

# Multiple Sclerosis

## – yfirlit um einkenni, greiningu og meðferð

### Ágrip

**Ólöf Jóna  
Elíasdóttir<sup>1</sup>**  
læknir

**Elías Ólafsson<sup>1,2</sup>**  
læknir

**Ólafur  
Kjartansson<sup>3</sup>**  
læknir

Multiple sclerosis (MS) er bólgusjúkdómur í miðtaugakerfinu og algeng orsök fötlunar hjá ungu fólki. MS er talinn vera sjálfsöfnæmissjúkdómur sem tengist samspili erfða og umhverfis. Sjúkdómurinn kemur í köstum og geta einkenni og gangur hans verið margbreytilegur. Greining byggir á sjúkdómseinkennum og styðst við niðurstöður rannsókna. Mikilvægi skjótrar greiningar hefur aukist með tilkomu áhrifaríkrar meðferðar. Tilgangur þessarar greinar er að rekja algengustu einkenni, greiningu og meðferð við MS sjúkdómi.

### Inngangur

MS\* er bólgusjúkdómur í miðtaugakerfi af óþekktum orsökum. Hann er nú talinn vera sjálfsöfnæmissjúkdómur þótt enn séu þeir sem telja að MS sé orsakaður af veirusýkingu. Einkenni og gangur sjúkdómsins er margbreytilegur. Greining MS byggir á sjúkdómseinkennum og styðst við niðurstöður rannsókna. Skjót greining er æ mikilvægari eftir tilkomu áhrifaríkrar meðferðar og norrænar rannsóknir<sup>1</sup> sýna að tími frá upphafi einkenna til greiningar hefur styst á síðustu áratugum. Greinin fjallar um einkenni, greiningu og meðferð MS og lykilrannsóknir að baki helstu lyfja nefndar.

### Faraldsfræði

Algengi MS er óþekkt hér á landi. Gískað hefur verið á að um 350 Íslendingar séu með sjúkdóminn og algengi um 112 á 100.000 íbúa, samanborið við 163<sup>1</sup> í Noregi og 177 í Rochester, Minnesota.<sup>2</sup> Algengast er að einkennin komi fyrst fram á aldrinum 20-40 ára en sjaldgæft er að það gerist fyrir 10 ára eða eftir 60 ára aldur. Konur fá oftast MS, eða 1,5 til 3 fyrir hvern karl.<sup>2</sup> Nýgengi er hátt í Evrópu (5,6 í Noregi<sup>1</sup> og 6,6 í Englandi á 100.000 íbúa<sup>3</sup>) og í Olmsted County í Minnesota<sup>2</sup> (7,3 á 100.000 íbúa). Rannsóknir hafa sýnt lægra nýgengi við miðbaug, sem hækkar í norður og suður og slíkur halli sást einnig innan Bandaríkjanna á árunum 1976-1994.<sup>4</sup> Þá var nýgengið hæst í Norðurríkjunum en minnkaði þegar sunnar dró. Þessi munur virtist þó horfinn á árunum 1989-

1995 og rannsóknir hafa einnig bent til þess að hallinn frá miðbaug sé að hverfa.<sup>5</sup>

### Meingerð

MS einkennist af mörgum aðskildum bólgublettum (*plaques*), sem afmarka sig vel frá eðlilegum heilavef og eru oftast staðsettir í sjóntaug, heilastofni, mænu, litla heila og hvítu aðlægt heilahólfunum. Bólgublettirnir eru oftast við bláæðar og sjást bæði í hvíta og gráa hluta heilans. Blettirnir eru á ýmsum aldri og einkennast af eyðingu myelins (oligodendrocyta) og íferð bólgufrumna.<sup>6</sup> T-frumur eru mest áberandi í bólgusvarinu,<sup>6</sup> en einnig er óeðlileg mótefnamyndun,<sup>7</sup> sem sést meðal annars sem *oligoclonal* bönd í mænuvökvanum. *Ranvier* glufur eru á milli oligodendrocytanna og þar er mikill fjöldi natríum- og kalíumrásar. Fækkun oligodendrocyta dregur úr hraða taugasímanum,<sup>9</sup> og viðgerð er fólgin í því að natríum- og kalíumrásirnar breiðast út eftir taugasímanum,<sup>9</sup> þar sem oligodendrocytarnir og mýelíníð var áður. Endurmyndun mýelíns sést einnig en óvíst er hversu mikil viðgerð er fólgin í því.<sup>10</sup> Bólga getur einnig fækkað taugasímum (axonum) sem er talið skýra að einkenni ganga ekki alltaf til baka<sup>11</sup> eftir MS-köst. Ekki valda allir bólgublettir einkennum og um 90% bólgubletta á MRI eru einkennalausir.<sup>10</sup> Hins vegar sjást ekki allir bólgublettirnir á MRI og rannsókn með MR spectroscopiu<sup>12</sup> sýndi bólguvirkni á svæðum sem voru eðlileg á MRI-myndum.

MS tengist erfðum og fylgni fyrir MS hjá eineggja tvíburum var 24%<sup>13</sup> í danskri rannsókn samanborið við 3% hjá tvíeggja tvíburum og fjölmargar rannsóknir hafa sýnt tengsl við HLA.<sup>14</sup> Nýleg erfðarannsókn (*whole genom association study*) sýndi tengsl MS við tvö gen (interleukin receptorar).<sup>14</sup> Sumir telja að MS orsakist af rofi í heila-blóð hindruninni<sup>10</sup> og bólgufrumur valdi síðan MS, en þetta gerist aðeins hjá þeim sem hafa arfgenga tilhneigingu til sjúkdómsins.

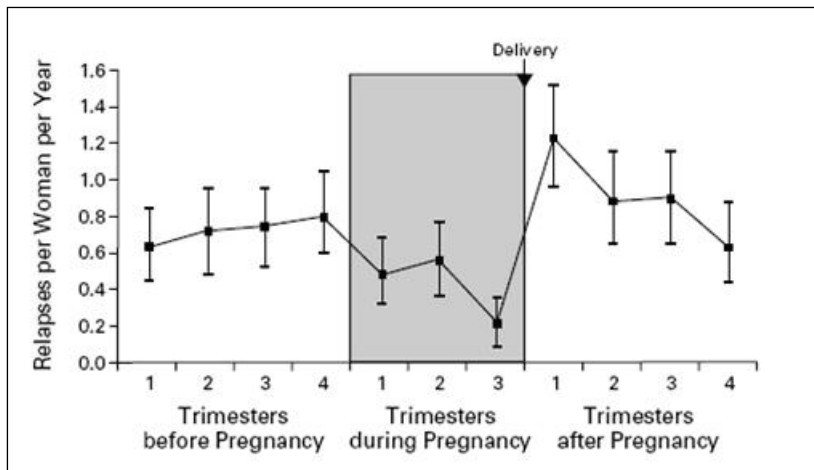
### Einkenni

Sjóntaugabólga (*optic neuritis*) veldur sjóntruflun

\*Við notum þjál íslensk orð þegar þau eru til, en búum ekki til nýyrði, notum frekar ensk heiti eða íslenska útgáfu af alþjóðlegu heiti. Þetta á m.a. við um nafn sjúkdómsins sem stundum hefur verið nefndur "heila- og mænusigg" á íslensku.

**Lykilorð:** Multiple sclerosis, einkenni, greining, meðferð.

<sup>1</sup>Taugalækningadeild Landspítala, <sup>2</sup>læknadeild HÍ, <sup>3</sup>róntgendeild Landspítala. Fyrirspurnir og bréfaskipti: Ólöf Jóna Elíasdóttir, taugalækningadeild Landspítala. [olajona@landspitali.is](mailto:olajona@landspitali.is)



**Mynd 1.** Tíðni kasta fyrir hverja konu á hverju ári á þriggja mánaða tímabili fyrir meðgöngu, á meðgöngu og eftir meðgöngu.

\*Þegar lýst er í heilbrigða augað dregst ljósopið saman, en þegar lýst er snögg (swinging light test) í veika augað stækkar ljósopið á því auga<sup>17</sup> andstætt því sem búast mætti við. Við sjóntaugabólgu er það sterkara áreiti að fjarlægja ljósíð frá heilbrigða auganu en að lýsa í það veika.

\*\*Sjúklingur heldur út báðum handleggjum með lokuð augu. Við minnkaðan kraft sígur eða prónerar annar handleggurinn.

Þetta hefur einnig verið nefnt Grasset-próf en sú notkun er bundin við Svíþjóð (og Ísland) og ekki er hægt að mæla með henni.<sup>19</sup>

og er fyrsta einkenni hjá 20%<sup>15</sup> MS-sjúklinga. Einkenni byrja með verk við augað og síðan versnar sjónin skyndilega eða á nokkrum dögum. Sjónskerðingin er mismikil og getur orðið algjör. Algengast er sjónskerðing í miðju sjónsviðsins (*central scotoma*) og minnkað litaskyn.<sup>15</sup> Full sjón endurheimtist á tveimur mánuðum í 90% tilvika.<sup>16</sup> Skoðun á augnbotnum er oftast eðlileg nema þegar bólgubletturinn er í sjóntauginni við papilluna (*papillitis*) sem líkist þá *papilledema* í útliti. Við skoðun finnst oft svokallað *afferent pupillary defect*. Ekki fá allir með sjóntaugabólgu MS síðar á ævinni, en 49% greinast með MS innan 20 ára.<sup>18</sup>

Truflun á augnhreyfingum veldur tvísýni og orsakast af bólgubletti í heilastofni sem truflar III, IV. eða VI. heilataug. *Internuclear ophthalmoplegia* er sérkennandi sjúkdómshmynd, en þá truflar bólgublettur boð milli kjarna III. og VI. heilatauga um *medial longitudinal fasciculus*,<sup>15</sup> þannig að sjúklingur getur ekki fært augað frá miðlínu og að nefinu.

Máttminnkun getur verið í einum útlím (*monoparesis*), báðum fótleggjum (*paraparesis*) eða helftarlömum sem er fátíðast. Máttminnkunin getur komið skyndilega en algengara er að hún komi hægar, til dæmis sem holti eða sem klaufska í hendi. Oft er auðvelt að finna merki máttminnkunar við skoðun, en stundum koma væg einkenni aðeins fram sem svokallað "*pronator drift*"<sup>19\*</sup> í handlegg eða erfiðleikar við að hoppa á öðrum fæti. Tónus og sinaviðbrög geta verið aukin, auk klónus í öklum. Kviðreflexar eru framkallaðir með því að rispa létt kviðvegginn og eðlilegt svar er samdráttur í kviðvöðvunum. Kviðreflexar eru taldir byggja á löngum taugabrautum sem teygja sig upp (eða niður) mænuna í langri lykku (*long loop reflex*) og vegna lengdarinnar eru þeir næmir fyrir bólgublettum víða í mæn-

unni. Þeir geta horfið snemma í MS. Babinski-svörun sést oftast þegar máttur er minnkaður í fótlegg og dæmigert er að máttminnkun sé aðeins í öðrum fæti, en Babinski-svörun sjáist beggja vegna.<sup>15</sup>

Skyntuflanir eru algengar og margbreytilegar, svo sem minnkað skyn (*hypesthesia*), aukið skyn (*hyperesthesia*), sársauki við snertingu (*allodynia*), náladofi (*paresthesia*) eða „tannlæknadofi“, brunatilfinning eða stjórnlaysi á útlímum (skert stöðuskyn).<sup>15</sup> Þegar sjúklingur lýsir „dofa“ tákna það ekki alltaf skyntuflanir, heldur getur það verið máttminnkun eða jafnvel verkir. Mikilvægt er að fá greinargóða lýsingu á einkennum.

Önnur einkenni MS geta verið svimi, þvoglumæli, *intention tremor*, blöðrutruflanir, getuleysi, viðvarandi þreyta og úthaldsleysi, verkir og þunglyndi. Vitræn skerðing getur sést, einkum þegar frá líður.<sup>20</sup>

Einkenni MS gefa mikilvægar upplýsingar um staðsetningu meinsins í miðtaugakerfinu:

Stóri heili Hreyfi- eða skyneinkenni, einkum helftareinkenni minnisleysi og frontal einkenni.<sup>21</sup> Dæmigerð einkenni frá cortex, eins og málstol (*aphasia*), gaumstol<sup>22</sup> og flog<sup>23</sup> eru mjög sjaldgæf.

Heilastofn Tvísýni, þvoglumæli, svimi, kyngingarerfiðleikar og helftarlömum.

Mæna Skyntuflanir neðan línu þvert yfir bolinn (*sensory level*) eru dæmigerð fyrir sjúkdóm í mænu. Skert stöðuskyn í fótum, skertur kraftur í báðum fótum, óstöðugt göngulag og dettni. Tíð og bráð þvaglát. Lhermitte-einkenni sem er rafstraumstilfinning niður í mjóbak og læri þegar höfuðið er beygt fram.<sup>15</sup>

Líti heili Stjórnlaysi á útlímum eða sjúklingur getur ekki setið óstuddur (*truncal ataxia*).<sup>24</sup>

**MS-kasteinkenni** þurfa að standa í að minnsta kosti 24 klukkustundir til að teljast kast,<sup>25</sup> Að meðaltali ná einkenni hámarki á tveimur sólarhringum (stundum 3-4) og ganga síðan til baka að mestu eða öllu leyti á næstu sex vikum.<sup>26</sup> Tíðni kasta er um 1,3 á ári hjá ómeðhöndluðum MS-sjúklingum, en lyf geta fækkað köstunum.<sup>27</sup> Greina þarf MS-kast frá: i) *Pseudoattack*<sup>25</sup> (Uththoffs-fyrirbæri) sem er tímabundin versnun eldri einkenna við hækkaðan líkamshita. Algenget er að sjá versnandi á sjón hjá þeim sem hafa náð sér eftir sjóntaugabólgu, en önnur einkenni geta einnig komið fram með þessum hætti ii) *Paroxysmal-einkenni*<sup>28</sup> eru önnur einkenni sem standa stutt, mest fáeinar klukkustundir og algengust eru *trigeminal neuralgia*, sársaukafullir tónískir spasmar í fótleggjum, skyntbreytingar og kláði. *Paroxysmal* einkenni sem endurtaka sig mörgum sinnum sama sólarhringinn teljast MS-kast.<sup>25</sup>

Clinically Isolated Syndrome (CIS) eru MS-einkenni sem aðeins hafa komið einu sinni. Samkvæmt McDonald-skilmerkjum má greina CIS sem MS ef hægt er að sýna fram á bæði útbreiðslu

í rúmi (MRI skilmerki uppfyllt eða  $\geq 2$ MS blettir á MRI og oligoclonal bönd í mænuvökva) og útbreiðslu í tíma (MRI skilmerki uppfyllt).<sup>25</sup> Miklar líkur eru á MS síðar á ævinni þegar dæmigerðar MRI breytingar sjást, en litlar líkur ef MRI er eðlilegt.<sup>29</sup> Oligoclonal-bönd í mænuvökva auka líkurnar á endurteknum MS-köstum. Rannsókn<sup>30</sup> fylgdi eftir 58 einstaklingum í sex ár eftir CIS og endurtekin MS-köst fengu 97% þeirra sem voru með MRI-breytingar og oligoclonal-bönd, en 89% þeir sem voru aðeins með MRI-breytingar.

### MS á meðgöngu

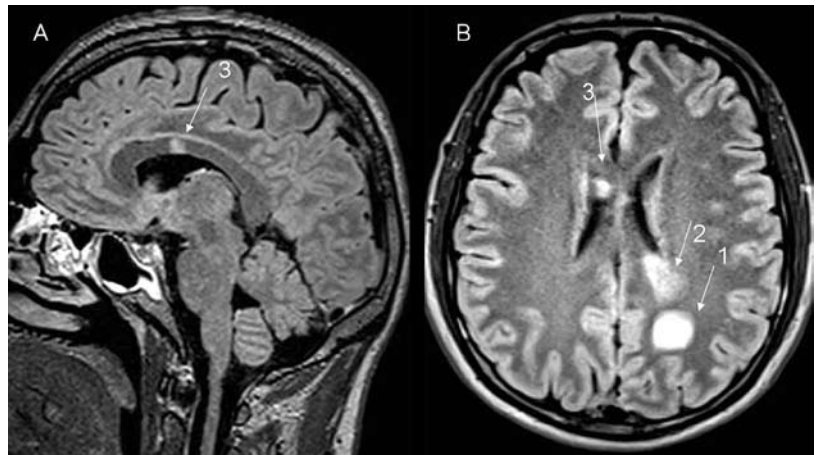
Áður var talið að meðganga yki hættu á MS-kasti og versnun sjúkdómsins og var konum jafnvel ráðið frá barneignum vegna þessa. Framsýn rannsókn<sup>31</sup> athugaði 269 meðgöngur hjá 254 konum með MS. Ekki varð fjölgun á MS-köstum á 21 mánaða tímabili eftir fæðinguna og langtímahorfur mæðra með MS voru þær sömu og hjá barnlausum konum (mynd 1). Tíðni fósturláta, utanlegs fósturs og andvana fæðinga<sup>31</sup> hjá konum með MS jókst ekki.

### Greining

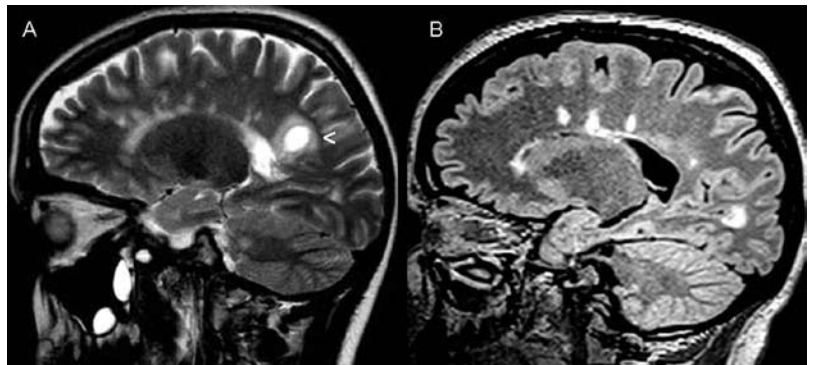
Greining MS byggir á dæmigerðum einkennum og útlökun annarra sjúkdóma, en öruggasta greiningin fæst þó við vefjarannsókn (krufningu eða sýnatöku).<sup>8</sup> Sýna þarf fram á einkenni frá tveimur eða fleiri bólgublettum í miðtaugakerfinu sem komið hafa á mismunandi tíma og síðan gengið til baka. Læknir þarf að staðfesta einkennin en saga um slík einkenni frá miðtaugakerfi getur stutt greininguna, en dugur ekki ein sér til að uppfylla ströngustu skilyrði greiningar. Þrjátíu dagar þurfa að líða frá upphafi einkenna til upphafs næsta kasts til að það teljist nýtt kast.<sup>25</sup> Við *primary progressive* MS þarf að sýna fram á hægt versnandi sjúkdóm og merki um bólgu í miðtaugakerfi. Greining MS getur aldrei byggt á MRI breytingum eingöngu.

### Mismunagreining

Þegar einkenni og sjúkdómsgangur eru dæmigerð fyrir MS er greining auðveld. Hins vegar eru margar gildirur við túlkun vægari einkenna. Kvíða og þunglyndi fylgja oft líkamleg einkenni (*somatization*), svo sem dofi, svimi og máttleysistilfinning sem eru algengasta ástæða rangrar greiningar MS.<sup>32</sup> Þegar einkenni gefa tilefni til þarf að útiloka aðra vefræna sjúkdóma í heila og mænu, svo sem æðasjúkdóma, sýkingar (lyme, syphilis), ADEM (*acute demyelinating*



Mynd 2. FLAIR myndir í tveimur plönum sem sýna dreifingu bletta juxtacortical<sup>1</sup>, juxtaventricular<sup>2</sup> og í corpus callosum.<sup>3</sup>



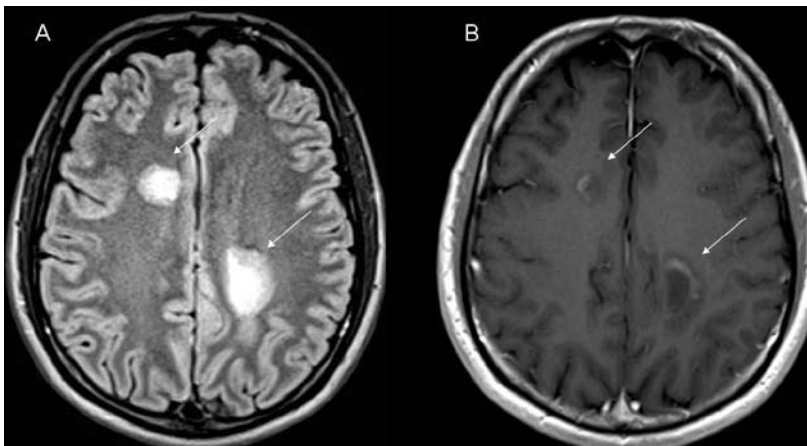
Mynd 3. T2 mynd (A) sýnir dæmigerða ílanga fingurlíka bletti (Dawson fingers) upp og út frá hliðarhólfum, eldri framan til og eina stóra virka (<) með bjúg umhverfis aftan til. FLAIR mynd (B) af öðrum tilfelli sýnir slíkar breytingar á greinilegri hátt.

*encephalomyelitis*), neuromylelitis optica (Devic sjúkdóm), transverse myelitis, bólgusjúkdóma (til dæmis sarcoidosis og lupus), B12 vítamínskort og þrýsting á mænu.<sup>32</sup>

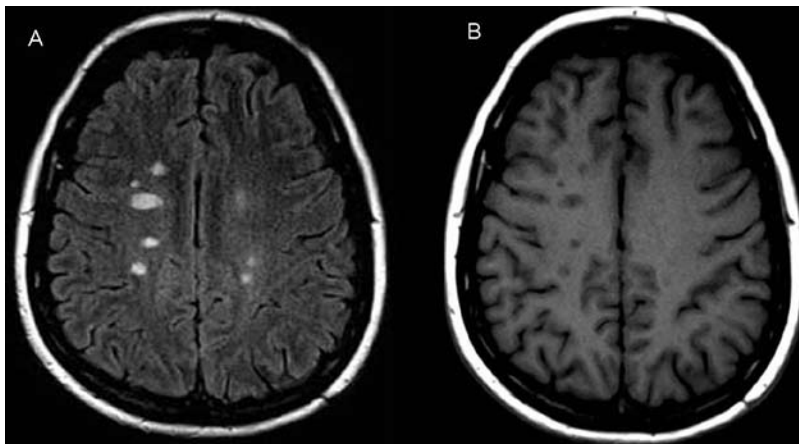
### Rannsóknir

Rannsóknir eru notaðar til stuðnings við greiningu MS og ekki síst til að útiloka að um annan taugasjúkdóm sé að ræða. MRI er gagnlegasta rannsóknin og MS er ólíkleg greining ef bæði MRI og mænuvökvi er eðlilegur.<sup>33</sup>

1. Segulómun sýnir bólgubletti í hvítu sem eru 1 til 5 cm í þvermál og eru oftast<sup>34</sup> aðlægt heilahólfum (mynd 2 og 3) (95%), í og út frá corpus callosum (mynd 2A og B), heilastofni eða litla heila. Bólgublettir í stóra heila hafa mismunandi útlit á MRI: 1) Blettir með virkri bólgu sýna skuggaefnisupphleðslu á T1 mynd (mynd 4B),<sup>35</sup> sem hverfur á um sex vikum. 2) T2 og FLAIR myndir sýna aukið segulskín í bólgublettum vegna niðurbrots á myelíni (myndir 4A og 5A). 3) Bólgublettur með minna segulskín en heilavefur á T1 mynd og sýnir ekki skuggaefnisupphleðslu (*black-hole*) er talinn endurspeglja vefjaeyðingu í kjölfar bólgunnar (mynd 5B).<sup>36</sup> Í mænu sjást blettirnir best á T2



**Mynd 4.** FLAIR myndröð (A) sýnir stóra virka bletti, með bjúg umhverfis og T1 mynd (B) sýnir hálfhringlaga skuggaefnisupphleðslu í jöðrum sömu bletta eftir gjöf Gadolinium skuggaefnis í æð.



**Mynd 5.** FLAIR mynd (A) sýnir dæmigerða dreifingu bletta hornrétt á hliðarhólf og T1 mynd (B) sýnir að hluta til að um "black holes" eða gamla bletti er að ræða.

myndum. Ekki eru sterk tengsl á milli fjölda breytinga og líkamlegrar fötlunar.<sup>37</sup> MRI-rannsóknin getur staðfest útbreiðslu MS-bletta í bæði tíma og rúmi.

Stundum finnast dæmigerðar MS-breytingar á MRI hjá þeim sem eru rannsakaðir vegna óskyldra sjúkdóma (til dæmis höfuðverkja). Nýleg rannsókn<sup>38</sup> fylgdi 30 slíkum eftir í fimm ár og á þeim tíma fengu 37% (11/30) þeirra dæmigerð MS einkenni.

2. **Sjónhrifrit** endurspeglar leiðni í sjóntaugum og sýnir dæmigerða töf í kjölfar sjóntaugabólgu. Þegar merki finnast við skoðun um einn MS-blett (til dæmis í heilastofni eða mænu) getur óeðlilegt sjónhrifrit staðfest tilvist annars bólgubletts (útbreiðsla í rúmi). Sjónhrifrit<sup>25</sup> er gagnlegast við greiningu MS þegar um er að ræða *primary progressive* sjúkdómsmynd og þurfa þá einnig að sjást MRI-breytingar.

3. **Mænuvökvi.** Oligoclonal-bönd (sem ekki eru í serum) sjást við hvers konar bólgu í miðtaugakerfi og finnast hjá um 90% sjúklinga með MS.<sup>39</sup> Böndin hafa mesta þýðingu við greiningu MS, eftir aðeins

eitt kast (CIS) og við *primary progressive* MS.<sup>25</sup> Rannsókn á 52 sjúklingum með CIS<sup>40</sup> fann að 63% (33/52) voru með oligoclonal-bönd og sex árum síðar hafði MS greinst hjá 97% (32/33) þeirra, í samanburði við 16% (3/19) þeirra sem ekki voru með böndin. Rannsókn á sjúklingum með *primary progressive* sjúkdómsmynd<sup>41</sup> (n=943) sýndi að 79% höfðu jákvæðan mænuvökva (oligoclonal bönd, aukin IgG index eða aukinn myndunarhraði IgG) við eða skömmu eftir greiningu.

4. **Blóðprufur** hjálpa við útilokun á öðrum sjúkdómum, þegar einkenni eru ódæmigerð fyrir MS<sup>32</sup> eða önnur einkenni sjást (útbrot, liðeinkenni og fleira).

### Gangur sjúkdómsins

Algeng flokkun MS byggir á alvarleika, tíðni einkenna og hve hratt sjúkdómurinn versnar. Þannig er MS skipt í tvo meginflokka, *relapsing remitting*<sup>1</sup> og *chronic progressive*.<sup>2-4</sup> Horfur MS-sjúklinga tengjast þessum flokkum og þeir hafa verið notaðir til að velja einstaklinga í lyfjarannsóknir.<sup>42</sup>

- 1) *Relapsing remitting* MS - endurtekin köst, einkennin jafna sig að hluta eða öllu leyti og versna ekki milli kasta.
- 2) *Secondary progressive* MS - byrjar sem *relapsing remitting* en svo tekur við stöðug versnun, með eða án kasta.
- 3) *Progressive relapsing* MS - stöðug versnun einkenna frá upphafi sjúkdómsins með köstum á milli. Versnun heldur áfram milli kastanna.
- 4) *Primary progressive* MS - einkennin versna jafnt og þétt frá byrjun, án kasta. Greining á þessari mynd sjúkdómsins er erfiðust og mikilvægt er að mænuvökvi sýni merki um bólgu í miðtaugakerfi (*oligoclonal* bönd) og sýna þarf fram á bæði dreifingu í rúmi (MRI-skilmerki uppfyllt eða óeðlilegt sjónhrifrit) og í tíma (MRI-skilmerki uppfyllt eða vaxandi fötlun í eitt ár).<sup>43</sup>

### Greiningarskilmerki

Alþjóðleg greiningarskilmerki hafa verið þróuð á síðustu áratugum og eru mjög gagnleg við rannsóknir á MS. Þau nýjustu eru frá 2001 (McDonald Criteria)<sup>25, 44</sup> og byggja þau á einkennum sjúkdómsins og taka einnig með MRI-breytingar, og gera meðal annars kleift að greina MS eftir aðeins eitt klínískt kast (CIS). McDonald-skilmerki byggjast á því að bæði sé hægt að staðfesta útbreiðslu sjúkdómsins í tíma og í rúmi. Alltaf er mikilvægt að tryggja að aðrir sjúkdómar séu ólíklegir.

- a) **Útbreiðsla í rúmi** er staðfest ef að minnsta kosti þrjár af eftirtöldum fjórum gerðum MS-bletta sjást á MRI: i) einn blettur sem hleður gadolinium eða níu T2-blettir, ii) einn blettur neðan tentorium, iii) einn blettur aðlægt cortex, iv) þrjár blettir aðlægt heilahólfum. Einn blettur í mænu jafngildir

einum bletti í heila.

Einnig er sýnt fram á útbreiðslu í rúmi með tilvist tveggja bletta á MRI og oligoclonal banda í mænuvökva.

- b) **Útbreiðsla í tíma** er staðfest ef nýr blettur, með gadolinum-upphleðslu, sést á MRI sem tekið er meira en þremur mánuðum eftir upphaf einkennanna eða ef nýr T2 blettur sést á síðari af tveimur MRI rannsóknum sem báðar eru gerðar eftir kastið.

## Horfur

Um 30% verða ekki fyrir fötlun á fyrstu 10 árunum<sup>45</sup> og þriðjungur þarf staf eða hjólastól eftir 10 ár. Betri horfur við upphaf sjúkdómsins tengjast meðal annars: i) kvenkyni, ii) upphafi einkenna tiltölulega snemma á ævinni, iii) sjóntaugabólgu eða skyneinkennum í byrjun, iv) „relapsing-remitting“ gangi og v) góðum bata eftir fyrsta kast.<sup>42</sup>

**Meðferð** er talin hafa mest áhrif við *relapsing-remitting* MS, en minna við *primary progressive* MS.<sup>42</sup>

1. **Sterar** stytta MS kast, án þess að hafa áhrif á sjúkdómsganginn sjálfan.<sup>46</sup> Bresku NICE<sup>47</sup> leiðbeiningarnar mæla með sterum þegar bráð versnun (þar á meðal sjóntaugabólga) veldur miklum óþægindum eða takmarkar færni sjúklings. Rétt er að hefja meðferðina sem fyrst eftir að versnunin byrjar. Hér á landi er algengast að gefa methylprednisolon 1000 mg/dag í æð í þrjá til fimm daga, en einnig er hægt að gefa stera sem töflur. Ekki er rétt að gefa stera oft en þrisvar á ári.<sup>47</sup> Samkvæmt leiðbeiningum evrópskra taugalækna<sup>48</sup> er stutt meðferð með sterum (*glucocorticoids*) örugg hjá þunguðum konum, en sennilega ætti að forðast sterana á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar.

2. **Lyf sem hafa áhrif á sjúkdómsganginn** Fyrir rúmum áratug varð breyting á meðferð MS þegar fram komu lyf sem milduðu sjúkdóminn. Beta interferon og glatiramer acetate fækka MS köstum um 30%. Nýjast er natalizumab sem fækkar köstum um 68%.

**Beta-interferon** er notað við *relapsing remitting* MS og við *secondary progressive* MS. Tvær megingerðir eru til, interferon-1a (Avonex®, Rebif®) og interferon-1b (Betaferon®). Interferon-1a<sup>49</sup> fækkaði MS köstum um 33% þegar meðferðarhópurinn (n=158) fékk 0,6 köst að meðaltali á tveimur árum og ómeðhöndlaðir (n=143) 0,9 köst (p=0,03). Við *secondary progressive* MS<sup>50</sup> fékk meðferðarhópurinn (n=360) interferon beta-1b í þrjú ár og seinkaði meðferðin versnandi fötlun (eitt stig á EDSS) um 9-12 mánuði, samanborið við lyfleysu (n=358).

Interferon beta-1a tefur þróun CIS yfir í MS, og í þriggja ára rannsókn<sup>51</sup> fengu 35% meðferðarhópsins (n=383) MS og 50% samanburðarhópsins. Interferon er ekki notað í meðgöngu.

**Glatiramer acetate** (Copaxone®) fækkaði MS köstum um 29%. Meðferðarhópur (n=125) með *relapsing-remitting* MS<sup>52</sup> fékk 1,2 köst að meðaltali á tveggja ára tímabili og samanburðarhópurinn fékk 1,7 (p=0,007). Glatiramer acetat er gefið daglega.

### Ónæmisbælandi lyf

i) **Cyclosporín**. Einstaklingar með krónískt progressífan MS (n=273) fengu cyclosporín í tvö ár<sup>53</sup> og jókst fötlun þeirra um 0,4 stig á EDSS, en aukning fötlunar samanburðarhóps (n =274) var 0,7 stig á EDSS; p=0,002, en meðferðin hægði eigi að síður á gangi sjúkdómsins.

ii) **Methotrexat** var gefið einstaklingum með krónískt prógressífan MS og var versnun fötlunar hægari í efri útlimum<sup>54</sup> miðað við samanburðarhóp.

iii) **Azathioprin**. Mat Cochrane-gagnagrunnsins<sup>55</sup> á azathioprini við MS var að lyfið komi til greina í stað interferon beta og hjá þeim sem þurfa endurteknar sterameðferðir vegna tíðra kasta.

**Mitoxantrone** er krabbameinslyf sem notað hefur verið við MS sem ekki svarar annarri meðferð. Frönsk rannsókn<sup>56</sup> náði til 100 sjúklinga með slæman *relapsing-remitting* MS sem fengu mitoxantrone mánaðarlega í sex mánuði. Árlegur fjöldi kasta minnkaði um 91% og fækkun kasta hélst í fimm ár.

**Natalizumab** er einstofna mótefni, sem hindrar ferð lymphocytá inn í heilann.<sup>27</sup> Natalizumab fækkaði MS köstum um 68%. Meðferðarhópur (n=627) með *relapsing remitting* MS (27) fékk 0,26 köst á tveimur árum, í samanburði við 0,81 kast hjá minni lyfleysuhópi (n=315); (p=0,001). Lyfið getur í sjaldgæfum tilfellum valdið hættulegri tækifærissýkingu í heila (*progressive multifocal leukoencephalopathy*). Áhættan er talin minni ef natalizumab er notað eitt og sér og því er interferon<sup>57</sup> ekki notað samtímis.

Gagnsemi natalizumab við önnur sjúkdómsform MS er enn óljós. Lyfið er fyrst og fremst notað hjá þeim sem eru með endurtekin MS köst (≥1 MS kast á 12 mánuðum), þrátt fyrir meðferð með interferoni eða glatiramer, eða hratt versnandi MS (≥2 eða fleiri köst á síðustu 12 mánuðum) án meðferðar.

Lyfið hefur um 1%<sup>27</sup> tíðni á svænsnu ofnæmisviðbragði (*anaphylaxis*). Um 6% sjúklinga mynda mótefni gegn lyfinu<sup>57</sup> sem talið er draga úr verkun lyfsins. Notkun lyfsins er nýlega hafin hér á landi og miklar væntingar bundnar við þessa nýju meðferð. Natalizumab er ekki notað á meðgöngu.

**Meðhöndlun MS einkenna**. Þreyta er algeng og þá er mikilvægt að útiloka þunglyndi. SSRI lyf geta verið gagnleg. Modafinil hefur verið notað,

en tvíblind rannsókn<sup>58</sup> sýndi að það gagnast ekki. Spasticitet í fótum getur svarað baclofeni, en lyfið getur dregið úr vöðvastyrk. Botulinum toxin getur dregið tímabundið úr spasticiteti þegar því er sprautað í vöðva og endast áhrifin af því oft í þrjá mánuði.<sup>59</sup>

Algengt er að þvagblaðran sé lítil og óvirk við MS, en sjaldnar stór og vanvirk. Þrálát þvaglátatilfinning (*urgency*) er algengt einkenni sem hægt er að minnka<sup>60</sup> með andkólinergum lyfjum (til dæmis oxybutynin (Ditropan®)). Léleg tæming þvagblöðru er algeng við MS og auðvelt að greina með ómskoðun. Stundum þarf að nota þvaglegg til að tæma blöðruna. Cerebellar skjálfta og stjórnsleysi er erfitt að meðhöndla, en meðal annars hefur verið reynt að nota beta blokkera.<sup>35</sup> Paroxysmal MS-einkenni svara oftast vel flogalyfjum.

Verkir eru algengir við MS og stundum mjög fatlandi<sup>61</sup> og geta birst sem geislandi verkir í útlimum, trigeminal neuralgia, sársaukafullir spasmar í fótleggjum (flexor spasmar), bakverkir og höfuðverkir, líkt og band sé utan um bol eða útlím, brunaverkir við snertingu.

Geislandi verkir niður í útlími líkjast mjög rótarverkjum og stundum hafa MS sjúklingar verið skornir upp vegna gruns um disksjúkdóm. Amitritpylin eða karbamasepín hjálpa stundum, en meðferð getur verið erfð.<sup>61</sup>

### Samantekt

Multiple sclerosis er algengasti bólgusjúkdómurinn í miðtaugakerfinu og algeng orsök fötlunar hjá ungu fólki. Í dag er talið að MS sé sjálfsónæmissjúkdómur sem tengist samspili erfða og umhverfis. Miklar framfarir hafa orðið í greiningu og meðferð MS-sjúkdómsins á síðustu árum og mikilvægt er að læknar séu vel upplýstir um einkenni og meðferðarmöguleika sjúkdómsins til að tryggja skjóta greiningu og viðeigandi meðferð.

### Þakkir.

Þakkir fá Ágúst Hilmarsson, Eypór Örn Jónsson, Haukur Hjaltason, Helgi Ísaksson, og Magnús Karl Magnússon, sem komu með gagnlegar ábendingar.

### Heimildir

1. Dahl OP, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Midgard R. Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 378-84.

2. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003; 61: 1373-7.
3. Robertson N, Deans J, Fraser M, Compston DA. Multiple sclerosis in south Cambridgeshire: incidence and prevalence based on a district register. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 274-9.
4. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711-8.
5. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 65-74.
6. Prineas JW. Multiple sclerosis: presence of lymphatic capillaries and lymphoid tissue in the brain and spinal cord. *Science* 1979; 203: 1123-5.
7. McFarland HF. The B cell--old player, new position on the team. *N Engl J Med* 2008; 358: 664-5.
8. Bruck W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 2005; 252 Suppl 5:v3-9.
9. Black JA, Renganathan M, Waxman SG. Sodium channel Na(v)1.6 is expressed along nonmyelinated axons and it contributes to conduction. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 105: 19-28.
10. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942-55.
11. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* 2003; 206: 165-71.
12. Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15(4 Suppl):465-575.
13. Hansen T, Skyttle A, Stenager E, Petersen HC, Bronnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 2005; 11: 504-10.
14. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357: 851-62.
15. Frith J. Is it MS? Presenting symptoms and diagnosis of multiple sclerosis. *Aust Fam Physician* 1999; 28: 903-6.
16. Earl CJ, Martin B. Prognosis in optic neuritis related to age. *Lancet* 1967; 1: 74-6.
17. Fison PN, Garlick DJ, Smith SE. Assessment of unilateral afferent pupillary defects by pupillography. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 195-9.
18. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995; 45: 244-50.
19. Fredrikson S, Ekbom K. ["Arms up and stretch" better than the "Grasset test"]. *Lakartidningen* 2006; 103: 1046.
20. White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *J Neurosci Nurs* 2008; 40: 85-95, 102.
21. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17: 23-9.
22. Lacour A, De Seze J, Revenco E, et al. Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients. *Neurology* 2004; 62: 974-7.
23. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1999; 40: 745-7.
24. Dietrichs E. Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways. *Acta Neurol Scand Suppl* 2008; 188: 6-11.
25. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
26. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 256 Suppl 1:S5-13.
27. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
28. Tuzun E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 402-4.
29. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59: 998-1005.

30. Villar LM, Garcia-Barragan N, Sadaba MC, et al. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 2: 34-7.
31. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-91.
32. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007; 13: 57-72.
33. Boster A, Caon C, Perumal J, et al. Failure to develop multiple sclerosis in patients with neurologic symptoms without objective evidence. *Mult Scler* 2008; 14: 804-8.
34. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; 43: 905-9.
35. Lindsay KW, Bone I. *Neurology and neurosurgery illustrated: Churchill livingstone*; 2004.
36. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Bruck W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 49: 793-6.
37. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 333-8.
38. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 195-8.
39. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
40. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-8.
41. Wolinsky JS. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler* 2004; 10 Suppl 1:S65-71; discussion S71-2.
42. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 257-66.
43. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 145-52.
44. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
45. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 51-9.
46. Ropper AH, Brown RH. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases. In: Victor M, Ropper A, editors. *Adams & Victor's Principles of Neurology*, 8th Edition: McGraw-Hill; 2005.
47. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
48. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939-46.
49. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
50. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
51. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
53. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 1990; 27: 591-605.
54. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 30-40.
55. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003982.
56. Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 52-6.
57. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-73.
58. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139-43.
59. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf* 2006; 29: 31-48.
60. DasGupta R, Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 271-8.
61. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137: 96-111.

## Multiple sclerosis - Symptoms, diagnosis and treatment

**Abstract** Multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system and a common cause of disability among young people. MS is thought to be an autoimmune disease involving both inheritance and environmental factors. The disease is characterized by relapses and the symptoms and course are highly variable.

The diagnosis is primarily clinical and supported by results of diagnostic studies. The importance of timely diagnosis has increased with the availability of effective treatment. The purpose of this article is to review symptoms, signs, diagnosis and treatment of multiple sclerosis.

Eliasdóttir OJ, Ólafsson E, Kjartansson O.

**Multiple sclerosis - Symptoms, diagnosis and treatment.** *Icel Med J* 2009; 95: 583-589.

**Keywords:** Multiple sclerosis, symptoms, diagnosis, treatment.

**Correspondence:** Ólöf Jóna Eliasdóttir, [olajona@landspitali.is](mailto:olajona@landspitali.is)

Barst: 2. desember 2008, /13. janúar - samþykkt til birtingar: 12. júní 2009