții și pot contribui la agravarea fatigabilității, tulburărilor cognitive și simptomelor afective.

Manifestările paroxistice: crize epileptice, distonii paroxistice, semn Lhermitte, fenomen Uhthoff, etc.

Bibliografie selectivă:

1. Hedström A.K., et al. Determinants and prognostic value of onset symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2025;273(1):2.
2. Gavaille A., et al. Acute Clinical Events Identified as Relapses With Stable Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024;81(8):814-823.
3. Patejdl R., et al. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):925-936.
4. Heitmann H., et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain.* 2020;161(4):787-796.
5. Le M., et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(5):755-766.
6. Bioussé V., et al. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. *Lancet Neurol.* 2016;15(13):1355-1367.
7. Frohman T.C., et al. Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(9):535-540.
8. Seddone S., et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(6):1500-1508.
9. Rimkus C.M., et al. Atrophy Patterns in Patients With Multiple Sclerosis With Cognitive Impairment, Fatigue, and Mood Disorders. *Neurology.* 2024;103(12):e210080.
10. Tarasiuk J., et al. Co-occurrence of Fatigue and Depression in People With Multiple Sclerosis: A Mini-Review. *Front Neurol.* 2021;12:817256.
11. Valentine T.R., et al. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler.* 2022;28(4):620-631.
12. Koutsouraki E., et al. Autonomic nervous system disorders in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2023;270(8):3703-3713.
13. Filippi M., et al. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):351-364.

V.3. Criterii de diagnostic pozitiv

V.3.1. Criterii McDonald 2024

Smaranda Maier

Diagnosticul SM se bazează pe criteriile McDonald, care integrează într-un cadru unificat date clinice, imagistice și de laborator, permițând stabilirea unui diagnostic precoce și precis. Criteriile McDonald 2024 reprezintă o revizuire substanțială: includ biomarkeri imagistici și de laborator noi, păstrează specificitatea diagnostică și oferă o abordare unificată pentru diagnosticul SM atât în formele recurente, cât și în cele progresive, aplicabilă pe tot parcursul vieții, de la prezentările pediatrice până la cele ale vârstei înaintate.

Principiul fundamental al diagnosticului SM este demonstrarea DIS și, în anumite cazuri selecționate, a DIT pentru leziunile caracteristice SM la nivelul SNC, cu excluderea obligatorie a diagnosticelor alternative (simptomatologia clinică nu are altă explicație etiologică) (Tabel 1).

1. Concepte fundamentale

1.1. Diseminarea în spațiu

DIS reflectă afectarea mai multor regiuni ale SNC. Criteriile McDonald 2024 definesc cinci localizări anatomice distincte ale leziunilor de demielinizare: a) **Periventriculară** (leziuni adiacente ventriculilor cerebrali); b) **Juxtacorticală sau corticală** (leziuni la joncțiunea substanței albe cu cea cenușie sau la nivel cortical); c) **Infratentorială** (leziuni în trunchiul cerebral sau cerebel); d) **Spinală** (leziuni la nivelul măduvei spinării); e) **Nervul optic** (localizare nou introdusă în 2024), pentru care sunt acceptate atât leziunile simptomatice (care produc NO), cât și cele asimptomatice.

Pentru demonstrarea DIS este necesară identificarea leziunilor T2-hiperintense tipice în cel puțin două dintre cele cinci localizări anatomice. Implicarea nervului optic poate fi documentată prin IRM orbital, prin OCT care evidențiază diferențe interoculare ale stratului fibrelor nervoase retiniene peripapilare (pRNFL $\geq 6 \mu\text{m}$) sau ale stratului plexiform intern și al celulelor ganglionare (GCIPL $\geq 4 \mu\text{m}$) sau prin PEV, caracterizate prin prelungirea latenței undei P100.

O excepție importantă privind demonstrarea DIS se aplică pacienților cu evoluție progresivă a dizabilității neurologice pe o durată de ≥ 1 an: prezența a ≥ 2 leziuni medulare poate îndeplini criteriul de DIS, chiar dacă acestea sunt localizate într-o singură regiune anatomică. În aceste situații, diagnosticul necesită suplimentar demonstrarea DIT sau prezența unui biomarker suportiv (LCR pozitiv sau CVS).

1.2. Diseminarea în timp

DIT reflectă activitatea în timp a procesului patologic și poate fi demonstrată prin mai multe metode. Metoda clasică constă în evidențierea simultană, la același examen IRM, a leziunilor care captează Gd (leziuni active) și a celor care nu captează Gd (leziuni vechi, inactive). Alternativ, DIT poate fi demonstrată prin apariția de noi leziuni T2-hiperintense sau a leziunilor care captează Gd la un examen IRM de urmărire, comparativ cu un IRM de referință, indiferent de intervalul de timp dintre examinări.

O contribuție importantă a criteriilor McDonald 2024 este recunoașterea faptului că anumiți biomarkeri pot substitui demonstrarea imagistică a DIT:

- a) LCR pozitiv, definit prin prezența BOC și/sau index kFLC $\geq 6,1$;
- b) CVS pozitiv.

1.3. Biomarkeri imagistici cu specificitate înaltă

Criteriile McDonald 2024 introduc doi biomarkeri imagistici cu specificitate înaltă, care pot crește acuratețea diagnostică și pot substitui anumite criterii tradiționale.

- a) **CVS** este considerat pozitiv când este identificat în cel puțin 6 leziuni cerebrale sau în majoritatea leziunilor (numărul leziunilor CVS + să fie mai mare decât a celor CVS -), în situațiile în care sunt identificate mai puțin de 10 leziuni cerebrale. CVS este deosebit de util la persoanele cu vârstă ≥ 50 de ani, pentru diferențierea SM de boala cerebrovasculară, având în vedere că leziunile vasculare nu prezintă în mod caracteristic vene centrale.
- b) **PRL**: prezența a ≥ 1 leziune PRL poate susține diagnosticul de SM, în asociere cu celelalte criterii, în special la pacienții cu prezentări atipice sau la cei cu vârstă ≥ 50 de ani.

Caracteristicile imagistice și tehnicile necesare pentru evaluarea CVS și PRL sunt prezentate în capitolul V.3.2. Pe măsură ce aceste tehnici devin mai accesibile, CVS și PRL sunt de așteptat să aibă un rol tot mai important în diagnosticul SM, în special în situațiile cu incertitudine diagnostică.

2. Cadrul diagnostic - aplicare practică

2.1. Pacienți cu o recurență clinică sau progresie neurologică ≥ 1 an și ≥ 2 localizări anatomice

La pacienții care prezintă un puseu clinic sau progresie neurologică ≥ 1 an și care au leziuni în ≥ 2 localizări anatomice, diagnosticul de SM poate fi stabilit dacă este îndeplinit unul dintre următoarele criterii:

- a)** Demonstrarea DIT prin metode imagistice;
- b)** LCR pozitiv;
- c)** CVS pozitiv;
- d)** Prezența leziunilor în 4 sau 5 dintre cele 5 localizări anatomice.

2.2. Pacienți cu puseu clinic sau progresie neurologică ≥ 1 an și o singură localizare anatomică

Diagnosticul de SM poate fi stabilit dacă este îndeplinită una dintre următoarele combinații de criterii:

- a)** LCR pozitiv și CVS pozitiv;
- b)** LCR pozitiv și PRL pozitive (≥ 1 leziune);
- c)** DIT demonstrată și CVS pozitiv;
- d)** DIT demonstrată și PRL pozitiv.

2.3. RIS și debut cu simptome nespecifice

O modificare conceptuală importantă a criteriilor McDonald 2024 este posibilitatea stabilirii diagnosticului de SM la persoane cu descoperiri IRM incidentale sugestive pentru SM (RIS) sau la persoane cu simptome nespecifice pentru SM, dar cu modificări imagistice sugestive.

Această modificare reflectă faptul că boala poate fi prezentă înaintea debutului clinic și permite identificarea pacienților în stadii precoce. La acești pacienți, în prezența a ≥ 2 localizări anatomice implicate, diagnosticul de SM

poate fi stabilit dacă este îndeplinit unul dintre următoarele criterii: **a)** DIT; **b)** LCR pozitiv; **c)** CVS pozitiv.

Este important de precizat că, spre deosebire de pacienții cu puseu clinic sau evoluție progresivă, regula celor 4/5 localizări anatomice nu se aplică în cazul RIS sau al simptomelor nespecifice. În aceste situații, este obligatorie demonstrarea DIT sau prezența unui biomarker suportiv (LCR pozitiv sau CVS).

Tabel 1. Diagnosticul SM în funcție de prezentarea clinică și de localizarea anatomică

Prezentare clinică	Localizări anatomice implicate	Cerințe pentru stabilirea diagnosticului
Puseu clinic cu semne și simptome caracteristice de SM sau progresie obiectivabilă de la debut, timp de ≥ 1 an	≥ 2 localizări SNC	DIT sau LCR pozitiv sau CVS pozitiv sau Leziuni prezente în 4/5 localizări anatomice
Puseu clinic cu semne și simptome caracteristice de SM sau progresie obiectivabilă de la debut, timp de ≥ 1 an	1 localizare SNC	LCR pozitiv și CVS pozitiv sau LCR pozitiv și PRL pozitiv sau DIT și CVS pozitiv sau DIT și PRL pozitiv
Progresie obiectivabilă de la debut, timp de > 1 an	1 localizare SNC (medulară) cu ≥ 2 leziuni medulare*	DIT sau LCR pozitiv sau CVS pozitiv
Descoperiri imagistice incidentale sugestive pentru demielinizare sau alte prezentări cu simptome nespecifice pentru SM	≥ 2 localizări SNC	DIT sau LCR pozitiv sau CVS pozitiv

* La pacienții cu progresie obiectivabilă de la debut timp de ≥ 1 an, prezența a ≥ 2 leziuni medulare, deși limitată la o singură localizare anatomică (măduva spinării), este considerată dovadă de DIS și echivalează, în cadrul criteriilor McDonald 2024, cu prezența leziunilor în două localizări SNC.

3. Situații clinice speciale

3.1. Persoane cu vârsta ≥ 50 de ani. Diagnosticul SM la persoanele cu vârsta ≥ 50 de ani necesită prudență. Se recomandă aplicarea unor

praguri diagnostice mai stricte și utilizarea biomarkerilor cu specificitate înaltă la acești pacienți. Leziunile periventriculare, în special, trebuie interpretate cu precauție la această populație, deoarece în boala microvasculară cerebrală pot apărea hiperintensități ale substanței albe în localizări similare celor din SM. CVS permite diferențierea leziunilor demielinizante de cele vasculare. PRL sunt, de asemenea, specifice pentru SM și rare în boala cerebrovasculară. Prezența unui LCR pozitiv (BOC și/sau kFLC) susține diagnosticul de SM și contribuie la excluderea etiologiei vasculare.

3.2. Copii. Criteriile McDonald 2024 sunt aplicabile și populației pediatrice, dar necesită prudență suplimentară, în special la copiii sub 11 ani și în prezentările cu fenotip ADEM. În aceste situații trebuie excluse în special MOGAD și NMOSD. Particularitățile diagnosticului pediatric sunt prezentate în capitolul X.2, pagina 235.

3.3. Persoane cu comorbidități. Diagnosticul SM la pacienții cu comorbidități, în special cu factori de risc vasculari sau tulburări cefalgice, necesită o abordare atentă. Factorii de risc vasculari (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, fumatul) pot determina leziuni ale substanței albe periventriculare. Migrena poate fi, de asemenea, asociată cu hiperintensități T2 ale substanței albe, de obicei mici și punctiforme, localizate subcortical, care pot complica interpretarea imagistică. Prezența unui LCR pozitiv, a CVS sau a PRL susține diagnosticul de SM și contribuie la excluderea etiologiei vasculare, întrucât sinteza intratecală de imunoglobuline nu este caracteristică bolii cerebrovasculare sau migrenei.

Bibliografie selectivă:

1. Montalban X, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria.* *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24(10):850-65.
2. Saidha S, et al. *The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis.* *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24(10):880-892.
3. Toljan K, et al. *2024 Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis-A Unified Approach.* *JAMA Neurol.* 2026 Feb 1;83(2):95-96.
4. Barkhof F, et al; 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24(10):866-879.
5. Rai P, et al. *The 2024 Update to the McDonald Criteria for Multiple Sclerosis Diagnosis: A Guide for Radiologists.* *AJR Am J Roentgenol.* 2026 Apr 15:1-17.
6. Hua LH, et al. *Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis in Pediatric and Late-Onset Populations: A Review.* *JAMA Neurol.* 2024 Sep 16.
7. Brownlee WJ, et al. *Performance of the 2024 McDonald Criteria in Patients Under Evaluation for Suspected Multiple Sclerosis.* *Neurology.* 2026 Mar 24;106(6):e214688.

V.3.2. Investigații paraclinice în scleroza multiplă

1. IRM cerebral și spinal

Cristina Tiu

Diagnosticul de SM nu poate fi stabilit în absența unei examinări IRM, care face parte integrantă din criteriile de diagnostic ale SM. Pe lângă criteriile pentru DIT și DIS care stau la baza diagnosticului pozitiv al SM, există mai multe particularități imagistice care ne pot orienta către acest diagnostic.

Recomandările din această secțiune sunt actualizate conform recomandărilor MAGNIMS–CMSC–NAIMS 2024 și noilor criterii McDonald din 2024.

Aspecte generale

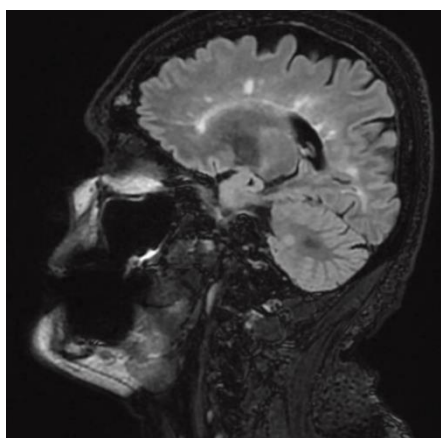


Figura 1. Secțiune sagitală, secvență FLAIR cu aspect tipic de „degete Dawson”

În mod tipic, leziunile vizibile la IRM sunt multiple și de mici dimensiuni (de obicei între 6 și 20 mm), deși în unele situații ating dimensiuni mai mari prin confluență sau în cazul leziunilor pseudotumorale. Morfologia este nodulară sau ovoidă, cu axul lung perpendicular pe axul antero-posterior al emisferelor cerebrale (aspect denumit și „*degete Dawson*”). Aceasta se explică prin localizarea leziunilor în jurul venulelor din substanța albă periventriculară care au un traiect perpendicular pe pereții endimari (Figura 1) Din punct de vedere al localizării, leziunile din substanța albă care înconjoară

corpul și coarnele temporale ale ventriculilor laterali, precum și leziunile din grosimea corpului calos sunt caracteristice bolii.

Leziunile intracorticale, deși dificil de vizualizat, sunt frecvente inclusiv în fazele inițiale ale bolii. Mai ușor de identificat sunt leziunile juxtacorticale sau subcorticale, care afectează fibrele U, în special în lobii frontal și temporal. Includerea în protocolul de scanare a secvențelor PSIR (phase-sensitive inversion recovery) sau DIR (double inversion recovery) crește sensibilitatea de detecție a leziunilor de la nivel cortical comparativ cu secvențele clasice T2-FLAIR. Leziunile infratentoriale afectează preferențial regiunile periferice ale punții (Figura 2), porțiunea intrapontină a nervilor trigemeni, pedunculii cerebeloși superiori și mijlocii, precum și planșeul ventriculului IV.

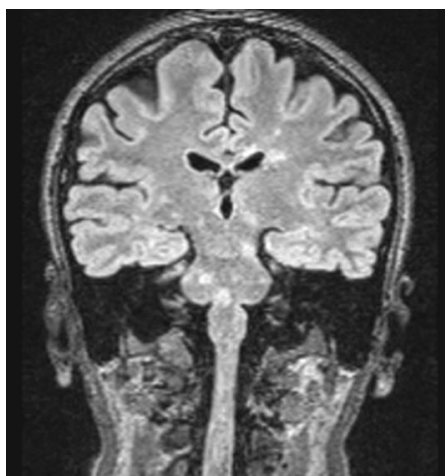


Figura 2. Secțiune coronală, secvență FLAIR, vizualizare de leziuni în hipersemnal periventricular, juxtacortical, infratentorial la nivel pontin și mezencefalic

Indiferent de substratul patologic sau de faza evolutivă, leziunile care caracterizează SM apar hiperintense în secvențele T2-FLAIR. Între 10-20% dintre leziunile vizibile pe T2-FLAIR sunt identificate și pe secvențele ponderate T1 ca hiposemnal, reprezentând fie edem și grade variabile de demielinizare în leziunile active, fie distrucție tisulară cu aspect de „găuri negre” în plăcile cronice.

De asemenea, utilizarea secvențelor T1 (Figura 3A și B) în combinație cu injectarea de substanță de contrast permite identificarea leziunilor cu activitate inflamatorie acută (leziuni active). Un semn specific este captarea periferică în formă de inel incomplet, acest

aspect fiind reversibil (durată medie de 3 săptămâni).

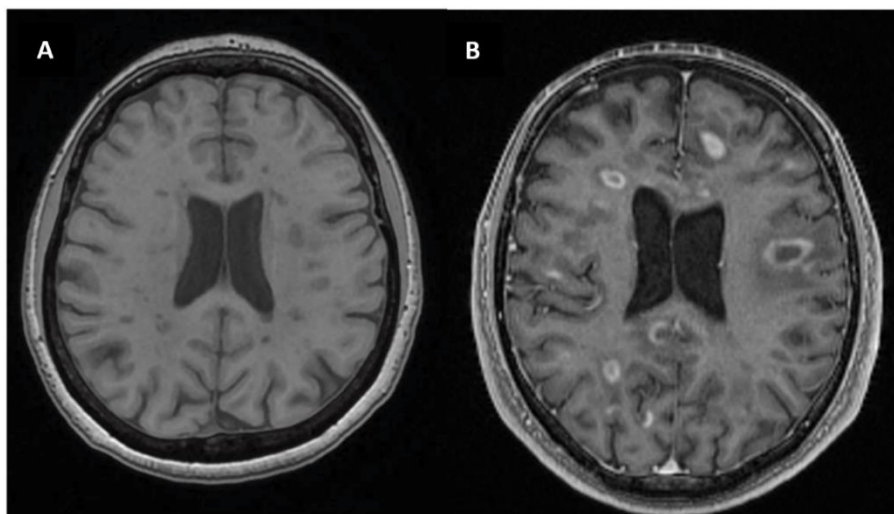


Figura 3 A. - Secvență T1 cu aspect de „găuri negre”, **B.** - T1 + contrast, leziuni captante de Gd.

Este de menționat că administrarea repetată de Gd este asociată cu fibroză sistemică nefrogenă la cei cu suferință renală și că tendința actuală este să se limiteze administrarea, căutându-se soluții fie prin crearea de noi agenți de contrast (pe bază de fier sau de mangan), fie prin utilizarea tehnologiilor de tip „deep learning machine” care, prin procesarea secvențelor uzuale T2 și T1, să ofere informații similare celor cu contrast.

Leziunile medulare au o morfologie ovoidă, cu axul lung orientat cranio-caudal, fiind situate excentric cu afectarea cordoanelor posterioare și laterale, de obicei fără implicarea substanței cenușii centrale și lăsând o lamă fină de substanță albă subpială indemnă la periferie. Leziunile nu depășesc de obicei lungimea a două corpuri vertebrale și nici mai mult de 50% din aria transversală a măduvei, iar majoritatea prezintă localizare la nivel cervical sau toracal superior (Figura 4). Hipointensitățile în T1 sunt rare, în această secvență atrofia măduvei fiind cel mai frecvent observată.

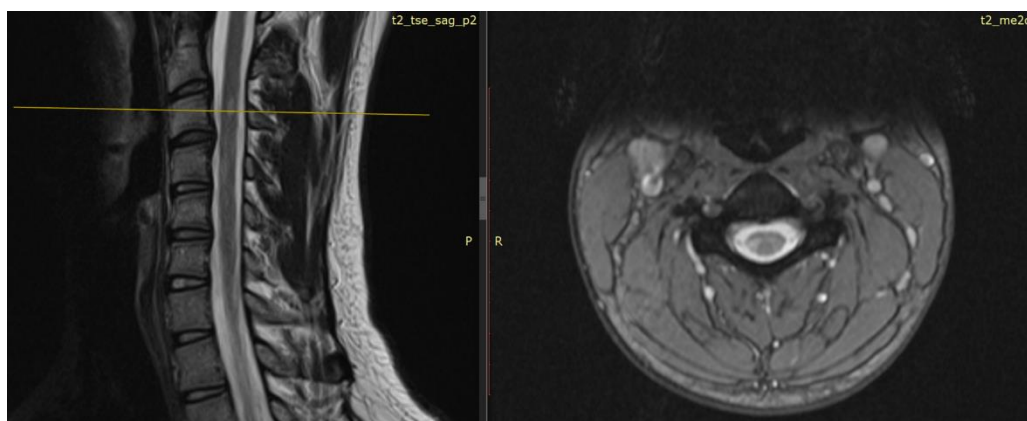


Figura 4. Secțiune longitudinală T2 la nivel cervical și secțiune axială T2 corespunzătoare cu evidențierea unei leziuni demielinizante în cordoul lateral drept

Protocol de evaluare imagistică

Evaluarea inițială

Recomandăm de rutină imagistică cerebrală și spinală completă (regiunile cervicală și toracală) la evaluarea inițială a unui pacient cu suspiciune de SM, având ca obiective atât stabilirea diagnosticului, cât și excluderea unor etiologii alternative și evaluarea prognosticului. Această primă evaluare trebuie să includă și administrarea intravenoasă de substanță de contrast (Gd) pentru detecția leziunilor active. Încurajăm folosirea unui protocol de scanare standard, adaptat după recomandările MAGNIMS-CMSC-NAIMS 2024 (vezi Tabel 2 și Tabel 3).

Monitorizarea imagistică de rutină

Imagistica cerebrală de urmărire poate fi efectuată fără administrarea de Gd, apariția unor noi leziuni T2-FLAIR fiind suficientă pentru demonstrarea DIT. Repetarea imagisticii spinale pentru monitorizare nu este recomandată de rutină la toți pacienții (vezi Tabel 3).

Tabel 2. Protocol recomandat de achiziție IRM

	Cerebral	Măduva spinării	Nerv optic
Putere câmp magnetic	≥1,5 T (preferabil 3 T)	≥1,5 T	≥1,5 T
Achiziție	- 3D (obligatoriu) pentru secvențe T1, T1 post-contrast, FLAIR - Restul secvențelor pot fi 2D sau 3D	2D sau 3D	2D sau 3D
Grosime slice	- 3D – 1 mm isotropic ¹ - 2D - <3 mm, fără gap între slice-uri ²	Sagital ≤ 3 mm, fără gap între slice-uri; axial ≤ 5 mm, fără gap între slice-uri	≤ 2-3 mm, fără gap între slice-uri
Rezoluție în-plan	≤ 1 mm x 1 mm	≤ 1 mm x 1 mm	≤ 1 mm x 1 mm
Acoperire	Întregul țesut cerebral (whole brain), se va include cât mai mult posibil din măduva cervicală	Pentru diagnostic se recomandă whole cord (întregul țesut medular – cervical, toraco-lombar și conus)	Chiasmă optică și nervi optici
Orientare scanare axială	Plan subcalosal sau planul comisurilor antero-posterioare	Perpendicular pe axa sagitală a măduvei	Aliniere la nerv optic / chiasmă

1 Achiziția isotropică este preferată. Dacă se optează pentru cea over-contiguous (through-plane și in-plane), atunci grosimea maximă nu poate depăși 1,5 mm, cu 0,75 mm overlap; *2* Diffusion-weighted imaging – grosimea unui slice trebuie să fie sub 5 mm și slice gap să nu fie mai mare de 10-30%

Tabel 3. Secvențe IRM recomandate în protocolul de scanare

Cerebral		Dx	Fm	Sm
Axial T2		Da	Da	Da
3D FLAIR		Da	Da	Da
3D T1 post-contrast ³		Da	Opt.	Opt.
3D T1		Da	Opt.	Nu
DWI (+ADC)		Opt.	Opt.	Da
DIR sau PSIR		Opt.	Opt.	Opt.
SWI (+ imagini phase) ⁴		Da	Opt.	Nu
Măduva spinării		Dx	Fm	
Minim 2 achiziții sagitale de T2, PD sau STIR		Da	Opt.	
3D T1 (sagital) (PSIR sau MPRAGE)		Opt.	Opt.	
Axial T2 sau T2* (cel puțin la nivel cervical)		Da	Opt.	
T1 sagital pre-contrast		Opt.	Opt.	
T1 ⁵ sagital post-contrast		Da	Opt.	
T1 axial post-contrast		Opt.	Opt.	
Nerv optic		Dx	Fm	
Fat-suppressed T2 sau STIR axial și coronal		Da ⁶	Opt.	
Fat-suppressed T1 post-contrast, axial și coronal		Da ⁶	Opt.	
Legendă	Da - Obligatoriu	Opțional		Nu este solicitat
	Dx – diagnostic; Fm (follow-up monitoring) – monitorizare; Sm (safety monitoring) – monitorizare de siguranță; Opt. – opțional			

3 achiziția secvenței cu contrast se va efectua la minimum 5 minute de la injectarea intravenoasă a substanței de contrast; **4** se recomandă efectuarea achiziției SWI imediat după sau în timpul administrării substanței de contrast; **5** nu este necesară administrarea suplimentară de contrast dacă achiziția este făcută imediat după examinarea T1 cerebrală post-contrast; **6** secvențele dedicate nervilor optici sunt recomandate în cazul unui episod clinic de nevrită optică, opționale în rest.

Imagistica prin rezonanță magnetică a nervului optic

Secvențele de nerv optic sunt recomandate atunci când prezentarea inițială are loc în contextul unui episod de NO, în special dacă alte modalități de evaluare (OCT, PEV) sunt indisponibile sau neconcludente. Obiectivarea unei leziuni demielinizante se poate efectua folosind secvențe clasice T2-FLAIR sau, cu o sensibilitate superioară, secvențele STIR, T2 cu supresie de grăsime și DIR. De asemenea, este recomandată evaluarea prin IRM a nervului optic în scenarii de NO atipică, fiind utilă pentru excluderea unor diagnostice alternative (vezi Tabel 4).

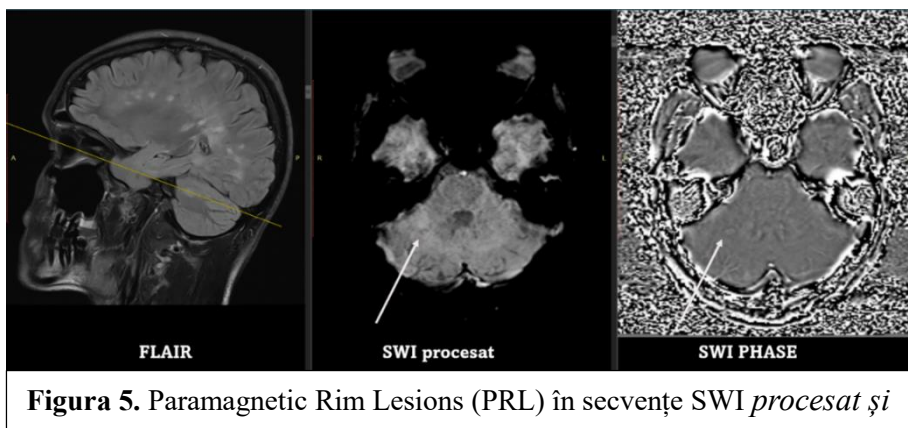
Tabel 4. Caracteristici IRM în leziunile căilor optice anterioare

	NO	Chiasma optică	Leziuni cerebrale
SM	Afectare unilaterală (<5% bilaterală) Leziuni scurte Afectează porțiunea anterioară a nervului (segmentele intraorbital și intracanalicular) Tumefacția nervului optic la nivelul leziunii frecvent în faza acută Foarte rar: perinevrită, edem sau priză de contrast la nivel papilar	Afectare rară	Frecvente și cu aspect tipic pentru SM
NMOSD AQP4+	Afectare bilaterală (15-35%) Leziuni extinse longitudinal (> 50% din lungimea nervului) Afectare posterioară (segment intracranian) Tumefacția nervului optic la nivelul leziunii foarte frecvent în faza acută Rar sau foarte rar: perinevrită, edem sau priză de contrast la nivel papilar	Ocazional (20%), de obicei izolată	Frecvente, rar cu aspect tipic pentru SM
MOGAD	Afectare bilaterală (30-60%) Leziuni extinse longitudinal (> 50%) Afectare anterioară cu extensie variabilă în segmentele posterioare ale nervului optic Tumefacția nervului optic la nivelul leziunii frecvent în faza acută Edem și priză de contrast papilară (20-50%); perinevrită (50%)	Ocazională (15%), frecvent prin leziune extensivă longitudinală a NO	IRM normal la 50% din cazuri, rar leziuni cu aspect tipic pentru SM

NMOSD AQP4+: boală din spectrul neuromielitei optice cu anticorpi anti-aquaporină 4 pozitivi;
MOGAD: boală asociată cu anticorpi anti-MOG; SM: scleroză multiplă

Identificarea leziunilor CVS și PRL

Secvențele gradient-echo (T2*, SWI) sunt recomandate de rutină pentru a demonstra prezența CVS. Identificarea acestor leziuni poate elimina necesitatea efectuării puncției lombare sau a unei scanări suplimentare la distanță pentru a demonstra DIT. Pe baza secvențelor gradient-echo se pot obține imagini de fază (phase images) care sunt utilizate pentru detecția leziunilor cu margine paramagnetică (PRL). Deși sunt observate la aproximativ 50% dintre pacienți, PRL sunt foarte specifice pentru SM și sunt asociate cu un prognostic nefavorabil, reprezentând leziuni cronic active (Figura 5).



Detecția leziunilor CVS sau PRL nu este obligatorie, însă ea poate facilita stabilirea diagnosticului de SM, în special atunci când leziunile sunt localizate într-o singură regiune anatomică. Pentru o vizualizare optimă a PRL, se recomandă scanare la 3 T, deși acestea se pot observa și pe imaginile obținute la 1,5 T (Figura 6).

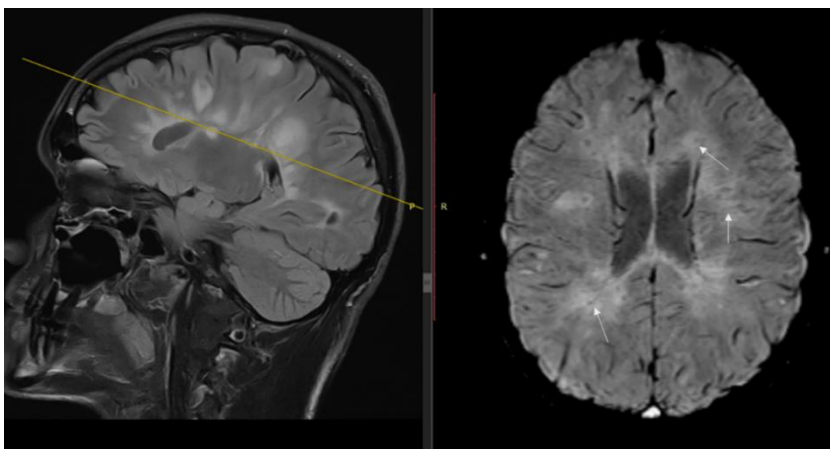


Figura 6. Secvență FLAIR (stg) și SWI (dr). Săgețile albe indică CVS

Bibliografie selectivă

1. Barkhof F, et al; Magnetic Resonance Imaging Network in Multiple Sclerosis; Consortium of Multiple Sclerosis Centers; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24:866-879.
2. Ruetten PPR, et al. Introduction to Quantitative Susceptibility Mapping and Susceptibility Weighted Imaging. *Br J Radiol* 2019; 92: 20181016

2. Lichidul cefalorahidian în SM

Simona Petrescu, Laura Bărcuțean

Analiza LCR, poate evidenția procese patologice desfășurate la acest nivel și rămâne deosebit de importantă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al SM. Fiind o tehnică invazivă, se indică în situațiile în care diagnosticul nu se poate stabili cu certitudine.

Parametri standard ai LCR în SM. Analiza LCR include următorii parametri de laborator: **Celularitate:** normală sau ușoară pleiocitoză (<50 celule/ μ L; limfocite și monocite). Neutrofilele sugerează procese infecțioase, iar atipiile celulare impun investigații suplimentare pentru malignități; **proteinorahie** normală sau ușor crescută; o proteinorahie crescută impune căutarea unor diagnostice alternative; **raportul albumină LCR/albumină serică (Qalb):** normal sau ușor mai crescut (în 20% din cazuri). Este un indicator al integrității BHE. Valori sub 7 sunt frecvent găsite în SM, iar valori crescute (peste 14) sugerează meningite, encefalite herpetice și autoimune, neuroborelioză, neurosifilis, tuberculoză, abcese cerebrale, etc.

Benzile oligoclonale. BOC reprezintă standardul de aur pentru detectarea sintezei IgG intratecale în SM. Acestea reprezintă agregate de anticorpi produși intratecal de către limfocite B care au prezentat expansiune clonală la nivelul SNC. Se utilizează tehnica de izoelectrofocalizare pe gel de agaroză cu imunofixare. BOC sunt identificate la peste 90-95% dintre pacienții cu SM și la 86-87% dintre cei cu CIS. BOC au valoare prognostică pentru riscul de conversie în SM a CIS. Prezența BOC de tip IgM este asociată cu un fenotip mai agresiv al evoluției bolii. BOC sunt persistente pe întreaga durată a bolii, și doar în rare cazuri dispar la unii pacienți tratați cu HE-DMT sau după transplantul de celule stem. Principalele limitări ale BOC sunt: tehnica operator-dependentă, costul și caracterul calitativ al interpretării.

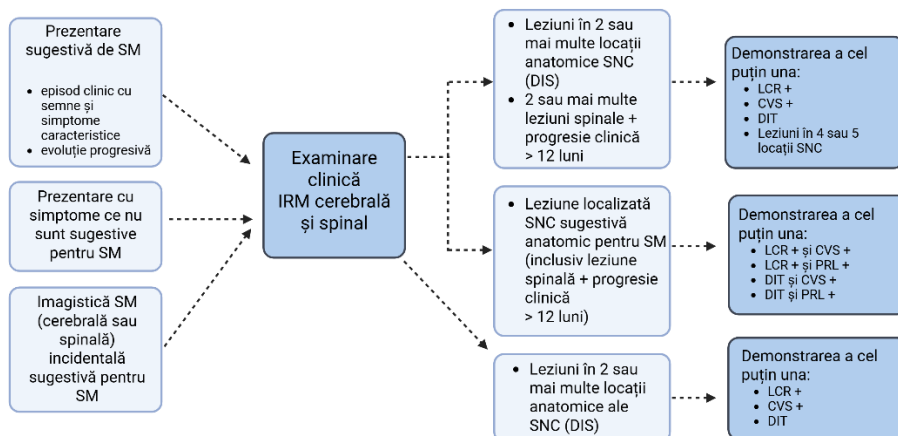
Indexul IgG și sinteza intratecală. Indexul IgG reprezintă o metodă cantitativă de măsurare a sintezei intratecale a IgG. O valoare > 0,7 este sugestivă pentru o sinteză intratecală de IgG. Valori crescute ale indexului IgG se regăsesc la peste 50% dintre pacienții cu SM, în special la cei cu SMSP. Indexul IgG are o sensibilitate mai mică decât BOC (47-70%). Ig din LCR sunt în mare majoritate IgG (până la 72%), IgM (până la 22%) și IgA (până la 8%).

Indexul lanțurilor ușoare libere kappa (kFLC). kFLC sunt subunități polipeptidice ale Ig produse intratecal de către limfocitele B activate. La pacienții cu SM, kFLC se acumulează în LCR. Sensibilitatea și specificitatea se apropie de BOC (90%), unele studii raportând superioritatea kFLC comparativ cu BOC în diagnosticul SM. Comparativ cu BOC, analiza kFLC prezintă următoarele avantaje: **(1)** metodă cantitativă, independentă de operator; **(2)** cost eficiente, prin analiză nefelometrică sau turbidimetrică standardizată; **(3)** reproductibilitate înaltă; **(4)** prognostic dependent de nivelul intratecal (o valoare mai crescută a kFLC indică o activitate inflamatorie mai agresivă); **(5)** nu sunt influențate de DMT sau factori externi. Principalele limitări sunt lipsa standardizării valorii cut-off între laboratoare (care depinde de metoda utilizată) și creșterea kFLC și în alte boli autoimune (de exemplu NMOSD). Valoarea indicelui kFLC la pacienții cu SM a fost stabilită la $\geq 6,1$ și se calculează după formula:

$$\text{Index kFLC} = \frac{kFLC \text{ LCR} / kFLC \text{ ser}}{\text{Albumină LCR} / \text{Albumină Ser}}$$

Rolul examenului LCR în criteriile McDonald 2024 (pagina 36) (Figura 7):

- La pacienții cu debut tardiv al bolii (≥ 50 de ani), se indică efectuarea puncției lombare pentru kFLC/BOC pentru creșterea specificității diagnosticului;
- La pacienții pediatrici cu SM, analiza LCR crește specificitatea diagnosticului, mai ales având în vedere diagnosticul diferențial (MOGAD, ADEM);
- Când examenul IRM nu poate fi efectuat (decizie individualizată).



DIT: diseminare în timp; DIS: diseminare în spațiu; CVS: central vein sign; PRL: paramagnetic rim lesion. LCR +: benzi oligoclonale pozitive, index kFLC > 6.1.

Figura 7. Utilizarea LCR în diagnosticul SM (Imagine realizată prin intermediul BioRender).

Alți biomarkeri din LCR. Numeroase studii evaluează prezența altor biomarkeri din LCR care pot fi utilizați în special pentru stabilirea diagnosticului și pentru monitorizarea răspunsului la tratament, însă nu au demonstrat o specificitate suficientă (neurofilamente lanțuri ușoare [NfL], proteina glială fibrilară acidică [GFAP], chitinase-3-like protein 1 [CHI3L1]).

Bibliografie selectivă:

1. Feki S, et al. Intrathecal B cell-related markers for an optimized biological investigation of multiple sclerosis patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):16425.
2. Hegen H, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler.* 2023;29(2):182-195.
3. Chitnis T, et al. Blood and CSF biomarkers for multiple sclerosis: emerging clinical applications. *Lancet Neurol.* 2025;24(12):1066-1078.
4. Montalban X, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):850-865.
5. Deisenhammer F, et al. Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis. *EBioMedicine.* 2025;120:105905.
6. Berek K, et al. Cerebrospinal Fluid Findings in 541 Patients With Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis: A Monocentric Study. *Front Immunol.* 2021;12:675307.
7. Shaw F, et al. The diagnostic utility of IgG index and oligoclonal bands for multiple sclerosis in a neurology hospital patient population. *Ann Clin Biochem.* 2023;60(5):353-355.
8. Zheng Y, et al. IgG Index Revisited: Diagnostic Utility and Prognostic Value in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:1799.
9. Arrambide G, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018;141(4):1075-1084.

3. Tomografia prin coerență optică

Tamara Tiu, Vlad Tiu

Recomandări practice privind achiziția imaginilor de OCT

O serie de factori pot afecta interpretarea rezultatelor obținute prin OCT, precum alte patologii oftalmologice concomitente: tulburări de transparență sau alte patologii ale nervului optic. Prezența unui viciu de refracție cum ar fi miopia sau hipermetropia la unul sau la ambii ochi poate modifica valorile pRNFL și GCIPL fără semnificație patologică.

Achiziția imaginilor trebuie să respecte standarde validate de control al calității, precum criteriile OSCAR-IB.

Analiza pRNFL poate releva subțierea acestui strat, respectiv atrofie optică, sau din contră, îngroșarea lui, sugerând edem papilar, fiind redată sub forma unui cadran de ceas care identifică anomalii localizate. În contrast, harta GCIPL este relevantă prin subțierea straturilor și a pattern-ului acestor modificări.

Fiecare tip de aparat produce o analiză a achiziției OCT în care rezultatele sunt redată sub forma unui cod de culori și sunt raportate statistic la valorile RNFL și GCIPL din baza de date normativă a producătorului. Aceste rezultate sunt redată întotdeauna în funcție de vârstă, sexul și rasa persoanei examinate (o serie de aparate nu dețin o bază de date normativă pentru populația pediatrică și deci analiza nu se efectuează pentru aceștia), iar valorile absolute diferă în funcție de aparat, fiind mai relevante dinamica și/sau diferența inter-ochi (Inter-eye Difference – IED).

Interpretarea rezultatelor în procesul diagnostic

OCT-ul este o investigație extrem de sensibilă și specifică pentru detectarea subțierii straturilor retiniene după un episod de NO. În faza acută, de cele mai multe ori OCT-ul este normal, deoarece în NO tipică aspectul fundului de ochi este cel mai frecvent nemodificat, iar atrofia pRNFL și GCL se instalează în timp. În dinamică stratul GCL este primul care suferă modificări vizibile OCT, urmat de pRNFL. Subțierea acestor straturi este vizibilă la 3 luni după episodul acut de NO și devine maximă la aproximativ 6 luni, atât pentru NO simptomatice, cât și pentru demielinizări subclinice (Figura 8). Având în vedere că în faza acută

poate apărea edem papilar cuantificabil OCT, și datorită faptului că OCT poate orienta diagnosticul diferențial și evaluarea în dinamică este valoroasă, mulți autori recomandă efectuarea unui OCT în faza acută de NO, apoi la 3 luni și la 6 luni. O diferență interoculară a grosimii pRNFL de 6 μm sau mai mult, respectiv o diferență de 4 μm sau mai mult a grosimii GCIPL în lipsa unei patologii oftalmologice pe o achiziție corectă sugerează istoric de NO la ochiul cu valorile mai scăzute (Figura 9). Criteriile McDonald 2024 au stabilit o diferență interoculară prag de $\geq 6 \mu\text{m}$ pentru pRNFL și de $\geq 4 \mu\text{m}$ pentru GCIPL pentru identificarea afectării simptomatice sau subclinice a nervului optic.

OCT-ul este folosit exclusiv pentru a demonstra DIS (a cincea localizare: nervul optic). La acest moment, nu există un consens privind urmărirea longitudinală prin OCT pentru a demonstra DIT. Aceste criterii nu sunt validate în afectările bilaterale. De notat că afectările asimptomatice de NO decelabile IRM sau OCT sunt atipice în NMOSD sau MOGAD.

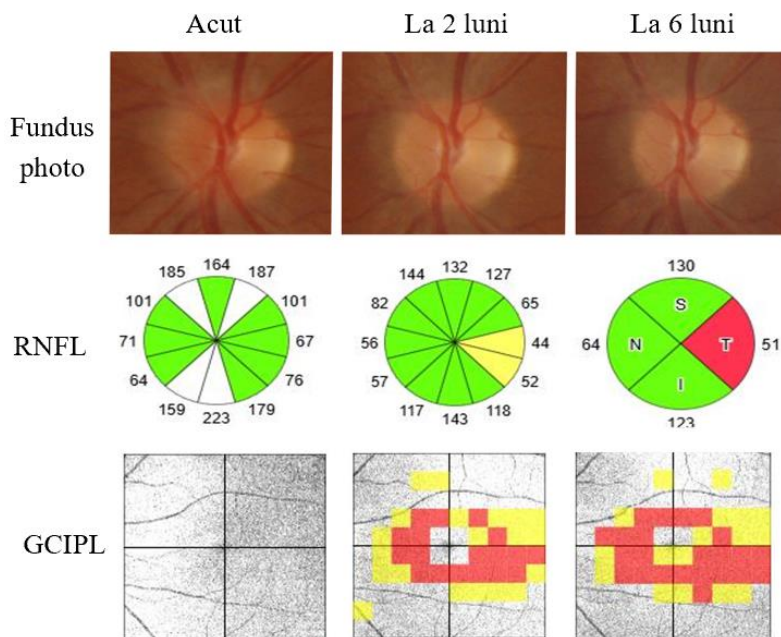


Figura 8. Evoluția OCT la un caz de nevrită optică la o pacientă tânără cu SM. În faza acută se observă o ușoară ștergere a conturului papilei și hiperemie, RNFL edem papilar (sectoarele albe), hartă GCIPL maculară normală. După două luni, se normalizează aspectul clinic al papilei, cu modificări RNFL în cadranul temporal și subțierea GCIPL. La șase luni se observă subțierea RNFL în cadranul temporal și subțierea difuză a GCIPL macular.

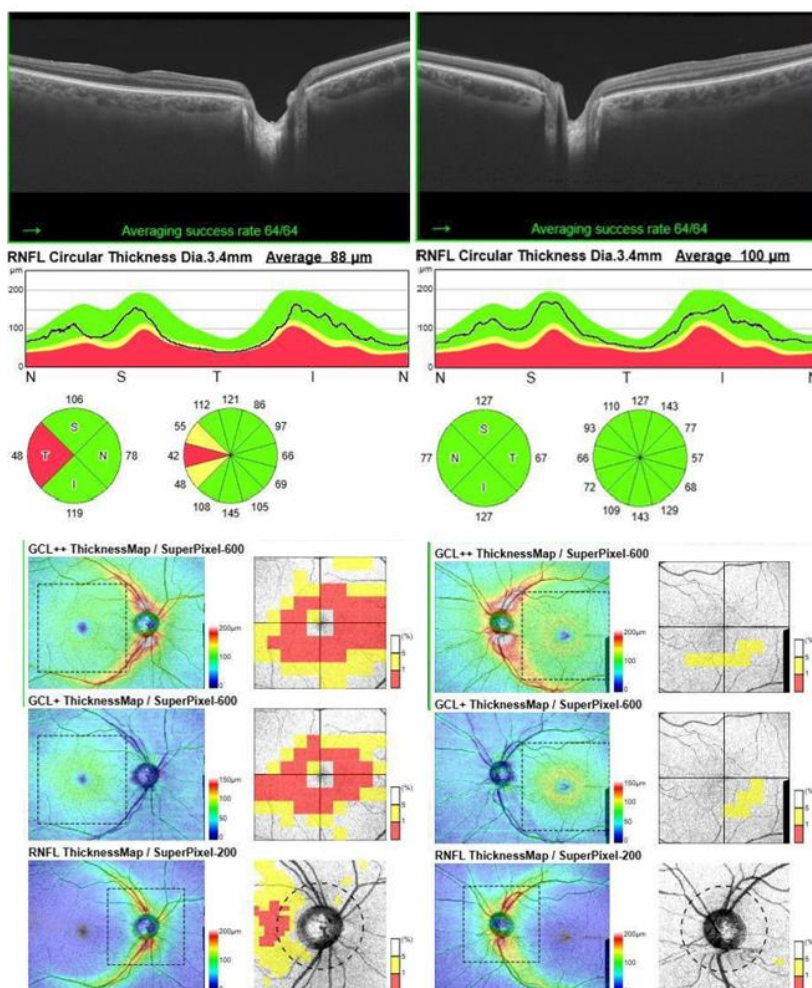


Figura 9. Imagine comparativă a analizelor OCT de la ambii ochi ai unui pacient cu SM cu nevrită optică la nivelul ochiului drept (> 6 luni). Sub achiziția OCT sunt reprezentate valorile RNFL: ochiul drept (stânga) prezintă o scădere a grosimii RNFL în sectorul temporal și o valoare medie RNFL de 88 µm comparativ cu ochiul stâng, ale cărui valori sunt normale. Inferior de reprezentarea RNFL sunt redată hărțile GCL+ (GCIPL) și GCL++ (GCIPL+RNFL) unde se poate observa scăderea difuză a grosimii la OD (redată cu roșu) și mici modificări la OS (redate cu galben), fără valoare patologică.

Recomandări practice

- În mod ideal, toți pacienții la care se suspectează diagnosticul de SM pe baza criteriilor clinice și IRM ar trebui să efectueze și OCT, indiferent de

istoricul de NO, în măsura în care această investigație este disponibilă și nu întârzie procesul de diagnostic.

- Achiziția imaginilor de OCT trebuie făcută pe un aparat adecvat, respectând criteriile de calitate OSCAR-IB.
- OCT poate demonstra DIS prin obiectivarea unui istoric de NO.
- Nu există suficiente date la acest moment pentru a demonstra DIT pe baza măsurătorilor OCT.
- O diferență de $\geq 6 \mu\text{m}$ între cei doi ochi a grosimii pRNFL, respectiv o diferență de $\geq 4 \mu\text{m}$ a grosimii GCIPL, în lipsa unei alte explicații mai bune și bazat pe o achiziție corectă a imaginii, sugerează istoric de NO la ochiul cu valorile mai scăzute.
- Interpretarea diferențelor de grosime RNFL/GCIPL dintre ochi trebuie făcută cu precauție atunci când pacientul prezintă comorbidități oftalmologice sau sistemice care pot modifica grosimea RNFL sau GCIPL.
- În mod ideal, OCT-ul ar trebui efectuat în faza acută, și repetat la 3 și la 6 luni de la episodul de NO. Aceste investigații au rolul de a obiectiva modificările RNFL/GCIPL în dinamică, nu au un caracter obligatoriu. Pentru mediile cu acces dificil sau limitări economice, se poate opta pentru o singură scanare la 6 luni de la debutul unei NO.

Bibliografie selectivă:

1. Montalban X, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria.* *Lancet Neurol.* 2025;24(10):850-865.
2. Saidha S, et al. *The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis.* *Lancet Neurol.* 2025;24:880-892.
3. Esen E, et al. *Evaluation of the Innermost Retinal Layers and Visual Evoked Potentials in Patients with Multiple Sclerosis.* *Curr Eye Res.* 2016;41(10):1353-1358.
4. Tewarie P, et al. *The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment.* *PLoS One.* 2012;7(4).
5. Vidal-Jordana A, et al. *Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study.* *Neurology.* 2024;102(1).
6. Bsteh G, et al. *Diagnostic Performance of Adding the Optic Nerve Region Assessed by Optical Coherence Tomography to the Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis.* *Neurology.* 2023;101(8):E784-E793.

4. Potențiale evocate vizuale

Smaranda Maier

Potențialele evocate vizuale (PEV) reprezintă o metodă neurofiziologică obiectivă pentru evaluarea integrității căilor optice. Evidențierea afectării nervului optic prin PEV poate contribui la demonstrarea DIS, conform criteriilor diagnostice McDonald 2024.

În SM, demielinizarea căii vizuale determină prelungirea latenței unde P100, reflectând încetinirea conducerii nervoase prin afectarea conducerii saltatorii dependente de mielină. Latența unde P100 reprezintă un marker neurofiziologic al afectării căii vizuale, în special a nervului optic, iar modificările trebuie interpretate în context clinic și imagistic. Amplitudinea răspunsului PEV reflectă într-o anumită măsură integritatea axonală și sincronizarea conducerii nervoase.

Indicații clinice: (a) Suspiciune de NO; (b) Detectarea afectării subclinice a nervului optic pentru demonstrarea DIS conform criteriilor McDonald 2024; (c) Evaluarea pacienților cu CIS pentru stratificarea riscului de conversie la SM; (d) Monitorizarea afectării căii vizuale în evoluția bolii; (e) Diagnosticul diferențial al neuropatiilor optice.

PEV se efectuează după un protocol standardizat, cel mai frecvent utilizând stimularea de tip pattern-reversal, conform protocoalelor laboratorului și valorilor normative locale. Parametrii analizați sunt în principal latența și amplitudinea unde P100. Prolungirea latenței P100 peste limita superioară a normalului (de obicei $>2-2,5$ deviații standard față de valorile normative ale laboratorului) reprezintă principalul marker neurofiziologic sugestiv pentru afectarea demielinizantă a căii vizuale. Reducerea amplitudinii răspunsului PEV poate sugera afectare axonală, dar este mai puțin specifică și mai influențată de factori tehnici decât latența P100.

Modificările PEV nu sunt specifice SM și trebuie interpretate în context clinic și imagistic, după excluderea altor cauze de afectare a căii vizuale, inclusiv neuropatii optice compresive, ischemice, toxice/nutriționale sau afecțiuni retiniene. Interpretarea PEV necesită un control riguros al calității achiziției și evaluarea de către personal cu experiență în neurofiziologie. Întârzierile bilaterale ale P100 trebuie interpretate cu prudență, deoarece pot reflecta atât afectarea prechiasmatică, cât și leziuni retrochiasmatică ale căii vizuale. În

cazurile severe, cu afectare marcată a nervului optic, răspunsul PEV poate fi absent sau neinterpretabil.

Recomandări practice:

- PEV pot fi utilizate complementar IRM și OCT pentru evaluarea afectării nervului optic;
- Prolungirea latenței P100 este principalul marker neurofiziologic al afectării demielinizante a căii vizuale;
- Interpretarea rezultatelor trebuie să țină cont de valorile normale specifice laboratorului;
- În absența simptomatologiei vizuale, PEV pot evidenția afectarea subclinică a nervului optic și pot contribui la demonstrarea DIS conform criteriilor McDonald 2024;
- Rezultatele trebuie interpretate în context clinic și imagistic.

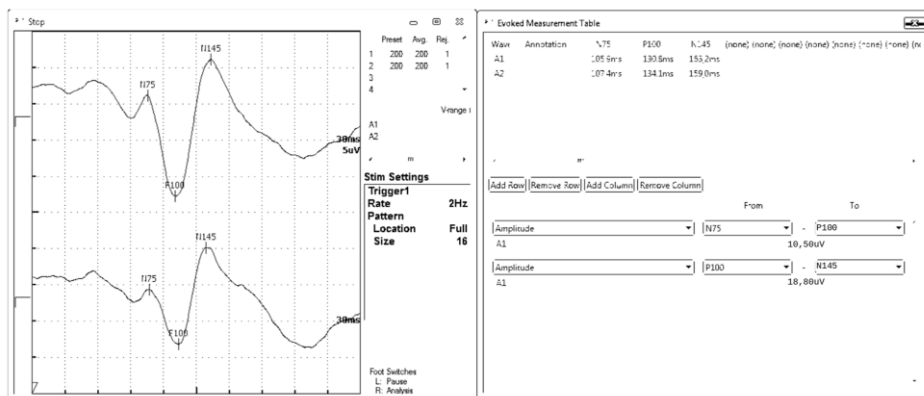


Figura 10. PEV prin metoda pattern-reversal au pus în evidență semne de demielinizare, fără suferință axonală la nivelul căilor optice stângi (unda P100 cu latență crescută și amplitudine normală, 132 ms/10,5 μV).

Bibliografie selectivă:

1. Saidha S., et al. The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):880-892.
2. Papadopoulou A., et al. Visual evoked potentials in multiple sclerosis: P100 latency and visual pathway damage including the lateral geniculate nucleus. *Clin Neurophysiol.* 2024;161:122-132.
3. Leocani L., et al. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(3):350-357.
4. Habek M., et al. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;958:129-139.
5. Vidal-Jordana A., et al. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology.* 2021;96(4):e482-e490.
6. Vidal-Jordana A., et al. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology.* 2024;102(1):e200805.

V.4. Scleroza multiplă activă, factori de prognostic nefavorabili

Vlad Tiu

Terminologie, definiții

Unele forme de SM, denumite în continuare SM activă (cel mai adesea SMRR, dar nu exclusiv), prezintă un fenotip cu evoluție clinică rapid nefavorabilă, marcat de pusee severe, numeroase, și o acumulare rapidă a dizabilității.

Acest subtip a primit multiple denumiri în timp – SM agresivă (AMS), malignă (MMS), înalt activă (Highly Active MS – HAMS), boală agresivă cu evoluție rapidă (rapidly evolving aggressive disease – READ) etc. Termenii folosiți cel mai frecvent în prezent sunt HAMS și READ.

Definițiile acestor forme variază în funcție de autori, de perioada publicării și de biomarkerii utilizați (definiții pur clinice, clinice și imagistice sau multimodale). La momentul publicării acestui ghid, nu există o definiție universal acceptată sau un consens.

Scopul acestei încadrări este identificarea cât mai precoce a pacienților aflați la risc de dizabilitate severă, pentru a justifica o intervenție terapeutică înalt eficientă, inițiată cât mai precoce.

Eforturile din ultimii ani s-au axat pe trecerea de la o definiție a formelor agresive de boală pe baza unor criterii tardive, retrospective (ex. EDSS $\geq$ 4.0 după 5 ani de evoluție a bolii sau EDSS $\geq$ 6.0 după 10 ani de evoluție a bolii) către o încadrare prospectivă (aprecierea riscului de a avea o evoluție agresivă).

Un workshopECTRIMS dedicat formelor agresive de SM propune o abordare multimodală, în care clinicianul trebuie să aprecieze riscul relativ al fiecărui pacient. Astfel, **clinic**, sunt sugestive vârsta înaintată și simptomele motorii la debut, recuperarea deficitară după primele două recurențe, frecvența crescută a recurențelor ($\geq$ 3 în primii 2 ani de la debut), apariția oricăror semne de boală activă („breakthrough”) în primii 2 ani de tratament cu un DMT cu eficacitate înaltă (HE-DMT). Pacienții cu debut după 35 de ani, cu EDSS $\geq$ 3 și prezența semnelor piramidale în primul an de evoluție a bolii au un risc de 32% de a îndeplini definiția propusă pentru SM agresivă.

Imagistic, sunt relevante prezența la debut a ≥ 2 leziuni Gd+, o încărcătură crescută de leziuni T2 (≥ 20) și leziuni medulare sau infratentoriale, iar la urmărirea precoce: apariția a ≥ 2 leziuni Gd+ noi, ≥ 1 leziune medulară nouă sau atrofia (în special medulară, dar și cerebrală, cu o scădere a volumului cerebral sub -0,817% în primul an); combinația de ≥ 20 de leziuni T2 și ≥ 2 leziuni Gd+ la debut conferă un risc de 18.9%. În privința **biomarkerilor**, sunt sugestive nivelurile NfL în LCR >386 ng/L la momentul diagnosticului (atât în formele recurente, cât și progresive) și valorile NfL în terțila superioară (ser sau LCR) pe parcursul urmăririi.

Ghidul MENACTRIMS 2023 propune ca definiție a READ prezența a două sau mai multe pusee dizabilitante cu recuperare incompletă în ultimul an, și o încărcătură lezională T2 mare pe IRM.

În mod notabil, înțelegerea modernă a bolii arată că cea mai mare parte a dizabilității acumulate de pacienții cu SM între două recurențe (indiferent de încadrarea SMR) provine din PIRA. Suprapunerea dintre PIRA și HAMS/READ este parțial înțeleasă (nu toate formele de PIRA sunt persistente sau agresive), însă PIRA persistentă, mai ales cea precoce, este un important factor de risc pentru o evoluție agresivă a bolii. Unii factori de risc pentru PIRA și pentru HAMS se suprapun (vezi mai jos).

Factori de risc pentru o evoluție agresivă

A. Caracteristici clinice și demografice

- a. Sex masculin
- b. Vârstă mai înaintată la debut (>35 de ani)
- c. Pusee severe:
 - i. Creștere ≥ 1 punct EDSS sau ≥ 2 puncte în orice sistem funcțional
 - ii. Necesită spitalizare și/sau corticoterapie
 - iii. Multifocale
 - iv. Remisiune incompletă
 - v. Afectarea funcțiilor motorii, cerebeloase, cognitive sau sfinteriene persistente
 - vi. Prezența semnelor piramidale în primul an de evoluție
- d. Pusee frecvente în primii 5 ani
- e. Interval scurt între pusee

- f. Acumulare precoce a dizabilității cu pusee suprapuse
- g. EDSS ≥ 3.0 în primul an de evoluție
- h. PIRA precoce după primul eveniment demielinizant
- i. PIRA persistentă

B. Aspecte IRM

- a. Încărcătură crescută de leziuni T2, leziuni demielinizante mari cu diametrul de peste 2 cm
- b. ≥ 20 leziuni T2 la debutul bolii
- c. ≥ 2 leziuni Gd+/la debutul bolii sau înainte de inițierea DMT
- d. „Black holes” T1
- e. Leziuni infratentoriale
- f. Leziuni medulare și/sau atrofie medulară
- g. Atrofie detectabilă precoce
- h. Atrofie corticală și a substanței cenușii profunde
- i. PRL (mai ales dacă ≥ 4) ca semn al unei inflamații cronice („smoldering”) a SNC

În cazuri selecționate, se pot aplica și:

- C. Biomarkeri:** detectarea BOC IgM în LCR; index IgG crescut; niveluri crescute de NfL în LCR sau ser; CXCL13 în LCR; CHI3L1 în LCR; MMP-9 în LCR; GFAP seric crescut; prezența unui nivel simultan crescut de NfL (ser/LCR) și GFAP (ser/LCR).
- D. Markerii genetici:** HLA-DRB1*15:01; PD-1.
- E. OCT:** pRNFL ≤ 88 μm și GCIPL ≤ 77 μm bazal; rate anuale de subțiere pRNFL $> 1,5$ $\mu\text{m}/\text{an}$ și GCIPL > 1 $\mu\text{m}/\text{an}$.

Recomandări practice

- Toți pacienții cu SM să fie evaluați la momentul diagnosticului și pe durata monitorizării pentru semne de HAMS, inclusiv prin IRM cerebral și spinal.
- Definiția formelor agresive de boală se bazează în principal pe argumente clinice și imagistice IRM, însă poate include și alți biomarkeri validați (studii numeroase sunt în desfășurare fără o concluzie certă).

- Un pacient cu factori de risc multipli pentru o evoluție agresivă a bolii poate fi încadrat ca HAMS și tratat cu HE-DMT chiar și în absența unei afectări clinice severe la momentul evaluării / inițierii terapiei.
- Se recomandă o evaluare comprehensivă a pacienților cu SM, ideal multimodală, cel puțin la momentul deciziilor terapeutice (inițiere, switch) pentru o apreciere corectă a riscului de evoluție agresivă.

Instrumentele de evaluare a riscului cele mai bine validate și implementate în practica curentă sunt: monitorizarea clinică, IRM cerebral și spinal, OCT, biomarkeri fluizi serici și LCR (NfL, posibil și GFAP).

Bibliografie selectivă

1. Menon S, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1192-1198.
2. Díaz C., et al. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-224.
3. Tintore M., et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020;26(13):1658-1669.
4. Iacobaeus E., et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020;26(9):1031-1044.
5. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024.
6. Kappos L., et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1132-1140.
7. Arrambide G., et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler*. 2020;26(9):1045.
8. Malpas C.B., et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(5):1400-1413.
9. Tur C., et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80(2):151-160.
10. Zhu C., et al. Persistent progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *Brain Commun*. 2025;7(5):fcaf306.
11. Reeves J.A., et al. Paramagnetic rim lesions predict greater long-term relapse rates and clinical progression over 10 years. *Mult Scler*. 2024;30(4-5):535-545.
12. Abdelhak A., et al. Serum glial fibrillary acidic protein and disability progression in progressive multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(2):477-485.
13. Madill E., et al. Serum glial fibrillary acidic protein predicts disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(10):2719-2730.
14. Bose G., et al. Early neurofilament light and glial fibrillary acidic protein levels improve predictive models of multiple sclerosis outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;74.
15. Gasperi C., et al. A Genetic Risk Variant for Multiple Sclerosis Severity is Associated with Brain Atrophy. *Ann Neurol*. 2023;94(6):1080.
16. Harroud A., et al. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature*. 2023;619(7969):323-331.
17. El Ayoubi N.K., et al. Retinal Optical Coherence Tomography Longitudinal Measures as Prognostic Biomarkers in Multiple Sclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12(4):e200416..



VI. Diagnosticul diferențial al sclerozei multiple

Florina Antochi

Diagnosticul diferențial este extensiv și necesită excluderea sistematică a numeroase afecțiuni care pot mima caracteristicile clinice, radiologice sau de laborator ale SM. Categoriile majore de afecțiuni care trebuie excluse la toți pacienții cu suspiciune de SM sunt:

1. Alte boli inflamatorii demielinizante primare ale SNC:

a. NMOSD: NO uni/bilaterală și/sau mielită transversă extensivă longitudinală (>3 segmente vertebrale), cu evoluție severă; 80% din cazuri sunt seropozitive pentru anticorpi IgG anti-aquaporină 4 (metoda „cell based assay”, CBA, cu sensibilitate >80% și specificitate >99%); leziunile cerebrale apar în ariile bogate în aquaporină 4, cum ar fi aria postrema (greață persistentă, vărsături intractabile, sughiț rezistent la medicație), diencefal, regiunea subependimară; BOC sunt rar prezente (<20% dintre pacienți); are evoluție cu recurențe și cu dizabilitate care se acumulează rapid în urma recurențelor (EDSS 3,0 la o mediană de 7,7 ani), fără progresie între recurențe.

b. MOGAD: NO, adesea bilaterală, mielită longitudinală transversă extensivă, sau prezentare sub formă de ADEM la copii; caracteristici imagistice: leziuni cu priză de contrast la nivelul nervilor optici (perineural), leziuni cerebrale slab delimitate (“fluffy”), leziuni peri-ependimale în vecinătatea ventriculilor III și IV, semnul *H* medular (anomalie de semnal imagistic localizată la nivelul substanței cenușii); anticorpii IgG anti – MOG sunt în titru crescut la debut, apoi scad în evoluție; evoluția este mai frecvent monofazică, cu o dizabilitate mai puțin severă pe termen lung (EDSS 3,0 la o mediană de 14,1 ani).

c. ADEM: Reprezintă ~22-32% dintre sindroamele demielinizante dobândite ale copiilor, dar afectează rar și adultul; encefalopatie cu deficite neurologice polifocale, cu leziuni cerebrale bilaterale asimetrice, supra- și infratentoriale difuze și imprecis delimitate, în absența oricărei infecții active,

dar poate fi precedată frecvent de un episod infecțios de tract respirator sau febră (50-70% din cazuri); este adesea monofazică.

2. Boli vasculare

a. Boala cerebrovasculară de vase mici. În evenimentele cerebrovasculare acute, simptomatologia se instalează în secunde-minute; hiperintensitățile de substanță albă la IRM cerebral în boala de vase mici (determinate de arterioloscleroză) sunt punctiforme, bine delimitate, implică substanța albă subcorticală, pot coexista sângerări și respectă corpul calos, substanța albă juxtacorticală și regiunea medulară; sunt sugestive prezența factorilor de risc vasculari (HTA, diabet zaharat, fumat, dislipidemie), vârsta înaintată și angiopatia amiloidă.

b. Arteriopatia cerebrală autozomal dominantă/recesivă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie („Cerebral Autosomal Dominant/Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy”, CADASIL/CARASIL). Are marker genetic specific (gena NOTCH3, cromozomul 19; gena HTRA1, cromozom 10q) și istoric familial, prin transmitere autozomal dominantă; degenerarea progresivă a celulelor musculare netede vasculare cu acumularea progresivă a materialului osmofil granular în peretele vascular (confirmare prin biopsie de piele); leziuni extensive vasculare cu caracteristici specifice de infarcte lacunare subcorticale și implicarea caracteristică, la IRM, a polului temporal anterior, a capsulei externe, a ganglionilor bazali și a talamusului.

c. Migrena cu leziuni de substanță albă. Determină leziuni de substanță albă nespecifice, mici, punctiforme, non-gadolinofile, cu distribuție non-caracteristică SM, situate profund frontal > parietal > temporal (cauze posibile: afectare ischemică în timpul oligemiei prelungite, indusă de unda de depolarizare corticală în zone vulnerabile hemodinamic și neuroinflamația din timpul atacului migrenos); apar mai frecvent la pacienții cu migrenă cu aură, iar anamneza este de mare ajutor pentru diagnostic la acești pacienți; este unul dintre cele mai frecvente și uneori dificile diagnostice diferențiale, deoarece migrena, ca și SM, are prevalență mare la femeile tinere; în plus, cele două afecțiuni pot coexista. De asemenea, imagistica efectuată la pacienții cu migrenă poate releva incidental leziuni specifice SM, aceștia fiind integrați în categoria RIS, dacă se exclud alte etiologii.

d. Vasculita cerebrală primară. Prezența a numeroase arii simultane cerebrale cu restricție de difuzie în teritorii vasculare diferite, cu infarcte

corticale/subcorticale și priză de contrast meningeală difuză, asimetrică și parenchimatoasă, cu caracteristici de „punct-linie” („dot-linear”); pot fi prezente microhemoragii; proteinorahia poate fi mult crescută (mult mai mare decât valorile din SM); angiografia cerebrală poate confirma diagnosticul, dar în unele cazuri este necesară biopsia cerebrală („gold -standard” pentru confirmare când angiografia este negativă);

e. Vasculita cerebrală secundară. Apare în boli de țesut conjunctiv: sindromul Sjögren, lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, etc.; necesită excluderea vasculitelor sistemice: granulomatoza cu poliangită, granulomatoza eozinofilică cu poliangită, poliarterita nodoasă, arterită cu celule gigante, arterită Takayasu; vasculite infecțioase: VZV, HIV, hepatita C, neurosifilis, tuberculoză; alte cauze de vasculite: neurosarcoidoză, boala inflamatorie intestinală, droguri (cocaină, amfetamine, etc.).

3. Boli infecțioase

a. Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV): encefalopatia HIV determină leziuni de substanță albă simetrice, difuze, fără corespondent T1 hipointens (de diferențiat de leucoencefalopatia multifocală progresivă [LEMP]) și fără priză de contrast la IRM; diagnosticul necesită confirmare serologică, iar numărul de limfocite CD4 este critic și pentru alte diagnostice diferențiale (LEMP, toxoplasmoză, limfom cerebral primar – care pot apărea în contextul HIV).

b. Boala Lyme: are caracteristici sistemice: eritem migrator, artrită, implicare cardiacă, fatigabilitate; afectează SNC în 3 moduri principale, iar triada clasică cuprinde: meningita limfocitară, neuropatii craniene și radiculopatii dureroase; priză de contrast la nivelul nervilor cranieni, leptomeningeală, și radiculară; arareori poate determina leziuni ponto-mezencefalice simetrice pe secvența FLAIR coronar denumite *semnul M* și *semnul Tarsier* (asemănător micului mamifer tarsier cu ochi uriași) în contextul unei encefalite de trunchi cerebral;

c. Neurosifilis: serologia RPR/VDRL este testul de screening recomandat de rutină deoarece neurosifilisul este un diagnostic diferențial principal, fiind considerat un “MS mimic”; determină inflamație multifocală la nivelul SNC; serologia pozitivă VDRL în LCR este diagnostică (specificitate înaltă 99%, sensibilitate 70-90%), iar testele treponemice din LCR (FTA-ABS) negative exclud diagnosticul de neurosifilis; determină leziuni în substanța albă care sunt asociate testării VDRL pozitive, în prezența semnelor sistemice și a pupilei Argyll

Robertson (pupila mică, neregulată, care prezintă constricție la acomodare, dar nu reacționează la lumină);

d. LEMP: leziuni de substanță albă largi (>3 cm), confluențe, asimetrice, fără efect de masă sau captare de contrast, tipic la nivelul fibrelor U subcorticeale, hipointense în T1; PCR pozitiv în LCR pentru virusul JC confirmă diagnosticul, iar creșterea în sânge a indexului de anticorpi anti-JCV poate susține diagnosticul când JCV-PCR din LCR este negativ; poate fi o complicație a tratamentului imunomodulator la pacienții cu SM (în principal NAT).

e. Leziuni SNC asociate infecției COVID-19: apar în contextul infecției acute SARS-CoV-2 (timp median 14 zile); manifestarea clinică caracteristică este de tip encefalitic.

f. Mielopatie asociată HTLV-1 (parapareză spastică tropicală) este o afecțiune progresivă a SNC indusă de un retrovirus și determină: parapareză fără remisiuni cu debut subacut sau cronic, dureri lombare, tulburări de sensibilitate proprioceptivă și disfuncții sfincteriene.

g. Boala Whipple este o boală multisistemică infecțioasă indusă de „Tropheryma whipplei” care afectează și SNC, determinând confuzie, epilepsie, deficite motorii; afectează predominant bărbații (raport bărbați/femei 8:1), la care predomină manifestările digestive.

h. Alte encefalite infecțioase: se diferențiază de SM prin debut frecvent manifestat prin febră, cefalee, alterarea stării de conștiință, sindrom meningeal, crize convulsive, pleiocitoză în LCR; evoluție monofazică. **Encefalita cu virusul West Nile:** una dintre principalele cauze de encefalită arbovirală; context epidemiologic – expunere recentă la înțepături de țânțari sau mai rar expunere prin transfuzie de sânge/transplant de organe.

4. Boli inflamatorii sistemice și alte encefalite

a. Lupus eritematos sistemic: afectează predominant femeile tinere și are o simptomatologie sistemică caracteristică: rash malar, fotosensibilitate, artrită, serozită, citopenii; serologia pozitivă pentru anticorpi anti-nucleari, anti-ADNdc și anti-Sm este specifică bolii; implicarea SNC se manifestă sub forma a 2 fenotipuri patogenice: inflamator (cuprinde NO, mielita și sindromul demielinizant și este secundar inflamației mediate de auto-anticorpi) și ischemic (determină accidente vasculare cerebrale și atacuri ischemice tranzitorii, disfuncții cognitive, și este secundar trombozei mediate de sindromul

antifosfolipidic); este esențială excluderea acestei afecțiuni deoarece anumite DMT o pot agrava sever.

b. Sindrom Sjögren: este caracterizat prin prezența simptomatologiei *sicca* și a implicării frecvente a sistemului nervos periferic (neuropatii, ganglionopatii); este confirmat prin determinări pozitive de anticorpi anti Ro/La (SSA/SSB); prezența anticorpilor anti-Ro/SSA este factor de risc de implicare a SNC; poate fi însoțit de leziuni cerebrale de tip vasculitic și de mielită.

c. Neurosarcoidoza: diagnosticul necesită dovada afectării sistemice a bolii (imagistica pulmonară, dozarea enzimei de conversie a angiotensinei, biopsie); sinteza intratecală de IgG oligoclonale este extrem de rară (~3%); IRM cerebrală arată priză de substanță de contrast la nivelul meningelui (predominant frontobazal bilateral) și la nivelul nervilor cranieni (persistentă > 3 luni), prezența leziunilor hipotalamo-hipofizare și leziunilor de substanță albă, fără predilecția afectării corpului calos; simptomatologia clinică presupune implicarea nervilor cranieni (frecvent nervii facial, optic și trigemen, iar neuropatiile craniene multiple sunt sugestive pentru diagnostic), iar implicarea axului hipotalamo-hipofizar (diabet insipid, hiperprolactinemie) este, de asemenea, sugestivă pentru diagnostic.

d. Boala Behçet: determină leziuni la nivelul trunchiului cerebral, joncțiunii mezodiencefalice și ganglioni bazali; poate asocia tromboze venoase cerebrale și hipertensiune intracraniană; cel mai frecvent, simptomatologia clinică asociată include ulcere genitale/orale, uveita și leziuni ale pielii (test de patergie pozitiv); predomină la sexul masculin, cu debut între 25 și 40 de ani, iar HLA- B51 este pozitiv la ~50% dintre pacienți.

5. Boli genetice

a. Leucodistrofii cu debut la adult (adrenoleucodistrofia X-linkată, leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe a adultului, boala Alexander a adultului, etc.): debut progresiv, cu implicarea simetrică a substanței albe la nivelul lobului frontal și tractului corticospinal, leziuni confluențe; istoric familial (extinderea spectrului fenotipic odată cu secvențierea întregului exom).

b. Boli mitocondriale: trebuie suspectate în condiții de istoric familial de boală mitocondrială și prezența encefalopatiei progresive cu implicare simetrică a substanței albe cerebrale.

6. Afecțiuni neoplazice

a. Limfom primar de SNC: poate mima o leziune pseudotumorală de SM; leziunile cerebrale arată tipic priză de contrast omogenă, cu localizare periventriculară și au restricție de difuzie; biopsia cerebrală este necesară pentru confirmarea diagnosticului; răspuns inițial bun la corticoterapie.

b. Gliomele de trunchi cerebral și gliomele de grad mic: de obicei nu prezintă priză de contrast și apar hipointense T1 și hiperintense T2.

c. Metastaze: istoric de boală malignă cunoscută; sau identificarea unei neoplazii în urma evaluării bilanțului etiologic; leziuni de vârste similare, unice sau multiple cu aspect care pledează pentru procese expansive intracraniene asociate cu un grad variabil de edem vasogenic.

7. Boli metabolice și nutriționale

a. Deficit de vitamina B12: produce degenerarea combinată subacută cu implicarea cordoanelor medulare posterioare; poate fi întâlnit la indivizii care au suferit intervenții chirurgicale gastrice (chirurgia obezității) sau la pacienții cu atrofie gastrică; paraclinic se evidențiază niveluri serice crescute de homocisteină și acid metilmalonic.

b. Tulburări ale metabolismului cuprului. Boala Wilson: boală ereditară autozomal recesivă de metabolizare/eliminare a cuprului cu sindrom piramidal, extrapiramidal, cerebelar, bulbar, psihiatric, oftalmologic, hepatic; la IRM cerebral se pot evidenția leziuni bilaterale în hipersemnal T2/FLAIR mai frecvent în ganglionii bazali și mezencefal.

8. Alte boli autoimune ale SNC

a. Sindrom Susac: triada cuprinde encefalopatie, ocluzii ale ramurilor arteriale retiniene și pierderea auzului; leziunile de substanță albă implică frecvent corpul calos, cu aspect de „bulgăre de zăpadă” („snowball”).

b. Encefalite autoimune: tetrada clinică cu tulburări de memorie, tulburări psihiatrice/comportamentale, crize convulsive (faciobrahiale în encefalita cu anticorpi LGI1) și alterarea stării de conștiință; evoluție în 3-7 zile (NMDAR) până la săptămâni-luni (LGI1, CASPR2, neoplazică); IRM cerebral evidențiază hipersemnal T2/FLAIR bilateral temporal medial (limbic), sau poate fi normal în 50% dintre cazurile NMDAR; la examenul LCR se evidențiază

pleiocitoză limfocitară; prezența în LCR/ser a anticorpilor anti-NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA, AMPAR, etc.

c. CLIPPERS (inflamație limfocitară cronică cu afectare perivasculară pontină, responsabilă la corticoterapie): leziuni punctiforme, cu priză de contrast la nivelul punții și cerebelului.

9. Alte afecțiuni reversibile ale SNC

a. Encefalopatia reversibilă posterioară („Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome”, PRES): este un sindrom neurologic acut cu encefalopatie, crize epileptice, cefalee și tulburări vizuale, cu edem vasogenic subcortical bilateral la IRM (predominant în regiunile parieto-occipitale); apare în prezența unui factor declanșator identificabil (hipertensiunea arterială, eclampsie, insuficiență renală, imunosupresoare etc.). Sunt descrise atât forme infratentoriale, cât și forme cu componentă hemoragică.

Situații speciale

- **SM cu debut tardiv (>50 de ani)** necesită o atenție sporită pentru excluderea următoarelor diagnostice frecvente: boala cerebrală a vaselor mici (în contextul factorilor de risc vasculari prezenți), neuropatia optică ischemică anterioară, spondiloză cervicală cu mielopatie asociată, deficitul nutrițional (deficit de vitamina B12).
- Elementele cheie care exclud sau fac improbabil diagnosticul de SM, considerate **„semnale de alarmă” („red flags”)**: debut clinic cu afazie, crize epileptice, tulburări cognitive (<5% dintre cazurile de SM); absența BOC (situație întâlnită la <5% dintre cazurile de SM); leziuni imagistice atipice la examinarea IRM cerebrală și medulară; absența DIS; debut progresiv din copilărie (sugerează leucodistrofii); proteinorahie mult crescută (sugerează vasculită); pleiocitoză LCR > 50 celule/mm³ sau neutrofile/eozinofile >5 celule/mm³ (poate sugera NMOSD); priză de contrast meningeală (sugerează infecție, sarcoidoză, vasculită, neoplazie); implicare simetrică a substanței albe (sugerează leucodistrofie sau boală metabolică); simptomatologie sistemică (febră, scădere ponderală, rash cutanat, artralgii).

Bibliografie selectivă

1. Ayrignac X, et al. Adult-onset genetic central nervous system disorders masquerading as acquired neuroinflammatory disorders: a review. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1069-1078.
2. Hua LH, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis in pediatric and late-onset populations: a review. *JAMA Neurol.* 2024;81(11):1210-1222.
3. Kalnins A, et al; Expert Panel on Neurologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Demyelinating Diseases. *J Am Coll Radiol.* 2026;23(6):1183-1214.
4. Ma YN, et al. Differential diagnosis between NMOSD and MS: a retrospective study based on clinical and imaging features. *Front Neurol.* 2026;17:1718736.
5. Meschia JF, et al. Management of inherited CNS small vessel diseases: the CADASIL example: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2023;54(10):e452-e464.
6. Mukherjee A, et al. Uncommon non-MS demyelinating disorders of the central nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):45.
7. Pfefferkorn T, et al. Brainstem encephalitis in neuroborreliosis: typical clinical course and distinct MRI findings. *J Neurol.* 2021;268(2):502-505.
8. Sparaco M, et al. Clinical insights and radiological features on multiple sclerosis comorbid with migraine. *J Clin Med.* 2025;14(2):561.
9. Wang B, et al. Clinical, radiological and pathological characteristics between cerebral small vessel disease and multiple sclerosis: a review. *Front Neurol.* 2022;13:841521.



VII. Tratamentul sclerozei multiple

VII.1. Tratamentul recurențelor

Laura Bărcuțean

Impactul clinic al recurențelor este semnificativ, deoarece fiecare episod poate conduce la deficit neurologic rezidual, contribuind la acumularea de dizabilitate pe termen lung. Până la 50% din recurențe conduc la o creștere a scorului EDSS cu cel puțin 0,5 puncte și aproximativ 30% dintre acestea duc la o creștere cu cel puțin un punct pe scala EDSS (RAW). Obiectivele tratamentului recurențelor sunt: a) ameliorarea rapidă a simptomelor acute; b) prevenirea deficitului neurologic permanent; c) recuperarea funcționalității fizice, psihice și cognitive; d) restabilirea integrității BHE.

Conform recomandărilor MENACTRIMS, tratamentul de primă linie al recurențelor de SM se realizează cu o cură de 3-5 zile de metilprednisolon intravenos (MP-IV), în doză zilnică de 500-1000 mg.

Anterior inițierii terapiei se recomandă testarea și excluderea unor infecții active (cel mai frecvent infecții de tract urinar și respiratorii) atunci când tabloul clinic sugerează o pseudorecurență. Acestea pot fi exacerbate secundar efectului imunosupresor al corticosteroizilor.

Tratamentul cu MP-IV. Se recomandă administrarea intravenoasă (pulsterapie cu doze mari) cât mai aproape de debutul recurenței, de la trei la cinci zile a câte 500-1000 mg de metilprednisolon, dizolvat în 250-500 ml soluție de NaCl 0,9%, pe o durată de cel puțin 60 de minute (doză cumulativă convențională de 3-5 g) administrate dimineața. Tratamentul intravenos poate fi continuat în situații particulare cu prednisolon oral, doze descrescătoare (de la 1 mg/kgc/zi).

Dacă tratamentul cu MP-IV nu este disponibil sau nu se poate administra (lipsă de abord venos, refuzul pacientului), o alternativă este reprezentată de tratamentul oral cu metilprednisolon în aceleași doze ca tratamentul intravenos (regim practicat mai ales în țările scandinave).

Răspunsul la tratamentul unei recurențe poate fi apreciat prin gradul de recuperare funcțională față de statusul anterior episodului acut (scorul EDSS, T25FW, ameliorarea acuității vizuale în cazul unei NO, etc.).

Efectele adverse ale administrării corticosteroizilor sunt dependente de durata tratamentului și de doza administrată. Pe termen scurt, administrarea corticosteroizilor este în general bine tolerată, cu puține efecte adverse raportate, precum: tulburări psihiatrice (psihoză cortizonică, rară, insomnie, agitație psihomotorie), creșterea susceptibilității la infecții, epigastralgie, hepatopatii tranzitorii. Pe termen lung, administrarea corticosteroizilor poate conduce la complicații semnificative precum osteoporoză, miopatie steroidiană, osteonecroză, sindrom metabolic, diabet zaharat, cataractă, gastrite cronice și ulcere toxice, creșterea susceptibilității la infecții etc. La pacienții care au beneficiat de tratamente repetate sau îndelungate cu corticosteroizi se recomandă efectuarea anuală a osteodensitometriei. Asociat terapiei cu MP-IV se recomandă regim hiposodat, protectoare hepatice și gastrice. În cazul recurențelor severe, cu recuperare insuficientă după corticoterapie intravenoasă, se poate lua în considerare:

- a doua cură de MP-IV în doze mari, însă nu există dovezi clinice substanțiale care să susțină această abordare;
- plasmafereza terapeutică (therapeutic plasma exchange [TPE]) de la trei la șapte ședințe, cu schimbarea a 1-1.5 volume plasmatic;
- imunoglobulinele intravenoase (IVIG) nu sunt recomandate de rutină în tratamentul recurențelor de SM (nivel de evidență insuficient), dar la categorii speciale de pacienți cu contraindicații sau răspuns insuficient la corticoterapie și TPE, se poate lua în considerare administrarea de IVIG (2 g/kg corp, administrate în 5 zile).

Se recomandă TPE și IVIG și în situații speciale în care tratamentul corticosteroidian este contraindicat, cum ar fi diabetul zaharat dezechilibrat, glaucomul sau primul trimestru de sarcină.

Tratamentul recurențelor la populații vulnerabile

Sarcina și lăuzia. Se recomandă evitarea tratamentului corticosteroidian în primul trimestru de sarcină din cauza riscurilor pentru făt; în aceste situații se poate utiliza TPE. Tratamentul cu MP-IV se poate administra în cel de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, în cure scurte (3-5 zile), fiind inactivat înainte de a intra în circulația fetală. Se recomandă evitarea tratamentului corticosteroidian oral. În perioada post-partum, pentru mamele

care doresc să continue alăptarea dar prezintă recurențe, se poate administra MP-IV, cu un interval de 2-4 ore între administrare și alăptare.

Vârstnici. La această categorie de pacienți trebuie luate în considerare comorbiditățile (diabetul zaharat, osteoporoza, hipertensiunea arterială, etc.), riscul infecțios crescut după imunosupresie și posibila toleranță mai redusă la administrarea de MP-IV.

Tratamentul non-farmacologic al recurențelor. Recuperarea funcțională nu se limitează doar la tratamentul medical acut. Tratamentul non-farmacologic al recurențelor implică o abordare multidisciplinară care cuprinde, pe lângă fizioterapeut și terapeut ocupațional, logoped, asistent de SM, neurolog de SM, oftalmolog, urolog, psiholog etc. Datele existente indică faptul că intervențiile de reabilitare inițiate precoce după o recurență pot optimiza recuperarea funcțională și pot reduce riscul de dizabilitate reziduală pe termen lung.

Bibliografie selectivă:

1. Brusafferri F, et al. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol.* 2000;247(6):435-442.
2. Rieckmann P. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008;1(3):181-192.
3. Le Page E, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9997):974-981.
4. Bachu A.K., et al. Corticosteroid-Induced Psychosis: A Report of Three Cases. *Cureus.* 2023;15(5):e39221.
5. Yasir M., et al. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls Publishing.* 2026.
6. Lipphardt M., et al. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1597.
7. Padmanabhan A, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354.
8. Connelly-Smith L, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023.
9. Arrambide G, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler.* 2020;26(9):1045-1056.
10. Bevan C, et al. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(4):345.
11. Yamout B, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101459.
12. Bunganic R, et al. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with an aggressive relapse: an observational analysis in a high-volume center. *Sci Rep.* 2022;12(1):18374.
13. Bove R.M., et al. Pregnancy Management in Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneapolis).* 2022;28(1):12-33.
14. Asano M, et al. Rehabilitation Interventions for the Management of Multiple Sclerosis Relapse. *Int J MS Care.* 2014;16(2):99-104

VII.2. Tratamentul modificador al evoluției bolii (DMT)

Smaranda Maier

Tratamentul cu DMT poate fi prescris de către medicii neurologi din unitățile sanitare nominalizate de CNAS ca centre de SM.

Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT:

- hemoleucogramă (HLG) completă, funcție renală (uree, creatinină/eGFR, ionogramă), funcție hepatică (AST, ALT, bilirubină totală), glicemie;
- examen sumar de urină;
- testare HIV, sifilis; screening VHB și VHC: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, anti-VHC;
- TSH, FT4;
- test de sarcină la pacientele cu potențial fertil, unde este cazul;
- IRM cerebral și cervico-dorsal de referință (nativ ± substanță de contrast).

Interpretarea screeningului QuantiFERON-TB Gold (când se impune)

- Dacă este pozitiv, se impun excluderea tuberculozei active și consult pneumologic pentru stabilirea tratamentului preventiv, conform Ghidului național de management al tuberculozei (2026). Regimul recomandat la adulții imunocompromiși este izoniazida asociată cu piridoxină, timp de 9 luni. Inițierea DMT poate fi luată în considerare după cel puțin 1 lună de tratament preventiv, în condițiile unei aderențe adecvate și în absența semnelor de boală activă. Decizia este individualizată.

VII.2.1. Interferoni și glatiramer acetat

Laura Bărcuțean

DCI	IFN β -1a i.m.	IFN β -1a s.c.	IFN β -1b s.c.	PEG-IFN β 1a s.c.	GA s.c.
Clasa medicamentului	IFN β : citokine recombinante cu efecte imunomodulatoare; GA: polipeptid sintetic imunomodulator Imunomodulatoare cu eficacitate moderată (ME-DMT)				
Dozare	30 mcg/0.5 ml săptămânal	44 mcg de trei ori pe săptămână	250 mcg/ml la două zile	125 mcg la fiecare două săptămâni	20mg/ml zilnic sau 40mg/ml de trei ori pe săpt.
Indicații	SMRR	SMRR	SMRR,SMSP	SMRR	SMRR
Permis în sarcină	Da, pe tot parcursul sarcinii				
Permis în alăptare	Cantități mici de IFN β se secretă în laptele matern				

IFN: interferon; GA: glatiramer acetat; i.m.: intramuscular; s.c.: subcutanat

Mecanism de acțiune:

Fac parte din clasa imunomodulatoarelor cu administrare injectabilă din grupa terapiilor de platformă de eficacitate moderată. IFN β -1b fost primul tratament imunomodulator aprobat în SM. IFN β -1a reprezintă forma recombinantă glicozilată, identică cu IFN uman, în timp ce IFN β -1b este forma neglicozilată, produsă de E. coli. GA este un polimer sintetic aleatoriu compus din patru aminoacizi care mimează structural proteina bazică a mielinei (MBP).

Mecanismul de acțiune al IFN β este parțial elucidat și este deopotrivă antiinflamator și imunomodulator: modularea expresiei moleculelor de adeziune la nivelul BHE, cu reducerea migrării limfocitelor prin aceasta; reducerea activității MMP cu limitarea degradării BHE; stimularea proliferării fenotipului limfocitar antiinflamator și regulator (Th2, Treg) în detrimentul celui proinflamator (Th1, Th17); rol antiinflamator prin reducerea producției de IFN gamma și TNF alfa.

Mecanismul de acțiune al GA include stimularea proliferării fenotipului limfocitar antiinflamator și regulator (Th2, Treg în detrimentul Th1), potențial efect neuroprotector direct, incomplet elucidat, mediat parțial prin BDNF.

Mod de prescriere:

IFN β 1a intramuscular, flacon a 30 mcg/0.5 ml, injectabil preumplut sau pen injectabil, administrat intramuscular o dată pe săptămână. Locul inecției intramusculare trebuie modificat în fiecare săptămână.

IFN β 1a subcutanat, 44 mcg/0.5 ml, seringă preumplută, administrată subcutanat de trei ori pe săptămână, la cel puțin 48 de ore distanță între inecții. La inițierea tratamentului se recomandă ca pacientului să i se administreze subcutanat o doză inițială de 8,8 mcg, iar doza va fi crescută pe o perioadă de 4 săptămâni până la doza țintă de 44 mcg/0.5 ml.

IFN β 1b subcutanat, 250 mcg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. După reconstituirea soluției, pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 62,5 mcg (0,25 ml) administrată subcutanat o dată la două zile, apoi vor crește lent până la doza de 250 mcg (1 ml) o dată la două zile.

PEG-IFN β 1a subcutanat, 125 mcg, disponibil în seringă preumplută. Pachetul de inițiere conține 1 pen preumplut de 63 mcg (prima doză), respectiv un pen de 94 mcg (a doua doză). Apoi se continuă cu câte 1 pen a 125 mcg la fiecare două săptămâni.

GA nu necesită titrare, este disponibil în seringă preumplută. GA, 20 mg/ml, se administrează zilnic, subcutanat, la aceeași oră, iar GA, 40 mg/ml, se administrează de trei ori pe săptămână, cu cel puțin 48 de ore între inecții.

Eficacitate clinică:

Studiile pivotale care au permis aprobarea IFN β pentru tratamentul SM au fost: IFNB MS Study Group (1993), Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG, 1996), Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS, 1998) și Once Weekly Interferon for MS (OWIMS, 1999). Studiul IFNB MS Study Group (SMRR) a demonstrat o reducere semnificativă a ratei anuale a recurențelor (RAR) față de placebo, o reducere semnificativă a activității IRM, fără efecte semnificative asupra progresiei dizabilității. Aceasta a condus la aprobarea IFN β 1b 250 mcg/ml pentru tratamentul SMRR în 1993, urmată de indicația pentru SMSP în 1996. Tratamentul precoce (inclusiv din stadiul CIS) oferă un avantaj față de tratamentul tardiv, demonstrat în studiile pe termen lung. **Anticorpi neutralizanți la IFN (NAb)**: apar la 2-47% din pacienți în funcție de preparat și doză. Frecvența este mai mică pentru IFN β -1a i.m. și mai mare pentru IFN β 1b. NAb reduc biodisponibilitatea, corelându-se cu activitate IRM mai mare și

progresie mai rapidă. GA 20 mg/ml a demonstrat la 2 ani o reducere a RAR cu 29% vs placebo, respectiv reducerea activității IRM. **Conform ghidului MENACTRIMS**, tratamentul cu IFN β și GA se asociază cu un profil bun de tolerabilitate și eficacitate, fiind indicat ca terapie de primă linie în SM cu activitate moderată. **Date pe termen lung:** conform datelor din registrul MSBase, eficacitatea IFN β și GA se menține în timp, însă este inferioară celei a HE-DMT în prevenirea acumulării dizabilității pe termen lung. Aproximativ 30% dintre pacienții cu SM naivi la DMT răspund la tratament (fără recurențe, EDSS stabil), însă acest procent scade semnificativ pe parcursul evoluției bolii.

Profil de siguranță/Reacții adverse:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): IFN β : simptome pseudogripale: frisoane, febră, cefalee, fatigabilitate (apar în primele 6 luni); reacții locale: inflamație, prurit, durere, edem la locul injectării; leucopenie, limfopenie, neutropenie ușoară. **GA:** reacții imediate post-injecție (autolimitate) – flush, durere toracică, dispnee, anxietate, palpitații; reacții locale: eritem, durere, indurație la locul injectiei (mai frecvente în primele luni); lipodistrofie (frecventă la utilizarea îndelungată).

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): IFN β : depresie (la pacienții cu predispoziție), anxietate, insomnie, diaree, vărsături, greață, prurit, erupții cutanate, erupții eritematoase, erupții maculopapulare, alopecie; rezultate anormale ale testelor hepatice, tiroidită. **GA:** bronșite, gastroenterite, infecții cu herpes simplex, otită medie, rinită, tumori benigne cutanate, anorexie, creștere ponderală, palpitații, tahicardie; rezultate anormale ale testelor hepatice; echimoze, hiperhidroză, prurit, afecțiuni cutanate, urticarie; atrofii la locul injectării, edeme periferice.

Mai puțin frecvente/Rare/foarte rare: IFN β : microangiopatie trombotică; sindrom hemolitic uremic; reacții anafilactice; tentativă de suicid; angioedem; lupus eritematos indus medicamentos. **GA:** complicații infecțioase: abcese, celulită, furuncule, zona zoster, pielonefrită; neoplazii cutanate; reacții anafilactice.

Aspecte speciale legate de siguranță

IFN β : **(1) Depresie:** IFN β poate agrava depresia existentă sau precipita episoade depresive. Se recomandă monitorizare atentă; contraindicație relativă în depresia severă; **(2) Disfuncție tiroidiană:** risc crescut, mai ales tiroidite autoimune (Hashimoto). TSH obligatoriu anual; **(3) Hepatotoxicitate:** transaminaze $> 5 \times$ limita superioară a normalului impun oprirea tratamentului și reevaluare. Nu există risc de LEMP; **(4)** Se poate lua în considerare concepția sub

tratament; continuarea tratamentului pe perioada sarcinii trebuie individualizată, dar nu este contraindicată; **(5)** Prezența NAb impune reconsiderarea continuării terapiei.

GA: (1) Risc mai ridicat de lipodistrofie (în special la doza de 20 mg) din cauza administrării zilnice; se recomandă rotarea riguroasă a locurilor de injectare sau utilizarea formei de 40 mg 3 ori pe săptămână; **(2)** Nu există risc de depresie sau de formare de NAb; **(3)** Nu este teratogen, considerat relativ sigur în sarcină.

Nu există cazuri confirmate de LEMP atribuite IFN/GA ca agenți cauzal la pacienții cu SM.

Mod de prescripție:

Vezi setul minim de analize la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT – pagina 74) .

Inițierea tratamentului: cu analizele menționate mai sus, conform protocolului DCI.

Contraindicații: pacienți cu hipersensibilitate la IFN β natural sau recombinant, albumină umană sau la oricare dintre excipienți; pacienți cu depresie curentă severă sau idee de autolitică; pacienți cu afecțiuni hepatice decompensate.

Precauții: Tratamentul cu IFN β poate exacerba o tulburare depresivă preexistentă; se recomandă utilizarea cu precauție la pacienții cu patologie psihiatrică documentată, respectiv nu se recomandă administrarea la pacienții cu istoric suicidal. Se administrează numai în cazurile SMRR/SMSP certe, deoarece IFN β pot agrava alte boli demielinizante (NMOSD) sau autoimune (lupus eritematos sistemic).

Monitorizarea terapiei: IFN β : funcție hepatică la 1, 3 și 6 luni de la inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni pe întreaga perioadă de urmărire, respectiv anual TSH și FT4. **GA:** nu există un protocol standard de monitorizare biologică reglementat; se recomandă HLG și funcție hepatică/biochimie la 1 lună, 6 luni, ulterior anual. Se va efectua examen IRM cerebral și cervical (cervico-dorsal în cazuri selecționate) la un an de la inițiere pentru stabilirea statusului de responder/non-responder.

Interacțiuni medicamentoase: Fără interacțiuni semnificative, însă administrarea concomitentă a altui imunosupresor sau imunomodulator crește semnificativ riscul de infecții oportuniste. Dacă se asociază cu alte medicații cu efect hepatotoxic se recomandă monitorizarea mai strictă a funcției hepatice.

Schimbarea către/de la acest medicament:

- Oprirea terapiei cu IFN β și GA se poate realiza oricând, fără precauțiuni suplimentare.
- De la IFN β și GA către alt medicament se poate face imediat după ultima doză, fără perioadă de washout, dacă analizele de laborator menționate sunt în limite normale.
- De la alt tratament către IFN β sau GA se face tranziția conform profilului de siguranță individual al fiecărui DMT:
 - De la TFN: nu este necesară perioada de washout;
 - De la dimetilfumarat (DMF): nu este necesară perioada de washout, se recomandă număr de limfocite $> 800/\text{mm}^3$;
 - De la modulatorii de sfingozin monofosfat (mS1P): se așteaptă refacerea limfocitară (4-8 săptămâni) în funcție de moleculă;
 - De la NAT: inițiere în primele 4-8 săptămâni;
 - De la HE-DMT care provoacă depleția populațiilor limfocitare (alemtuzumab, CLD, anti-CD20): se așteaptă refacerea limfocitară $> 800/\text{mm}^3$ și se evaluează statusul vaccinal.

Terapii de „bridging”/tranziție (dacă este cazul) utilizate la schimbarea tratamentului: IFN β și GA nu necesită terapii de bridging la inițiere sau după oprire.

Întreruperea tratamentului:

- **IFN β :** în caz de depresie severă, hepatopatie cu transaminaze $> 5 \times$ limita superioară a normalului (> 3 -6 luni), citopenie severă, sarcină confirmată (în cazuri selecționate), eșec terapeutic documentat, alergii sau slabă toleranță (efecte adverse persistente), prezența NAb.
- **GA:** în caz de reacții locale severe ireversibile (lipodistrofie extensivă), intoleranță severă, eșec terapeutic, tulburări respiratorii.

Consilierea tratamentului

- **Reacții flu-like (sindrom pseudogripal, IFN β) post-injectare:** febră, frisoane, mialgii, artralgii și cefalee (post-injectare, în primele ore). Acestea nu reprezintă o urgență. Se poate administra premedicație: ex. ibuprofen 400-600 mg sau paracetamol 500-1000 mg, cu 1 oră înainte de administrare, repetat la 6 ore (la nevoie). Sindromul pseudogripal dispare sau se atenuează după 3-6 luni de tratament. Se recomandă administrarea în cursul serii (deoarece apariția nocturnă a reacțiilor adverse poate trece neobservată).

- **Reacții la locul injecției (IFN β și GA):** rotația obligatorie a zonelor de injectare, cu evitarea regiunii periombilicale (minimum 7 regiuni de acces); injecția se administrează la temperatura camerei (scoaterea din frigider cu două ore înainte); compresă caldă local după injecție pentru reducerea disconfortului; monitorizarea apariției indurației și a atrofiei și anunțarea imediată medicului în caz de lipodistrofie sau necroză cutanată.
- **Reacția imediată postinjecție (IPIR – immediate post injection reaction)** apare la 10% dintre pacienții tratați cu GA. Se manifestă prin eritem facial, palpitații, dureri toracice, dispnee sau tahicardie, stare de agitație, cu debut la 30 de minute după injectare. Nu reprezintă o reacție anafilactică. Este autolimitată.

Populații speciale:

La femeile cu potențial reproductiv se preferă aceste terapii deoarece pot fi continuate pe întreaga durată a sarcinii. Vezi capitolul **VII.7. Tratamentul femeii în perioada fertilă: concepție, sarcină, alăptare (pagina 197)**. GA are cel mai bun profil de siguranță în sarcină dintre ME-DMT (peste 5000 de sarcini expuse fără semne de teratogenitate). Poate fi continuat pe întreaga perioadă a sarcinii.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă inspecția periodică a zonelor de injecție pentru aprecierea integrității subcutanate și a semnelor de lipodistrofie sau necroză cutanată.

Bibliografie selectivă:

1. McGraw CA și Lublin FD. Interferon Beta and Glatiramer Acetate Therapy. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):2-18.
2. Prat A, et al. Th1 and Th2 lymphocyte migration across the human BBB is specifically regulated by interferon β and copolymer-1. *J Autoimmun*. 2005 Mar 1;24(2):119-24.
3. Graber JJ, et al. Overlapping and distinct mechanisms of action of multiple sclerosis therapies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep 1;112(7):583-91.
4. Carrasco-Campos MI, et al. Pharmacogenetic Predictors of Response to Interferon Beta Therapy in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2021 Sep;58(9):4716-4726.
5. Yamout B, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Mar;83:105435
6. Avonex RCP (interferon beta-1a). Rezumatul caracteristicilor produsului. Biogen Netherlands BV; actualizat mai 2026.
7. Betaferon RCP (interferon beta-1b). Rezumatul caracteristicilor produsului. Bayer AG; actualizat noiembrie 2023.
8. Rebif RCP (interferon beta-1a). Rezumatul caracteristicilor produsului. Merck Europe BV; actualizat aprilie 2026.
9. Plegridy RCP (peginterferon beta-1a). Rezumatul caracteristicilor produsului. Biogen Netherlands BV; actualizat februarie 2026.

VII.2.2. Teriflunomida

Elena Terecoasă

DCI	Teriflunomidă (TFN)
Clasa medicamentului	Inhibitor selectiv și reversibil al dihidroorotat dehidrogenazei Imunomodulatoare cu eficacitate moderată (ME-DMT)
Cale de administrare	Orală
Dozare	Adulți: 14 mg o dată pe zi Copii și adolescenți (≥ 10 ani): doza depinde de greutate: >40 kg: 14 mg/zi; ≤ 40 kg: 7 mg/zi
Indicații	SMRR cu scor EDSS la inițiere între 0 și 5.5. La pacienții pediatrici (≥ 10 ani): linia a 2-a, dacă nu au răspuns la IFN, GA sau NAT, după o analiză atentă beneficiu-risc.
Permis în sarcină/alăptare	NU Contraindicat în sarcină, la femeile cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficientă sau la pacientele și pacienții cu dorință de procreare. Contraindicat în alăptare.

Mecanism de acțiune:

TFN este metabolitul activ al leflunomidei și inhibă reversibil enzima mitocondrială dihidroorotat dehidrogenază (DHODH), implicată în sinteza de novo a pirimidinelor. Prin inhibiția DHODH, TFN limitează proliferarea limfocitelor T și B activate, fără a induce depleția acestora și fără a afecta semnificativ limfocitele în repaus (care utilizează predominant calea de reciclare a pirimidinelor). Rezultatul este reducerea activității inflamatorii la nivelul SNC, cu păstrarea relativă a funcției imune protectoare.

Mod de prescriere:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală: copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi; copii cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi;

comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

Eficacitate clinică:

Numeroase studii clinice au evaluat eficacitatea TFN: **TEMPO** (faza III, TFN vs. placebo) și **TOWER** (faza III, TFN vs. placebo): doza de 14 mg a redus semnificativ RAR față de placebo și a redus proporția pacienților cu progresie confirmată a dizabilității la 12 săptămâni; **TOPIC** (faza III, TFN vs. placebo, CIS): a redus semnificativ riscul de conversie la SM clinic definită.

Date pe termen lung: Studiile de extensie ale celor trei studii pivot au confirmat menținerea eficacității și a profilului de siguranță al TFN pe termen lung.

Profil de siguranță/Reacții adverse:

- **Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** creșteri ale ALT, alopecie/subțiere a părului (de regulă în primele 6 luni, reversibilă), diaree, greață, cefalee. Managementul include monitorizarea ALT și terapie simptomatică; subțierea părului se remite de obicei spontan în cursul tratamentului.
- **Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** infecții (în special ale tractului respirator superior), neutropenie ușoară, parestezii, hipertensiune arterială, dureri musculo-scheletale, erupții cutanate.
- **Rare/foarte rare:** hepatotoxicitate severă (inclusiv insuficiență hepatică acută), pancreatită, reacții cutanate severe (inclusiv sindrom Stevens-Johnson, reacție de hipersensibilitate medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice), pneumonită interstițială.

Aceste reacții impun întreruperea tratamentului și inițierea procedurii de eliminare accelerată.

Aspecte speciale legate de siguranță

- **Hepatotoxicitate:** monitorizare obligatorie a ALT la inițiere și ulterior conform protocolului.
- **Tensiunea arterială poate crește ușor sub tratament:** se recomandă monitorizarea periodică a TA pe parcursul tratamentului.
- **Risc teratogen:** studiile preclinice au demonstrat teratogenicitate. Din cauza timpului de înjumătățire prelungit (~18–19 zile, cu niveluri plasmatice detectabile până la ~2 ani), este obligatorie procedura de eliminare accelerată în cazul în care se planifică o sarcină.

- **Nu există cazuri confirmate de LEMP atribuite TFN** ca agent cauzal la pacienții cu SM.
- **Risc de infecții:** în studiile placebo-controlate, incidența globală a infecțiilor sub TFN a fost comparabilă cu cea sub placebo, fără creșterea ratei infecțiilor grave. Cu toate acestea, se recomandă screening pre-tratament pentru: tuberculoză, hepatite virale B și C. Cele mai frecvente infecții observate sub tratament sunt cele ale tractului respirator superior și ale tractului urinar, cu intensitate ușoară până la moderată. Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt orice simptomatologie infecțioasă iar în cazul unei infecții severe se va lua în considerare întreruperea tratamentului și, dacă este necesar, procedura de eliminare accelerată.
- **Neuropatie periferică:** a fost raportată sub tratament cu TFN. Trebuie evaluată clinic la fiecare vizită; în cazul confirmării, se va lua în considerare întreruperea tratamentului și procedura de eliminare accelerată.
- **Afecțiuni respiratorii:** au fost raportate cazuri de pneumonită interstițială (uneori fatală). Apariția unei simptomatologii respiratorii noi necesită evaluare de specialitate.
- **Switch de pe alte terapii imunosupresoare:** precauție la switch-ul de la NAT, fingolimod sau alte DMT cu efect imunosupresor prelungit, din cauza riscului de efecte aditive asupra sistemului imun.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înainte de inițierea oricărui DMT, pagina 74).

Evaluarea statusului vaccinal. RCP-ul TFN nu impune o testare serologică obligatorie pre-tratament pentru varicelă sau alte vaccinuri. Vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate pe durata tratamentului cu TFN, conform RCP, în timp ce vaccinurile inactivate sunt permise.

- **Vaccinuri vii atenuate (de luat în considerare înainte de tratament, contraindicate sub tratament):** vaccin anti-varicelă (Varilrix, Varivax), vaccin anti-rujeolos-rubeolos-urlian (ROR/MMR). Din cauza timpului de înjumătățire lung al medicamentului, contraindicația de a efectua vaccinuri vii atenuate se menține și o perioadă după întrerupere, până la finalizarea procedurii de eliminare accelerată sau confirmarea concentrațiilor plasmatice $<0,02$ mg/L.

Contraindicații: hipersensibilitate la TFN, leflunomidă sau la oricare dintre excipienți; insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh); sarcină și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace; alăptare; stări severe de imunodeficiență (ex: SIDA); afectare semnificativă a funcției măduvei osoase sau anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie severe; infecții active severe, până la tratamentul acestora; insuficiență renală severă tratată prin dializă (date insuficiente); hipoproteinemie severă (ex: sindrom nefrotic).

Precauții: risc crescut de hepatotoxicitate la pacienții cu consum important de alcool sau medicamente hepatotoxice concomitente; hipertensiunea arterială trebuie controlată înainte de inițierea tratamentului; se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale (TA) periodic pe parcursul administrării; la pacienții cu diabet zaharat, dislipidemie sau alte afecțiuni cardiovasculare, factorii de risc cardiovascular trebuie controlați corespunzător înainte de inițierea tratamentului și monitorizați ulterior.

Interacțiuni medicamentoase: TFN este un inhibitor moderat al CYP2C8 și al transportorilor OAT3, BCRP și OATP1B1/1B3. Pot apărea creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale substraturilor acestor sisteme (ex: pioglitazonă, rosuvastatină, cefaclor, ciprofloxacină, metotrexat); TFN poate modifica eficacitatea contraceptivelor orale; se vor verifica interacțiunile medicamentoase individual înainte de inițierea tratamentului; precauție la asocierea cu alte imunosupresoare sau medicamente hepatotoxice.

Schimbarea către/de la acest medicament

Switch către TFN de la un alt DMT:

- **De la IFN β sau GA:** nu este necesar interval liber;
- **De la DMF:** în general nu este necesar interval liber, dacă parametrii hematologici sunt în limite normale; în caz de limfopenie persistentă (limfocite $<0,8 \times 10^9/L$), inițierea TFN trebuie amânată până la normalizare;
- **De la modulatorii de sfingozin-1-fosfat (MS1P, fingolimod, siponimod, ozanimod):** se recomandă un interval liber de ~ 6 săptămâni pentru eliminarea acestora din circulație, urmat de o perioadă de 1-2 luni până la revenirea numărului de limfocite în limite normale. Precauție datorită riscului de reactivare a bolii (rebound);
- **De la NAT:** precauție din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al NAT. Studii clinice au arătat că switch-ul rapid poate fi efectuat în siguranță (la ~ 28 de zile după ultima perfuzie de NAT), inclusiv la pacienții cu risc

crescut de LEMP (anti-JCV pozitivi), datorită faptului că TFN nu este asociată cu risc de LEMP;

- **De la anti-CD20 (ocrelizumab [OCR], ofatumumab [OFA], rituximab [RTX]):** nu există recomandări specifice în RCP; în practică, TFN poate fi inițiată în momentul în care era programată următoarea doză anti-CD20, fără a fi necesară o perioadă suplimentară de pauză;
- **De la alemtuzumab sau CLD:** după terapiile de inducție/reconstituire imună, tranziția se face în general în funcție de aspectul hemoleucogramei și al profilului imun.

Switch de la TFN la alt DMT:

- **La IFN β sau GA:** nu este necesar interval liber;
- **La DMF:** nu este necesară perioada de washout, se recomandă număr de limfocite $> 800/\text{mm}^3$;
- **La fingolimod, siponimod sau ozanimod:** înainte de inițiere se recomandă procedura de eliminare accelerată a TFN;
- **La NAT:** se recomandă procedura de eliminare accelerată sau verificarea concentrațiilor plasmatice de TFN $< 0,02 \text{ mg/L}$ înainte de inițiere;
- **La alemtuzumab, CLD, anti-CD20:** se recomandă procedura de eliminare accelerată, urmată de un interval liber conform protocolului fiecărui medicament. În cazul switch-ului la alemtuzumab, dacă procedura de eliminare accelerată nu este posibilă, se respectă un interval liber de minimum 1 lună (sau până la normalizarea numărului de leucocite în caz de leucopenie).

Întreruperea tratamentului. Poate fi indicată în următoarele situații:

- Eșec terapeutic (pusee de boală, activitate IRM, progresie a dizabilității);
- Reacții adverse severe (hepatotoxicitate semnificativă, reacții cutanate severe, pneumonită, citopenii severe, etc.);
- Planificarea unei sarcini sau apariția unei sarcini neplanificate (risc de malformații);
- Nerespectarea repetată a vizitelor de monitorizare sau decizia pacientului;
- După întrerupere, datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit ($\sim 18\text{--}19$ zile) și a recirculării enterohepatice, TFN poate persista plasmatic

până la aproximativ 2 ani. Pentru eliminarea rapidă este obligatorie procedura de eliminare accelerată.

Procedura de eliminare accelerată se aplică în cazul planificării unei sarcini sau în cazul unei sarcini neplanificate, precum și înainte de anumite switch-uri terapeutice:

- Colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile (sau 4 g de 3 ori pe zi dacă doza de 8 g nu este tolerată);
- Alternativ: cărbune activ pulbere 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Verificarea concentrațiilor plasmatice de TFN prin două determinări repetate la interval de 14 zile;
- Respectarea unui interval minim de 1,5 luni între prima concentrație plasmatică $<0,02$ mg/L și momentul concepției planificate;
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Consilierea tratamentului: este esențială recunoașterea reacțiilor adverse și raportarea lor imediată. Necesitatea contracepției eficiente pe toată durata tratamentului și până la finalizarea procedurii de eliminare accelerată; necesitatea monitorizării valorilor TA.

Monitorizarea terapiei:

- **ALT/AST:** evaluare cel puțin o dată la 4 săptămâni în primele 6 luni de tratament și la intervale regulate ulterior. Monitorizare săptămânală în cazul creșterilor ALT între $2\times$ și $3\times$ limita superioară a normalului. La valori ALT $>3\times$ limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt și inițiată procedura de eliminare accelerată;
- **Tensiunea arterială:** măsurare periodică, la fiecare vizită;
- **Hemoleucograma:** efectuată pe baza semnelor și simptomelor clinice (de exemplu, infecții, hemoragii inexplicabile, oboseală marcată);
- **Evaluare clinică neurologică:** la fiecare 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune), conform Protocolului L002G;
- **IRM cerebral:** la 6 luni/anual în funcție de situația clinică conform protocolului standard;

- **Examinare cutanată:** la fiecare vizită;
- **Evaluare clinică pentru semne de neuropatie periferică:** la fiecare vizită;
- **Monitorizarea apariției infecțiilor și a reacțiilor adverse respiratorii.**

Populații speciale:

- **Femei cu potențial reproductiv:** TFN este contraindicată în sarcină și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficientă. Paciente trebuie informate cu privire la riscul teratogen și la necesitatea unei contracepții eficiente pe toată durata tratamentului și până la confirmarea concentrațiilor plasmatice sub pragul de siguranță;
- **Pacienți vârstnici:** TFN trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu vârstă > 65 de ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea. Analizele post-hoc pe subgrupe de vârstă au demonstrat o eficacitate constantă la pacienții peste 45 de ani și peste 55 de ani, cu un profil de siguranță comparabil cu cel al pacienților mai tineri;
- **Pacienții cu diabet zaharat:** risc mai mare de a dezvolta neuropatie periferică;
- **Pacienți cu afecțiuni hepatice cronice preexistente:** un risc mai mare de afectare hepatică indusă medicamentos.

Bibliografie selectivă:

1. Ordinul Ministerului Sănătății/Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Protocolul terapeutic L002G - Tratatment imunomodulator în scleroza multiplă. Listă consolidată aprilie 2025. cnas.ro.
2. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) Aubagio® (teriflunomidum). European Medicines Agency. ema.europa.eu.
3. Miller A.E. An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis. *Neurodegener Manag.* 2021;11(5):387-409.
4. Scott L.J. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2019;79(8):875-886.
5. AlMuhaish M.A., et al. Safety and Efficacy of Teriflunomide in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *J Adv Trends Med Res.* 2024;1(3):817-822.
6. Oh J., et al. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Multiple Sclerosis across Age Groups: Analysis from Pooled Pivotal and Real-world Studies. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021;13:11795735211028781.
7. Prosperini L., et al. Dimethyl Fumarate or Teriflunomide for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-analysis of Post-marketing Studies. *Neurotherapeutics.* 2023;20:1275-1283.
8. Comi G., et al. Prior treatment status: impact on the efficacy and safety of teriflunomide in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):364.
9. Montalban X., et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215-237.
10. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
11. Bigaut K., et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53:103076.
12. Singer B.A., et al. The results of a 24-month controlled, prospective study of relapsing multiple sclerosis patients at risk for progressive multifocal encephalopathy, who switched from prolonged use of natalizumab to teriflunomide. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;57:103369.
13. Kappos L., et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology.* 2015;85(1):29-39.
14. O'Connor P., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-1303.
15. Confavreux C., et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-256.
16. Vermersch P., et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-716.
17. O'Connor P., et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology.* 2016;86(10):920-930.
18. Miller A.E., et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102438

VII.2.3. Dimetilfumarat

Vlad Tiu

DCI	Dimetil fumarat (DMF)
Clasa medicamentului	Terapii moderat eficiente (ME-DMT) Ester al acidului fumaric
Cale de administrare	Oral
Dozare	120 mg BID, creștere după 7 zile la doza de întreținere de 240 mg BID
Indicații	SMRR (în România) Internațional: SMRR, CIS, SMSP activă
Permis în sarcină/alăptare	Tratamentul cu DMF poate fi continuat până la momentul concepției. Deși se recomandă oprirea DMF pe durata sarcinii și alăptării, se poate lua în considerare continuarea sa dacă beneficiile depășesc riscurile (ex. forme active de boală). Nu sunt necesare precauții speciale pentru pacienții de sex masculin privind concepția.

Mecanism de acțiune:

Face parte din clasa ME-DMT. Mecanismul de acțiune în SM este incomplet elucidat. Acțiunea DMF implică degradarea sa în metabolitul activ, monometil fumarat (MMF). Atât DMF, cât și MMF stimulează calea Nrf2 (Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2), care se activează ca răspuns la stres-ul oxidativ și induce expresia unor gene antioxidante (NQO1, HO-1, glutation). DMF suprimă gene pro-inflamatorii prin factorul nuclear kappa B. Suplimentar, MMF acționează ca un agonist al receptorului de acid nicotinic, dar relevanța clinică este incertă. Aceste proprietăți conduc la efectul imunomodulator prin schimbarea compoziției și fenotipului celulelor imune. Reduce migrarea limfocitelor și a monocitelor prin BHE, și modifică subpopulațiile limfocitare, determinând o trecere de la un fenotip pro-inflamator la anti-inflamator (mai ales pe celulele mieloide tip II și limfocitele Th2).

Mod de prescriere:

Capsule de 120 mg BID (de două ori pe zi), creștere după 7 zile la doza de întreținere de capsule 240 mg BID. Dacă pacientul ratează o doză, o poate lua mai târziu, cu condiția să fie cu cel puțin 4 ore înainte de doza următoare.

În caz de reacții adverse (gastrointestinale, flushing facial), doza se poate reduce temporar la 120 mg BID, însă se recomandă ca această doză redusă să nu fie prelungită mai mult de 4 săptămâni.

Eficacitate clinică:

Studiile pivot DEFINE și CONFIRM, desfășurate pe peste 2600 de adulți cu SMRR, au demonstrat că DMF 480 mg/zi reduce semnificativ RAR față de placebo, numărul leziunilor noi pe IRM și proporția pacienților cu recurențe, cu un efect similar GA în analizele comparative post-hoc; reducerea progresiei dizabilității a fost semnificativă în DEFINE (16-18% vs. 27%), dar nu a atins semnificație statistică în CONFIRM. Datele pe termen lung susțin menținerea eficacității pe perioade extinse. Studiul ENDORSE, cu o urmărire de până la 13 ani pe 1736 de pacienți cu SMRR, a demonstrat că pacienții tratați continuu cu DMF au menținut un RAR stabil și redus, cu 72% dintre aceștia fără progresie confirmată a dizabilității la 24 de săptămâni. Datele din practica medicală curentă, provenite din studiul ESTEEM, confirmă aceste rezultate.

Reacții adverse:

- **Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** hiperemie facială tranzitorie (înroșire, bufeuri, senzație de căldură sau arsură) - uzual apare la 20-30 min după administrare, persistă aproximativ o oră; tulburări gastrointestinale: diaree, greață, dureri abdominale sau dureri în etajul abdominal superior; nivel detectabil al cetonei în urină.

***N.B.** - Titrarea dozei (și chiar scăderea tranzitorie) pot ameliora reacțiile adverse. Administrarea dozei cu mese bogate în grăsimi poate ameliora reacțiile adverse digestive. Medicamente simptomatice (spasmolitice, antiacide, antidiareice) pot fi utilizate pentru a reduce simptomele. Pentru flushing facial, o doză unică de aspirină 325 mg cu 30 de minute înaintea prizei de DMF poate reduce această reacție adversă. Aceste reacții sunt uzual tranzitorii, se reduc mult în intensitate după 4 săptămâni, și uzual dispar complet până la 8-12 săptămâni.*

- **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** senzație de arsură, bufeuri; gastrointestinale: vărsături, dispepsie (indigestie), gastrită, gastroenterită; hematologice: limfopenie (scăderea numărului de limfocite), leucopenie; dermatologice: erupții cutanate tranzitorii, eritem, prurit, alopecie; hepatice: creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALT, AST); renale: proteinurie; generale: senzație de căldură.

- **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** Imunitare: reacții de hipersensibilitate; Hematologice: trombocitopenie.
- **Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$):** hepatice: afecțiune hepatică indusă medicamentos (creșterea enzimelor asociată cu bilirubină crescută).
- **Cu frecvență necunoscută:** infecții: LEMP, herpes zoster (zona zoster); sistemice: anafilaxie (reacții alergice severe), angioedem, dispnee (dificultăți respiratorii), hipoxie, hipotensiune arterială. Alte: rinoree.

Aspecte speciale legate de siguranță: Cazuri rare de LEMP au fost raportate la pacienții tratați cu DMF care aveau limfopenie. Aproximativ 5% dintre pacienții cu SM tratați cu DMF vor dezvolta limfopenie grad 3 severă ($< 500/\text{mm}^3$) și 15% vor prezenta limfopenie grad 2 ($< 800/\text{mm}^3$); dacă aceasta se prelungește (> 6 luni) poate crește riscul de infecții oportuniste. Pacienții cu index JCV pozitiv și cu limfopenie severă prelungită necesită măsuri suplimentare de precauție față de riscul de LEMP.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize la începutul DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii DMT - pagina 74).

Monitorizarea terapiei: **a) Primul an:** set de analize la fiecare 3 luni (de la 6 luni se pot spația la fiecare 6 luni), care să includă HLG completă, sumar de urină, uree, creatinină, sodiu, potasiu, ALT, AST, bilirubină totală; **b) IRM** - se recomandă repetarea IRM (minim cerebral și cervico-dorsal) la 6 luni de la inițiere tratament (rebaseline), ulterior o dată la un an, dacă situația clinică nu impune un interval mai redus; **c) Ulterior:** repetare set analize la fiecare 6 luni (vezi mai sus). În cazul în care în cadrul analizelor de rutină se decelează modificări patologice semnificative se va decide atitudinea terapeutică și noul regim de analize periodice.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; la pacienții cu LEMP suspectată sau confirmată; tratamentul cu DMF nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (limfocite $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Precauții: În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu DMF, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.

Interacțiuni medicamentoase: Fără interacțiuni semnificative.

Schimbarea către/de la acest medicament

Switch: Schimbarea terapiei de la DMF la alt medicament - perioadă de washout minim (1-2 săptămâni) sau deloc, având în vedere durata scurtă de acțiune. Precauții necesare legat de numărul total de limfocite (se recomandă $\geq 800/\text{mm}^3$ înainte de inițierea unei alte terapii).

Schimbarea de la alt tratament către DMF.

- Trecerea de la **IFN β** sau **GA** se poate efectua imediat după oprirea tratamentului anterior;
- **NAT.** Inițierea DMF se realizează de asemenea cât mai rapid (la 4 săptămâni) după ultima perfuzie pentru a limita riscul de rebound, fiind însă necesară excluderea prealabilă a unei LEMP asimptomatice;
- Pentru **mS1P** și **TFN** este obligatorie amânarea inițierii DMF până la refacerea numărului absolut de limfocite peste $>800/\text{mm}^3$ și normalizarea transaminazelor. În cazul **mS1P** unii autori recomandă un interval de siguranță de 4-6 săptămâni determinat de timpul de înjumătățire lung cu atenție pentru apariția rebound-ului;
- Pentru terapiile de reconstituire imună și imunosupresoarele de înaltă eficiență - **alemtuzumab**, **CLD**, **mitoxantronă** și **transplantul autolog de celule stem (AHSCT)** - switch-ul este indicat doar din considerente de tolerabilitate sau siguranță și este strict condiționat de refacerea limfocitară la peste $>800/\text{mm}^3$; specific pentru mitoxantronă și AHSCT, este obligatorie și corectarea neutropeniei peste valoarea prag de $>1000/\text{mm}^3$;
- Terapiile **anti-CD20**: se impune evaluarea completă a statusului vaccinal și a screening-ului de bază, fără un interval farmacocinetic de așteptare predefinit (vezi fiecare anti-CD20).

Terapii de „bridging” / tranziție utilizate pentru schimbare de pe tratament: Nu este cazul instituirii la oprirea DMF.

- **Întreruperea tratamentului:** Tratamentul cu DMF trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (limfocite $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) care persistă mai mult de 6 luni; În situația în care un pacient dezvoltă sau prezintă suspiciune de LEMP, tratamentul cu DMF trebuie oprit definitiv; Aproximativ 1/10 pacienți vor întrerupe tratamentul din cauza reacțiilor adverse.
- **Consilierea tratamentului:** Titarea dozei, administrarea împreună cu mese bogate în proteine/grăsimi animale, un comprimat de aspirină 325 mg cu 30 de minute înainte de administrare pentru a reduce flushing-ul facial.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Se recomandă o contracepție eficientă pe durata tratamentului cu DMF. Tratamentul cu DMF poate fi continuat până la momentul concepției. Nu este necesară o perioadă de epurare (washout) înainte de obținerea unei sarcini. Deși se recomandă oprirea DMF pe durata sarcinii, se poate lua în considerare continuarea sa dacă beneficiile depășesc riscurile (ex. forme active de boală. Se recomandă ca DMF să nu fie utilizat pe perioada alăptării, însă în cazuri selecționate (concentrații foarte scăzute excretate în laptele matern) se poate continua.

Pacienți vârstnici: Studiile clinice efectuate cu DMF au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de minim 55 de ani. Având în vedere modul de acțiune, nu există motive pentru reducerea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală/hepatică: Utilizarea DMF la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Bibliografie selectivă

1. Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Scleroza multiplă - tratament imunomodulator. iunie 2024. cnas.ro.
2. Xu Z., et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD011076.
3. Biogen. Tecfidera Summary of Product Characteristics. Annex I. 2024. ema.europa.eu.
4. Graber M., et al. Recommendations for the Treatment of Multiple Sclerosis in Family Planning, Pregnancy and Lactation in Switzerland: Immunotherapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2024.
5. Hellwig K., et al. Final analysis of 379 pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Mult Scler*. 2024;30(2):209-215.
6. Hutchinson M., et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013;260(9):2286-2296.
7. Fox R.J., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-1097.
8. Vermersch P., et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon β -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2230439.
9. Gold R., et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2021;28(5):801.
10. Pandey K.S., et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Dimethyl Fumarate in Patients with Multiple Sclerosis Treated in Routine Medical Practice: Final Analysis of the ESTEEM Study. *Neurol Ther*. 2025;14(1):243-260.
11. O'Gorman J., et al. Effect of Aspirin Pretreatment or Slow Dose Titration on Flushing and Gastrointestinal Events in Healthy Volunteers Receiving Delayed-release Dimethyl Fumarate. *Clin Ther*. 2015;37(7):1402-1419.

VII.2.4. Modulatorii de sfingozin monofosfat (fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod)

Adriana Dulămea, Andreea Hanganu

DCI	Fingolimod/ Ozanimod/ Ponesimod/ Siponimod (mS1P)
Clasa medicamentului	Modulatori ai receptorilor de sfingozin-1-fosfat (mS1P) ME/HE-DMT
Cale de administrare	Orală
Dozare	Vezi schemă de titrare și administrare mai jos (Tabel 5).
Indicații (cele patru DMT sunt sintetizate în Tabelul 5)	SMRR activă clinic și/sau imagistic – fingolimod, ozanimod, ponesimod SMSP – siponimod
Permis în sarcină/alăptare	Interzise

Mecanism de acțiune:

mS1P acționează prin antagonizarea subtipului 1 al receptorului sfingozin-1-fosfat (S1P) de pe suprafața limfocitelor, blocând limfocitele autoreactive în ganglionii limfatici, astfel încât acestea să nu mai poată recircula către SNC. mS1P sunt analogi structurali ai S1P, care se leagă de acest receptor și determină internalizarea și degradarea receptorului. În mod fiziologic, limfocitele părăsesc țesutul limfoid urmând un gradient de concentrație S1P. Odată cu internalizarea receptorului, limfocitele își pierd capacitatea de a răspunde la acest gradient și rămân sechestrate în ganglionii limfatici. Cele mai afectate sunt limfocitele T naive și cele cu memorie, în timp ce limfocitele T efectoare sunt relativ cruțate și continuă supravegherea imună, menținând imunitatea protectoare. Selectivitatea pe receptor diferă: fingolimodul este neselectiv (S1P₁, 3, 4 și 5), siponimod și ozanimod sunt selective pentru S1P₁ și 5 iar ponesimodul este modulator selectiv S1P₁. La nivelul SNC, acestea traversează BHE și acționează pe receptorii S1P de pe astrocite și oligodendrocite, ceea ce ar putea contribui la efecte neuroprotectoare și remielinizare, deși mecanismul terapeutic principal rămâne sechestrarea periferică a limfocitelor.

Tabel 5. Caracteristicile m-S1P

	Fingolimod	Ozanimod	Siponimod	Ponesimod
Indicații aprobate în România	SMRR activă (adulți și copii ≥ 10 ani)	SMRR activă (adulți)	SMSP activă (cu recurențe sau activitate IRM recentă)	SMRR activă (adulți)
Date de eficacitate/studii pivot/date pe termen lung	FREEDOMS II: studiu dublu-orb, fază 3, versus placebo: scădere cu 48% a RAR versus placebo. TRANSFORMS LTE: studiu de fază 3, dublu-orb ce a urmărit pacienții tratați cu fingolimod timp de 4,5 ani – nr de pacienți cu NEDA-3 a crescut cu 50% în primul an.	RADIANCE: studiu fază 2/3: reducerea încărcăturii lezionale, profil de siguranță favorabil ce a condus la derularea studiului de fază 3. DAYBREAK: studiu de siguranță (7 ani) - profil favorabil de toleranță și siguranță	EXPAND: progresia dizabilității la 3 luni a fost mai frecventă în grupul placebo. EXPAND LTE: urmărire 5 ani - progresia dizabilității a scăzut la 6 luni, cu menținerea eficacității asupra RAR, atrofiei cerebrale și activității inflamatorii a bolii	OPTIMUM LTE: pacienții care au fost înrolați în studiul originar (OPTIMUM) au fost urmăriți pe o perioadă de 5 ani, status NEDA 3 17,5% (terapie mai precoce) vs 7,5%. Efecte adverse înregistrate la 93,6%, dar în doar 8,6% din cazuri s-a impus întreruperea tratamentului

	Fingolimod	Ozanimod	Siponimod	Ponesimod
Doza standard	0,5 mg/zi oral (copii ≤40 kg: 0,25 mg/zi)	0,92 mg/zi oral (după titrare)	2 mg/zi oral (1 mg/zi dacă genotip CYP2C9 *1/*3 sau *2/*3)	20 mg/zi oral (după titrare)
Schema de titrare	Fără titrare	7 zile de titrare (administrat ca doză unică): Z1-Z4: 0,23 mg/zi Z5-Z7: 0,46 mg/zi Z8+: 0,92 mg/zi	5 zile de titrare (administrat ca doză unică): Z1-Z2: 0,25 mg/zi; Z3: 0,25 mg x2/zi; Z4: 0.25mg x3/zi; Z5: 0.25x5mg/zi; Z6+: 2 mg/zi	14 zile de titrare (administrat ca doză unică): Z1-Z2: 2 mg; Z3-Z4: 3 mg; Z5-Z6: 4 mg; Z7: 5 mg; Z8: 6 mg; Z9: 7 mg; Z10: 8 mg; Z11: 9 mg; Z12-14: 10 mg; Z15+: 20 mg
Bilanț anterior inițierii (vezi pagina 74)	HLG (limfocite totale), funcție hepatică, Ag HBs, Ac anti HBc, Ac anti HBs - în absența anticorpilor, vaccinare cu schemă rapidă la populații cu risc înalt, apoi inițiere mS1P la 4 săptămâni post vaccin. IgG VZV - dacă negativ, vaccinare, inițiere la 4 săptămâni post vaccin. Evaluare cardiologică (ECG - QTc, PR, TA), oftalmologică, dermatologică. Spirometrie/consult pneumologic în cazuri selecționate, test quantiferon. Test de sarcină negativ. NB: atenție la medicația personală cu risc de prelungire a intervalului QT. Pentru Siponimod - genotipare CYP2C9.			

	Fingolimod	Ozanimod	Siponimod	Ponesimod
Monitorizare cardiacă la prima doză	Obligatoriu: ECG, observare continuă 6 ore, puls + TA la fiecare 60 de minute Consult cardiologic dacă frecvența cardiacă <45 bpm/BAV	ECG la baseline Monitorizare extinsă dacă există factori de risc cardiac. Atenție la alimente bogate în tiramină și la IMAO	ECG înainte și după titrare Sub observație 6 ore dacă există factori de risc cardiac	Fără monitorizare obligatorie la prima doză ECG la baseline și în cursul titrării dacă există factori de risc
Recuperare limfocitară după oprire	1-2 luni Risc semnificativ de recurențe a bolii	3-4 săptămâni	2-4 săptămâni	~1 săptămână
Monitorizare oftalmologică	OCT/fundoscopie: la 3-4 luni, apoi anual			
Monitorizare dermatologică	Anuală			
Monitorizare hepatică	Transaminaze - L1, L3, L6 apoi la 6-12 luni Stop dacă ALT >5xN	Transaminaze - L1, L3, L6 Atenție interacțiuni IMAO	Transaminaze - L1, L3, L6 apoi la 6-12 luni	Transaminaze - L1, L3, L6 apoi la 6-12 luni

	Fingolimod	Ozanimod	Siponimod	Ponesimod
Monitorizarea limfocitelor	HLG la 3 luni (anul 1), apoi la 6 luni Stop dacă limfocitele <0,2 x10 ⁹ /L, se reia la > 0,5 x10 ⁹ /	HLG la 3 luni (anul 1), apoi la 6 luni Stop dacă limfocitele <0,2 x10 ⁹ /L, se reia la > 0,5 x10 ⁹ /	HLG la 3 luni (anul 1), apoi la 6 luni – dacă nr de limfocite <0,2 x10 ⁹ /L se scade doza la 1mg, dacă nr de limfocite <0,2 x10 ⁹ /L pe doza de 1mg => STOP	HLG la 3 luni (anul 1), apoi la 6 luni, dacă nr de limfocite <0,2 x10 ⁹ /L se întrerupe tratamentul până ajung la > 0,8 x10 ⁹ /L
Reinițierea terapiei în caz de întrerupere	Nu se titrează	Se reia schema de inițiere și monitorizare dacă tratamentul este întrerupt astfel: cel puțin o zi în primele 7 zile; 7 zile consecutive z15-28; 14 zile consecutive după ziua 28	Se reia schema de inițiere și monitorizare dacă tratamentul este întrerupt astfel: → O doză de titrare din primele 6 zile → Minim 4 doze consecutive omise în perioada de întreținere	Se reia schema de inițiere și monitorizare dacă tratamentul este întrerupt pentru cel puțin 4 doze consecutive

Profil de siguranță:

Se recomandă a se consulta RCP-ul fiecărui DMT anterior inițierii.

Contraindicații: În ultimele 6 luni: IMA, angină instabilă, AVC, AIT, insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA; BAV de gradul II tip Mobitz II sau BAV de gradul III; boală de nod sinusal – în absența unui stimulator cardiac; interval QTc ≥ 500 ms; aritmii cardiace care necesită tratament antiaritmice din clasa Ia sau III; imunosupresie sistemică; neoplazii active; insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C); sarcină/femei de vârstă fertilă în absența unei metode contraceptive eficiente. Pentru siponimod, genotip CYP2C9*3/*3.

Reacții adverse:

A se consulta RCP-ul fiecărui DMT anterior inițierii.

- **Fingolimod: Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** gripă, infecții ale căilor respiratorii superioare, cefalee, tuse, diaree, dorsalgii, valori crescute ale testelor hepatice; **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** infecții virale, carcinom bazocelular, depresie, bradicardie, hipertensiune arterială, limfopenie și leucopenie; **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** trombocitopenie, edem macular, pneumonie, melanom malign; **Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$):** limfom, PRES; **Cu frecvență necunoscută:** edeme periferice, sindrom de reconstituire imună, insuficiență hepatică acută.
- **Ozanimod: Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** rinofaringite, limfopenie; **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** herpes zoster, infecții de tract urinar, cefalee, bradicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, edem periferic, valori crescute ale testelor hepatice; **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** hipersensibilitate, edem macular.
- **Siponimod: Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** cefalee, hipertensiune arterială, valori crescute ale enzimelor hepatice; **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** limfopenie, herpes zoster, nevi melanocitici, carcinom bazocelular, amețeală, tremor, edem macular, bradicardie, bloc atrioventricular (grad I și II), greață, diaree, durere la nivelul extremităților, edem periferic, astenie; **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** melanom malign; **Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$):** sindrom inflamator de reconstituire imună; **Cu frecvență necunoscută:** meningită criptococică, reacții de hipersensibilitate.
- **Ponesimod: Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** infecții ale căilor respiratorii superioare, valori crescute ale testelor hepatice; **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** infecții de tract urinar, zona zoster, limfopenie, depresie, edem macular, vertij, hipertensiune arterială, dureri la nivelul extremităților,

edeme periferice; **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** bradicardie, xerostomie, hiperpotasemie.

Schimbarea către/de la acest medicament

De la un alt DMT către mS1P:

- Trecerea de la **IFN β** , **GA** sau **DMF** se poate efectua imediat după oprirea tratamentului anterior;
- De la TFN – procedura de eliminare accelerată și dozarea concentrației plasmatice (sub limita de detecție);
- Pentru siponimod: genotipare CYP2C9 obligatorie.

Escaladarea către un alt DMT:

- **Fingolimod:** către NAT: aprox. 4-8 săptăm., NB! Atenție status JCV; OCR: aprox. 4-8 săptăm., după normalizarea limfocitelor; alemtuzumab: după normalizarea limfocitelor; CLD: aprox. 4-8 săptăm., după normalizarea limfocitelor;
***NB:** risc de rebound al bolii la 6-8 săptămâni de la oprire, în 10% din cazuri. Necesită planificarea detaliată a switch-ului ± terapie de bridging cu MP-IV (evaluare individuală).*
- **Ozanimod:** se poate escalada la oricare dintre terapii odată ce limfocitele totale $> 0,8 \times 10^9/L$. Risc redus de rebound, dar necesită un plan de monitorizare clinico-paraclinică și schimbare a terapiei;
- **Siponimod:** nu există alte HE-DMT disponibile pentru tratamentul SMSP la ora actuală;
- **Ponesimod:** se poate escalada la oricare dintre terapii după perioada de washout (7 zile). Risc redus de rebound, dar necesită un plan de monitorizare clinico-paraclinică și schimbare a terapiei.

Vaccinare: Evitarea vaccinurilor vii atenuate pe perioada administrării tratamentului și cel puțin 2 luni după ultima doză pentru fingolimod, 3 luni după ultima doză de ozanimod, 10 zile după ultima doză de siponimod și ponesimod.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Se recomandă o contracepție eficientă pentru toate mS1P, nu se recomandă alăptarea. Perioadele de washout pre-sarcină

depind de DMT: 2 luni fingolimod, 3 luni ozanimod, 10 zile siponimod, 7 zile ponesimod.

Populația pediatrică: singurul mS1P aprobat este fingolimod.

Populația vârstnică: se recomandă monitorizarea mai atentă a efectelor adverse cardiace, hematologice, oftalmologice, dermatologice etc.

Bibliografie selectivă

1. European Medicines Agency. Ponvory (ponesimod) Summary of Product Characteristics. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).
2. European Medicines Agency. Zeposia (ozanimod) Summary of Product Characteristics. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).
3. European Medicines Agency. Mayzent (siponimod) Summary of Product Characteristics. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).
4. European Medicines Agency. Gilenya (fingolimod) Summary of Product Characteristics. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).
5. Calabresi P.A., et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-556.
6. Cohen J.A., et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415.
7. Cohen J.A., et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):468-475.
8. Selmaj K.W., et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Final analysis of the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler.* 2025;31(13):1557-1571.
9. Montalban X., et al. Long-term safety and efficacy of ponesimod in participants with relapsing multiple sclerosis: results from the phase 3 OPTIMUM 5-year long term extension study. *J Neurol.* 2026;273(4):234.
10. Kappos L., et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273.
11. Cree B.A., et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler.* 2022;28(10):1591-1605.
12. Bigaut K., et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53:103076.

VII.2.5. Anticorpii monoclonali anti CD20 (ocrelizumab, ofatumumab, rituximab)

Ocrelizumab

Adriana Dulămea, Andreea Hanganu

DCI	Ocrelizumab (OCR)
Clasa medicamentului	Anticorp monoclonal anti-CD20 HE-DMT
Cale de administrare	Intravenos sau subcutanat
Dozare	Intravenos: 300 mg la interval de două săptămâni, urmat de 600 mg iv la fiecare 6 luni Subcutanat: 920 mg la interval de 6 luni
Indicații	SMRR formă activă SMPP cu activitate inflamatorie
Permis în sarcină/alăptare	Trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. Poate fi utilizat în perioada alăptării, după ziua 14 de la naștere (se încheie formarea de colostrum). Se recomandă contracepție eficientă pe durata tratamentului și 4 luni după ultima doză.

Mecanism de acțiune:

OCR determină depleția limfocitelor B CD20+ prin citotoxicitate celulară anticorp-dependentă și complement dependentă, fagocitoză celulară anticorp-dependentă și apoptoză. Având în vedere faptul că antigenul CD20 nu este exprimat la nivelul celulelor stem limfoide și plasmocitelor, OCR afectează doar celulele pre-B și B mature, astfel că sunt păstrate imunitatea înăscută și imunitatea umorală preexistentă, precum și capacitatea de refacere a populației de celule B. Pentru cuantificarea efectului OCR asupra limfocitelor B CD20 se utilizează numărarea limfocitelor B CD19 (epitopul CD20 este mascat de anticorp). S-a observat că acestea ajung la un nivel foarte scăzut după 14 zile de la infuzie, efectul în timp fiind cumulativ cu expunerea, peste 90% dintre pacienți ajungând la un nivel al celulelor B ≤ 5 celule/ μL după 96 de săptămâni. Repleția limfocitelor B (definită ca atingerea limitei inferioare a normalului) a fost obținută după o medie de 72 de săptămâni de la ultima administrare. Trebuie notat faptul că pentru a atinge o depleție importantă unii pacienți au nevoie de mai multe administrări, mai ales că o mică parte din celulele B se află în sânge,

restul fiind în alte țesuturi. De asemenea, nu există o valoare țintă certă pentru nivelul limfocitelor B, legătura dintre numărul acestora și eficacitatea tratamentului fiind neclară. Astfel, numărul limfocitelor B nu poate fi utilizat pentru a ghida deciziile terapeutice.

Mod de prescriere:

În prezent, OCR se administrează fie intravenos sub formă de perfuzie continuă, fie subcutanat. În Tabelul 6 se regăsește o analiză comparativă a caracteristicilor celor două forme de administrare.

Tabel 6. Analiză comparativă între diferitele forme de administrare ale OCR.

Parametru	OCR IV	OCR SC
Concentrație	30 mg/mL (flacon 300 mg / 10 mL)	920 mg/23 mL(40 mg/mL)
Doză per administrare	Prima doză: 300 mg (Ziua 1) + 300 mg (Ziua 15) Doze ulterioare: 600 mg la fiecare 6 luni	920 mg la fiecare 6 luni (echivalent farmacologic cu 600 mg IV)
Frecvență	La fiecare 6 luni (prima dată: 2 perfuzii la 2 săptămâni distanță)	La fiecare 6 luni
Mod de administrare	Perfuzie intravenoasă (IV) Necesită diluție prealabilă în soluție salină 0,9%	Injectie subcutanată (SC) Abdomen sau coapsă; fără diluție necesară
Durata administrării	Prima doză (300 mg): ~2,5 ore Doze ulterioare (600 mg): ~3,5 ore + 60 min monitorizare post-perfuzie	~10 minute (injectie) + 30-60 minute observație post-injectie
Loc de administrare	Spital autorizat	Spital autorizat
Premedicație obligatorie	• Metilprednisolon 100 mg IV • Antihistaminic oral • Antitermic (paracetamol 1000 mg) Administrare cu 30-60 min înainte de fiecare perfuzie	• Dexametazonă 20 mg oral • Antihistaminic oral (recomandat) • Antitermic (recomandat) Administrare cu 30-60 min înainte de fiecare injectie
Indicații aprobate	SMRR activă clinic și/sau imagistic SMPP cu activitate imagistică	SMRR activă clinic și/sau imagistic SMPP cu activitate imagistică

În Uniunea Europeană tratamentul cu OCR este rezervat pacienților cu SMRR forma activă și pacienților cu SMPP cu activitate inflamatorie.

- **Criterii de inițiere la pacienții naivi cu SMRR activă** (vezi secțiunea V.4. Scleroza multiplă activă, factori de prognostic nefavorabili, pagina 59);
- **Criterii de escaladare de pe o terapie de platformă/ME-DMT** (vezi secțiunea VII.2.13. Principii de schimbare/switch a DMT: inducție, escaladare, deescaladare, oprirea terapiei, pagina 161);
- **Criterii de inițiere la pacienții cu SMPP cu activitate inflamatorie:**
 - **Criterii clinice:** vârsta între 18 și 55 de ani; EDSS la inițiere între 3,0 și 6,5.
 - **Criterii imagistice:** semne de activitate la IRM (leziuni captante de contrast pe secvența T1 cu Gd sau leziuni noi T2/FLAIR într-una dintre zonele caracteristice, față de o examinare IRM anterioară).

Eficacitate clinică:

OCR este aprobat pentru SMRR activă și SMPP cu activitate inflamatorie, fiind primul anticorp anti-CD20 aprobat pentru tratamentul SMRR și primul preparat aprobat în tratamentul SMPP. După anul 2005, studiile SMRR cu OCR vs placebo au fost evitate din considerente etice.

Studii de fază III: Studiul ENSEMBLE este un studiu prospectiv de fază IIIb, open-label, cu un singur braț, la pacienții cu SMRR naivi terapeutic, cu urmărire de patru ani. Peste 65% dintre pacienți au menținut statusul NEDA-3 la patru ani, iar peste 80% nu au prezentat progresia dizabilității sau leziuni noi la IRM. Studiul ORATORIO a fost primul studiu de fază III care a demonstrat beneficiul unui DMT în SMPP, în regim randomizat, dublu-orb, placebo-controlat. Pacienții cu SMPP au beneficiat de tratament cu OCR minimum 120 de săptămâni, iar la sfârșitul perioadei de urmărire s-a demonstrat o reducere semnificativă statistic a progresiei dizabilității, reducerea volumului leziunilor T2 și reducerea pierderii de volum cerebral. Efectul terapeutic este mai redus în SMPP comparativ cu SMRR; analiza de subgrup sugerează că beneficiul este mai mare la pacienții mai tineri cu activitate inflamatorie bazală documentată (leziuni Gd+), ceea ce a condus la restricția EMA a indicației în SMPP pentru pacienții cu activitate inflamatorie.

Date pe termen lung: Rezultatele extensiilor open-label: OPERA OLE (date la 9 ani, subgrup de pacienți tratați precoce) demonstrează menținerea statusului NEDA-3 la 48% dintre pacienți și absența progresiei confirmate a dizabilității la 78%; ORATORIO OLE (date la 6,5 ani, SMPP) demonstrează reducerea progresiei dizabilității și creșterea intervalului de timp până la atingerea EDSS 7,0. Pacienții trecuți de la placebo la OCR nu au recuperat decalajul față de cei tratați de la randomizare.

Profil de siguranță:

În cadrul studiilor OPERA I și II, ORATORIO și OCARINA I și II s-au raportat o serie de efecte adverse, atât legate direct de perfuzie, cât și de efectul imunologic sistemic al preparatului.

Reacții adverse frecvente/ușoare: legate de infuzie: 34% la administrarea IV și 40% la administrarea SC; infecții ale tractului respirator superior și ale tractului urinar (uneori necesită spitalizare și tratament antibiotic țintit); cefalee; rash cutanat.

Reacții adverse mai rare/mai importante clinic: hipogammaglobulinemie (IgG < 3,0 g/L); infecții grave (bronșite, pneumonie); reactivare VHB, VZV, HSV, tuberculoză; risc de neoplazii (0.4 la 100 de pacienți-ani de expunere; cel mai frecvent raportat este neoplasmul mamar); colită mediată imun.

Prescripție:

Investigații anterioare obligatorii inițierii tratamentului: OCR este un tratament cu un puternic efect imunosupresor sistemic, astfel că este necesară îndeplinirea unor criterii de siguranță standard pentru minimizarea efectelor adverse. Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74).

- Investigații suplimentare înaintea inițierii terapiei: QuantiFERON-TB Gold (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie: vezi pagina 74);
- Bilanț vaccinal: vaccinare anti VHB (schema rapidă de vaccinare 0-7-21 de zile cu posibilitatea inițierii tratamentului după 4 săptămâni de la ultima doză), vaccinare anti VZV (în caz de vaccinare cu vaccin viu

atenuat se așteaptă cel puțin 6 săptămâni până la inițierea tratamentului);

- Test de sarcină și instruire despre necesitatea utilizării unor metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului.

Contraindicații: infecție activă curentă; pacienți cu status imunocompromis sever; malignități active cunoscute; reacții alergice severe în antecedente la perfuzii anterioare cu OCR; hipersensibilitate la OCR, la hialuronidază (pentru forma subcutanată) sau la oricare dintre excipienți.

Monitorizarea terapiei:

- **Monitorizarea eficacității tratamentului:** evaluare neurologică, EDSS, cognitivă (SDMT) la fiecare 12 luni; IRM cerebral și cervico-dorsal ± substanță de contrast anual;
- **Monitorizarea profilului de siguranță:** înainte de fiecare administrare, dozarea imunoglobulinelor serice (temporizarea administrării în caz de hipogammaglobulinemie, IgG < 3 g/L); HLG și bilanț biologic minim; evaluare infecțioasă: se va temporiza administrarea în cazul prezenței unor semne sugestive.

Aspecte particulare de administrare:

Dezescaladarea tratamentului cu OCR și schimbarea către și de pe alte DMT:

- **Administrarea la interval extins (EID):** reprezintă o practică off-label de prelungire a intervalului dintre administrări peste standardul de 6 luni, motivată de îngrijorările legate de imunosupresia cumulativă, hipogammaglobulinemie și riscul de infecții asociat terapiei anti-CD20 prelungite. Într-un studiu retrospectiv care a inclus pacienți cu SMRR stabilă cu un interval median între perfuzii de aproape 10 luni nu s-au înregistrat recurențe, iar doar o proporție redusă (<3%) a prezentat leziuni noi la IRM cerebral. Nivelurile de IgG și IgM au continuat să scadă ușor în timpul administrării extinse, similar cu dozarea standard. Un studiu prospectiv danez multicentric a comparat EID cu dozarea standard și nu a identificat diferențe privind NEDA-3 între cele două grupuri. Profilul imunologic demonstrează faptul că primele limfocite B care repopulează după OCR sunt imature, de tranziție și reglatoare, nu limfocitele B cu memorie implicate în patogeniza SM. EID poate fi luat în considerare individual (hipogamaglobulinemie, infecții recurente, vârstă înaintată sau optimizarea

răspunsului vaccinal) cu monitorizare clinică și IRM. Studii randomizate sunt în desfășurare.

- Schimbarea tratamentului pe și de pe OCR necesită evaluare clinică individuală, decizia fiind ghidată de activitatea bolii, efectele adverse, principiile de monitorizare și contraindicațiile specifice fiecărui preparat în parte.
- **Dezescaladarea către ME-DMT.** Nu există la acest moment criterii și/sau studii pentru dezescaladarea terapiei cu OCR. Din datele limitate disponibile, există studii mici care atestă că dezescaladarea pe o terapie cu eficacitate mai mică sau sistarea tratamentului la pacienții cu vârsta peste 55 de ani nu se asociază cu activitate semnificativă a bolii.

Schimbarea către/de la acest medicament

Schimbarea către o medicație cu eficacitate similară:

- **NAT:** se poate iniția la 6 luni după ultima administrare a OCR, date extrem de limitate;
- **OFA:** se poate iniția la 6 luni după ultima administrare a OCR;
- **Alemtuzumab:** opțiune pentru pacienții cu activitate a bolii sub tratament cu OCR. Necesită o perioadă de washout de 6 luni și monitorizarea numărului limfocitelor B și a riscului de infecții.

Escaladarea/schimbarea de pe alte terapii pe OCR:

- **IFN β , GA, DMF** – fără perioadă de washout;
- **TFN** – washout anterior inițierii OCR;
- **mS1P** – evaluare formulă leucocitară, NB! risc mare de rebound la oprirea mS1P (mai ales fingolimod);
- **CLD** – indicată la pacienții cu activitate a bolii sau limfopenie persistentă sub tratament cu CLD;
- **NAT** – perioadă de washout de 6 săptămâni; indicată la pacienți cu activitate a bolii/status JCV pozitiv/efecte adverse;
- **OFA** – nu este necesară perioadă de washout. Se administrează OCR la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de OFA dacă motivul schimbării este preferința pacientului. Dacă se decelează hipogammaglobulinemie este necesară așteptarea creșterii nivelului IgG;
- **Alemtuzumab** – necesită repleția limfocitelor B CD19/CD20 în caz de reactivare a bolii. În caz de schimbare urgentă (rebound celule

B/autoimunitate indusă de limfocitele B) – nu necesită perioadă de așteptare.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Conform recomandărilor din martie 2025 ale producătorilor, OCR trebuie oprit cu cel puțin 4 luni înainte de concepție, recomandându-se contracepție eficientă pe parcursul administrării tratamentului. Utilizarea OCR în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. OCR poate fi utilizat în perioada alăptării, după 14 zile după naștere. Datele disponibile indică un transfer minim al medicamentului în laptele matern, cu niveluri nedetectabile la sugarii evaluați și fără efecte adverse asupra dezvoltării în perioada de urmărire disponibilă. Decizia trebuie individualizată în funcție de activitatea bolii materne și contextul clinic (studiile SOPRANINO și MINORE).

Pacienți pediatrici: În studiul OPERETTA I nu au fost înregistrate recurențe clinice, iar NEDA3 a fost atins de 85% dintre pacienți la 96 de săptămâni, cu un profil de siguranță similar celui de la adulți. Doza se ajustează în funcție de greutate, copiii sub 35kg primind 300mg OCR/administrare iv, iar cei peste 35kg 600mg/administrare iv.

Pacienți adulți cu vârsta peste 50-55 de ani. Datele despre administrarea OCR la pacienții cu vârste peste 55 de ani sunt reduse, aceștia fiind excluși din studiile pivotale. La pacienții cu SMPP, studiul de fază 3 ORATORIO-HAND, care a inclus și pacienți cu vârstă de până în 65 de ani și EDSS 3,0 – 8,0 a demonstrat superioritatea OCR față de placebo cu reducerea progresiei confirmate a dizabilității, cu efect mai pronunțat asupra funcției membrului superior. Astfel, considerăm rezonabilă administrarea OCR la această categorie de pacienți. Administrarea terapiilor anti CD20 la pacienții cu vârsta peste 55 de ani a relevat un profil de siguranță și eficacitate similar cu al cohortelor cu pacienți mai tineri. După vârsta de 65 de ani beneficiul terapiilor anti-CD20 scade, înregistrându-se o creștere a ratei de progresie și a scorului EDSS. Se impune evaluarea cu atenție a raportului risc-beneficiu și o decizie individualizată la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Bibliografie selectivă:

1. Syed YY. OCR: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2018 Sep;32(9):883-90.
2. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):209-20.
3. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221-34.
4. Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2011 Nov;378(9805):1779-87.
5. Gibiansky E, et al. Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jun 7;87(6):2511-20.
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf. 2026.
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ocrevus-h-c-004043-x-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf. 2026.
8. Filippi M, et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol*. 2025 Sep 10;272(9):565.
9. Elgenidy A, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2024 Apr 18;15.
10. Hauser SL, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Oct 19;97(16).
11. Newsome SD, et al. Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025 May 13;104(9).
12. Hellwig K, et al. 178. B-cell Levels and Placental Transfer in Infants Potentially Exposed to Ocrelizumab During Pregnancy: Primary Analysis of the Prospective Multicentre, Open-label Phase IV MINORE study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Dec;92:106139.
13. Hellwig K, et al. 175. B-cell Levels in Infants of Lactating Women with Multiple Sclerosis Receiving Ocrelizumab: SOPRANINO Primary Results. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Dec;92:106136.
14. Montague T, et al. Safety and efficacy of B-cell therapy in older people with multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2026 Jan 28;16.
15. Ghajarzadeh M, et al. Clinical and radiological activity after extended interval and standard interval dosing of Ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2025 Aug 4;46(8):3469-76.
16. Novak F, et al. Extended interval dosing with Ocrelizumab in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024 Jun 22;30(7):847-56.
17. Rodriguez-Mogeda C, et al. Extended interval dosing of Ocrelizumab modifies the repopulation of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2023 Sep 26;20(1):215.
18. Selmaj K, et al. MS treatment de-escalation: review and commentary. *J Neurol*. 2024 Oct 2;271(10):6426-38.
19. Bigaut K, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Aug;53:103076.
20. Axhausen F, et al. Disease outcomes following lateral switch among different CD20-antibodies in active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2025 Aug 30;31(9):1110-20.
21. Giovannoni G, et al; ORATORIO-HAND study group. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis, including older patients and those with more advanced disease (ORATORIO-HAND): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2026 May 30;407(10544):2195-2207.

Ofatumumab

Eugenia Irene Davidescu

DCI	Ofatumumab (OFA)
Clasa medicamentului	Anticorp monoclonal anti-CD20 HE-DMT
Cale de administrare	Subcutanată
Dozare	20 mg (1 pen) lunar după dozele inițiale
Indicații	Pacienți adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă, cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală
Permis în sarcină Permis în alăptare	NU – trebuie evitat pe perioada sarcinii DA - poate fi administrat dacă este clinic necesar, după primele 14 zile de la naștere (în acest interval, anticorpii IgG trec în colostru)

Mecanism de acțiune:

OFA este un anticorp monoclonal complet uman anti-CD20 care determină depleția limfocitelor B prin citotoxicitate dependentă de complement, dar și citotoxicitate celulară dependent de anticorpi, reducând activitatea inflamatorie din SM. Vezi OCR (pagina 102).

Mod de prescriere:

Doza recomandată de OFA este de 20 mg, administrată prin injecție subcutanată, după cum urmează: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmate de doze de întreținere lunare, începând cu săptămâna 4. Necesită monitorizare periodică. Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea personalului medical, cu instruirea adecvată a pacientului și a familiei acestuia pentru administrările ulterioare.

Injecția subcutanată: Locurile obișnuite pentru administrarea injecțiilor subcutanate sunt abdomenul și coapsele. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de leziuni. Dacă o injecție este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără a aștepta momentul următoarei doze programate. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele de timp recomandate (lunar).

Eficacitate clinică:

Studii pivot: ASCLEPIOS I și II au demonstrat reducerea semnificativă a RAR și a activității imagistice IRM (RAR cu 51%, reducerea relativă a numărului mediu de leziuni captante de Gd în T1 cu minim 94% și reducerea relativă a numărului de leziuni noi T2/cu dimensiuni crescute cu minim 82%).

Date pe termen lung: Menținerea eficacității asupra controlului bolii și reducerea progresiei dizabilității în studiile de extensie (ALITHIOS) dar și din datele de viață reală.

Profil de siguranță:

- **Reacții adverse foarte frecvente:** Reacții sistemice și locale la injectare - febră, cefalee, mialgie, frisoane și fatigabilitate /eritem, durere locală, prurit, edem; infecții de tract respirator superior; infecții urinare;
- **Reacții adverse frecvente:** scăderea imunoglobulinelor M; herpes oral;
- **Alte reacții sistemice asociate administrării injecției după punerea pe piață:** erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee și angioedem, foarte rare cazuri de anafilaxie.

Management: monitorizare clinică, tratamentul infecțiilor, întrerupere temporară dacă este necesar. După sistarea terapiei, limfocitele B revin la limitele normale în aproximativ 24 de săptămâni la cel puțin 50% dintre pacienți.

Aspecte speciale legate de siguranță: risc de infecții oportuniste; screening pentru hepatita B înaintea inițierii; evitarea vaccinurilor vii în timpul tratamentului; poate afecta eficacitatea vaccinurilor inactivate; posibil risc de hipogammaglobulinemie; utilizarea metodelor contraceptive pe parcursul tratamentului cu OFA.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT – pagina 74) și capitolul OCR (pagina 102).

Inițierea tratamentului: 20 mg s.c. în săptămânile 0, 1 și 2, apoi 20 mg lunar începând cu săptămâna 4.

Contraindicații: Hipersensibilitate cunoscută (ex: anafilaxie, angioedem) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului; Infecție activă cu VHB; Infecții active severe, până la rezolvarea acestora; Neoplazie activă

cunoscută; Status imunocompromis sever; LEMP; Sarcină (în cazuri selecționate se permite, vezi OCR).

Precauții: Monitorizarea infecțiilor și a statusului imunologic.

Interacțiuni medicamentoase: Crește riscul de imunosupresie în asociere cu alte terapii imunomodulatoare/imunosupresoare.

Schimbarea către/de la acest medicament

- **Schimbarea către OFA:** IFN β și GA: fără perioadă de washout; NAT: washout 6-8 săptăm; TFN: washout 3,5-4 luni sau procedura de eliminare accelerată (cărbune activ sau colestiramină); DMF, fingolimod, ozanimod, CLD: după recuperarea limfocitelor (ideal $\geq$ limita inferioară a normalului); OCR: de regulă, la momentul următoarei administrări planificate (aproximativ 6 luni după ultima doză), cu evaluarea hemoleucogramei, imunoglobulinelor și riscului infecțios.
- **Schimbarea de la OFA:** în general, inițierea noului DMT poate fi realizată la momentul următoarei administrări programate a tratamentului (aproximativ 4 săptămâni de la ultima doză), după evaluarea parametrilor de siguranță (HLG cu limfocite, imunoglobuline și status infecțios, după caz).

Întreruperea tratamentului: Reacții adverse importante; Sarcină; Scor EDSS $\geq$ 7,0 (în cazuri selecționate); Infecții severe până la rezolvarea acestora; Neoplazii; Pacienții sever imunocompromiși (neutropenie/ limfopenie semnificative, până la controlul tulburărilor imunitare); Pacienți diagnosticați cu LEMP; Infecția activă cu VHB; Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută mediată de IgE la OFA.

Consilierea tratamentului (reacții la locul injectării, managementul reacțiilor adverse, etc.): educație privind tehnica injectării, raportarea semnelor de infecție și aderența terapeutică.

Monitorizarea terapiei (evaluare cel puțin de două ori pe an) prin: HLG periodică, funcție hepatică, imunogramă, evaluare neurologică (scor EDSS) și IRM periodic cel puțin o dată pe an/oricând este necesar (în caz de exacerbare a simptomelor/apariția de simptome noi).

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Necesită contracepție eficientă în timpul tratamentului și până la 6 luni după oprire. În cazul formelor agresive de SM, OFA poate fi administrat în situații foarte izolate, dacă există un real beneficiu pentru mamă. **Pacienți vârstnici:** Experiență clinică limitată; monitorizare atentă.

Insuficiență renală/hepatică: Nu necesită ajustare majoră a dozei, dar se recomandă prudență. **Comorbidități:** Prudență la pacienții cu infecții cronice sau imunodeficiențe.

Bibliografie selectivă:

1. Bar-Or A., et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814.
2. Hauser S.L., et al. The Development of Ofatumumab, a Fully Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Practical Use in Relapsing Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther*. 2023;12(5):1491-1515.
3. Williams M.J., et al. Efficacy of Ofatumumab and Teriflunomide in Patients With Relapsing MS From Racial/Ethnic Minority Groups: ASCLEPIOS I/II Subgroup Analyses. *Neurology*. 2024;103(3):e209610.
4. Gärtner J., et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575.
5. Kang C., et al. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82(1):55-62.
6. Gandelman S., et al. A Proposed Approach to Screening and Surveillance Labs for Patients With Multiple Sclerosis on Anti-CD20 Therapy. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(1):e200241.
7. Chisari C.G., et al. Real-world effectiveness and safety of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from naïve and switch patients. *Neurotherapeutics*. 2025;22(6):e00724.
8. Hauser S.L., et al. Five-Year Safety and Efficacy Outcomes with Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2025;14(5):1975-1992.
9. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANM DMR). Raport de evaluare a tehnologiilor medicale - DCI: OFATUMUMAB. Nr. 16842/2021. București: Ministerul Sănătății; 2021. anm.ro.

Rituximab

Raluca Ștefania Badea

DCI	Rituximab (RTX)
Clasa medicamentului	Anticorp monoclonal chimeric IgG1 anti-CD20 (parte murină 30%, parte umană 70%) HE-DMT
Cale de administrare	Perfuzie intravenoasă
Indicații	Neaprobat în România pentru tratamentul SM. Utilizat off-label pentru SMRR activă la copil și adult și pentru formele progresive active.
Permis în sarcină/alăptare	RTX traversează placenta în trimestrul al doilea și al treilea prin transfer active mediat de FcRn. Nu se recomandă administrarea de rutină a tratamentului cu RTX pe parcursul sarcinii. RCP-ul recomandă conservator 12 luni de contracepție după ultima doză. Alăptarea este permisă fără întreruperea tratamentului, concentrațiile excretate în laptele matern fiind minime, iar biodisponibilitatea orală la sugar este neglijabilă. Nu sunt necesare precauții speciale pentru pacienții de sex masculin privind concepția.

Mecanism de acțiune:

RTX face parte din clasa terapiei de înaltă eficacitate, fiind un anticorp monoclonal chimeric IgG1 (parte murină 30%, parte umană 70%) îndreptat împotriva antigenului transmembranar CD20. RTX a fost primul anticorp monoclonal aprobat de FDA (noiembrie 1997) și EMA (iunie 1998) pentru indicații hematologice (limfom non-Hodgkin) și a deschis era terapiei anti-CD20 în neurologie. Mecanismul de acțiune este identic cu cel al celorlalți anticorpi monoclonali anti CD20.

Mod de prescriere:

Statutul off-label: RTX nu are aprobare ANMDMR sau EMA pentru tratamentul SM. Având în vedere alternativele anti-CD20 aprobate și rambursate în România (OCR, OFA), utilizarea RTX la pacienții cu SM trebuie rezervată situațiilor în care

există motive clinice specifice (de exemplu acces limitat la terapii aprobate, contraindicații sau considerente individuale), cu informarea pacientului privind caracterul off-label al tratamentului. RTX rămâne o opțiune terapeutică utilizată pe scară largă în unele sisteme de sănătate, inclusiv în anumite țări europene (ex. Suedia), unde experiența acumulată și datele observaționale au susținut utilizarea sa în formele active de SM. De asemenea, poate fi utilizat off-label în alte boli neuroimunologice mediate de limfocitele B, inclusiv în anumite cazuri de MOGAD sau alte boli autoimune ale SNC.

Mod prescriere: Inducție: 1000 mg perfuzie i.v. unică în ziua 0 (schema RIFUND-MS) sau 1000 mg în zilele 0 și 15 (schema HERMES). Întreținere: 500-1000 mg perfuzie i.v. unică la intervale de aproximativ 6 luni; prelungirea intervalului de administrare poate fi luată în considerare la pacienții stabili clinic și imagistic, în funcție de activitatea bolii și profilul de siguranță. Perfuzia se administrează în mediu spitalicesc, cu monitorizare continuă pe durata administrării și încă 60 de minute după finalizare. Premedicația este obligatorie: MP 100 mg i.v., antitermic și antihistaminic H1, administrate cu 30-60 de minute anterior perfuziei, această schemă reducând frecvența reacțiilor asociate perfuziei.

Rata de perfuzie: diluare în soluție salină 0.9% până la concentrația finală de 1-4 mg/ml; rata inițială 50 mg/oră primele 30 de minute, cu creștere progresivă cu 50 mg/oră la fiecare 30 de minute până la maximum 400 mg/oră, în absența reacțiilor adverse. La perfuziile ulterioare bine tolerate se poate folosi schema rapidă (90 de minute total).

Eficacitate clinică:

Studiul HERMES (fază II, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric, SMRR): numărul total de leziuni captante de gadolinu a fost redus semnificativ în brațul RTX; la 48 de săptămâni RAR a fost semnificativ redusă, iar numărul total de leziuni gadolinofile la examinarea IRM a fost redus cu 91% în brațul RTX. **Studiul RIFUND-MS** (fază III, randomizat, multicentric, cu evaluator orb, cu comparator activ, SMRR/CIS): RTX a fost semnificativ superior în ceea ce privește RAR și numărul de pacienți fără activitate imagistică. **Date pe termen lung:** Studiul Berntsson et al. a documentat creșterea rapidă a utilizării off-label a RTX în SM. Conform datelor Swedish MS Registry, 59% dintre toți pacienții cu SM aflați în tratament imunomodulator activ în Suedia primesc RTX, cel mai utilizat DMT la nivel național.

Profil de siguranță:

Reacții adverse

- **Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** reacții asociate perfuziei la prima doză: febră, frisoane, cefalee, prurit, greață, hipotensiune arterială sau hipertensiune tranzitorie, dispnee, urticarie. Frecvența scade semnificativ la perfuziile ulterioare (la nivel comparabil cu placebo, ~40%); infecții ale tractului respirator superior și infecții urinare;
- **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** hipogammaglobulinemie; neutropenie tardivă (la 3-6 luni post-perfuzie), limfopenie; reactivare herpes zoster, infecții bacteriene oportuniste;
- **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** boala serului (febră, rash, artralгии, limfadenopatii la 7-14 zile după perfuzie), prin formare de complexe imune circulante cu HACA (human anti-chimeric antibodies). Este mai frecventă la RTX decât la moleculele umanizate; reactivare VHB la pacienții AgHBs negativ și anti-HBcAb pozitiv fără profilaxie antivirală;
- **Rare ($< 1/1000$):** reacții cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică); sindrom de eliberare de citokine;

Aspecte speciale legate de siguranță

- **Imunogenicitatea (anticorpi anti-medicament, HACA):** RTX este o moleculă chimerică (parte murină 30%), ceea ce determină o imunogenicitate semnificativ mai mare decât OFA și OCR. Anticorpii anti-RTX apar la aproximativ 1/3 dintre pacienții cu SMRR.
- **Alte aspecte:** Hipogammaglobulinemie, reactivare VHB, LEMP, risc oncogenic, siguranța reproductivă, sunt identice cu cele pentru OFA/OCR.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74) și capitolul OCR/OFA (pagina 102). Pentru contraindicații, schimbarea către/de la acest medicament, întreruperea tratamentului, monitorizarea terapiei, populații speciale, vezi OCR/OFA.

Alte informații:

- **Statut reglementar în România:** RTX nu este aprobat de ANMDMR pentru tratamentul SM. Nu este inclus în Protocolul terapeutic al CNAS pentru SM (tratament imunomodulator). Nu este rambursat de CNAS pentru indicația SM.
- **Statut internațional:** RTX este aprobat de EMA și FDA pentru indicații hematologice și reumatologice, dar nu pentru SM. Este utilizat off-label la nivel mondial (de exemplu în Suedia).
- **Considerații economice:** Costul anual al RTX (incluzând biosimilarii) variază între 820 și 8553 USD per pacient (date globale 2022).

Bibliografie selectivă:

1. MabThera | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2026 May 24]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
2. Techa-angkoon P, et al. Current evidence of rituximab in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023;75:104729.
3. Rijke N, et al. Recommendations for the use of off-label rituximab for the treatment of multiple sclerosis in low-resource settings. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2026;105:106878.
4. Krysko KM, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22:350-366.
5. Protocoale terapeutice - Casa Națională de Asigurări de Sănătate [Internet]. [cited 2026 May 24]; Available from: <https://cnas.ro/protocoale-terapeutice/>
6. Hawker K, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* 2009;66:460-471.
7. Roos I, et al. Rituximab vs OCR in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023;80:789-797.
8. Alping P, et al. Real-World Healthcare Cost Savings and Reduced Relapse Rate with Off-Label Rituximab versus Disease-Modifying Treatments Approved for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Nationwide Cost-Effectiveness Study. *Ann. Neurol.* 2024;95:1099-1111.
9. Berntsson SG, et al. Rapidly increasing off-label use of rituximab in multiple sclerosis in Sweden - Outlier or predecessor? *Acta Neurol. Scand.* 2018;138:327-331.
10. Perriguet M, et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;9:e1115.
11. Loomba R și Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology.* 2017;152:1297-1309.
12. Dunn N, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Multiple Sclerosis Journal.* 2018;24:1224-1233.
13. Hallberg S, et al. Hypogammaglobulinaemia during rituximab treatment in multiple sclerosis: A Swedish cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2024;31:e16331.
14. WHO endorses landmark public health decisions on Essential Medicines for Multiple Sclerosis. [cited 2026 May 24]; Available from: <https://www.who.int/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis>.

VII.2.6. Cladribina

Daniela Anghel

DCI	Cladribina (CLD)
Clasa medicamentului	Terapie de reconstituire imună selectivă HE-DMT
Cale de administrare	Orală
Dozare	Doza cumulativă recomandată este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată ca un curs (un ciclu) de tratament de 1,75 mg/kg pe an.
Indicații	Tratamentul pacienților adulți cu SMRR activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.
Sarcină Alăptare	Contraindicat în sarcină și alăptare. Pentru pacienții de sex masculin: contracepție eficientă pentru prevenirea sarcinii partenerei în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după ultima doză.

Mecanism de acțiune: Analog purinic care determină depleția selectivă a limfocitelor T și B prin afectarea sintezei ADN și inducerea apoptozei.

Mod de prescriere:

Tratamentul constă din două cicluri administrate la începutul a doi ani consecutivi. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament: o săptămână la începutul primei luni și a doua săptămână la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.

Se recomandă ca dozele zilnice de CLD din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 de ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică. O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată din ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă

în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament.

Criteriile bazate pe numărul absolut de limfocite sunt:

- Anul 1: număr absolut de limfocite normal (grad 0 de limfopenie conform CTCAE) înainte de prima săptămână de tratament
- Anul 2: număr absolut de limfocite ≥ 800 celule/mm³ (grad 0 sau 1 de limfopenie conform CTCAE) înainte de prima săptămână de tratament

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament în doi ani consecutivi, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu CLD în anii 3 și 4. În cazul în care boala se reactivează, ciclurile se pot relua din anul 5 (indicație încă neaprobată în România, dar practică în alte țări europene (vezi mai jos).

Dacă numărul de limfocite nu a revenit la valorile necesare, cursul din anul 2 (ciclul 2) poate fi amânat cu până la 6 luni; dacă recuperarea durează mai mult de 6 luni, pacientul nu mai primește tratament suplimentar (nu mai primește ciclul 2 de tratament). Dozele și ajustarea în funcție de greutatea corporală sunt sintetizate în Tabelele 7 și 8.

Tabel 7. Doza de CLD se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

Interval de valori ale greutății în kg	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămână de tratament			
	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	Doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 compr.)	1 cutie cu 4 compr.	40 mg (4 compr.)	1 cutie cu 4 compr.
50 până la < 60	50 mg (5 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+1 cutie cu 1 compr.	50 mg (5 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+1 cutie cu 1 compr.
60 până la < 70	60 mg (6 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+2 cutii cu 1 compr.	60 mg (6 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+2 cutii cu 1 compr.
70 până la < 80	70 mg (7 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+3 cutii cu 1 compr.	70 mg (7 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+3 cutii cu 1 compr.
80 până la < 90	80 mg (8 compr.)	2 cutii cu 4 compr.	70 mg (7 compr.)	1 cutie cu 4 compr.+3 cutii cu 1 compr.
90 până la < 100	90 mg (9 compr.)	2 cutii cu 4 compr.+1 cutie cu 1 compr.	80 mg (8 compr.)	2 cutii cu 4 compr.
100 până la < 110	100 mg (10 compr.)	2 cutii cu 4 compr.+2 cutii cu 1 compr.	90 mg (9 compr.)	2 cutii cu 4 compr.+1 cutie cu 1 compr.
110 și peste	100 mg (10 compr.)	2 cutii cu 4 compr. +2 cutii cu 1 compr.	100 mg (10 compr.)	2 cutii cu 4 compr. +2 cutii cu 1 compr.

Tabel 8. Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile

Număr total de comprimate/săptămână	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Eficacitate clinică:

Studii pivot: Studiul CLARITY pe doi ani: doza de 3,5 mg/kg de CLD orală reduce RAR și riscul de progresie a dizabilității la pacienții cu SMRR. Datele arată o scădere semnificativă a leziunilor IRM și menținerea eficacității în timp. Pacienții cu activitate crescută a bolii (2 recurențe în ultimul an sau 1 recurență și leziuni IRM active, T1 Gd+ sau ≥ 9 leziuni T2, sub tratament anterior) au avut RAR semnificativ mai mică. Riscul de progresie a dizabilității la 6 luni a fost redus cu 82%.

Date pe termen lung: CLASSIC-MS și CLARITY/CLARITY Extension arată beneficii susținute. Perioada liberă de tratament (treatment-free): datele din registre arată că 67,7% dintre pacienți rămân fără alt DMT pentru o perioadă mai lungă de 4 ani. Efectul pe termen lung asupra IRM și a recurențelor (CLARINET-MS): peste jumătate dintre pacienți, nu au prezentat activitate clinică a bolii pe o durată de urmărire de până la 5 ani.

Profil de siguranță:

- **Reacții adverse foarte frecvente ($\geq 1/10$):** limfopenie; cefalee și greață. **Limfopenia** reprezintă efectul farmacologic dorit și principala reacție adversă a CLD, având caracter dependent de doză. Nivelurile limfocitare au revenit la normal la 75% dintre pacienți la 3 ani după finalizarea celor două cursuri (cicluri) de tratament.
- **Reacții adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** herpes oral, herpes zoster; erupție cutanată, alopecie; s-au mai raportat scăderi ale neutrofilelor, eritrocitelor, ale hemoglobinei și trombocitelor față de valorile inițiale, dar acești parametri rămân de obicei în limite normale. Prin reducerea apărării

imune poate crește riscul de infecții. Infecții grave, severe și oportuniste, inclusiv cu evoluție fatală, au fost observate în timpul tratamentului cu CLD. Riscul de herpes zoster este crescut; se recomandă profilaxie antiherpetică la pacienții cu limfocite <200 celule/mm³.

- **Foarte rare ($<1/10000$):** tuberculoză;

Hepatotoxicitatea. CLD poate fi asociată cu leziuni hepatice, motiv pentru care este recomandată monitorizarea funcției hepatice pe parcursul tratamentului.

Riscul de malignitate. Datele cumulative post-aprobare indică faptul că spectrul malignităților la pacienții tratați cu CLD se aseamănă cu distribuția tipurilor de cancer din populația generală, fără dovezi privind un risc crescut neoplazic asociat tratamentului.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74).

Investigații suplimentare: QuantiFERON-TB Gold (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie (vezi pagina 74); screening pentru malignități conform ghidurilor naționale.

Vaccinuri: După tratament, vaccinarea cu vaccinuri cu germeni vii poate fi luată în considerare doar când numărul de limfocite a revenit la ≥ 1000 celule/mm³. Vaccinul pentru VHB este recomandat în absența unui titru protector (la populații aflate la risc).

Contraindicații: Următoarele reprezintă contraindicații absolute: infecție HIV activă; tuberculoză activă sau hepatită virală activă (B sau C); imunodeficiențe congenitale sau dobândite; malignitate activă; insuficiență renală moderată-severă; insuficiență hepatică moderată-severă (utilizarea în insuficiență ușoară nu necesită ajustarea dozei); sarcină și alăptare; femei cu potențial reproductiv sau bărbați care nu utilizează contracepție eficientă (contraindicație pentru ambii parteneri timp de 6 luni după ultima doză); vârstă <18 ani.

Interacțiuni medicamentoase: Nu s-au descris.

Schimbarea către/de la acest medicament: Decizia se ia în funcție de eficacitate, confort și monitorizare, dar trebuie să țină cont obligatoriu de dinamica limfocitelor și de riscul de reacții adverse.

- **Schimbarea de la anticorpi anti-CD20 (OCR, OFA, RTX):** efectul asupra limfocitelor a rămas predictibil, chiar și când CLD a fost începută la limita inferioară a normalului; se poate iniția CLD când este planificată următoarea doză de DMT anti-CD20 dacă sunt îndeplinite criteriile de la inițierea CLD (vezi mai sus).
- **Schimbarea de la NAT (riscul de LEMP):** CLD se poate începe după 4-6 săptămâni de la ultima doză de NAT (atenție la riscul de rebound la întreruperea NAT, se pot utiliza strategii de bridging); se recomandă obligatoriu IRM și opțional analiza LCR pentru a exclude o LEMP asimptomatică înainte de a începe CLD.

Schimbarea de pe CLD se poate face fără precauții suplimentare la doi ani după ultima tabletă de CLD, dacă s-au încheiat ambele cicluri.

Întreruperea tratamentului:

- **Toxicitate hematologică și limfopenie severă. Opreire definitivă:** dacă refacerea limfocitelor durează mai mult de 6 luni (800 cel/mm^3) sau dacă apar alte citopenii hematologice severe (anemie aplastică, trombocitopenie severă), terapia cu CLD trebuie abandonată definitiv;
- **Sarcina și alăptarea.** Opreire imediată: tratamentul se întrerupe imediat dacă o pacientă rămâne însărcinată în timpul curei. **Alăptare:** medicamentul este contraindicat în timpul alăptării (este interzisă alăptarea cel puțin 7 zile după ultima doză);
- **Apariția sau reactivarea infecțiilor severe.** Infecții cronice/active: tratamentul trebuie oprit sau nu trebuie inițiat dacă se depistează infecții active precum tuberculoză, hepatită B sau C sau HIV. **LEMP:** în cazul suspiciunii clinice sau imagistice a unei infecții cerebrale cu virusul JC, administrarea se oprește imediat până la înfirmarea diagnosticului prin IRM sau puncție lombară. Nu au fost raportate în literatură cazuri de LEMP în timpul terapiei cu CLD;
- **Toxicitate hepatică.** Leziuni hepatice acute: CLD trebuie oprită definitiv dacă se suspectează o afectare hepatică semnificativă din punct de vedere clinic (ex. icter, creșteri masive ale enzimelor hepatice);

- **Malignități active.** Tratatamentul este strict contraindicat și trebuie întrerupt definitiv în cazul în care pacientul primește un diagnostic de malignitate activă în orice stadiu.

Monitorizarea terapiei:

- **Monitorizare hematologică:** Numărul de limfocite se monitorizează la 2 și 6 luni după începerea tratamentului în fiecare an de tratament. Dacă numărul de limfocite scade sub 500 celule/mm³, se monitorizează activ până la revenirea valorilor. Dacă la luna 2 limfocitele sunt <200 celule/mm³, se monitorizează lunar până la luna 6 și periodic ulterior. De asemenea, se monitorizează funcția hepatică cu ocazia recoltării analizelor hematologice;
- **Profilaxie antiherpetică:** se administrează la pacienții cu limfocite <200 celule/mm³;
- **Monitorizare pe termen lung (după cei 2 ani de tratament):** la pacienții fără activitate a bolii în anul 5 și ulterior, consensul MENACTRIMS 2023 recomandă monitorizare regulată atentă fără tratament suplimentar: IRM la 6–12 luni, evaluarea rezultatelor raportate de pacient (PROs), oboseală, funcție vezicală și cogniție. La pacienții la care terapia cu CLD s-a dovedit eficientă (fără recurențe, EDSS stabil, fără activitate lezională nouă la IRM cerebral și spinal) în primii patru ani de la administrarea primei tablete, dar care prezintă agravare a bolii în anul 5 și ulterior, se poate lua în considerare un al treilea curs (ciclul 3) sau un al patrulea curs (ciclul 4) de CLD în doza de 1,75 mg/kg/an sau schimbarea la o terapie alternativă cu eficacitate înaltă.
- **Managementul recidivelor după tratament:** Trecerea la o terapie cu un alt mecanism de acțiune poate fi luată în considerare la pacienții cu activitate de tip breakthrough (reactivare) înainte de al doilea curs sau în decurs de un an după finalizarea celui de-al doilea curs, deși, de cele mai multe ori, eficacitatea CLD este superioară după ciclul 2.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Pacientele și partenerii pacienților de sex masculin tratați cu CLD trebuie consiliate înaintea inițierii tratamentului atât în anul 1, cât și în anul 2, cu privire la posibilitatea unui risc sever pentru făt și la necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace pentru evitarea unei

sarcini. Pacientele trebuie să evite sarcina în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de CLD în fiecare an de tratament. Pacienții de sex masculin trebuie să prevină apariția unei sarcini la parteneră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de CLD.

Pacienți vârstnici: Nu s-au efectuat studii pentru a evalua farmacocinetica cladribinei la vârstnici cu SM. O analiză de cinetică populațională nu a identificat niciun efect al vârstei (interval 18-65 de ani) sau al sexului asupra parametrilor farmacocinetici ai cladribinei. Unele articole sugerează utilizarea cladribinei ca „exit therapy” la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală/hepatică: Nu s-au efectuat studii pentru a evalua farmacocinetica cladribinei la subiecți cu insuficiență renală sau hepatică.

Bibliografie selectivă

1. European Medicines Agency. Mavenclad (cladribine) - Summary of Product Characteristics (SmPC). ema.europa.eu.
2. EMD Serono, Inc. MAVENCLAD® (cladribine) tablets, for oral use. Prescribing Information. accessdata.fda.gov.
3. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
4. Giovannoni G., et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-426.
5. Giovannoni G., et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-1604.
6. Comi G., et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174.
7. European Medicines Agency - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Meeting highlights, January 10-13, 2022. ema.europa.eu.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE updates guidance for MS treatment with cladribine. 2024. nice.org.uk.
9. MAVENCLAD 10 mg comprimate (Cladribină). Ghidul medicului prescriptor. anm.ro.
10. Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Scleroza multiplă - tratament imunomodulator. iunie 2024. cnas.ro.
11. Vermersch P., et al. Reduction of risk of secondary progressive multiple sclerosis within 2 years of treatment with cladribine tablets: an analysis of the CLARITY study. *ACTRIMS Forum.* 2020.
12. FDA approves new oral treatment for multiple sclerosis [press release]. FDA. 2019.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (Technology appraisal guidance TA616). NICE. 2019.
14. Mathews J., et al. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther.* 2022;11(2):547-567.
15. Giovannoni G., et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult Scler.* 2023;29(7):851-861.
16. Cook S., et al. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: A retrospective analysis of the CLARINET-MS study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102213.

VII.2.7. Natalizumab

Cristina Tiu

DCI	Natalizumab (NAT)
Clasa medicamentului	Anticorp monoclonal HE-DMT
Cale de administrare	Intravenos, subcutanat
Dozare	<i>Intravenos</i> – 300 mg la fiecare 4 săptămâni (alternativ interval extins de administrare, de obicei 6 săptămâni, în vederea scăderii riscului de LEMP) <i>Subcutanat</i> – 300 mg (2 seringi preumplute de 150 mg) la fiecare 4 săptămâni (6 săptămâni off-label)
Indicații	<i>România:</i> SMRR activă (conform protocolului CNAS în vigoare) <i>Internațional:</i> SMRR, CIS cu activitate severă și factori de prognostic nefavorabil, SMSP activă
Permis în sarcină/alăptare	NAT traversează placenta în trimestrele II și III de sarcină (în caz de expunere tardivă pot apărea anomalii hematologice la nou-născut: anemie, trombocitopenie) și trece în laptele matern. Se recomandă ca în cazurile selecționate când se decide continuarea pe perioada sarcinii, ultima doză să se administreze în săptămâna 34 de sarcină cu interval extins (6–8 săpt.), pentru a minimiza expunerea fetală și a se relua după minim 2 săptămâni post-partum. O pauză mai lungă predispune la o recurență SM. Proprietățile farmacocinetice pot fi modificate în timpul sarcinii (clearance crescut), revenind la statusul anterior în perioada post-partum. Recomandările referitoare la alăptare variază (NAT trece în laptele matern în cantități mici), decizia va fi luată în mod individualizat.

Mecanism de acțiune:

Face parte din clasa anticorpilor monoclonali (anticorp monoclonal umanizat tip IgG4 împotriva subunității $\alpha 4$ a integrinei $\alpha 4\beta 1$ de pe suprafața limfocitelor T activate). Acționează prin blocarea legării $\alpha 4\beta 1$ de VCAM-1, inhibând astfel adeziunea fermă și transmigrarea limfocitelor Th prin BHE la nivelul SNC, ceea ce reduce numărul de celule inflamatorii la nivelul parenchimului cerebral.

Mod de prescriere:

Intravenos: perfuzii de 300 mg o dată la 4 săptămâni, cu opțiunea de interval de administrare extins (6 săptămâni) pentru pacienții cu risc de LEMP. Se va administra soluția sub formă diluată în NaCl 0,9%, după ce aceasta atinge temperatura camerei, pe durata unei ore, cu monitorizare pentru semne și simptome ale potențialelor reacții de hipersensibilitate. Pacientul se monitorizează cel puțin o oră după administrare la primele 12 perfuzii.

Subcutanat: cele 2 seringi preumplute se administrează succesiv, la cel mult 30 de minute una de cealaltă (doza totală de 300 mg), cu o distanță mai mare de 3 cm între locurile de administrare. Se vor utiliza drept locuri de administrare coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Pacientul se monitorizează în timpul administrării și cel puțin o oră după pentru primele 6 injecții.

La momentul elaborării acestui ghid nu este permisă la nivel național administrarea subcutanată *la domiciliu* (de către pacient/aparținător/alt cadru medical). În cazul în care protocolul de prescriere se va modifica, administrarea la domiciliu poate fi permisă doar dacă după primele 6 administrări pacientul nu a prezentat nicio reacție adversă, iar clinicianul din centrul de SM consideră că pacientul/aparținătorul este apt să gestioneze corect administrarea.

Eficacitate clinică:

Studii pivot: Studiul AFFIRM (a comparat NAT 300 mg i.v. administrat la 4 săptămâni cu placebo): reducerea RAR cu 68%, a leziunilor T2 noi/cu dimensiuni crescute cu 83% și a leziunilor captante de contrast cu 92%. Studiile DELIVER și REFINE au demonstrat un profil farmacocinetic și farmacodinamic comparabil între administrarea subcutanată și cea intravenoasă.

Date pe termen lung: Tysabri Observational Program (TOP): registru internațional prospectiv; la analiza la 5 ani, eficacitatea clinică s-a menținut; **STRIVE:** studiu prospectiv observațional pe 4 ani la pacienți anti-JCV negativi cu SMRR recent diagnosticată: 75,4% au atins NEDA-3 după 4 ani.

Profil de siguranță:

- **Reacții adverse. Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** cefalee, infecții ale tractului urinar, infecții respiratorii superioare, nazofaringită, oboseală, artralgii;

- **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** reacții de hipersensibilitate la perfuzie, reacții la locul de injectare, anticorpi neutralizanți anti-NAT, greață, vărsături, diaree;
- **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** reacții anafilactice/anafilactoid, infecții herpetice, hepatotoxicitate;
- **Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$):** LEMP, IRIS (sindrom inflamator de reconstituție imună), trombocitopenie imună;
- **Cu frecvență necunoscută:** limfom non-Hodgkin, melanom.

Aspecte speciale legate de siguranță

LEMP (vezi pagina 265)

- **IRIS post-NAT:** după întreruperea NAT în contextul LEMP confirmată, plasmafereza accelerează clearance-ul medicamentului și favorizează apariția IRIS, un sindrom inflamator paradoxal cu agravare clinică și creștere a leziunilor IRM;
- **Infecții oportuniste non-LEMP** (rare, dar potențial fatale): au fost raportate cazuri de encefalită cu virus herpes simplex, encefalită cu virus varicelă-zoster, criptococoză, infecția cu virus JC a celulelor granulare cerebeloase;
- **Necroza acută retiniană** este o infecție virală retiniană fulminantă, determinată de virusuri din familia herpesvirusurilor, care poate provoca amauroză. Dacă pacientul prezintă scădere de acuitate vizuală, hiperemie și durere oculară, tratamentul trebuie întrerupt și pacientul îndrumat spre evaluare oftalmologică cu suspiciunea de necroză retiniană (ținând cont de faptul că se află în tratament cu NAT).

Anticorprii neutralizanți anti-NAT se dezvoltă la aproximativ 6% dintre pacienții tratați și conduc la pierderea eficacității tratamentului și la creșterea evenimentelor adverse. Acești anticorpi pot fi **tranzitorii** (decelabili la un singur moment de timp, 3%; pacienții redobândesc eficacitatea terapeutică odată ce anticorprii dispar, în aproximativ 6 luni) sau **persistenți** (detectabili la două sau mai multe momente de timp de la inițierea tratamentului). Screening-ul de rutină nu este recomandat tuturor pacienților. Testarea trebuie considerată la pacienții cu reacții persistente la perfuzie sau răspuns clinic suboptim după 6 luni de tratament. Testarea nu se recomandă înainte de 6 luni. Dacă testul este pozitiv, se repetă după 2-3 luni. Dacă ambele testări sunt pozitive, tratamentul trebuie întrerupt. Stratificarea riscului de a dezvolta LEMP la administrarea prelungită a

NAT la pacienții cu anticorpi anti-JCV pozitivi este detaliată în anexă (pagina 265).

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înainte de inițierea oricărui DMT, pagina 74).

Investigații suplimentare înainte de inițierea NAT: serologie anti-JCV cantitativă (STRATIFY JCV DxSelect), program internațional de supraveghere a riscului, susținut/organizat de către compania farmaceutică producătoare; bilanț infecțios: consult dermatologic (cazuri selecționate).

Contraindicații: hipersensibilitate la NAT sau la oricare din excipienții produsului; pacienți imunocompromiși (de exemplu pacienți cu afecțiuni hematologice sau reumatologice asociate, ± alte terapii imunosupresoare asociate); pacienți cunoscuți cu neoplasm activ (exceptând carcinomul bazocelular cutanat); pacienți cu antecedente de LEMP/ LEMP activă.

Precauții: hepatotoxicitate, infecții herpetice, hipersensibilitate/ formare de anticorpi neutralizanți persistenți, infecții, trombocitopenie.

Interacțiuni medicamentoase: fără interacțiuni farmacocinetice semnificative documentate; asocierea cu alte terapii imunosupresoare este contraindicată din cauza riscului crescut de LEMP.

Switch către/de la acest medicament: Se va ține cont de timpul de înjumătățire a medicamentului care urmează să fie schimbat, pentru a evita efectul aditiv imun, dar și de riscul de reactivare a bolii.

- **Switch de la NAT la alte imunomodulatoare:** se poate efectua după 4-6 săptămâni de la ultima doză de NAT (atenție la riscul de rebound la întreruperea NAT); NAT scade imunosupravegherea SNC, existând un risc mic de LEMP de tip „carryover” în primele 6-12 luni de la trecerea la un tratament de reconstituire imună; se recomandă IRM obligatoriu și, opțional analiza LCR pentru a exclude o LEMP asimptomatică.
- **Strategia de bridging:** se poate folosi o terapie de întreținere temporară după oprirea NAT.
 - **Fingolimod:** perioadă de washout de 4 săptămâni (prelungirea la 8-12 săptămâni crește riscul de rebound);
 - **Anticorpi anti CD20 (OCR, OFA, RTX):** perioadă de washout de 4-8 săptămâni;

- **DMF:** perioadă de washout de 4-12 săptămâni;
- **IFN β /GA:** perioadă de washout de 4-12 săptămâni (se evită suprapunerea și suprimarea excesivă a sistemului imun);
- **CLD:** perioadă de washout de 4 săptămâni.
- **Switch de la alte imunomodulatoare la NAT**
- **IFN β , GA:** perioadă de washout de 0-4 săptămâni (Nu este o perioadă strictă. NAT poate fi inițiat imediat după ultima doză. Dezescaladare în cazuri selecționate);
- **TFN:** perioadă de washout de 4-8 săptămâni (poate fi necesară eliminarea accelerată prin administrare de cărbune activ sau colestiramină);
- **DMF:** perioadă de washout de 0-4 săptămâni (NAT poate fi inițiat imediat după ultima doză dacă pacientul nu are limfopenie);
- **mS1P (Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod):** perioadă de washout de 4-8 săptămâni (se așteaptă normalizarea limfocitelor, $\geq 1000/\mu\text{l}$; monitorizare strictă pentru reactivarea bolii, rebound);
- **Anticorpi anti-CD20:** perioadă de washout de 6 luni pentru OCR, 30 de zile pentru OFA (se urmărește normalizarea valorilor limfocitelor B);
- **Medicamente de reconstituire imună (alemtuzumab, CLD):** perioadă de washout de 3-6 luni.

Terapii de „bridging”/tranziție (dacă este cazul) utilizate la schimbarea tratamentului: pulsterapia cortizonică a fost utilizată ca strategie de reducere a reactivării bolii după întreruperea NAT (eficacitate incertă).

Întreruperea tratamentului: este asociată cu fenomenul de reactivare a bolii la 4-6 luni post-întrerupere. Se va întrerupe în caz de LEMP, hepatotoxicitate severă, reacții de hipersensibilitate persistente, formare de anticorpi neutralizanți persistenți cu pierderea eficacității; întreruperea se va lua în considerare în caz de seroconversie JCV (index $>1,5$ și durata tratamentului ≥ 24 de luni).

Consilierea tratamentului (reacții la locul injectării, managementul reacțiilor adverse, premedicație, etc.): premedicația poate fi luată în considerare la pacienții cu reacții adverse anterioare (paracetamol 1 g, antihistaminic); reacțiile la perfuzie apar de obicei în prima oră și se gestionează prin oprirea temporară a perfuziei, hidratare i.v. și administrare de antihistaminic/corticosteroid; reacțiile la locul de injectare. în cazul administrării s.c., sunt de regulă ușoare și autolimitate.

Monitorizarea terapiei: HLG completă, transaminaze, creatinină (se pot observa creșteri moderate ale numărului de limfocite, monocite sau eozinofile); repetare index JCV la 6 luni la pacienții fără anticorpi anti-JCV sau la cei cu index JCV <1.5; IRM cerebral la 6 luni de la inițiere, ulterior anual la pacienții cu risc scăzut sau la 3—6 luni la pacienții cu risc mediu/înalt de LEMP (vezi anexa, pagina 265); evaluare neurologică la fiecare 6 luni, EDSS, IRM cerebral și cervico-dorsal.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: poate fi continuat în sarcină în formele active de boală după discutarea în prealabil a riscurilor și beneficiilor asociate deciziei. Tratamentul poate fi continuat până în săptămâna 34 de sarcină cu interval extins (6–8 săptăm.), cu reînceperea cât mai precoce după naștere dacă pacienta nu alăptează. NAT este excretat în laptele matern. Conform indicației europene de produs, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului; datele observaționale indică un transfer redus al NAT în laptele matern, fără detectarea în serul sugarilor. La pacientele cu boală foarte activă, la care întreruperea tratamentului implică un risc semnificativ de reactivare, continuarea tratamentului în perioada alăptării poate fi discutată individual după evaluarea risc-beneficiu (după primele două săptămâni). Reluarea tratamentului poate fi luată în considerare după primele 4-8 săptămâni post-partum. Vezi secțiunea VII.7. Tratamentul femeii în perioada fertilă (pagina 197).

Pacienți vârstnici: administrare precum la populația adultă, cu mențiunea faptului că nu există date disponibile pentru populația peste 65 de ani (din acest motiv, EMA nu recomandă utilizarea NAT la persoanele peste 65 de ani).

Populația pediatrică: nu este aprobat pentru a fi administrat sub vârsta de 18 ani. Se poate administra off-label la copii în vârstă de peste 12 ani. În pofida absenței datelor din studii randomizate controlate, NAT este una dintre cele mai studiate terapii cu eficacitate înaltă în POMS. Baroncini D et al (2022), Kornek B et al (2013), Margoni M et al (2020) și Menascu S et al (2022) au analizat tratamentul cu NAT în POMS și au demonstrat o reducere semnificativă a RAR, a evoluției dizabilității (îmbunătățirea EDSS), reducerea semnificativă a leziunilor T1Gd+/a leziunilor T2/FLAIR noi la IRM, precum și menținerea NEDA-3 cel puțin la 2 ani. Nu au fost raportate cazuri de LEMP (limitare: durata scurtă de urmărire).

Insuficiență renală/hepatică: tratamentul nu a fost studiat la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică; nu există recomandări specifice de ajustare a

dozei în aceste cazuri. Se va sista în caz de icter sau alte semne de disfuncție hepatică. Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică acută cu necesar de transplant hepatic.

Comorbidități: atenție la pacienții cu antecedente de infecții oportuniste, afecțiuni hematologice, antecedente de hepatită B sau C, pacienți sub terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente.

Alte informații:

Informații privind monitorizarea post-perfuzie și algoritmul de stratificare a riscului de LEMP <https://biogenlinc.co.uk/en/products/ms-portfolio/tysabri/post-dose-observation/>

Bibliografie selectivă:

1. European Medicines Agency. Tysabri® (natalizumab). Rezumatul caracteristicilor produsului. ema.europa.eu.
2. Pucci E., et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007621.
3. Singer B.A. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(9):327-336.
4. Yednock T.A., et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992;356(6364):63-66.
5. Polman C.H., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
6. Rudick R.A., et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-923.
7. Wiendl H., et al. Epoch Analysis of On-Treatment Disability Progression Events over Time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One*. 2016;11(12):e0144834.
8. Perumal J., et al. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019;19(1):116.
9. Bloomgren G., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-1880.
10. Ho P.R., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):925-933.
11. Wattjes M.P., et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606.
12. Baroncini D., et al. Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with Natalizumab: a multicenter, observational study. *Neurol Sci*. 2022;43(11):6415-6423.
13. Kornek B., et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):469-475.
14. Margoni M., et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. 2020;267(1):100-105.
15. Menascu S., et al. Effect of natalizumab treatment on the rate of No Evidence of Disease Activity in young adults with multiple sclerosis in relation to pubertal stage. *J Neurol Sci*. 2022;432:120074.

VII.2.8. Alemtuzumab

Mihaela Simu

DCI	Alemtuzumab
Clasa medicamentului	Terapie de reconstituire imună (IRT) HE-DMT
Cale de administrare	Intravenos
Dozare	Cura 1: 12 mg/zi × 5 zile consecutive (perfuzie i.v. zilnică, în 5 zile) Cura 2 (la 12 luni de la cura 1): 12 mg/zi × 3 zile consecutive Cure suplimentare (opționale, în caz de activitate persistentă a bolii): 12 mg/zi × 3 zile, la cel puțin 12 luni față de cura anterioară
Indicații	SMRR activă, cu cel puțin 2 recurențe în ultimele 12 luni sau cu activitate clinică și IRM semnificativă
Permis în sarcină/alăptare	Sarcină: Contraindicat. Este necesară contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după fiecare curs de alemtuzumab. Se va întrerupe tratamentul în caz de sarcină confirmată. Alăptare: Contraindicat pe durata alăptării și 4 luni după ultimul curs. Bărbați: Nu sunt necesare precauții speciale privind contracepția.

Mecanism de acțiune:

Face parte din clasa anticorpilor monoclonali anti-CD52 / terapiilor de reconstituire imună (IRT). Alemtuzumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1-kappa care se leagă specific de glicoproteina CD52, exprimată pe suprafața limfocitelor T și B mature, monocitelor, macrofagelor, eozinofilelor și a celulelor NK, dar absentă pe celulele stem hematopoietice. Administrarea de alemtuzumab determină o depleție rapidă și profundă a limfocitelor T și B circulante prin: citoliză mediată de complement (fixarea complementului induce liza osmotică a celulelor CD52+); citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (celulele NK și macrofagele distrug celulele marcate cu alemtuzumab); apoptoză (inducerea morții celulare programate). Urmează o fază de reconstituire

imunologică de lungă durată (luni–ani), în care limfocitele se refac progresiv din celulele progenitoare care nu exprimă CD52. Limfocitele B se reconstituie în câteva luni (6–12 luni), în timp ce limfocitele T necesită ani pentru refacere completă. Celulele reglatoare (Treg) se reconstituie preferențial, ducând la un echilibru imun predominant antiinflamator și tolerogenic. Această „resetare” a sistemului imun explică efectul terapeutic durabil după administrări limitate (de obicei 2 cursuri), fără necesitatea unui tratament continuu zilnic.

Mod de prescriere:

Alemtuzumab se administrează exclusiv ca perfuzie intravenoasă lentă (pe parcursul a 4 ore), în condiții de spitalizare sau internare de zi, cu monitorizare continuă.

Schema de administrare:

- **Cursul 1:** 12 mg/zi, 5 zile consecutive
- **Cursul 2:** 12 mg/zi, 3 zile consecutive – la 12 luni după cursul 1
- **Cursuri suplimentare (3, 4, 5...):** 12 mg/zi, 3 zile consecutive – la minim 12 luni față de cursul anterior, în caz de activitate persistentă a bolii sau agravare clinică

Premedicație obligatorie (înainte de fiecare perfuzie): Corticosteroizi: MP-IV 1 g (sau echivalent) înaintea primelor 3 perfuzii ale fiecărui curs, pentru prevenirea reacțiilor la perfuzie; **Antihistaminice** și/sau antipiretice (ex. paracetamol) înaintea fiecărei perfuzii; **Profilaxie antivirală:** Aciclovir 200 mg de 2×/zi (sau echivalent), începând în ziua 1 a fiecăruicurs și continuat cel puțin 1 lună după finalizarea acestuia (pentru prevenirea infecțiilor herpetice).

Eficacitate clinică:

Date comparative: O meta-analiză în rețea (network meta-analysis) a poziționat alemtuzumab printre terapiile cu cel mai înalt nivel de eficacitate în SMRR, alături de CLD și anti-CD20.

Date pe termen lung: Studiile de extensie CARE-MS au urmărit pacienți până la 9 ani: 54–63% dintre pacienți nu au necesitat un al treilea curs de tratament după cele 2 cursuri inițiale; RAR a rămas stabilă și scăzută pe tot parcursul urmăririi.

Profil de siguranță:

Reacții la perfuzie (apar de obicei în timpul sau imediat după perfuzie, în primele ore, mai ales în prima zi, și se atenuează cu cursurile ulterioare): cefalee, febră, frisoane, greață, urticarie, prurit, erupție cutanată, eritem facial, hipotensiune, tahicardie, oboseală, dispnee ușoară. N.B. Reacțiile la perfuzie sunt cele mai frecvente reacții adverse. Premedicația cu corticosteroizi, antihistaminice și paracetamol este obligatorie înaintea primelor 3 perfuzii din fiecare curs. Monitorizare continuă pe durata perfuziei și minimum 2 ore după finalizare. Viteza de perfuzie poate fi redusă dacă apar simptome. Adrenalina și alte terapii de urgență trebuie să fie disponibile la locul de administrare.

Infecții: infecții ale tractului respirator superior (rinite, sinuzite, faringite); infecții urinare; herpes zoster cutanat – profilaxia cu aciclovir 200 mg 2×/zi este obligatorie cel puțin 1 lună după fiecare curs; herpes labial, herpes simplex oral.

N.B.: Profilaxia antiherpetică este obligatorie. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție activă, în special cutanată, respiratorie sau urinară.

Boli autoimune secundare. Reprezintă cea mai importantă clasă de reacții adverse ale alemtuzumab. Apar ca urmare a reconstituirii imune dezechilibrate și pot surveni oricând în decurs de 4 ani (sau mai mult) după ultimul curs.

Afecțiuni tiroidiene autoimune (30–40%): boala Basedow-Graves (hipertiroidism), tiroidită autoimună (hipotiroidism), tiroidită Hashimoto. Screeningul tiroidian la fiecare 3 luni este obligatoriu pe toată durata monitorizării; **Purpura trombocitopenică imună** (1–2%): poate fi gravă, cu risc de hemoragii severe. Monitorizare lunară a hemoleucogramei timp de 48 de luni după ultimul curs este obligatorie. Pacientul trebuie instruit să raporteze imediat orice vânătăie, peteșii sau hemoragie neobișnuită; **Nefropatie autoimună** (<1%): nefropatie cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (sindrom Goodpasture), nefropatie mezangială IgA. Monitorizare lunară a sumarului de urină (hematurie, proteinurie) timp de 48 de luni; **Citopeniile autoimune** (anemie hemolitică, neutropenie autoimună): rare, dar posibile.

Malignități (rare): carcinom tiroidian papilar, raportat în studii clinice și post-marketing (N.B. Screeningul tiroidian prin ecografie este recomandat anual la pacienții cu disfuncție tiroidiană confirmată); limfoame, rare, în contextul imunosupresiei profunde

- **Alte reacții adverse frecvente:** gastroenterite, vărsături, diaree, insomnie, anxietate, depresie, dureri musculare, artralгии, epistaxis, limfopenie prelungită (întotdeauna prezentă după tratament), neutropenie tranzitorie.

- **Foarte frecvente ($\geq 1/10$):** infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator inferior, herpes zoster, gastroenterite, herpes la nivelul cavității bucale, limfopenie, leucopenie, cefalee, hiperemie facială, greață, febră, fatigabilitate;
- **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** candidoză orală, candidoză vulvovaginală, gripă, infecții ale urechii, limfadenopatie, sindrom de eliberare a citokinelor; boală Basedow, hipertiroidism, tiroidită autoimună, hipotiroidism, gușă, anticorpi antitiroidieni pozitivi, tahicardie, bradicardie, palpitații, dispnee, hipertensiune/hipotensiune arterială, dispepsie, dureri abdominale, erupție cutanată generalizată (asociată perfuziilor), mialgie, slăbiciune musculară, artralgii, dorsalgie, dureri ale extremităților, spasme musculare, dureri cervicale, proteinurie, hematurie, menoragii, sângerări neregulate menstruale;
- **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** infecții dentare, herpes genital, onicomicoză, purpură trombocitopenică imună, trombocitopenie, scădere a valorilor hemoglobinei, scădere a valorilor hematocritului, depresie, tulburări senzoriale, hiperestezie, conjunctivită, constipație, boală de reflux gastro-esofagian, sângerări gingivale, disfagie, displazie la nivelul cervixului, amenoree, scădere ponderală.

Aspecte speciale legate de siguranță. Boli autoimune secundare: riscul de boală autoimună este cumulativ în timp. Monitorizarea trebuie continuată timp de minim 48 de luni după ultimul ciclu de tratament. Orice semn/simptom nou de natură autoimună necesită evaluare imediată. **Infecții oportuniste:** profilaxia antivirală cu aciclovir este obligatorie. Cazuri de LEMP au fost raportate extrem de rar. Risc cardiovascular acut (rar): cazuri de accident vascular cerebral ischemic și alte evenimente cardiovasculare acute au fost raportate în primele 3 zile după perfuzie.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74).

Investigații suplimentare înaintea inițierii terapiei: QuantiFERON-TB Gold (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie: (vezi pagina 74), IgG VZV (dacă negativ, vaccinare cu cel puțin 6 săptămâni înainte de inițierea tratamentului), TSH ± FT4, sumar de urină (cu microscopie), anticorpi anti-TPO. În cazuri selecționate se recomandă evaluarea statusului de anticorpi anti herpes

simplex: anticorpi anti-HSV IgG (opțional, orientativ); CMV: anticorpi anti-CMV IgG (recomandabil).

Bilanț vaccinal: Verificarea statusului vaccinal complet. Vaccinurile cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate după inițierea alemtuzumab: trebuie administrate cu cel puțin 6 săptămâni înainte și niciodată în perioada de monitorizare post-tratament; vaccinare recomandată pre-tratament (dacă nu a fost efectuată): anti-HPV, anti-pneumococ, anti-meningococ, anti-hepatită B, anti-gripă (vaccin inactivat). Vaccinurile inactivate pot fi administrate, dar imunogenicitatea lor poate fi redusă în perioadele de limfopenie profundă.

Inițierea tratamentului: Set de analize obligatorii anterior inițierii (vezi mai sus); IRM cerebral nativ și cu substanță de contrast (din ultimele 3 luni); IRM cervicodorsal nativ și cu substanță de contrast (din ultimele 3 luni); evaluare clinică neurologică și scor EDSS; ecocardiografie (opțional, recomandat în caz de afecțiuni cardiace preexistente); consultație endocrinologică sau cardiologică dacă sunt identificate afecțiuni relevante la bilanțul pre-tratament.

Contraindicații: **hipersensibilitate** la alemtuzumab sau oricare dintre excipienți; **HIV** confirmat; **sarcină și alăptare**, absența contracepției eficiente; **infecții active severe** necontrolate; **tuberculoză activă** netratată; **insuficiență hepatică sau renală severă** (cu precauție, nu există date suficiente); **malignități active** (cu excepția carcinomului bazocelular); **stare generală precară** care nu permite monitorizarea obligatorie post-tratament.

Precauții: se va efectua monitorizare continuă pe durata fiecărei perfuzii și minim 2 ore după; resursele de urgență (adrenalină, corticosteroizi IV, antihistaminice) trebuie să fie disponibile la locul de administrare; pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea absolută a monitorizării lunare pentru o perioadă de 48 de luni și la semnele de alarmă ale bolilor autoimune secundare (sângerări inexplicabile, modificări tiroidiene, hematurie); alemtuzumab nu trebuie administrat concomitent cu alte terapii imunosupresoare.

Interacțiuni medicamentoase: Alemtuzumab nu a fost studiat sistematic în combinație cu alte terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare pentru SM.

Schimbarea terapiei de la alemtuzumab la alt medicament: din cauza reconstituirii imune prelungite și a riscului de activitate autoimună, schimbarea terapiei de la alemtuzumab la altă terapie trebuie individualizată:

- **Nu este definită o perioadă formală de washout**, dat fiind mecanismul de reconstituire imună (nu de imunosupresie continuă). Se recomandă monitorizarea completă a **refacerii limfocitare** înainte de inițierea altei

terapii (limfocite totale $>800/\text{mm}^3$, limfocite CD4 $>200/\text{mm}^3$); în general 6 luni (o refacere completă poate dura până la 60 de luni). Statusul **infecțios și de boală autoimună** trebuie reevaluat complet. Trecerea la **terapii anti-CD20** sau alte imunomodulatoare de înaltă eficacitate impune precauție suplimentară și interval minim de siguranță verificat prin bilanț imunologic.

Schimbarea de la alt tratament către alemtuzumab:

- De la **IFN β /GA**: Se poate iniția imediat sau cu un interval scurt (2–4 săptămâni). Nu sunt necesare restricții speciale;
- De la **TFN**: Se recomandă procedura de eliminare accelerată (colestiramină) și confirmarea scăderii nivelului plasmatic sub limita de detectabilitate. Ulterior, se inițiază alemtuzumab după refacerea limfocitară ($>800/\text{mm}^3$) și normalizarea transaminazelor;
- De la **DMF**: Perioadă de washout scurtă (1–2 săptămâni). Se recomandă ca limfocitele să fie $\geq 800/\text{mm}^3$ înaintea inițierii alemtuzumab;
- De la **NAT**: Excluderea LEMP asimptomatice prin IRM și/sau PCR LCR pentru JCV este obligatorie. Se poate iniția alemtuzumab la 4–8 săptămâni după ultima administrare de NAT. Riscul de rebound trebuie cântărit față de riscul de reactivare JCV;
- De la **mS1P**: Refacerea limfocitară completă este obligatorie (limfocite $>800/\text{mm}^3$; necesită de obicei 4–8 săptămâni). Unii autori recomandă interval mai lung (până la 3 luni) pentru a evita suprapunerea efectelor;
- De la **CLD**: Similar altor IRT, se va evalua statusul imunologic complet (limfocite, CD4, CD19) și se va iniția alemtuzumab numai după refacerea suficientă a sistemului imun;
- De la **terapii anti-CD20 (OCR, RTX, etc.)**: Nu există un interval farmacocinetic definit. Se recomandă evaluarea refacerii celulelor B (CD19+) și excluderea infecțiilor oportuniste. Unii clinicieni preferă un interval de 6–12 luni.

Întreruperea tratamentului. Administrarea alemtuzumabului este planificată în cure (nu continuă), deci nu există „întrerupere” în sensul clasic al termenului. Decizia de a nu administra un al treilea curs este individualizată pe baza activității bolii și a balanței risc/beneficiu.

- **Boala autoimună severă** (purpura trombocitopenică imună cu trombocite $<30.000/\text{mm}^3$, nefropatie autoimună activă, hipertiroidism sever necontrolat) poate impune amânarea sau renunțarea la un curs suplimentar;
- **Malignitate activă** diagnosticată după primul curs constituie contraindicație pentru cursurile ulterioare;
- **Sarcina** apărută în perioada de 4 luni de la ultimul curs – administrarea următoare se va amâna;
- **Decizia pacientului** – după informare completă și în contextul bolii stabile, pacientul poate refuza cursuri suplimentare. Monitorizarea de siguranță rămâne obligatorie indiferent de numărul de cursuri efectuate;
- În situația în care un pacient dezvoltă LEMP, tratamentul cu alemtuzumab, trebuie oprit definitiv.

Monitorizarea terapiei

- **Lunar (lunile 1-48 după ultimul curs):** HLG completă cu formulă leucocitară (detectarea purpurei trombocitopenice și a altor citopenii); sumar de urină cu sediment urinar (detectarea nefropatiei autoimune); tensiune arterială și frecvență cardiacă (în context de control general);
- **Monitorizare trimestrială (primele 12 luni):** ALT, AST, bilirubină totală; uree, creatinină, sodiu, potasiu; **TSH**, FT4, anticorpi anti-receptor TSH (TRAb) dacă TSH este modificat;
- **Monitorizare semestrială (de la 6 luni post-curs):** bilanț imunologic (limfocite CD4, CD8, CD19, CD56); IRM cerebral (minim) nativ și cu substanță de contrast, recomandabil la 6 luni post-curs 1, ulterior anual (sau mai frecvent dacă există activitate clinică); IRM cerebral și cervico-dorsal (recomandabil anual sau la nevoie clinică);
- **Monitorizare anuală:** evaluare clinică neurologică completă și scor EDSS; anticorpi anti-TPO, anti-Tg (screening tiroidian extins); raport albumină/creatinină urinară (monitorizare renală); ecografie tiroidiană (la pacienți cu disfuncție tiroidiană confirmată); reevaluarea statusului infecțios și vaccinal. Se recomandă furnizarea unui card de alertă pentru pacient (disponibil prin producător), care să conțină informații privind tratamentul, monitorizarea și semnele de alarmă.

Populații speciale:

Femei cu potențial reproductiv: Contracepția eficientă este obligatorie pe durata tratamentului și timp de 4 luni după fiecare curs. Alemtuzumab este contraindicat în sarcină. La descoperirea unei sarcini, raportul risc/beneficiu trebuie evaluat atent împreună cu medicul curant. Alăptarea este contraindicată pe durata tratamentului și 4 luni după ultimul curs (alemtuzumab se excretă în laptele matern).

Pacienți vârstnici: Nu există date clinice sistematice la pacienți peste 55 de ani (vârsta medie în studiile pivotale a fost ~35 de ani). Având în vedere profilul autoimun al reacțiilor adverse și posibilele comorbidități, indicația trebuie atent evaluată la pacienții vârstnici. Monitorizarea poate necesita intensificare.

Insuficiență renală/hepatică: Alemtuzumab nu a fost studiat sistematic la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă. Tratamentul trebuie evitat în insuficiențe severe. Ajustările de doză nu sunt definite.

Pacienți pediatrici: Alemtuzumab nu este autorizat pentru utilizare la copii și adolescenți sub 18 ani.

Alte informații. La nivel european este în vigoare un program de management al riscului (Risk Management Plan), care include un program obligatoriu de monitorizare și materiale educaționale atât pentru medici, cât și pentru pacienți.

Bibliografie selectivă:

1. Cohen J.A., et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS I). *Lancet*. 2012;380(9856):1819-1828.
2. Coles A.J., et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS II). *Lancet*. 2012;380(9856):1829-1839.
3. Havrdova E.K., et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107-1116.
4. Coles A.J., et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126.
5. Traboulsee A., et al. Safety and efficacy of treating relapsing multiple sclerosis with alemtuzumab in patients who have had prior treatment: Long-term follow-up (TOPAZ study). *Mult Scler*. 2020;26(2):185-196.
6. Sanofi Genzyme. Lemtrada (Alemtuzumab) Summary of Product Characteristics. ema.europa.eu.
7. Fogarty E., et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:23-30.
8. Graber M., et al. Recommendations for the Treatment of Multiple Sclerosis in Family Planning, Pregnancy and Lactation in Switzerland. *Clin Transl Neurosci*. 2024;8(3).
9. Willis M.D., et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(9):84.

VII.2.9. Tratamentul imunosupresor (mitoxantronă, ciclofosamidă, azatioprină)

Mitoxantronă

Daniela Anghel

DCI	Mitoxantronă
Clasa medicamentului	Agent citostatic imunosupresor HE-DMT
Cale de administrare	Intravenos
Dozare	12 mg/m ² la fiecare 3 luni; doză cumulativă maximă de 140 mg/m ²
Indicații	SMSP, SMRR
Permis în sarcină/alăptare	Nu: grad înalt de teratogenitate; contraindicat și în alăptare

Mecanism de acțiune și indicații:

Mitoxantrona a primit aprobarea FDA în octombrie 2000 pentru următoarele forme de SM: SMRR agravată, SMSP. Nu este indicată în SMPP. **EMA:** mitoxantrona poate fi utilizată în SMRR activă asociată cu acumulare de dizabilitate, atunci când nu există altă opțiune terapeutică. Raportul **AAN Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee** constată că mitoxantrona reduce probabil ratele de recidivă clinică, activitatea IRM și progresia bolii, dar subliniază că riscurile de cardiotoxicitate și leucemie secundară limitează utilizarea sa. **MENACTRIMS 2023** menționează mitoxantrona ca opțiune de ultimă instanță în formele active de SM, în contextul în care terapiile cu eficacitate înaltă aprobate recent (NAT, OCR, alemtuzumab, CLD) sunt indisponibile sau contraindicate.

Mod de prescriere:

Doza standard aprobată este de 12 mg/m² i.v. la fiecare 3 luni, cu o doză cumulativă maximă pe viață de 140 mg/m². Aceasta corespunde aproximativ unei durate de 2–3 ani de tratament. Mitoxantrona se administrează intravenos în perfuzie lentă (15–30 minute), diluată înainte de administrare.

Eficacitate clinică:

Studii pivot: Studiul MIMS, studiu pivot de fază III, a inclus pacienți cu SMRR agravată sau SMSP, comparând placebo cu mitoxantronă la fiecare 3 luni timp de 24 de luni, demonstrând reducerea progresiei dizabilității (22% vs 8%) și activității IRM.

Reacții adverse:

Cardiotoxicitate. Cardiotoxicitatea reprezintă cel mai important risc. Insuficiența cardiacă congestivă, potențial fatală, poate apărea atât în timpul terapiei, cât și la luni sau ani după încetarea tratamentului. Riscul de insuficiență cardiacă simptomatică este estimat la 2,6% pentru pacienții care primesc mitoxantronă până la doza cumulativă de 140 mg/m².

Leucemie acută mieloidă secundară. Tratamentul cu mitoxantronă la pacienții cu SM crește riscul de apariție a leucemiei acute mieloide secundare (0,25%).

Mielosupresie. Neutropenia este frecventă și poate fi severă, ducând la infecții grave (monitorizare periodică a hemoleucogramei).

Alte reacții adverse: greață, vărsături; alopecie tranzitorie; amenoree/infertilitate (mai ales după doze cumulative mari); infecții ale tractului urinar; creșterea transaminazelor hepatice; colorarea urinei în albastru-verde (24–48 ore după administrare).

Prescripție:

Vezi setul minim de analize la la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74) cu mențiunea că valorile neutrofilelor reprezintă un criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei (neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$); anamneză cardiacă detaliată + examen fizic, ecocardiografie sau scintigrafie miocardică, fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) trebuie să fie $\geq 50\%$ la inițiere; ECG bazal; **QuantiFERON-TB Gold** (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie: (vezi pagina 74).

Contraindicații: FEVS bazală $< 50\%$; doză cumulativă în antecedente ≥ 140 mg/m² (risc cardiotoxicitate cumulativă); insuficiență hepatică - clearance-ul este redus semnificativ, astfel încât pacienții cu SM cu insuficiență hepatică nu trebuie tratați cu mitoxantronă; sarcină și alăptare: potențial teratogen confirmat

pe modele animale; neutropenie bazală $<1.500/\text{mm}^3$; antecedente de cardiotoxicitate severă la antracicline (doxorubicină, daunorubicină); radioterapie mediastinală anterioară (risc cumulativ de cardiotoxicitate).

Consilierea specială la inițiere: consiliere cu privire la fertilitate înainte de inițiere, informare asupra cardiotoxicității și riscului de leucemie secundară.

Monitorizarea terapiei:

- **Monitorizare cardiacă:** FEVS și ECG înainte de fiecare doză, prin aceeași metodă ca la baseline; oprirea tratamentului dacă FEVS scade sub 50% sau dacă apare o scădere semnificativă clinică; monitorizare anuală a FEVS după încetarea tratamentului, pe tot parcursul vieții, pentru cardiotoxicitate tardivă.
- **Monitorizare hematologică:** HLG completă înainte de fiecare doză; nu se administrează doza următoare dacă neutrofilele sunt $<1.500/\text{mm}^3$.
- **Monitorizare oncologică:** screening anual pentru semne de leucemie secundară (HLG, frotiu) și urmărire pe termen lung; vigilență oncologică pe termen lung; riscul de leucemie acută mieloidă secundară persistă ani după încetarea tratamentului.

Bibliografie selectivă:

1. Food and Drug Administration (US). Novantrone (mitoxantrone) for injection concentrate: prescribing information. *fda.gov*.
2. European Medicines Agency. Novantrone (mitoxantrone): annex II - article 30 referral. *ema.europa.eu*.
3. Marriott J.J., et al. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(18):1463-1470.
4. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;83:105435.
5. Food and Drug Administration (US). Mitoxantrone hydrochloride (marketed as Novantrone and generics): healthcare professional information sheet. *fda.gov*.
6. Hartung H.P., et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2018-2025.

Ciclofosfamida

Daniela Anghel

DCI	Ciclofosfamidă
Clasa medicamentului	Agent alchilant citostatic cu acțiune imunosupresoare HE-DMT
Cale de administrare	Intravenos
Dozare	Protocol Boston (400-500 mg/m ²) săptămânal (timp de o lună) urmat de 700-1000 mg/m ² la fiecare 2 luni timp de un an
Indicații	Off-label în SMRR agresivă, SMSP, SMPP cu inflamație activă documentată la IRM Înainte de transplantul autolog de celule stem hematopoietice
Permis în sarcină/alăptare	Contraindicat, înalt teratogen. Contraindicat în alăptare.

Mecanism de acțiune:

Agent alchilant cu efect depletiv limfocitar profund.

Indicații:

Notă: Ciclofosfamida nu are aprobare FDA sau EMA pentru SM. Utilizarea sa în SM reprezintă o **indicație off-label**, bazată pe evidențe clinice și experiență de lungă durată în centrele specializate. Ciclofosfamida are o penetrare bună a BHE și este utilizată în SM în următoarele contexte clinice: SMRR activă, fără răspuns la terapii aprobate; SM progresivă (SMSP, SMPP) cu inflamație activă documentată la IRM, ca terapie de salvare; face parte din unele scheme ale centrelor specializate de condiționare înaintea AHSCT.

Eficacitate clinică:

Nu există studii randomizate care să ateste rolul utilizării ciclofosfamidei ca terapie de salvare. Ciclofosfamida prezintă un profil de risc semnificativ. Datele pe termen lung sunt limitate la cohorte deschise. Toxicitatea cumulativă și existența unor alternative moderne mai sigure plasează ciclofosfamida în categoria terapilor de rezervă.

Reacții adverse:

- **Cistita hemoragică** este reacția adversă specifică ciclofosfamidei, produsă de metabolitul său toxic, acroleina. Incidența este de până la 4,5% la pacienții cu SM tratați cu doze moderate. Acroleina irită mucoasa vezicală și poate produce leziuni severe sau fatale. Administrarea de mesna (2-mercaptoetanosulfonat de sodiu) și hidratarea intensivă (2–3 litri/zi) sunt măsuri standard de profilaxie a cistitei hemoragice, deși eficacitatea mesnei rămâne controversată în literatură. **Profilaxia cistitei hemoragice:** hidratare intensivă: 2–3 litri/zi per os sau i.v. înainte, în timpul și după administrare; schema de administrare a mesnei: 20% din doza de ciclofosamidă la 0, 4 și 8 ore post-administrare (sau perfuzie continuă); golirea frecventă a vezicii (la 2 ore și înainte de culcare); administrarea orală dimineața pentru a permite drenaj diurn.
- **Toxicitatea gonadală.** Infertilitatea permanentă este una din limitele majore ale ciclofosfamidei la pacienții tineri. Amenoreea și oligospermia sunt frecvente și pot fi permanente, dependente de doză și vârstă.
- **Mielosupresia.** Mielosupresia este frecventă și poate fi severă. Necesită monitorizarea hemoleucogramei complete la 10–14 zile după administrare.
- **Riscul de malignitate** (carcinom vezical, limfoame, leucemii) crește în funcție de doza cumulativă. Dozele cumulative >80–100 g sunt asociate cu cel mai înalt risc. Supravegherea oncologică pe termen lung este obligatorie.
- **Alte reacții adverse:** greață, vărsături (mai ales la doze mari); alopecie tranzitorie (3–6 săptămâni); cardiotoxicitate la doze mari (>120–170 mg/kg), risc de miocardită acută; fibroză pulmonară interstițială (rară); hiponatremie prin SIADH (la doze mari IV).

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înaintea inițierii oricărui DMT, pagina 74).

Investigații suplimentare: QuantiFERON-TB Gold (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie: (vezi pagina 74); analiză urinară completă, excluderea hematuriei microscopice preexistente; ECG și ecocardiografie la doze mari planificate sau la pacienți cu risc cardiac; consiliere privind conservarea fertilității, obligatoriu la pacienții tineri.

Inițierea tratamentului: Nu există un protocol standardizat unic. Cele mai utilizate scheme sunt:

- Terapie de inducție (Boston protocol): 400–500 mg/m² i.v. săptămânal × 4 săptămâni, urmat de
- Terapie de menținere (pulsterapie): 700–1000 mg/m² i.v. la fiecare 2 luni × 12 luni
- Doza cumulativă trebuie menținută sub 80–100 g pentru a limita riscul de carcinom vezical
- Înainte de AHSCT: 200 mg/kg (50 mg/kg/zi × 4 zile) în condiționare non-mieloablativă sau mieloablativă

Contraindicații: hipersensibilitate la ciclofosamidă sau la excipienți; obstrucție urinară (risc de cistită hemoragică severă); cistită activă (contraindicație relativă); mielosupresie severă preexistentă; sarcină (teratogenitate confirmată) și alăptare; infecții active necontrolate; insuficiență renală severă (risc de acumulare a metaboliților toxici); antecedente de cistită hemoragică indusă de ciclofosamidă sau de alte cauze; doze cumulative anterioare >80–100 g (risc de carcinom vezical).

Monitorizarea terapiei: **Monitorizare hematologică:** HLG completă la 10–14 zile după fiecare doză; doza următoare se amână până la recuperarea hematologică; **Monitorizare urologică:** analiză urinară la fiecare doză pentru detectarea precoce a hematuriei microscopice. Dacă aceasta apare, se suspendă tratamentul și se efectuează consult urologic; cistoscopie periodică la pacienții cu doză cumulativă semnificativă (≥50 g); **Monitorizare renală și hepatică:** creatinină, eGFR, AST, ALT la fiecare doză; ajustarea dozei la insuficiență renală (reducere cu 25% la eGFR 10–50 mL/min); **monitorizare oncologică pe termen lung:** cistoscopie anuală după doză cumulativă >50 g; HLG anuală și screening leucemie secundară; supravegherea este necesară până la 17 ani post-tratament pentru carcinom vezical.

Bibliografie selectivă:

1. Krishnan C., et al. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(4):229-241.
2. Ogino M.H., et al. Cyclophosphamide. StatPearls Publishing. 2023.
3. Food and Drug Administration (US). Cyclophosphamide: prescribing information. [fda.gov](https://www.fda.gov/oc/ohrt/cyclophosphamide).
4. Almalag H.M., et al. Incidence of hemorrhagic cystitis after cyclophosphamide therapy with or without mesna: a cohort study and comprehensive literature review. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(2):449-460.
5. Osen A., et al. Cyclophosphamide for severe acute forms of central nervous system inflammatory disorders. *J Neurol Sci.* 2023;451:120693.

Azatioprina

Daniela Anghel

DCI	Azatioprină
Clasa medicamentului	Imunosupresor, antimetabolit (analog purinic) ME-DMT
Cale de administrare	Orală
Dozare	1–3 mg/kg/zi (doză de întreținere); ajustare în funcție de toleranță și indicație
Indicații	SMRR, acces limitat la terapii moderne (țări cu resurse limitate) – prima linie off-label SMRR, răspuns suboptimal la terapii de linia I, fără acces la terapii noi – alternativă off-label
Permis în sarcină/alăptare	Nu. În situații foarte bine justificate, ghidurile internaționale de reumatologie consideră azatioprina compatibilă cu sarcina sub o monitorizare foarte strictă.

Mecanism de acțiune:

Antimetabolit purinic care inhibă proliferarea limfocitelor.

Mod de prescriere:

Azatioprina nu este aprobată de FDA sau EMA pentru tratamentul SM. Cu toate acestea, în unele țări europene este utilizată și rambursată (Italia, Marea Britanie, țări cu resurse limitate). Utilizarea sa în SM reprezintă o indicație off-label, justificată de o experiență clinică de peste 40 de ani. OMS a inclus azatioprina pe Lista Medicamentelor Esențiale pentru SM, recunoscând rolul său ca alternativă accesibilă în țările cu venituri mici și medii, în care DMT de primă linie aprobate nu sunt disponibile sau accesibile financiar.

Reacții adverse:

- **Mielosupresia** este cea mai frecventă reacție adversă serioasă, apărând la 3–17% din pacienți. Leucopenia ușoară (leucocite 3000–4000/mm³) este frecventă și, în doze terapeutice pentru SM, poate fi de fapt utilă clinic ca marker de eficacitate. Leucopenia severă (<3000/mm³) impune reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Riscul de mielosupresie severă este semnificativ crescut la pacienții cu activitate scăzută sau absentă a tiopurin-metiltransferazei (TPMT): heterozigoții (~10% din populație) au risc

intermediar, iar homozigoții (~0,3%) prezintă risc de mielosupresie severă la doze standard.

- **Testare farmacogenetică** - TPMT. Testarea activității sau genotipului TPMT înainte de inițierea tratamentului este recomandată. Testarea TPMT nu substituie monitorizarea periodică a hemoleucogramei, care rămâne obligatorie pentru toți pacienții. Interpretarea rezultatelor: metabolizator normal (~87–97%): doză standard; metabolizator intermediar (~10%): reducerea dozei cu 30 –70%; titrare lentă cu monitorizare atentă; metabolizator slab (0,3%): contraindicație relativă; se consideră un agent alternativ.
- **Alte reacții adverse: Hepatotoxicitatea** apare la până la 10% din pacienții tratați cu azatioprină. Se manifestă ca creștere a transaminazelor (AST, ALT), de obicei reversibilă la reducerea dozei. Rar, poate apărea hepatită colestatică sau boală veno-ocluzivă hepatică. **Intoleranță gastrointestinală.** Greața, vărsăturile și disconfortul abdominal sunt frecvente în primele săptămâni de tratament și reprezintă principala cauză de întrerupere precoce (până la 20% din pacienți), în special în primele luni. Administrarea cu alimente reduce semnificativ simptomele gastrointestinale. **Risc de malignitate.** Utilizarea pe termen lung a azatioprinei este asociată cu un risc crescut de limfoame (mai ales limfom non-Hodgkin) și neoplasme cutanate (carcinom bazocelular și spinocelular). Riscul este dependent de doza cumulativă și durata tratamentului și apare după ani de tratament. **Risc de infecții.** Imunosupresia indusă crește susceptibilitatea la infecții bacteriene, virale (herpes zoster, CMV, EBV) și oportuniste. Riscul este proporțional cu gradul de limfopenie.

Prescripție:

Vezi setul minim de analize de la inițierea DMT (Investigații recomandate înainte de inițierea oricărui DMT, pagina 74).

Investigații suplimentare înainte de inițierea terapiei: QuantiFERON-TB Gold (dacă este pozitiv, consult pneumologic și stabilirea indicației de profilaxie a tuberculozei conform convenției cu Societatea de Pneumologie: (vezi pagina 74);

Inițierea tratamentului: Doza țintă recomandată este de 2–3 mg/kg/zi oral, ca doză unică sau împărțită în două prize. Titarea se face progresiv: săptămâna 1–2: 50 mg/zi; se crește cu 50 mg la fiecare 2 săptămâni, până la doza țintă; doza finală: 2–3 mg/kg/zi, ajustată la formula leucocitară (număr total de leucocite

țintă: $3,5-4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$). Efectul terapeutic maxim se instalează lent: se așteaptă minimum 6–12 luni până la evaluarea răspunsului clinic.

Contraindicații: Hipersensibilitate la azatioprină, la 6-mercaptopurină sau la oricare dintre excipienți; sarcină: azatioprina este teratogenă cu risc de malformații congenitale și imunosupresie neonatală; alăptare: metaboliții activi se excretă în laptele matern; deficiență severă de TPMT; administrare concomitentă cu alopurinol fără ajustarea dozei; infecții active necontrolate; mielosupresie preexistentă severă; antecedente de neoplasm indus de azatioprină; insuficiență hepatică severă.

Vaccinări: Vaccinurile vii sunt contraindicate pe parcursul tratamentului imunosupresor. Vaccinarea antigripală anuală și antipneumococică sunt recomandate (vaccinuri inactivate).

Monitorizarea terapiei: Monitorizare hematologică. Monitorizarea hemoleucogramei complete este obligatorie: săptămânal, în primele 8 săptămâni de tratament sau după fiecare creștere a dozei; lunar, în următoarele 4 luni; la fiecare 3 luni, ulterior, pe toată durata tratamentului; mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală/hepatică, vârstnici sau la doze mari; **Criterii de ajustare a dozei sau oprire:** leucocite $<3000/\text{mm}^3$: reducerea dozei cu 50%; leucocite $<2500/\text{mm}^3$ sau neutrofile $<1000/\text{mm}^3$ sau trombocite $<100000/\text{mm}^3$: oprirea temporară a tratamentului; **Monitorizare hepatică:** creșterea transaminazelor, de obicei reversibilă, duce la reducerea dozei. La creșterea >3 ori față de limita superioară a normalului: reducerea dozei sau suspendarea terapiei; **Monitorizare clinică:** evaluare clinică neurologică (EDSS, RAR) la fiecare 6 luni; IRM cerebral anual pentru evaluarea activității lezionale. Evaluarea răspunsului după minimum 12 luni de tratament la doză optimă; **Monitorizare oncologică pe termen lung:** examinare anuală a tegumentelor (risc de carcinom cutanat); evitarea expunerii excesive la soare; utilizarea fotoprotecției; secreening pentru limfoame (adenopatii) la vizita anuală.

Bibliografie selectivă:

1. Kieseier B.C. Azathioprine in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(4):205-215.
2. Ridley B., et al. Azathioprine for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;12(12):CD015005.
3. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
4. World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023: report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *WHO Technical Report Series, No. 1049.* WHO. 2023.
5. European Medicines Agency. Jayempī (azathioprine): summary of product characteristics. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).

VII.2.10. Transplantul de celule stem

Adriana Dulămea

Scop și domeniu de aplicare. Prezentul document stabilește criteriile de indicație, modalitatea de selecție a pacienților, procedura de mobilizare și recoltare a celulelor stem hematopoietice, schemele de condiționare și principiile de monitorizare post-transplant pentru **autotransplantul de celule stem hematopoietice (ASCT / AHSCT)** la pacienții cu SM. Documentul se adresează echipei multidisciplinare implicate – hematolog transplantolog, neurolog, farmacist clinic, personal de afereză și de îngrijire.

Context și poziționare terapeutică. Conform recomandărilor ECTRIMS–EBMT 2025 și ghidurilor EBMT ADWP / JACIE (European Society for Blood and Marrow Transplantation), ASCT este indicat în formele de SMRR foarte active, refractare la DMT cu eficacitate înaltă, fiind considerat un tratament de escaladare în centre specializate. În formele severe, rapid evolutive, ASCT poate fi luat în considerare. Rezultatele din seriile moderne arată rate de NEDA-3 de aproximativ **60–70% la 3–5 ani** și o mortalitate legată de procedură sub 1% în centrele cu experiență, ceea ce a determinat EBMT să recunoască AHSCT ca opțiune terapeutică standardizată („standard of care, clinical evidence available”) pentru SMRR activă, refractară la tratament.

Selecția pacientului. Profilul ideal pentru ASCT (beneficiu maxim). Recomandarea standard vizează pacienții cu SMRR care întrunesc, ideal, următoarele criterii (Tabel 9):

Tabel 9. Principalele criterii pentru ASCT

Criteriu	Profil ideal (beneficiu maxim)
Formă de boală	SMRR foarte activă, refractară la ≥ 1 HE-DMT
Vârstă	< 45 de ani (pacienții > 55 de ani „biologic fit” pot fi evaluați individual)
Durata bolii	< 10 ani
EDSS	< 6,0 (scoruri mai mari acceptabile dacă a existat recidivă în lunile precedente)*
Activitate inflamatorie	Dovadă clinică + IRM (recidive, leziuni noi / captante de Gd)
Status cognitiv	Fără afectare cognitivă semnificativă

* **Notă:** valoarea EDSS < 6,0 corespunde profilului ideal definit în recomandările ECTRIMS–EBMT 2025. Unele centre aplică praguri mai stricte (ex. EDSS < 4,0) pentru a maximiza beneficiul funcțional; pragul instituțional poate fi ajustat de echipa multidisciplinară.

Situații în care procedura nu este recomandată (de regulă): la pacienții cu profil nefavorabil, la care raportul risc/beneficiu este defavorabil: SMPP fără semne de inflamație la nivelul SNC; vârstă > 55 de ani; durata bolii >20 de ani; EDSS > 6,0; afectare cognitivă majoră. ASCT **nu este recomandat** în SM în stadiu avansat, tipic progresiv, fără componentă inflamatorie, la pacienții fără posibilitatea de a se autoîngriji sau la cei imobilizați în scaun rulant sau la pat în mai mult de 50% din zi.

Contraindicații. Situații în care riscul procedurii depășește clar beneficiul: SMPP fără activitate inflamatorie; vârstă înaintată; comorbidități severe (cardiace, pulmonare, hepatice, renale); infecții active; status de performanță scăzut (scor Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] > 2); neoplazie activă; boală psihiatrică necontrolată; abuz activ de alcool sau droguri; sarcină; diabet zaharat necontrolat; obezitate morbidă; citopenii severe; boală avansată ireversibilă.

Efectuarea transplantului

A. Evaluarea pre-transplant. Bilanțul pre-transplant confirmă indicația, exclude contraindicațiile și evaluează toleranța la condiționare. Se efectuează în colaborare neurolog–hematolog și include cel puțin: evaluare neurologică și imagistică: scor EDSS, IRM cerebrală și cervico-dorsală cu Gd pentru documentarea activității inflamatorii; evaluare cardiacă: ECG, ecocardiografie cu determinarea FEVS; evaluare pulmonară: probe funcționale respiratorii cu DLCO (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide); funcție renală și hepatică: clearance-ul creatininei, transaminaze, bilirubină; screening infecțios: HIV, AgHBs/anti-HBc, anti-HCV, serologii CMV și EBV, sifilis; screening tuberculoză după caz; test de sarcină la femeile de vârstă fertilă și consiliere privind prezervarea fertilității (crioprezervare de gameți/țesut) înainte de condiționare; evaluare stomatologică, status vaccinal și evaluare psihiatrică / a statusului de performanță (ECOG).

B. Mobilizarea, recoltarea și crioprezervarea celulelor stem. Procedura debutează cu mobilizarea celulelor stem prin administrarea de ciclofosamidă (Cy) 2 g/m² (1,5-3 g/m²), urmată de factor de creștere granulocitar (G-CSF) 10 μg/kgc/zi. Recoltare: celulele stem se recoltează prin afereză, de pe vene periferice sau pe cateter venos central, în funcție de patul venos al pacientului. Tintă minimă: numărul minim necesar pentru efectuarea procedurii este de 2 × 10⁶ celule CD34⁺/kgc. Crioprezervare: grefă crioprezervată conform procedurilor standard ale băncii de celule, cu eliberare după verificarea controlului de calitate.

C. Condiționarea urmează recoltării. Procedura de autotransplant constă în condiționare, care poate fi **mieloablative** sau de **intensitate redusă**, în funcție de statusul și comorbiditățile pacientului. Datele EBMT comparative nu au evidențiat diferențe semnificative de eficacitate, în ceea ce privește NEDA-3, între BEAM/ATG (globulina antitimocitică) și Cy/ATG, regimul Cy/ATG având un profil de toxicitate ușor mai favorabil (Tabel 10). Echipa de la UC Irvine (prof. Stefan Ciurea) care a raportat în 2026 experiența cu Lite-BEAM-R, a observat o rată mai mare de recidivă la pacienții condiționați cu Cy-ATG și consideră Lite-BEAM-R o abordare sigură și eficientă în bolile autoimune, cu rezultate durabile, fără necesitatea imunosupresiei pe termen lung.

Tabel 10. Scheme de condiționare utilizate

Schemă	Componențe și doze
Cy-ATG	Ciclofosamidă: de obicei 200 mg/kg total (ex. 50 mg/kg/zi i.v., 4 zile, zilele -5 → -2) ATG: 5-7,5 mg/kg total (ATG cal/iepure), fracționat în zilele -5 → -1
BEAM	Carmustină (BCNU): 300 mg/m ² i.v. ziua -6 Etopozid: 200 mg/m ² i.v. - zilele -5 → -2, (total 800 mg/m ²) Citarabină: 200 mg/m ² de 2x/zi i.v.- zilele -5 → -2, (total 1600 mg/m ²) Melfalan: 100-140 mg/m ² i.v. ziua -1 ATG: 4,5-7,5 mg/kg total (cal/iepure), fracționat în zilele -3 → -1
Lite-BEAM-R	Carmustină (BCNU): 300 mg/m ² i.v. - ziua -6 Etopozid: 100 mg/m ² i.v. - zilele -5 → -2 Citarabină: 100 mg/m ² la 12 h i.v. - zilele -5 → -2 Melfalan: 100 mg/m ² i.v. - ziua -1 RTX: 375 mg/m ² - zilele +1 și +8

D. Îngrijirea de susținere peri-transplant. Conform practicii standard EBMT, se asigură măsuri de susținere adaptate condiționării și statusului pacientului:

- **Uroprotecție:** mesna (agent uroprotector pentru prevenția cistitei hemoragice, care neutralizează metabolitul urototoxic al ciclofosfamidei) și hidratare.
- **Profilaxie antiinfecțioasă:** antibacteriană, antivirală (aciclovir/valaciclovir), antifungică și anti-Pneumocystis jirovecii.
- **Susținere hematologică:** G-CSF post-perfuzie conform protocolului centrului; transfuzii cu produse iradiate și leucodeplete.
- **Monitorizare infecțioasă** pe parcursul reconstituirii imune.
- **Tratament simptomatic:** antiemetice, managementul neutropeniei febrile.

- **Revaccinare:** conform programului EBMT de revaccinare post-transplant.

Monitorizarea și urmărirea post-transplant

- **Reconstituire hematologică:** grefarea neutrofilelor așteptată în jurul zilelor +10–+14 (mediana în seriile EBMT).
- **Urmărire neurologică:** EDSS și IRM la intervale prestabilite pentru documentarea statusului NEDA; monitorizarea reactivării / progresiei (de obicei la 6 luni inițial, apoi anual după caz).
- **Urmărire pe termen lung:** supravegherea evenimentelor adverse tardive (autoimunitate secundară, fertilitate, neoplazii secundare).
- **DMT post-ASCT:** decizia de reluare a DMT se individualizează în funcție de evoluție, la indicația medicului neurolog.

Rezultate așteptate

- **NEDA-3:** aproximativ 60–70% la 3–5 ani în seriile recente;
- **Mortalitate legată de procedură:** sub 1% în centrele moderne; mortalitate la 100 de zile de 2,0% (BEAM/ATG) vs 1,0% (Cy/ATG) în cohorta EBMT.
- **Experiența cu Lite-BEAM-R (Kongtim et al.):** în lotul UC Irvine, la 3 ani supraviețuirea a fost de 100%, supraviețuirea fără progresie de 92%, iar rata de recidivă de 8%; 75% dintre pacienții cu SM evaluați au avut o scădere a EDSS ≥ 2 puncte la 1 an, fără leziuni IRM active.

Bibliografie selectivă

1. Muraro P.A., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol.* 2025;21(3):140-158.
2. European Academy of Neurology. Recommendations for Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder from ECTRIMS and the EBMT. *Neurology Updates.* 2025. ean.org.
3. Kongtim P., et al. Promising Outcomes Using Reduced-Intensity Conditioning Autologous Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. *Transplant Cell Ther.* 2026;32(2 Suppl):S123.
4. Greco R., et al. BEAM/ATG or cyclophosphamide/ATG as conditioning regimen in autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective analysis of the EBMT autoimmune diseases working party. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60:1628-1634.
5. European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The EBMT Handbook.* ebmt.org.
6. Boffa G., et al. Aggressive MS and Autologous HSCT: a review on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the EBMT. *Mult Scler.* 2025.
7. Cohen J.A., et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(5):845-854.

VII.2.11. Principii de inițiere a DMT

Smaranda Maier, Irina Lata

Introducere

DMT reprezintă baza tratamentului pe termen lung al SM. Obiectivele inițierii tratamentului includ reducerea frecvenței și severității puseelor, limitarea apariției de leziuni noi la examenul IRM, prevenirea acumulării dizabilității și întârzierea tranziției către forma secundar progresivă. Dezideratul de oprire a evoluției bolii rămâne deocamdată dificil de atins. În prezent, sunt disponibile peste 20 de DMT-uri aprobate, cu mecanisme de acțiune, căi de administrare și profiluri distincte de eficacitate și siguranță. Această diversitate necesită o abordare personalizată a deciziei terapeutice.

Raționamentul tratamentului precoce

Inițierea precoce a DMT-urilor după stabilirea diagnosticului de SM reprezintă un principiu esențial deoarece:

- Leziunile axonale ireversibile apar încă din fazele incipiente ale bolii. Procesele inflamatorii și neurodegenerative pot debuta înainte de primul eveniment clinic, în faza prodromală;
- Activitatea inflamatorie, principala țintă a DMT-urilor disponibile în prezent, predomină în stadiile precoce ale bolii. Există o „fereastră de oportunitate” terapeutică, în care intervenția antiinflamatorie în compartimentul periferic are impact maxim; aceasta diminuează pe măsură ce mecanismele neurodegenerative devin dominante. Cu timpul, procesele de neuroinflamație sunt compartimentalizate și se autoîntrețin în SNC;
- Studiile clinice randomizate în CIS au demonstrat că inițierea DMT imediat după primul eveniment demielinizant reduce riscul de conversie la SM clinic definită cu 35-50% comparativ cu placebo. Date observaționale pe termen lung arată că inițierea precoce a DMT, în primele luni de la primul eveniment demielinizant, se asociază cu un risc semnificativ mai scăzut de acumulare a dizabilității, comparativ cu inițierea tardivă;
- PIRA apare încă din fazele precoce ale bolii (CIS și SMRR) și reprezintă un mecanism major de acumulare a dizabilității. Utilizarea DMT-urilor se asociază cu întârzierea atingerii pragurilor de dizabilitate cu câțiva ani, atât prin

reducerea RAW, cât și prin efecte asupra PIRA; acest beneficiu este mai pronunțat în stadiile precoce ale bolii.

Indicații de inițiere a DMT

a. Se recomandă inițierea tratamentului cu DMT la toți pacienții diagnosticați cu SM conform criteriilor McDonald 2024.

b. Pacienții cu CIS care nu îndeplinesc criteriile McDonald 2024 pentru SM, dar prezintă factori predictivi pentru conversie: încărcătura lezională crescută la examenul IRM, un puseu sever cu recuperare incompletă, prezența BOC în LCR și debutul multifocal. Nu se recomandă inițierea DMT la pacienții cu CIS și examen IRM cerebral și cervico-dorsal normal.

c. Pacienții cu SMPP: OCR este singurul DMT cu indicație aprobată în SMPP. Conform EMA, tratamentul este recomandat la pacienții cu SMPP precoce (durată scurtă de evoluție a bolii, nivel scăzut/moderat de dizabilitate) și cu dovezi imagistice de activitate inflamatorie (leziuni noi T2 sau leziuni captante de gadolinu). La pacienții tineri cu SMPP fără activitate inflamatorie documentată, dar cu progresie activă a dizabilității, tratamentul cu OCR poate fi luat în considerare de la caz la caz, deși dovezile sunt limitate și contradictorii;

d. Pacienții cu SMSP activă: prezența recurențelor suprapuse și/sau a activității imagistice (leziuni noi/în creștere T2 sau leziuni captante de Gd).

e. Pacienții cu RIS trebuie îndrumați către un centru specializat de SM pentru monitorizare dacă există mai mulți factori de risc pentru evoluție spre SM: vârstă <37 ani, leziuni medulare sau infratentoriale, leziuni captante de gadolinu, BOC pozitive/ index kFLC crescut, precum și apariția de leziuni noi la examenul IRM de urmărire.

Notă: Indicațiile specifice în funcție de forma clinică și algoritmi terapeutici sunt detaliați în secțiunea VII.2.12 (pagina 158).

Strategii terapeutice de inițiere

Există două strategii principale de inițiere a DMT. Alegerea între acestea trebuie individualizată, pe baza activității bolii, a factorilor de prognostic (detaliat în secțiunea V.4, pagina 59), a profilului de siguranță al DMT-urilor, a planningului familial și a preferințelor pacientului, printr-o decizie comună între medic și pacient.

Clasificarea DMT-urilor în funcție de eficacitate:

- **ME-DMT:** IFN- β 1a, IFN- β 1b, pegIFN beta-1a, GA, TFN, DMF;
- **HE-DMT:** CLD, NAT, alemtuzumab, terapii anti-CD20 (OCR, OFA, RTX - utilizare off-label). mS1P (fingolimod, ozanimod, siponimod, ponesimod) – dar cu mențiunea că în unele ghiduri naționale încep să fie reclasificați ca și ME-DMT;
- **Alte strategii terapeutice cu eficacitate înaltă:** AHSCT.

Notă: Clasificarea DMT-urilor în funcție de eficacitate nu este uniformă în literatura internațională, în special în ceea ce privește poziționarea CLD. Acest ghid adoptă clasificarea cea mai frecvent utilizată în practica clinică.

Strategia de escaladare: această strategie presupune inițierea tratamentului cu un ME-DMT, urmată de escaladare către un HE-DMT în cazul unui răspuns suboptimal.

Indicații: Pacienți SMRR naivi la DMT, fără factori de prognostic nefavorabil (detaliați în secțiunea V.4), la care raportul risc-beneficiu favorizează un profil de siguranță mai bun, dorința de procreare a pacientului.

Avantaje: Profil de siguranță pe termen lung bine documentat, experiență clinică extinsă, majoritatea permit concepția fără o întrerupere a DMT.

Dezavantaje: Risc de control insuficient al bolii, cu acumulare de dizabilitate ireversibilă. Monitorizarea răspunsului terapeutic trebuie efectuată riguros pentru identificarea precoce a activității subclinice. Criteriile de răspuns suboptimal și indicațiile de escaladare sunt detaliate în secțiunea VII.2.13.

Strategia de inducție/Inițiere de primă linie cu terapie de eficacitate înaltă (HE-DMT): această strategie presupune utilizarea unui HE-DMT încă de la diagnostic, cu scopul de a maximiza controlul bolii în fereastra de oportunitate terapeutică. În funcție de modul de administrare, acestea se împart în: terapii de menținere cu administrare continuă (anticorpi anti-CD20, NAT, mS1P); terapii de inducție/reconstituire imună (alemtuzumab, CLD, AHSCT).

Indicații: Pacienți naivi la DMT cu factori prognostici nefavorabili (detaliați în secțiunea V.4) sau SM activă (pagina 59). Date observaționale consistente pe populații vaste de pacienți (Suedia) arată că inițierea precoce cu HE-DMT, comparativ cu strategia de escaladare, se asociază cu reducerea semnificativă a ratei de recurențe, risc mai scăzut de progresie susținută a

dizabilității, risc redus de conversie la SMSP și probabilitate crescută de a atinge NEDA-3 pentru o perioadă mai îndelungată. Beneficiul este maxim la inițierea în primii 2 ani de la debut.

Siguranță: Profilul de siguranță pe termen scurt al unor HE-DMT este comparabil cu cel al ME-DMT în studiile randomizate, cu excepția reacțiilor la administrare. Datele pe termen foarte lung (>10 ani), deși limitate, iar riscurile cumulative (infecții, neoplazii) necesită monitorizare continuă. Alegerea DMT-ului specific, inclusiv între terapiile de menținere continuă și cele de inducție/reconstituire imună, este detaliată în secțiunile VII.2.1-VII.2.10 și în algoritmiile terapeutice din secțiunea VII.2.12.

Alegerea strategiei terapeutice - factori decizionali individualizați (vezi scorul de prognostic pagina 263) sunt condiționați de:

- a) **Activitatea bolii și profilul prognostic** (detaliat în secțiunea V.4): Prezența factorilor de prognostic nefavorabil orientează ferm decizia către inițierea unui HE-DMT, în timp ce absența acestora permite inițierea cu un ME-DMT.
- b) **Profilul de siguranță al DMT-ului** (detaliat în VII.2.1-VII.2.10 și în fișele de medicație din anexe): Riscurile specifice fiecărui medicament trebuie evaluate în raport cu beneficiul terapeutic așteptat.
- c) **Comorbidități**: Prezența comorbidităților (cardiovasculare, hepatice, renale, infecțioase, autoimune, neoplazice) poate limita opțiunile terapeutice.
- d) **Calea de administrare și preferințele pacientului**: medicamente orale (TFN, DMF, CLD, mS1P); medicamente administrate subcutanat sau intramuscular (IFN β , GA, OFA, OCR, NAT); medicamente administrate intravenos (NAT, OCR, alemtuzumab).
- e) **Planificarea familială** (detaliată în secțiunea VII.7): La femeile de vârstă fertilă, și la bărbații care doresc să procreze, planificarea familială trebuie discutată înainte de inițierea DMT și poate influența semnificativ alegerea terapeutică.
- f) **Vârsta pacientului** (detaliată în VII.8, pagina 211): La pacienții cu debut tardiv al SM, raportul risc-beneficiu al DMT-urilor se modifică; eficacitatea DMT tinde să scadă cu vârsta, în timp ce riscul de efecte adverse crește.
- g) **Accesibilitatea tratamentului**: Disponibilitatea DMT-urilor și criteriile de rambursare.

Evaluare pre-terapeutică. Înainte de inițierea oricărui DMT, se recomandă (unde se impune) efectuarea următoarelor evaluări de rutină: analize de

laborator (vezi fișe DMT, capitol VII), test de sarcină, examen neurologic și calcularea scorului EDSS, efectuare SDMT, în cazuri selecționate 9HPT, T25FW, examen IRM cerebral și cervico-dorsal cu contrast de referință. Evaluările specifice fiecărui DMT (screening infecțios suplimentar, evaluare cardiacă, oftalmologică, genotipare, serologie JCV etc.) sunt detaliate în fișele de medicație din secțiunile VII.2.1-VII.2.10 și în anexele corespunzătoare.

Bibliografie selectivă

1. Filippini G., et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD012200.
2. Kappos L., et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology.* 2016;87(10):978-987.
3. Cobo-Calvo A., et al. Association of very early treatment initiation with the risk of long-term disability in patients with a first demyelinating event. *Neurology.* 2023;101(13):e1280-e1292.
4. Montalban X., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):850-865.
5. Toljan K., et al. 2024 diagnostic criteria for multiple sclerosis - a unified approach. *JAMA Neurol.* 2025.
6. Brownlee WJ., et al. Performance of the 2024 McDonald criteria in patients under evaluation for suspected multiple sclerosis. *Neurology.* 2026;106(6):e214688.
7. Yamout B., et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
8. Rashid W., et al. Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance. *Pract Neurol.* 2024.
9. Capela C., et al. Multiple sclerosis disease-modifying treatment algorithms: 2025 positioning of the Portuguese Multiple Sclerosis Study Group. *Acta Med Port.* 2025;38(6-7):414-426.
10. Filippi M., et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol.* 2025.
11. Oreja-Guevara C., et al. Beyond lines of treatment: embracing early high-efficacy disease-modifying treatments for multiple sclerosis management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:17562864241284372.
12. NHS England. Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapies. 2023.
13. Harding K., et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536-541.
14. Buron M.D., et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology.* 2020;95(8):e1041-e1051.
15. Cree B.A.C., et al. Secondary progressive multiple sclerosis: new insights. *Neurology.* 2021;97(8):378-388.
16. Chataway J., et al. Clinical trials for progressive multiple sclerosis: progress, new lessons learned, and remaining challenges. *Lancet Neurol.* 2024;23(3):277-301.
17. Ridley B., et al. Immunomodulators and immunosuppressants for progressive multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;9:CD015443.
18. Wattjes M.P., et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670.
19. Barkhof F., et al. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):866-879.
20. Edan G., et al. Escalation versus induction/high-efficacy treatment strategies for relapsing multiple sclerosis: which is best for patients? *Drugs.* 2023;83(15):1351-1363.
21. Freeman L., et al. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1285-1299.
22. Robin C., et al. Use of disease-modifying therapies in patients with late-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2025;105(3):e213744.

VII.2.12. Principii de tratament pentru scleroza multiplă în funcție de forma clinică (algoritmi)

Vlad Tiu, Cristina Tiu, Irene Davidescu

Introducere

Criteriile McDonald 2024 subliniază că, din punct de vedere fiziopatologic, nu există decât o singură boală SM, iar forma de manifestare clinică (SMRR, SMSP, SMPP etc.) poate fi distinctă.

Deși încadrarea fenotipică este importantă pentru alegerea unui DMT adecvat (studiile clinice de punere pe piață au dovedit eficacitatea fiecărui DMT doar în anumite forme, SMRR, SMPP etc.), amintim că a) majoritatea dizabilității acumulate de pacienții cu SM în cursul bolii este produsă de elementul neurodegenerativ lent, PIRA, și nu de activitatea neuroinflamatorie asociată puseelor (RAW); b) clasificarea DMT ca fiind ME sau HE se face doar pe baza efectului lor împotriva RAW (noi leziuni IRM, pusee etc.) și nu ia în calcul efectul asupra PIRA (vezi capitol VII.3. Biomarkeri ai răspunsului la tratament, pagina 171).

Sunt aprobate peste 20 DMT-uri diferite, cu un număr în creștere de la an la an. Protocolul Național este actualizat periodic pentru a reflecta aceste modificări, însă pot exista latențe care determină discrepanțe între recomandările internaționale și cele naționale.

Autorii acestui ghid atrag atenția că peisajul farmacologic este unul extrem de dinamic, cu apariția constantă de noi DMT sau studii privind eficiența DMT în anumite fenotipuri ale bolii și aproape niciun ghid internațional nu reușește să acopere în mod comprehensiv totalitatea moleculelor utilizabile în SM, la fel ca și posibilele indicații pentru pacienții cu SM.

Acest ghid prezintă în detaliu DMT disponibile în România în septembrie 2026. Alegerea unui DMT în SM rămâne departe de a fi ideală sau măcar lipsită de contradicții. OMS include RTX în lista scurtă a 3 medicamente esențiale pentru tratamentul SM, deși acest medicament continuă să fie folosit la nivel global off-label.

Terapii aprobate în SM la nivel internațional. Tabelul 11 prezintă principalele DMT aprobate în funcție de forma clinică de boală, fiind adaptat după informațiile regăsite în ghidul de diagnostic și tratament AAN, EAN/ECTRIMS, respectiv MENACTRIMS.

Tabel 11. DMT aprobate în SM la nivel internațional

Formă clinică	Medicamente aprobate internațional (EMA/FDA)
CIS	IFN-β1a (IM/SC), IFN-β1b, PegIFN-β1a, GA, TFN, DMF
SMRR ME-DMT	IFN-β1a IM/SC, IFN-β1b, PegIFN-β1a, GA, TFN, DMF
SMRR HE-DMT	mS1P, OCR iv/sc, OFA sc, NAT iv/sc, CLD, Alemtuzumab
SM Înalt Activă (READ)	NAT, OCR/OFA, CLD, Alemtuzumab AHSCT: eșec ≥1 HE-DMT, EDSS ≤6,0, vârstă <45-50 ani
SMSP - cu activitate inflamatorie (EDSS 4,0-6,5)	Siponimod (EDSS 0-6,5 + boală activă) OCR, OFA, Ozanimod, IFN-β1b (SMSP cu pusee, EDSS ≤6,5) Mitoxantronă: de evitat (cardiotoxicitate, leucemie)
SMPP	OCR: singura terapie aprobată EMA/FDA Unde OCR este inaccesibil: alte anti-CD20 (off-label)
N.B. la momentul redactării acestui ghid, fenebrutinib și tolebrutinib sunt în curs de aprobare EMA/FDA, pe baza studiilor recente pozitive în SMPP, respectiv SMSP	

DMT-urile sunt aprobate în România prin Protocolul terapeutic la momentul redactării acestui ghid: L002G (Ordin MS/CNAS nr. 2890/648/2024) reglementează accesul la DMT prin Programul Național de Boli Neurologice - Scleroză Multiplă (Tabel 12).

Tabel 12. DMT aprobate prin protocol terapeutic național de SM

Formă clinică	Medicamente aprobate prin protocol terapeutic național de Scleroză Multiplă
CIS	IFN-β1a IM (EDSS 0-5,5), IFN-β1a SC, IFN-β1b (EDSS 0-5,5), GA, TFN
SMRR (EDSS 0-5,5)	ME-DMT: IFN-β1a im/sc, IFN-β1b, PegIFN-β1a, GA, TFN, DMF HE-DMT: NAT, fingolimod, OCR, OFA, ozanimod, CLD, ponesimod *Boală foarte activă: alemtuzumab
SMSP cu boală activă (EDSS 0-6,5)	Siponimod, IFN-β1b, OCR, NAT, OFA, ozanimod, Fingolimod, CLD
SMPP (EDSS ≤6,5, activitate IRM)	OCR

NB: Unele medicamente din listă prezintă criterii suplimentare pentru inițiere - vezi fișe dedicate

Eficacitatea terapeutică a DMT moderne împotriva PIRA/PIRMA.

DMT au eficiență mai ales pentru scăderea activității inflamatorii din SM, și nu asupra PIRA. HE-DMT par să scadă dizabilitatea acumulată prin PIRA cu aproximativ 30% față de ME-DMT sau placebo, mai ales atunci când sunt inițiate precoce. Detectarea unui episod confirmat de PIRA ar trebui să fie completată printr-o evaluare imagistică (minim IRM cerebral și cervico-dorsal) pentru a putea clasifica episodul ca PIRA sau PIRMA. PIRA și PIRMA rămân concepte greu de implementat în practica curentă, cu lacune semnificative privind cele mai bune decizii terapeutice în raport cu aceste evoluții negative ale bolii.

Bibliografie selectivă:

1. Montalban X, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol.* 2025;24(10):850-865.
2. Lublin FD și Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology.* 1996;46(4):907-911.
3. Lublin FD, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology.* 2014;83(3):278-286.
4. Lublin FD, et al. *How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain.* 2022;145(9):3147-3161.
5. Kuhlmann T, et al. *Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. Lancet Neurol. Elsevier Ltd.* 2023;22(1):78-88.
6. Prosperini L, et al. *Rethinking prognosis in multiple sclerosis: a multiaxial perspective. Nature Reviews Neurology* 2026. Published online May 19, 2026:1-15.
7. Laurson-Doube J, et al. *WHO considers multiple sclerosis treatments essential. Lancet Neurol.* 2024;23(2):140.
8. Rae-Grant A, et al. *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Neurology. Lippincott Williams and Wilkins.* 2018;90(17):777-788.
9. Montalban X, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis.* 2018;24(2):96-120.
10. Yamout B, et al. *Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. Published online 2024.*
11. Casa Nationala de Asigurari de Sanatate. *SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR. Ordin MS/CNAS nr 2890/648/2024. 2024;(Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G)). Accessed May 10, 2026. <https://cnas.ro/wp-content/uploads/2024/06/protocoale-iunie-2024.pdf>*
12. Filippi M, et al. *Early use of high-efficacy disease modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. Journal of Neurology* 2022 269:10. 2022;269(10):5382-5394.

VII.2.13. Principii de schimbare/switch a DMT: inducție, escaladare, dezescaladare, oprirea terapiei

Smaranda Maier, Rodica Bălașa

Această secțiune sintetizează principiile de secvențiere a DMT pe baza recomandărilor ghidurilor internaționale recente: MENACTRIMS 2023, MAGNIMS-CMSC-NAIMS 2021, ghidul AAN 2018, recomandărilor grupului de experți ECTRIMS 2023, precum și a dovezilor din studii observaționale și randomizate de referință.

1. Strategii terapeutice: escaladare versus inducție/tratament precoce cu HE-DMT. Cele două strategii principale de secvențiere a DMT (escaladare și inducție/tratament precoce cu HE-DMT) sunt descrise în capitolul VII.2.11. Alegerea între acestea influențează direct momentul și tipul switch-ului terapeutic ulterior. Strategia de escaladare necesită monitorizare riguroasă pentru identificarea precoce a răspunsului suboptimal și escaladare promptă la un HE-DMT. Strategia de inducție/HE-DMT precoce poate necesita ulterior dezescaladare sau switch lateral, în funcție de evoluția raportului beneficiu-risc pe parcursul bolii.

Monitorizarea în primii ani de tratament utilizând scorul MAGNIMS sau criteriile AAN îmbunătățește considerabil acuratețea predicției și facilitează selecția pacienților care necesită escaladare.

2. Evaluarea răspunsului terapeutic: criterii de switch

2.1. Criterii clinice și IRM de eșec terapeutic. Conform ghidului AAN 2018 și ghidului MENACTRIMS 2023, trebuie să se ia în considerare schimbarea DMT la pacienții care, sub tratament administrat în general 12-18 luni pentru a atinge eficacitatea maximă și în condițiile unei aderențe adecvate, prezintă în decursul unei perioade de 12 luni oricare din următoarele: > 1 recurență clinică sau o recurență severă; ≥ 3 leziuni T2 noi sau cu captare de Gd la examenul IRM (conform ghid AAN 2018 ≥ 2 leziuni IRM noi ca prag de luare în considerare a switch-ului; MAGNIMS utilizează pragul de ≥ 3 leziuni T2 noi pentru a defini activitatea IRM substanțială); progresia dizabilității la examenul neurologic (≥ 2 puncte pe scala EDSS).

Acest ghid adoptă pragul de ≥ 3 leziuni T2 noi drept criteriu clar de escaladare. Managementul activității IRM sub acest prag (1-2 leziuni T2 noi) este detaliat în secțiunea 2.3.

Utilizarea Gd **nu este obligatorie** pentru monitorizarea de rutină, deoarece detecția activității bolii se poate baza pe identificarea leziunilor T2 noi sau în creștere dimensională. Gd este recomandat în situații specifice: la inițierea sau schimbarea DMT, la aproximativ 3-6 luni după switch (pentru stabilirea unui nou baseline), sau când IRM-ul de referință recent nu este disponibil. Detalii suplimentare privind protocoalele IRM sunt prezentate în secțiunea V.3.2. La evaluarea switch-ului, trebuie luate în considerare: severitatea activității bolii, aderența la tratament, profilul de efecte adverse, mecanismul de acțiune al DMT-urilor și dorința pacienților. Toate recurențele sunt considerate relevante clinic și reflectă activitatea bolii, indiferent de severitate.

2.2. Scorul MAGNIMS

Scorul MAGNIMS combină recurențele și leziunile T2 noi la examenul IRM în primele 12 luni de tratament pentru a prezice riscul de agravare a dizabilității (Tabel 13):

Tabel 13. Scorul MAGNIMS în funcție de activitatea bolii

Scor MAGNIMS	Activitatea bolii	Interpretare scor
Scor 0	Fără recurențe și < 3 leziuni T2 noi	Risc scăzut
Scor 1	Fără recurențe și ≥ 3 leziuni T2 noi, SAU 1 recurență și 0-2 leziuni T2 noi	Risc intermediar
Scor 2	1 recurență și ≥ 3 leziuni T2 noi, SAU ≥ 2 recurențe	Risc crescut

Scorul MAGNIMS a fost validat inițial pentru IFN- β și ulterior extins la alte DMT-uri (GA, fingolimod, NAT) într-o cohortă MSBase de 2.293 de pacienți. A fost de asemenea validat pentru DMT-urile orale cu administrare zilnică (DMF, TFN, fingolimod), unde un scor 0 a fost asociat cu rate semnificativ mai scăzute de activitate a bolii și de eșec terapeutic la 36 de luni.

2.3. Conceptul MEDA (Minimal Evidence of Disease Activity).

Conceptul MEDA definește o zonă intermediară între NEDA (absența completă a activității bolii, vezi secțiunea Biomarkeri ai răspunsului la tratament, capitolul VII.3, pagina 171) și eșecul terapeutic clar, în care activitatea IRM este prezentă dar de amplitudine redusă. MEDA se aplică pacienților care prezintă 1-2 leziuni T2 noi în absența recurențelor clinice și a leziunilor captante de Gd; scorul MAGNIMS 0 în absența leziunilor captante Gd a avut un risc de progresie similar cu NEDA iar o singură leziune T2 nouă nu a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de recurență ulterioară.

Recomandarea ghidului: Prezența a 1-2 leziuni T2 noi, fără recurențe clinice, nu impune obligatoriu escaladarea (mai ales dacă pacientul este sub tratament HE-DMT), dar necesită monitorizare atentă și reevaluare IRM la 6 luni. Dacă activitatea IRM persistă la reevaluare (noi leziuni T2 sau apariția de leziuni captante de Gd), se recomandă escaladarea. Prezența a ≥ 3 leziuni T2 noi constituie un criteriu clar de escaladare, indiferent de prezența sau absența recurențelor clinice.

2.4. Conceptul NEDA-3. NEDA-3 este definită prin absența simultană a: recurențelor clinice, progresiei confirmate a dizabilității, leziunilor T2 noi/cu dimensiuni crescute și a leziunilor captante de Gd. Opusul său, **EDA (Evidence of Disease Activity)**, desemnează prezența a cel puțin uneia dintre aceste componente. NEDA-3 rămâne un obiectiv terapeutic important, dar are limitări ca unic criteriu surrogat pentru ghidarea switch-ului terapeutic: fiind predominant determinată de activitatea IRM (leziunile T2 noi sunt mai frecvente decât recurențele clinice), mulți pacienți clasificați ca EDA exclusiv pe baza activității IRM izolate nu dezvoltă progresie a dizabilității pe termen lung. Din acest motiv, unii autori sugerează că tolerarea unei activități minime a bolii poate fi mai utilă clinic decât aplicarea strictă a criteriului NEDA-3.

3. Escaladarea terapiei

3.1. Indicații și algoritm de escaladare

Escaladarea DMT este definită ca trecerea de la un ME-DMT la un HE-DMT, sau de la un ME-DMT la un alt ME-DMT, respectiv HE-DMT cu mecanism de acțiune diferit și eficacitate superioară. Decizia de escaladare se bazează pe criteriile de eșec terapeutic definite în secțiunea 2.1 și pe scorul MAGNIMS. Evaluarea severității activității bolii ghidează alegerea DMT-ului (Figura 11).

În cazul activității moderate (răspuns suboptimal la ME-DMT) opțiunile de escaladare sunt reprezentate de CLD, mS1P, OCR, OFA, NAT (HE-DMT) sau, în cazuri selectate, switch lateral la un alt ME-DMT cu mecanism diferit (IFN β /GA la DMF/TFN). Alegerea între aceste opțiuni se individualizează în funcție de: statusul JCV (NAT - contraindicat la index JCV >1,5 sau cu precauție la JCV pozitiv), planificarea familială (a se vedea secțiunea VII.7, pagina 197), calea de administrare preferată, comorbidități și accesibilitatea tratamentului.

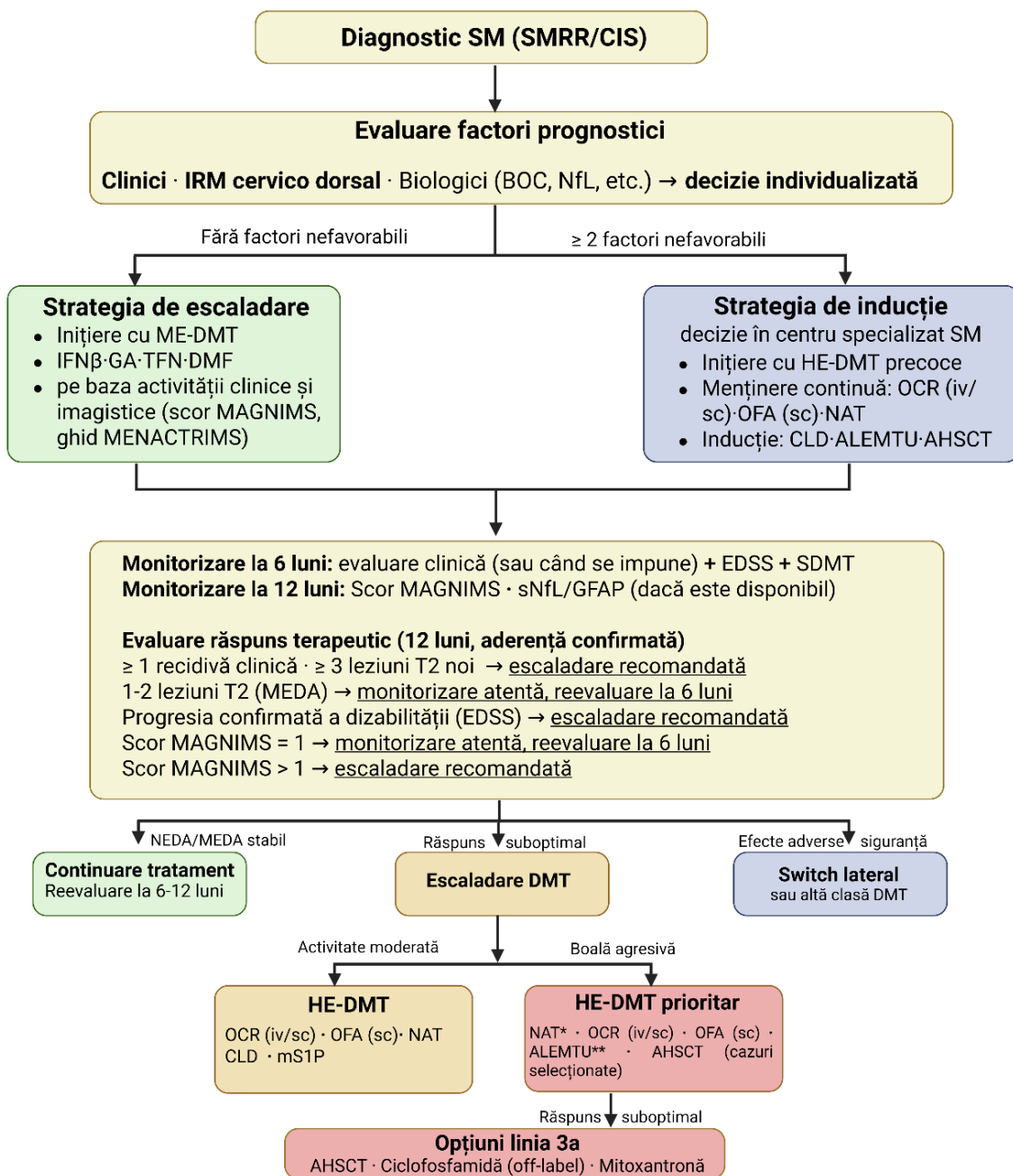
În cazul unei boli cu activitate înaltă/boală rapid evolutivă (scor MAGNIMS 2, recurențe severe cu recuperare incompletă, acumulare rapidă de dizabilitate, factori de prognostic nefavorabili, a se vedea secțiunea V.4), opțiunile recomandate sunt: NAT, OCR, OFA, alemtuzumab (după stratificarea riscului). NAT are cel mai rapid efect terapeutic și poate fi preferat în situații de urgență terapeutică, cu condiția evaluării statusului JCV.

În cazul SM refractare (eșec terapeutic la ≥ 2 HE-DMT-uri) opțiunile terapeutice sunt reprezentate de: AH SCT, ciclofosamidă (off-label), mitoxantronă (cu atenție la doza cumulativă maximă).

3.2. Switch lateral (între DMT-uri de aceeași clasă de eficacitate)

Switch-ul lateral nu implică neapărat o modificare a nivelului de eficacitate, ci o optimizare a raportului beneficiu-risc individual. Trebuie luat în considerare în următoarele situații: efecte adverse intolerabile sau modificări ale analizelor de laborator persistente care afectează aderența; toleranță scăzută la administrarea injectabilă pe termen lung (se recomandă discutarea schimbării la un DMT non-injectabil sau cu frecvență mai redusă de administrare); infecții grave sau modificarea profilului de siguranță (ex. seroconversie JCV sub NAT); preferința pacientului sau modificarea circumstanțelor (planificarea familială, comorbidități noi).

La switch-ul lateral între anti-CD20, se recomandă verificarea nivelurilor de IgG și IgM anterior inițierii noului preparat, deoarece s-a observat un declin mai accentuat al IgG la pacienții care efectuează switch lateral comparativ cu cei care rămân pe același preparat.



Legendă: AHSCT: transplant autolog de celule stem; CLD: cladribină; DMF: dimetil fumarat; GA: glatiramer acetat; HE-DMT: terapie cu eficacitate înaltă; IFN: interferon; ME-DMT: terapie cu eficacitate moderată; mS1P: modulatori de sfingozin-1-fosfat; NAT: natalizumab; OCR: ocrelizumab; OFA: ofatumumab.
 *efect rapid, preferat în urgențe terapeutice (vezi fișe DMT); ** ALEMTU: Alemtuzumab (Indicație EMA: SMRR foarte activă în ciuda unui tratament cu ≥ 1 DMT, sau SMRR severă rapid evolutivă (≥ 2 recidive invalidante într-un an și ≥ 1 leziune gadolinofilă sau creștere semnificativă a încărcăturii T2 față de un IRM recent).
 Ghid MENACTRIMS: dacă pacienții prezintă în decursul unei perioade de 12 luni oricare din următoarele: > 1 recurență clinică sau o recurență severă; ≥ 3 leziuni T2 noi sau cu captare de Gd la examenul IRM se recomandă escaladare; Scor MAGNIMS: Scor 0: Fără recurențe și <3 leziuni T2 noi; Scor 1: Fără recurențe și ≥ 3 leziuni T2 noi, SAU 1 recurență și 0-2 leziuni T2 noi; Scor 2: 1 recurență și ≥ 3 leziuni T2 noi, SAU ≥ 2 recurențe

Figura 11. Algoritm de alegere a DMT (Imagine realizată prin intermediul Biorender)

4. Dezescaladarea terapiei

Dezescaladarea DMT poate implica mai multe strategii: dozare la interval extins (extended interval dosing, EID); switch la un DMT de eficacitate inferioară: trecerea de la un HE-DMT la un ME-DMT; discontinuarea completă a DMT (discutată separat în secțiunea 5).

Rațiunea dezescaladării este determinată de modificarea raportului beneficiu-risc al DMT pe parcursul evoluției bolii și odată cu îmbătrânirea și apariția fenomenului de imunosenescență și de „inflammaging”: beneficiile DMT tind să fie mai mari în fazele precoce ale bolii, în timp ce riscurile (infecții, neoplazii) cresc cu vârsta și cu expunerea cumulativă; activitatea inflamatorie focală (recurențe, leziuni noi la examenul IRM) scade cu vârsta, independent de tratament (Figura 12).

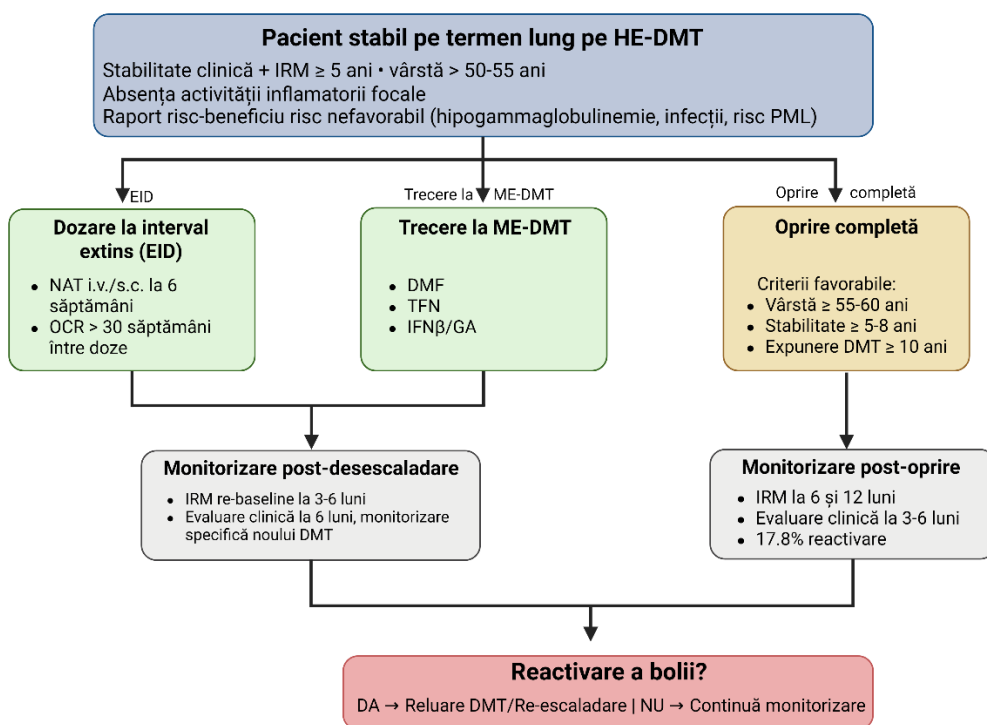
Într-un studiu real-world italian, nu s-a identificat o diferență semnificativă de activitate a bolii între ME-DMT și HE-DMT la pacienții ≥ 45 de ani, în timp ce la pacienții < 45 de ani HE-DMT au fost superioare. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu austriac, în care superioritatea HE-DMT față de ME-DMT nu a mai fost detectabilă peste vârsta de 52 de ani. Beneficiul suplimentar al HE-DMT față de ME-DMT se diminuează progresiv cu vârsta, pragul variind între 45 și 52 de ani în funcție de studiu.

Dezescaladarea poate fi luată în considerare (fără a fi obligatorie) la pacienții care îndeplinesc următoarele condiții: stabilitate clinică și radiologică susținută timp de minim 5 ani sub HE-DMT; vârstă mai înaintată (în general > 50 -55 ani); absența activității inflamatorii focale (recurențe, leziuni noi la examenul IRM); raport beneficiu-risc nefavorabil al continuării HE-DMT (hipogammaglobulinemie, infecții recurente, modificări persistente ale analizelor de laborator, risc de LEMP).

EID poate fi considerată o strategie de dezescaladare. Pentru NAT, studiul randomizat NOVA (faza 3b) a demonstrat că la pacienții stabili sub NAT administrat la fiecare 4 săptămâni i.v., trecerea la administrare la fiecare 6 săptămâni menține controlul bolii fără pierdere semnificativă de eficacitate clinică, cu proporții similare de pacienți care au atins NEDA în cele două grupuri. O analiză retrospectivă a bazei de date TOUCH ($n = 35.521$) a evidențiat un risc semnificativ mai scăzut de LEMP. Pentru OCR, datele privind EID sunt prezentate în fișa de medicație (secțiunea VII.2.5). Prelungirea intervalului de administrare peste 30 de săptămâni nu a relevat modificări clinice, imagistice sau biologice semnificative, iar EID atenuează declinul nivelurilor de imunoglobuline. Pentru OFA, datele privind EID sunt limitate. Datorită administrării subcutanate

lunare și a repleției mai rapide a limfocitelor B comparativ cu OCR, strategiile de EID nu sunt bine caracterizate și nu pot fi recomandate în prezent în afara protocoalelor de cercetare.

Riscul de reactivare a bolii după oprirea DMT variază semnificativ în funcție de mecanismul de acțiune al preparatului. MSBase/OFSEP (>14.000 pacienți) a ierarhizat acest risc astfel: cel mai mare risc de reactivare a fost observat după oprirea NAT și fingolimodului, cu vârful activității la 1-2 luni pentru fingolimod, respectiv 2-6 luni pentru NAT; pentru aceste preparate, intervalele netratate trebuie minimizate, iar switch-ul trebuie planificat cu perioadă de washout cât mai scurtă. Anticorpii anti-CD20 prezintă un risc scăzut de reactivare datorită efectului biologic prelungit al depleției limfocitelor B. IFN β , GA, DMF și TFN prezintă de asemenea un risc scăzut de reactivare, fără fenomen de rebound asociat opririi.



Legendă. EID extended dosing interval; OCR: ocrelizumab; NAT: natalizumab; DMF: dimetil fumarat; TFN: teriflunomidă; IFN: interferon; GA: glatiramer acetat.

Figura 12. Algoritm de dezescaladare și oprire a DMT (Imagine realizată cu Biorender)

5. Oprirea terapiei (discontinuuarea completă a DMT)

Oprirea DMT poate fi luată în considerare la pacienții cu SM stabilă pe termen lung, în special la cei cu vârstă înaintată, sau la cei cu EDSS > 7,5, la care raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului se modifică. Decizia trebuie individualizată și luată în comun cu pacientul, după o discuție informată privind riscuri și beneficii (Figura 13).

Studiul randomizat DISCOMS a inclus 259 de pacienți ≥55 ani, fără recurențe în ultimii 5 ani și fără leziuni IRM noi în ultimii 3 ani. La 2 ani, 4,7% din grupul tratat față de 12,2% din grupul fără terapie au prezentat un eveniment nou (recurență sau leziune nouă T2). Un studiu retrospectiv multicentric francez bazat pe registrul OFSEP, care a inclus 1.620 de pacienți ≥50 ani cu SM inactivă a comparat oprirea față de continuarea HE-DMT la acest grup de pacienți. Oprirea anticorpilor anti-CD20 nu a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de recurență, în timp ce oprirea NAT și a fingolimodului a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de recurență și de progresie confirmată a dizabilității.

O meta-analiză sistematică a 22 de studii real-world (2.942 pacienți, 11.689 pacienți-ani) a raportat că, după oprirea DMT, aproximativ 7 din 100 de pacienți au prezentat o recurență pe an.

Recomandarea ghidului: Oprirea DMT poate fi luată în considerare la pacienții cu SM:

- Cu un profil prognostic favorabil și care sunt stabili clinic și imagistic minim 5 ani;
- Vârsta ≥55-60 ani, stabilitatea bolii ≥5-8 ani și expunerea la DMT ≥10 ani sunt factori asociați cu un risc mai scăzut de reactivare a bolii.

Pacienții mai tineri și cu scor EDSS mai mic prezintă un risc mai mare de recurență după oprirea tratamentului. Monitorizarea clinică și IRM trebuie continuată după oprirea DMT. Nu există biomarkeri validați care să prezică reactivarea bolii după oprirea DMT, deși sNfL poate identifica activitatea bolii (date controversate). Riscul de reactivare variază în funcție de clasa DMT oprită.

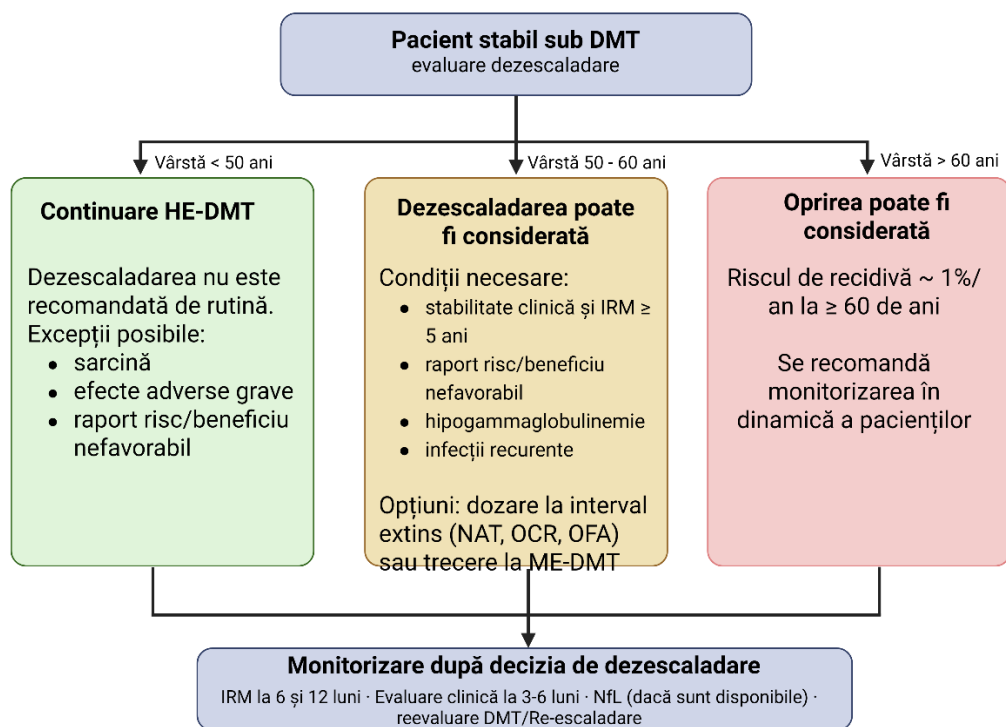


Figura 13. Deescaladare și oprire DMT în funcție de vârstă și stabilitate
(Imagine realizată cu Biorender)

Bibliografie selectivă.

1. Yamout B., et al. Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: 2023 Revision of the MENACTRIMS Guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
2. Rae-Grant A., et al. Practice Guideline Recommendations Summary: Disease-Modifying Therapies for Adults With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2018;90(17):777-788.
3. Selmaj K., et al. MS Treatment De-Escalation: Review and Commentary. *J Neurol.* 2024;271(10):6426-6438.
4. Edan G., et al. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which Is Best for Patients? *Drugs.* 2023;83(15):1351-1363.
5. Bsteh G., et al. Association of Disease-Modifying Treatment With Outcome in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Isolated MRI Activity. *Neurology.* 2024;103(6):e209752.
6. Hua L.H., et al. Switch From Intravenous Anti-CD20 Therapy to Subcutaneous Ofatumumab in Patients With Relapsing MS: Results From the OLIKOS Study. *J Neurol.* 2025;272(11):725.
7. Meuth S.G., et al. Different Treatment Outcomes of Multiple Sclerosis Patients Receiving Ocrelizumab or Ofatumumab. *Ann Neurol.* 2025;97(3):583-595.
8. Abbadessa G., et al. Ofatumumab Versus Intravenous ocrelizumab After Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Real-World Inverse Probability of Treatment Weighting Multicenter Study. *CNS Drugs.* 2026;40(4):565-577.
9. Axhausen F., et al. Disease Outcomes Following Lateral Switch Among Different CD20-antibodies in Active Multiple Sclerosis. *Mult Scler.* 2025.

10. Mariottini A., et al. Successful Switch to Ofatumumab After Liver Injury Associated With Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: A Case Report. *Front Neurol.* 2024;15:1363493.
11. Prosperini L., et al. Stopping Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *CNS Drugs.* 2023;37(10):915-927.
12. Foley J.F., et al. Comparison of Switching to 6-Week Dosing of Natalizumab Versus Continuing With 4-Week Dosing in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NOVA): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-619.
13. Roos L., et al. Disease Reactivation After Cessation of Disease-Modifying Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2022;99(17):e1926-e1944.
14. Jouvenot G., et al. High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients 50 Years and Older With Nonactive MS. *JAMA Neurol.* 2024;81(5):490-498.
15. Coerver E.M.E., et al. Discontinuation of First-Line Disease-Modifying Therapy in Patients With Stable Multiple Sclerosis: The DOT-MS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2025;82(2):123-131.
16. Corboy J.R., et al. Comment on 2018 American Academy of Neurology Guidelines on Disease-Modifying Therapies in MS. *Neurology.* 2018;90(24):1106-1112.
17. Zhu C., et al. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurol.* 2023;80(7):739-748.
18. Chisari C.G., et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ofatumumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights From Naïve and Switch Patients. *Neurotherapeutics.* 2025:e00724.
19. Lizak N., et al. Managing Reactivation of Multiple Sclerosis During Treatment With Natalizumab. *Mult Scler.* 2025.
20. Bianco A., et al. Wash-Out Duration and Lymphocyte Count in Switching From Fingolimod to Ofatumumab: A Case Report and Literature Review. *J Neuroimmunol.* 2025;410:578808.

VII.3. Biomarkeri ai răspunsului la tratament

Vlad Tiu

Definiție. Un biomarker este o caracteristică măsurabilă obiectiv care reflectă un proces biologic normal, un proces patologic sau răspunsul la o intervenție terapeutică. În contextul SM, un biomarker de răspuns la tratament este parametrul evaluat la pacienții aflați sub DMT, care permite clasificarea și/sau cuantificarea răspunsului la tratament (responderi/non-responderi) și informează deciziile de menținere, calibrare a dozelor și a intervalelor de administrare, escaladare sau schimbare a terapiei.

Clasificare

Există numeroase tentative de clasificare a biomarkerilor de răspuns la tratament însă abordarea ar trebui să se concentreze pe cele două axe patologice principale ale bolii: cea neuroinflamatorie, sau RAW, respectiv partea de inflamație cronică mocnită, sau neurodegenerativă (numită de unii autori Smouldering Associated Worsening sau, mai frecvent, PIRA). Pentru simplitate, în acest capitol vom denumi orice proces neuroinflamator ca asociat RAW și orice proces neurodegenerativ ca fiind asociat PIRA.

Considerăm că este fundamental să includem în practica curentă monitorizarea răspunsului terapeutic prin biomarkeri care să reflecte atât RAW, cât și PIRA, având în vedere că majoritatea dizabilității pacienților cu SM pare să fie determinată de PIRA în toate formele de SM. Biomarkerii asociați RAW/PIRA pot fi fluizi (sânge, LCR), imagistici, digitali, funcționali și neurofiziologici. Biomarkerii de răspuns la tratament în SM sunt considerați de obicei:

- biomarkeri rezultați prin procese active patologice direct asociate SM (distrugerea axonală cu eliberarea de NfL, noi leziuni T2/FLAIR pe IRM etc.)
- biomarkeri de siguranță și imunogenitate (ex. anticorpi neutralizanți precum anticorpi anti NAT sau anti IFN β , anticorpi anti JCV)
- biomarkeri care reflectă indirect eficacitatea terapiei (ex. depleția limfocitelor CD20/CD19 și nivelul seric al IgG sub terapia cu anticorpi monoclonali antiCD20)

- biomarkeri genetici (categorie recentă, cele mai promițătoare date asociate cu semnături transcriptomice (profilarea expresiei genice), microARN circulant etc.)

Conceptul NEDA. Din cauza dificultăților de a stabili un gold standard privind răspunsul terapeutic al pacienților cu SM, studiile clinice au definit conceptul de NEDA. Deși este un concept vechi de aproape 20 de ani și care a suferit mai multe iterații, cea mai populară variantă rămâne NEDA-3 (fără noi pusee clinice, fără progresie confirmată a scorului EDSS, fără leziuni noi T2/FLAIR sau captante de Gd pe IRM) după o durată de timp.

Criticile aduse NEDA-3 sunt că oferă o pondere prea mare imagisticii în evaluarea globală a răspunsului la tratament, și că este majoritar un marker axat pe RAW/neuroinflamație și mai puțin pe PIRA/neurodegenerare. Cu toate acestea, NEDA-3 este un concept validat de multiple studii clinice și de meta-analize ca fiind asociat cu un prognostic favorabil pe termen lung, mai ales atunci când este atins în fazele incipiente ale bolii. Pacienții aflați sub tratamente HE-DMT au o rată de menținere a statusului NEDA-3 mai mare decât cei pe ME-DMT, iar pacienții care fac trecerea de la ME-DMT la HE-DMT par să aibă o rată ulterioară mai mare de NEDA-3, inclusiv în ceea ce privește rata de atrofie corticală.

Pentru a compensa minusurile amintite ale NEDA-3, a fost propus conceptul NEDA-4, cu dovezi controversate privind superioritatea (cuprinde criteriile NEDA-3 la care se adaugă o rată anuală de atrofie cerebrală globală mai mică de 0,4%). Multiple alte variante de NEDA, până la NEDA-8, incluzând afectarea cognitivă, neurofilamentele, PRO (Patient Reported Outcome), BOC, etc. sunt utilizate în studii, niciuna însă recomandată de ghiduri sau larg implementată. Majoritatea studiilor clinice farmaceutice din SM au adoptat în ultimii ani un obiectiv compus, atât din criteriile NEDA-3, dar și din variații de atrofie cerebrală (totală, spinală, a substanței cenușii, corticală, talamică etc.) și de biomarkeri fluizi (cel mai frecvent NfL din ser/LCR, dar și GFAP).

Baremul minim de evaluare a răspunsului la tratament pentru pacienții cu SM ar trebui să fie bazat pe criteriile NEDA-3. În funcție de contextul clinic, ținta terapeutică pentru pacienții cu SM ar trebui să fie NEDA-3 sau MEDA de risc scăzut, la 2 ani de la inițierea terapiei.

Biomarkeri de răspuns la tratament. Nu există la acest moment un consens privind biomarkerii optimi de răspuns la tratament în SM. Există probabil peste o sută de itemi propuși, unii cu puternice dovezi validate în studii clinice, în timp ce alți biomarkeri sunt utilizați aproape exclusiv în cercetare.

Tabelul 14 prezintă biomarkerii de răspuns la tratament cel mai larg utilizați în SM la acest moment. NB. - Este discutabil dacă parametrii clinici listați mai jos pot fi considerați biomarkeri de răspuns la tratament (lipsă de consens în literatura de specialitate).

Tabel 14. Principalii biomarkeri de răspuns la tratament

Biomarker	Valori țintă / pattern sub un DMT adecvat	Observații autori ghid
Clinici / Funcționali		
RAR	RAR trebuie să fie zero	Pentru detalii, vezi capitol VII.2.13.
Scor EDSS	Scorul ar trebui să fie staționar / să se amelioreze	Puțin sensibil la afectarea membrului superior, mult prea dependent de ambulație, mascând acumularea de deficit în stadiile incipiente
T25FW și 9HPT	Valoarea de referință se consideră cea mai bună performanță obținută de pacient	Problemele de implementare și măsurare reală a tulb. de mers din SM, valori cu importante artefacte de măsurare. Biomarker sensibil la detecția precoce a PIRA
PASAT, SDMT, MOCA etc.	Valorile ar trebui să se mențină în intervalul de referință pentru vârsta și nivelul de educație al pacientului	Curba de acomodare la teste poate masca un declin/simula o ameliorare cognitivă în perioada inițială de follow-up. Testarea cognitivă prea frecventă poate fi o sursă de anxietate pentru pacienții cu SM. Deși este acceptat că HE-DMT sunt asociate cu un declin cognitiv mai lent la pacienții cu SM, niciun ghid curent nu stabilește un criteriu cognitiv pentru decizia de switch terapeutic.
PRO - MSIS-29, PHQ-9, EQ-5D	Valori stabile ale scorurilor	Adopție clinică scăzută. Dovezi că PROs sunt mai favorabile sub HE-DMT vs ME-DMT. PROs pot fi un criteriu de eficacitate a DMT.
Imagistică		
IRM		
Leziuni în hipersemnal T2/FLAIR	Odată efectul DMT instalat (uzual după 6 luni, la rebaseline), nu ar trebui decelate noi leziuni la controale imagistice.	Uzual toleranța față de noi leziuni T2/FLAIR este zero, însă unii autori consideră că se pot accepta 1-2 leziuni noi T2/FLAIR anuale în primii ani de tratament, dacă pacientul îndeplinește criteriile MEDA. Vezi capitol VII.2.13. pentru detalii.
Leziuni cu priză de contrast	Odată efectul DMT instalat (uzual după 6 luni, la rebaseline, nu ar trebui decelate noi leziuni la controale imagistice.	Uzual toleranța față de noi leziuni este zero. Vezi capitol VII.2.13. pentru detalii.
Rata anuală de atrofie cerebrală	Rata anuală de atrofie ar trebui să fie < 0.4%	Extrem de greu de implementat în practica clinică. Niciun ghid actual nu recomandă bazarea deciziei terapeutice exclusiv pe ratele de atrofie, însă în centre cu expertiză se pot utiliza ca factori adjuvanți.

PRL, SEL	Ideal lipsesc/scad numeric sau dimensional	Singurele DMT care par să aibă un efect asupra acestor leziuni sunt BTKi. Aceștia par să fie mai eficienți în oprirea progresiei dizabilității la pacienții cu un număr mare (≥ 4) de PRL.
Tehnici IRM asistate AI / softuri volumetrice	Țintele terapeutice au la bază biomarkerul imagistic din care este derivat markerul surogat	Numărătoarea lezională automată, volumetria lezională, cuantificare automatizată leziuni corticale, detecție automată SEL etc. sunt instrumente utile în monitorizarea pacienților cu SM, majoritatea beneficiind de dovezi care arată acuratețe superioară de detecție vs. operator exclusiv uman. Decizia privind implementarea lor și utilizarea în decizia terapeutică trebuie luată pe baza unui consens de experți și standardizată.
Metode paraclinice dedicate nerv optic		
OCT	pRNFL și GCIPL ar trebui să fie în interval de referință al aparatului, cu o diferență între ochi (IED) mai mică de 6 μ m pRNFL și 4 μ m GCIPL	Majoritatea experților consideră utilă repetarea periodică a OCT pentru a monitoriza răspunsul pacienților la tratament. Intervalul optim este incert, însă majoritatea centrelor optează pentru control anual. Apariția în dinamică a unei IED peste valoarea prag pentru RNFL/GCIPL poate fi asociată unui episod clinic/subclinic de NO (RAW), însă bazarea unei decizii terapeutice exclusiv pe datele OCT nu are dovezi. Rate crescute de atrofie anuală (pRNFL peste 1.5 μ m/an și GCIPL peste 1 μ m/an) prezic o progresie accelerată a dizabilității.
PEV	La adulții sănătoși, latența P100 nu se prelungește semnificativ cu vârsta până la 55 ani, ulterior crește cu aprox. 0.3ms/an, clinic neglijabil.	Depășirea pragului de 118ms sugerează o afectare semnificativă a nervului optic. O creștere de ≥ 1 ms/an sugerează procese tip PIRA. O creștere de ≥ 1.5 ms/an este corelată cu scăderea GCIPL și progresie a dizabilității prin fenomene PIRA. Un salt brusc în latență (6-10 ms) între controale, asociat cu scădere de amplitudine, mai ales dacă este asimetric/monocular, sugerează un episod de NO (RAW).
Biomarkeri fluizi		
NfL LCR/ser	Valorile ajustate la index de masă corporală și vârstă ar trebui să fie în limite normale (scor Z <1.5)	Cel mai bine validat biomarker de răspuns la tratament după parametri clinici și IRM.
GFAP LCR /ser	Valorile ajustate la index de masă corporală și vârstă ar trebui să fie în limite normale (scor Z <1.5)	Deși este ferm stabilit că valorile ridicate de GFAP sunt asociate cu un prognostic clinic negativ pe termen scurt și lung, nu există un consens privind bazarea unei decizii terapeutice în funcție de nivelul de GFAP.
Chitinase 3-like 1 (CHI3L1) LCR,	Valori țintă în interval de referință laborator	Concentrația în LCR se corelează cu numărul de PRL la primul eveniment demielinizant. Valori crescute în PIRA; pare să scadă în pusee. Există dovezi că scade sub

mai puțin din ser		DMT eficiente (ex NAT, fingolimod, CLD). Utilitate scăzută din cauza nevoii de a repeta punctia lombară. Valori cut-off incerte.
CXCL13 LCR, ser	Valori țintă în interval de referință laborator	Dovezile legate de RAW par mai mult asociate cu activitatea neuroinflamatorie cortico-meningeală. Niveluri crescute prezic eșecul ME-DMT.
Benzi oligoclonale	Negative	Unele DMT (NAT, CLD, AHSCT) au demonstrat capacitatea de a reduce numărul de benzi oligoclonale LCR sau de a le negativa. Nu este utilizat ca biomarker de răspuns la tratament (necesitatea de puncții lombare repetate).
Anticorpi neutralizanți		
Anticorpi neutralizanți anti IFN β	Absenți	În cazuri selecționate, pacienții ar trebui testați la 12 și 24 de luni de la inițierea terapiei.
Anticorpi neutralizanți anti NAT	Absenți	Screeningul pacienților nu este obligatoriu în lipsa semnelor de activitate a bolii sau reacții infuzionale. Persistența impune schimbarea tratamentului.
Digitali		
Dedicați SM și generici	Deteriorare a parametrilor clinici măsurați în limitele intervalelor de referință	Rată de adopție și implementare extrem de scăzută. Deși majoritatea soluțiilor par cost-eficiente, cu date din studii care sugerează validarea lor pentru evaluarea pacienților cu SM, nu există un consens privind utilizarea lor ca biomarker de răspuns la tratament (similar PRO).
9HPT - Nine-Hole Peg Test (test de dexteritate manuală cu nouă găuri); AI - Inteligență Artificială; RAR - rata anuală a recurențelor; BTkI - Inhibitor de Bruton tirozin kinază; CHI3L1 - Chitinase 3-like 1; CXCL13 - C-X-C motif chemokine ligand 13; DMT - Disease-Modifying Therapy (terapie modificatoare a bolii); EDSS - Expanded Disability Status Scale (scala extinsă a statusului de dizabilitate); EDSS-plus - variantă îmbunătățită a EDSS, incluzând T25FW și 9HPT; EQ-5D - EuroQol 5-Dimensions (instrument de măsurare a calității vieții); FLAIR - Fluid-Attenuated Inversion Recovery (secvență IRM); GCIPL - Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer (stratul celulelor ganglionare și al plexului intern retinian); GFAP - Glial Fibrillary Acidic Protein (proteina acidă fibrilară glială); HE-DMT - High-Efficacy Disease-Modifying Therapy (terapie modificatoare de înaltă eficacitate); IED - Inter-Eye Difference (diferența între ochi); IFN - Interferon; IRM - Imagistică prin Rezonanță Magnetică; LCR - Lichid CefaloRahidian; ME-DMT - Moderate-Efficacy Disease-Modifying Therapy (terapie modificatoare de eficacitate moderată); MEDA - Minimal Evidence of Disease Activity (dovezi minime de activitate a bolii); MOCA - Montreal Cognitive Assessment (evaluare cognitivă Montreal); MSIS-29 - Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (scala de impact al sclerozei multiple, 29 de itemi); NEDA - No Evidence of Disease Activity (fără dovezi de activitate a bolii); NEDA-3 - variantă NEDA cu 3 criterii (pusee, EDSS, IRM); NEDA-4 - variantă NEDA cu 4 criterii (NEDA-3 + rata de atrofie cerebrală); NfL - Neurofilament Light Chain (neurofilament lanț ușor); NO - Neurita Optică; OCT - Optical Coherence Tomography (tomografie în coerență optică); PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test (test de adunare serială auditivă); PEV - Potențiale Evocate Vizuale; PHQ-9 - Patient Health Questionnaire-9 (chestionar de sănătate al pacientului, 9 itemi); PIRA - Progression Independent of Relapse Activity (progresia dizabilității independentă de activitatea puseelor); pRNFL - Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (stratul peripapilar al fibrelor nervoase retiniene); PRO - Patient-Reported Outcome (rezultat raportat de pacient); PRL - Paramagnetic Rim Lesions (leziuni cu margine paramagnetică); RAW - Relapse-Associated Worsening (agravare asociată puseelor); SAW - Smouldering-Associated Worsening (agravare asociată inflamației cronice mocnite); SDMT - Symbol Digit Modalities Test (test de codificare cifre-simboluri); SEL - Slowly Expanding Lesions (leziuni cu expansiune lentă); SM - Scleroză Multiplă; sNfL - Serum Neurofilament Light Chain (neurofilament seric lanț ușor); SNC - Sistem Nervos Central; T25FW - Timed 25-Foot Walk (mers cronometrat pe 25 de picioare); TRU/ml - Tenfold Reduction Units per milliliter (unitate de titru pentru anticorpi neutralizanți anti-IFN);		

Numeroși alți biomarkeri sunt în curs de dezvoltare pentru caracterizarea diverselor procese patofiziologice din SM.

Biomarkerii elementului neurodegenerativ (PIRA/SAW) al bolii sunt mult mai puțin validați în practica clinică decât cei privind RAW. Cele mai importante dovezi curente sunt legate de cei clinici (scor EDSS-plus), NfL (serice și/sau LCR), GFAP (seric și/sau LCR), OCT (rata de atrofie pRNFL, GCIPL), IRM (PRL, SEL, rata de atrofie cerebrală/spinală anuală), CHI3L1, CXCL13. Considerăm că oricare biomarker de răspuns la tratament amintit în acest capitol poate fi luat în calcul atunci când este evaluat răspunsul terapeutic. Recomandăm însă ca, ideal, biomarkerii mai puțin validați să nu fie utilizați ca unic argument de eșec terapeutic.

Recomandări privind utilizarea neurofilamentelor serice (NfL) ca biomarker de răspuns la tratament

1. Se pot doza la momentul evaluării inițiale (serice și/sau din LCR);
2. Se poate repeta la 6-12 luni de la prima determinare; 3-6 luni de la ultimul puseu clinic; ca rebaseline pentru activitate IRM (noi leziuni Gd+ sau T2/FLAIR), apoi la 3-6 luni de la acesta; la 3-6 luni de la modificările terapeutice (inițiere, switch). Se recomandă interpretare prin scor-Z/percentilă (ajustat vârstă și BMI), nu valoare absolută. Se recomandă utilizarea aceleiași platforme de dozare pe toată durata monitorizării individuale (preferabil Quanterix Simoa NF-Light sau ECLIA - Electrochemiluminescence Immunoassay).

Monitorizarea tratamentului: scăderea sNfL la 6 luni se asociază cu: mai puține leziuni T2 la 2 ani, atrofie cerebrală mai redusă, progresie EDSS mai lentă după anul 4; sNfL persistent crescut sub tratament poate să determine reevaluarea cazului; se consideră semnificativă clinic o fluctuație cu >40% față de valoarea bazală. Pot interfera cu valorile NfL: vârstă (crescută), BMI crescut, insuficiență renală, diabet, chimioterapie neurotoxică. **Recomandări privind utilizarea IRM ca biomarker de răspuns la tratament.** Vezi capitol VII.2.13. pentru detalii.

Bibliografie selectivă:

1. Benedict RHB, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721-733.
2. Cantó E, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(7):983-990.
3. Chitnis T, et al. Clinical validation of a multi-protein, serum-based assay for disease activity assessments in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2023;253:109688.
4. Di Filippo M, et al. Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;44:101009.
5. El Ayoubi NK, et al. Retinal optical coherence tomography longitudinal measures as prognostic biomarkers in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025;12(4):e200416.
6. Feys P, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):711-720.
7. Filippi M, et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol.* 2025;272(9):565.
8. Food and Drug Administration (US); National Institutes of Health (US). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring, MD: FDA; 2016.
9. Fox RJ, et al. Temporal relationship between serum neurofilament light chain and radiologic disease activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2024;102(9):e209271.
10. Freedman MS, et al. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine.* 2024;101:104970.
11. Kalinowski A, et al. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2022;28(2):289-299.
12. Kappos L, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of "no evidence of disease activity" (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297-1305.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-1452.
14. Lublin FD, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147-3161.
15. Maillart E, et al. MSCopilot, a new multiple sclerosis self-assessment digital solution: results of a comparative study versus standard tests. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):429-436.
16. Oertel FC, et al. Visually evoked potential as prognostic biomarker for neuroaxonal damage in multiple sclerosis from a multicenter longitudinal cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(3):e200092.
17. Oh J, et al. Use of smartphone-based remote assessments of multiple sclerosis in Floodlight Open, a global, prospective, open-access study. *Sci Rep.* 2024;14(1):122.
18. Prosperini L, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(3):271-277.
19. Sastre-Garriga J, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(3):171-182.

VII.4. Tratamentul simptomatic în scleroza multiplă

Eugenia Irene Davidescu, Laura Bărcuțean

Terapia simptomatică are rolul de a ameliora simptomele și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu SM, fără a modifica evoluția bolii. Abordarea manifestărilor clinice și a comorbidităților asociate SM reprezintă un pilon important al managementului terapeutic, pe lângă terapia puseelor și cea DMT.

1. **Fatigabilitatea**

Înainte de a decide abordarea terapeutică este necesar a se face diagnosticul diferențial cu: tulburări de somn secundare spasmelor musculare sau problemelor vezicii urinare, depresie, limitări de mobilitate, infecții, febră, anemie, tulburări tiroidiene, apnee în somn: centrală sau obstructivă, sindromul picioarelor neliniștite, medicații: inclusiv antihistaminice, antiinflamatoare, antihipertensive, medicamente cardiace, relaxante musculare, hipnotice sedative (inclusiv antihistaminice precum difenhidramina) și terapia antidiabetică.

Terapii farmacologice: utilizarea terapiilor orale trebuie să fie personalizată, în contextul în care datele privind eficacitatea sunt adesea contradictorii, există o heterogenitate a rezultatelor diferitelor studii și utilizarea lor poate fi asociată cu apariția efectelor secundare și întreruperea tratamentului.

- **Modafinilul.** Agent care promovează starea de veghe utilizat pentru tratarea narcolepsiei, tulburării de somn determinată de munca în ture și apneei obstructive în somn. Modafinilul conferă un beneficiu terapeutic în tratarea fatigabilității la pacienții cu SM și îmbunătățește calitatea generală a vieții, dar balanța risc/beneficiu trebuie întotdeauna evaluată. Doza inițială este de 100 mg o dată pe zi, dimineața; după o săptămână, doza poate fi crescută în funcție de răspuns și tolerabilitate până la 200 mg/zi, fie ca o singură doză zilnică dimineața, fie în două doze divizate (de exemplu, dimineața și la prânz). Au fost utilizate doze de până la 400 mg/zi, dar cu toate acestea, dozele >200 mg/zi nu au demonstrat o eficacitate mai mare și pot avea riscul apariției reacțiilor adverse.

- **Metilfenidat** este un stimulant SNC utilizat în terapia Tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție și narcolepsiei, prin creșterea nivelurilor de dopamină și norepinefrină la nivelul creierului. Administrare: comprimate cu eliberare imediată de 5 până la 10 mg zilnic, dimineața (doza zilnică maximă este de 60 mg divizată în două până la trei doze). O formulă cu eliberare prelungită se poate administra o dată pe zi, având un potențial beneficiu în ceea ce privește aderența.
- **Amantadina** - agent utilizat în terapia bolii Parkinson, acționând ca antagonist de receptor NMDA cu creșterea eliberării de dopamină, poate fi utilizată „off label” în doză de 100 mg de două ori pe zi. Administrarea timp de trei luni a determinat îmbunătățiri semnificative ale nivelurilor de inhibiție intracorticală a cortexului motor printr-un proces care implică reechilibrarea raporturilor GABA/glutamat și, în consecință, îmbunătățiri ale scorurilor de fatigabilitate. Are relativ puține efecte secundare și este bine tolerată de majoritatea pacienților. Amantadina în doză de 100mg de două ori pe zi reprezintă unul dintre cele mai frecvente medicamente prescrise pentru fatigabilitatea din SM. Între 20-40% dintre pacienții cu SM cu dizabilitate ușoară până la moderată prezintă o reducere semnificativă a fatigabilității pe termen scurt după inițierea tratamentului cu amantadină. O formă cu eliberare prelungită a fost utilizată pentru tulburările de mers asociate SM - astfel studii de fază II și III au demonstrat o îmbunătățire față de placebo la T25FW. Efectele adverse cele mai frecvente includ constipația, uscăciunea mucoaselor, livedo reticularis. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală sau tulburări convulsive.
- **Lisdexamfetamina** (LDX, aprobat de ANMDFMR, la momentul conceperii ghidului indisponibil fizic în farmacii): stimulant SNC utilizat în ADHD care este metabolizat în dextroamfetamină, se administrează începând cu 30 mg o dată pe zi, crescând treptat cu 10 până la 20 mg săptămânal, doza zilnică maximă fiind de 70 mg, administrată dimineața.
- **Alte preparate: inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (fluoxetină)** - dovezile sunt extrapolate din studii care vizează reducerea simptomelor depresive; **alfacalcidol** - administrarea a demonstrat reducerea intensității simptomelor fatigabilității însă efectele nu au fost confirmate; **acetil-L-carnitina** - dovezi similare amantadinei, fără confirmare statistică; **aspirina** - administrarea unui agent cu efect antipiretic înaintea efortului fizic susținut a fost propusă în studii anterioare, însă nevalidată. Un review sistematic recent (2026) sugerează faptul că tratamentul cu administrarea de aspirină înaintea efortului fizic poate îmbunătăți capacitatea fizică.

Un studiu randomizat, placebo-controlat, crossover, dublu orb, publicat în Lancet Neurology în 2021 nu a demonstrat superioritatea amantadinei, modafinilului sau metilfenidatului vs placebo în ameliorarea fatigabilității pacienților cu SM. Totuși, dovezi din meta-analizele Cochrane susțin utilizarea amantadinei pentru tratamentul fatigabilității. Rămâne o opțiune empirică rezonabilă la pacienții selectați individual, cu un profil de siguranță favorabil.

Terapii non-farmacologice: includ activitate fizică și exerciții fizice adaptate, răcire activă (de exemplu, veste de răcire, perne de răcire, aparat de aer condiționat), tehnici de conservare a energiei, terapie cognitiv-comportamentală dar și elemente de educație a pacienților privind activitatea fizică și atenuarea fatigabilității prin intercalarea unor perioade de odihnă (dacă activitatea socio-profesională permite) și elemente de igienă a somnului.

2. Spasticitatea

Scopul terapiei în spasticitate este de a reduce tonusul muscular până la nivelul îmbunătățirii funcționale, fără a compromite siguranța prin eliminarea completă a tonusului muscular. Împreună cu aplicarea unor regimuri individualizate de kinetoterapie și stretching, medicamentele orale rămân terapia de primă linie pentru spasticitate la pacienții cu SM.

Terapii farmacologice:

- **Baclofen:** agonist GABA-B cu efect central. Administrarea orală trebuie inițiată cu o doză mică (în general 5 până la 10 mg o dată pe zi, apoi de două sau trei ori pe zi) și crescută treptat până la o doză eficientă. Administrarea fără titrare și dozele foarte mari, de peste 100 mg pe zi, pot fi asociate cu ataxie, sedare, confuzie, comă și convulsii. Se pot utiliza doze divizate de până la 80 mg pe zi, având în vedere posibilele efecte secundare precum somnolența și hipotonia. Pacienții trebuie avertizați să nu reducă sau să întrerupă brusc doza de baclofen, deoarece poate apărea sindrom de discontinuare (sevrage) cu convulsii, halucinații, spasticitate de rebound, febră, hipertensiune arterială.
- **Diazepam/Clonazepam:** benzodiazepine cu eficacitate similară baclofenului însă efecte adverse mai exprimate. Sunt modulatori alosterici pozitivi ai receptorului GABA-A cu efect central -clonazepamul se administrează începând cu doze de 0,5 mg de trei ori pe zi, și poate fi crescut treptat cu 0,5 mg, doza maximă fiind de 10 mg în trei sau patru prize divizate pe zi. Poate determina ataxie, afectare cognitivă (tulburări de memorie),

amețeli, sedare, astenie neuromusculară, având și potențial de dependență. La întreruperea bruscă a tratamentului poate apărea un sindrom de sevraj (agitație, psihoză, convulsii). Riscul de dependență la benzodiazepine variază individual.

- **Tizanidina:** agonist alfa-2 adrenergic cu efect central - poate fi utilizată singură sau în combinație cu baclofen, în doze divizate, până la 36 mg pe zi. Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de sedare și slăbiciune pronunțată cauzată de reducerea excesivă a tonusului muscular. Poate determina creșteri tranzitorii de transaminaze, vărsături, xerostomie, hipotensiune, dar și sindrom de sevraj la întreruperea bruscă a administrării (halucinații, hipertensiune arterială, greață, tremor și tahicardie).
- **Gabapentina:** doza inițială este de 100 mg de trei ori pe zi și poate fi crescută dacă este necesar, în funcție de răspuns și toleranță, până la 1200 mg zilnic, în doze divizate. Este utilă când spasticitatea coexistă cu durerea neuropatică centrală.
- **Nabiximols (Sativex):** spray oromucosal (delta-9-tetrahidrocanabinol 2,7 mg + canabidiol 2,5 mg/doză) este aprobat în mai multe țări europene ca terapie adjuvantă în spasticitatea moderat severă din SM, neresponsivă la tratamentele de primă linie (în momentul conceperii ghidului, în România nu este aprobat). Studiile au identificat o reducere a spasticității cu 45%. NICE recomandă administrarea terapiei timp de patru săptămâni, cu continuarea terapiei doar dacă se obține ameliorarea. Pot fi indicate și extracte uleioase de cannabis în dozări progresive (în funcție de legislația națională).

Terapii adiționale:

- **Toxina botulinică de tip A:** administrarea este eficientă pentru reducerea tonusului muscular și îmbunătățirea mișcării pasive la adulții cu spasticitate focală sau segmentară (ex. spasticitatea adductorilor, etc.).
- **Pompa cu baclofen:** este un tratament eficient și sigur pe termen lung pentru spasticitatea refractară din SM. Eficacitatea s-a menținut în timp, iar majoritatea subiecților au întrerupt ulterior medicația sistemică, însă disponibilitatea este redusă.

Terapii non-farmacologice: kinetoterapie adaptată, fizioterapie.

3. Tulburările de coordonare

Managementul este simptomatic și presupune efectuarea de exercițiu fizic (kinetoterapie adaptată, terapie ocupațională, logopedie).

Terapii farmacologice:

- **Propranolol:** beta blocant, poate avea efecte benefice asupra tremorului postural. Doze: 40mg p.o. de două ori pe zi cu posibilitatea creșterii până la 120mg, cu maxim de 320mg/zi.
- **Clonazepam:** utilizat pentru tremor intențional în practica clinică, însă cu dovezi nevalidate, anecdotice. Doze: 0,5 mg - 1 mg pe zi, cu titrare graduală. Se preferă administrarea în cursul serii pentru evitarea efectelor sedative diurne.
- **Topiramat:** dovezile sunt limitate la prezentări de caz și la experiența clinică, nu există studii care să demonstreze eficacitatea până în acest moment. Efectul este dependent de doză (50-100mg pe zi). Topiramatul rămâne o opțiune off-label nedovedită. Poate fi luat în considerare ca și test terapeutic în special pentru tremorul intențional când agenții de primă linie (clonazepam, propranolol) au eșuat. Se recomandă titrare lentă începând cu doza de 25mg pe zi, cu monitorizare atentă pentru evenimente adverse cognitive și agravarea paradoxală a ataxiei.
- **Stimulare cerebrală profundă a nucleului ventral intermediar al talamusului:** tehnică rezervată pentru pacienții cu boală stabilă și tremor dizabilitant al membrelor superioare, disponibilitate extrem de limitată la nivel internațional.

Intervenții non-farmacologice: exerciții aerobice de intensitate ridicată, fizioterapie, exerciții de echilibru, reabilitare vestibulară, yoga, pilates, gimnastică acvatică, etc.

4. Tulburările de mers

Pot fi determinate de o multitudine de probleme, cum ar fi spasticitatea, deficitul motor, ataxia cerebelară, fatigabilitatea, tulburările de sensibilitate, pierderea vederii sau disfuncția vestibulară.

Terapia farmacologică: Fampridină. În axonii demielinizanți, pierderea mielinei expune canalele de potasiu paranodale și internodale; această expunere generează curenți anormali de K spre exterior, care încetinesc conducerea potențialului de acțiune, produc blocuri de conducere. Fampridina este un blocant al canalelor de potasiu de la nivelul suprafeței expuse a axonului, restaurând propagarea potențialului de acțiune de-a lungul segmentelor demielinizante și ameliorând eliberarea de neurotransmițători la nivelul sinapselor. Datele experimentale sugerează și un posibil efect neuroprotector (nevalidat) prin efectul de stabilizare a mielinei și a celulelor precursori de oligodendrocite, reducând degenerarea retiniană.

Este aprobată de FDA și EMA pentru ameliorarea mersului la pacienții adulți cu SMRR, SMSP și SMPP, demonstrată prin creșterea vitezei de mers la testul T25FW. Studiile au demonstrat și beneficii suplimentare la responderi: creșterea distanței de mers la testul de 6 minute, îmbunătățirea dexterității digitale și ameliorarea fatigabilității generale (nevalidată). Studiile pe termen lung (1-3 ani) confirmă eficacitatea susținută și o bună tolerabilitate a moleculei. Se administrează în doza de 10 mg de două ori pe zi, pe stomacul gol. Se măsoară viteza de deplasare la T25FW, iar după 14 zile de tratament se reia măsurătoarea. O creștere a vitezei de deplasare cu 20% conduce la indicația de utilizare pe termen lung. Nu trebuie utilizată la pacienții cu istoric de crize epileptice, la cei cu afectare renală sau la non-responderi.

Terapii non-farmacologice: Gestionarea problemelor de mers constă în principal în kinetoterapie adaptată, împreună cu utilizarea de dispozitive ajutătoare pentru mobilitate atunci când acestea devin necesare, cum ar fi orteza gleznă-picior și stimulatoarele electrice funcționale care facilitează dorsiflexia, bastoane pentru susținere unilaterală, cârje, cadru de mers pentru susținere bilaterală sau scaune cu roțile.

5. Durere neuropată

Terapia farmacologică:

Antiepileptice:

- **Carbamazepină:** Agent antiepileptic care acționează prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente. Se inițiază 200mg/zi cu titrare lentă până la 1200mg/zi. Oxcarbazepină: alternativă la carbamazepină, în special la pacienții cu nevralgie trigeminală. Se administrează cu titrare lentă de la 300 la 1800 mg/zi. Avantajul oxcarbazepinei este reprezentat de caracterul de pro-drug al acesteia: mai puține interacțiuni medicamentoase, fără metaboliți toxici, tolerabilitate mai bună, însă un risc mai crescut de hiponatremie.
- **Gabapentin:** Mecanismul principal reprezintă blocarea canalelor de calciu voltaj dependente la nivel presinaptic cu reducerea influxului de Ca^{2+} și scăderea eliberării de neurotransmițători excitatori (glutamat, noradrenalină). Se inițiază cu o doză mică, cu creșteri treptate până când se obține ameliorarea durerii sau apar efecte adverse. Gabapentina se inițiază de obicei în doză de 300 mg seara. La pacienții cu vulnerabilitate la efectele nocebo și la pacienții în vârstă, se ia în considerare o doză inițială de 100 mg

seara pentru a minimiza efectele secundare inițiale. Dozele se pot crește până la 1200 - 2400 mg/zi, împărțite în trei doze, cu o doză zilnică maximă de 3600 mg.

- **Pregabalin:** Mecanismul de acțiune este identic cu al gabapentinei, dar cu profil farmacocinetic superior, cu o absorbție liniară și o biodisponibilitate mai crescută. Se inițiază cu doză nocturnă și creșterea dozei în funcție de toleranță, cu administrare de două ori pe zi. La majoritatea pacienților, se începe cu 50 sau 75 mg și se crește doza până la intervalul eficient de 150 - 450 mg pe zi, în funcție de tolerabilitate și efect. Dacă este necesar, se poate lua în considerare o creștere ulterioară a dozei (doza maximă de 600 mg pe zi) după două până la patru săptămâni. La pacienții vârstnici sau la cei cu o tolerabilitate mai slabă se începe cu o doză mai mică care este tolerată și se titrează treptat.

Antidepresive/anxiolitice:

- **Duloxetină:** administrare orală în doză de 30 mg o dată pe zi timp de o săptămână, cu creșterea ulterioară la doza obișnuită de 60 mg o dată pe zi. Se poate crește doza până la 120 mg zilnic pentru a maximiza analgezia cauzată de inhibarea crescută a recaptării norepinefrinei care apare la doze mai mari, cu atenție la potențialul de efecte secundare.
- **Amitriptilină:** este utilizată off-label pentru tratamentul durerii neuropate din SM. Este un antidepresiv triciclic care inhibă recaptarea serotoninei și noradrenalinei, realizând același efect precum duloxetina dar mai puțin selectiv. Doza inițială este de 10-25mg seara, cu titrare lentă în funcție de tolerabilitate la fiecare 3-7 zile, doză țintă 25-75 mg/zi (majoritatea pacienților răspund la doze mai mici). Se poate administra seara, înainte de somn pentru a valorifica proprietățile sedative și a minimiza somnolența diurnă. Nu sunt recomandate la adulții vârstnici datorită efectelor anticolinergice, sedative și al riscului de cădere.

Terapii adiționale: plasturi de capsaicină, lidocaină (pentru durerea neuropată localizată), cremă cu capsaicină, Sativex (vezi mai sus), neuromodularea (stimulare transcranială cu curent continuu și repetitivă), fizioterapie, gimnastica acvatică, reflexologie, yoga, aerobic, terapie termică, etc.

6. Tulburări sfincteriene urinare

Terapia farmacologică:

- **Oxibutinina:** anticolinergic, acționează prin relaxarea musculaturii vezicii urinare. Doza este de 2,5 până la 5 mg, de una până la trei ori pe zi. Oxibutinina scade golirea vezicii urinare și, în consecință, crește reziduul post-micțional; prin urmare, este important să se verifice acest aspect înainte de începerea tratamentului și apoi din nou după primele câteva săptămâni de terapie continuă.
- Pentru pacienții cu incapacitate de golire (de exemplu, disinergie detrusor-sfincteriană), medicamentele alfa-blocante, cum ar fi prazosinul (1 mg), terazosinul (1 mg), doxazosinul (1 mg) și tamsulosinul (0,4 mg), cu administrare seara, pot fi benefice.
- Desmopresina: analog sintetic de vasopresină care reduce tranzitoriu producția de urină și hiperactivitatea detrusorului dependentă de volum. Oferă până la 6 ore de ameliorare a simptomelor, este eficientă pentru nicturie și frecvența diurnă a micțiunii asociată cu SM. Are efect accentuat când este asociată cu mirabegron. Doze: 0,1-0,4 mg seara. Se administrează o dată la 24 de ore și se restricționează lichidele în intervalul 6-8 ore de efect. Riscul principal este reprezentat de hiponatremie.

Terapii adiționale:

- **Toxina botulinică:** Injecția cu toxină botulinică este o opțiune de tratament pentru pacienții cu disfuncție a vezicii urinare cauzată de hiperactivitatea neurogenă a detrusorului, care sunt refractari sau nu tolerează terapia anticolinergică/antimuscarinică. Administrarea de onabotulinumtoxină A (200 de unități internaționale) în mușchiul detrusor este eficientă pentru reducerea episoadelor de incontinență și îmbunătățirea calității vieții. Cele mai frecvente efecte secundare sunt retenția urinară, care determină necesitatea inițierii unui cateterism intermitent, și infecțiile asimptomatice ale tractului urinar. Pacienții selectați pentru injecția cu onabotulinumtoxină A ar trebui să fie instruiți în vederea efectuării unui cateterism intermitent corespunzător.
- Sfincterotomie (în cazuri refractare), cistoplastie.

În cazul infecțiilor urinare se recomandă terapie cu antibioticul potrivit conform antibiogramei.

Recomandări non-farmacologice: ajustarea aportului de lichide (de exemplu, restricționarea temporară a lichidelor la ≤ 2 l pe zi) și opriri regulate la

baie (de exemplu, urinare programată), cateterism intermitent dacă există retenție urinară, neuromodularea sacrală, kinetoterapie pelvină.

7. Disfuncții intestinale

Constipația: dietă bogată în fibre și hidratare; laxative ușoare: lactuloză: 10 până la 20 g (15 până la 30 ml sau 1 până la 2 pliculețe) o dată pe zi sau o dată la două zile; se poate crește doza până la 2 ori pe zi.

Incontinența fecală. Managementul inițial al incontinenței fecale implică măsuri nonfarmacologice cu identificarea și evitarea factorilor care pot agrava simptomele (anumite alimente, excesul de cafeină, mese voluminoase etc.), ajustarea aportului de fibre și lichide, precum și măsuri de igienă a zonei perianale. Terapia medicamentoasă include suplimentarea dietei cu un agent de volumizare (de exemplu, metilceluloză, 1 până la 2 linguri pe zi) pentru a îmbunătăți consistența scaunului și utilizarea agentului antidiareic loperamidă (2-4 mg/zi administrate înaintea meselor sau evenimentelor sociale) pentru a reduce incontinența fecală.

8. Disfuncții sexuale

Terapie farmacologică:

- **Sildenafil:** Este un inhibitor al fosfodiesterazei-5 care prelungește vasodilatația și tumescența peniană în timpul stimulării sexuale. Pacienții tineri tratați cu sildenafil au raportat un răspuns global pozitiv cu ameliorarea și finalizarea actului sexual. Studiile curente limitează extrapolarea la pacienții mai vârstnici sau la cei cu dizabilitate mai avansată. Cele mai frecvente efecte adverse sunt cefalea, flush, rinite, tulburări vizuale și dispepsii. Dozarea inițială este de 50mg cu o oră înainte de activitatea sexuală, ajustabilă între 25-100mg în funcție de eficacitate și tolerabilitate. Este contraindicat la pacienți cu patologie cardiovasculară (hipotensiune sau hipertensiune necontrolată, accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină instabilă), patologie oftalmologică (neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică și retinită pigmentară), insuficiență hepatică, și la cei care urmează tratament concomitent cu nitrați, alfa blocante sau inhibitorii de CYP3A4 (ketoconazol).

Terapii non-farmacologice: consiliere psihologică și sexuală; kinetoterapia planșeului pelvin - mecanismul implică întărirea mușchilor planșeului pelvin responsabili de contracțiile ritmice involuntare din timpul actului sexual;

Neuromodularea: stimularea percutanată/transcutanată au demonstrat eficacitate la paciențele cu SM din perspectiva ameliorării tulburărilor sfincteriene tip incontinență și a actului sexual; dispozitive asistive; kinetoterapie; yoga, Pilates

9. Tulburări cognitive

Nu există medicamente aprobate pentru tratamentul acestor tulburări în SM. Există însă dovezi solide pentru rolul antrenamentului cognitiv. Reabilitarea cognitivă stimulează neuroplasticitatea și include abordări care încearcă să restabilească funcția cognitivă afectată (adesea prin programe intensive de antrenament cognitiv) sau strategii compensatorii, care exploatează funcțiile cognitive reziduale sau prezervate. Totodată, trebuie abordate tulburările de dispoziție concomitente și alți factori care pot afecta cogniția. Pacienții cu SM trebuie evaluați periodic prin teste cognitive pentru detecția precoce a tulburărilor de memorie și intervenție rapidă.

Terapie farmacologică: la momentul conceperii ghidului nu există terapii farmacologice aprobate (cu efecte dovedite) asupra cogniției pacienților cu SM. Următorii agenți farmacologici pot îmbunătăți indirect performanțele cognitive:

- Fampridina (descrișă mai sus), Memantina, Donepezil, Rivastigmina, Ginkgo Biloba

Terapii non-farmacologice:

- **Reabilitare cognitivă.** Numeroase programe precum **RehaCom** (viteza de procesare, memoria de lucru și antrenarea prin exerciții repetitive), tehnica **mSMT** (modified Story Memory Technique, antrenează pacienții să utilizeze contextul și imaginile vizuale pentru îmbunătățirea învățării de noi informații), **exercițiu fizic aerobic** (CogEx, combină reabilitarea cognitivă prin exerciții fizice), **intervenții bazate pe mindfulness, stimulare transcraniană** sunt utilizate pentru promovarea cogniției și a memoriei.
- Promovarea unui stil de viață sănătos: exerciții fizice regulate, activități stimulante intelectual, controlul factorilor de risc cardiovascular, renunțarea la fumat, managementul stresului și igiena somnului.
- Identificarea și controlul factorilor contributivi: stresul, depresia, anxietatea, fatigabilitatea, posibilele efecte adverse ale medicației (anxietatea legată de injecții, efecte anticolinergice, abuzul de benzodiazepine).

10. Tulburări afective

Terapii farmacologice:

Depresie

- **Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI, sertralină [25-50mg/zi inițiere, 50-200mg/zi menținere], fluoxetină [20mg/zi inițiere, 20-60mg/zi menținere], escitalopram [10mg/zi inițiere, 10-20 mg/zi menținere])** se pot utiliza pentru tratamentul simptomelor depresive la pacienții cu SM. Acestea au demonstrat o bună tolerabilitate inclusiv la tineri.
- **Inhibitorii ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (duloxetină [30mg/zi inițiere, 30-60mg/zi menținere], venlafaxină [37,5mg/zi inițiere, 75-225 mg/zi menținere])** se utilizează pentru managementul simptomelor depresive, având rol de asemenea și în controlul durerii neuropate.
- **Antidepresive triciclice (amitriptilina [25mg/zi inițiere, 50-150mg/zi menținere])**, utile pentru managementul simptomelor depresive la pacienții cu SM și durere neuropată asociată.

Anxietate

- SSRI. Efectul anxiolitic apare de obicei la 2-4 săptămâni de la inițierea agentului. Se începe cu doza minimă recomandată și titrare lentă („start low, go slow”);
- Pregabalin. Aprobabil pentru tratamentul anxietății, acest agent are efecte benefice duale, pe anxietate și control al durerii neuropate;
- Buspirona reprezintă o alternativă la benzodiazepine, datorită riscului mai redus de dependență (linia II);
- Benzodiazepinele sunt utilizate la scară largă datorită efectului lor anxiolitic. Nu se recomandă utilizarea prelungită sau în monoterapie, datorită riscului de dependență, agravarea a tulburărilor neurocognitive și a căderilor (în special la pacienții cu SM avansată);
- Propranololul se poate utiliza în anxietatea de performanță, asociată cu simptome somatice în context social, însă dovezile sunt limitate.

Terapii non-farmacologice:

- **Terapia cognitiv comportamentală („Cognitive Behavioral Therapy”, CBT)** a demonstrat, la scară largă, ameliorarea simptomelor afective din SM. S-a constatat o ameliorare multimodală, pe anxietate, durere, somn, calitatea

vieții și a vitezei de procesare a informațiilor. Existența platformelor online de CBT a crescut accesibilitatea și practicarea acestor metode, cu rezultate validate internațional.

- **Activitate fizică adaptată.** Programul Move Smart MS a demonstrat o reducere semnificativă a anxietății.
- **Kinetoterapie**
- **Stil de viață sănătos:** dietă mediteraneană (bogată în fenoli, antioxidanți, uleiuri sănătoase, omega 3, etc), controlul greutății, evitarea fumatului, consumului de alcool și alte substanțe psihoactive.
- **Terapie ocupațională, consiliere psihologică, corectarea deficitului de vitamina D, incluziune socială, management multidisciplinar** (neurolog, recuperare, psiholog, urolog, oftalmolog, psihiatru, etc)

Recomandările privind administrarea terapiei simptomatice pe timpul sarcinii și alăptării se regăsesc în capitolul VII.7 (pagina 197).

Bibliografie selectivă

1. Ibrahim I.A., et al. Oral antipyretics for fatigue alleviation and exercise enhancement in adults with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2026;47(6):487.
2. Nourbakhsh B., et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):38-48.
3. Braley T.J., et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioural therapy, modafinil, and their combination for treating fatigue in multiple sclerosis (COMBO-MS): a randomised, statistician-blinded, parallel-arm trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(11):1108.
4. Brown J.N., et al. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):1098.
5. Toljan K., et al. Efficacy of pharmacologic treatments for fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2025;96:106352.
6. Pilling K., et al. Amantadine for the Treatment of Fatigue in Multiple Sclerosis: Systematic Review and Summary of the Evidence Base. *J Mult Scler.* 2021;8(10).
7. Otero-Romero S., et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* 2016;22(11):1386-1396.
8. Frohman T.C., et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(2):83-98.
9. Cutter N.C., et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(2):164-169.
10. Simpson D.M., et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. *Neurology.* 2016;86(19):1818-1826.
11. Sammariaie Y., et al. Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: A twenty year experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:95-100.
12. Haselkorn J.K., et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85(21):1896-1903.
13. Kahraman T., et al. Frequency, type, distribution of pain and related factors in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:221-225.

14. Yang C.C. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(4):673-686.
15. Goessaert A.S., et al. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(7):763-775.
16. Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review. *Drugs.* 2013;73(10):1055-1066.
17. Lew-Starowicz M., et al. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:357-370.
18. Portaccio E., et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Update on Assessment and Management. *NeuroSci.* 2022;3(4):667-676.
19. Zarotti N., et al. Third wave cognitive behavioural therapies for people with multiple sclerosis: A scoping review. *Disabil Rehabil.* 2022.
20. Patten S.B., et al. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003;61(11):1524-1527.
21. Fredrikson S., et al. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):146-152.

VII.5. Reabilitarea în scleroza multiplă

Raluca Ștefania Badea

Reabilitarea este o componentă fundamentală a îngrijirii pacientului cu SM, complementară DMT. Nu modifică evoluția proceselor inflamatorii și neurodegenerative subiacente, dar reduce dizabilitatea, ameliorează simptomele, previne complicațiile imobilității și îmbunătățește participarea socială și calitatea vieții. Studiile de neuroimagistică avansată (DTI, fMRI task-related și resting-state) și datele din modele animale de encefalită autoimună experimentală au demonstrat faptul că reabilitarea fizică și cognitivă induc modificări structurale și funcționale detectabile la nivel cerebral, oferind un substrat neurobiologic pentru efectele clinice observate.

Organizarea îngrijirii: echipa multidisciplinară. Cadrul optim de îngrijire a pacientului cu SM presupune accesul la o echipă multidisciplinară cu expertiză specifică, a cărei componentă cuprinde neurologul, asistenta medicală specializată în SM, kinetoterapeutul, ergoterapeutul, logopedul, psihologul clinician, dieteticianul, specialistul în tulburări de continență (urolog), medicul de medicină fizică și de reabilitare și medicul de familie. În cazul pacienților cu forme progresive și/sau dizabilitate avansată accentul se mută progresiv către managementul dizabilității, creșterea participării și, în stadii avansate, o abordare neuro-paliativă, prin colaborarea apropiată dintre neurolog, medicul de reabilitare și medicul de îngrijiri paliative. Coordonarea îngrijirii printr-un punct unic de contact, accesibil pacientului, se recomandă ca standard.

Exercițiul fizic și antrenamentul motor pot ameliora mersul, echilibrul și fatigabilitatea. Pot fi utilizate exerciții aerobice, de forță/contrarezistență, de echilibru și coordonare, precum și exerciții de tip „minte-corp”. Se recomandă pentru toți pacienții cu SM, un minimum de 150 de minute/săptămână de exercițiu structurat și/sau activitate fizică de tip „lifestyle” (activitate fizică integrată în rutina zilnică, neplanificată ca exercițiu propriu-zis, dar care implică mișcare și consum energetic peste nivelul sedentar), cu progresie graduală și adaptare la rezistența pacientului, comorbidități, simptome și fluctuații clinice. La pacienții cu EDSS 0-4,5 se propune antrenament aerob pe parcursul a 2-3 ședințe pe săptămână, 10-30 minute/ședință de intensitate moderată, antrenament de rezistență pe parcursul a 2-3 ședințe pe săptămână și exerciții neuromotorii (echilibru, coordonare, agilitate) de 3-6 ori pe săptămână.

La niveluri mai avansate de dizabilitate, accentul se mută progresiv către exerciții asistate, antrenament respirator, mobilizări pasive și intervenții pentru prevenirea complicațiilor imobilizării, care necesită supervizare specializată. Un aspect particular îl constituie fenomenul Uhthoff. Acesta nu reprezintă o contraindicație a exercițiului, dar impune adaptarea condițiilor de desfășurare: medii răcoroase, hidratare adecvată, sesiuni fragmentate, eventual strategii de răcire anterior exercițiilor fizice. Antrenamentul în mediu acvatic poate fi o alternativă utilă, datorită efectului termoreglator al apei.

Tulburări de mers, echilibru și prevenția căderilor. Tulburările de mers afectează majoritatea pacienților cu SM pe parcursul evoluției bolii, iar căderile reprezintă o complicație frecventă și subraportată. Antrenamentul dublei sarcini (combinarea mersului cu o sarcină cognitivă) poate fi util, pentru că majoritatea căderilor survin în condiții de atenție divizată. Se pot utiliza ca măsuri de siguranță orteze gleznă-picior, susținere unilaterală prin baston sau bilaterală (cadru). De asemenea, îmbunătățirea iluminării, îndepărtarea sau fixarea covoarelor, montarea barelor de sprijin, re poziționarea mobilierului pot reduce riscul de cădere mai mult decât terapiile farmacologice.

Spasticitatea. Managementul ei trebuie să fie multimodal, asociind farmacoterapia cu intervenții non-farmacologice, prin includerea programelor structurate de exerciții fizice, stretching susținut, fizioterapie adaptată, electroterapie și aplicații termice (atenție la fenomenul Uhthoff). În practica curentă, kinetoterapia regulată, care cuprinde stretching pasiv și activ, mobilizări articulare pasive și folosirea ortezelor, rămâne componenta de bază a tratamentului, alături de identificarea și tratarea factorilor declanșatori sau agravanți (infecții urinare, escare, fecaloame, durere).

Fatigabilitatea este unul dintre cele mai frecvente și invalidante simptome ale SM, cu o prevalență raportată între 50% și 95%, persistentă chiar la pacienții cu activitate a bolii bine controlată. Evaluarea ei trebuie să fie făcută la fiecare consultație, cu excluderea cauzelor secundare. Ghidurile NICE recomandă ca primă linie intervențiile non-farmacologice. Programele structurate de management al fatigabilității bazate pe terapie cognitiv-comportamentală și principii de conservare a energiei reprezintă cea mai bine documentată intervenție; programul FACETS (Fatigue: Applying Cognitive behavioural and Energy effectiveness Techniques to lifeStyle) a demonstrat reducerea semnificativă a severității oboselii și creșterea autoeficacității, cu beneficii susținute. Antrenamentele bazate pe exerciții fizice structurate, în special antrenamentul de rezistență, precum și cele combinate și exercițiile „minte-corp” (yoga, Tai Chi, Pilates) reprezintă alternative rezonabile. Educația

privind managementul energiei, prioritizarea sarcinilor fizice și pauzele programate sunt esențiale.

Durerea. Pentru durerea nociceptivă musculoscheletală secundară dizabilității, tratamentul urmărește corectarea factorilor biomecanici: optimizarea posturii și a tiparului de mers, reglarea corectă a dispozitivelor de sprijin, întărirea musculaturii implicate în stabilitatea posturală, kinetoterapie pentru menținerea mobilității articulare.

Disfuncția cognitivă. Aproximativ 40-70% dintre pacienții cu SM prezintă deficite cognitive, cele mai afectate domenii fiind viteza de procesare a informației, memoria, atenția și funcțiile executive. Reabilitarea cognitivă structurată cuprinde antrenament al memoriei, al atenției și al vitezei de procesare (programe asistate de calculator), strategii compensatorii și educație psihologică. Reabilitarea cognitivă a îmbunătățit memoria în viața de zi cu zi și starea afectivă. Studiile de neuroimagică funcțională au demonstrat că reabilitarea cognitivă induce modificări măsurabile ale activării și conectivității cerebrale, în special în cadrul rețelelor frontale-executive, cingulate și cerebelare, oferind un substrat neurobiologic pentru efectele observate clinic.

Bibliografie selectivă

1. Haselkorn J.K., et al. *Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis. Neurology.* 2015;85(21):1896-1903.
2. Sutliff M.H., et al. *Rehabilitation in multiple sclerosis: Commentary on the recent AAN systematic review. Neurol Clin Pract.* 2016;6(6):475-480.
3. Prosperini L., et al. *Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. Neural Plast.* 2015;2015:481574.
4. Boesen F., et al. *Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. Mult Scler.* 2018;24(3):340-349.
5. Edwards T., et al. *Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Sport Health Sci.* 2021;11(3):393-401.
6. Platta M.E., et al. *Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(9):1564-1572.
7. Zhang X.N., et al. *Comparison of different exercise modalities on fatigue and muscular fitness in patients with multiple sclerosis: a systematic review with network, and dose-response meta-analyses. Front Neurol.* 2024;15:1494368.
8. Oliva Ramirez A., et al. *Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. BMC Neurol.* 2021;21(1):468.
9. Kalb R., et al. *Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler.* 2018;24(13):1665-1680.
10. Taylor L.A., et al. *Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(10):CD008754.
11. Lincoln N.B., et al. *Cognitive rehabilitation for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS). Clin Rehabil.* 2020;34(2):229-241.

VII.6. Centrul de tratament al sclerozei multiple

Cristina Tiu

Atât complexitatea bolii, cât și a terapiilor utilizate în tratamentul SM impun necesitatea unor centre dedicate, capabile să asigure îngrijirea integrată și longitudinală a pacientului. Scopurile unui astfel de centru sunt: diagnosticul precoce, inițierea și prescrierea periodică a tratamentelor, monitorizarea clinică și imagistică standardizată, managementul simptomelor și al complicațiilor și coordonarea îngrijirii pe termen lung.

Ghidul EAN/ECTRIMS publicat în 2018 recomandă prescrierea DMT exclusiv în centre cu infrastructură adecvată pentru: monitorizarea corespunzătoare a pacienților; evaluarea comprehensivă; detectarea precoce a reacțiilor adverse și gestionarea promptă a acestora.

Ghidul de tratament publicat tot în 2018 de **American Academy of Neurology** dedică un număr de 17 recomandări pentru inițierea DMT, recomandări care includ consilierea clinicianului specializat în diagnosticul și tratamentul SM privind modul de comunicare a diagnosticului, colaborarea cu pacientul pentru o decizie comună asupra medicației, educarea pacientului privind așteptările realiste asupra eficacității tratamentului și evoluției bolii, precum și informarea corectă asupra posibilelor complicații. Aceste obiective se pot realiza în cadrul unei structuri multidisciplinare în care neurologii și asistenții medicali specializați lucrează alături de alte specialități conexe pentru a oferi o abordare personalizată adaptată nevoilor fiecărui pacient.

Programul național de tratament pentru SM din România prevede explicit includerea în program a pacienților doar dacă sunt arondați centrelor de SM aprobate la nivelul CNAS și devenite operaționale în urma publicării în Monitorul Oficial. La nivelul centrului de SM din cadrul rețelei publice se creează un cadru de acces gratuit la DMT și monitorizare neurologică.

Acest model asigură accesul pacienților la tratament în centrele nominalizate, însă nu echivalează automat cu o unitate multidisciplinară completă. Totodată, există o distribuție geografică inegală a centrelor, cu suprasolicitarea centrelor din orașele mari și în special din clinicile universitare.

Conform unui studiu realizat în 2023 privind modul de funcționare a centrelor de SM din Europa Centrală și de Est, România este țara cu cele mai

puține centre care îndeplinesc criteriile pentru o unitate comprehensivă de SM. Există o gamă largă de specialități neacoperite în centrele din țara noastră, în special în ceea ce privește logopedia, terapia durerii și a spasticității, urologia, neuro-oftalmologia sau neuro-otologia. De asemenea, există anumite limitări chiar și în cazul neuroreabilitării sau neuropsihologiei, servicii care, deși disponibile în majoritatea centrelor, nu sunt dedicate exclusiv pacienților cu SM. Multe dintre aceste servicii sunt disponibile mai ales prin spitalizare sau contra cost.

Similar, un raport MS Barometer din 2020 semnalează pentru țara noastră lipsa accesului la echipe multidisciplinare sau centre dedicate, acces limitat la recuperare și absența rambursării pentru servicii precum reabilitarea cognitivă, ocupațională și psihologică. Altă limitare raportată în numeroase centre din țară este accesul dificil la IRM prin lipsa unităților cu capacitate proprie de evaluare neuroimagică, absența unui protocol standard de achiziție, precum și accesul inegal la analize de laborator necesare pentru diagnostic pozitiv (examenul LCR), diagnostic diferențial, sau analize necesare pentru verificarea criteriilor de eligibilitate pentru inițierea unei HE-DMT.

Modelul de organizare propus în literatura internațională este cel al Unității de îngrijire pentru SM (MS Care Unit). În forma ideală, aceasta are un nucleu multidisciplinar minim format din neurolog cu expertiză în SM, asistent medical specializat alături de secretar și cel puțin 3 dintre următoarele specialități: fizioterapie/medicină de recuperare, neuropsihologie, psihologie clinică, terapie ocupațională, logopedie, asistență socială, nutriție, terapia spasticității, incontinenței și a durerii. În forma complet dezvoltată a unui centru multidisciplinar, sunt incluși mai mulți profesioniști cu competențe complementare și există o colaborare amplă cu specialități conexe precum neuroradiologie, urologie, oftalmologie, farmacie, ginecologie sau boli infecțioase (vezi Tabel 15). De asemenea, este recomandat ca un centru multidisciplinar modern să colecteze sistematic indicatori obiectivi de performanță, precum timpul până la diagnostic, timpul până la inițierea DMT, rata puseelor, diverse scale pentru aprecierea diferitelor deficite, chestionare de satisfacție a pacienților și să utilizeze un registru electronic actualizat al pacienților aflați în evidența centrului.

Tabel 15. Cerințe ale centrului de SM în plan internațional

	Resursă umană	Acces la:	Infrastructură și resurse
Centru primar	Medic neurolog Asistent medical instruit pentru a administra medicația și a menține legătura constant cu pacienții și minim 3 din specialiștii prevăzuți pentru centrul comprehensiv	Evaluarea: - Clinică neurologică - Tolerabilității, siguranței și eficacității DMT	Spații dedicate pentru consultații Spații pentru efectuarea puncției lombare Spații pentru administrarea DMT perfuzabile Protocoale dedicate inițierii, schimbării și întreruperii medicației
Centru comprehensiv	Resurse centru primar + Secretar Neuropsiholog Neuroradiolog Specialist terapie ocupațională Kinetoterapeut Farmacist Asistent social Ginecolog Urolog Neuro-oftalmolog	Evaluarea: - Spasticității - Durerii - Incontinenței - Nutriției - Vorbirii/degluțiției - Neuropsihologică - Neuro-oftalmologică - Neuroreabilitării - Ortopedică	Resurse centru primar + - Imagistică IRM - Efectuarea locală a analizei LCR - OCT - PEV - Teste imunologice - Evaluarea statusului imunologic și a imunității/vaccinărilor relevante înaintea inițierii HE-DMT

Programele naționale de sănătate prevăd în exclusivitate decontarea medicamentelor sau a dispozitivelor medicale. Centrele cu experiență vor putea consilia centrele noi, într-un sistem de mentorat, menit să faciliteze preluarea treptată a pacienților mai aproape de localitățile de domiciliu, evitând astfel deplasări inutile și aglomerarea excesivă a centrelor universitare.

Bibliografie selectivă

1. Kokas Z, et al. Real-world operation of multiple sclerosis centres in Central-Eastern European countries covering 107 million inhabitants. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;69:104433.
2. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
3. Rae-Grant A, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(17):777-788.
4. Soelberg Sørensen P, et al. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25(5):627-636.

VII.7. Tratamentul femeii în perioada fertilă: concepție, sarcină, alăptare

Carmen Adella Sîrbu, Simona Petrescu

Particularități ale paciențelor de vârstă fertilă diagnosticate cu SM

SM este diagnosticată frecvent între 18 și 40 de ani, cu o preponderență de 3 la 1, femei față de bărbați, adică exact în perioada fertilă. Supraviețuirea mediană a pacienților cu SM de la debutul bolii a crescut de la 17 ani în 1969 la 41 de ani în 2017. Conform datelor unui studiu populațional din SUA, s-a constatat o creștere a ratei gravidității la femeile cu SM, de la 7,91% în 2006 la 9,47% în 2014.

Cu toate acestea, sarcina este evitată de un număr semnificativ de femei cu SM. Motivele de îngrijorare includ: posibilitatea de a transmite boala, efectele sarcinii asupra evoluției SM, efectul bolii asupra fertilității, efectele DMT-urilor asupra fătului în sarcină și în perioada de alăptare, impactul bolii asupra capacității de a avea grijă de copil și impactul economic al bolii în familie. SM are o componentă genetică: riscul pentru rudele de gradul întâi este de 2-3,5%, iar dacă ambii părinți au SM, acesta crește la aproximativ 20%.

Astăzi, paradigma s-a schimbat și femeile sunt consiliate și încurajate pentru a deveni mame fiind totodată informate asupra riscului de pusee în perioada post-partum. Ele sunt sfătuite să recurgă la planning-ul familial pentru a duce o sarcină în condiții normale și pentru a influența pozitiv cursul bolii. Cu toate acestea, până la 50% dintre sarcini sunt neplanificate, motiv pentru care discuția privind planificarea familială trebuie inițiată încă de la momentul diagnosticului. Studiile arată că mai puțin de 25% dintre paciente urmează un DMT în ultimele 12 luni înaintea sarcinii. Din motive enumerate anterior, femeile cu SM au tendința să devină mame la vârste mai înaintate decât cele care rămân însărcinate în populația generală și astfel pot avea forme mai avansate de boală și pot apela la utilizarea tehnologiilor de reproducere asistată (TRA).

Managementul femeilor cu SM anterior concepției, pe parcursul sarcinii și post-partum trebuie individualizat odată cu stabilirea diagnosticului de SM. Este necesar să se discute cu pacientele despre dorința de sarcină, intenția de a alăpta și alegerea DMT-ului în mod adaptat acestor planuri. Femeile cu SM trebuie informate despre siguranța DMT în perioada de sarcină și post-partum, cât și despre impactul sarcinii asupra bolii.

Fertilitatea și scleroza multiplă

Îmbătrânirea aparatului reproductiv este determinată de o reducere progresivă a cantității și calității ovocitelor și a foliculilor, cu un declin marcat după vârsta de 35 de ani. Utilizarea contraceptivelor orale are un efect negativ asupra rezervei ovariene, dar acesta este reversibil atât timp cât utilizarea lor este limitată ca doză și durată. Contracepția orală, indicată pentru majoritatea DMT-urilor, poate masca insuficiența ovariană prematură și, astfel, întârzia diagnosticul acesteia.

Unele studii au raportat o prevalență mai mare de endometrioză la paciențele cu SM. Cu toate acestea, nu există dovezi clare privind un efect negativ al SM asupra fertilității feminine; 41-43% dintre paciente raportează că devin gravide după stabilirea diagnosticului. Studii recente arată rate similare de infertilitate în rândul pacientelor cu SM și al populației generale. Tratamentele utilizate pentru fertilizare nu cresc frecvența puseelor anuale. Disfuncția sexuală este frecventă în SM: aproximativ jumătate dintre bărbați au dificultăți erectile sau ejaculatorii, iar aproximativ 60% dintre femei prezintă disfuncție sexuală (dispareunie, tulburare orgasmică), ceea ce poate reduce probabilitatea de concepție. TFN poate afecta numărul de spermatozoizi și se poate elimina prin spermă, dar impactul asupra fertilității masculine nu este complet dovedit.

VII.7.1. Scleroza multiplă și sarcina

SM nu afectează negativ sarcina, iar sarcina nu are un impact negativ asupra cursului bolii. Femeile însărcinate diagnosticate cu SM nu au un risc mai mare de complicații obstetricale și nu sunt considerate cu risc obstetrical. SM nu crește riscul de avort spontan, iar evenimentele obstetricale (inclusiv avortul spontan sau întreruperea elective a sarcinii) nu par să influențeze negativ evoluția pe termen lung a bolii. În același timp, sarcina determină un status imunotolerant care are efecte protectoare asupra SM. Acest efect este evident mai ales în cel de-al treilea trimestru, când se observă o reducere cu 70% a ratei puseelor, adică o scădere chiar mai mare decât aceea obținută prin DMT. Această reducere a activității bolii este demonstrată atât clinic cât și imagistic. Cu toate acestea, 10-20% dintre paciențele cu SM pot prezenta pusee în timpul sarcinii.

În primele 3-6 luni post-partum, numărul de pusee crește semnificativ: 15-30% dintre paciente prezintă un puseu în primele 6 luni. Rata puseelor scade ulterior lent, revenind la nivelul preconcepției după 7-9 luni de la naștere. Cu toate acestea, rata generală de progresie a bolii și a dizabilității nu este afectată de sarcină.

Factorii de risc pentru pusee atât în sarcină, cât și în post-partum sunt: vârsta tânără a mamei, numărul mare de pusee înainte de concepție și în perioada gestației, scorul EDSS crescut preconcepție, absența sau întreruperea DMT-urilor înainte de concepție, în special sistarea tratamentului cu natalizumab și fingolimod, cu risc de efect rebound la oprire.

Se recomandă obținerea stabilității clinice și radiologice pentru minimum un an înainte de concepție. Pentru pacientele cu formă înalt activă, unii experți recomandă o perioadă mai lungă de stabilitate (până la doi ani), deși această durată trebuie individualizată în funcție de tipul DMT-ului utilizat, agresivitatea SM, vârsta pacientei și riscul de întârziere excesivă a sarcinii.

Deoarece majoritatea DMT-urilor pot afecta fătul, cu câteva excepții, acestea trebuie evitate în timpul sarcinii și chiar în timpul încercărilor de concepție. Tabelul 16 prezintă recomandările de utilizare a DMT-urilor înainte de sarcină, în timpul acesteia și în timpul alăptării, în acord cu recomandările Agenției Europene a Medicamentelor (EMA).

Strategiile terapeutice recomandate de experți pe baza datelor RWD în vederea sarcinii planificate și neplanificate depind de DMT-ul urmat anterior concepției, după cum se poate observa în tabelul 16.

Tabel 16. Recomandări pentru utilizarea DMT în perioada fertilă (recomandări pe baza RWD)

DMT	Siguranța asupra fătului	Utilizarea contracepției	Utilizare la gravide	Alăptare	Washout
DMTs cu greutate moleculară mare					
IFN β	Fără risc crescut de anomalii pentru făt	Nu este necesară	Doar dacă este clinic necesar	În siguranță	Fără
GA	Fără risc crescut pentru anomalii fetale	Nu este necesară	Doar dacă beneficiile depășesc riscurile.	În siguranță	Fără
DMTs cu greutate moleculară mică					
CLD	Date limitate nu indică un risc crescut pentru avort spontan sau anomalii congenitale la cei expuși în primul trimestru. Studiile pe animale au arătat toxicitate reproductivă	Da, femeile cel puțin 6 luni, iar bărbații cel puțin 6 luni de la ultima doză	Nu. Pe baza experienței umane cu alte substanțe care inhibă sinteza ADN-ului, CLD ar putea provoca malformații congenitale atunci când este administrată în timpul sarcinii.	Contraindicat în timpul alăptării și timp de o săptămână de la ultima doză. Se elimină în lapte	6 luni
DMF	Fără risc fetal demonstrat în prezent, prin datele registrelor internaționale	Da, conform EMA. Conform recomandărilor experților DMF se oprește în momentul confirmării sarcinii	EMA recomandă continuarea la gravide doar dacă beneficiile depășesc potențialul risc pentru făt	Nu se cunoaște dacă DMF sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Un risc pentru NN nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau tratamentul ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru femeie	Fără
TFN	Nu s-a decelat risc crescut pentru anomalii congenitale când s-a utilizat în primul trimestru.	Da. În timpul tratamentului și după, atât timp cât concentrația plasmatică este > 0,02 mg/l (până la 8-24 luni)	Nu. Pentru femeile care doresc să rămână gravide, medicamentul trebuie oprit și se recomandă procedură de eliminare accelerată (concentrația sub 0,02 mg/l)	Alimentația la sân este contraindicată	În medie 8 luni sau protocol de eliminare rapidă cu colestiramină/ cărbune activ

<u>AC monoclonali</u>					
NAT	Nu există dovezi în studiile pe subiecți umani că determină reducerea fertilității sau malformații congenitale. Au fost raportate trombocitopenie și anemie la NN expuși în timpul sarcinii. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea nr. de trombocite, a hemoglobinei și hematocritului NN*. În cazuri foarte bine selectate se poate administra până în săptămâna 34 de sarcină cu interval extins (6-8 săptăm.) și se va relua după săptămâna 2 post-partum.	Contracepția pentru femei nu e clar stipulată de către EMA. Grupul de experți consideră că nu este necesară. Bărbații pot continua NAT fără contracepție, dacă beneficiile depășesc riscul. Nu este necesară o perioadă de eliminare.	EMA recomandă ca NAT să poată fi continuat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial pentru făt. În aceste condiții se poate administra până în săptămâna 32-34 de sarcină, cu interval extins între administrări (6-8 săptăm.), pentru a minimiza riscul de recurențe.	Conform EMA, alăptarea trebuie întreruptă. Cu toate acestea, date recente sugerează siguranța alăptării sub tratament cu NAT, cu transfer minim în laptele matern	3 luni (conform prospectului); în practica curentă, poate fi continuat în sarcină cu interval extins de administrare

AC monoclonali					
ALEMTU	Efectele asupra NN sunt necunoscute. Fără tratamentul hipotiroidismului în timpul sarcinii, există un risc crescut de avort spontan și efecte fetale cum ar fi retardul mental și nanismul	Da, în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea lui.	EMA recomandă că ALEMTU poate fi administrat doar dacă beneficiile depășesc potențialul risc pentru făt.	IgG pot trece în laptele matern. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la copilul alăptat, inclusiv reducerea numărului de limfocite, alăptatul în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după aceea nu este recomandat.	4 luni
OCR	Fără anomalii congenitale. Nu sunt date privind numărul de limfocite B la nou-născuți expuși și nici pentru durata potențială a depleției.	Da, pe timpul tratamentului și 4 luni după ultima administrare (EMA); FDA recomandă 6 luni. Datele recente și opinia experților susțin siguranța concepției de la 3 luni după ultima perfuzie, pe baza transferului transplacentar minim de IgG în primul trimestru.	Trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.	IgG umane sunt excretate în laptele matern în primele zile după naștere (perioada colostrului), apoi scad la concentrații mici. De aceea, OCR poate fi utilizat în timpul alăptării, dar după câteva zile de la naștere..	EMA: 4 luni; FDA: 6 luni; opinia experților: ≥3 luni

OFA	Nu s-a observat teratogenitate în timpul organogenezei la maimuțe însărcinate. OFA poate traversa placenta mai ales în trimestrul 2 -3 din sarcină și cauza depleția limfocitelor B fetale (pe baza rezultatelor studiilor la animale). Durata și impactul depleției nu sunt cunoscute	Da. Metode contraceptive eficiente (metode cu sub 1% rată de sarcină) în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima adm.	Nu. Tratamentul trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.	Anticorpul IgG se secretă în laptele matern în primele zile după naștere, apoi scade treptat în zilele următoare. Nu se poate exclude riscul asupra copilului în perioada aceasta. După aceea, se poate folosi dacă este necesar.	6 luni
Modulatori de S1P					
FIN	Date limitate indică anomalii congenitale moderate sau risc de 2 ori mai mare pentru acestea, asociere cu vârsta gestațională mică	Da. Trebuie să oprească FTY cu min. 2 luni înaintea concepției	Nu	Nu. FTY se excretă în laptele animalelor tratate în timpul alăptării, deci potențial de reacții adverse grave la sugari	2 luni
SIP	Nu există date privind utilizarea la gravide, dar posibil că siguranța este similară cu cea a FTY, din cauza mecanismului similar de acțiune	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze contracepție eficientă pe durata trat. și timp de min.10 zile după adm. ultimei doze	Nu. Studiile la animale au demonstrat toxicitate embrio-fetală la șobolani și iepuri și teratogenitate la șobolani, inclusiv deces embrio-fetal și malformații scheletice/viscerale la expunere comparabilă cu expunerea la om	Nu. SIP și metaboliții săi sunt eliminați în laptele de șobolan, dar studiile la om lipsesc. SIP nu trebuie utilizat în timpul alăptării	10 zile

OZA	Datele provenite din utilizarea OZ la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv avort fetal și anomalii fetale, în special malformații ale vaselor sanguine, edem generalizat (anasarcă) și malpoziție testiculară și vertebrală.	Contracepția trebuie folosită în timpul tratamentului și pentru minim 3 luni după întrerupere.	Este contraindicat în timpul sarcinii	Oz/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației. Din cauza potențialului de reacții adverse grave pentru NN, femeile cărora li se administrează OZ nu trebuie să alăpteze.	3 luni
PON	Nu există date privind utilizarea la gravide, dar siguranța posibil că este similară cu cea a FTY, datorită mecanismului similar de acțiune. Pe baza studiilor efectuate la animale (toxicitate asupra funcției de reproducere), PON poate fi nociv pentru făt.	Da și trebuie utilizată timp de 1 săptămână după oprirea trat., deoarece eliminarea din organism durează aprox. 7 zile	Este contraindicat în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, acesta trebuie întrerupt imediat	Nu se cunoaște dacă PON sau metaboliții săi se excretă în laptele matern uman. Un studiu efectuat la femele de șobolan care alăptau a indicat eliminarea în lapte. Nu poate fi exclus riscul pentru NN, ca atare nu trebuie utilizat în timpul alăptării.	7 zile

EMA =Agenția Europeană pentru Medicamente; DMTs= Terapii modificatoare ale bolii; Washout = perioada necesară eliminării DMT din organism, înaintea concepției; NN=nou-născuți; AC = anticorpi; IFN β =Interferon; GA=glatiramer acetat; CLD=Cladribină; DMF=Dimetil fumarat; TFN=Teriflunomidă; ALEMTU=Alemtuzumab; FIN=Fingolimod; NAT=Natalizumab; OCR=ocrelizumab; OFA=Ofatumumab; OZA=Ozanimod; SIP=Siponimod; PON=Ponesimod;

VII.7.2. Scleroza multiplă și nașterea

Analgezia se referă la managementul durerii în timpul nașterii vaginale, în timp ce anestezia se referă la managementul durerii în timpul unei intervenții chirurgicale obstetrice. Anestezia regională pentru operația cezariană și analgezia epidurală pentru nașterea naturală nu cresc rata puseelor la femeile cu SM. Anestezia regională nu este contraindicată în SM.

Nașterea prin cezariană este considerată sigură pentru femeile cu SM și nu crește activitatea bolii. SM nu reprezintă în sine o indicație pentru cezariană, iar decizia privind tipul nașterii trebuie luată strict pe criterii obstetrice. La pacientele cu dizabilitate substanțială trebuie totuși luate în considerare spasticitatea, simptomele neurogene ale planșeului pelvin și preferința pacientei. În practică însă, ratele de cezariană și de inducție a travaliului sunt mai mari la pacientele cu SM comparativ cu populația generală. Printre factorii plauzibili se numără vârsta maternă mai înaintată, fatigabilitatea ca factor limitativ pentru nașterea vaginală și o posibilă expulzie mai lentă, dar și abordarea mai conservatoare a unor medici obstetricieni, percepția sarcinii ca fiind „cu risc” și temerile pacientelor, factori care nu sunt justificați din perspectivă neurologică.

Pacienta trebuie urmărită de o echipă multidisciplinară. Fizioterapia pelvină este recomandată tuturor femeilor după naștere, pentru combaterea incontinenței urinare, frecvent întâlnită la pacientele cu SM.

VII.7.3. Alăptatul și scleroza multiplă

Femeile cu SM sunt sfătuite să alăpteze post-partum. Alăptarea exclusivă la sân este considerată protectivă împotriva reactivării bolii post-partum; pentru alăptarea non-exclusivă, datele sunt insuficiente pentru a confirma un efect protector. Recomandările privind utilizarea DMT-urilor în perioada alăptării sunt redată în Tabelul 16.

Anticorpii monoclonali (anti-CD20, NAT) sunt molecule mari care se transferă în cantități minime în laptele matern matur (după perioada colostrului) și sunt ulterior degradate în tractul digestiv al sugarului. Datele emergente de siguranță nu au evidențiat efecte negative asupra dezvoltării, creșterii sau ratei de infecții. IFN-beta și GA sunt aprobate EMA pentru utilizare în timpul alăptării. OFA este de asemenea autorizat pentru utilizare în timpul alăptării dacă este necesar clinic. În cazul femeilor cu SM care alăptează, DMT-urile orale (DMF, TFN, mS1P) și CLD sunt contraindicate conform recomandărilor EMA actuale.

Pacientele care au avut o formă agresivă a bolii au indicația de a începe sau relua DMT-ul cât mai repede posibil după naștere. Postpartum, femeile cu SM trebuie monitorizate clinic și imagistic. În cazul pacientelor cu risc de activare a bolii post-partum, se impune reluarea DMT-urilor: anticorpii monoclonali anti-CD20 (OCR, OFA) se reiau în primele 30 de zile post-partum, iar NAT (administrat pe parcursul sarcinii cu ultima doză în săptămâna 32-34) se reia cât mai rapid la un interval de 8-12 săptămâni față de ultima administrare din timpul sarcinii pentru evitarea rebound-ului SM.

Difenhidramina, recomandată ca premedicație înaintea perfuziei cu OCR, poate provoca sedare și iritabilitate la sugar, precum și scăderea cantității de lapte. Se recomandă temporizarea alăptării timp de 4 ore după administrare.

VII.7.4. Tratamentul puseelor în sarcină și alăptare

Puseele cu simptome minore sau care nu interferează cu activitățile zilnice, nu necesită tratament. Pentru puseele care necesită tratament, corticosteroizii nefluorinați (metilprednisolon, prednisolon, prednison) sunt preferați datorită transferului placentar minim și timpului de înjumătățire scurt; doza uzuală este de 500-1.000 mg metilprednisolon/zi, 3-5 zile. Studiile pe animale au sugerat un risc teoretic de palatoschizis la expunerea din primul trimestru (perioada de susceptibilitate maximă: săptămânile 8-11 de gestație), dar datele recente la om nu confirmă această asociere, iar American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) consideră glucocorticoizii cu risc scăzut pentru utilizare în sarcină. Cu toate acestea, se recomandă prudență în primul trimestru, cu evaluarea raportului beneficiu/risc.

Pentru pacientele care nu răspund la corticosteroizi, alternativele sunt plasmafereza sau imunoadsorpția, al căror profil de siguranță în sarcină pare similar cu cel din afara sarcinii. IVIG nu este un tratament convențional pentru puseele de SM și, din cauza riscului crescut de tromboză în sarcină, nu este recomandat în acest scop conform consensului actual.

Nu există date care să susțină administrarea corticosteroizilor sau a IVIG în scop preventiv post-partum pentru reducerea riscului de pusee. În cazul în care se utilizează corticosteroizi în perioada alăptării, aceștia se vor administra în cure scurte, cu temporizarea alăptării timp de 2-4 ore după tratament, deoarece se excretă în lapte în doze mici.

VII.7.5. Tratamentul simptomatic și stilul de viață

Recomandarea generală este de a opri orice tratament simptomatic înainte de concepție sau, dacă este neapărat necesar, de a utiliza doze minime pe perioadele cele mai scurte posibile. Modafinilul, prescris frecvent pentru oboseală în SM, trebuie evitat în sarcină din cauza unui posibil risc crescut de malformații congenitale majore și restricție de creștere intrauterină; se recomandă metode alternative de contracepție în timpul și încă o lună după întreruperea tratamentului.

Dintre medicamentele simptomatice utilizate la pacientele cu SM, cele cu un profil de siguranță acceptabil în sarcină sunt: sertralina și citalopramul pentru depresie, SSRI-urile cu cele mai multe date de siguranță, deși expunerea tardivă poate asocia sindrom de adaptare neonatală; cefalexina pentru infecții urinare; nitrofurantoina pentru infecții urinare joase (contraindicată la termen, 38 - 42 săptămâni, din cauza riscului de anemie hemolitică neonatală); aciclovirul și valaciclovirul pentru infecții virale.

Suplimentarea cu acid folic și vitamine în perioada prenatală se face în aceeași manieră ca pentru populația generală. Se recomandă administrarea de vitamina D femeilor cu SM în timpul sarcinii: aceasta nu reduce riscul de pusee, dar deficitul matern în primele luni de gestație se asociază cu un risc dublu de SM la descendenți. Doza optimă rămâne dezbătută, variind între 1.000 și 5.000 UI/zi, cu menținerea valorilor serice între 30-100 ng/ml; dozarea trebuie individualizată în funcție de nivelul seric al mamei și stabilită în acord cu medicul obstetrician.

Femeile fumătoare sunt sfătuite să oprească fumatul anterior concepției, pe perioada sarcinii și post-partum.

VII.7.6. Examinarea IRM

IRM-ul fără substanță de contrast este considerat sigur în orice trimestru de sarcină. Studiile disponibile nu au evidențiat un risc crescut de malformații congenitale, tumori sau alte patologii fetale asociate expunerii la IRM fiind o opțiune sigură pentru monitorizare în timpul sarcinii sau după naștere. Se recomandă utilizarea aparatelor de 1,5 Tesla, cu examinare nativă (fără contrast). Substanțele de contrast pe bază de Gd traversează bariera placentară și pot ajunge în circulația fetală și lichidul amniotic. Gadoliniul trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția situațiilor în care beneficiul clinic depășește clar riscul potențial pentru făt, cu obținerea consimțământului informat.

În perioada alăptării, Gd nu este contraindicat. Mai puțin de 0,04% din doza administrată intravenos mamei se excretă în laptele matern în primele 24 de ore, iar doza sistemică absorbită de sugar este sub 0,0004% din doza maternă, o cantitate mult inferioară dozei permise pentru utilizare intravenoasă la nou-născuți. Conform recomandărilor ACOG, alăptarea nu trebuie întreruptă după administrarea de Gd. Singurul dezavantaj potențial este modificarea temporară a gustului laptelui matern.

Recomandările preconcepție:

- Femeile diagnosticate cu SM la vârstă fertilă să inițieze DMT, cât mai rapid după momentul diagnosticului;
- Alegerea DMT se efectuează în mod individual, având în vedere o posibilă sarcină (sunt de evitat: TFN, mS1P);
- Utilizarea de metode contraceptive eficiente, independente de pacientă (implanturi sau dispozitive intrauterine), în cazul utilizării de: TFN, mS1P, iar în cazul administrării de CLD, pentru cel puțin 6 luni (consultație cu medic ginecolog);
- Planificarea sarcinii, cu stabilizare a bolii pentru minimum un an, preferabil doi ani în cazul unui fenotip clinic cu activitate inflamatorie crescută;
- Anterior concepției se impune administrarea de suplimente cu vitamina D și acid folic;
- Continuarea DMT cu preparate de IFN beta 1a/1b, GA, DMF, NAT, anticorpi monoclonali anti-CD20 până la momentul concepției. Recomandări preconcepție conform experților bazate pe date RWD.
- Oprirea tratamentelor cu TFN și cu mS1P și schimbarea cu alte DMT anterior concepției, în cazul în care se planifică o sarcină la paciente ce urmează aceste tratamente. Pentru TFN se poate utiliza o strategie de eliminare accelerată. În cazul mS1P, pentru a evita fenomenul de *rebound*, cu puseu, asociat sistării acestor terapii, se pot folosi alte DMT (IFN β , GA sau, în cazurile cu boală activă, NAT).

Recomandările în timpul sarcinii:

- Continuarea utilizării de suplimente de vitamina D și de acid folic;

- Monitorizarea sarcinii prin ecografii de morfologie fetală și teste sanguine: bitest și dozare de ADN fetal liber în sângele matern, în cazul în care apare sarcina neplanificată sub tratament cu: TFN, mS1P;
- În cazuri selecționate, continuarea tratamentului cu NAT pe parcursul sarcinii, cu administrare la interval extins de 6-8 săptămâni, ultima administrare în săptămâna 32-34 de sarcină. Tratamentul cu preparate de IFN β , GA este permis. În cazuri grave se poate continua administrarea de OCR/OFA;
- Monitorizarea sarcinii cu dozare periodică a glicemiei, măsurare periodică a tensiunii arteriale;
- Discuție cu medicul ginecolog asupra modalității de naștere, pe criterii exclusiv obstetricale;
- Alăptarea exclusivă la sân;
- Vaccinarea cu virusuri inactivate în trimestrul II și III (vaccinul antigripal inactivat în orice trimestru), conform indicațiilor pentru populația adultă. Vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate în sarcină.

Recomandările în perioada post-partum

- Reluarea DMT, respectiv a NAT la 8-12 săptămâni după ultima administrare, ideal la 2 săptămâni după naștere, precum și a anticorpilor anti-CD20: OCR, OFA, pentru cazurile cu boală activă, cu risc de recurențe, în primele 30 de zile post-partum;
- Alăptarea exclusivă la sân, pentru prevenția recurențelor post-partum;
- Monitorizare atentă post-partum, existând posibilitatea de recurență;
- Tratamentul puseului post-partum cu metilprednisolon în doză de 500 mg-1000 mg intravenos, 3-5 zile consecutiv. Alăptarea este amânată cu 2-4 ore de la administrarea de metilprednisolon.

Bibliografie selectivă

1. ACOG Committee Opinion No. 723. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e210-e216.
2. Andersen JB, et al. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. *Front Immunol.* 2018;9:2706.
3. Bast N, et al. Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2025;48:101127.
4. Bove RM, et al. Pregnancy management in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(1):12-33.

5. Confavreux C, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-291.
6. Coyle PK, et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:54-63.
7. Dobson R, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-114.
8. Giovannoni G, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development program of cladribine in multiple sclerosis: an integrated analysis of safety. *Drug Saf.* 2020;43(7):635-643.
9. Gitman V, et al. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;62:103792.
10. Gold SM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Adv Exp Med Biol.* 2016;958:709-718.
11. Hellwig K, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol.* 2020;267(6):1715-1723.
12. Hellwig K, et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(1):e1114.
13. Hillert J, et al. Expert opinion on the use of contraception in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30(9):1093-1106.
14. Houtchens MK, et al. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology.* 2018;91(17):e1559-e1569.
15. Houtchens MK. Pregnancy and reproductive health in women with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Neurol.* 2024;37(3):202-211.
16. Kaplan S, et al. Pregnancy, fetal, and infant outcomes following maternal exposure to glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2022;45(4):345-357.
17. Krysko KM, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):327-338.
18. Krysko KM, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22:350-366.
19. Langer-Gould A, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020;94(18):e1939-e1949.
20. Mainguy M, et al. Assessing the risk of relapse after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025;12(1):e200371.
21. Munger KL, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):515-519.
22. Nielsen NM, et al. Smoking during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring and mother: a Danish nationwide register-based cohort study. *Mult Scler.* 2024;30(2):200-208.
23. Oreja-Guevara C, et al. Multiple sclerosis: pregnancy, fertility, and assisted reproductive technology - a review. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;92:105893.
24. Pauliat E, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study. *Mult Scler.* 2021;27(3):475-478.
25. Ray JG, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA.* 2016;316(9):952-961.
26. Schubert C, et al. Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94:718-725.
27. Skvirsky S, et al. Is infertility more common among patients with multiple sclerosis? *Reprod Biomed Online.* 2024;49(3):103980.
28. Vukusic S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler.* 2020;26(7):829-836.
29. Witt L, et al. Safety of breastfeeding under monoclonal antibodies in the offspring of mothers with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2026;97(6):522-531.

VII.8. DMT la adulții cu vârste de peste 50 de ani

Eugenia Irene Davidescu

Îmbătrânirea determină scăderea treptată a funcției sistemului imunitar, ceea ce duce la o creștere a incidenței bolilor precum cancerul și infecțiile.

Imunosenescentța reprezintă un proces dinamic care descrie modificările care apar în sistemul imunitar înăscut și adaptativ odată cu vârsta. Este considerată un proces adaptativ care poate remodela sistemul imunitar ca răspuns la mulți stimuli la care oamenii sunt expuși în timpul vieții. Mecanismele adaptative generate de imunosenescentță și inflamație determină susceptibilitatea la mai multe patologii. Caracteristicile imunosenescentței includ: creșterea numărului de celule T de memorie, pierderea capacității de a răspunde la antigen și un nivel persistent de inflamație de grad scăzut numit „îmbătrânire inflamatorie” (inflamm-aging).

Factorii individuali care contribuie la imunosenescentță sunt variați, datorită complexității multifactoriale a sistemului imunitar. În special în cazul limfocitelor, interacțiunea dintre celulele B și celulele T este crucială pentru răspunsuri imune eficiente, astfel încât, dacă un subset este afectat și celălalt va suferi.

Deoarece sistemul imunitar este supus fenomenului de imunosenescentță, se ridică problema eficacității DMT (acționează asupra sistemului imunitar) la pacienții cu SM după vârsta de 60-65 de ani, ținând cont că alterarea sistemului imunitar în contextul vârstei afectează aspectele de toleranță, eficacitate dar și pe cele legate de apariția eventualelor reacții adverse la administrare, având consecințe și asupra riscului crescut de infecții, malignitate și autoimunitate la această categorie. De asemenea, neurodegenerarea este mai accelerată la pacienții cu SM odată cu înaintarea în vârstă, având în vedere scăderea capacității de remielinizare. Numărul pacienților vârstnici cu SM este în creștere: îmbătrânirea populației, terapii eficiente, creșterea calității managementului terapeutic și social, dar și creșterea prevalenței și incidenței bolii prin contribuția adusă de tehnicile imagistice și criteriile de diagnostic care permit precocitatea acestuia.

Imunosenescentța este un factor însemnat care influențează evoluția SM, precum și siguranța și eficacitatea DMT, la multe dintre acestea eficacitatea scăzând odată cu înaintarea în vârstă, cu impact asupra aspectelor de progresivitate și de acumulare a dizabilității. Pacienții mai vârstnici au rezerve

terapeutice mai mici, dar pot totuși beneficia de efectele terapiei, în condițiile în care trebuie să avem în vedere complicațiile potențiale care se pot asocia în corelație cu îmbătrânirea sistemului imun.

Întreruperea DMT este o opțiune doar după o analiză atentă a fiecărui caz, deoarece la vârstnici scade eficacitatea DMT, iar efectele adverse pot crește datorită comorbidităților care se acumulează odată cu vârsta. Datele observaționale au fost, până recent, singura sursă. Bsteh și colab. au demonstrat că vârsta ≥ 45 de ani și tratamentul DMT ≥ 4 ani, fără dovezi de activitate clinică sau radiologică a bolii au fost factori asociați cu lipsa recurențelor după întreruperea DMT. Pe de altă parte, vârsta mai înaintată și un grad mai mare de dizabilitate la întreruperea tratamentului au fost legate de progresia ulterioară a dizabilității după întrerupere. Kister și colab. au arătat că pacienții cu SM care au întrerupt DMT injectabil după o perioadă prelungită fără recurențe, au avut o RAR similară cu cea a pacienților cu scoruri de propensitate similare care au continuat DMT, dar au avut un risc mai mare de progresie a dizabilității. Hua și colab. au analizat întreruperea tratamentului la pacienți cu vârsta peste 60 de ani, iar rezultatele lor sugerează că întreruperea tratamentului pare să fie sigură la acești pacienți. Conform analizei acestor studii observaționale, pacienții peste 60 de ani la care s-a luat în considerare întreruperea tratamentului cu DMT ar putea fi împărțiți în două grupe: pacienți cu boală stabilă în care inflamația s-a epuizat și pacienți cu progresivitate care au avut o dizabilitate semnificativă, deoarece probabil că au avut răspunsuri mai slabe la tratament.

Dovezile cu privire la întreruperea DMT provin din două studii randomizate. Studiul DISCOMS a inclus pacienți peste 55 de ani, fără recurențe de cel puțin cinci ani și fără leziuni noi la IRM de cel puțin trei ani, aflați pe tratament continuu cu DMT. Criteriul de non-inferioritate nu a fost atins, recurențele au fost rare în ambele brațe de studiu, și diferența a fost determinată în principal de apariția unor leziuni noi la IRM. În extensia studiului, timpul până la reapariția activității a rămas mai scurt la cei care au întrerupt, însă nu s-au înregistrat recurențe iar leziunile cerebrale noi au fost rare. Studiul DOT-MS a testat aceeași ipoteză într-o populație fără restricție de vârstă, incluzând pacienții de peste 18 ani stabili timp de cel puțin cinci ani sub un DMT de primă linie. Studiul a fost oprit prematur din cauza reapariției activității inflamatorii peste pragul predefinit: 18% dintre participanții din brațul de întrerupere au prezentat activitate inflamatorie semnificativă, în principal imagistică. Rata de recurență a fost superioară celei din DISCOMS, ceea ce susține ideea că vârsta rămâne discriminantul principal.

Un studiu observațional cu date din Registrul Francez de SM, cu pacienți cu vârstă medie de 55 de ani, a demonstrat faptul că întreruperea a crescut semnificativ riscul de recurență per ansamblu, însă acest risc a depins puternic de mecanismul de acțiune al DMT: rebound în cazul NAT și fingolimod dar fără diferențe în cazul terapiei anti-CD20.

Pe lângă oprirea completă, la pacientul vârstnic cu SM stabilă aflat pe HE-DMT trebuie luată în considerare și deescaladarea terapeutică, o strategie intermediară de reducere a riscurilor asociate tratamentului (infecții, hipogammaglobulinemie, malignitate), menținând totodată un grad de control al bolii și evitând riscul de reactivare sau rebound asociat opririi bruște (Vezi capitolul VII.2.13, pagina 161).

Totuși, prevenirea recidivelor este importantă la această grupă de vârstă, deoarece puseele la vârste mai înaintate sunt asociate cu recuperare mai slabă și un risc crescut de acumulare a invalidității. La acești pacienți activitatea inflamatorie se modifică odată cu vârsta iar răspunsurile la DMT pot diferi față de cele observate în SM cu debut la adultul tânăr, în contextul trecerii către inflamație compartimentalizată odată cu înaintarea în vârstă.

Din urmărirea pacienților cu vârste ≥ 55 de ani care au fost stabili timp de >3 -5 ani sub tratament, este rezonabil să se discute întreruperea/deescaladarea DMT (vezi pagina 161), cu consiliere privind riscurile asociate. În ciuda lipsei unui risc crescut de recurențe în studiile de cohortă cu participanți peste 60 de ani, în practica clinică, unii pacienți pot prefera să rămână sub tratament, iar decizia de întrerupere trebuie luată în mod individualizat.

Nu există un consens, dar managementul SM trebuie să ia în considerare modificările imune induse de vârstă, în cadrul terapiei personalizate și a deciziei împărtășite, deoarece fenomenele legate de imunosenescență impactează decizia terapeutică, ținând cont de: mecanismele de acțiune ale terapiei existente; interacțiunea cu factorii legați de vârstă/ factorii de risc vascular/ comorbidități; reacțiile adverse posibile, mai ales prin prisma patologiei infecțioase care se poate asocia.

Ca urmare, deși vârsta este un factor esențial în procesul decizional, imaginea clinică generală, inclusiv gradul de activitate a bolii, rata de progresie, comorbiditățile dar și preferințele pacientului, ar trebui să ghideze alegerea inițierii, deescaladării sau întreruperii tratamentului la această grupă de vârstă, dar factorul principal în decizia de a utiliza un DMT la pacienții vârstnici ar trebui să fie siguranța.

Bibliografie selectivă

1. Lee K.A., et al. Immune senescence, immunosenescence and aging. *Front Aging*. 2022;3:900028.
2. Santoro A., et al. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. 2021;71:101422.
3. Ostolaza Ibáñez A., et al. Immunosenescence: the role of age in multiple sclerosis. *Neurología*. 2020.
4. Giovannoni G., et al. MS, age, and immune function: what's the relationship? *Medscape Neurology*. 2019.
5. Bsteh G., et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler*. 2017;23(9):1241-1248.
6. Adamczyk-Sowa M., et al. Immunosenescence and multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(3):220-227.
7. van der Walt, A., Strijbis, E.M.M., Bridge, F. et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat Rev Neurol* 21, 432-448 (2025).
8. Hua L.H., et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*. 2019;25(5):699-708.
9. Jouvenot G, et al. OFSEP Investigators. High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients 50 Years and Older With Nonactive MS. *JAMA Neurol*. 2024 May 1;81(5):490-498.
10. DiMauro K.A., et al. Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J Neurol*. 2024;271:3794-3805.
11. Coerver EME, et al. Discontinuation of First-Line Disease-Modifying Therapy in Patients With Stable Multiple Sclerosis: The DOT-MS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2025 Feb 1;82(2):123-131.
12. Corboy JR, Fet et al. DISCOntinuation of disease-modifying therapies in MS: The DISCOMS extension trial. *Mult Scler*. 2025 Feb;31(2):159-173.
13. Fernández Ó., et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15:1379538.

VII.9. Biletul de externare al pacientului cu SM

Laura Bărcuțean

Documentarea sistematică și completă a datelor clinice, paraclinice și terapeutice la fiecare externare a pacientului cu SM reprezintă baza monitorizării longitudinale și permite evaluarea obiectivă a evoluției bolii, cuantificarea răspunsului la tratament, identificarea precoce a eșecului terapeutic sau a efectelor adverse, precum și adaptarea deciziilor terapeutice informate și individualizate. Se recomandă arhivarea imagisticii IRM pe suport extern (CD, stick USB sau platformă digitală), astfel încât, în situația modificării protocoalelor de achiziție sau a schimbării centrului de imagistică, să fie disponibilă compararea.

Se recomandă ca fiecare bilet de externare al pacientului cu SM (în limita posibilităților) să conțină/să facă referire la următoarele:

1. Datele de identificare și administrative:

Nume și prenume	_____
Data nașterii / Sex	_____ / ☐ M ☐ F
CNP	_____
Nr. fișă / Nr. externare	_____
Data internării	_____
Data externării	_____
Secție / Clinică	_____
Medic curant	_____
Medic neurolog SM	_____
Medic de familie	_____

2. Motivele internării

Motiv principal de internare

- ☐ Puseu acut / exacerbare (precizați sindromul clinic: NO/ mielită / trunchi cerebral / altul)
- ☐ Pseudopuseu - infecție / febră / cauză metabolică
- ☐ Inițierea sau monitorizarea DMT (prima doză fingolimod / perfuzie alemtuzumab / altul)
- ☐ Efecte adverse DMT (LEMP etc.)
- ☐ Exacerbare simptomatică severă (spasticitate / durere / status epilepticus)
- ☐ Complicații ale SM (pneumonie de aspirație / escare / TVP)
- ☐ Evaluare diagnostică pentru suspiciune SM (prima prezentare)
- ☐ Altul: _____

3. Profilul bolii

Diagnostic și fenotip

Forma clinică SM

Data diagnosticului

Data primelor simptome

Criterii diagnostice

☐ SMRR ☐ SMSP ☐ SMPP ☐ CIS ☐ RIS

Criterii McDonald ☐ 2024

Istoricul bolii

Număr total pusee documentate

Ultimul puseu (dată / localizare)

Progresia dizabilității

☐ Da ☐ Nu - detalii:

Evaluarea dizabilității

Scală / Test	La internare	La externare
EDSS		
T25FW (secunde)		
9-Hole Peg Test		
SDMT (cognitivă)		

Date paraclinice relevante

Benzi oligoclonale LCR

Index kFLC

Anticorpi anti-JCV (index)

NfL seric

Număr limfocite

Imunoglobuline (IgG/IgM)

Funcție hepatică (ALT/AST), etc.

Serologie hepatită B, C, TPLA, HIV

Quantiferon, VZV IgG

Serologie EBV

PEV

OCT

Consult oftalmologic, urologic, otorinolaringologie, sexologie, gastroenterologie, cardiologie, dermatologie, recuperare medicală, psihiatrie, consult psihologic, etc. (în cazuri selecționate)

☐ Prezente ☐ Absente ☐ Netestat

☐ Negativ ☐ Pozitiv - index: ____

IgG: _____ IgM: _____

Unde se impune

Sumar IRM

Data ultimului IRM cerebral	_____
Număr leziuni T2 (dacă este posibilă aprecierea)	_____
Leziuni Gd+ active	☐ Da - nr.: ____ ☐ Nu
Leziuni spinale	☐ Da - nivel: ____ ☐ Nu
Modificări față de IRM anterior	☐ Leziuni noi ☐ Stabil ☐ Ameliorare
Atrofie cerebrală	☐ Prezintă ☐ Absentă

Date paraclinice pentru diagnosticul diferențial (care se impun)

Anticorpi anti-AQP4/anti-MOG
Panel autoimun (ANA, pANCA, cANCA, C3/C4, etc.)
Serologie Lyme
HTLV-1 (dacă este relevant epidemiologic)
Enzima de conversie a angiotensinei
Vitamina B12, folat
Funcție tiroidiană
Vitamina D

4. **DMT.** Este necesară menționarea DMT actual și a DMT-urilor anterioare, cu referire la motivul pentru care acestea au fost întrerupte/schimbate.

Medicament / Doză / Cale	_____
Data inițierii	_____
Data ultimei administrări	_____
Data următoarei administrări	_____
Efecte adverse observate în spital	_____

5. Status vaccinal relevant pentru DMT

☐ VZV ☐ Hepatită B ☐ Pneumococ ☐ COVID-19 ☐ Gripă ☐ HPV ☐ Meningococ

6. Evoluția în cursul spitalizării

Motivul prezentării în spital (descriere simptome, debut, evoluție temporală, examen neurologic la internare și la externare cu scala EDSS calculată, etc.).

Investigații efectuate pe perioada spitalizării (în evoluție, dacă este cazul).

Investigație	Rezultat / Concluzie
IRM cerebral (cu/fără Gd)	_____
IRM medular	_____
Analize LCR	_____
HLG completă	_____
Biochimie serică	_____
Examen urină / uroculturi	_____
PEV/OCT	_____
Altele	_____

7. Tratamentul administrat pe perioada spitalizării

Tratamentul puseului	Tratament simptomatic
☐ Metilprednisolon IV: __ mg/zi × __ zile (total: __ g) ☐ Plasmafereză (nr. ședințe: _) - indicație: _____ ☐ IVIG - doză: __ g/kg × __ zile Răspuns la tratament: ☐ Ameliorat ☐ Stabil ☐ Agravat	Notarea tratamentului simptomatic instituit pe perioada spitalizării, precum și a răspunsului la tratament.

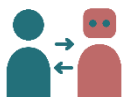
8. Complicații care au apărut pe perioada spitalizării (dacă există)

9. Managementul la externare

- **Starea neurologică la externare, EDSS, statusul ambulatoriu.**
- **Management simptomatic** pentru tratamentul fatigabilității, spasticității, durerii neuropate, disfuncției sfincteriene, sexuale, intestinale, deficitului cognitiv, depresiei/anxietății, ataxiei, tulburărilor de mers, etc.
- **DMT.** Se notează DMTul curent precum și modul de administrare/monitorizare al acestuia, conform fișelor DMT.
- **Recomandări non-farmacologice.** Kinetoterapie, gimnastică medicală, terapii cognitiv-comportamentale, etc.
- **Plan de urmărire.** Recomandarea consultațiilor sau reevaluărilor necesare (urologie, cardiologie, oftalmologie, psihiatrie, etc.), a următorului IRM cerebral (și spinal), analize suplimentare de laborator.

10. Educația pacientului și managementul bolii

Informații furnizate pacientului / aparținătorului
☐ Recunoașterea simptomelor de puseu și când să se prezinte urgent (simptome noi ≥ 24h, neexplicate de febră/infecție) ☐ Diferențierea puseu real vs. pseudopuseu (agravare prin căldură, infecție, stres, fenomenul Uhthoff) ☐ Aderența la DMT - importanța respectării dozelor, ce se face dacă o doză este omisă ☐ Exercițiu fizic regulat (aerob + rezistență) ☐ Renunțarea la fumat ☐ Strategii de evitare a căldurii ☐ Activități intelectual stimulante pentru rezerva cognitivă ☐ Card cu tratamentul de care beneficiază/doză
Semnale de alarmă care să îndrume pacientul către serviciile de neurologie/urgentă
△ Orice simptom nou apărut sau agravare a unor deficite neurologice preexistente. △ Febră $>38^{\circ}\text{C}$ în cursul terapiei imunosupresive △ Retenție urinară acută △ Semne de infecție gravă (febră persistentă, tuse productivă, disurie cu simptome sistemice) △ Agravare severă a spasticității sau crize epileptice de novo △ Simptome sugestive pentru LEMP (la pacienți pe NAT / alte DMT cu risc LEMP): slăbiciune progresivă, modificări cognitive, tulburări vizuale, modificări de personalitate, tulburări de exprimare verbală, etc.



VIII. Utilizarea inteligenței artificiale în managementul sclerozei multiple, procesul digital de monitorizare a pacienților cu scleroză multiplă

Raluca Ștefania Badea

Diversitatea fenotipurilor clinice, numărul mare al DMT cu profile de eficacitate și siguranță diferite, precum și nevoia de a cuantifica obiectiv simptome dificil de evaluat în timpul consultației (fatigabilitate, tulburări cognitive subtile, fluctuații ale dispoziției, modificări ale mersului) au transformat managementul SM într-un domeniu în care colectarea, integrarea și interpretarea unor cantități mari de date devin esențiale.

Inteligența artificială (IA), în special algoritmi de învățare automată (machine learning, ML) și învățare profundă (deep learning, DL), oferă posibilitatea de a procesa datele imagistice, paraclinice și clinice la o scară imposibil de atins de către clinician. Monitorizarea digitală prin instrumente raportate de pacient (Patient-Reported Outcomes, PRO; măsuri standardizate, Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) și prin biomarkeri digitali colectați activ sau pasiv prin dispozitive personale (smartphone, smartwatch), permite o caracterizare mult mai subtilă a evoluției clinice între vizite, facilitând decizii terapeutice personalizate.

1. Aplicațiile inteligenței artificiale în managementul sclerozei multiple

În SM, aplicațiile IA pot fi clasificate în cinci direcții principale: diagnostic, fenotipare și subtipare bazată pe biologie, segmentarea automată a leziunilor și volumetrie cerebrală, predicția progresiei dizabilității și a conversiei CIS sau RIS către diagnosticul de SM, și predicția răspunsului la DMT.

- **Diagnostic și fenotipare.** Diagnosticul SM rămâne fundamentat pe criteriile McDonald, revizuite în anul 2024, care încorporează elemente clinice, biomarkeri imagistici și de LCR. În acest cadru, IA poate contribui la creșterea sensibilității și a reproductibilității interpretării imagistice, în special prin

segmentarea automată a leziunilor și prin identificarea unor caracteristici imagistice mai dificil de identificat, precum sunt PRL sau CVS.

- **Segmentarea automată a leziunilor și volumetria cerebrală.** Cuantificarea încărcăturii lezionale și a atrofiei cerebrale este esențială pentru diagnostic și pentru monitorizarea longitudinală a SM. Segmentarea manuală a leziunilor de substanță albă este consumatoare de timp, supusă variabilității inter- și intra-observator și impracticabilă în volumele mari de date întâlnite în practica clinică. În domeniul volumetriei cerebrale, soluția icobrain MS este un produs comercial validat, care oferă cuantificarea automată a volumelor segmentate (substanță albă, substanță cenușie corticală, structuri subcorticale, ventriculi) și a procentului de variație a volumului cerebral (PBVC) între examinări succesive. Volumetria automată trebuie utilizată cu criterii stricte de control al calității, iar comparațiile longitudinale ar trebui efectuate pe același scanner. Se recomandă ca, atunci când sunt disponibile, instrumentele validate de segmentare automată a leziunilor și de volumetrie cerebrală să fie integrate ca suport pentru radiologi și neurologi în interpretarea IRM la pacienții cu SM, cu menținerea revizuirii clinice și aplicarea unor criterii de calitate riguroase pentru comparațiile longitudinale.
- **Predicția progresiei și a conversiei CIS către diagnosticul de SM.** Mai multe studii au explorat capacitatea algoritmilor de IA de a anticipa conversia CIS în SM pornind de la datele imagistice de la prima prezentare: clasificatori de tip random forest pe caracteristici de formă ale leziunilor extrase din IRM 3D FLAIR și 3D T1 la pacienți cu CIS, obținând o acuratețe de aproximativ 84% în predicția conversiei la SM în trei ani; model statistic de tip regresie generalizată bayesiană ierarhică (rețeaua germană NeuroTransData) prezice răspunsul la DMT. Modelul a folosit ca predictorii variabile clinice disponibile la momentul deciziei terapeutice (vârstă, sex, durata bolii, EDSS, numărul de recurențe recente, activitatea IRM, tratamentele anterioare) și estimează, pentru fiecare dintre cele șase DMT incluse, probabilitatea individuală a pacientului de a nu prezenta recurențe și progresie confirmată a dizabilității pe o perioadă definită de timp.
- **Biomarkeri biologici și abordările multimodale.** Aplicarea IA în analiza biomarkerilor biologici (sânge, LCR) reprezintă un domeniu emergent, mai puțin dezvoltat decât folosirea IA pentru analiza datelor imagistice. Se încearcă modele predictive multimodale, dar sunt limitări importante legate de dimensiunea cohortelor și de validarea externă. Conceptul de „digital twin” pentru SM, descris pe larg de Voigt et al (2021), propune integrarea longitudinală a tuturor acestor surse de date (clinice, paraclinice, multi-

omice și raportate de pacient) într-un model dinamic individualizat care să susțină simularea răspunsului terapeutic și predicția evoluției, ca infrastructură conceptuală a medicinei de precizie în SM.

2. Procesul digital de monitorizare a pacienților cu SM prin instrumente raportate de pacient (PROs)

- **Definiții și rol în managementul SM.** PRO reprezintă orice raportare asupra stării de sănătate, simptomelor sau calității vieții furnizată direct de către pacient, fără interpretarea intermediară a unui clinician sau a altei persoane. Atunci când sunt formalizate prin chestionare standardizate și validate, acestea sunt denumite Patient-Reported Outcome Measures (PROMs); transpuse în format electronic, devin ePROMs (electronic PROMs). PROs surprind dimensiuni ale bolii care rămân, în mod sistematic, sub-evaluate în consultația clasică: fatigabilitatea, simptomele cognitive subiective, durerea, anxietatea, depresia, calitatea vieții și impactul funcțional al simptomelor sfincteriene sau al disfuncției sexuale. În SM, PROMs validate pe scară largă includ Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29), Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Fatigue Severity Scale (FSS), Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) și PROMIS Fatigue 8a.
- **Avantajele monitorizării digitale prin ePROMs.** ePROMs permit colectarea datelor între vizite, surprinzând simptome care altfel rămân nedocumentate (fatigabilitatea și declinul cognitiv). Datele digitale standardizate sunt direct integrabile în dosarul electronic al pacientului și în sistemele de raportare, facilitând procesul de analiză și cel de cercetare clinică. Vizualizarea longitudinală a propriilor scoruri de către pacient contribuie la implicarea acestuia în procesul terapeutic („patient empowerment”) și la îmbunătățirea aderenței la tratament. O problemă recurentă la acest sistem de raportare este scăderea semnificativă a aderenței în trimestrul al doilea al monitorizării, „fatigabilitatea digitală”, care reprezintă o limitare majoră a oricărui sistem de monitorizare digitală cronică.
- **Limitări.** Aderența scade în timp și este influențată de factori precum anxietatea, dizabilitatea severă, vârsta avansată și nivelul de alfabetizare digitală. Variabilitatea zilnică a unor simptome subiective (fatigabilitate, dispoziție generală) poate genera „zgomot” care necesită analiză statistică

adekvată pentru a separa semnalul clinic relevant de fluctuațiile cotidiene normale. Se recomandă ca PROMs validate să fie utilizate în mod sistematic, în format digital ori de câte ori este posibil, ca parte integrantă a monitorizării longitudinale a pacientului cu SM, cu o frecvență adaptată stadiului bolii și capacității pacientului.

3. Aplicații digitale și biomarkeri digitali pentru monitorizarea SM

- **De la PROs la biomarkeri digitali activi.** Generația actuală de aplicații dedicate SM depășește simpla colectare de chestionare și include teste funcționale active, care reprezintă versiuni adaptate ale testelor neurologice clasice (SDMT; Timed 25-Foot Walk; 9-Hole Peg Test; teste de echilibru), precum și monitorizare pasivă a pacienților prin senzorii dispozitivelor (accelerometru, GPS, giroscop). Acești parametri colectați digital sunt denumiți biomarkeri digitali, iar integrarea lor cu PROMs și cu datele clinice convenționale reprezintă unul dintre pilonii infrastructurii necesare pentru implementarea medicinei de precizie în SM.
- **Soluții validate clinic.** Mai multe platforme dedicate au depășit faza de prototip și au făcut obiectul unor studii de validare (Tabel 17). Deși detaliile pot diferi, principiile comune sunt: combinarea testelor active cu monitorizarea pasivă, validarea statistică a echivalenței cu testele convenționale și integrarea ePROMs în același cadru.

Tabel 17. Aplicații digitale pentru monitorizarea SM

Aplicație	Componente
Floodlight	Teste active (SDMT digital, Pinching Test, Draw a Shape, Static Balance, U-Turn, 2-Minute Walk Test); monitorizare pasivă a deplasării
MSCopilot / MSCopilot Detect	Patru teste digitale (mers, dexteritate, cogniție, acuitate vizuală cu contrast scăzut); ePROMs
MS sherpa	SDMT digital (sSDMT), 2-Minute Walking Test digital (s2MWT), ePROMs
haMSter	Soluție mHealth pentru monitorizarea PROs (oboseală, depresie, simptomatologie SM) cu integrare în fluxul clinic

4. Provocări tehnice, etice și de implementare

- **Calitatea, standardizarea și partajarea datelor**
- **Validare, generalizabilitate și interpretabilitate**
- **Confidențialitate, securitate și aspecte de reglementare**
- **Provocări etice și relația medic-pacient:** dependența de algoritmi, erodarea autonomiei și competenței clinicianului, reducerea relației medic-pacient și dificultățile de atribuire a responsabilității. Este esențial ca instrumentele bazate pe IA să fie utilizate ca suport pentru clinician și nu ca înlocuitor al judecății clinice.

Direcții viitoare. IA și monitorizarea digitală prin instrumente raportate de pacient reprezintă două direcții complementare ale transformării actuale a managementului SM. Aplicațiile IA în segmentarea automată a leziunilor, volumetrie cerebrală, fenotipare, predicția conversiei CIS - SM și a răspunsului la DMT au depășit stadiul de cercetare, intrând în faza de validare clinică sau utilizare comercială. Conceptul de „**digital twin**” pentru SM, propus de Voigt și colaboratorii, oferă un cadru conceptual unificator pentru integrarea tuturor acestor surse de date și sarcini, deși implementarea sa la scară reală rămâne, deocamdată, o țintă de viitor.

Bibliografie selectivă

1. La Rosa F, et al. Multiple sclerosis cortical lesion detection with deep learning at ultra-high-field MRI. *NMR Biomed.* 2022;35(8):e4730.
2. Coronado I, et al. Deep learning segmentation of gadolinium enhancing lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;27(4):519.
3. Nguyen AL, et al. Utility of icobrain for brain volumetry in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;92:106148.
4. Zhang H, et al. Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis - an imaging-based machine learning approach. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101593.
5. Stühler E, et al. Framework for personalized prediction of treatment response in relapsing remitting multiple sclerosis. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):24.
6. Sakr AM, et al. Framework for personalized prediction of treatment response in relapsing-remitting multiple sclerosis: a replication study in independent data. *BMC Med Res Methodol.* 2024;24(1):138.
7. Voigt I, et al. Digital twins for multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2021;12:669811.
8. Midaglia L, et al. Adherence and satisfaction of smartphone- and smartwatch-based remote active testing and passive monitoring in people with multiple sclerosis: nonrandomized interventional feasibility study. *J Med Internet Res.* 2019;21(8):e14863.
9. Maillart E, et al. MSCopilot, a new multiple sclerosis self-assessment digital solution: results of a comparative study versus standard tests. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):429-436.
10. van Oirschot P, et al. Symbol Digit Modalities Test variant in a smartphone app for persons with multiple sclerosis: validation study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(10):e18160.
11. Salles A, Farisco M. Neuroethics and AI ethics: a proposal for collaboration. *BMC Neurosci.* 2024;25(1).



IX. Vaccinarea pacienților cu scleroză multiplă

Eugenia Irene Davidescu

Pacienții cu SM prezintă riscuri crescute de infecție. Vaccinarea poate atenua aceste riscuri, dar este esențial să fie efectuată în condiții de siguranță și eficacitate, deoarece, odată cu apariția HE-DMT, vaccinarea devine un element esențial în strategia de gestionare a riscurilor. HE-DMT au mecanisme de acțiune care includ: alterarea circulației limfocitelor, depleția sau afectarea proliferării acestora, predispunând la riscul de: reactivare/agravare a infecțiilor latente, infecții de novo, evoluție mai severă a unor infecții „obișnuite”.

În practica clinică, vaccinarea ridică provocări legate de momentul optim de administrare a fiecărui vaccin, de răspunsul imun obținut, și de individualizarea deciziei în funcție de balanța beneficiu/risc, ceea ce subliniază necesitatea personalizării schemelor. Vaccinarea pacienților cu SM cu forme active de boală care necesită inițierea promptă a unei HE-DMT poate duce la răspunsuri vaccinale ineficiente și/sau la întârzierea tratamentului până la completarea schemei recomandate. De aceea, evaluarea și completarea statusului vaccinal sunt recomandate încă de la diagnostic sau în stadiile incipiente ale bolii.

Consensul ECTRIMS/EAN privind vaccinarea pacienților cu SM, elaborat în 2023 aduce recomandări privind vaccinarea pacienților cu SM. Vaccinurile administrate în mod obișnuit (antigripal, antitetanos sau împotriva virusului hepatitic B, BCG) nu cresc riscul de exacerbare a bolii și/sau de progresie a dizabilității la pacienții cu SM, tratați sau nu cu DMT, iar beneficiul imunizării depășește cu mult orice riscuri potențiale (Tabel 18 și 19).

Vaccinarea nu este recomandată în cursul puseelor de SM, iar la pacienții tratați cu corticosteroizi în doză mare se respectă un interval de o lună de amânare. În rest, recomandările de vaccinare sunt cele pentru populația generală.

1. **Vaccinurile inactivate** pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu SM care primesc DMT; la terapiile care afectează răspunsul umoral (anti-CD20,

modulatori S1P) se recomandă însă verificarea seroconversiei, întrucât titrul de anticorpi obținut poate fi redus.

2. **Vaccinurile cu virus viu-atenuat** pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu SM care nu primesc DMT sau la cei care primesc IFN sau GA, însă **trebuie evitate** la pacienții care primesc TFN, mS1P, CLD, alemtuzumab (până la reconstituirea imună) și anticorpi monoclonali anti-CD20 și, ideal, **evitate** și sub DMF și NAT (unde pot fi luate în considerare doar excepțional, când riscul infecției depășește riscul vaccinal); sub DMF, vaccinurile vii trebuie însă evitate ferm în caz de limfopenie (limfocite < 800/mm³).

Eficacitatea vaccinării la pacienții cu SM:

- **fără DMT**, sau tratați cu **IFNβ și GA**, protecția obținută după vaccinare este similară cu cea din populația generală.
- în tratament cu **DMF, TFN sau NAT**, producția de anticorpi poate fi mai mică comparativ cu pacienții netratați însă se obține un titru seric protector suficient.
- tratați cu **mS1P sau anticorpi monoclonali anti-CD20**, producția de anticorpi este mai mică comparativ cu pacienții netratați sau tratați cu IFNβ, iar nivelul seric protector obținut după vaccinare poate fi redus.
- tratați cu **alemtuzumab și CLD** din cauza mecanismului de acțiune, se anticipează o seroprotecție redusă până la obținerea unei reconstituirii imune complete.

Tabel 18. Tipuri de vaccinuri

	Administrare	Recomandări	Contraindicații
Vaccinuri inactivate			
Herpes Zoster (în cazuri selecționate)	2 doze im la 2-6 luni	De la 18 ani, la cei programați pentru CLD, alemtuzumab, mS1P, NAT, anti-CD20; indicat în special sub terapie imunosupresoare.	
Hepatita B - vaccin clasic -vaccin îmbunătățit	3 doze im 0-1-6 luni 4 doze im 0-1-6-12 luni		
Diftero-tetano-pertusis	3 doze im 0-1-6 luni		
Antigripal	1 doză im/sc anual	Anual, în special în caz de imunosupresie prezentă/viitoare și/sau dizabilitate semnificativă; în orice trimestru de sarcină	
Papiloma virus	3 doze im 0-2-6 luni	De luat în considerare la femeile și bărbații cu SM programați pentru alemtuzumab, mS1P, CLD sau anti-CD20, indiferent de vârstă; imunizare completă la toți adolescenții	
Pneumococ	doză unică PCV 20		
COVID-19 (ARNm / vector adenoviral / recombinant adjuvantat inactivat)	Primovaccinare cu schemă de 1 sau 2 doze + doze booster suplimentare	Recomandat tuturor pacienților cu SM; în orice trimestru de sarcină; ARNm de la 6 luni în caz de imunosupresie prezentă/viitoare	
Vaccinuri vii atenuate			
Varicela	2 doze im/sc la 4 săpt	Pacienții seronegativi fără antecedente de infecție cu varicelă	în timpul terapiei imunosupresoare
Rujeola-oreion-rubeola	2 doze im/sc la 4 săpt	Pacienții seronegativi fără antecedente de infecție cu rujeolă. femeile aflate la vârsta fertilă, seronegative pentru rujeolă	în timpul terapiei imunosupresoare

Tabel 19. Strategia de imunizare recomandată la persoanele cu SM înainte, în timpul și după administrarea terapiei imunosupresoare (IS)

Etapă		Recomandări generale	Vaccin inactivat	Vaccin viu-atenuat
Înainte de IS		• Evaluarea titrului de anticorpi / statusului imunologic • Vaccinare la momentul diagnosticului sau în stadiile incipiente ale bolii	Ideal cu 2 săptămâni înainte de IS	4-6 săptămâni înainte de IS; testarea anticorpilor înainte de inițiere
În timpul IS	IS continuă	Monitorizarea răspunsului imun și evaluarea anticorpilor când este necesar	Posibil răspuns imun diminuat	Evitați vaccinarea la pacienții care primesc DMF, TFN, mS1P, NAT, anti-CD20, CLD și alemtuzumab; limfocite < 800/mm ³
	Oprirea IS	Administrare după interval de siguranță pentru refacerea imunității	Poate fi administrat conform recomandării medicale	Administrare doar după interval de siguranță pentru refacerea imunității
După IS		Rapel și/sau repetarea vaccinării dacă răspunsul este insuficient	Recomandat	Posibil după evaluarea statusului imun

Tabel 20. Perioada de siguranță recomandată între oprirea administrării DMT și administrarea vaccinurilor cu virus viu-atenuat.

DMT	Perioada de siguranță până la administrarea vaccinurilor cu virus viu-atenuat
IFN β /GA	Nu se aplică
DMF	Până la normalizarea valorii limfocitelor
TFN	3,5 luni-2 ani (eliminare accelerată: așteptați 1,5 luni după prima valoare <0,02 mg/l a concentrației plasmatice)
Fingolimod	>2 luni
Siponimod	4 săptămâni
Ozanimod	3 luni
Ponesimod	2 săptămâni
NAT	>3 luni
Alemtuzumab	Până la normalizarea valorii limfocitelor (aproximativ 12 luni)
CLD	Până la normalizarea valorii limfocitelor (30-90 săptămâni)
RTX	Până la repleția limfocitelor B (>12 luni)
OCR	Până la repleția limfocitelor B (>18 luni)
OFA	Până la repleția limfocitelor B (aproximativ 40 de săptămâni)
Corticosteroizi ^a	1 lună

^a ≥ 20 mg/zi sau ≥ 2 mg/kg/zi (dacă greutatea <10 kg) de prednison sau echivalent, timp de cel puțin 2 săptămâni consecutive.

Sarcina. La femeile fertile cu SM, trebuie efectuată o **evaluare completă a statusului de vaccinare**. Dacă este necesar, **imunizarea cu vaccinuri cu virus viu-atenuat trebuie finalizată cu cel puțin o lună înainte de sarcină**, cu excepția cazului în care există alte indicații:

1. La pacientele însărcinate, **se recomandă**:
 - Evaluarea pentru verificarea statusului imunitar împotriva rubeolei și varicelei;
 - Trebuie testate pentru prezența antigenului de suprafață al anti-hepatita B (AgHBs). Femeile fără imunitate împotriva rubeolei și varicelei trebuie vaccinate în perioada post-partum, înainte de inițierea DMT;

- **Vaccinarea ca în populația generală** pentru a preveni potențialele infecții cu impact crescut asupra morbidității și mortalității mamei și copilului. **Imunizare cu vaccin antigripal inactivat în orice trimestru** la începutul sezonului gripal;
 - **Vaccinarea împotriva difteriei, tetanosului și tusei convulsive (DTP)** la finalul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, de preferință între săptămânile 27 și 36 (cu excepția cazului în care recomandările naționale stabilesc altceva) pentru a permite cel mai mare transfer materno-fetal de anticorpi anti-pertusis. Această vaccinare trebuie efectuată **în timpul fiecărei sarcini**, indiferent dacă vaccinul DTP a fost administrat anterior;
 - Vaccinurile inactivate sunt sigure și pot fi administrate în trimestrele 2 și 3 (gripal în orice trimestru), și vaccinurile vii-atenuate sunt contraindicate în sarcină din cauza riscului teoretic de infecție fetală.
2. La femeile cu SM, **momentul imunizării post-partum ar trebui să fie adaptat la planurile de tratament** pentru a obține o protecție rapidă și răspunsuri imunitare adecvate și anume:
- **Vaccinurile inactivate pot fi administrate în orice moment post-partum** de preferat ar fi să fie finalizate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea DMT;
 - Imunizările cu **vaccin cu virus viu-atenuat** trebuie finalizate **post-partum**, indiferent de alăptare (cu excepția vaccinului împotriva febrei galbene) și cu 4- 6 săptămâni înainte de inițierea DMT.
3. La **nou-născuții ale căror mame au fost expuse la terapii anti-CD20** în timpul sarcinii sau pentru o perioadă de timp înainte de sarcină, trebuie măsurate **nivelurile de limfocite B CD19+**, iar vaccinurile cu virus viu-atenuat (de ex., rotavirus) trebuie amânate până când nivelul limfocitelor B revine la normal.

Vârstnici. Pacienții vârstnici cu SM, similar tuturor persoanelor vârstnice, trebuie:

- Să urmeze aceeași strategie generală de vaccinare ca la populația adultă cu SM (momentele administrării, vaccinurile recomandate și precauțiile în funcție de DMT).

Călătorii

1. Pacienții cu SM pot primi vaccinuri inactivate specifice călătoriilor, cum ar fi vaccinurile pentru virusul hepatitic A, B, rabie, encefalita japoneză, holera, encefalita transmisă de căpușă, poliomielite (VPI), vaccinul antimeningococic tetravalent și vaccinul inactivat împotriva febrei tifoide.
2. La pacienții cu SM care primesc terapii imunosupresoare, sunt contraindicate vaccinurile cu virus viu-atenuat, cum ar fi cele pentru febra galbenă, febra tifoidă, febra Dengue, varicela și/sau rujeolă-rubeolă-oreion.

N.B. Nu a fost observat un risc crescut de exacerbare a bolii și/sau progresie a SM în urma vaccinării antirabice și nu există dovezi clare conform cărora imunizarea cu vaccinul împotriva febrei galbene sau a encefalitei transmise de căpușe ar crește riscul de recurență în SM.

Este important să se respecte anumite recomandări și anume:

- Personalul medical să discute cât mai devreme posibil potențialele planuri de călătorie cu pacienții cu SM, în special cu cei care vor începe DMT.
- Personalul medical să discute riscurile/beneficiile întreruperii DMT pentru administrarea unui vaccin cu virus viu-atenuat în vederea unor călătorii. Un medic infecționist expert în vaccinare trebuie să colaboreze cu medicul neurolog, și în funcție de momentul călătoriei și destinației va fi stabilită cea mai bună strategie de imunizare.
- **Imunizările necesare călătoriei ar trebui inițiate de preferat cu 2-3 luni înainte de plecare.**
- La pacienții cu SM tratați cu imunosupresoare, trebuie verificată serologia post-vaccinare pentru vaccinurile cu niveluri limită de anticorpi protectivi, cum sunt vaccinurile pentru hepatita A, B, rabie, tetanos și/sau poliomielite; pot fi necesare **doze de rapel suplimentare** dacă titrurile de anticorpi nu sunt suficiente.

Recomandări:

- Completați toate imunizările așa cum este recomandat pentru populația generală (conform ghidurilor aplicabile) la toți pacienții înainte de începerea tratamentului;

- Pacienții fără tratament sau care primesc DMT sau la care se intenționează inițierea *oricărei* DMT; vaccinurile cu virus inactivat pot fi administrate în orice moment, dar de preferat cu *cel puțin 2 săptămâni* înainte de începerea tratamentului pentru a asigura un răspuns imun complet; vaccinurile cu virus viu-atenuat trebuie administrate cu *cel puțin 4 săptămâni* înainte de începerea tratamentului, *6 săptămâni* pentru OCR/ alemtuzumab;
- După oprirea terapiilor imunosupresive se pot administra vaccinuri inactivate, preferabil după restaurarea imună și vaccinuri vii atenuate, după intervalul de siguranță stabilit pentru fiecare DMT;
- Măsurarea titrului de anticorpi la 1-2 luni post doza/booster vaccin;
- Se folosesc schemele generale de vaccinare;
- Se recomandă vaccinarea pacientelor însărcinate (în cazuri selecționate);
- De luat în considerare vaccinarea familiilor și a personalului medical: antigripal, MMR/varicela.

Bibliografie selectivă:

1. Otero-Romero S., et al. ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler.* 2023;29(8):904-925.
2. Gold R., et al. Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14.
3. Carvajal R., et al. Vaccine Safety and Immunogenicity in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e246345.
4. Carvajal R., et al. Vaccination in multiple sclerosis: Tackling challenges and paving the way for effective immunization. *Mult Scler.* 2025;31(7):754-763.
5. Riva A., et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2021;27(3):347-359.
6. Schraad M., et al. Cellular and humoral vaccination response under immunotherapies-German consensus on vaccination strategies in neurological autoimmune diseases. *Ther Adv Neurol Disord.* 2025;18.



X. Scleroza multiplă pediatrică

Raluca Teleanu, Smaranda Maier, Rodica Bălașa

SM cu debut pediatric (Pediatric-Onset Multiple Sclerosis - POMS) este definită prin apariția primului episod clinic demielinizant înaintea vârstei de 18 ani. Este o boală rară la copil, cu mecanisme patogenice comune formei adulte, dar cu particularități clinice, imagistice și evolutive distincte, reprezentând aproximativ 3-5% din cazurile de SM. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea DIS și DIT (în anumite situații) a leziunilor SNC, conform criteriilor McDonald 2024 și criteriilor IPMSSG (International Pediatric MS Study Group), cu excluderea obligatorie a altor afecțiuni demielinizante sau tablou clinic similar.

Comparativ cu forma adultă, POMS prezintă o activitate inflamatorie mai intensă la debut, rată mai mare de recurențe și capacitate superioară de recuperare neurologică imediată, datorită plasticității cerebrale crescute și a proceselor de remielinizare mai eficiente. Totuși, debutul inflamator într-un SNC aflat în maturizare activă interferează cu procesele de mielinizare secundară, remodelare sinaptică și organizare a rețelelor fronto-parietale și fronto-limbice. Consecințele pe termen lung includ afectarea dezvoltării cognitive, emoționale și psihosociale. Principalele particularități ale POMS față de forma adultului sunt sintetizate în Tabelul 21. Uneori POMS (mai frecvent decât la adulți) poate avea tabloul unei forme atipice de SM (vezi pagina 25).

Tabel 21. Principalele particularități ale POMS față de forma adultă

Parametru	Caracteristică POMS
Vârstă medie la debut	13-16 ani; sub 10 ani - rar (<1% din totalul SM)
Raport F:M	Prepubertar ~1:1; postpubertar 2-3:1 în favoarea fetelor
Forma clinică la debut	~95% RR
Rată anuală de recurențe	Mai mare față de adulți în primii ani
Recuperare după recurență	Mai rapidă și completă (plasticitate cerebrală crescută)
Progresie dizabilitate	Aparent mai lentă, dar praguri similare la vârstă mai tânără (~un deceniu mai devreme)
Afectare cognitivă	Frecventă (30-70%); impact educațional semnificativ
Comorbidități psihiatrice	Prevalență crescută față de populația generală
Leziuni IRM la debut	Mai voluminoase, mai frecvent infratentoriale; pot asocia edem perilezional

X.1. Date epidemiologice

POMS reprezintă 3-5% din totalul cazurilor de SM; unele studii estimează o proporție de până la 10%, în funcție de metodologie și pragul de vârstă utilizat. Debutul înaintea vârstei de 10 ani este rar, reprezentând sub 1% din totalul cazurilor de SM și aproximativ 7,6% din cazurile de POMS. Incidența anuală globală variază între 0,05 și 2,85 cazuri la 100.000 de copii, iar prevalența este estimată între 0,69 și 26,92 la 100.000 de copii, cu variații geografice importante care urmează distribuția globală a SM la adult. Aproximativ 95% dintre copiii și adolescenții cu POMS prezintă la debut forma RR.

Factori de risc. POMS este frecvent asociată cu factori de risc care acționează în contextul unui model multifactorial de tip „multiple hit”: Infecția cu EBV: seropozitivitatea EBV este aproape universală la adulții cu SM (>99%), iar la copiii cu POMS este semnificativ mai mare decât la controalele sănătoase de aceeași vârstă (~94-96% vs. ~50-61%); seroconversia precede frecvent debutul clinic. Hipovitaminoza D: asociată cu risc crescut atât prin mecanism imunomodulator, cât și prin efecte asupra neurodezvoltării. Obezitate în adolescență, în special la fete: asociată cu status proinflamator sistemic. Expunere la fumat activ/pasiv: induce stres oxidativ și activare imună; efect amplificat în prezența alelei HLA-DRB1*15:01. Susceptibilitate genetică: alela HLA-DRB1*15:01 reprezintă cel mai puternic factor genetic; peste 200 de variante asociate cu SM la adult se regăsesc și în POMS.

X.2. Diagnostic pozitiv

Tablou clinic. POMS debutează, în majoritatea cazurilor, ca un CIS. Tabloul clinic este heterogen, reflectând natura inflamatorie multifocală a bolii.

Simptome și semne frecvente la debut: simptome senzitive (parestezii, hipoestezii) 30-57%; deficit motor focal ~30%; sindroame de trunchi cerebral (diplopie, dizartrie, vertij, oftalmoplegia internucleară) 25-41%; NO (durere periorbitală, scăderea acuității vizuale, discromatopsie); sindrom cerebelos (ataxie, tremor, dismetrie); tulburări sfincteriene.

Simptome rare la debut: Afazie, hemianopsie, disfuncție cognitivă acută.

Semne caracteristice SM: semnul Lhermitte, oftalmoplegia internucleară, fenomenul Uhthoff, simptome paroxistice (nevralgie trigeminală, spasme tonice dureroase).

Particularități clinice legate de vârstă. La copiii sub 10 ani, prezentarea clinică poate include elemente suplimentare: alterarea tranzitorie a stării de conștiență sau encefalopatie (semn de alarmă pentru ADEM); cefalee severă sau simptome sistemice asociate; afectare multifocală mai pronunțată comparativ cu adulții; implicare mai frecventă a trunchiului cerebral. Prezența febrei la debut, deși posibilă la copiii mici, constituie un semn de alarmă care impune excluderea ADEM, a neuroinfecțiilor și a altor etiologii non-demielinizante. Conform definiției standard a unui eveniment clinic demielinizant, durata simptomelor este de minimum 24 de ore, iar acestea nu trebuie să fie explicabile printr-o cauză infecțioasă acută sau altă etiologie.

Manifestări cognitive și neuropsihiatrice. Afectarea cognitivă este frecventă în POMS (30-70% din cazuri) și poate precede sau însoți debutul motor/senzitiv. Domeniile cel mai frecvent afectate sunt viteza de procesare a informației, memoria de lucru, atenția și funcțiile executive. Impactul asupra performanței școlare și adaptării psihosociale este semnificativ și trebuie evaluat sistematic. Comorbiditățile psihiatrice, în special depresia și anxietatea, au o prevalență crescută față de populația generală și pot fi asociate atât impactului psihologic al bolii cronice, cât și afectării rețelelor neurofuncționale fronto-limbice.

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice la copilul cu suspiciune de boală neuroinflamatorie demielinizantă urmează principiile generale descrise în secțiunea V.3 a ghidului (criterii McDonald 2024, IRM, LCR, PEV, OCT), dar necesită individualizare în funcție de vârstă și fenotipul clinic.

Testarea anticorpilor anti-MOG (MOG-IgG) și anti-AQP4 (AQP4-IgG) este obligatorie la toți copiii cu un prim eveniment demielinizant, indiferent de fenotipul clinic. MOGAD este mai frecventă decât SM la copiii prepubertari; debutul sub 11 ani constituie un semnal de alarmă pentru MOGAD mai degrabă decât SM. Aproximativ 30% din sindroamele demielinizante pediatrice sunt MOG-IgG pozitive, sub 5% sunt AQP4-IgG pozitive, iar până la 25% îndeplinesc criteriile de SM. Testarea trebuie efectuată prin CBA din ser; testarea din LCR se recomandă doar când suspiciunea clinică de MOGAD este ridicată, dar testarea

serică este negativă. Testarea trebuie evitată imediat după plasmafereză sau imunoglobuline i.v. (risc de rezultate fals-negative).

Screening-ul autoimun extins (ANA, anti-ADNdc, ANCA, anticorpi antifosfolipidici) și screening-ul metabolic/nutrițional (vitamina B12, acid folic, vitamina E, biotinidază, acizi grași cu lanț lung, cupru seric și urinar, ceruloplasmină, vitamina D) sunt indicate în funcție de tabloul clinic, pentru excluderea bolilor sistemice cu manifestări neurologice și a cauzelor metabolice de mielopatie/leucoencefalopatie.

Serologia virală din LCR (HSV, CMV, EBV, VZV, HHV 6-7, enterovirus) se recomandă pentru excluderea encefalitelor virale. Seropozitivitatea EBV este puternic asociată cu POMS, în MOGAD este semnificativ mai rară.

Analiza LCR în ceea ce privește BOC, indexul IgG și kFLC urmează aceleași principii ca la adult (vezi secțiunea V.3). BOC pozitive susțin diagnosticul de SM și pot substitui DIT conform criteriilor McDonald 2024. BOC sunt pozitive la ~69% din copiii cu SM, dar doar la ~20% din cei cu MOGAD, ceea ce le conferă valoare discriminativă. OCT și PEV au aceleași indicații ca la adult (vezi secțiunea V.3).

Particularități IRM în POMS

Protocoalele standard IRM și principiile generale de interpretare a leziunilor demielinizante sunt similare celor de la adult (vezi secțiunea V.3 - IRM cerebral și spinal). Următoarele aspecte sunt specifice populației pediatrice:

Maturizarea incompletă a mielinei la copil impune interpretarea IRM în context neuroevolutiv. Adolescenții (≥ 12 ani) prezintă caracteristici IRM similare adulților, în timp ce copiii sub 12 ani au particularități distincte.

La copiii sub 12 ani, leziunile tind să fie mai voluminoase, cu margini mai puțin bine definite, și pot asocia edem perilezional, aspect care impune diferențierea față de ADEM. Prezența a ≥ 1 leziune periventriculară T2 și ≥ 1 leziune T1 hipointensă (black hole) are sensibilitate de 84% și specificitate de 93% pentru identificarea SM față de alte sindroame demielinizante monofazice.

Predilecția infratentorială este mai marcată la populația pediatrică comparativ cu cea adultă, în special la nivelul trunchiului cerebral. Rezoluția completă a leziunilor la IRM de control poate apărea la copil, reflectând capacitatea crescută de remielinizare; acest aspect, rar întâlnit la adulți, nu trebuie interpretat ca excludere a diagnosticului de SM.

CVS și PRL sunt markeri imagistici integrați în criteriile McDonald 2024 (vezi secțiunea V.3). PRL au specificitate foarte ridicată pentru SM și la copil (prezente la 69-92% din POMS, absente în MOGAD), fiind mai frecvente decât la adulți și asociate cu reducerea creșterii volumului cerebral și atrofie. CVS are utilitate potențială, dar cu limitări specifice pediatriei reprezentate de proporția mare de leziuni confluențe periventriculare și fiabilitatea inter-evaluator scăzută care reduc aplicabilitatea pragurilor validate la adult.

Criterii de diagnostic

Criteriile McDonald 2024 oferă un cadru unificat de diagnostic al SM pe parcursul întregii vieți, inclusiv pentru prezentările pediatrice (vezi secțiunea V.3 pentru detalii complete). Criteriile au sensibilitate și specificitate ridicate la copiii peste 12 ani, similare celor de la adult.

Precauții specifice populației pediatrice: La copiii sub 11 ani, incidența SM este deosebit de scăzută, iar criteriile trebuie aplicate cu prudență suplimentară. Criteriile nu se aplică la momentul unui eveniment cu fenotip ADEM. Diagnosticul de SM la un copil care a prezentat inițial ADEM necesită apariția ulterioară a unor evenimente clinice tipice SM sau acumularea de leziuni noi clinic silențioase. Diagnosticul de SM poate fi afirmat doar după testarea negativă a anticorpilor anti-MOG și excluderea altor afecțiuni care mimează SM.

Criteriile IPMSSG rămân un instrument complementar util, în special pentru copiii sub 12 ani. **Diagnosticul de SM pediatrică** este confirmat prin oricare dintre următoarele scenarii: 1. Două sau mai multe evenimente clinice izolate, fără encefalopatie, presupus inflamatorii, separate de peste 30 de zile, implicând mai mult de o zonă a SNC; 2. Un episod non-encefalopatic caracteristic SM, cu IRM consistent cu criteriile McDonald 2010 pentru DIS, la care un IRM ulterior evidențiază cel puțin o leziune nouă (DIT); 3. Un episod de ADEM urmat de un eveniment clinic non-encefalopatic la ≥ 3 luni de la debut, cu leziuni IRM noi care îndeplinesc criteriile McDonald 2010 pentru DIS; 4. Un prim episod clinic acut unic, non-ADEM, cu IRM care îndeplinește criteriile McDonald 2010 pentru DIS și DIT - în criteriile IPMSSG 2012 originale, aplicabil doar copiilor cu vârsta ≥ 12 ani, deși studii ulterioare au demonstrat că poate fi utilizat și la copiii mai mici, cu precauția unei valori predictive pozitive mai scăzute.

X.3. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al POMS include aceleași entități ca la adult (vezi secțiunea VI), dar cu diferențe de frecvență și prioritizare specifice vârstei pediatrice. Excluderea MOGAD și NMOSD este obligatorie înaintea stabilirii diagnosticului de SM.

Următoarele aspecte sunt specifice populației pediatrice: ADEM este cel mai important diagnostic diferențial la copiii sub 10 ani; leucodistrofiile (adrenoleucodistrofia, boala Krabbe) și bolile mitocondriale (MELAS) trebuie excluse în special la copiii mici cu afectare simetrică a substanței albe la IRM, progresivă, fără recurențe tipice SM, prin markeri metabolici specifici. Majoritatea sindroamelor demielinizante seronegative non-SM la copil sunt postinfecțioase și monofazice, cu risc scăzut de recidivă.

Elemente clinice de alarmă ("red flags") care îndepărtează clinicianul de POMS: encefalopatie la debut (sugestivă pentru ADEM, mai ales sub 10 ani); mielită longitudinală transversă extensivă ≥ 3 segmente (caracteristică NMOSD); NO bilaterală sau severă cu reducere marcată a acuității vizuale; leziuni IRM simetrice, progresive, fără recurențe (sugestive pentru leucodistrofii); semne sistemice - artralгии, rash, serozită (boli autoimune sistemice); context epidemiologic (infecție recentă, călătorii în zone endemice).

X.4. Tratamentul farmacologic

X.4.1. Tratamentul puseului acut la copii

Carmen Burloiu, Smaranda Maier

Tratamentul puseului acut la copii urmează aceleași principii ca la adulți (vezi secțiunea VII.1) în ceea ce privește indicațiile, criteriile de răspuns inadecvat, managementul reacțiilor adverse și indicațiile de plasmafereză și imunoglobuline i.v. În această secțiune sunt prezentate particularitățile pediatrice de dozare și administrare.

Metilprednisolonul i.v. rămâne prima linie de tratament, în doză de 20-30 mg/kg/zi, fără a depăși 1 g/zi. La copiii cu greutate ≥ 40 kg se administrează

doza standard de la adult, 1 g/zi. Administrarea se face în doză unică zilnică, timp de 3-5 zile, în perfuzie lentă (NaCl 0,9% 500 ml, minim de 60 minute, dimineața). Pe durata tratamentului se va menține regim dietetic hiposodat, se va monitoriza ionograma serică anterior introducerii și în dinamică, se va măsura TA de 2x/zi și se va asocia protector gastric (IPP, de exemplu omeprazol 0,5-1 mg/kg/zi, maxim 40 mg/zi).

În cazul simptomelor reziduale după pulsterapia i.v., corticoterapia orală în scădere treptată poate fi administrată pe perioadă scurtă (maxim 2-3 săptămâni): prednison 1 mg/kg/zi cu scădere cu 5 mg la fiecare 2-3 zile. Necesitatea taper-ului oral rămâne controversată; acesta nu este indicat de rutină la copiii cu recuperare bună după pulsterapia i.v.

Plasmafereza se realizează după formula: volum plasmatic (VP) = $[0,07 \times \text{greutate(kg)}] \times (1 - \text{hematocrit})$. În mod curent se schimbă 1-1,5 VP/sedință. Pe perioada procedurii se administrează anticoagulant de tip citrat sau infuzie de heparină. Depleția plasmatică se poate asocia cu hipoproteinemie, coagulopatie și tulburări electrolitice, care se compensează cu suplimente intravenoase și la nevoie plasma proaspătă congelată. Se efectuează 5-7 schimburi pe parcursul a 10-14 zile.

Doza de IVIG este similară cu cea administrate adulților cu SM, 0,4 g/kg/zi timp de 5 zile (total 2 g/kg/cură) sau alternativ 1 g/kg/zi timp de 2 zile consecutiv. Riscul de șoc anafilactic la pacienții cu deficit de IgA impune efectuarea imunogramei înaintea administrării; dacă aceasta nu este disponibilă în timp util, administrarea se face cu monitorizarea atentă a toleranței clinice și a funcțiilor vitale, cu aplicarea protocolului de anafilaxie pediatrică la nevoie.

Pulsterapia cu metilprednisolon i.v. pe durată scurtă (3-5 zile), așa cum se administrează în puseul acut de SM, nu este considerată suficient de imunodeprimantă pentru a contraindica vaccinarea (vezi secțiunea IX - Vaccinarea pacienților cu SM). În cazul corticoterapiei orale prelungite (≥ 14 zile în doze imunosupresoare), vaccinurile vii atenuate se amână cel puțin o lună după oprirea tratamentului; vaccinurile inactivate pot fi administrate, dar răspunsul imun poate fi diminuat.

X.4.2. Tratamentul imunomodulator la copii

Smaranda Maier, Alice Dica

Principiile generale de inițiere, monitorizare, schimbare și oprire a DMT sunt similare celor de la adulți (vezi secțiunile VII.2.11-VII.2.13). În continuare sunt prezentate doar particularitățile pediatrice.

Inițierea DMT se face cât mai precoce după stabilirea diagnosticului de certitudine, de către medicul neurolog pediatru cu experiență în boli demielinizante, în cadrul unui centru terțiar nominalizat pentru Programul Național de SM pediatrică. Alegerea DMT ține cont de vârsta copilului, activitatea bolii, particularitățile individuale și comorbidități. Obiectivul terapeutic este obținerea statusului NEDA-3. POMS se caracterizează printr-o activitate inflamatorie mai intensă comparativ cu forma adultului, cu rate de recurențe mai ridicate și încărcare lezională IRM mai mare, ceea ce justifică utilizarea tot mai frecventă a strategiei de inducție cu HE-DMT ca primă linie.

Anterior inițierii DMT se recomandă completarea schemei de vaccinare (vezi secțiunea IX), screening hepatită B (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc), determinarea anticorpilor anti-VZV (vaccinare VZV la pacienții seronegativi, cu minimum o lună înainte de inițierea fingolimod), dozare Quantiferon, iar la adolescenți - vaccinare HPV (fete și băieți) și test de sarcină la adolescente înainte de inițierea terapiei imunomodulatoare/imunosupresoare. Investigațiile suplimentare specifice fiecărui DMT sunt identice cu cele de la adulți (vezi secțiunile VII.2.1-VII.2.8). Principalele DMT sunt sumarizate în tabelul 22.

Tabel 22. DMT în POMS

DMT	Vârstă	Doze pediatrice specifice	Status regulatoriu	Particularități specifice
IFNβ-1a s.c.	≥12 ani (EMA de la 2 ani)	2-11 ani: titrare până la 22 μg × 3/săpt; 12-18 ani: titrare până la 44 μg × 3/săpt	Aprobat EMA ≥12 ani; date siguranță ≥2 ani	ME-DMT; utilizat în formele ușoare/moderate sau ca terapie de punte până la finalizarea investigațiilor pre-inițiere HE-DMT (<6 luni)
IFNβ-1a i.m.	≥12 ani	30 μg/săpt (doză adultă); pen-ul nu permite titrare	Off-label	Vezi IFNβ-1a s.c.
IFNβ-1b s.c.	≥12 ani	Titrare: ¼ → ½ → ¾ → 1 flacon (250 μg) la 2 zile	Off-label	Vezi IFNβ-1a s.c.
GA	≥12 ani	20 mg/zi s.c.; NU se utilizează forma de 40 mg × 3/săpt sub 18 ani	Off-label	Vezi IFNβ-1a s.c.
TFN	≥10 ani	≤40 kg: 7 mg/zi; >40 kg: 14 mg/zi	Aprobat EMA ≥10 ani (TERIKIDS)	Procedura de eliminare accelerată identică cu adulții (vezi secțiunea VII.2.2)
DMF	≥13 ani	120 mg × 2/zi (1 săpt), apoi 240 mg × 2/zi	Aprobat FDA/EMA (CONNECT)	Dozare și monitorizare identice cu adulții (vezi secțiunea VII.2.3)
Fingolimod	≥10 ani	≤40 kg: 0,25 mg/zi; >40 kg: 0,5 mg/zi	Aprobat FDA/EMA (PARADIGMS); în UE doar SMRR înalt activă	Trecerea de la 0,25 mg la 0,5 mg (când greutatea depășește 40 kg) se face în spital, ca o nouă inițiere, cu monitorizare 6 ore + ECG. Criterii de monitorizare cardiacă prelungită: FC <60 bpm la 10-12 ani, <55 bpm la ≥12 ani; bloc AV nou ≥ gradul II; QTc ≥500 msec.
OCR	≥10 ani, ≥25 kg	25-35 kg: 150 mg × 2 (la 2 săpt), apoi 300 mg/6 luni; ≥35 kg: 300 mg × 2 (la 2 săpt), apoi 600 mg/6 luni	Aprobat FDA 2026 (OPERETTA II); UE aprobat septembrie 2026	
RTX	≥10 ani (off-label; cazuri selectate de la vârstă mai mică)	Încărcare: 375-500 mg/m ² (max 1 g) × 2 la 2 săpt; ulterior 375 mg/m ² suprafață corporală la 6 luni	Off-label	Nu există protocol standardizat; dozele variază conform protocoalelor locale. După minimum 1-2 ani de stabilitate clinică și imagistică, se poate lua în considerare spațiarea progresivă a dozelor (la 8-12 luni sau mai mult), ghidată de monitorizarea CD19+ și de activitatea bolii. Eficacitatea se menține și cu intervale extinse de până la 18 luni la copii cu POMS foarte active.
NAT	≥12 ani	300 mg i.v. la 4 săptămâni (doză fixă, identică adulților; validată la copii cu G >40-50 kg; la copiii cu greutate mai mică, doza se stabilește individual)	Off-label	Prevalența JCV la copii mai scăzută (25-39% vs 50-70%); fără cazuri LEMP raportate la POMS

Protocolul de monitorizare imunologică sub terapia anti-CD20 este similar celui de la adulți (vezi secțiunile VII.2.5), cu următoarele precizări specifice populației pediatrice: repopularea limfocitelor B poate fi mai rapidă la copii, necesitând monitorizarea limfocitelor CD19+ la 1, 3 și 6 luni după fiecare administrare; riscul de hipogammaglobulinemie persistentă (raportată la până la 17% dintre copii la un an post-tratament) impune dozarea imunoglobulinelor serice (IgG, IgA, IgM) la baseline, la 6 luni și ulterior la fiecare 6-12 luni, cu suplimentare i.v. în caz de hipogammaglobulinemie simptomatică.

Pentru siponimod și OFA (deși sunt unele studii clinice finalizate) nu au aprobare oficiale pentru utilizarea în POMS.

Evaluarea răspunsului la tratament, criteriile de eșec terapeutic, principiile de schimbare/switch și criteriile de oprire a DMT sunt identice cu cele de la adulți (vezi secțiunile VII.2.11-VII.2.13). Dezescaladarea sau oprirea DMT la pacienții cu POMS trebuie abordată cu prudență suplimentară față de adulți, dată fiind activitatea inflamatorie mai intensă; datele privind strategiile optime de dezescaladare în populația pediatrică sunt încă insuficiente.

La adolescentele aflate sub DMT cu potențial teratogen (TFN, fingolimod), consilierea privind contracepția eficientă este obligatorie de la inițierea tratamentului. În cazul unei sarcini neplanificate sub TFN, procedura de eliminare accelerată trebuie inițiată imediat (vezi secțiunea VII.2.2). Aspectele detaliate privind DMT și sarcina sunt prezentate în secțiunea VII.7.

Compliance la DMT este o provocare la adolescenți, influențată de acceptarea diagnosticului, autonomia în curs de dezvoltare și presiunea socială. Monitorizarea aderenței și implicarea activă a adolescentului în deciziile terapeutice sunt esențiale pentru succesul tratamentului pe termen lung.

X.4.3. Tratament simptomatic non-farmacologic și stil de viață

Tratamentul simptomatic și principiile generale de reabilitare sunt similare celor de la adulți (vezi secțiunile VII.4 și VII.5). În continuare sunt prezentate doar aspectele cu relevanță specifică pentru populația pediatrică.

Nivelurile serice scăzute de 25(OH)D la debutul bolii sunt asociate cu un risc crescut de diagnostic ulterior de SM și cu o rată mai mare de recurențe la copii (o reducere de 34% a riscului de recurențe pentru fiecare creștere cu 10

ng/mL a nivelului seric). Doza optimă de vitamina D la copiii cu SM nu a fost încă stabilită prin studii clinice randomizate. IPMSSG consideră dozele de 600-4000 UI/zi ca probabil sigure la copii. Se recomandă dozarea 25(OH)D la diagnostic și monitorizarea la fiecare 6 luni, cu un target minim de 75 nmol/L (30 ng/mL). Vitamina D nu trebuie utilizată ca tratament de sine stătător pentru SM.

Obezitatea în copilărie și adolescență este un factor de risc independent pentru SM, cu un risc de 2-3 ori mai mare comparativ cu greutatea normală, într-o relație doză-răspuns. Se recomandă menținerea unei greutăți corporale normale prin dietă echilibrată și activitate fizică regulată.

Activitatea fizică moderată-viguroasă este asociată cu reducerea fatigabilității și a simptomelor depresive la copiii cu POMS. Exercițiul fizic trebuie încurajat activ, inclusiv prin comunicarea clară către familie că activitatea fizică nu agravează evoluția bolii.

Fatigabilitatea este frecventă la adolescenții cu SM și tinde să se agraveze în timp. Evaluarea trebuie să excludă cauze secundare (tulburări de somn, disfuncție tiroidiană, anemie, depresie). Intervențiile non-farmacologice (igienă a somnului, strategii comportamentale, activitate fizică) reprezintă prima linie. Tratamentul farmacologic al fatigabilității la copii se bazează pe extrapolarea datelor de la adulți (vezi secțiunea VII.4). Depresia necesită screening activ și intervenție precoce: consiliere psihologică, psihoterapie și, la nevoie, tratament farmacologic.

Evaluarea periodică a funcțiilor cognitive (SDMT/BICAMS) și a performanței școlare este esențială și face parte integrantă din managementul POMS, dată fiind vulnerabilitatea crescută a creierului în dezvoltare. Orice declin inexplicabil al performanței școlare impune evaluare neuropsihologică completă (vezi secțiunea Anexe - scale SM, pagina 247).

Fumatul (inclusiv expunerea pasivă) și consumul de alcool trebuie evitate. La adolescenți, consilierea privind aceste aspecte face parte din managementul de rutină.

Managementul optim al copilului cu SM necesită o abordare multidisciplinară coordonată de neurologul pediatru, cu implicarea neuropsihologului, psihologului, kinetoterapeutului și asistentului social, fiecare intervenție fiind individualizată în funcție de nevoile pacientului și ale familiei.

Bibliografie selectivă

1. Mavridi A., et al. Current and Emerging Treatment Options in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Sclerosis*. 2024;2:88-107.
2. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(4):217-228.
3. Ghezzi A., et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16(10):1258.
4. Wilbur C., et al. Improving Outcomes in Pediatric Multiple Sclerosis: Current and Emerging Treatments. *Paediatr Drugs*. 2019.
5. Brenton J.N., et al. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*. 2016;13:84-95.
6. Yeshokumar A.K., et al. Management of Children with Multiple Sclerosis. *US Neurol*. 2017;13(1):42-46.
7. Spelman T., et al. Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Registry-Based Study. *Neurology*. 2024;102:e208114.
8. Ryerson L.Z., et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93:e1452.
9. Mar S., et al. Ocrelizumab dose selection for treatment of pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the OPERETTA I study. *J Neurol*. 2025;272:137.
10. Breu M., et al. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024;31:e16228.
11. Chang G., et al. Association Between Sun Exposure and Risk of Relapse in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12(2):e200375.
12. Harroud A., et al. Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Mult Scler*. 2021;27(14):2150-2158.
13. Julian L., et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol*. 2013;28(1):102-107.
14. Tarantino S., et al. Neuropsychological performances, quality of life, and psychological issues in pediatric onset multiple sclerosis: a narrative review. *Neurol Sci*. 2024;45:1913-1930.
15. Fadda G., et al. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol*. 2021;20(2):136-149.
16. Hua L.H., et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis in pediatric and late-onset populations: a review. *JAMA Neurol*. 2024.
17. Gaudioso C.M., et al. MOG and AQP4 antibodies among children with multiple sclerosis and controls. *Ann Neurol*. 2023.
18. Montalban X., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025.
19. Brownlee W.J., et al. Performance of the 2024 McDonald criteria in patients under evaluation for suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 2026.
20. Banwell B., et al. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S88-S96.
21. Barkhof F., et al. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2025.
22. Tardieu M., et al. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S8-S11.
23. Margoni, M., Preziosa, P., Rocca, M.A. et al. Anti-CD20 Therapies in Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes: Evidence Across MS, AQP4-IgG-Positive NMOSD and MOGAD. *CNS Drugs* 40, 1051-1071 (2026).

Anexe

Scale clinice utilizate în SM

Elena Terecoasă, Laura Bărcuțean

Scalele utilizate în SM au rolul de a transforma observațiile clinice într-o formă cuantificabilă și reproductibilă, facilitând atât monitorizarea individuală a pacientului, cât și comparația între evaluări succesive, între diferiți evaluatori sau între diferite centre.

Pentru a cuantifica în mod standardizat dizabilitatea neurologică asociată SM, a fost dezvoltată scala EDSS, care integrează evaluarea mai multor sisteme funcționale și exprimă numeric gradul global de dizabilitate. EDSS a devenit instrumentul de referință pentru monitorizarea evoluției bolii și evaluarea eficacității DMT, atât în practica clinică, cât și în studiile clinice. Cu toate acestea, dependența sa importantă de capacitatea de ambulație și sensibilitatea redusă pentru anumite domenii frecvent afectate în SM, în special cogniția, fatigabilitatea și funcția motorie a membrelor superioare, limitează capacitatea scalei de a reflecta întregul impact funcțional al bolii. Din acest motiv, evaluarea corectă a pacientului cu SM trebuie să includă utilizarea unor instrumente complementare, capabile să aprecieze în mod specific diferitele aspecte ale afectării neurologice.

Amploarea modificărilor evidențiate la examinarea clinică nu se suprapune întotdeauna peste impactul pe care acestea îl au asupra pacientului. Simptome precum fatigabilitatea, durerea, tulburările cognitive, spasticitatea sau dificultățile de mers pot influența în grade foarte diferite activitatea profesională, autonomia funcțională și calitatea vieții, chiar la pacienți cu niveluri similare de dizabilitate neurologică. Din acest motiv au fost dezvoltate instrumentele de tip *patient-reported outcome measures (PROMs)*, care permit evaluarea directă a modului în care pacientul percepe efectele bolii asupra vieții sale cotidiene. În practica clinică, utilizarea PROMs completează informațiile obținute prin examenul neurologic și prin scalele funcționale, contribuind la o apreciere mai fidelă a impactului global al bolii.

În contextul extinderii considerabile a opțiunilor terapeutice disponibile în SM, aceste informații pot influența atât deciziile privind schimbarea sau escaladarea DMT, cât și ajustarea tratamentului simptomatic și a terapiei de recuperare.

Niciun instrument de evaluare nu poate surprinde în mod adecvat toate dimensiunile SM. Din acest motiv, evaluarea pacientului cu SM trebuie să fie adaptată caracteristicilor individuale ale bolii și ale pacientului, luând în considerare forma și stadiul evolutiv, simptomele predominante, gradul de dizabilitate și obiectivul evaluării. În Tabelul 23 sunt listate principalele scale disponibile pentru evaluarea pacienților cu SM, grupate în funcție de domeniul sau sistemul funcțional evaluat. Utilizarea sistematică a acestor scale este rareori posibilă în practica clinică, având în vedere constrângerile de timp, diferențele de organizare între centre și disponibilitatea variabilă a resurselor și expertizei necesare. În consecință, aceste instrumente de evaluare sunt grupate în două categorii:

- **scale recomandate pentru monitorizarea de rutină**, utile în evaluarea periodică a majorității pacienților cu SM:
 - **Scala EDSS** - recomandată pentru utilizare la evaluarea inițială și ulterior periodic (cel puțin anual), precum și ori de câte ori există suspiciunea unei modificări clinice semnificative sau a progresiei dizabilității
 - **SDMT** - recomandată pentru utilizare la evaluarea inițială (când pacientul este stabil clinic) și ulterior cel puțin anual, ca screening al funcției cognitive
 - **Componentele MSFC (T25FW, 9HPT)** - recomandate pentru utilizare la evaluarea inițială și ulterior cel puțin anual, în completarea EDSS
 - **Chestionare completate de pacient** (pentru evaluarea depresiei, fatigabilității, impactului bolii), sunt recomandate pentru utilizare la evaluarea inițială și ulterior cel puțin anual sau ori de câte ori situația clinică impune
 - Independent de calendarul programat, evaluarea prin aceste scale trebuie reluată ori de câte ori: 1) se suspectează o recurență, 2) se ia în considerare o schimbare de tratament (pentru a stabili un nou punct de referință), 3) se suspectează tranziția către SMSP sau 4) când pacientul ori familia raportează acuze cognitive noi, chiar dacă EDSS este stabil.
 - **scale recomandate pentru evaluarea aprofundată**, rezervate situațiilor care necesită o analiză mai detaliată a anumitor domenii funcționale (evaluarea cognitivă prin bateria BICAMS, acuitatea vizuală la contrast scăzut, evaluarea riscului de cădere, instrumente de cuantificare a somnului, durerii, anxietății, spasticității, disfuncție sfincteriene, etc.)

Tabel 23. Scale de evaluare a pacientului cu SM

Categoria evaluată	Scale recomandate
Dizabilitate neurologică globală	Expanded Disability Status Scale (EDSS)
Evaluare funcțională compozită	Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)
Ambulație / funcția mersului	Timed 25-Foot Walk (T25FW) , 6-Minute Walk Test (6MWT), Timed Up and Go (TUG), Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12: auto-raportată)
Funcția membrelor superioare / dexteritate	9-Hole Peg Test (9HPT)
Funcția vizuală	Low Contrast Letter Acuity (LCLA)
Cogniție - screening rapid	Symbol Digit Modalities Test (SDMT - de elecție pentru screening cognitiv în SM)
Cogniție - evaluare extinsă	Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS: SDMT, CVLT-II, BVM-T-R)
Fatigabilitate	Fatigue Severity Scale (FSS); Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
Spasticitate	Modified Ashworth Scale (MAS)
Durere	Numeric Rating Scale (NRS), Brief Pain Inventory (BPI); Neuropathic Pain Scale (NPS)
Depresie	Beck Depression Inventory-II (BDI-II) , Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Hospital Anxiety and Depression Scale - subscala D (HADS-D)
Anxietate	Hospital Anxiety and Depression Scale - subscala A (HADS-A)
Somn	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
Disfuncție vezicală	Actionable Bladder Symptom Screening Tool (ABSST)
Disfuncție intestinală	Neurogenic Bowel Dysfunction Score (NBDs)
Disfuncție sexuală	Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19)
Echilibru și risc de cădere	Berg Balance Scale (BBS)
Calitatea vieții - specifice SM	Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29)
Calitatea vieții - generice	Short Form-36 (SF-36)
Screening multidimensional al simptomelor	SymptomScreen ; Multiple Sclerosis Rating Scale - Revised (MSRS-R)
Capacitate de muncă	Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23 (MSWDQ-23)

În continuare sunt prezentate succint principalele scale recomandate în literatură pentru utilizare în SM, cu reperele esențiale de aplicare și interpretare. Selecția celor mai potrivite instrumente de evaluare pentru un anumit pacient rămâne o decizie individualizată, adaptată resurselor centrului de evaluare și particularităților fiecărui pacient.

Expanded Disability Status Scale (EDSS) <i>Aplicată de clinician · Durată: 20-30 min (funcție de experiența evaluatorului și complexitatea cazului)</i>	
Ce evaluează	Dizabilitatea neurologică globală în SM, integrând 8 sisteme funcționale (SF) și capacitatea de ambulație. Este cel mai utilizat instrument de cuantificare a dizabilității în SM.
Cum se utilizează	Aplicată de un evaluator instruit, pe baza examenului neurologic. Se recomandă utilizarea metodologiei Neurostatus.
Interpretare și valori prag	Scala este ordinală, cu valori între 0 (examen neurologic normal) și 10 (deces prin SM), în trepte de 0,5 puncte. Scorurile 1,0-4,5 reflectă dizabilitatea la pacienți ambulatori, în timp ce scorurile 5,0-9,5 descriu pierderea progresivă a capacității de mers. Scorurile sub 4,0 sunt determinate exclusiv de scorurile SF, în timp ce scorurile 4,0-9,5 integrează atât SF cât și capacitatea de mers. În practică, este recunoscută valoarea prag a EDSS 6,0 - necesită ajutor unilateral intermitent sau constant pentru mers (baston/cârjă). Semnificațiile unor intervale de valori EDSS: dizabilitate ușoară (1,0 - 3,0), dizabilitate moderată (3,5 - 5,0), dizabilitate severă (5,5 - 6,5), utilizarea fotoliului rulant (7,0 - 8,5), imobilizare la pat (9,0) Progresia confirmată a dizabilității: definită drept creștere susținută a scorului EDSS, confirmată după 3 sau 6 luni. Pragurile utilizate sunt: ▪ $\geq 1,5$ puncte dacă EDSS inițial = 0 ▪ $\geq 1,0$ punct dacă EDSS inițial este între 1,0 și 5,0 ▪ $\geq 0,5$ puncte dacă EDSS inițial $\geq 5,5$
Limite principale	Supraevaluează funcția motorie și ambulatorie, în detrimentul funcției cognitive, vizuale și membrilor superioare; are sensibilitate redusă la schimbări clinice în intervalul mediu de valori (3,0-6,0) și variabilitate inter-evaluator semnificativă. EDSS Plus. Pentru a depăși unele dintre limitările EDSS, în special sensibilitatea redusă a fost propus conceptul de EDSS Plus, care combină evaluarea prin EDSS cu Timed 25-Foot Walk (T25FW) și 9-Hole Peg Test (9HPT).

Utilizare recomandată practică	în	La evaluarea inițială și ulterior periodic, ori de câte ori există suspiciunea unei modificări clinice semnificative sau a progresiei dizabilității.
Scor EDSS semnificație clinică	și	0.0 Examen neurologic normal 1.0 Fără dizabilitate; semne minime într-un SF 1.5 Fără dizabilitate; semne minime în mai mult de un SF 2.0 Dizabilitate minimală în 1 SF 2.5 Dizabilitate ușoară în 1 SF sau dizabilitate minimală în 2 SF 3.0 Dizabilitate moderată în 1 SF sau ușoară în 3-4 SF; capacitate de mers nerestricționată 3.5 Nerestricționat ambulatoriu; dizabilitate moderată în 1 SF și ușoară în 1-2 SF 4.0 Capacitate de deplasare fără ajutor ~500 m; activ 12h/zi 4.5 Capacitate de deplasare fără ajutor ~300 m; activ cea mai mare parte a zilei 5.0 Capacitate de deplasare fără ajutor ~200 m; activități zilnice limitate 5.5 Capacitate de deplasare fără ajutor ~ 100 m; imposibilitatea desfășurării activităților zilnice 6.0 Necesită ajutor unilateral intermitent sau constant la mers (min~100 m) 6.5 Necesită ajutor bilateral constant la mers (minim~20 m) 7.0 Incapacitate de a merge >5 m; dependent de scaun cu rotile 7.5 Imposibilitatea de a face câțiva pași; dependent de scaun cu rotile; necesită asistență 8.0 Imobilizat la pat/fotoliu; funcție bună a membrilor superioare 8.5 Imobilizat la pat; funcția membrilor superioare parțial păstrată 9.0 Imobilizat la pat; poate comunica sau mânca 9.5 Imobilizat la pat; incapacitate totală; imposibilitatea comunicării 10.0 Deces prin SM

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) <i>Aplicat de clinician · Durată: 15-20 min</i>	
Ce evaluează	Mersul, dexteritatea membrelor superioare și performanța cognitivă.
Cum se utilizează	Componente: Timed 25-Foot Walk (T25FW), Nine-Hole Peg Test (9HPT) și PASAT (în practica actuală PASAT este înlocuit de Symbol Digit Modalities Test (SDMT), datorită performanței psihometrice superioare).
Interpretare și valori prag	Fiecare componentă generează un scor z față de o populație de referință, mediat într-un scor compozit Schimbare clinic semnificativă: $\geq 20\%$ la T25FW sau 9HPT, ≥ 4 puncte la SDMT.
Limite principale	Scorul compozit este dificil de interpretat clinic; nu surprinde fatigabilitatea, durerea sau funcția vezicală, deși acestea pot influența performanța la teste; SDMT are efect de învățare.
Utilizare recomandată în practică	Evaluare cantitativă complementară EDSS. Util în monitorizarea în timp a dexterității membrelor superioare și a cogniției, în special atunci când se urmărește identificarea unor modificări subtile care pot să nu fie reflectate de EDSS.

Timed 25-Foot Walk (T25FW) <i>Aplicat de clinician · Durată: 2-3 min</i>	
Ce evaluează	Viteza maximă de mers pe o distanță fixă de 7,6 metri.
Cum se utilizează	Pacientul parcurge distanța cât mai repede și în siguranță posibil. Testul se efectuează de două ori, utilizând dispozitivele de mers folosite în mod obișnuit; se înregistrează timpul fiecărei încercări iar scorul este media celor 2 timpi.
Interpretare și valori prag	Timpii mai mari reflectă afectarea progresivă a funcției ambulatorii. Valoarea principală a acestui test constă în monitorizarea longitudinală a pacientului, variația față de evaluările anterioare fiind mai importantă decât valoarea absolută înregistrată la un moment dat. O modificare $\geq 20\%$ a timpului de mers față de o evaluare anterioară = schimbare clinic semnificativă.
Limite principale	Evaluează doar o secvență scurtă de mers și nu apreciază fatigabilitatea ambulatorie (pentru aceasta poate fi utilizat testul de mers de 6 minute). Rezultatele pot fi influențate de utilizarea dispozitivelor de mers, de afecțiuni musculoscheletale asociate și de alte comorbidități.
Utilizare recomandată în practică	Oferă o evaluare cantitativă a mersului și poate decela deteriorări funcționale care nu sunt întotdeauna reflectate de modificările scorului EDSS.

Nine-Hole Peg Test (9HPT) <i>Aplicat de clinician · Durată: 3-5 min</i>	
Ce evaluează	Dexteritatea și funcția motorie fină a membrelor superioare
Cum se utilizează	Se măsoară timpul necesar pentru a introduce și a extrage nouă piese din lemn/plastic din orificiile unei plăcuțe standardizate (testul trebuie efectuat cu un kit dedicat). Se testează separat fiecare mână, întâi cea dominantă, apoi cea nedominantă, de câte două ori. Scorul este timpul mediu în secunde pentru fiecare mână, raportat separat.
Interpretare și valori prag	Timpii mai mari reflectă afectarea progresivă a funcției membrelor superioare. Nu există un prag universal de normalitate; rezultatele trebuie comparate cu valorile de referință ajustate pentru vârstă și sex și interpretate în contextul evoluției individuale a pacientului. Valoarea principală a acestui test constă în monitorizarea longitudinală a pacientului, variația față de evaluările anterioare fiind mai importantă decât valoarea absolută înregistrată la un moment dat. O modificare $\geq 20\%$ a timpului mediu pentru oricare dintre mâini, față de o evaluare anterioară = schimbare clinic semnificativă.
Limite principale	Surprinde cumulativ tremorul, ataxia și deficitul motor, fără a le diferenția; nu evaluează prehensiunea grosieră. Rezultatele pot fi influențate de artrită, neuropatii periferice, durere sau alte afecțiuni ale membrelor superioare independente de SM.
Utilizare recomandată în practică	Util complementar EDSS pentru monitorizarea funcției membrelor superioare și detectarea modificărilor clinice care pot să nu fie reflectate adecvat prin scorul EDSS. Reprezintă testul standard pentru evaluarea funcției membrelor superioare în cadrul MSFC.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) <i>Aplicat de clinician (forma orală) · Durată: ~5 min (test de 90 s)</i>	
Ce evaluează	Viteza de procesare a informației.
Cum se utilizează	Pacientul asociază simboluri cu cifre folosind o cheie de referință, timp de 90 de secunde. Există variante scrisă, orală și electronică; în SM se preferă forma orală, care evită componenta motorie.
Interpretare și valori prag	Scorul reprezintă numărul de răspunsuri corecte în 90 de secunde. Valoarea absolută trebuie interpretată în raport cu normele disponibile și cu evaluările anterioare ale pacientului (orientativ - media la adulții sănătoși: 55-60 răspunsuri corecte). O scădere de ≥ 4 puncte față de o evaluare anterioară este considerată, în general, clinic semnificativă. Pentru documentarea unui declin cognitiv susținut la nivel individual, unele studii recomandă utilizarea unui prag de ≥ 8 puncte, care reduce probabilitatea variațiilor legate de testare.
Limite principale	Rezultatele sunt influențate de vârstă, nivel educațional și factori culturali. Poate prezenta efect de învățare la administrări repetate, motiv pentru care se recomandă utilizarea unor forme echivalente atunci când evaluările sunt efectuate la intervale scurte. Nu evaluează în mod direct memoria, funcțiile executive sau limbajul.
Utilizare recomandată în practică	Recomandat ca instrument de screening cognitiv de primă linie la evaluarea inițială și ulterior anual, utilizând aceeași metodologie sau forme echivalente pentru comparațiile longitudinale.

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) <i>Completată de pacient (auto-raportat) · Durată: ~5 min</i>	
Ce evaluează	Impactul fatigabilității asupra activității zilnice în ultimele patru săptămâni, pe trei domenii: fizic, cognitiv și psihosocial.
Cum se utilizează	Chestionar auto-administrat cu 21 de itemi, fiecare item cotate de la 0 (niciodată) la 4 (aproape întotdeauna).
Interpretare și valori prag	Scorul total variază între 0 și 84 (fizic: 0-36, cognitiv: 0-40, psihosocial: 0-8), scorurile mai mari indicând un impact mai important al fatigabilității asupra funcționării zilnice. O modificare de ~ 5-10 puncte la evaluări succesive sugerează o schimbare clinic relevantă.
Limite principale	Rezultatul poate fi influențat de depresie, anxietate, tulburări de somn, durere și alte comorbidități asociate fatigabilității. Fiind un instrument auto-raportat, evaluarea depinde de percepția pacientului și de rememorarea simptomelor din ultimele patru săptămâni.
Utilizare recomandată în practică	Scală recomandată pentru evaluarea și monitorizarea fatigabilității în timp, permițând aprecierea separată a impactului fizic și cognitiv al acesteia.

Modified Ashworth Scale (MAS) <i>Aplicată de clinician · Durată: câteva minute (per segment evaluat)</i>	
Ce evaluează	Evaluează tonusul muscular, spasticitatea respectiv rezistența întâmpinată la mobilizarea pasivă a unui membru.
Cum se utilizează	Examinatorul mobilizează pasiv segmentul evaluat și apreciază rezistența întâlnită pe parcursul mișcării, atribuind un scor între 0 și 4 (cu nivelul intermediar 1+). Scorul se acordă separat pentru fiecare grup muscular sau segment examinat; nu există un scor global standardizat al pacientului. În practica curentă sunt evaluate, de regulă, grupele musculare în care există suspiciune clinică de spasticitate (ex: flexorii plantari ai gleznei, adductorii șoldului, flexorii genunchiului, flexorii degetelor, etc).
Interpretare și valori prag	Scorurile variază între 0 (tonus normal) și 4 (segment rigid în flexie sau extensie), valorile mai mari indicând o spasticitate mai severă. 0 - Fără creșterea tonusului muscular 1 - Creștere ușoară a tonusului - senzație de „prindere” la sfârșitul mișcării pasive 1+ - Creștere ușoară - rezistență pe mai puțin de jumătate din amplitudinea mișcării 2 - Creștere marcată pe cea mai mare parte a amplitudinii; segmentul se mobilizează ușor 3 - Creștere considerabilă a tonusului; mișcarea pasivă dificilă 4 - Segment rigid în flexie sau extensie
Limite principale	Nu diferențiază spasticitatea propriu-zisă (dependentă de viteză) de alte forme de rezistență la mișcarea pasivă (rigiditate, contractură); acordul inter- și intra-evaluator este variabil și depinde de tehnica de examinare, viteza de mobilizare și experiența examinatorului.
Utilizare recomandată în practică	Utilă pentru evaluare inițială și monitorizarea răspunsului la tratamentul antispastic.

Beck Depression Inventory-II (BDI-II) <i>Completat de pacient (auto-raportat) · Durată: 10-15 min</i>	
Ce evaluează	Severitatea simptomelor depresive din ultimele două săptămâni, evaluând atât simptome afectiv-cognitive, cât și simptome somatice.
Cum se utilizează	21 de itemi auto-raportați, fiecare cotate de la 0 la 3.
Interpretare și valori prag	Scor total 0-63, reflectând severitatea simptomelor depresive: 0-13 absente/minime, 14-19 ușoare, 20-28 moderate și 29-63 severe. La pacienții cu SM, scorurile $\geq 18-19$ puncte au fost asociate cu o probabilitate crescută de episod depresiv major și justifică evaluarea psihologică sau psihiatrică suplimentară. Itemul referitor la ideea suicidară trebuie evaluat separat de scorul total; orice răspuns pozitiv necesită evaluare clinică suplimentară.
Limite principale	Itemii somatici (oboseală, somn, apetit, libido) se suprapun cu manifestările SM și pot supraestima severitatea depresiei; protejat prin copyright (necesită achiziție/licență); este auto-raportat și reprezintă un test de screening, nu de diagnostic.
Utilizare recomandată în practică	BDI-II este unul dintre cele mai bine validate instrumente pentru screening-ul depresiei în SM și poate fi utilizat pentru evaluarea inițială și monitorizarea simptomelor depresive. PHQ-9 reprezintă o alternativă mai scurtă și gratuită, cu performanțe similare pentru screening-ul depresiei în practica clinică actuală.

Generalized Anxiety Disorder - 7 (GAD-7) <i>Completată de pacient (auto-raportat) · Durată: 2-3 min</i>	
Ce evaluează	Severitatea simptomelor anxioase din ultimele două săptămâni.
Cum se utilizează	7 itemi autoraportați, fiecare cotate de la 0 la 3. Scorul total variază între 0 și 21. Disponibilă gratuit. Notă: În centrele cu volum mare de pacienți, pentru screeningul rapid al simptomelor anxioase poate fi utilizat inițial un instrument de evaluare bazat pe primii 2 itemi ai GAD-7 (GAD-2). Un scor ≥ 3 la GAD-2 oferă cel mai bun echilibru sensibilitate/specificitate și sugerează necesitatea evaluării suplimentare a simptomelor anxioase prin GAD-7.
Interpretare și valori prag	Scor total 0-21, reflectând severitatea simptomelor anxioase: 0-4: absente/minime, 5-9: ușoare, 10-14: moderate, 15-21: severe. La pacienții cu SM, un scor ≥ 8 este utilizat frecvent ca prag pentru identificarea simptomelor anxioase clinic relevante
Limite principale	Scala nu stabilește diagnosticul de tulburare anxioasă și nu diferențiază subtipurile de anxietate. Fiind auto-raportat, rezultatul poate fi influențat de percepția pacientului și de contextul emoțional.
Utilizare recomandată în practică	Se recomandă screening-ul periodic al simptomelor anxioase, la evaluarea inițială și ulterior anual sau ori de câte ori contextul clinic o impune. Scorurile crescute la GAD-7 impun îndrumare către psiholog sau psihiatru.

Hospital Anxiety and Depression Scale - subscala A (HADS-A) <i>Completat de pacient (auto-raportat) · Durată: 2-3 min</i>	
Ce evaluează	Severitatea simptomelor anxioase, utilizând itemi care minimizează influența simptomelor somatice și reduc riscul de confuzie cu manifestările SM.
Cum se utilizează	Auto-raportată, fiecare item se cotează de la 0 la 3.
Interpretare și valori prag	Scor subscală HADS - A: 0-21 puncte, reflectând severitatea simptomelor anxioase: 0-7 absente/minime, 8-10 ușoare, 11-14 moderate, 15-21 severe. În studiile efectuate la pacienții cu SM, un scor ≥ 8 a fost utilizat frecvent ca prag pentru indicația de screening al simptomelor anxioase clinic relevante.
Limite principale	Necesită licență comercială; nu diferențiază subtipurile de tulburare anxioasă și se bazează pe auto-raportare.
Utilizare recomandată în practică	Se recomandă screening-ul periodic al simptomelor anxioase, la evaluarea inițială și ulterior anual sau ori de câte ori contextul clinic o impune. GAD-7 reprezintă o alternativă validată și gratuită.

Bibliografie selectivă

- McGinley M.P., et al. *Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review.* JAMA. 2021;325(8):765-779.
- Inojosa H., et al. *Clinical outcome measures in multiple sclerosis: a review.* Autoimmun Rev. 2020;19(5):102512.
- Tur C., et al. *Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting.* Nat Rev Neurol. 2018;14(2):75-93.
- Cohen J.A., et al. *Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects.* Lancet Neurol. 2012;11(5):467-476.
- Goldman M.D., et al. *Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data.* Neurology. 2019;93(21):e1921-e1931.
- Benedict R.H.B., et al. *Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues.* Lancet Neurol. 2020;19(10):860-871.
- Kalb R., et al. *Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care.* Mult Scler. 2018;24(13):1665-1680.
- He A.H., et al. *Association between clinic-level quality of care and patient-level outcomes in multiple sclerosis.* Mult Scler. 2023;29(9):1126-1135.
- Rae-Grant A., et al. *Quality improvement in neurology: multiple sclerosis quality measures: executive summary.* Neurology. 2015;85(21):1904-1908.
- Gallo P., et al. *Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations.* Eur J Neurol. 2015;22 Suppl 2:14-21.
- Hobart J., et al. *International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis.* Mult Scler. 2019;25(13):1809-1818.
- Voigt I., et al. *Consensus quality indicators for monitoring multiple sclerosis.* Lancet Reg Health Eur. 2024;40:100891.
- Voigt I., et al. *Building a monitoring matrix for the management of multiple sclerosis.* Autoimmun Rev. 2023;22(8):103358.
- Cree B.A.C., et al. *Secondary progressive multiple sclerosis: new insights.* Neurology. 2021;97(8):378-388.
- McIntosh G.E., et al. *Clinical practice guidelines for the detection and treatment of depression in multiple sclerosis: a systematic review.* Neurol Clin Pract. 2023;13(3):e200154.
- Kurtzke J.F. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology. 1983;33(11):1444-1452.
- Cutter G.R., et al. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.* Brain. 1999;122(Pt 5):871-882.

18. Goldman M.D., et al. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world. *Neurology*. 2013;81(21):1856-1863.
19. Feys P, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):711-720.
20. Baier M.L., et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(6):992-995.
21. Benedict R.H., et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):721-733.
22. Langdon D.W., et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891-898.
23. Téllez N., et al. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler*. 2005;11(2):198-202.
24. Bohannon R.W., et al. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206-207.
25. Kroenke K., et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613.
26. Beck A.T., et al. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-597.
27. Spitzer R.L., et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.
28. Honarmand K., et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2009;15(12):1518-1524.
29. Buysse D.J., et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
30. Burks J., et al. Development and validation of the actionable bladder symptom screening tool for multiple sclerosis patients. *Int J MS Care*. 2013;15(4):182-192.
31. Foley F.W., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire: re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler*. 2013;19(9):1197-1203.
32. Berg K.O., et al. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*. 1992;83 Suppl 2:S7-S11.
33. Hobart J., et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001;124(Pt 5):962-973.
34. Green R., et al. SymptoMScreen: a tool for rapid assessment of symptom severity in MS across multiple domains. *Appl Neuropsychol Adult*. 2017;24(2):183-189.

Scale de prognostic în SM

Irina Lata

Nr.	Parametru	Variantă favorabilă +0 pct	Variantă nefavorabilă +1pct	Punctaj
1	Vârsta la debut	< 40 ani	≥ 40 ani	1
2	Sex	F	M	1
3	Debut	Unifocal	Multifocal	1
4a	Afectare motorie	Nu	Da	1
4b	Afectare cerebeloasă	Nu	Da	1
4c	Disfuncție vezicală	Nu	Da	1
4d	Tulburări cognitive	Nu	Da	1
5	Recuperare după recurențe	Completă	Incompletă	1
6	Rata recurențelor în primii 2 ani	≤ 2	> 2	1
7	Dizabilitate precoce	EDSS < 3	EDSS ≥ 3	1
8a	Leziuni T2 IRM	< 9	≥ 9	1
8b	Leziuni active cu Gd	Nu	Da	1
8c	Leziuni fosă posterioară	Nu	Da	1
8d	Leziuni medulare	Nu	Da	1
8e	Atrofie cerebrală	Nu	Da	1
9	Subțiere retiniană OCT	Nu	Da	1
10a	Benzi oligoclonale LCR	Nu	Da	1
10b	Neurofilamente crescute	Nu	Da	1
11	Vitamina D	Normală	Scăzută	1
12	Fumat	Nu	Da	1
13	Comorbidități DZ/ HTA/ obezitate/dislipidemie/depresie)	Nu	Da	1

Scor total: ____ / 21

Interpretarea scorului

Scor total	Categoria de risc	Interpretare clinică
0-5 puncte	Risc scăzut	Evoluție favorabilă probabilă, progresie lentă
6-10 puncte	Risc moderat	Posibilitate moderată de activitate și acumulare de dizabilitate
11-15 puncte	Risc crescut	Probabilitate mare de progresie clinică/radiologică
≥16 puncte	Risc foarte crescut	Prognostic nefavorabil, risc mare de dizabilitate precoce

Adaptat și modificat după Miller et al., Lancet Neurology 2005. Este un instrument orientativ, propus de autori, nevalidat prospectiv.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Cristina Tiu

Supraveghere, diagnostic și tratament

LEMP este o infecție oportunistă a SNC cauzată de reactivarea virusului John Cunningham (JCV) - un poliomavirus prezent latent în populația generală, cantonat în măduva hematogenă. Sunt propuse două mecanisme principale:

- 1. blocarea $\alpha 4$ integrinei reduce traficul limfocitar și secundar, supravegherea imunologică, permițând activarea unei infecții latente a sistemului nervos.
- 2. deleția $\alpha 4$ integrinei este asociată cu un număr crescut de limfocite B și celule imature progenitoare eliberate din măduva hematogenă, ambele fiind considerate a fi un rezervor al virusului JC latent.

Prevalența Anticorpilor anti JCV pozitivi în populația generală este de 55%. Date publicate în 2024 indică o incidență globală a LEMP (la pacienții tratați cu NAT) este de 3,43/1000 pacienți; 75% dintre aceștia au supraviețuit, cu diferite grade de dizabilitate. În tabelul 24 este descris stratificarea riscului de a dezvolta LEMP în funcție de indexul de anticorpi anti JCV și durata tratamentului cu NAT.

Tabel 24. Stratificarea riscului de a dezvolta LEMP

Ani de tratament	Ac anti JCV negativi: risc 1/10.000			
	Ac anti JCV pozitivi			Pacienți cu IS anterioară
	Pacienți fără imunosupresie anterioară			
	Index Ac anti JCV ≤ 0,9	Index Ac anti JCV 0,9 – 1,5	Index Ac anti JCV > 1,5	
Primul an	0,01 ‰	0,1 ‰	0,2 ‰	0,3‰
Al 2-lea an	0,05 ‰	0,3 ‰	0,9 ‰	0,4‰
Al 3-lea an	0,2 ‰	0,8 ‰	2,6 ‰	4‰
Al 4-lea an	0,4 ‰	2 ‰	6,8 ‰	8‰
Al 5-lea an	0,5 ‰	2,4 ‰	7,9 ‰	8‰
Al 6-lea an	0,6 ‰	3 ‰	10 ‰	6‰

Au fost identificați 3 factori de risc pentru LEMP asociat tratamentului cu NAT (vezi tabelul 24):

- status anti-JCV (pozitiv → risc cuantificabil prin indexul de anticorpi);
- expunerea anterioară la imunosupresoare;
- durata tratamentului cu NAT - după doi ani de tratament pacienții semnează un consimțământ informat cu date actualizate asupra riscului individual de LEMP.

Extinderea intervalului de administrare a NAT de la 4 la 6 săptămâni reduce riscul de apariție a LEMP, fără să afecteze semnificativ eficacitatea tratamentului.

Monitorizarea clinică: caracteristici clinice care ridică suspiciunea LEMP includ:

- debut subacut, evoluție progresivă pe durata a câtorva săptămâni: afazie; tulburări comportamentale, cognitive sau neuropsihiatrice; tulburare vizuală retrochiasmatică; hemipareză; tulburări senzitive; vertij; crize epileptice; ataxie;
- atenție: există cazuri de LEMP asimptomatică, sau se poate manifesta și prin alte simptome, neincluse în această listă.

Medicul curant și asistenții medicali din centrul de SM trebuie să instruiască pacientul/ aparținătorii, astfel încât acesta să poată recunoaște apariția unor astfel de modificări și să le semnaleze; de asemenea personalul medical trebuie să verifice înainte de fiecare administrare dacă au apărut modificări sugestive pentru LEMP. **La pacienții care întrerup tratamentul cu NAT, vigilența clinică privind semnele de LEMP se va menține timp de 6 luni de la întreruperea tratamentului.**

Monitorizarea imagistică pentru detectarea precoce a LEMP se va efectua după cum urmează, în funcție de Ac anti-JCV:

- Ac negativi - monitorizare IRM anuală, Ac anti-JCV la 6 luni;
- Ac pozitivi, durată a tratamentului ≤ 2 ani - monitorizare IRM anuală;
- Ac pozitivi, tratamentul > 2 ani, fără tratament imunosupresor anterior:
 - index scăzut ($\leq 0,9$) - monitorizare IRM anuală, monitorizare Ac anti-JCV și index JCV la 6 luni;

- index crescut ($>0,9$ - $\leq 1,5$ = risc mediu, $\geq 1,5$ - risc crescut) - monitorizare IRM anuală, protocol IRM abreviat la fiecare 3-6 luni (T2, FLAIR, DWI) sau schimbare DMT.
- Ac pozitivi, durată a tratamentului > 2 ani, cu tratament imunosupresor anterior - monitorizare IRM anuală, protocol IRM abreviat la fiecare 3-6 luni (T2, FLAIR, DWI); schimbarea DMT este preferabilă.

Protocolul abreviat pentru monitorizarea frecventă a pacienților cu index crescut de anticorpi, durată crescută și/sau medicație imunosupresoare anterioară trebuie să includă următoarele secvențe: 2D FLAIR Sagital și axial sau 3D FLAIR sagital, cu reformatare axială și coronală; secvențe axiale Fast Spin Echo densitate protonică/T2; secvențe axiale DWI și ADC. Nu este necesară administrarea de rutină a substanței de contrast pentru screeningul imagistic pentru LEMP. Substanța de contrast se va administra dacă există leziuni care ridică suspiciunea de LEMP, pentru monitorizarea leziunilor de LEMP diagnosticate și pentru identificarea modificărilor din cadrul IRIS.

Aspectul imagistic poate fi uneori dificil de diferențiat de leziunile specifice SM, totuși există unele aspecte sugestive pentru LEMP:

- Leziunile sunt focale sau multifocale, afectează substanța albă subcorticală, dar și substanța cenușie (cortex și nuclee profunzi), cerebelul și trunchiul cerebral, dar nu sunt prezente la nivelul nervului optic sau al măduvei spinării;
- Au margini neregulate, cu margini imprecise către substanța albă și nete către substanța cenușie, având frecvent un aspect de proiecții digitiforme către cortex;
- Nu au efect de masă și captează contrast în mai puțin de 50% din cazuri, de regulă cu aspect nodular sau parcellar; priza de contrast este mai evidentă în caz de asociere a IRIS;
- În T2 apar hiperintense, uneori cu un aspect punctat, în jurul unei leziuni primare/inițiale (aspect de „calea lactee”);
- În DWI apar ca hipersemnal, dar fără restricție de difuzie în ADC;
- Secvența cea mai sensibilă pentru detecția LEMP este FLAIR; leziunile sunt hiperintense;
- În T1 nu se observă o hipointensitate marcată corespunzător leziunilor hiperintense din FLAIR (leziunile pot fi izointense);
- Post LEMP/IRIS se va observa atrofie difuză și zone de encefalomalacie.

Diagnosticul pozitiv

Consensul de diagnostic publicat de către Berger (2013) precizează necesitatea de a se întruni criterii clinice, radiologice și virusologice, sau leziuni histopatologice specifice și detectarea prin biopsie cerebrală a virusului JC. Aspectele clinice și imagistice compatibile cu diagnosticul și detectarea prin tehnică PCR a ADN-ului virusului JC sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de LEMP, dar în mod particular, la pacienții tratați cu NAT, LEMP poate fi confirmat și în absența elementelor clinice, dacă sunt îndeplinite criteriile imagistice și de laborator.

În caz de suspiciune clinică sau radiologică de LEMP se va efectua puncție lombară și se va trimite LCR pentru analiză PCR pentru detecția ADN JCV. Este posibil ca ADN să nu fie detectat inițial, mai ales în cazul unor leziuni de mici dimensiuni. În caz de rezultat negativ, dacă se menține suspiciunea clinică, se va repeta puncția lombară. Biopsia cerebrală și detecția virusului JC nu sunt operaționale în România la acest moment.

Managementul pacientului cu LEMP

- Se întrerupe tratamentul cu NAT dacă există suspiciune clinică sau radiologică de LEMP;
- Se poate lua în considerare efectuarea de plasmafereză pentru eliminarea accelerată a NAT, dar nu au fost observate diferențe privind durata supraviețuirii între cei care au efectuat PLEX și cei care nu au efectuat. Dacă se optează pentru PLEX, pacienții trebuie monitorizați foarte atent pentru IRIS;
- Nu există date convingătoare privind utilizarea filgrastimului, mefloquinei sau mirtazapinei în tratamentul LEMP;
- Dacă survine IRIS, acesta se poate solda cu agravarea semnificativă a stării pacientului, mergând până la deces.

Pentru tratamentul IRIS:

- Nu este indicată administrarea profilactică de corticosteroizi;
- Se poate încerca puls terapie cu metilprednisolon 1 g i.v în perfuzie, 3-5 zile, urmată de terapie per os, cu scăderea progresivă a dozelor, într-un interval de două luni;
- Dacă reacția inflamatorie continuă sau reapare se poate repeta cura de corticoterapie.

Bibliografie selectivă

1. Berger J.R., et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-1438.
2. Dong-Si T., et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-644.
3. Elston J.W., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-224.
4. Clifford D.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-636.
5. Ho P.R., et al. Anti-JC virus antibody index and risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-933.