

Termiä ”hyvänlaatuinen” MS-tauti ei tulisi käyttää, vaikka taudinkuva olisikin lievä



Marja Niiranen
LL Kuopion yliopisto 2004, neurologian erikoislääkäri Itä-Suomen yliopisto 2014
Neurologian erikoislääkäri KYS Neurokeskus, neurologian poliklinikka

Benign multiple sclerosis, aspects of neurodegeneration with soluble biomarkers and MRI imaging

Väitös 26.1.2024, Itä-Suomen yliopisto, terveys-tieteiden tiedekunta

Väitöskirjan ohjaajat professori Anne Portaan-korva (ent. Remes) ja professori Ritva Vanninen. Vastaväittäjä dos. Sari Atula, HUS.

MS-tauti eli pesäkekovettumatauti on yleisin nuorten aikuisten neurologinen pitkäaikaissairaus. Maailmanlaajuisesti MS-potilaita on lähemmäs 3 miljoonaa, ja Suomessa on tuoreimman rekisteritiedon mukaan yli 12 000 MS-potilasta. Taudinkulku ja sairauden haitta-aste on vaihteleva. Vaikka MS-tautiin ei ole parantavaa hoitoa, taudinkulkua jarruttavia lääkkeitä on nykyään käytössä jo toistakymmentä ja näyttö varhaisen lääkealoituksen hyödystä on vahva.

MS-tauti on autoimmuunitauti, jonka alkuvaiheessa keskushermoston tulehduksellinen demyelinoiva prosessi on voimakkain. Nykyiset käytössä olevat MS-taudin lääkkeet vaikuttavat nimenomaan tähän inflammatoriseen prosessiin. Sairauden alkuvaiheista alkaen on käynnissä kuitenkin myös neurodegeneratiivinen tautiprosessi, johon liittyy vähittäistä oirelisää ja aivokuvantamisessa nähtävä aivokudoksen kiihtynyt kato, aivoatrofia. Korostunutta aivoatrofiaa nähdään jo MS-taudin varhaisvaiheissa, ja erityisesti talamuksen ja corpus callosumin eli aivokurkiaisien atrofia liittyy MS-taudin progressioon ja lisääntyneeseen taudin haittaan.

Osa MS-potilaista pärjää jopa vuosikymmeniä ilman liikuntakykyä heikentävää taudin haittaa. Tästä tautityypistä on käytetty nimitystä benigni MS-tauti. Näillä potilailla on yleensä vain lieviä oirejaksoja harvakseltaan diagnoosin jälkeen, ja he toipuvat hyvin näistä pahenemisvaiheista. Kuitenkin myös lievää tautimuotoa sairastavilla potilailla voi olla paljon aivojen valkean aineen leesioita ja degeneratiivista aivoatrofiaa (ns. kliiniradiologinen paradoksi). Osalla potilaista taas tauti alkaa aggressiivisesti ja heillä oireet etenevät nopeasti. Toistaiseksi kliinisessä potilastyössä ei ole vielä validoituja biomarkkereita, joilla voitaisiin ennustaa taudin kulkua jo varhaisessa vaiheessa, ja esimerkiksi tunnistaa ne potilaat, joille riittäisi matalamman tehon lääkitys. Uudet erittäin tehokkaat lääkkeet ovat kalliita ja niillä on potentiaalisia haittavaikutuksia.

Tässä väitöstutkimuksessa selvitettiin benignin, lieväoireisen aaltomaisen MS-taudin tautiaktiivisuutta ja neurodegeneraation astetta käyttäen uusia, verestä mitattavia tautiaktiivisuuden merkkiaineita neurofilamentin kevytketjua (NfL) ja GFAP-proteiinia, sekä uusia automatisoituja aivojen magneettikuvantamisen (MRI) menetelmiä.

Tutkimuksen potilasaineisto kerättiin Kuopion yliopistollisen sairaalan ja Mikkelin keskussairaalan neurologian poliklinikoista. Benignin MS-taudin määritelmänä käytettiin vähintään 10 vuoden sairastamishistoriaa ja motorisesti lievää oirekuvaa, eli toimintakyvyn ar-

» Sairauden alkuvaiheista alkaen on käynnissä kuitenkin myös neurodegeneratiivinen tautiprosessi.



viontiasteikolla EDSS-taso (expanded disability scale) enintään 3. Vertailuaineistona oli aggressiivista taudinkulkua sairastavia potilaita, joilla oli sairauden alkuvaiheessa ollut vaikeita oirejaksoja ja MRI-kuvissa merkittävää tautiaktiivisuutta, ja he olivat käyttäneet erittäin tehokasta taudinkulkuun vaikuttavaa lääkitystä. Lisäksi toisena vertailuaineistona oli terveitä verrokkihenkilöitä.

Ensimmäisessä osatyössä lieväoireista MS-tautia sairastavilla potilailla todettiin koholla olevat seerumin GFAP-tasot merkinä aktiivisesta neurodegeneraatiosta. GFAP-tasot olivat myös korkeammat niillä potilailla, jotka eivät koskaan olleet käyttäneet MS-taudin lääkitystä. Seerumin NFL-tasoissa ei ollut eroa lievää ja aggressiivisista tautia sairastavien potilaiden välillä, eikä terveisiin verrokkeihin verrattuna. Näissä molemmissa potilasryhmissä taudin tulehdusprosessin tilanne voitiin siis katsoa olevan rauhallinen, benignissä ryhmässä hiljaiseen taudinkulkuun sopien ja aggressiivista tautia sairastaneilla tehokkaan hoidon myötä.

Automatisoidulla cNeuro®-työkalulla analysoitiin aivojen MRI-kuvia retros-

pektiivisesti. Toisessa osatyössä vertailtiin MRI-mittoja näissä kahdessa eri MS-potilasryhmässä, ja kolmannessa osatyössä benigniä MS-tautia sairastaneiden ja terveiden ikäverrokkien välillä. Kokoivotilavuudet ja talamustilavuudet olivat suuremmat benignissä ryhmässä verrattuna aggressiiviseen taudinkulkuun. Valkean aineen leesiokuorma taas oli suurempi aggressiivisessa tautimuodossa. Talamuksen tilavuus erotteli näitä kahta potilasryhmää vahvimmin. Ilman MS-taudin lääkitystä olleilla potilailla todettiin benignissä potilasryhmässä laajempi valkean aineen leesiokuorma verrattuna lääkitystä käyttäneisiin potilaisiin, mikä viittaa taudin hiljaiseen tulehdusaktiiviteettiin ilman lääkitystä olleilla potilailla.

Aivokurkiaisien mitoista määritettiin automatisoituun cNeuro®-työkaluun corpus callosum -indeksi CCI, jota on aiemmin tutkittu enemmän visuaaliseen määritykseen perustuen. Kolmannessa osatyössä cNeuro-työkaluun kehitettiin myös corpus callosum area, CCA-mitta.

Sekä CCI että CCA korreloivat kokoivotilavuuteen MS-potilailla, mutta ei terveillä verrokeilla. Tämä viittaa siihen, että aivokurkiaisien atrofia on erityisesti MS-taudille spesifi prosessi. Tämä tutkimus on tiettävästi ensimmäinen, jossa raportoidaan CCI- ja CCA-mitat benignissä MS-taudissa. Kokoneen neuroradiologin visuaalinen arvio CCI-mitasta korreloi hyvin automatisoidun työkalun mittoihin.

Benignissä MS-potilasryhmässä todettiin erikoinen löydös verrattuna terveisiin ikäverrokkeihin: aivojen harmaan aineen tilavuus erityisesti limbisellä alueella oli suurempi kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Kuitenkin kokoivotilavuus ja talamuksen tilavuus oli benignissä MS-ryhmässä pienempi terveisiin verrattuna.

Väitöstutkimuksen tulokset vahvistavat ajatusta siitä, että termiä benigni, ”hyvänlaatuinen” MS-tauti ei tulisi käyttää, vaikka oirekuva olisikin lievä. Lievääkin MS-tautia sairastaneilla potilailla voidaan todeta edenneen taudin merkinä

koholla oleva GFAP-taso ja aivokudoksen atrofiaa MRI-kuvissa. Myös lieväoireista MS-tautia kannattaa hoitaa taudinkulkuun vaikuttavalla lääkityksellä. Aivojen MRI-kuvantaminen on keskeinen

osa MS-potilaan hoidon seuranta, ja automatisoidut kuvantamistyökalut ovat jo valmiita kliiniseen käyttöön aivoatrofian mittaamiseen ja leesioiden muutosten seurantaan. Tulevaisuudessa MRI-kuvantamisen löydökset ja seerumibiomarkerit yhdistettynä klinisiin mittareihin antavat mahdollisuuden yhä yksilöllisempään, riittävän tehokkaaseen ja turvalliseen MS-taudin lääkehoitoon.

Väitöskirjan sähköinen versio: <https://erepo.uef.fi/handle/123456789/31194>