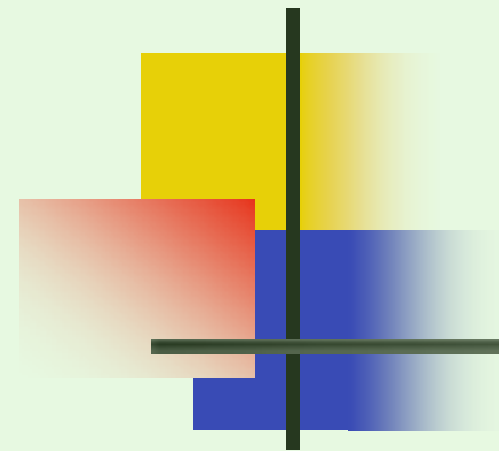




# MS-TAUTI -

*Pentti Tienari, os.ylil., prof.*



## ■ OPPIMISTAVOITTEET

- osata epäillä MS-tautia kliinisen oireiston perusteella
- tietää MS-taudin pahenemisvaiheen hoitoperiaatteet
- tietää MS-potilaan yleishoidon periaatteet
- tietää MS-taudin diagnoosin periaatteet
- tietää MS-taudin immunomoduloivat hoitomuodot



= hallittava, osattava  
käyttää tai soveltaa



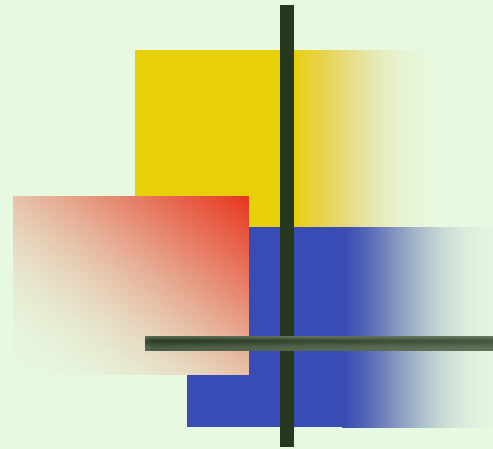
= tiedettävä, tunnistettava,  
ymmärrettävä



= hyödyllistä,  
erityisosaamista



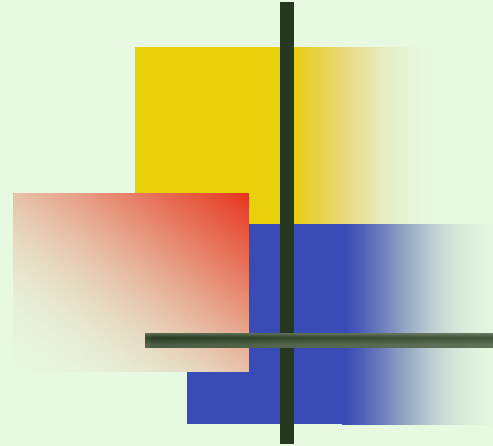
# MS-TAUTI



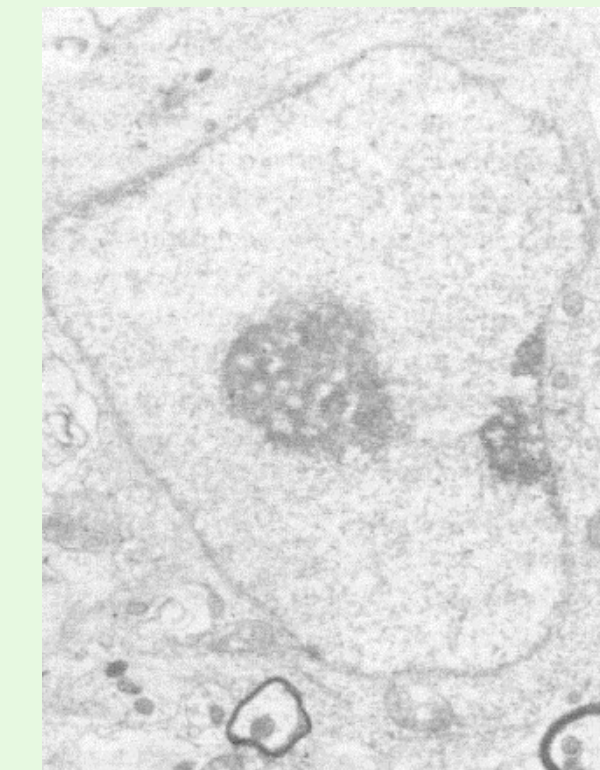
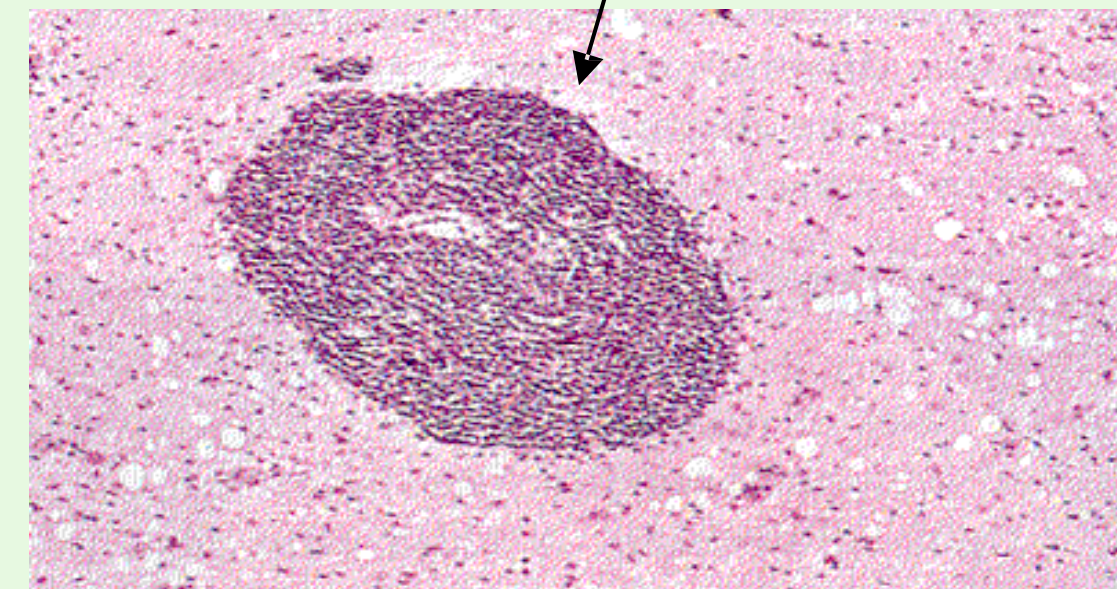
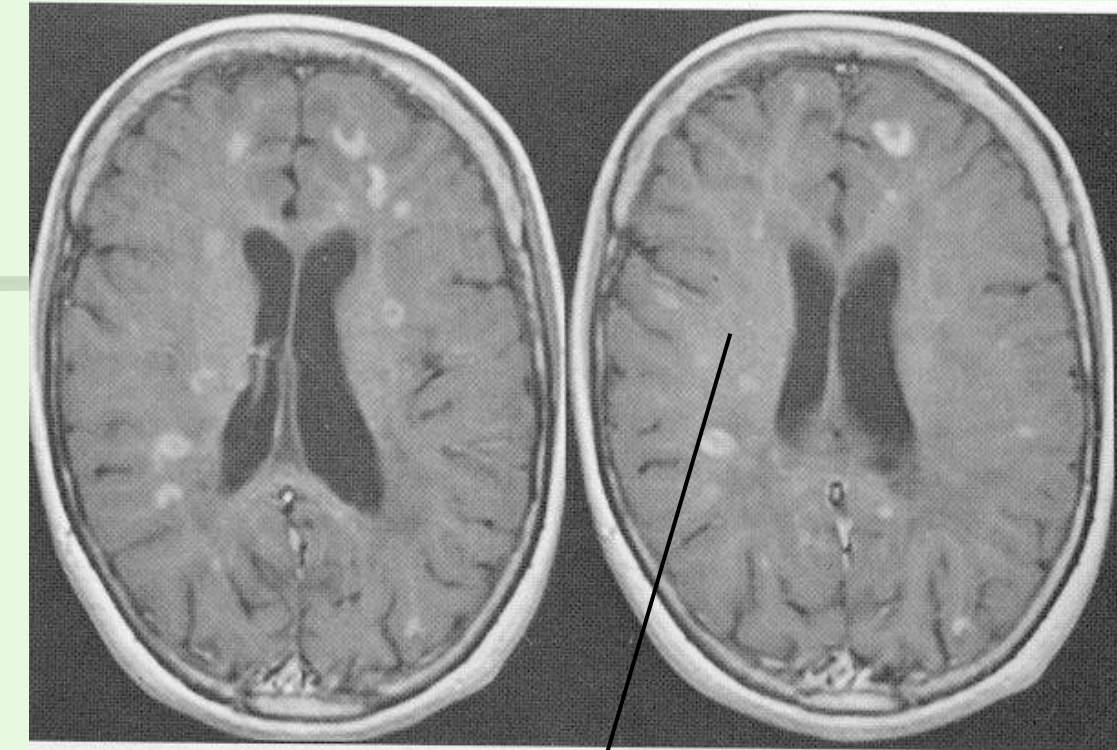
- NUORTEN AIKUISTEN YLEISIN NEUROLOGISESTI INVALIDISOIVA SAIRAUUS
- SUOMESSA yli 16,000 POTILASTA
- Immunologisessa hoidossa > 6 000 POTILASTA (kustannus 1,000-25,000€/Vuosi/pt)
- 10 % PRIMÄÄRISTI PROGRESSIIVISTA MUOTOA, JOHON EI niin TEHOKASTA HOITOA



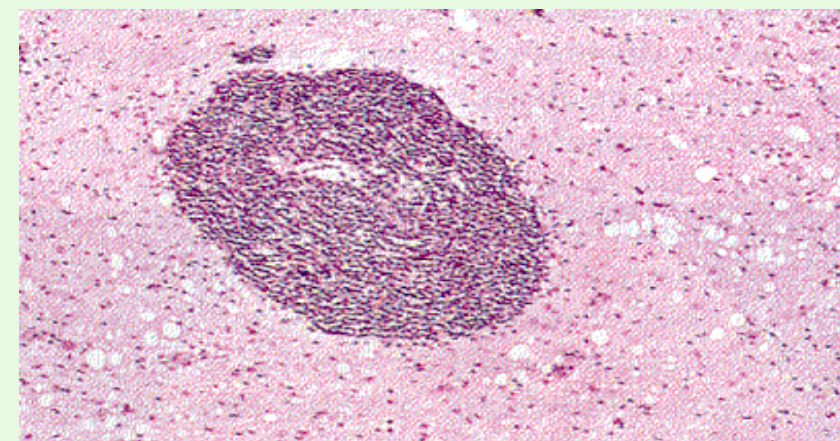
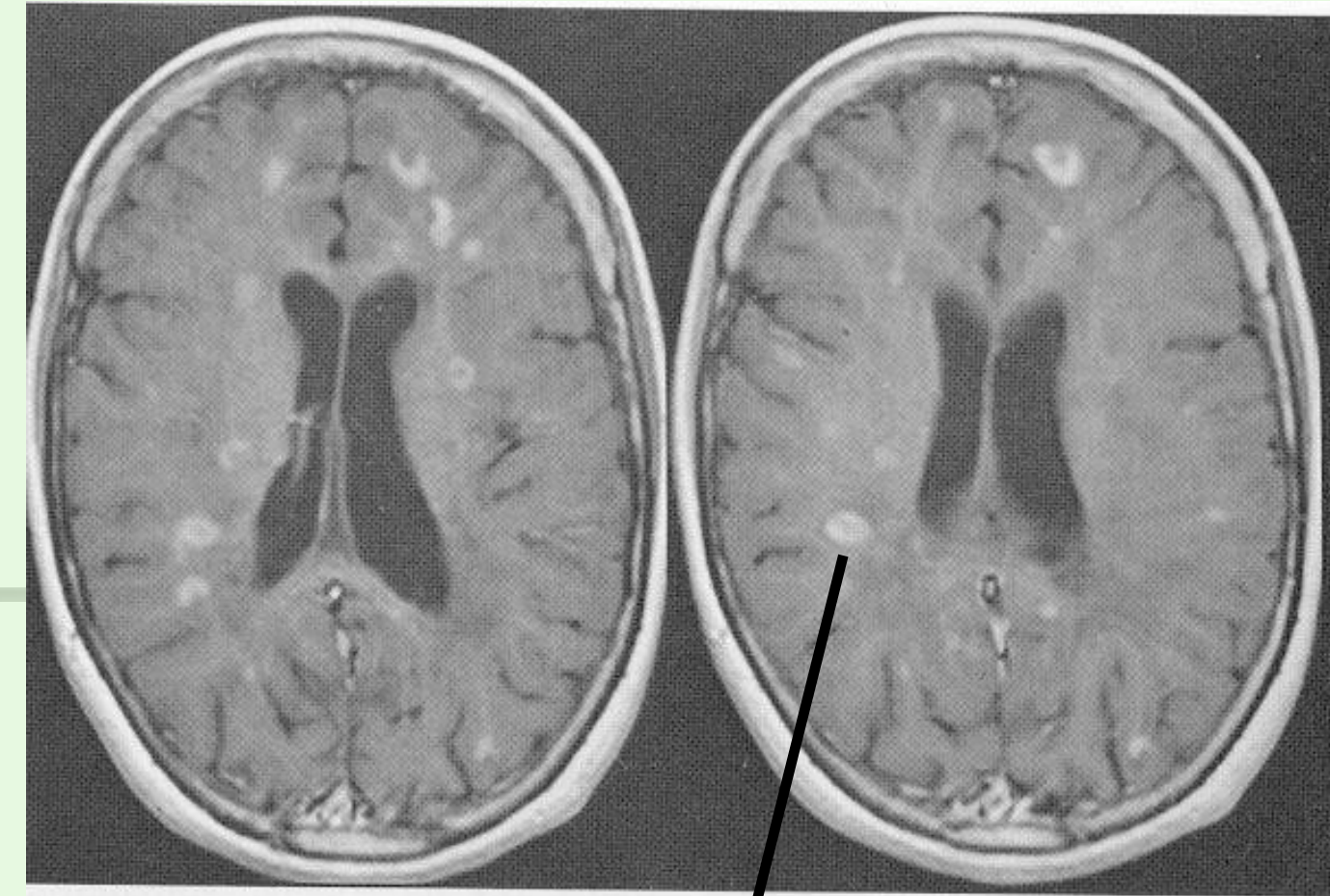
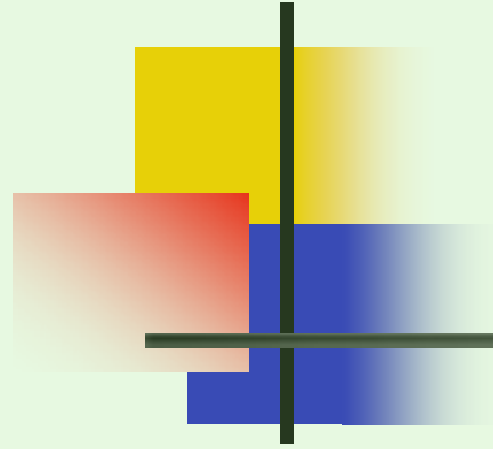
# MS-tauti



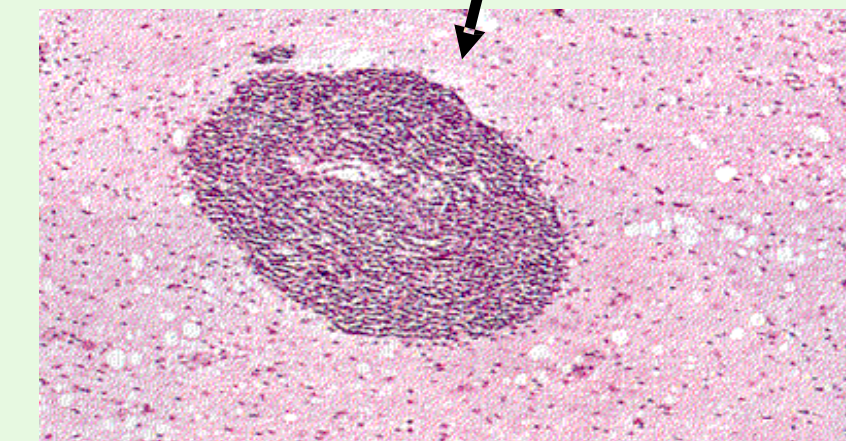
- EBV on yksi taustatekijä, "yleisen viruksen harvinainen komplikaatio"
- Perinnöllinen herkkyys
- Venuleiden ympärille kertyy valkosoluja
- Syntyy tulehdusreaktio, joka vaurioittaa myeliiniä



# MS-tauti



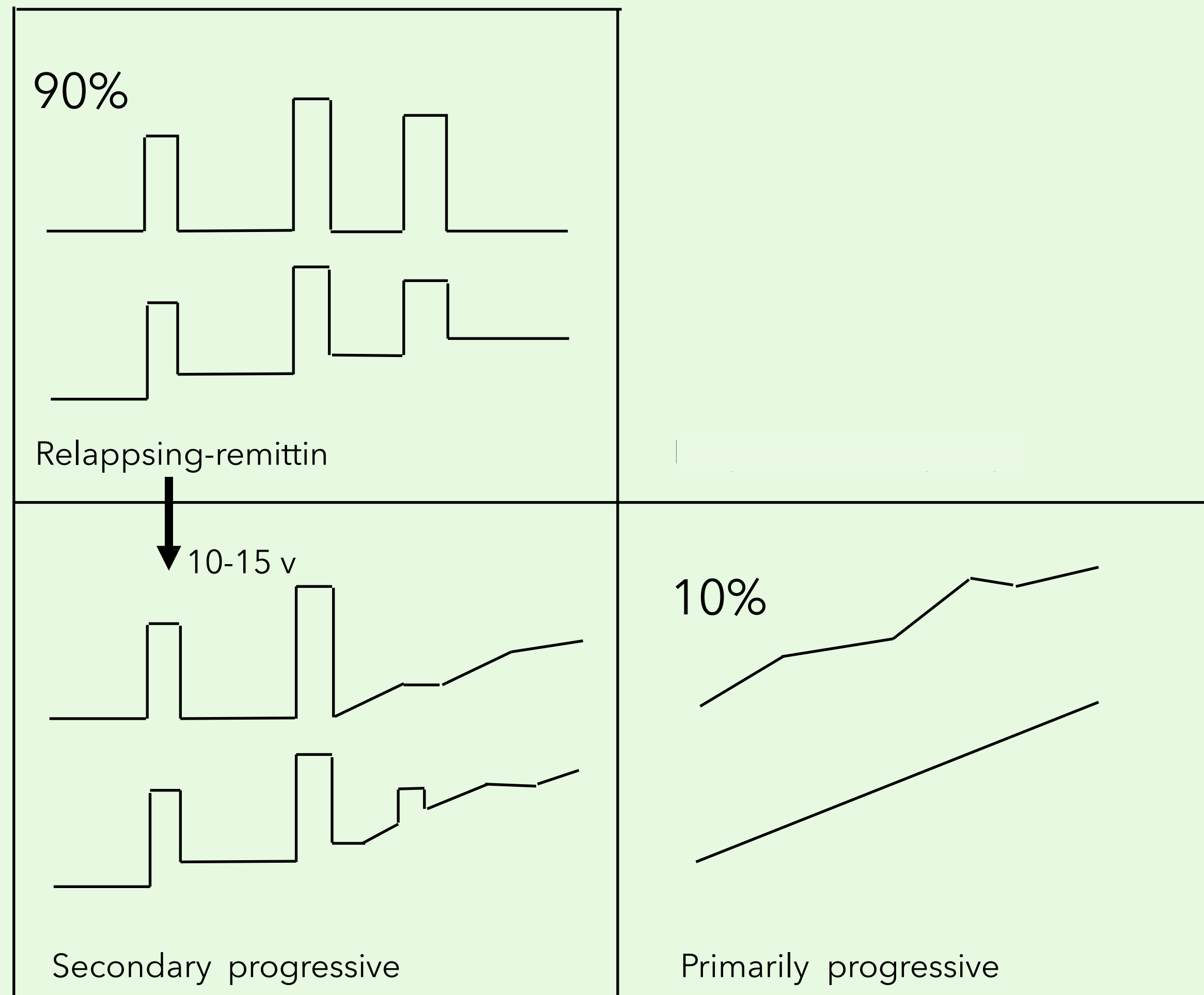
Acute plaque in biopsy:  
**CD8 T lymphocytes**, macrophages,  
monocytes  
CD4 T lymphocytes  
B lymphocytes



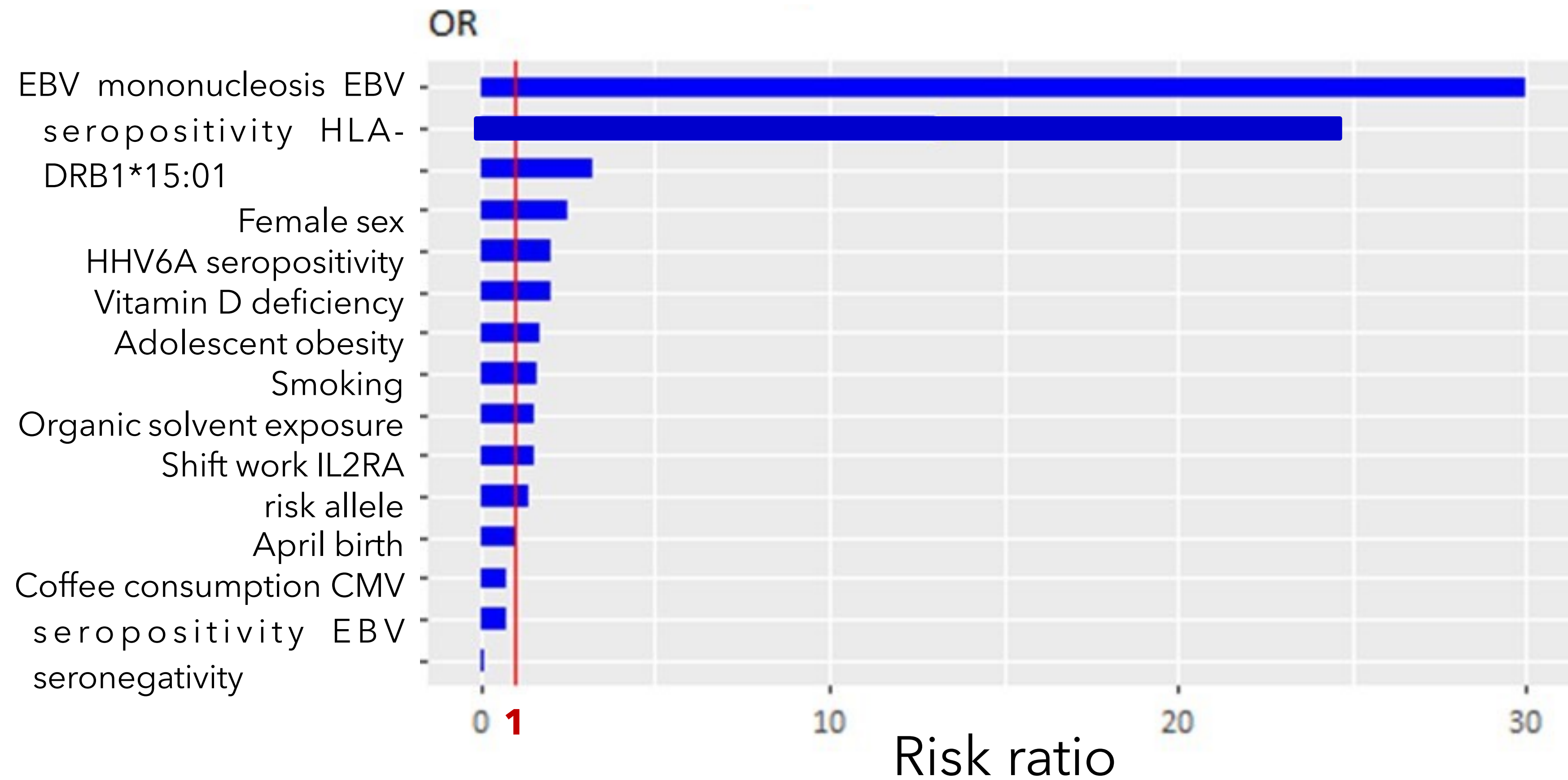
At autopsy:  
Macrophages/  
monocytes  
CD8 T lymphocytes  
CD4 T lymphocytes  
B lymphocytes

# MS-taudin etenemistapa vaihtelee

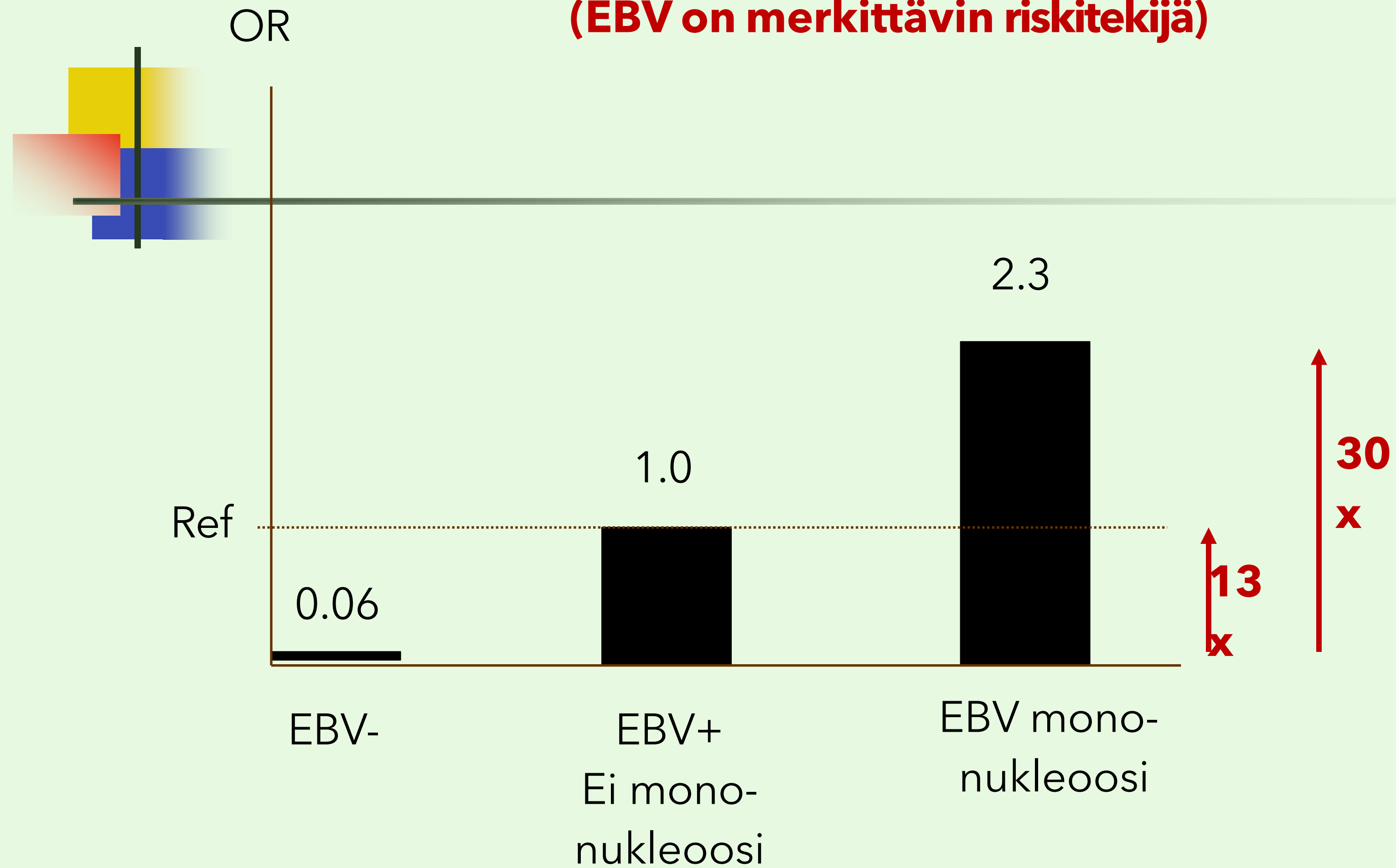
- Alkaa yleensä 20-40 vuotiaana
- Naisilla 2-kertaa yleisempi kuin miehillä



# EBV as the outstanding risk factor for MS

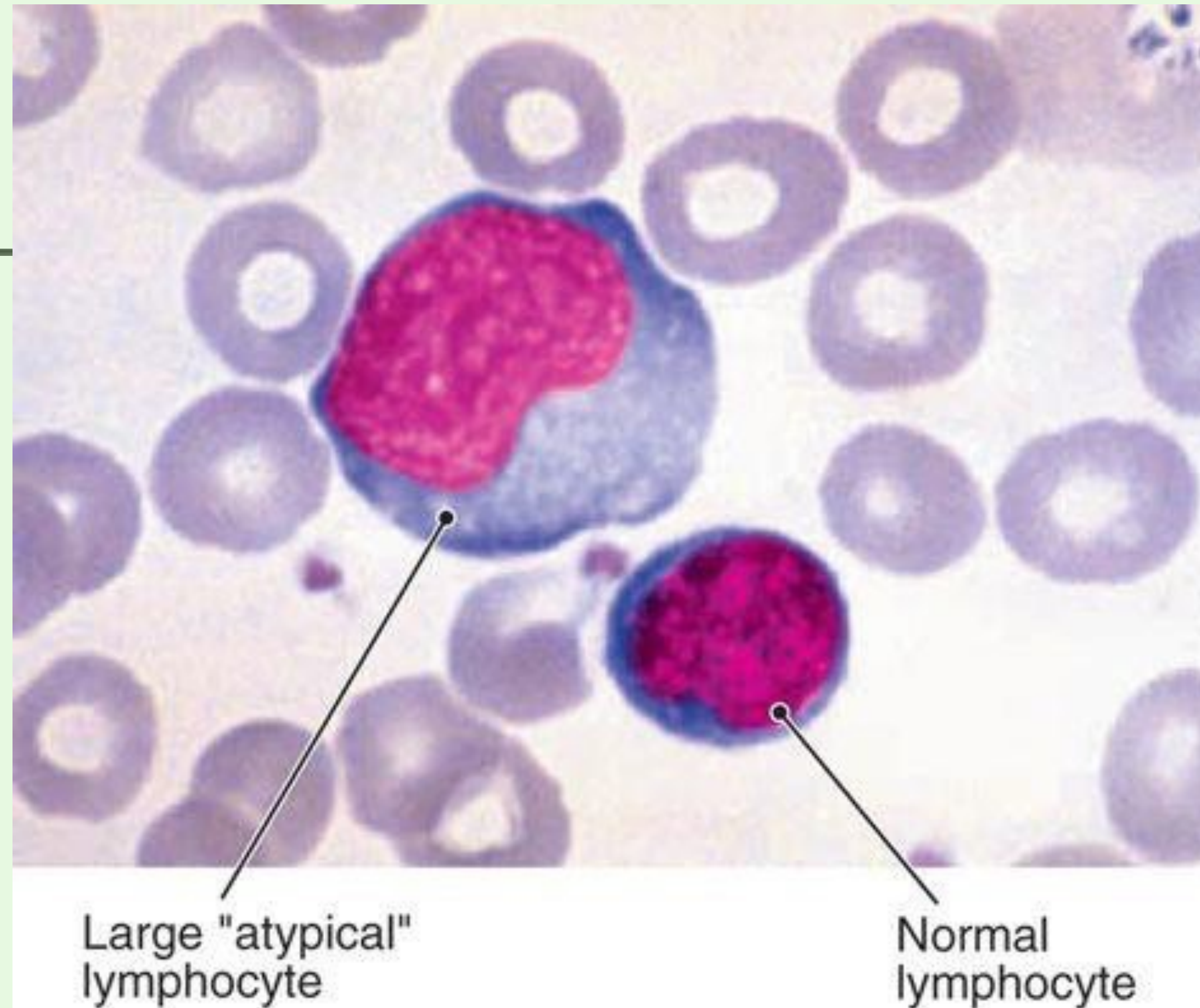
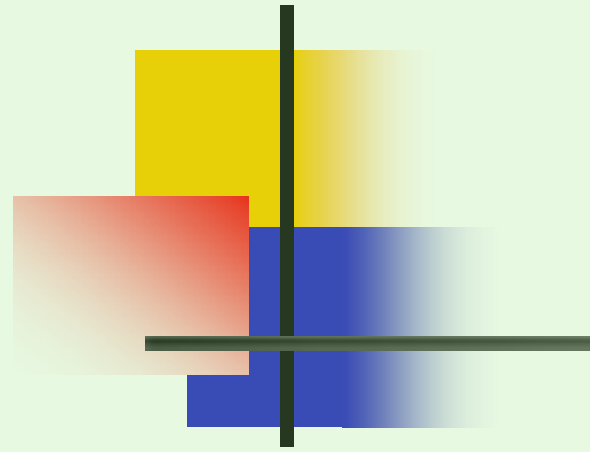


**EBV serostatus ja mononukleoosi: MS vs. verrokit**  
**(EBV on merkittävin riskitekijä)**



**A. Ascherio, K.L. Munger.<sup>a</sup>**  
**EBV and Autoimmunity. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 390 (2015)**  
**365-385.**

# EBV mononukleosi



Pattengale PK, Smith RW, Perlin E.

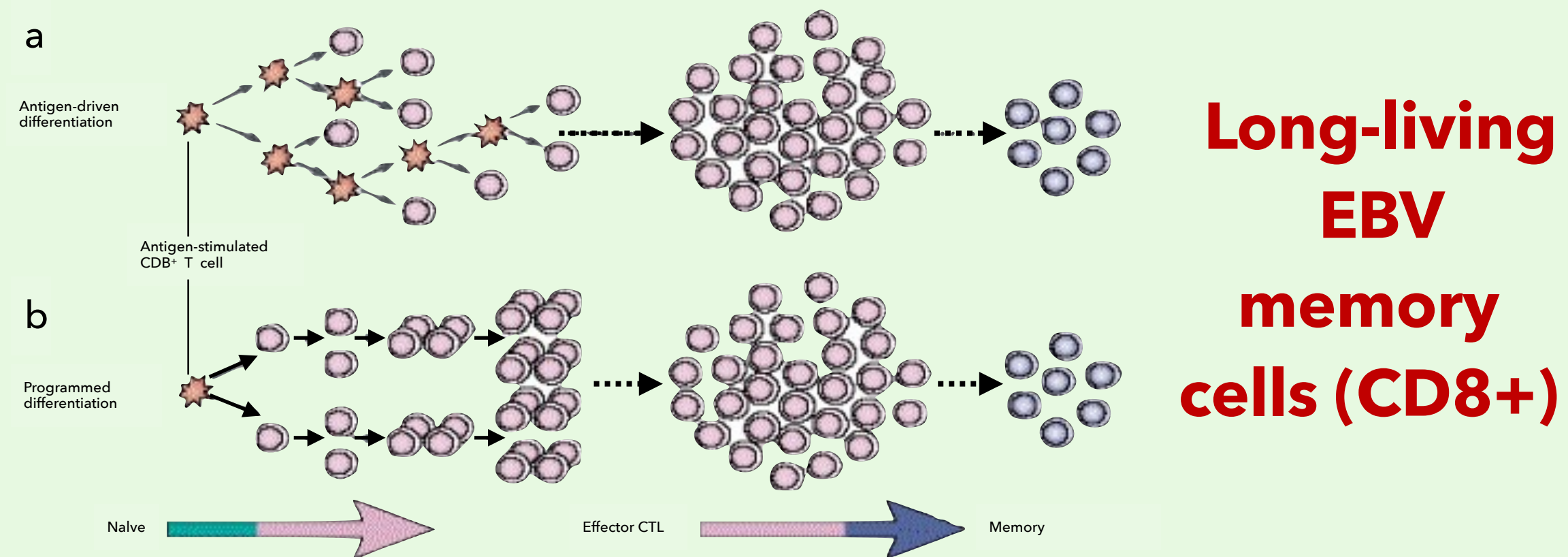
Atypical lymphocytes in acute infectious mononucleosis. Identification by multiple T and B lymphocyte markers. N Engl J Med. 1974 Nov 28;291(22):1145-8.

# Infectious mononucleosis

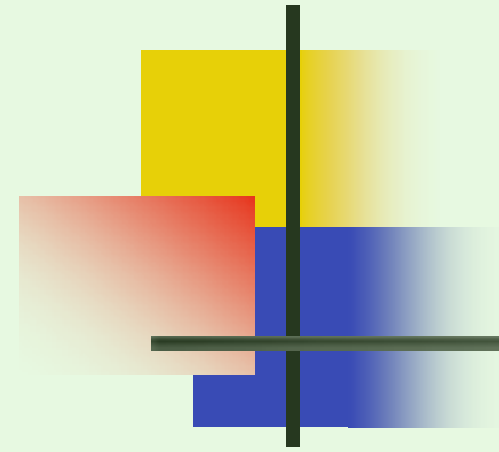
Large clonal expansions of CD8 T cells in acute infectious mononucleosis.

*Nat. Med.* 2 (1996) 906-911.

M.F. Callan, N. Steven, P. Krausa, J.D. Wilson, P.A. Moss, G.M. Gillespie, J.I. Bell, A.B. Rickinson, A.J. McMichael.



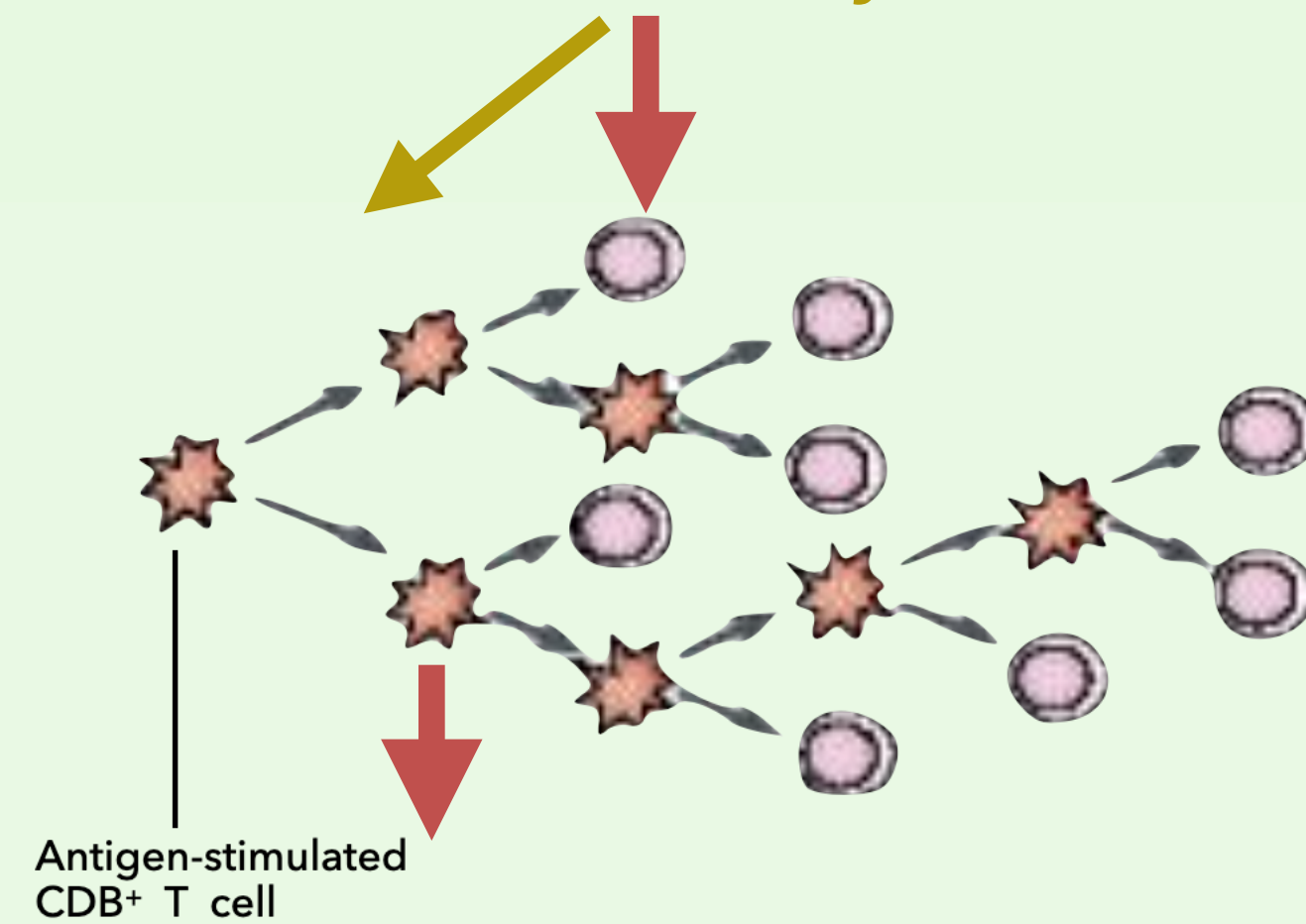
# EBV mononukleoosi (pusutauti)



**T-solut** hyökkäävät viruksen  
infektoimia **B-soluja** vastaan

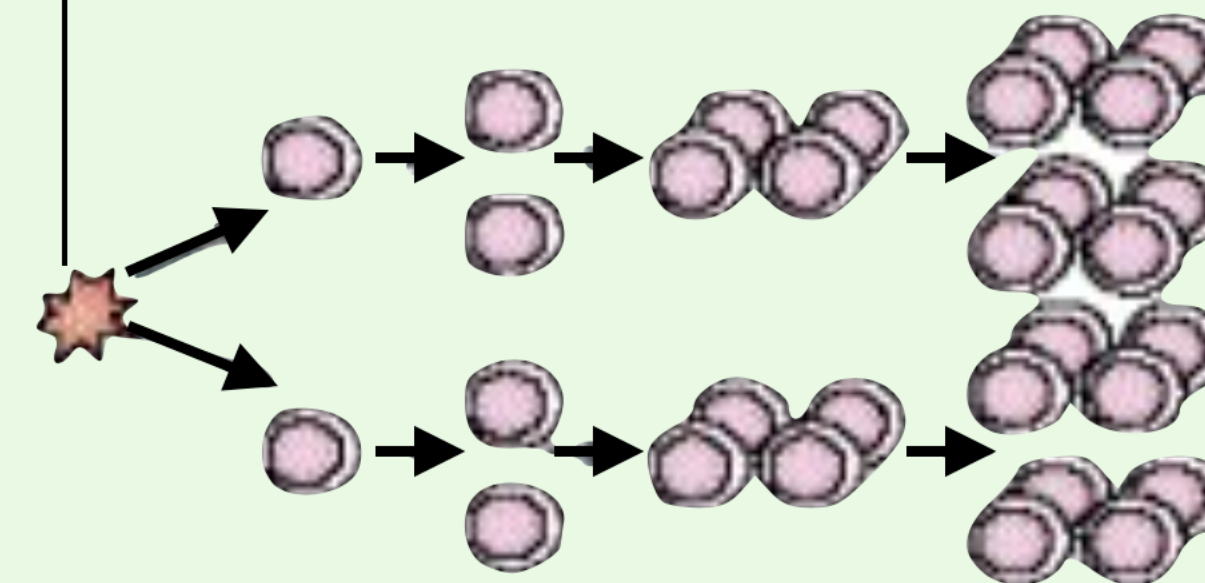
**a**

Antigen-driven  
differentiation



**b**

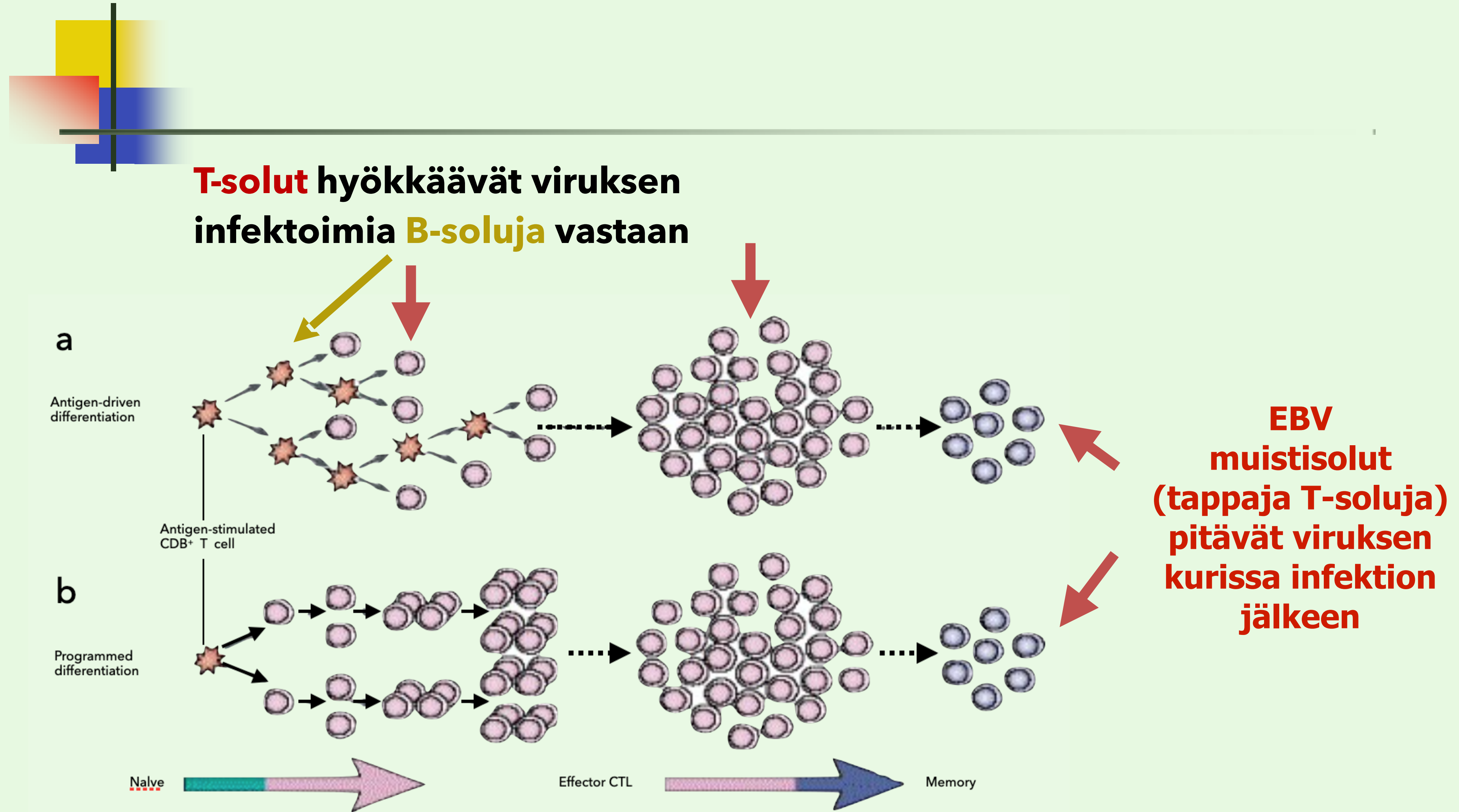
Programmed  
differentiation



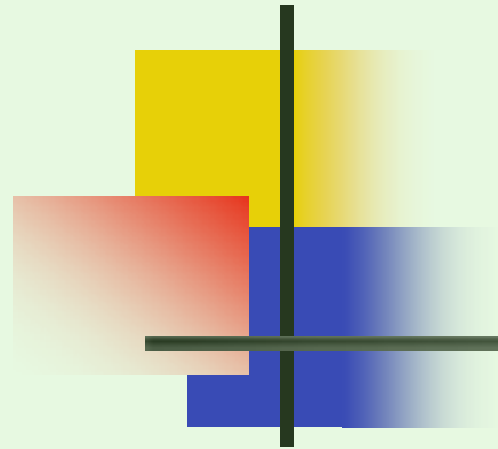
Nalve



# EBV mononukleoosi (pusutauti)



# EBV jää pysyvästi pienen osaan B soluja



EBV

Viral genomes

Nucleus

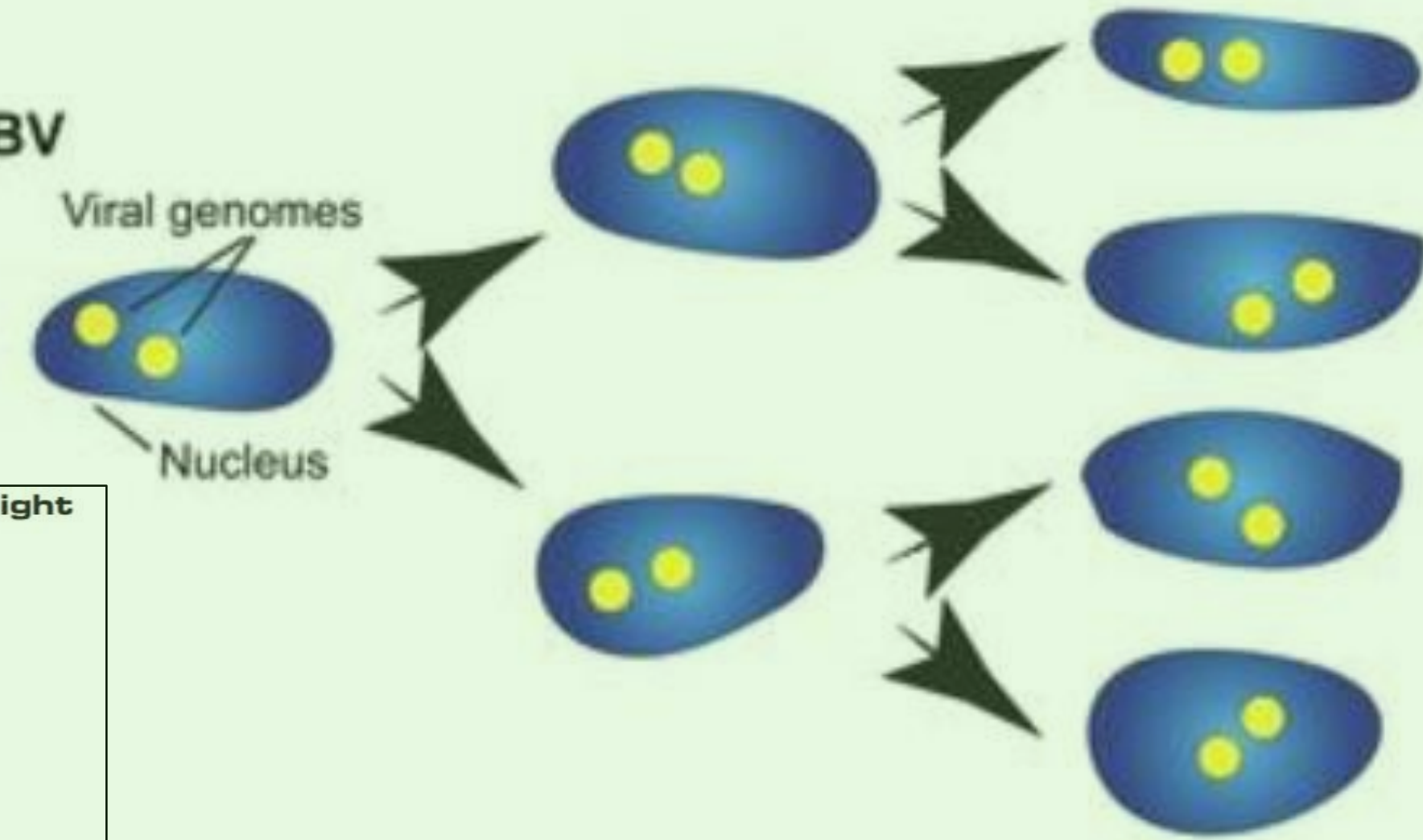
JCB: Spotlight

Published Online: 17 August, 2017 | Supp Info: <http://doi.org/10.1083/jcb.201708077>  
Downloaded from [jcb.rupress.org](http://jcb.rupress.org) on May 13, 2019

## How herpesviruses pass on their genomes

Anna K. Serquiña and Joseph M. Ziegelbauer

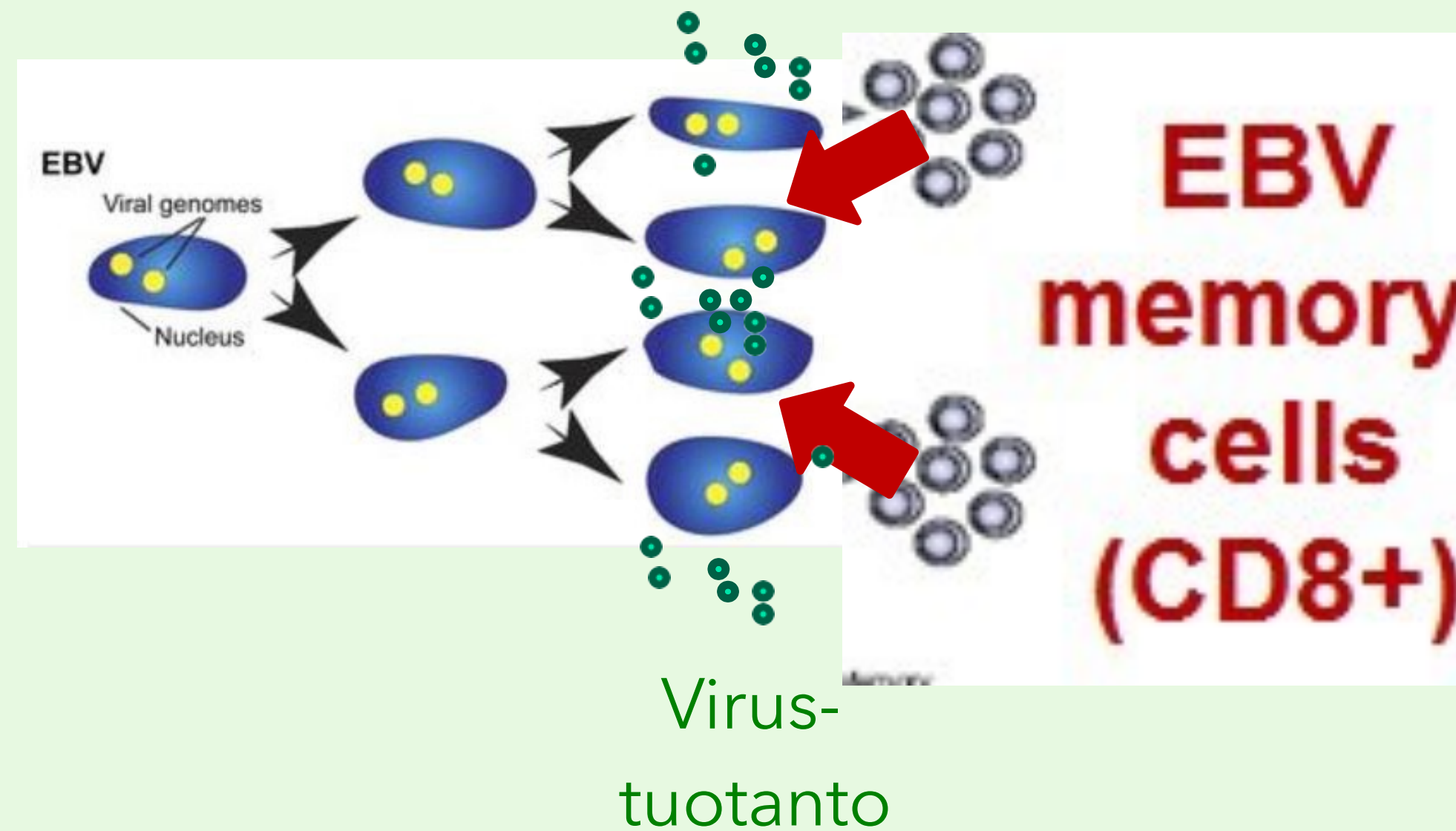
National Institutes of Health, Bethesda, MD



EBV transmitted via saliva



EBV-aktivoituu ajoittain **B-soluissa**  
**EBV muisti T-solut** pysäyttävät infektion alkuunsa



# EBV memory **CD8+ cells** found in MS patients CSF

High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis

reveals **intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8+ T cells**

*Eur J Immunol. 2014 Nov;44(11):3439-52.*

Lossius A, Johansen JN, Vartdal F ym.



# ...ja MS-plakeissa

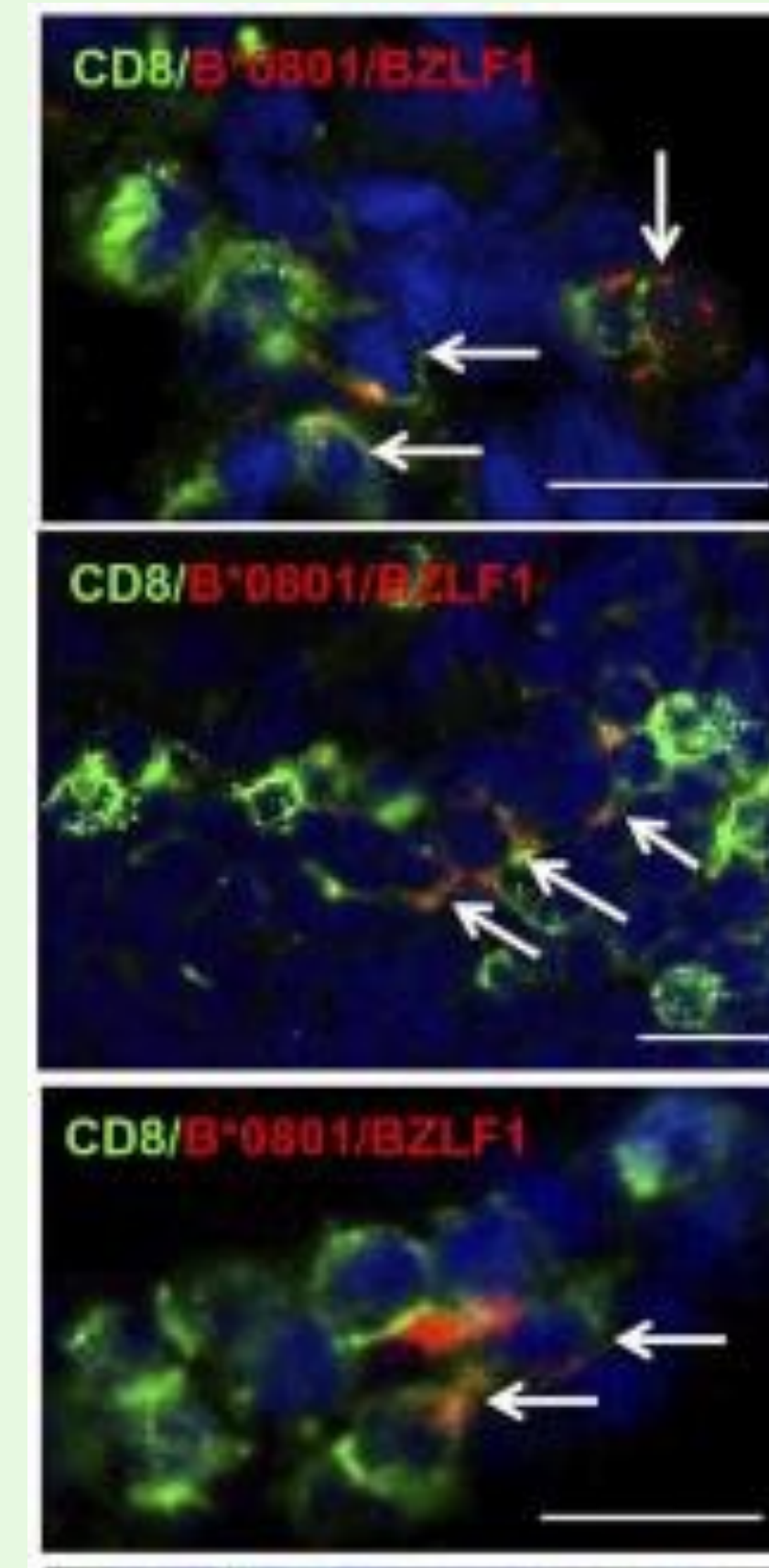


**CD8+ T-solut** tunnistavat HLA-B\*0801/BZLF1 rakenteita MS-plakissa.

- Ei tiedetä onko kyse EBV:stä vai sitä muistuttavasta autoantigeenista?
- T-solujen antigeenin tunnistus on epätarkkaa



Muutaman aminohapon samankaltaisuus voi riittää (vrt. rystynen)



# MS taudin mekanismi?

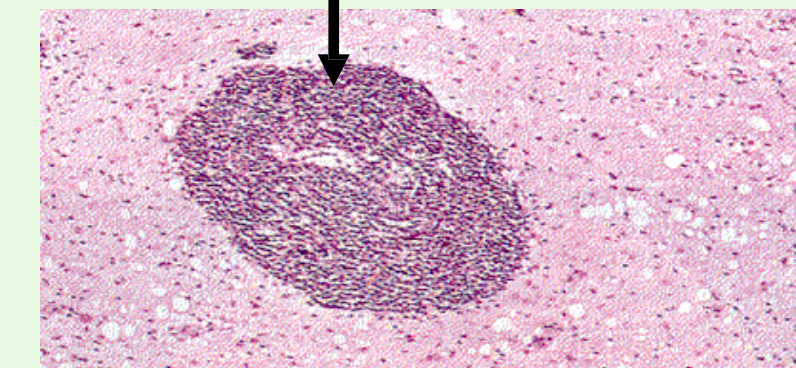
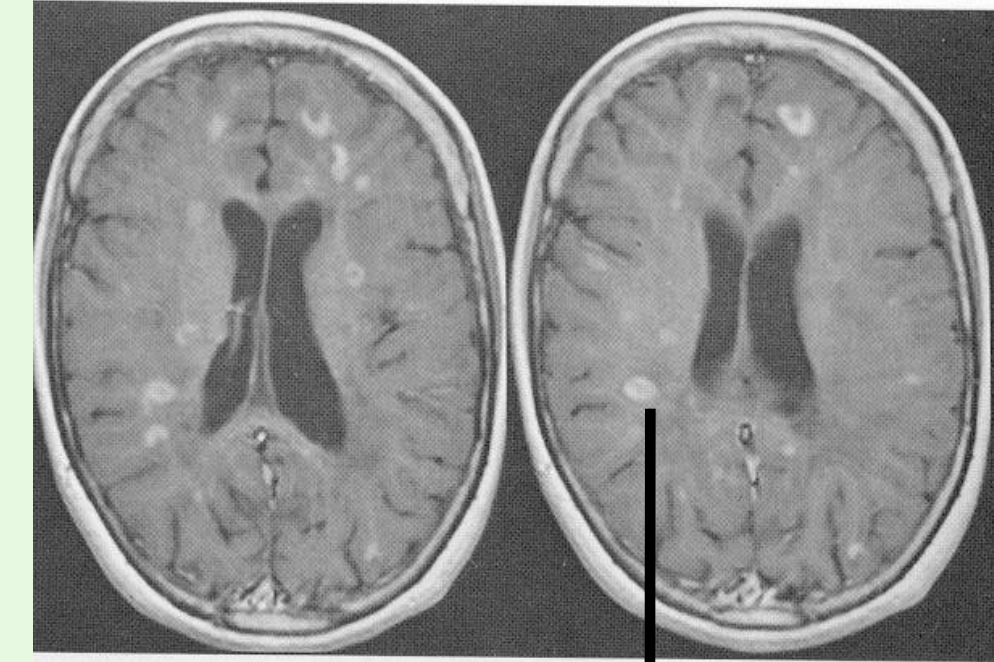
Kaksi päähypoteesia:

## 1. Hyökkäys EBV:tä vastaan

EBV-positiiviset B-solut leviävät keskushermos-  
toon ja T-solut hyökkäävät näitä B-soluja kohtaan

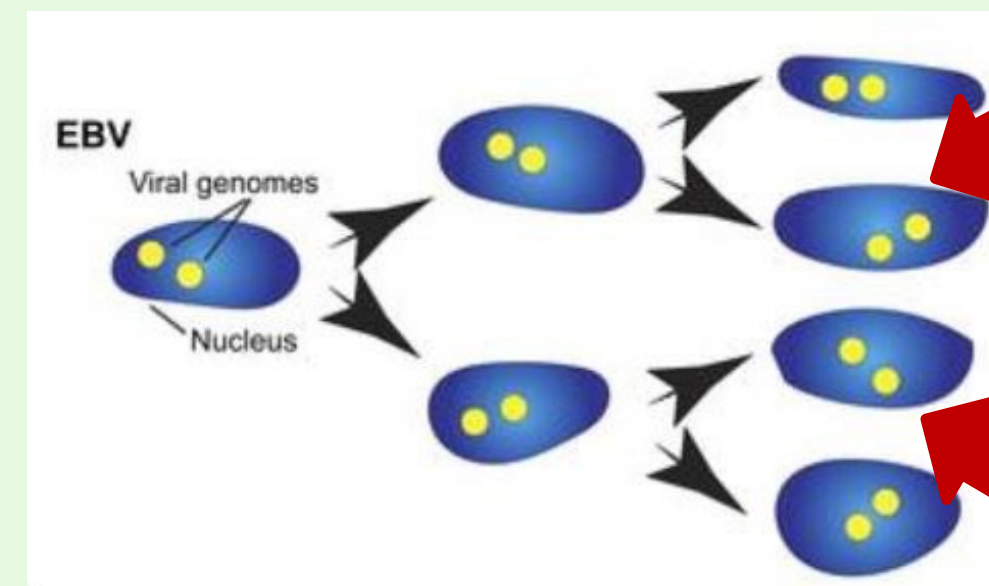
## 2. Hyökkäys EBV:tä muistuttavia omia rakenteita vastaan (molekyylijäljittely)

Samat T-solut, jotka pitävät EBV:tä kontrollissa,  
reagoivat omia rakenteita kohtaan



**Hyökkäyksen kohde  
ei tiedossa**

**EBV  
infektoi  
B-soluja**



**Muisti  
T-solut**  
(tappaja-  
soluja CD8+)

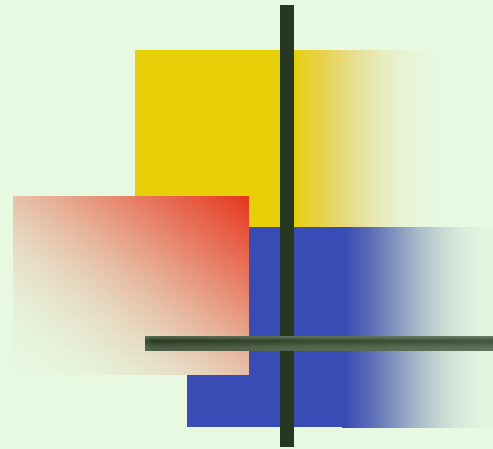
# DIAGNOSTISET TUTKIMUKSET



- MS-tautiin sopivat oireet ja neurologiset löydökset
- Aivojen (ja selkäytimen) magneettikuvaus
- Likvor eli selkäydinnesteenäyte: IgG-indeksi koholla MS:ssä, oligoklonaaliset bandit
- Toisinaan herätevasteet
  - VEP = Visual Evoked Potential (näköaivokuoren vasteet)
  - SEP = Somatosensory Evoked Potential (tuntoaivokuoren vasteet)
  - BAEP = Brainstem Auditory Evoked Potential (kuuloaivokuoren vasteet)
- Tarvittaessa lisätutkimuksia muiden syiden poissulkemiseksi



# MS-TAUDIN KLIININEN KUVA

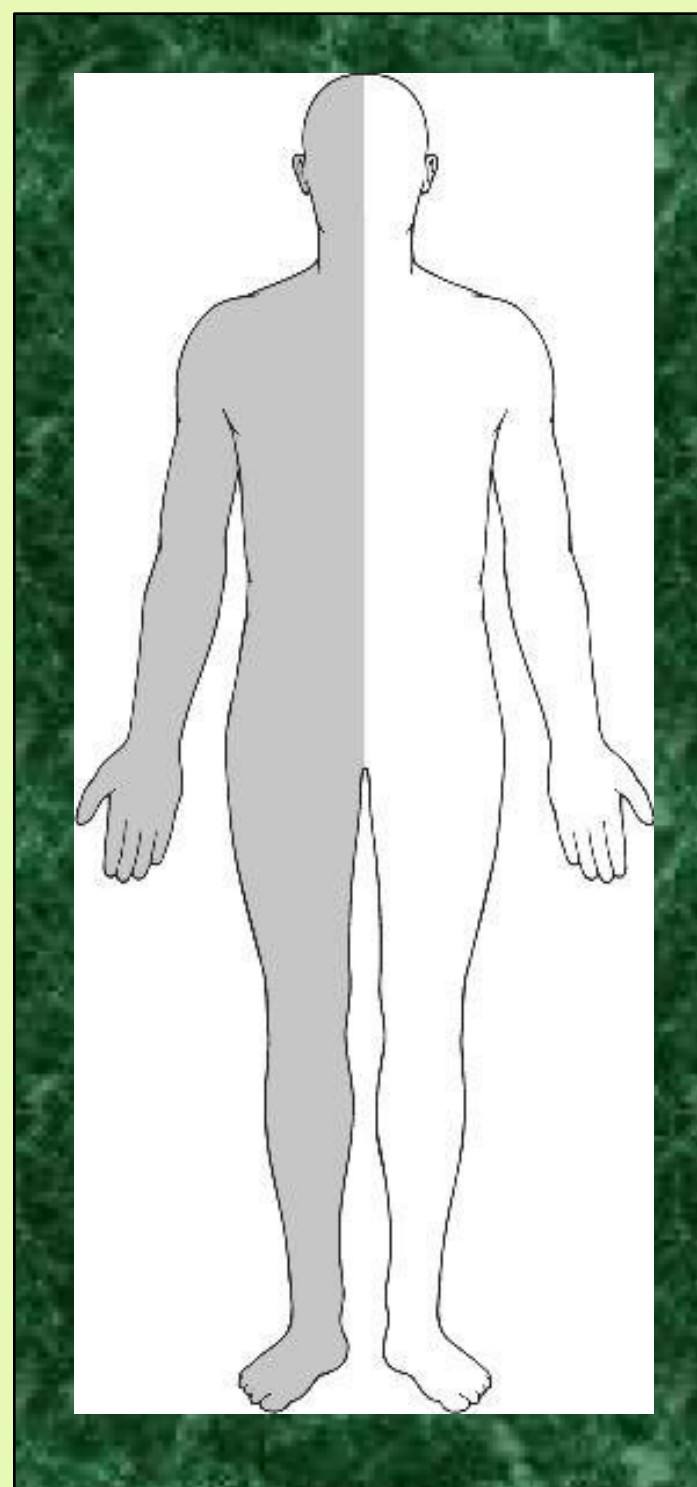
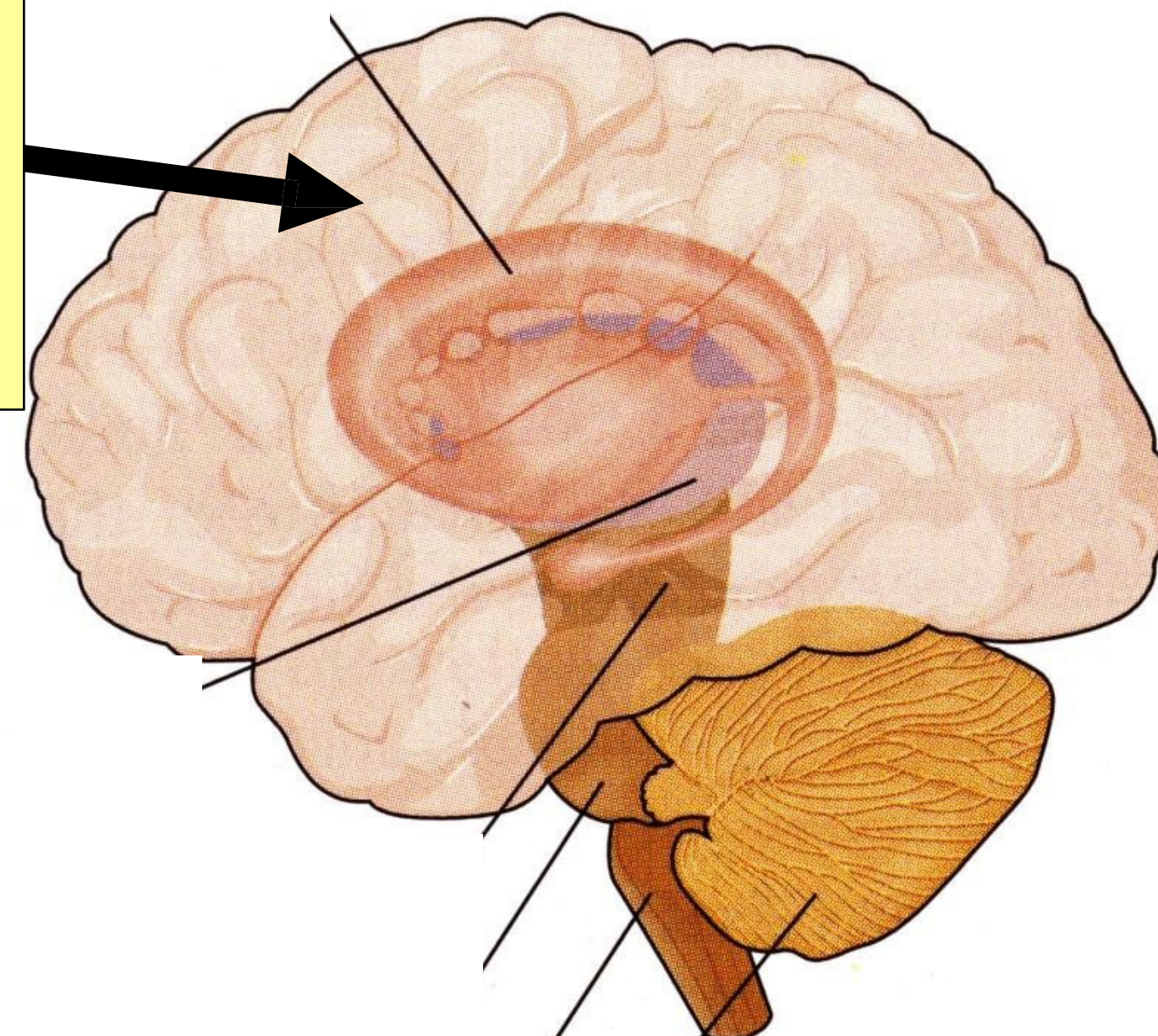


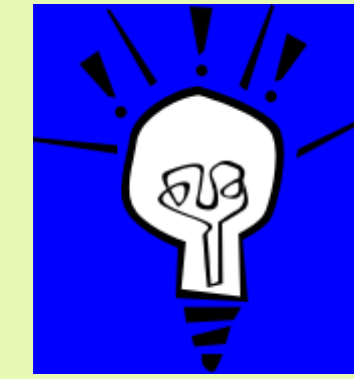
- näköhermon tulehdus, kaksoiskuvat
- raajojen tuntohäiriöt
- jalan voimattomuus
- virtsan pidätyshäiriöt
- oireet menevät ohitse 2 - 4 viikossa
- oireet uusivat, aaltomainen taudinkulku
- alkuun 10 - 15 vuotta aaltoileva taudinkulku, sen jälkeen taipumus muuttua tasaisesti eteneväksi
- (kortikospinaaliradan degeneraatio)



## Isoaivopuoliskot

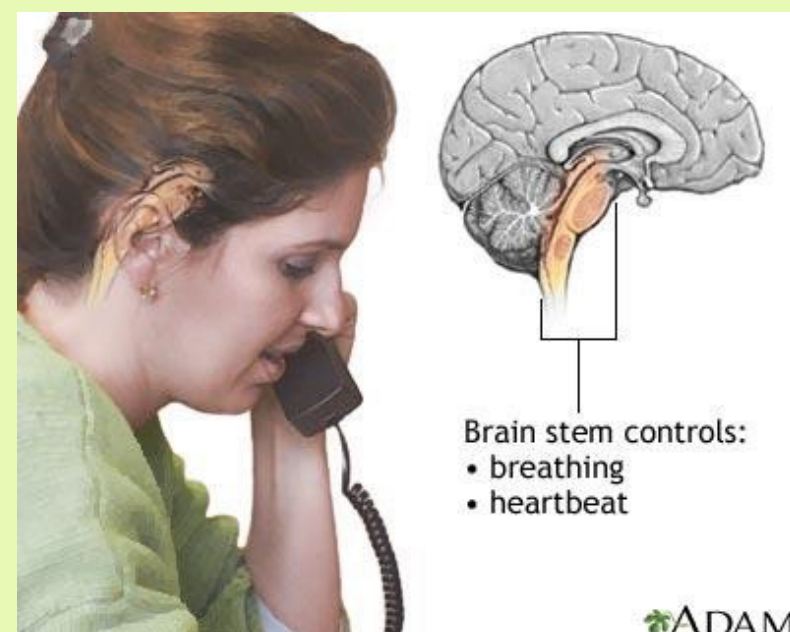
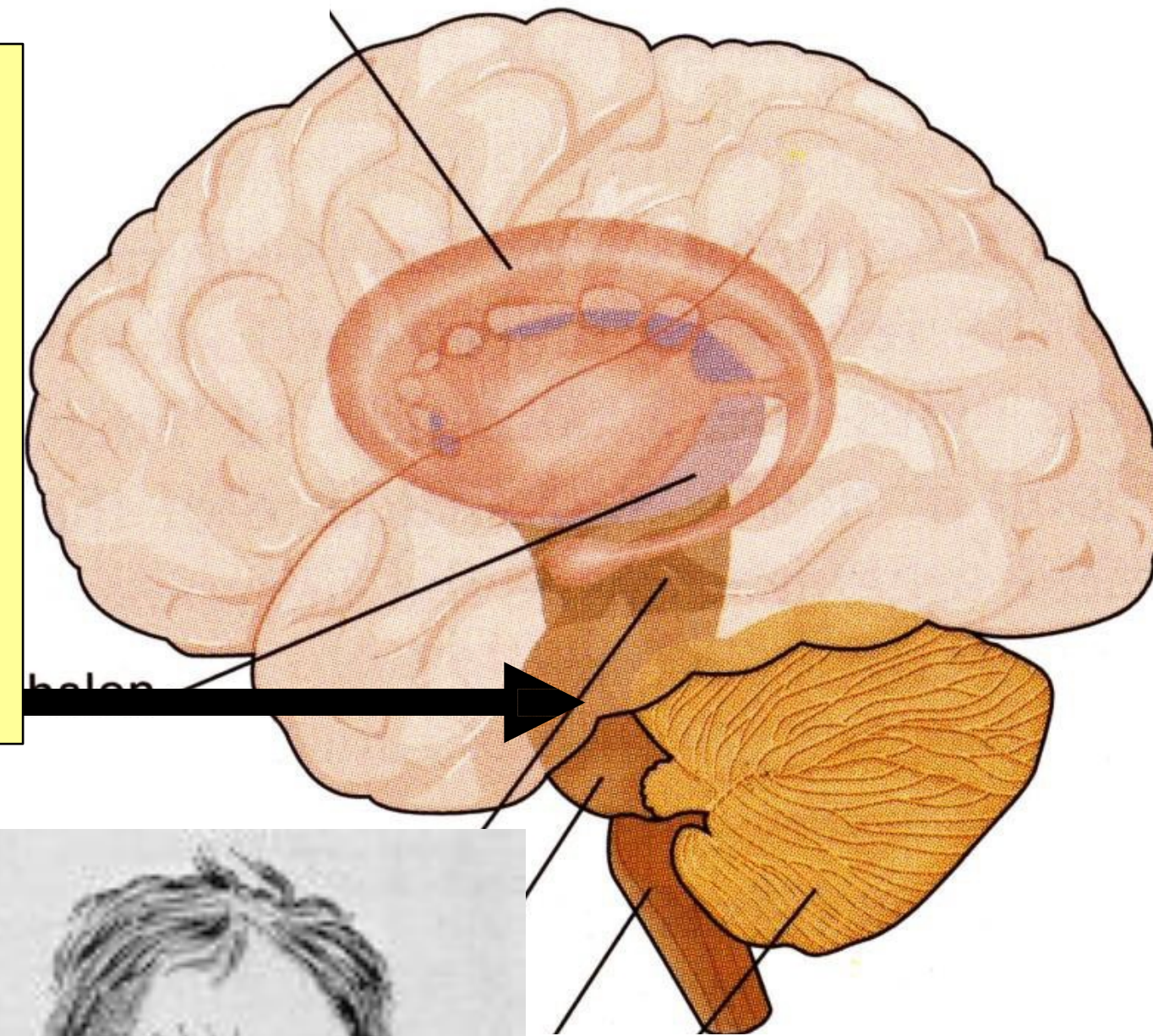
- Halvaukset
- Tuntohäiriöt
- Näköhäiriöt





## Aivorunko:

- Halvaukset raajoissa tai pään alueella
- Kuulohäiriöt
- Tasapainohäiriöt



Brain stem controls:  
• breathing  
• heartbeat

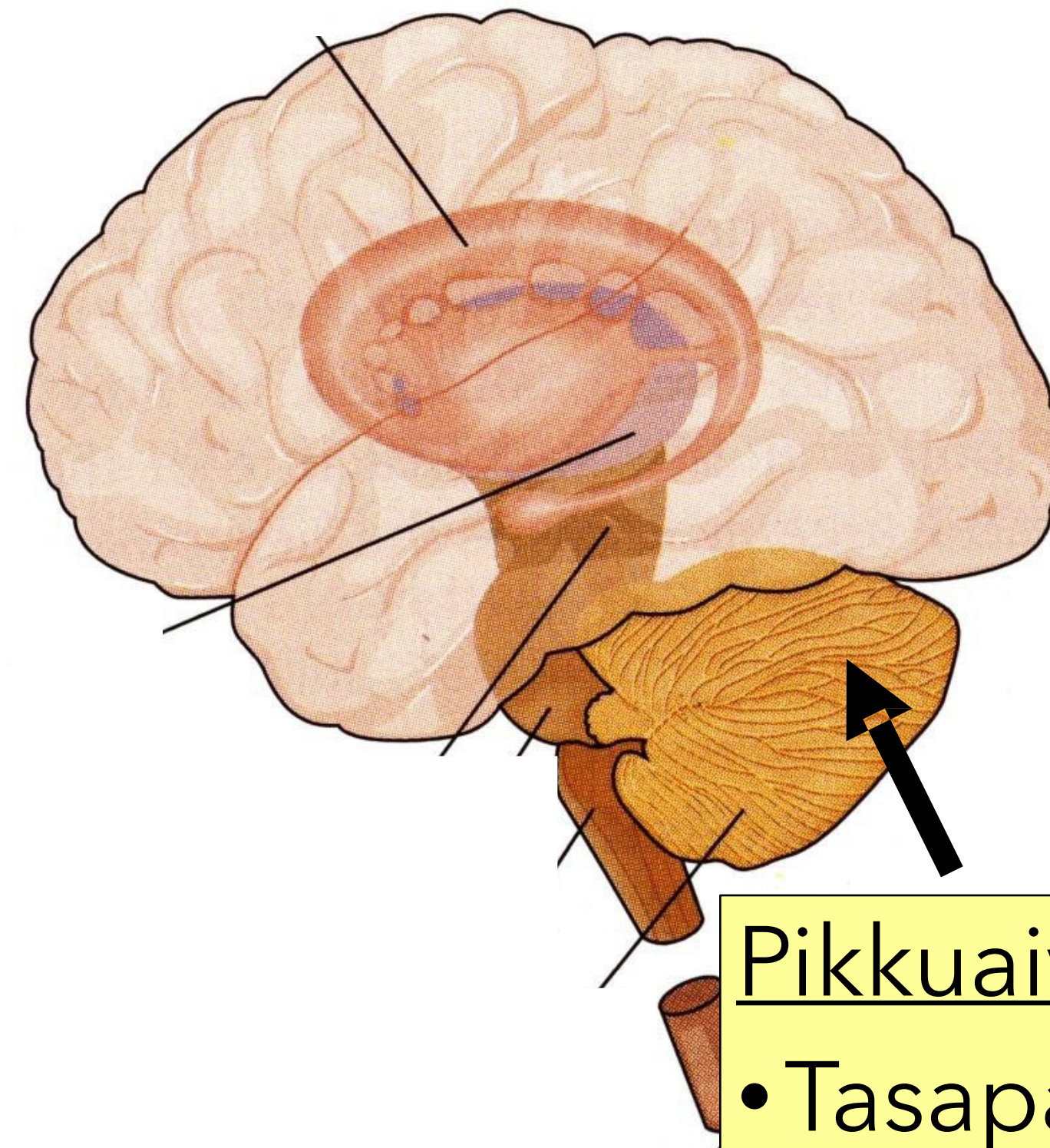
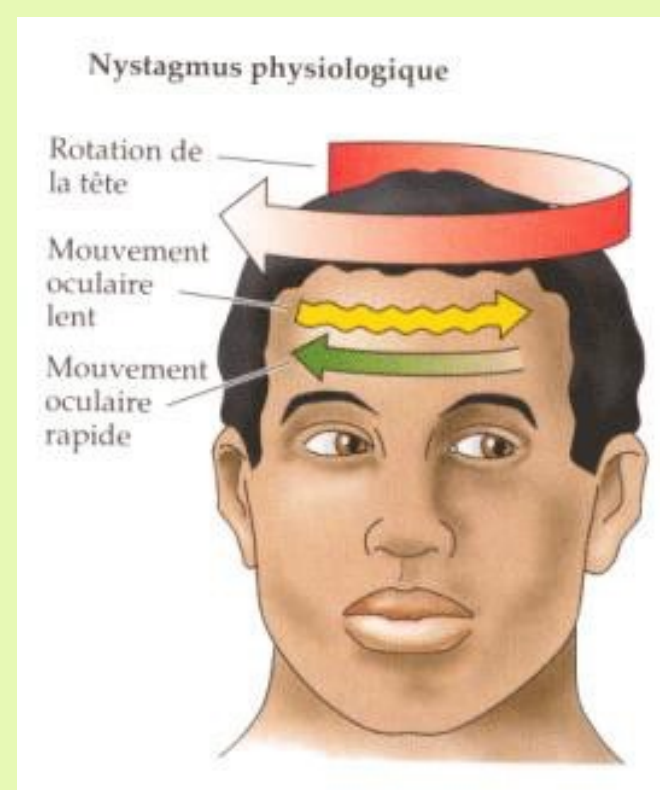
ADAM.



To keep her balance the child with ataxia walks bent forward with feet wide apart. She takes irregular steps, like a sailor on a rough sea or someone who is drunk.

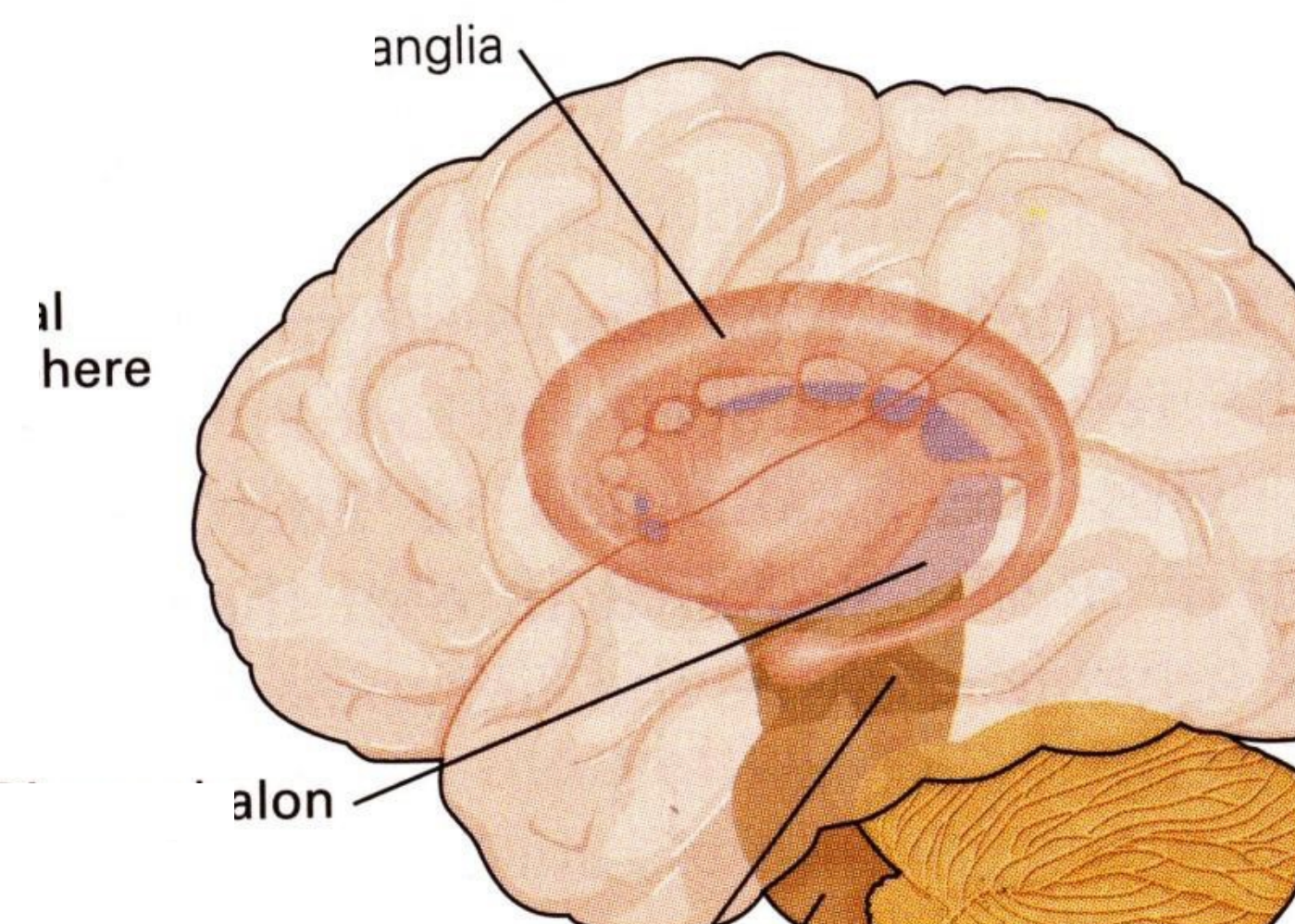
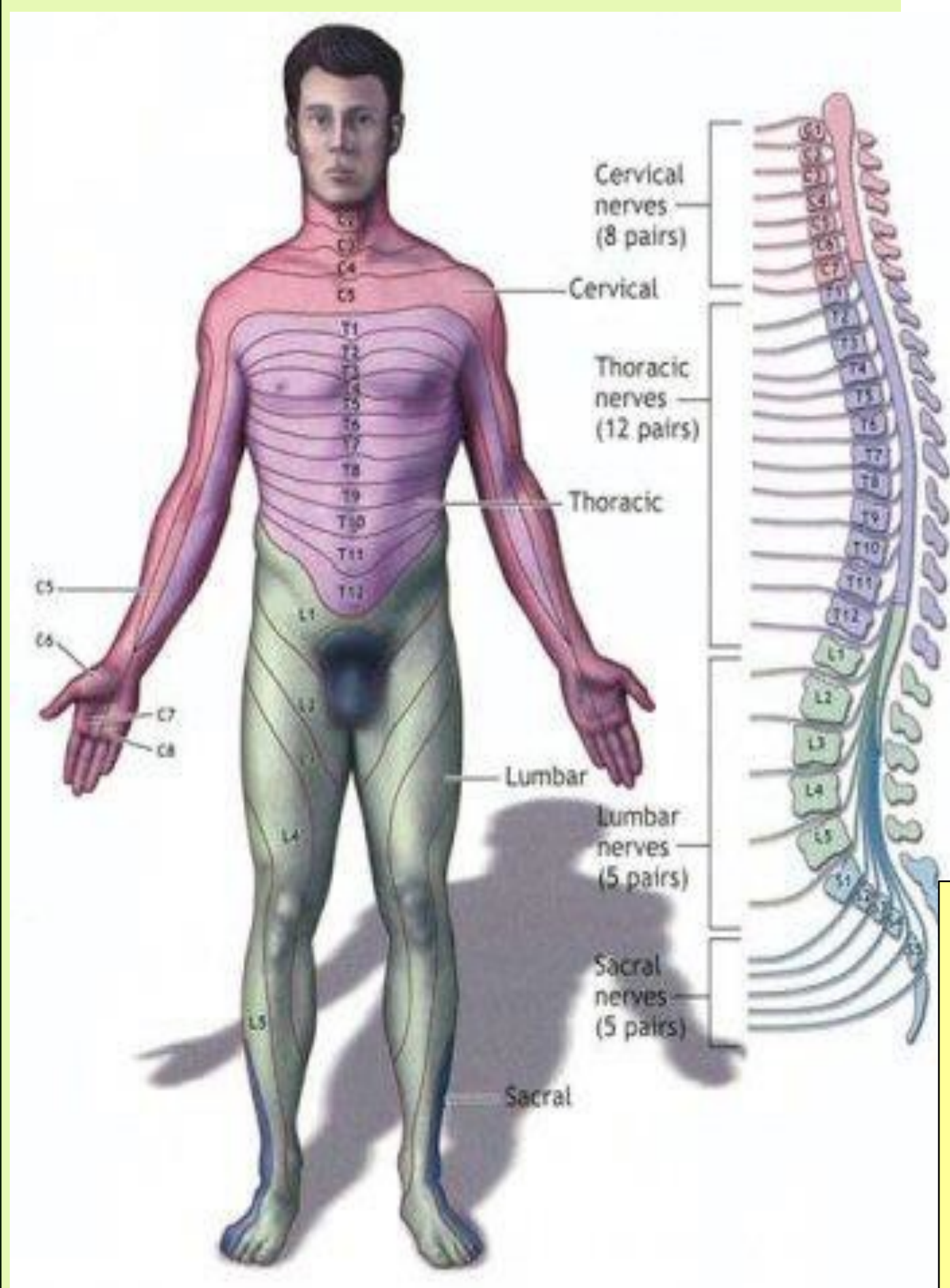


To keep her balance the child with ataxia walks bent forward with feet wide apart. She takes irregular steps, like a sailor on a rough sea or someone who is drunk.



### Pikkuaivot:

- Tasapainohäiriöt
- Puheen artikulaation häiriöt
- Silmävärve



brain

brain

brain

### Selkäydin:

- Halvaukset
- Tasapainohäiriöt
- Tuntohäiriöt
- Häiriöt virtsaamisessa, ulostamisessa ja seksuaalitoiminnoissa

Cervical

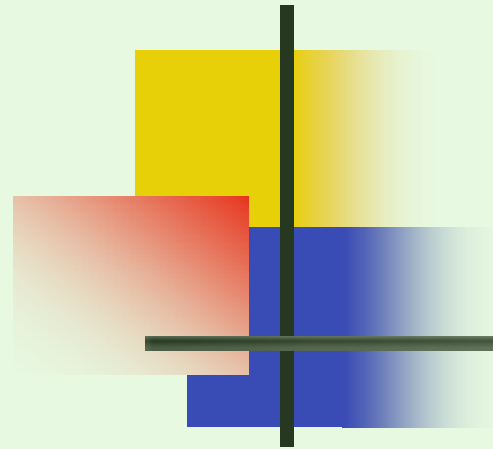
Thoracic

Lumbar

Sacral



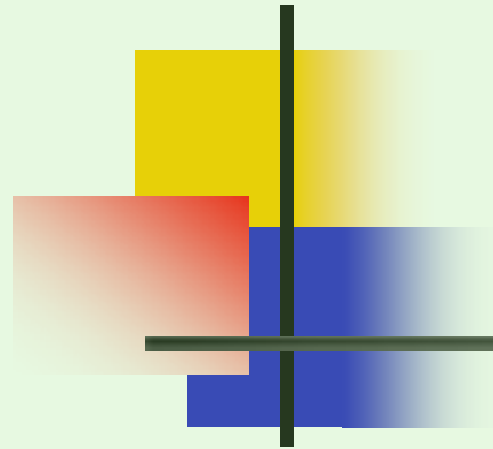
# MS-POTILAAN STATUS



- aivohermopoikkeavuudet:  
kaksoiskuvat
- ylemmän motoneuronin vaurio:
  - kiihtyneet heijasteet
  - spinaalisegmenttiä vastaava  
tuntohäiriö, voi olla  
tuntoraja
  - positiivinen babinski?
  - spastisuus
  - ataksia (s-n-koe, DDK)



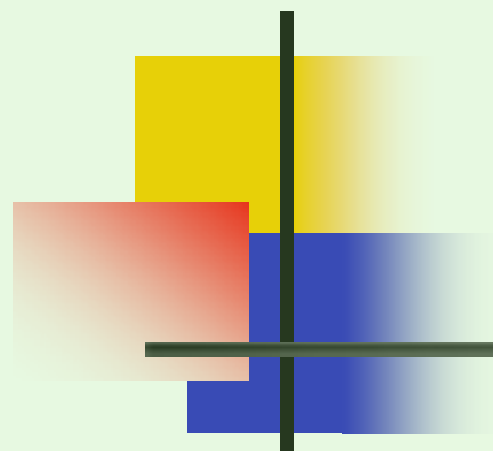
# MS-taudin erotusdiagnostiikkaa



- aivoverenkiertohäiriö
- niskalihastensio-oireilu
- diskusprolapsi
- borrelioosi tai muu infektio
- aivotuumori
- sarkoidoosi, kollagenoosi
- neurosyfilis
- perinnölliset spastiset paraplegiat ja ataksiat



# HOIDON VAIHTOEHDOT



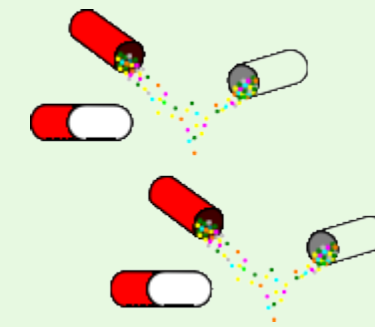
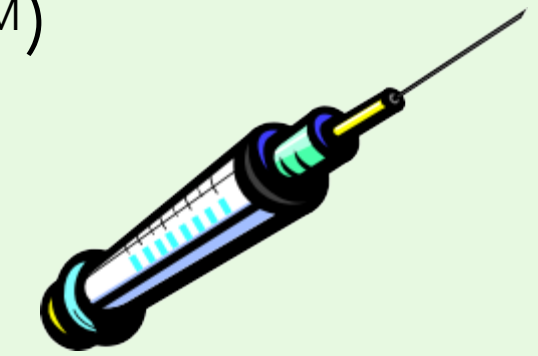
- EI MITÄÄN LÄÄKEHOITOA
- **TAUDINKULKUA MUUNTAVAT LÄÄKKEET**
- PAHENEMISVAIHEITA LYHENTÄVÄ HOITO
- OIREENMUKAISET HOIDOT
- FYSIOTERAPIA JA TOIMINTATERAPIA

# MS-taudin kulkuun vaikuttavat lääkkeet:

## Nykytila pähkinänkuoressa

### 1-linjan lääkkeet:

- |                               |                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1. Beta-interferonit 1996     | (Betaferon™, Extavia™, Rebif™, Plegridy, Avonex™) |
| 2. Glatirameeriasetaatti 2001 | (Copaxone™)                                       |
| 3. Teriflunomidi 2013         | (Aubagio™)                                        |
| 4. Dimetyylifumaraatti 2015   | (Tecfidera™)                                      |



### 2-linjan lääkkeet:

- |                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| 1. Natalitsumabi 2006                                  | (Tysabri™)  |
| 2. Fingolimodi 2012                                    | (Gilenya™)  |
| 3. Alemtutsumabi 2013                                  | (Lemtrada™) |
| 4. Kladribiini (2018)                                  |             |
| 5. CD20mabit (Rituksimabi, okrelitsumabi, ofatumumabi) |             |



### 3-linjan lääkkeet:

Mitoksantroni, atsatiopriini (Azamun™, Imurel™, Imuprin™)

# MS-taudin lääkkeiden teho:

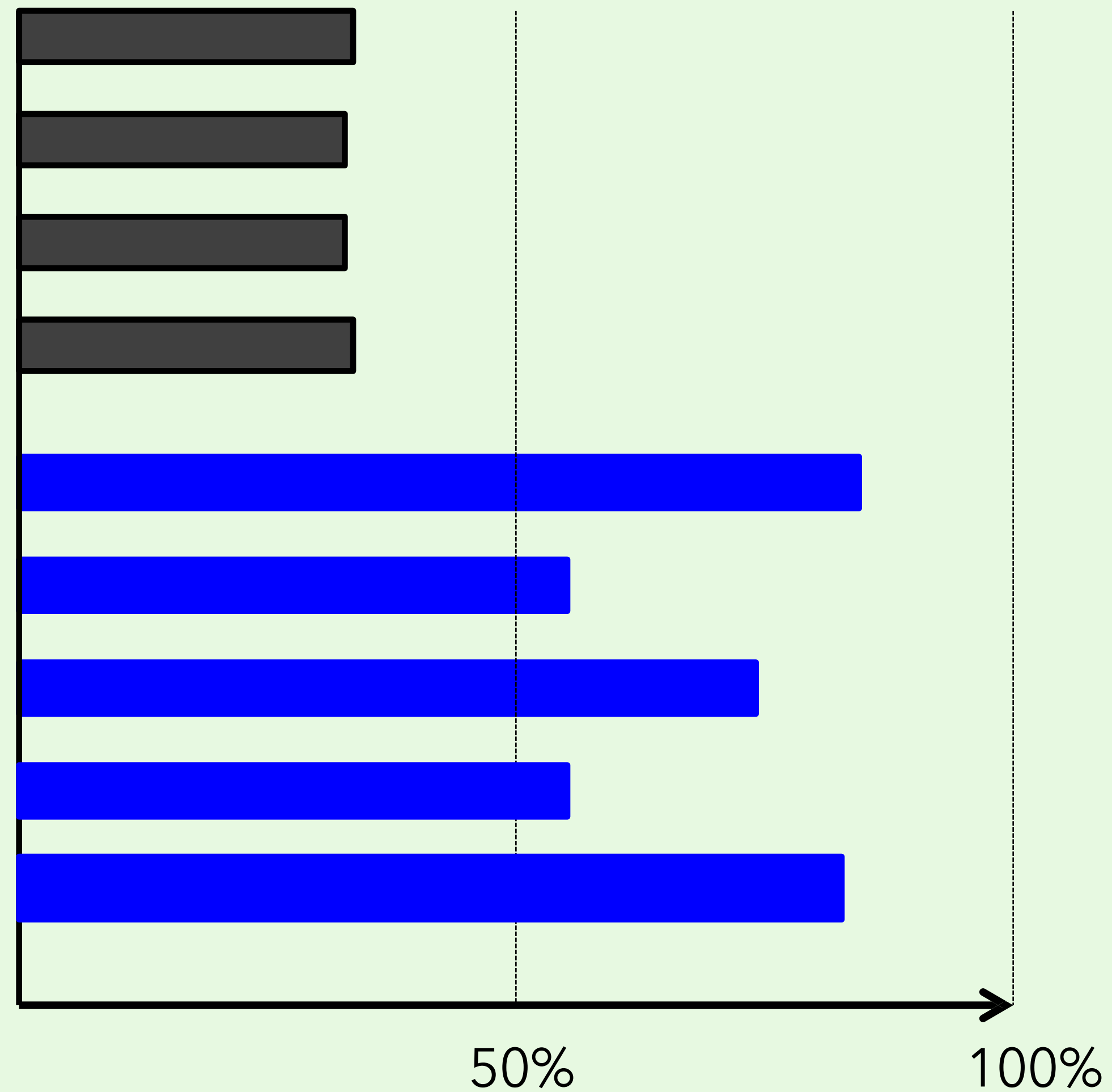
Relapsien väheneminen

## 1. linjan lääkkeet:

1. Beta-interferonit
2. Glatirameeriasetaatti
3. Teriflunomidi
4. Dimetyylifumaraatti

## 2. linjan lääkkeet:

1. Natalitsumabi
2. Fingolimodi
3. Alemtutsumabi
4. Kladribiini
5. CD20mabit



# Lääkehoidon periaatteet

## Immunomodulaatio

Beta-interferonit

Glatiramer acetaatti

Dimetyylifumaraatti

Teriflunomidi

## Soluliikenteen rajoittaminen

Natalitsumabi

Fingolimodi

## Immunodepleetio

Alemtutsumabi

Kladribiini CD20

mabit



# PAHENEMISVAIHEIDEN KORTISONIHOIDON TOTEUTUS

- **PULSSIHOIDOT**

- METYYLIPREDNISOLONI 1- 1,5 g i.v./vrk 3 - 5 vrk
- METYYLIPREDNISOLONI n. 1000 mg 3 - 4:nä  
peräkkäisenä aamuna per os ("kotipulssi")

- SIVUVAIKUTUKSET: unettomuus, vatsaoireet, hyperglykemia, turvotus, psyyken oireet (mania, psykoosi), femurin caputin aseptinen nekroosi
- Samanaikaisesti unilääke.



# OIREENMUKAINEN LÄÄKEHOITO

- **SPASTISUUTEEN:**
  - Titsanidiini 2 – 24 mg/vrk (Sirdalud)
  - Baklofeeni 5 – 60 mg/vrk (Baclon)
  - (Lääkekannabis)
- **VIRTSARAKKO-OIREISIIN:**
  - oksybutyniini - tolterodiini - trospiumkloridi (antikolineergeja)
  - mirabegroni (beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti)
  - alfutsosiini ( $\alpha$ 1-adrenergisen reseptorin salpaaja, rakon kaulan relaksaatio)
- **UMMETUKSEEN:**
  - ravinnon kuidut, Agiolox, Laxamucil, Vi-Siblin
  - toisinaan Mestinon 10-30mg x 2-3 (stimuloi suolen lihaksia, mutta voi pahentaa virtsan karkailua)
- **UUPUMUKSEEN:**
  - amantadiini 200 mg/vrk (Atarin) auttaa noin 1/3:lla
- **Kipu:**
  - neuroopaattisen kivun hoitoperiaatteiden mukaisesti.