

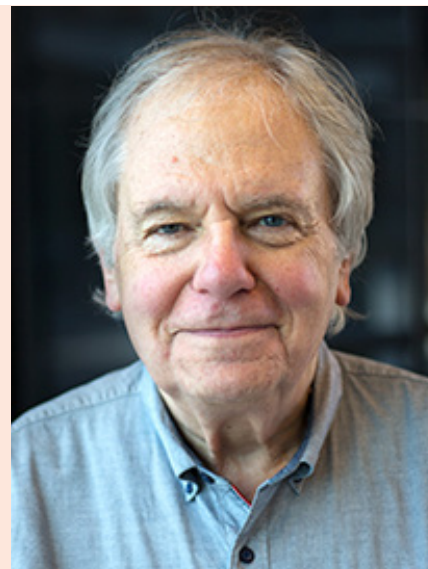
MS-SKOV OCH INFEKTIONSUTLÖSTA MS-PSEUDOSKOV

SAMMANFATTNING

Många infektioner, med virus eller bakterier, följs av utmattning och kraftnedsättning, vilket kan få allvarliga konsekvenser för personer som redan har fatigue eller förlamningar. Detta gäller för många olika neurologiska diagnoser. Risken är hög för personer med uttalade motoriska handikapp och är speciellt hög vid redan nedsatt andnings- och svalgfunktion. Infektionsutlöst trötthet blir ofta långvarigare hos personer med neurologiska sjukdomar.

Det finns ingen bevisad risk att infektioner framkallar nya MS-plack. Däremot finns det för MS-patienter en speciell risk, nämligen att infektioner, speciellt med feber, utlöser ett skovliknande tillstånd, ett pseudoskov. Vilket inte beror på nya plack, utan på att redan skadade nervfibrer fungerar sämre vid högre kroppstemperatur. Pseudoskovet kan ge lika allvarliga symtom som ett skov, men är kortvarigare.

Risken för pseudoskov i samband med Covid-19-infektion hos MS-sjuka med delvis dolda myelinsador bör uppmärksammas.



Oluf Andersen, professor emeritus på institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs Universitet och förtroendeläkare för Neuroförbundet Göteborg.

MS-SKOV

Ett MS-skov (äka skov) definieras som hastigt – inom dagar till veckor – insättande tillkomst av nya MS-symtom eller försämring av tidigare symtom som håller i sig i minst 24 timmar. Skovsymtomen kan vara synnervsinflammation (ca 25 %), hjärnstamssymtom (yrsel, dubbelseende, ca 25 %), ryggmärgssymtom (känslstörningar, förlamningar ca 40 %) eller symtom från andra områden i hjärnan (ca 15 %) och klingar oftast av inom dagar, veckor eller månader, men kan helt eller delvis bli bestående.

MS-PSEUDOSKOV

Ett pseudoskov (oäka skov) framkallar liknande symtom som ett skov, men är ofta övergående inom några dagar. Typiskt är feberutlösta pseudoskov som pågår så länge kroppstemperaturen är över en viss nivå. Pseudoskov förekommer även i samband med utmattning,

antingen fysisk (där höjd kroppstemperatur i samband med muskelarbete kan spela en roll) eller mental, ofta kombinerat.

Pseudoskov hos MS-patienter förekommer både i sjukdomens skovfas och i progressfasen (gäller både primär och sekundär progression). I skovfasen uppträder pseudoskovet oftast under tiden efter ett skov, då det kopierar senaste skovets symtom. T.ex. efter en synnervsinflammation som i övrigt förefaller utläkt, kan kroppslig ansträngning framkalla övergående dimsyn på samma öga som nyligen drabbats av synnervsinflammationen. Det förekommer också att ett pseudoskov, som utlösts av t.ex. ansträngning, kan utlösa nya symtom som förbådar symtombilden i ett kommande skov, vars symtom då antas ha förelegat i subklinisk (omärkbar) form före det tydliga skovet. Det vanligaste pseudoskovet uppträder dock (som ett pålagrat skov) i

progressfasen, när en patient med pågående progress får en akut påspädning av symtom från samma funktioner som redan drabbats av progressen. T.ex. kan en gångstörning som hittills medfört behov av stödkäppar öka och ge behov av rullstol under några dagar i samband med en febril urinvägsinfektion. Även i progressfasen kan pseudoskov förbåda kommande symtom, t.ex. kan en synstörning eller yrsel som uppkommer i samband med febril urinvägsinfektion förvarna om att progressen senare även kommer att omfatta den typen av störning av ögonrörelserna som kallas INO (Internukleär oftalmoplegi).

Även om många faktorer kan framkalla ett pseudoskov är feber ändå den starkaste och tydligaste. Innan vi förklarar det skall vi kort påminna om uppbyggnaden av myelinet, som är ett skyddande och elektriskt isolerande hölje, en skida runt nervfibrerna som gör

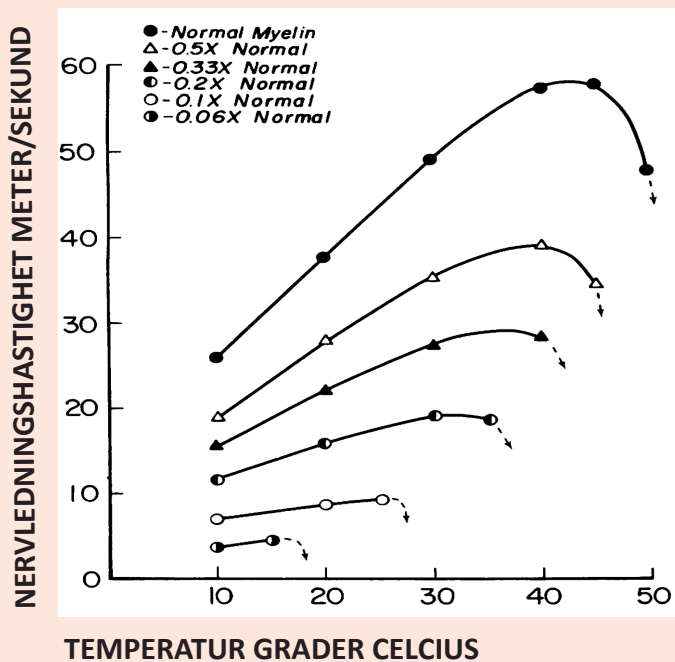
att våra elektrokemiska nervimpulser kan röra sig oerhört snabbt (ungefär 50 meter i sekunden). Myelinet byggs upp genom att de myelinbildande cellerna roterar runt nervfibern i segment på ca 1 millimeter och lägger skikt på skikt av myelin, upp till 20 varv (som alltså bygger upp en skida med 20 skikt). Olika fibrer har olika antal skikt av myelin motsvarande kraven på snabbhet i olika delar av nätverket. Många varv, dvs. kraftig myelinskida ger snabb ledningshastighet.

Hos MS-sjuka där immunsystemets celler och antikroppar skadar myelinet under den autoimmuna processen, kan större eller mindre del av myelinskidan gå förlorad. I skadade områden med tunnare myelin rör sig nervimpulsen onormalt långsamt och vid förlust av myelinskidan minskar impulshastigheten på en bevarad nervfiber till ca 1 meter i sekunden. MS-angreppen

är fläckvisa och alla grader mellan en skadad till en normal myelinskida kan uppkomma. Denna variabilitet tillsammans med var skadan skett i nervsystemet, hur många fibrer som skadats och inte minst om skadan blivit så svår att även nervfibern förtvinat, förklarar variationen i MS-symtomen. Det kan ge allt från lätta domningar, trötthet, långsamhet till svåra handikapp.

För att förstå det feberutlösta pseudoskovet måste man inse sambandet mellan myelintjockleken som står för isoleringen mot de elektriska impulserna – antalet varv – och impulshastigheten. Normala nervfibrer leder optimalt omkring 37 grader och hastigheten minskar kraftigt vid nedkylning, men för MS är det mer dramatiskt vad som händer vid uppvärmning, dvs. muskelarbete eller feber. Vid en viss kritisk kroppstemperatur

sjunker nervledningshastigheten snabbt och fibern upphör att leda nervimpulser, vilket kallas nervledningsblock. Den kritiska temperaturen i en viss nervfiber är starkt beroende av hur mycket fibern är skadad. För jämförelse: De flesta av oss har hört talas om ”värmeslag”, en extrem och livsfarlig situation där nervledningsblock inträffar, nämligen vid kroppstemperatur över 42 grader. Då handlar det om ett tillstånd med koma, när många fibrer i hjärnan drabbas av detta. Poängen vid MS som slår fläckvis, är att ett nervledningsblock kan inträffa i nervbanor på olika ställen – kanske i en liten nervbana i ryggmärgen eller i nervtrådar i synnerv eller i känselnerv till handen. Beroende på om MS-inflammationen redan har skadat nervtrådar just där. Detta samband framgår av figuren nedan, som visar sambandet mellan kroppstemperatur och nervledningsblock. Eftersom MS skadar högst olika på olika ställen



FIGURTEXT:

Visar att nervledningshastigheten i den normala fibern har ett optimum vid och strax över 37 grader och sjunker vid nedkylning, samt att det strax över detta optimala temperaturintervall inträffar ett abrupt fall i hastigheten åtföljt av ett totalt ledningsblock. Följande 5 fibrer uppvisar tilltagande skada som simulerar MS-angrepp, där 0.5, 0.33, 0.2, 0.1 resp. 0.06 delar av myelinskidan är kvar (skidans diameter mättes som elektrisk resistans). Figuren är en förenkling på så vis att den endast tar hänsyn till myelinskadan, där det första inflammatoriska angreppet sker. Men den åtföljande skadan på nervfibern (neurodegeneration, ett resultat av myelinskadan) kan på sikt orsaka svårare, progressiva symtom. Om även nervfiberns diameter därmed minskat skulle kurvorna ligga lägre, d.v.s. med lägre temperatur vid nervledningsblocket.

ANM. Bilden är reproducerad från Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1974, 37, 152-161 med tillstånd från förlaget. Det har naturligtvis inte varit möjligt att mäta dessa nervledningshastigheter direkt hos en människa med MS. Figuren visar en matematisk modell baserat på experimentella studier på isolerade frilagda nervfibrer från octopus, men återspeglar trovärdigt vad som kan hända vid MS.

i hjärna och ryggmärg, blir temperaturen då nervledningsblock inträffar på olika ställen olika. En viss nervfiber får en svår myelinskada som ger pseudoskov vid kroppstemperatur 41 grader (t.ex. om MS-patienten får svår infektion med sepsis). En annan punkt får en måttlig myelinskada och slås ut vid 39 grader (kan inträffa vid urinvägsinfektioner). Medan en punkt med en lindrigare myelinskada slås ut vid 38 grader (en temperatur som man normalt har övergående vid kraftigt muskelarbete) och ibland kan man "väcka" utslagna nervfibrer till liv genom att kortvarigt sänka kroppstemperaturen till 36 grader.

En virusinfektion kan alltså slå ut olika funktioner beroende på vilka myelinskador som redan finns och hur hög febern blir. Även om vissa pseudoskov kan orsaka svåra handikapp är det viktigt att veta att det minskar om man får den utlösande faktorn – framför allt febern – under kontroll.

Flera epidemiologiska studier visade en ökad risk för ett MS-skov i samband med övre luftvägsinfektioner (här ingick vanliga förkylningar). Data som användes i dessa studier var antalet skov under infektionsperioder (som definierades lite olika, antingen korta, två veckor efter att infektionen börjat eller längre, t.ex. från en vecka före till tre veckor efter att infektionen börjat). Problemet var att dessa studier var okontrollerade, baserade på att deltagande personer med MS själva rapporterade skov och infektioner. I senare studier baserade på magnetkameraundersökningar, antingen regelbundna med en månads intervall eller i samband med infektioner, visade två av tre studier inget samband mellan infektioner och uppkomst av MS-plack. Detta är inte slutgiltigt avklarat, men det finns idag inget stöd för att infektioner skulle framkalla MS-plack.

” Om en MS-sjuk som drabbats av Covid-19 får snabbt ökande neurologiska handikapp bör ett feberutlöst pseudoskov misstänkas och feberreducerande åtgärder övervägas.

Många frågor runt coronavirus och MS är pga. den korta observationstiden obesvarade, men stora ansträngningar görs nu för att fånga in sådan information. I svenska MS-registret finns nu en modul där man vid varje patientkontakt kan registrera eventuell Covid-19, eventuella komplikationer och eventuella konsekvenser för medicineringen. Dessa data från det svenska och andra nationella MS-register samlas nu till en internationell databas som hantearas av MSIF www.msif.org i samarbete www.msdataalliance.com.

Det finns fortfarande inget som tyder på att coronavirus skulle utlösa äkta MS-skov, eftersom vanliga luftvägsvirus inte innebär någon påvisbar risk. Dessutom gav SARS (epidemin 2004) som ju berodde på ett besläktat coronavirus, veterligt inte några neurologiska biverkningar. Det har hittills inte visat sig vara någon risk för neurologiska komplikationer efter Covid-19, dock ett fall av Guillain-Barré samt ett fall av hjärninflammation har rapporterats bland ett extremt stort antal drabbade. Däremot eftersom svår coronavirusinfektion ledsagas av hög feber, kan man förutsäga att pseudoskov med kraftiga symtomökningar kommer att inträffa hos MS-patienter som är disponerade på grund av delvis dolda myelinskador. Ofta har dessa patienter erfarenhet av pseudo-

skov från tidigare feberepisoder, lite beroende av hur hög feber det handlar om.

Detta är en ögonblicksbild av aktuella data och det finns givetvis väldigt mycket annat att tänka på, bl.a. att MS-patienter som är äldre eller har andra sjukdomar (högt blodtryck, lungsjukdomar) är dubbelt sårbara. I denna artikel fokuserar vi på neurologiska aspekter, men det allvarliga senstadiet i coronasjukdomen som leder till respiratorvård ledsagas ofta av sepsis med coronaangrepp på flera organ utöver lungorna.

INFEKTIONER OCH MS-MEDICINER

Vid denna artikels pressläggning fanns inga rapporter om att MS-medicinerna skulle innebära någon ökad risk för svårare symptom vid coronavirusinfektion. På svenska MS-sällskapets hemsida www.mssallskapet.se finns en gradering av teoretiska risker för olika MS-läkemedel, men riktlinjer för den praktiska hanteringen saknas ännu. Eftersom MabThera blivit ett dominerande MS-läkemedel i Sverige tar vi detta som exempel. MabThera hämmar vissa av våra vita blodkroppar, B-celler med ytmarkören CD20, som är på väg att utvecklas till antikroppsbildande celler. Det är inte så sannolikt att MabTherabehandling skulle innebära en allvarligt ökad risk vid coronavirusinfektion eftersom MabThera specifikt hämmar just B-celler (viktiga främst för bakteriella infektioner) och virusförsvaret är T-cellsberoende. Det finns dock stor osäkerhet här, och reaktivering av zoster (bältros) och hepatit beskrivs som en ökad risk vid MabTherabehandling och enstaka allvarliga TBE-infektioner har observerats hos MabTherabehandlade (förvisso i dessa fall inte på MS-indikation). Det är dessutom möjligt att patienter som står på MabThera inte kan utveckla den åtråvärda immuniteten efter

genomgången coronavirus-infektion. Efter en sedvanlig MabTherados ligger nivån CD20-markerade celler i blodet lägst efter 3-4 månader och tenderar att återhämta sig efter 6 månader, men enligt svenska erfarenheter ser man ändå ingen tendens till att MS-aktivitet återkommer efter 6 månader. Flertalet B-celler finns i kroppens lymfsystem och lymfkörtlar, inte i blodet. Reumatologerna, som har lång erfarenhet av MabTherabehandling, verkar inte förlita sig på CD20-värdet som behandlingskontroll. Utan i den reumatologiska litteraturen diskuterar man större paneler av olika typer vita blodkroppar som kan hjälpa till att utvärdera behandlingseffekten. Ifall pågående MabTherabehandling innebär en ökad risk vid coronavirusinfektion går det inte enkelt att omedelbart minimera denna risk. Fortfarande försöker man ändå att minimera risken genom för-

dröjning av nästa intravenösa dos, oftast 3 månaders fördröjning (men olika på olika centra) av planerade halvårsdoser av MabThera under Covid-19-epidemin. Det finns ingen säker dokumentation som kan väga för- respektive nackdelar med detta. Återigen kan bevakningen med vårt nationella MS-register ge fortlöpande information om eventuella coronaviruskomplikationer eller eventuell ökning av skov. Det förefaller logiskt att övervaka förlängning av ordinarie behandlingsintervall med tätare MR-kontroller.

Brasklapp: Även om det är högaktuellt att diskutera teoretiska risker med Covid-19 hos patienter som står på MabThera, får vi inte glömma ett stort antal säkerställda ökade risker med olika infektioner i samband med pågående behandling med olika MS-läkemedel.

KONKLUSION

Om en MS-sjuk som drabbats av Covid-19-infektion får hastigt ökande neurologiska handikapp som eventuellt bidrar till intensivvårdsindikation, bör möjligheten av ett feberutlöst pseudoskov ingå i den diagnostiska analysen och feberreducerande åtgärder kan övervägas.

Jag tackar Caroline Persson på Kompassen Råd & Stöd för genomarbetning av manuskript.

Oluf Andersen, professor emeritus på institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs Universitet och förtroendeläkare för Neuroförbundet Göteborg.

<https://neurophys.gu.se/sektioner/klinisk-neurovetenskap/forskning/neurologi/ms>



” Åtalades för krokben. Fälldes i tingsrätten.

” Heter det skärtorsdag för att det är en nästan röd dag?

” Vad var det som gjorde att du föll ner i spelmissbruk?

- Jag tippade.



Foto: Roland Hansen

ULF BENKEL

Ulf är frilansjournalist, föreläsare och författare och har de senaste tolv-tretton åren ägnat sig mycket åt ordvitsar och ordvitsande. Hitills har detta bland annat tagit sig uttryck i fyra böcker, vitskontot Göteborrrrg! på Instagram samt återkommande föreläsningar i ämnet på bibliotek och i bokhandlar, på museer och i kulturhus, i skolor, hos föreningar och på litteratur- och språkkonferenser.

Ulf besökte oss den 12 mars och berättade om vitsar. Det var en uppskattad och populär aktivitet. Det bjöds på fika, mycket skratt och trevlig gemenskap.