

Nye diagnostiske kriterier ved multippel sklerose

Sammendrag

Bakgrunn. Siden spesifikke tester for multippel sklerose ikke er tilgjengelige, hviler diagnosen på en rekke kliniske symptomer og tegn som typisk opptrer som sykdomsattak etterfulgt av remisjoner. Den definitive diagnosen bygger på evnen til å påvise lesjoner som opptrer i forskjellige avsnitt av sentralnervesystemet på ulike tidspunkter. Et internasjonalt nevrologpanel presenterte i 2001 reviderte diagnostiske kriterier (McDonald-kriteriene).

Materiale og metode. En nasjonal gruppe av nevrologer har vurdert de nye kriteriene i lys av egen klinisk erfaring og på bakgrunn av gjennomgåelse av relevante lærebokkapitler samt søk i PubMed med søkebegrepene «multiple sclerosis», «diagnostic criteria», «magnetic resonance imaging» og «differential diagnosis» i ulike kombinasjoner.

Resultater og fortolkning. Kriteriene, som er tenkt brukt i klinisk praksis, omfatter for første gang magnetisk resonanstomografi, og inneholder også redegjørelse for den rolle øvrige tilleggsundersøkelser som spinalvæskeanalyse og fremkalte responser spiller. McDonald-kriteriene vil kunne bidra til at diagnosen multippel sklerose stilles raskere etter sykdomsdebut, og til at pasientene hurtigere kan gis tilbud om tilgjengelig behandling. Kriteriene stiller større krav til kliniker og nevro-radiolog, men vil i systematisk bruk etter hvert kunne bidra til en sikrere diagnose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1316

Rune Midgard

rune.midgard@helsenr.no
Molde sjukehus/ Haukeland Universitetssykehus
6407 Molde

Antonie Giæver Beiske

Akershus universitetssykehus

Elisabeth Gulowsen Celius

Ullevål universitetssykehus

Ditlev Jensen

Rikshospitalet

Harald Hovdal

St. Olavs Hospital

Svein Ivar Mellgren

Universitetssykehuset Nord-Norge

Kjell-Morten Myhr

Haukeland Universitetssykehus

Nevrologisk arbeidsgruppe

Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose/

Nasjonalt MS-register

Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Diagnostikk av multippel sklerose er vesentlig basert på sykehistorie og funn ved klinisk nevrologisk undersøkelse. Supplerende parakliniske undersøkelser er ikke spesifikke for multippel sklerose, men magnetisk resonanstomografi (MR), spinalvæskeundersøkelse og nevrofysiologiske undersøkelser er nyttige så vel diagnostisk som differensialdiagnostisk.

Et internasjonalt panel av nevrologer har nylig presentert et revidert sett av diagnostiske kriterier for multippel sklerose (McDonald-kriteriene) (1). I likhet med tidligere kriterier legger også de nye hovedvekten på en objektiv demonstrasjon av lesjoner som er disseminert i både tid og lokalisasjon i sentralnervesystemet. De reviderte kriteriene er utarbeidet til praktisk klinisk bruk, men vil også være anvendelige i vitenskapelig sammenheng.

For første gang omfatter kriteriene bruk av MR (2, 3) i den diagnostiske prosessen. Det er også gitt retningslinjer for hvordan resultater fra spinalvæskeanalyse (4) skal vurderes. I tillegg omtales den diagnostiske nytte av nevrofysiologiske undersøkelser (5). Kriteriene er basert på den etablerte kunnskap om multippel sklerose slik sykdommen viser seg med mange og varierte presentasjons- og forløpsformer.

Det avgjørende for å stille diagnosen multippel sklerose er at det foreligger objektive holdepunkter for en tidsmessig og lokalisasjonsmessig spredning av lesjoner. Ved nød-

vendige tilleggsundersøkelser må man dessuten kunne utelukke andre og bedre forklaringer på pasientens aktuelle plager.

Objektive kliniske holdepunkter

Anamnesticke opplysninger om symptomer og tegn kan føre til mistanke om sykdommen, men vil aldri alene være tilstrekkelig for å stille diagnosen. Det er imidlertid fortsatt mulig å diagnostisere på rent klinisk grunnlag så sant det foreligger objektivt påviste tegn til sykdom disseminert i tid og rom.

Supplerende undersøkelser

MR, spinalvæskeanalyser og visuelt fremkalte responser kan gi viktig informasjon og være av stor betydning når den kliniske presentasjon alene ikke gir sikkert grunnlag for å stille diagnosen. De ulike supplerende undersøkelser gir forskjellig informasjon. Verdien av den enkelte tilleggsundersøkelse avhenger av dennes sammenheng med den øvrige diagnostiske prosess. Hver av de supplerende undersøkelser har sine begrensninger med hensyn til sensitivitet og spesifisitet. MR ansees å være den mest sensitive.

Klassifikasjon

Etter gjennomført diagnostisk evaluering kan man vanligvis klassifisere den enkelte pasient som en person som lider av multippel sklerose eller ikke. Kategorien mulig multippel sklerose inkluderer pasienter med en klinisk presentasjon forenlig med sykdommen som ennå ikke er utredet ferdig, og pasienter som innfrir noen, men ikke alle de diagnostiske kriteriene. Klassifikasjon i klinisk og laboratoriestøttet sikre eller sannsynlige kategorier, som definert i tidligere kriterier (6), faller dermed bort.

Definisjoner

De reviderte diagnostiske kriterier bygger på noen grunnleggende definisjoner.

Attakker ved multippel sklerose

Et attack refererer til en episode med nevrologisk forstyrrelse av den type som vanligvis sees ved multippel sklerose etter at utredningen har fastslått at lesjonen som ligger til grunn er inflammatorisk eller demyeliniserende av natur. Et attack, definert enten ved en subjektiv rapport eller en objektiv observasjon, må vare minst 24 timer. Dette fordrer at det gjøres en kvalifisert klinisk vurdering for å utelukke et pseudoattakk sekundært til en endring i kroppens kjernetemperatur eller til en interkurrent infeksjon.

Fakta

- Diagnosen multipel sklerose bygger på objektiv demonstrasjon av lesjoner disseminert i tid og lokalisasjon i sentralnervesystemet
- MR, spinalvæskeundersøkelse og visuelt fremkalt respons er viktige diagnostiske supplement
- Kriteriene vil kunne redusere tidsintervallet mellom sykdomsdebut og diagnose
- Tidligere diagnostisk avklaring vil kunne føre til hurtigere tilbud om tilgjengelig behandling

Selvrapporterte historiske opplysninger kan gi mistanke om et angrep, mens objektive kliniske funn kreves for å stille diagnosen. Enkeltstående paroksysmale episoder (for eksempel anfall med trigeminusnevralgi) utgjør ikke et angrep så sant det ikke dreier seg om repeterte episoder som til sammen varer mer enn 24 timer.

Et intervall på minst 30 dager skal definisjonsmessig skille start av et angrep fra start av neste angrep.

Magnetisk resonanstomografi

Multipel sklerose-lesjoner påvist i hjernen ved hjelp av MR kan gi holdepunkter for så vel tidsmessig som lokalisasjonsmessig utbredelse (2, 3, 7, 8). De nye kriteriene (1) definerer hvordan dette kan utnyttes diagnostisk. I en annen artikkel i dette nummer av Tidsskriftet drøfter Bakke og medarbeidere (9) den plass MR har ved diagnostikk av multipel sklerose.

Sammenholdt med den kliniske undersøkelsen vil MR uten og med kontrast i de fleste situasjoner bidra til diagnostisk avklaring.

Spinalvæskeanalyse

Spinalvæskeanalyse gjenspeiler sykdommens immunologiske og inflammatoriske natur, og gir diagnostisk støtte når MR-kriteriene mangler spesifisitet eller når den kliniske presentasjon er atypisk. Patologiske forandringer i spinalvæske forenlig med multipel sklerose er definert som funn av oligoklonale IgG-bånd distinkt forskjellige fra tilsvarende bånd i serum eller en forhøyet IgG-indeks (4).

Analysemetode med isoelektrisk fokusering er anbefalt. Den lymfocytære pleocytosen i spinalvæske er vanligvis mindre enn 50 celler/mm³, og totalproteinnivået mindre enn 1 g/l.

Visuelt fremkalt respons

Visuelt fremkalt respons vil kunne gi tilleggsinformasjon i bestemte situasjoner der det foreligger få eller mindre spesifikke magnetotomografisk påviste lesjoner.

Et patologisk svar ved visuelt fremkalt respons typisk for gjennomgått optikusnevritt er karakterisert ved en forlenget latenstid, men med vel bevart bølgeform (10). Informasjonen kan også brukes som et supplement til den kliniske undersøkelse for å påvise objektive holdepunkter for lesjon nummer to så sant den første klinisk uttrykte lesjonen ikke rammer synsbanene.

Diagnostisk prosedyre

Tabell 1 viser den prosedyre som kan benyttes for å stille diagnosen multipel sklerose. I de to kolonnene til venstre er den kliniske presentasjon anført, mens høyre kolonne omfatter nødvendig tilleggdiagnostikk av-

hengig av primær klinisk presentasjon. Etter hvert som man forflytter seg nedover i tabellen, er de kliniske holdepunkter for multipel sklerose gradvis svakere, mens tilleggskriteriene blir tiltakende stringente. Oppfølging med kliniske kontroller og gjentatte MR-undersøkelser vil være av særlig stor betydning når pasienten ikke møter de kliniske kriterier for å kunne stille diagnosen allerede fra starten.

Ved to eller flere typiske angrep, dokumentert ved objektive holdepunkter for to lesjoner tidsmessig og lokalisasjonsmessig, kan diagnosen stilles på rent klinisk grunnlag. Det er viktig å understreke at det ikke må foreligge en tilstand som på en bedre måte forklarer de aktuelle symptomer og tegn.

Hvis det foreligger to eller flere angrep forenlig med multipel sklerose, men kun ett klinisk holdepunkt for en lesjon i sentralnervesystemet, kommer MR-kriterier til anvendelse (9) (tab 1).

Man vil ved hjelp av disse retningslinjene kunne bekrefte eller avkrefte multiple lesjoner i sentralnervesystemet.

Når det kun foreligger ett angrep kombinert med to eller flere kliniske holdepunkter for lesjoner i sentralnervesystemet, må man benytte de definerte MR-kriterier for å bekrefte eller avkrefte atskilte episoder langs tidsaksen. Hvis spinalvæsken viser funn som er typiske for multipel sklerose, vil kravet til MR-dokumentasjon senkes noe.

Alternativt kan man i begge disse situasjonene se sykdomsutviklingen an, og stille diagnosen når det eventuelt oppstår et angrep nummer to. Angrep nummer to vil kunne bidra til å avklare disseminasjon så vel stedsmessig i sentralnervesystemet som tidsmessig.

Hvis det kun foreligger ett angrep og ett klinisk objektivt holdepunkt for multipel sklerose, foreligger et såkalt klinisk isolert syndrom. Ved hjelp av MR må man dermed kunne påvise sykdomsutbredelse så vel i lokalisasjon som i tid i henhold til de definerte kriterier.

Alternativt må man vente på neste kliniske angrep som affiserer et annet avsnitt av sentralnervesystemet enn det som primært var affisert.

Den gradvis progredierende sykdomsdebut (11) uten klare angrep med påfølgende remisjon er ofte den mest problematiske kliniske presentasjon sett fra diagnostisk synsvinkel. Publiserte grunnlagsdata for denne presentasjonsformen er langt mer sparsomme og utgjør et mindre viktig utgangspunkt for anbefaling.

Det nye kriteriesettet understreker at ved et primært progredierende forløp er det nødvendig med patologisk spinalvæske i form av oligoklonale IgG-bånd eller forhøyet IgG-indeks for å kunne stille diagnosen. Videre kreves det at disseminasjon i lokalisasjon dokumenteres med MR eller patologisk visuelt fremkalt respons, mens den tidsmessige disseminasjon må godtgjøres via MR

Tabell 1 Nye diagnostiske kriterier ved multipel sklerose (1)

Kliniske angrep	Objektive lesjoner	Tilleggskrav for å kunne stille diagnosen
To eller flere	To eller flere	Ingen; kliniske holdepunkter er tilstrekkelig
To eller flere	En	Disseminasjon i <i>rom</i> ved MR ¹ (ved intratekal IgG-syntese i spinalvæske er MR-kravet mindre rigorøst)
Ett	To eller flere	Disseminasjon i <i>tid</i> ved MR
Ett – monosymptomatisk	En	Disseminasjon i <i>rom</i> ved MR og Disseminasjon i <i>tid</i> ved MR (ved intratekal IgG-syntese i spinalvæske er MR-kravet mindre rigorøst)
Ingen – progrediering fra starten	En	Intratekal IgG-syntese i spinalvæske og Disseminasjon i <i>rom</i> ved MR (hvis patologisk visuelt fremkalt respons er MR-kravet mindre rigorøst) og Disseminasjon i <i>tid</i> ved MR eller Kontinuerlig progrediering i ett år

¹ For nærmere beskrivelse av MR-kriteriene (9)

eller ved observasjon av kontinuerlig sykdomsprogrediering i mer enn ett år.

Nok en gang må det understrekes at selv om de kliniske og parakliniske parametere peker sterkt i retning av multipel sklerose, må det ikke foreligge alternative forklaringer eller diagnoser som bedre kan forklare tilstanden.

En rekke kliniske syndromer og mange multipel sklerose-liknende sykdomspresentasjoner utgjør særlige differensialdiagnostiske utfordringer. En del av disse tilstandene er nevnt i ramme 1. Selv om mange av differensialdiagnosene er sjeldne, bør utredningen ved mistenkt multipel sklerose med tilstrekkelig sikkerhet utelukke falskt positive eller falskt negative diagnoser. Særlig varsomhet er viktig hos pasienter med ukarakteristiske debutsymptomer og atypisk sykdomsforløp, positiv familieanamnese, komorbiditet med andre kronisk inflammatoriske tilstander og påfallende funn ved MR og spinalvæskeanalyse.

Diskusjon

Diagnostikk av multipel sklerose har tradisjonelt bygd på sykehistorie, klinisk neurologisk undersøkelse og supplerende analyser som leder til sikker diagnose og bidrar til å utelukke andre årsaker til pasientens symptomer. I det nye kriteriesettet legges det stor vekt på nødvendigheten av objektive kliniske holdepunkter for sykdomsattakk eller sykdomsprogrediering. Nummenhet og parestesier, vertigo, manglende likevekt, nevrologiske smerter og utmattelse er imidlertid vanlige og typiske symptomer ved multipel sklerose (12). Alle disse manifestasjonene kan opptre uten et sikkert objektivt korrelat.

Likeledes er det ikke på langt nær alle forbigående episoder av svakhet, diplopi, dyskoordinasjon, tap av balanse eller uklarheter i synsfeltet som noteres ned eller observeres av lege selv om de varer mer enn 24 timer.

Det forhold at disse hyppige og vanlige symptomer ikke ivaretas i det reviderte kriteriesettet fordi manifestasjonene ikke uten videre lar seg objektivisere, representerer en svakhet.

Attakkfrekvens er det kliniske effektmål som hyppigst har vært benyttet for å teste effekten av nye medikamenter i kliniske utprøvinger. En episode med neurologisk dysfunksjon, med eller uten objektiv bekrefteelse, som varer mer enn 24 timer er per definisjon et angrep. Etter denne definisjonen kan et angrep være trivielt og forbigående, uten betydning for pasienten, eller det kan eksempelvis resultere i permanent paralyse, blindhet eller inkoordinasjon. De fleste angrep har en middels alvorlighetsgrad.

Enkelte utprøvningsprotokoller har skjerpet kravene til hva som skal kalles et angrep, f.eks. ved at alle angrep skal verifiseres av nevrolog. Men selv når dette lar seg gjennomføre, vil tolkingen kompliseres av den subjektivitet som ligger i pasientens beslutning om å rapportere symptomer og i det kli-

Ramme 1

Differensialdiagnoser ved multipel sklerose

- *Metabolske sykdommer*
Subakutt kombinert bakstrengsdegenerasjon (vitamin B₁₂-mangel)
- *Autoimmune sykdommer*
Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, Behçets sykdom, sarkoidose, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulopati med sentralnervøs demyelinisering, antifosfolipidantistoffsyndrom, akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM), polyarteritis nodosa.
- *Infeksjoner*
HIV-assosiert myelopati, HTLV-1-assosiert myelopati, Lyme-borreliose, meningovaskulær syfilis, progredierende multifokal leukoencefalopati (PML), herpes zoster (HZV), hepatitt C (HCV)
- *Vaskulære sykdommer*
Sentralnervøs vaskulitt inkludert retinokokleær cerebral vaskulitt, familiære kavernøse hemangiomer, spinale durale arteriovenøse fistler², Eales' sykdom (periphlebitis retinae med blødninger i corpus vitreum samt sentralnervøse manifestasjoner), isolert angitt i sentralnervesystemet (IACNS) og cerebral autosomalt dominant arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL)
- *Genetiske syndromer*
Hereditære ataksier og hereditære paraplegier, Lebers optikusatrofi og andre mitokondriocytopatier, lysosomale sykdommer og leukodystrofier
- *Tilstander i bakre skallegrop og ryggmargen*
Arnold-Chiari malformasjoner, ikke-hereditære ataksier, cervikal spondylose og andre myelopatier²
- *Psykiatriske tilstander*
Konversjonsreaksjoner, somatiseringstilstander
- *Neoplastisk sykdom*
Primære hjernesvulster, spinale tumorer², lymfomer i sentralnervesystemet, paraneoplastiske tilstander
- *Klinisk isolerte syndromer³*
Optikusnevritt, isolerte hjernestammesyndromer og tverrsnittsmyelitt

¹ Humant T-cellelymfotrop virus type I

² Disse tilstandene eller gruppen av tilstander er særlig relevant ved differensialdiagnoser mot progredierende myelopati og primær progredierende multipel sklerose

³ Klinisk sikker multipel sklerose utvikler seg hos mange av disse pasientene eller forløpet lar seg vanskelig skille fra denne sykdommen

niske skjønn ved den neurologiske undersøkelse.

Inklusjon av MR-kriterier representerer den logiske konsekvens av det viktige bidraget MR-teknologien har hatt for forståelse og diagnostikk ved multipel sklerose. Nye prospektive studier viser høy sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi og nøyaktighet når de nye kriteriene anvendes (13, 14). Ved å bruke de nye kriteriene på pasienter med sykdomsdebut i form av et klinisk isolert syndrom mer enn doubles raten av pasienter med diagnosen multipel sklerose etter ett års observasjon (13, 14).

Det foreligger så langt ikke prospektive data som presist definerer de medullære lesjoners plass i diagnostikken. En studie av Bot og medarbeidere indikerer at nøyaktigheten i diagnostikken kan økes dersom diagnostikk av hjerne og ryggmarg kombineres (15). For øvrig har ingen av de aktuelle settene med MR-kriterier vært validert i re-

lasjon til differensialdiagnostisk vanskelige og kontroversielle tilstander karakterisert ved multiple disseminerte lesjoner i hjernens hvite substans (ramme 1).

De reviderte kriteriene er alt i alt et viktig bidrag for å klargjøre den diagnostiske prosess ved multipel sklerose. Kriteriene stiller større krav til så vel kliniker som radiolog/nevroradiolog, og kan synes unødvendig kompliserte.

På den annen side er multipel sklerose en kompleks sykdom som med dagens kostbare behandlingsalternativer gjør detaljerte og nyanserte diagnostiske kriterier nødvendig.

I klinisk sammenheng vil det være særlig viktig å ta stilling til relevante hendelser i anamnesen. En fyllestgjørende klinisk vurdering med evaluering av neurologiske utfall vil være av avgjørende betydning. En poengtert og adekvat klinisk informasjon på MR-rekvisisjonen vil være av største betydning for å kunne utnytte denne undersøkelsen på best mulig måte.

Vi forventer at bruk av de reviderte diagnostiske kriteriene vil muliggjøre en hurtigere verifisering av diagnosen med kortere latenstid mellom debut og diagnose (13, 14). Dette vil kunne ha terapeutiske konsekvenser siden tendensen internasjonalt klart går i retning av å starte behandling tidligere i sykdomsforløpet (16).

Skillet mellom monosymptomatisk demyeliniserende sykdom og multipel sklerose er viktig, og fanges opp på en god måte av de reviderte kriteriene. Mange mennesker med et enkelt multipel sklerose-liknende angrep utvikler aldri sykdommen. De sosiale og psykologiske konsekvensene av feil diagnose kan være store, og dette tilsier varsomhet og nøyaktighet i den diagnostiske prosess.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD 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.
2. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–69.
3. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Diaz-Villoslada P, Brieva L et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702–6.
4. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902.
5. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–5.
6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.
9. Bakke SJ, Lilleås F, Smievoll AI, Myhr G, Nakstad PJ, Bajic R et al. Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1349–51.
11. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831–5.
13. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47–53.
16. Midgard R. Moderne behandling av multipel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2254.