

Multiple Sclerose

Klinische en biochemische aspecten

Jeroen van Eijk, neuroloog JBZ,
Utrecht 12 maart 2024



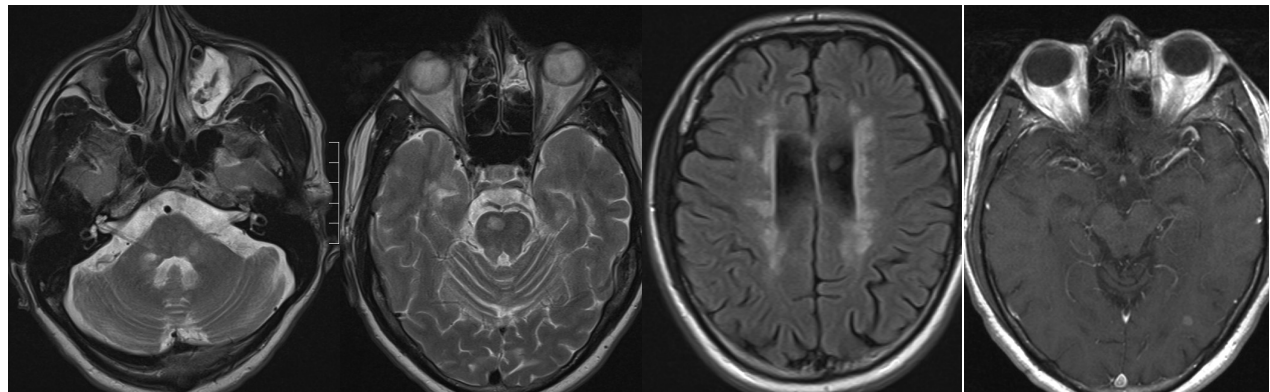
- I received honoraria for lectures and advisory boards (Merck, Sanofi-Genzyme, BMS, Biogen, Novartis, Roche)

- Wat is Multiple Sclerose ?
- Wat zijn de symptomen?
- Diagnose
- Behandeling
- Nieuwe ontwikkelingen
- Wanneer hebben we jullie nodig?



Wat is Multiple Sclerose

- Meerdere verhardingen
- Centraal zenuwstelsel
- Auto-immuunziekte



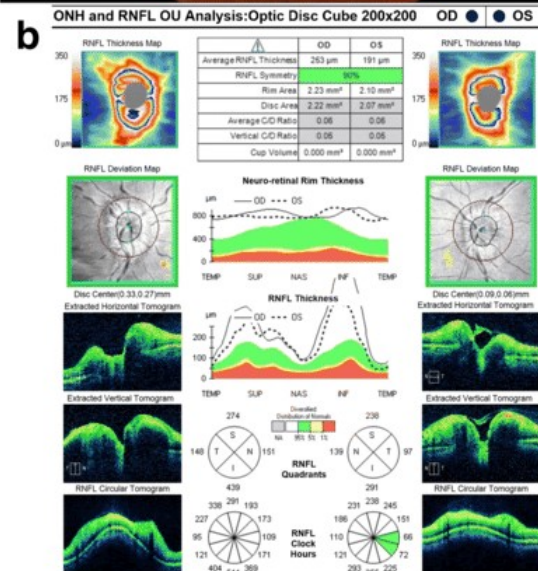
- 25.000 mensen met MS in NL
- Prevalentie ongeveer 1:700
- Vrouw/ man 2-4:1
- Leeftijd 20-40, Mannen vaak later en PPMS
- Noorderbreedte/ Vit D

Neuritis Optica

Oogzenuwontsteking

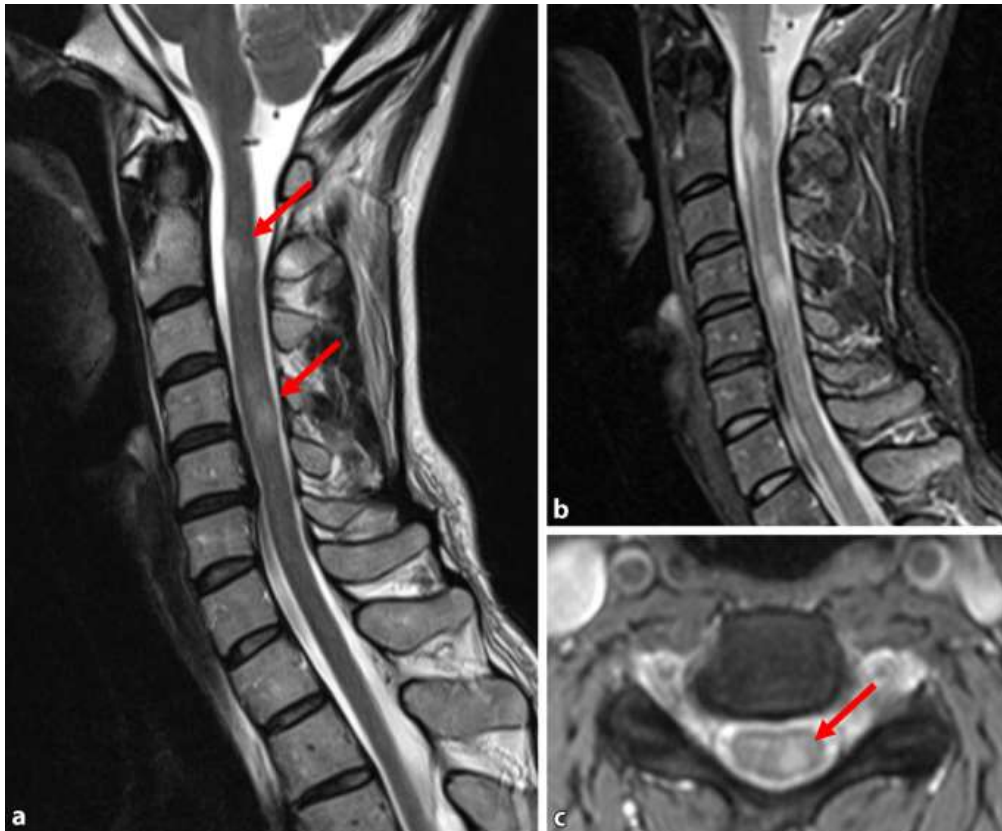


Neuritis Optica

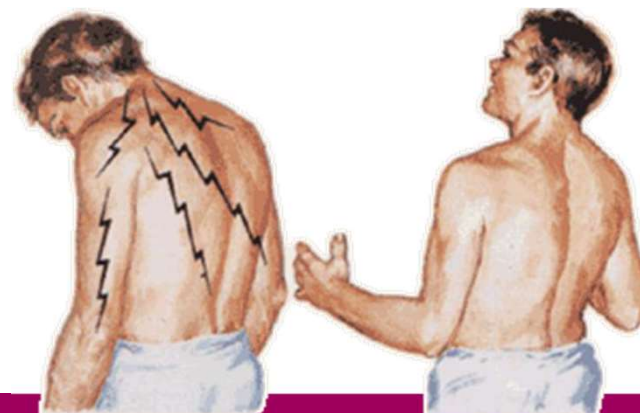
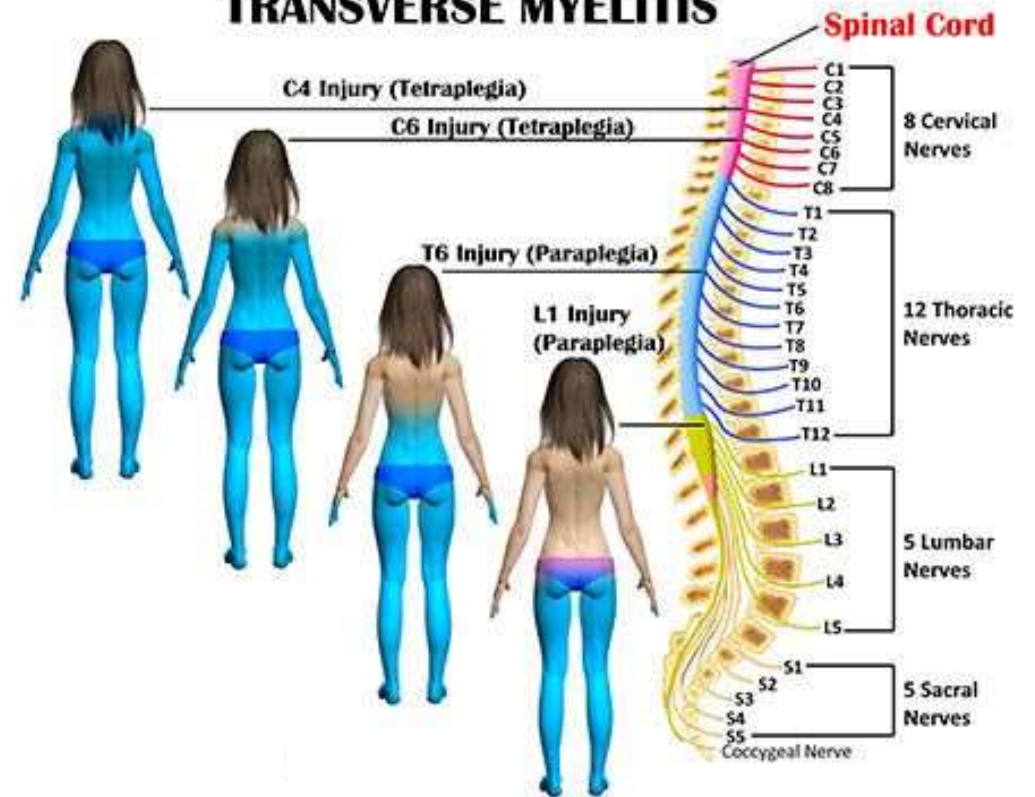


Myelitis (transversa)

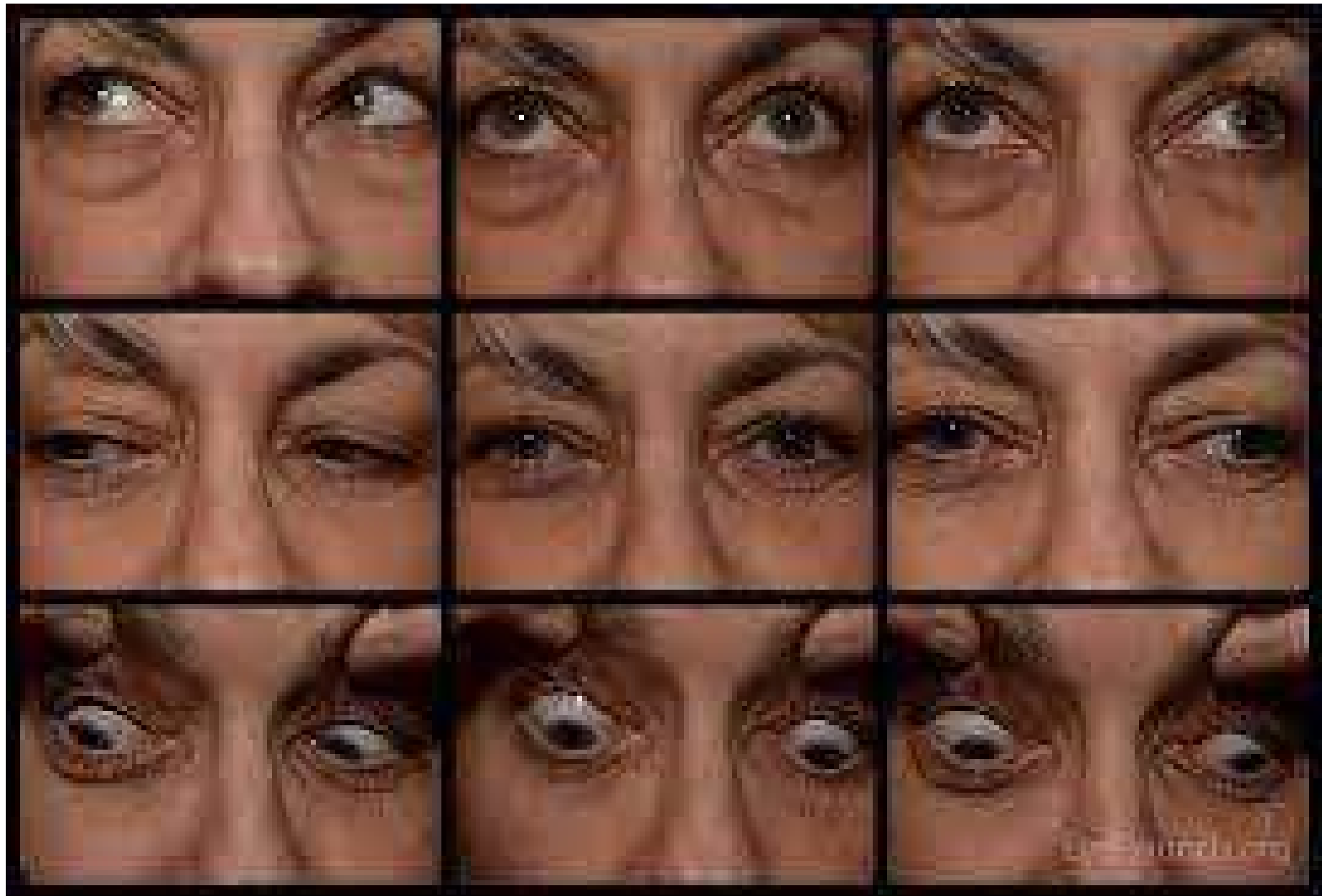
Ruggemergsontsteking



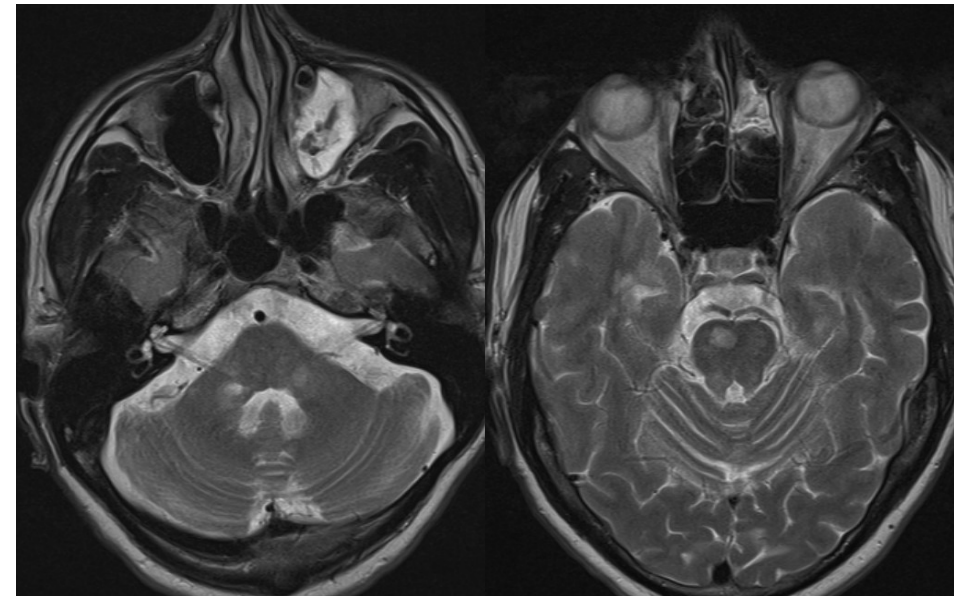
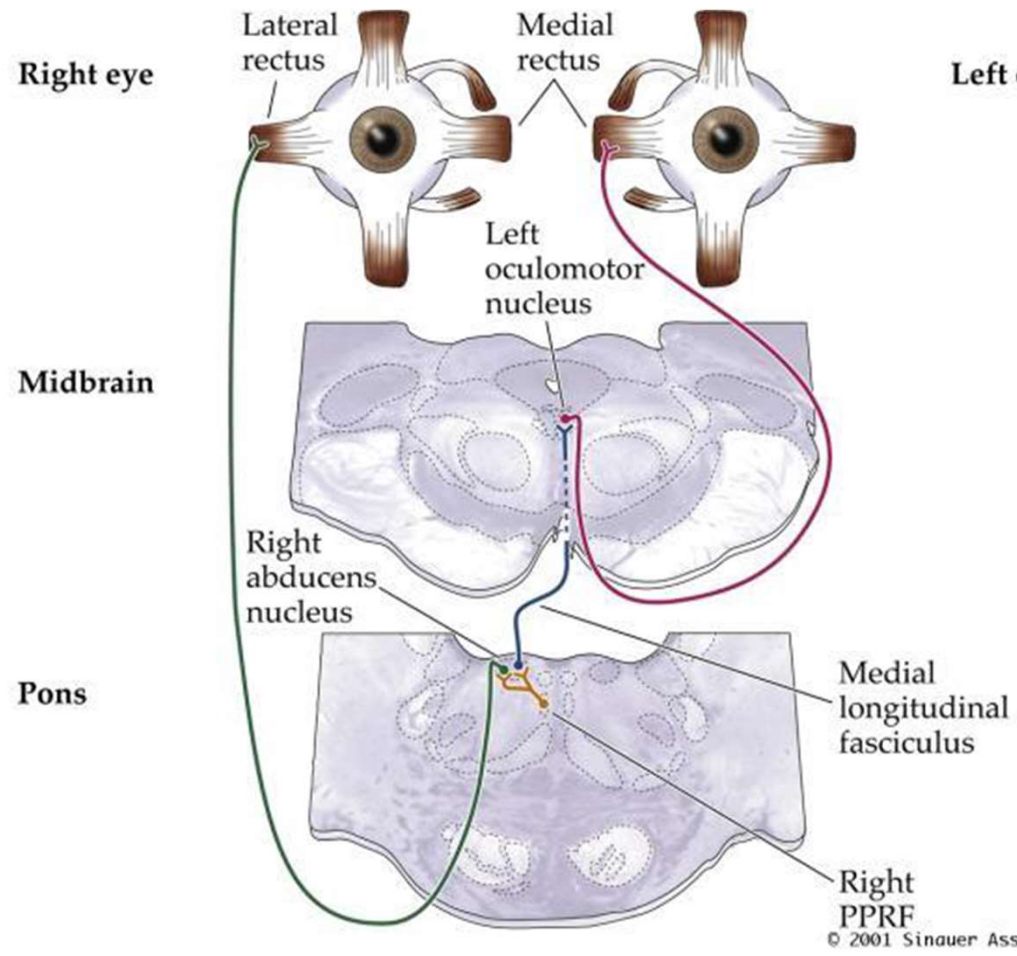
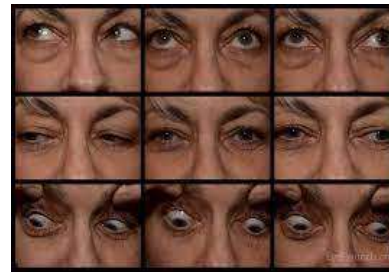
TRANSVERSE MYELITIS



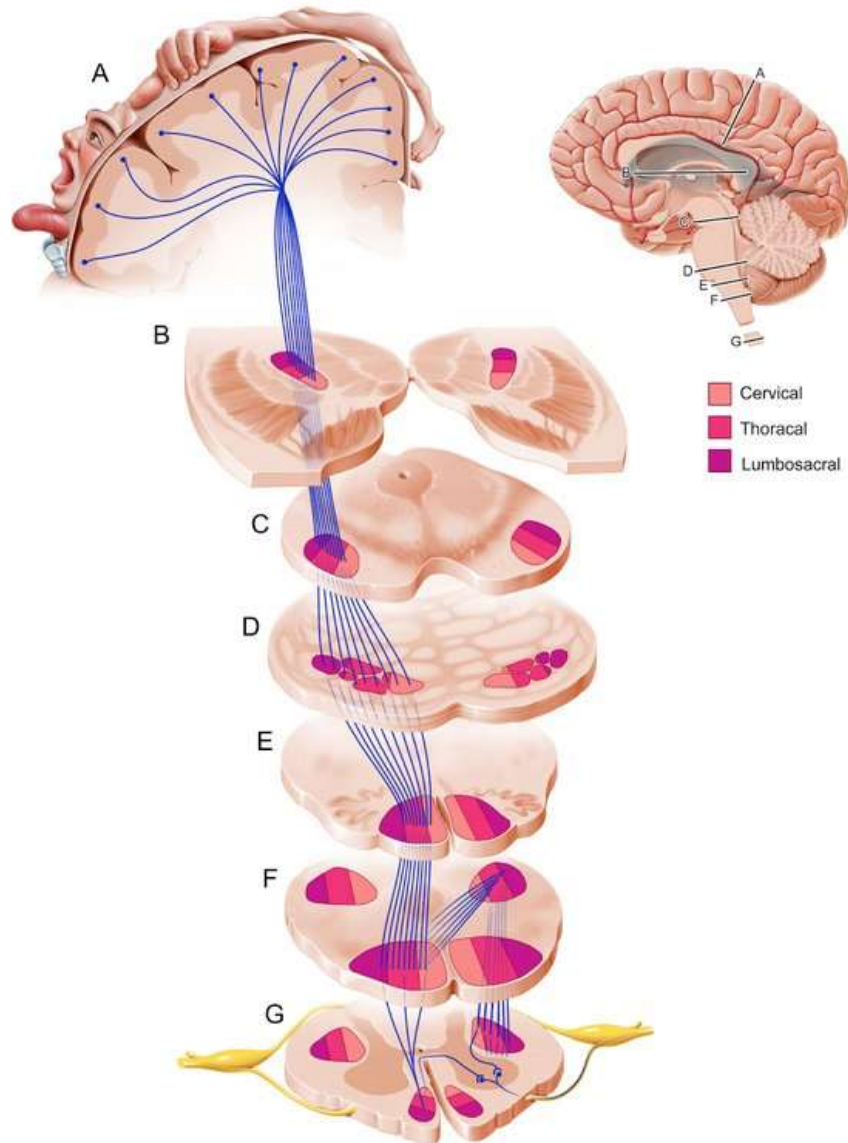
Hersenstamsyndroom



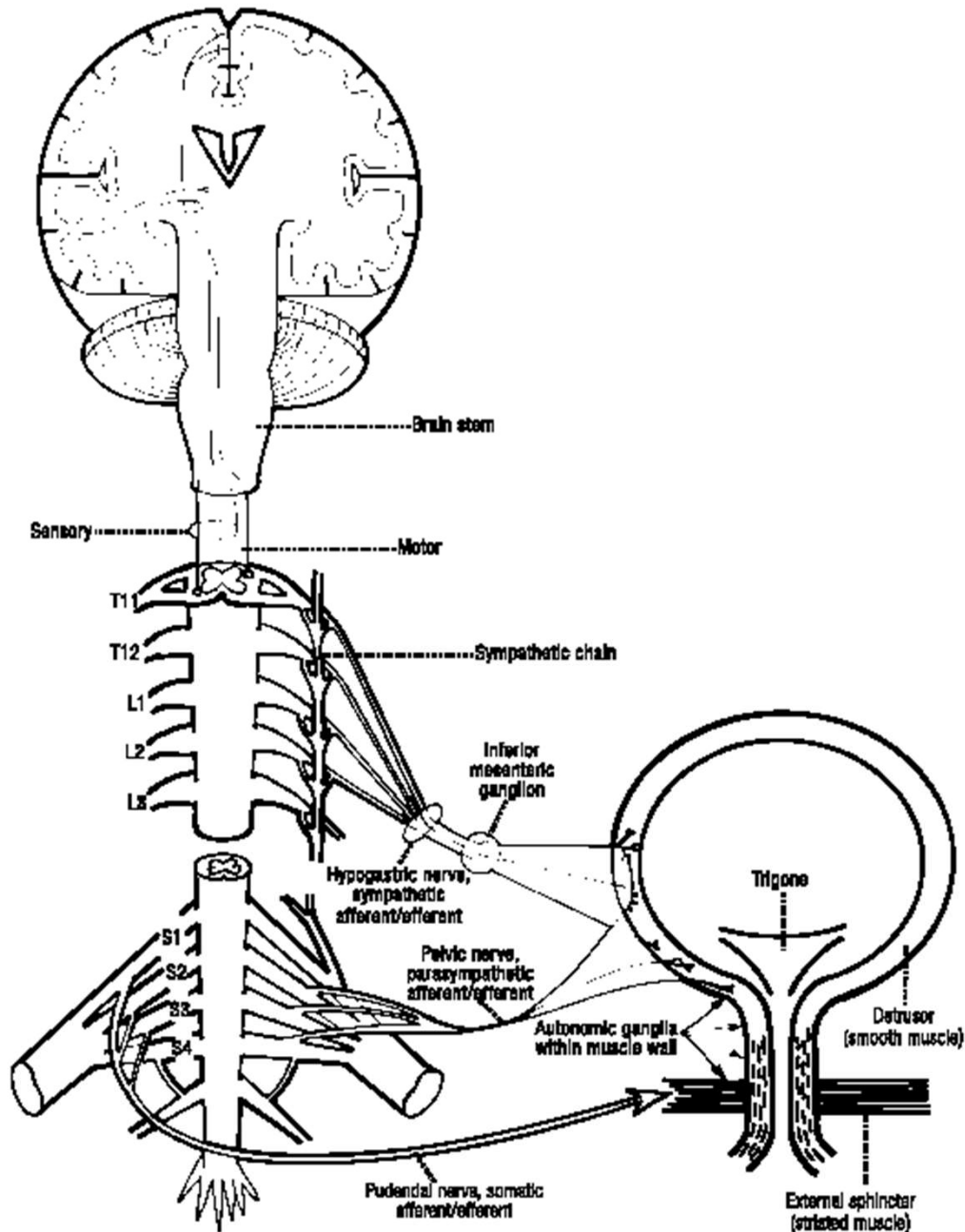
Hersenstamsyndroom



Piramidebaanlaesies/ motoriek



Autonome stoornissen



- Overactieve blaas
- Nycturie
- Urgeklachten
- Incontinentie
- Retentieblaas
- Blaaskrampen

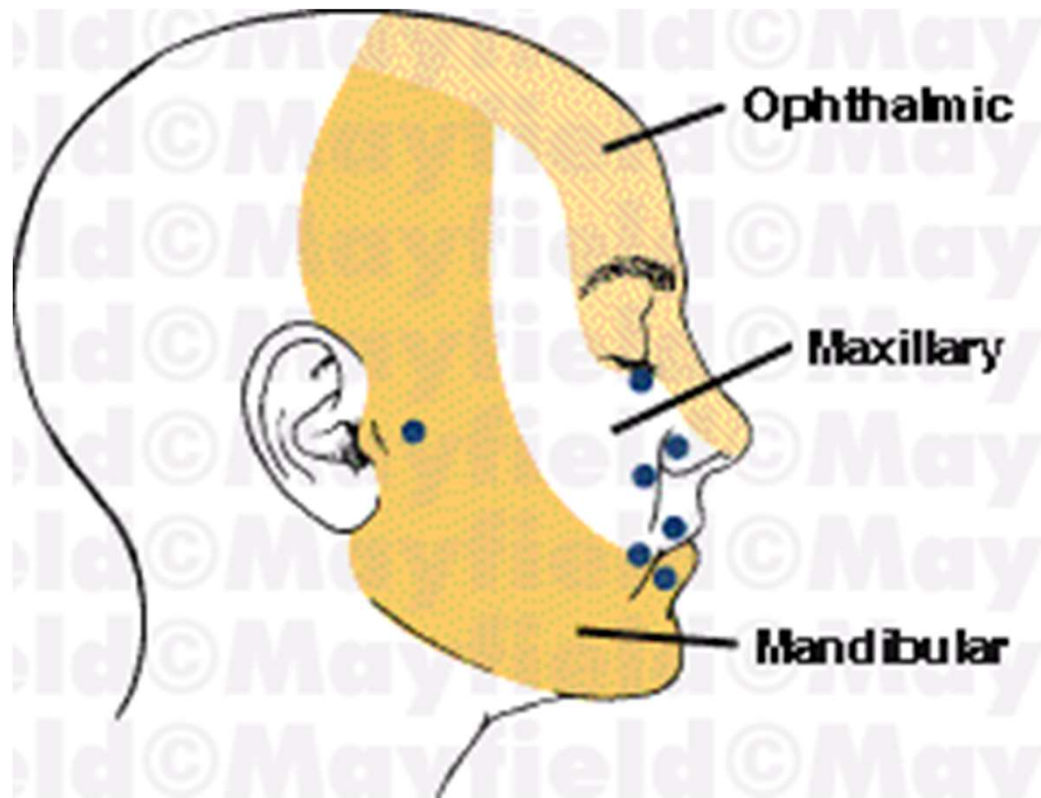
Vermoeidheid



80-90%

Impact (arbeids)participatie

Impact QoL



Neuralgie

Centrale pijn

Musculoskeletale pijn

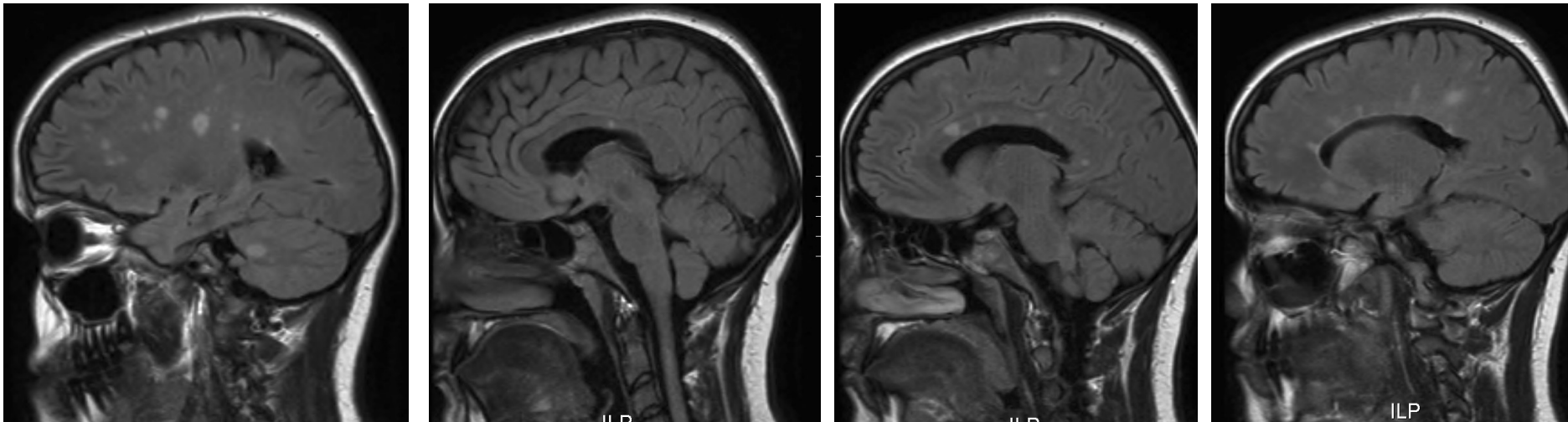
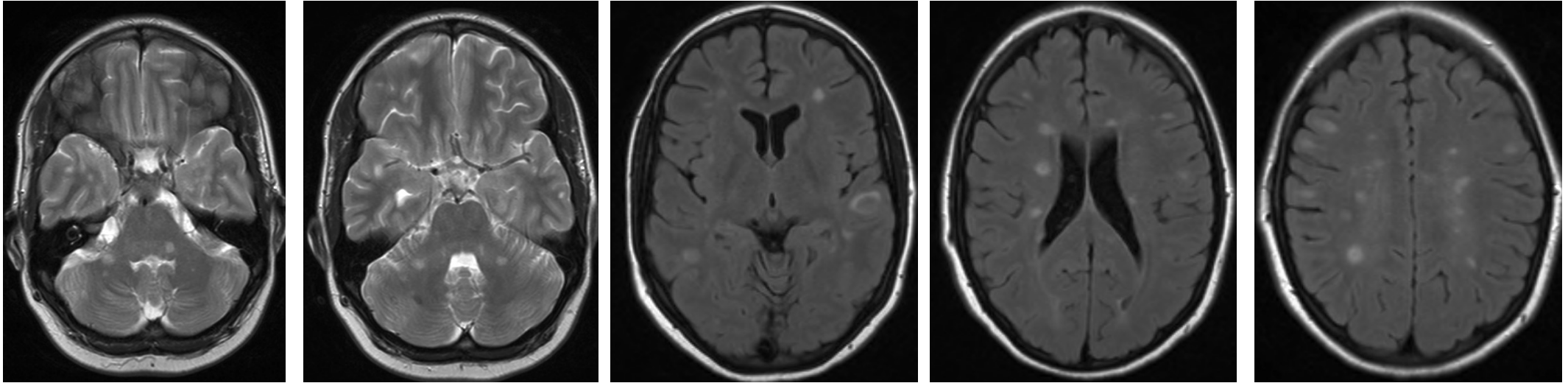
2017 McDonald criteria for demonstration of dissemination in space and time by MRI in a patient with a clinically isolated syndrome

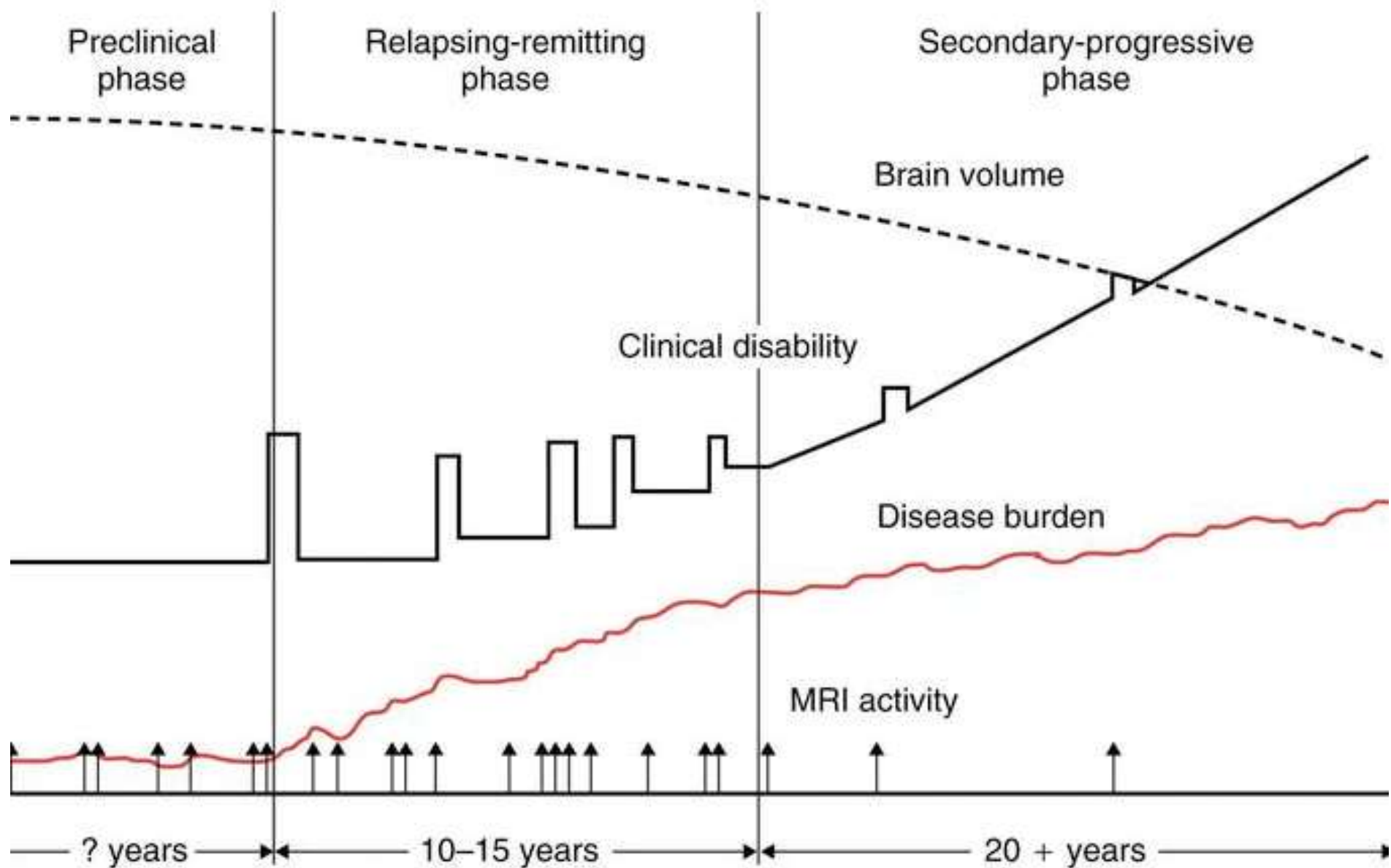
- Dissemination in space can be demonstrated by one or more T2-hyperintense lesions* that are characteristic of multiple sclerosis in two or more of four areas of the CNS: periventricular,† cortical or juxtacortical, and infratentorial brain regions, and the spinal cord
- Dissemination in time can be demonstrated by the simultaneous presence of gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions* at any time or by a new T2-hyperintense or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI

*Unlike the 2010 McDonald criteria, no distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required. †For some patients—eg, individuals older than 50 years or those with vascular risk factors—it might be prudent for the clinician to seek a higher number of periventricular lesions.

Diagnose

Klinisch en radiologisch

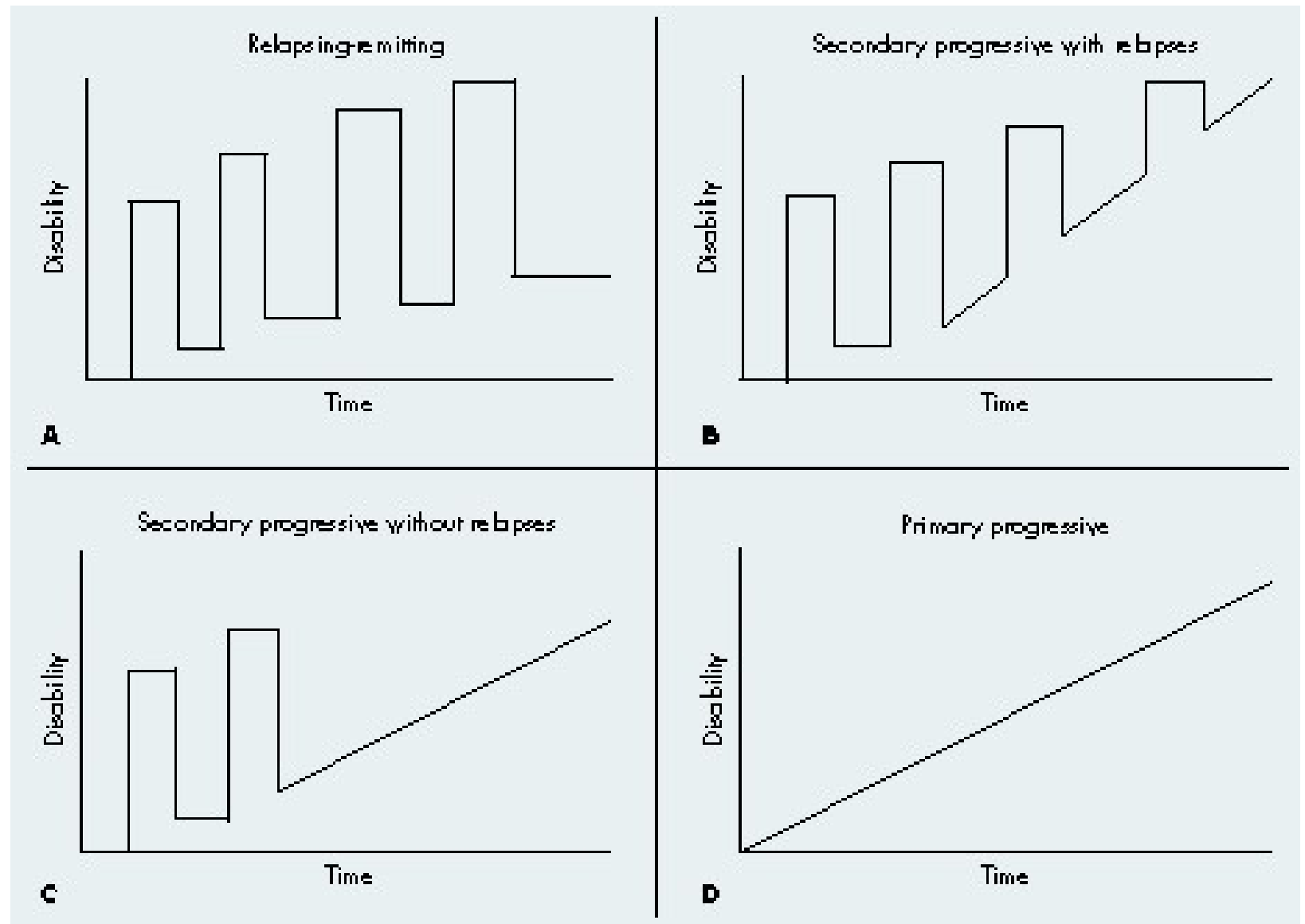




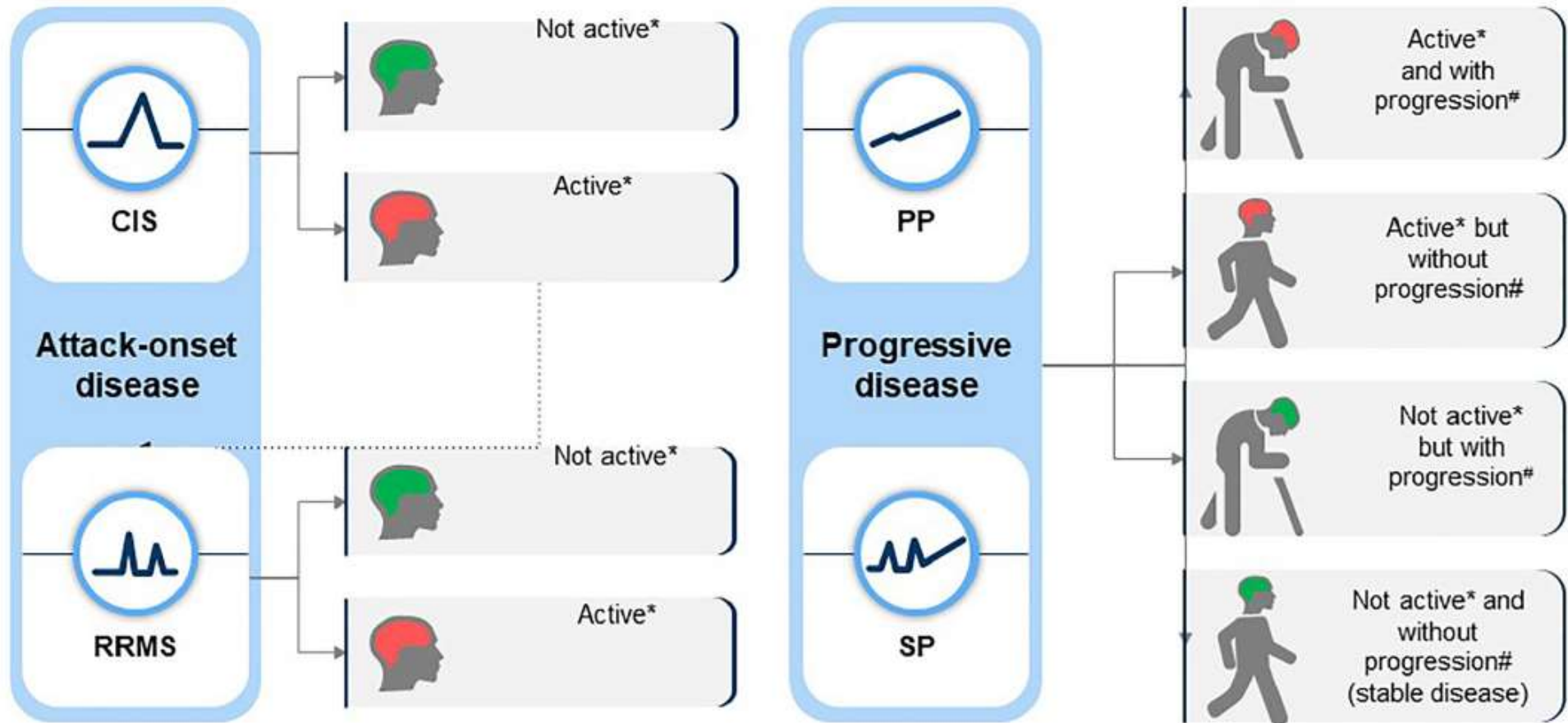
MS vormen

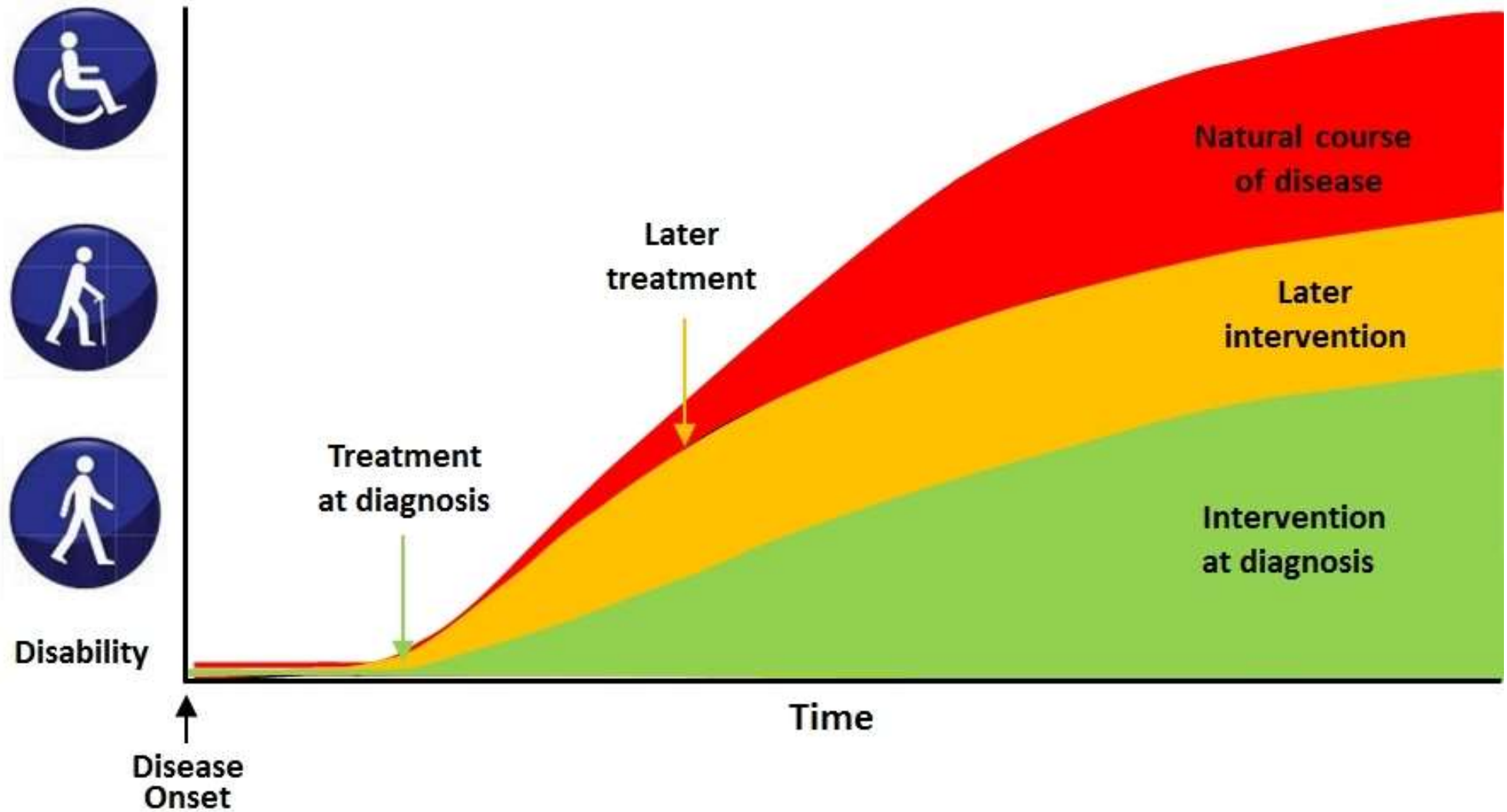
- CIS
- RR-MS
- SP-MS
- PP-MS
- RP-MS

- (RIS)

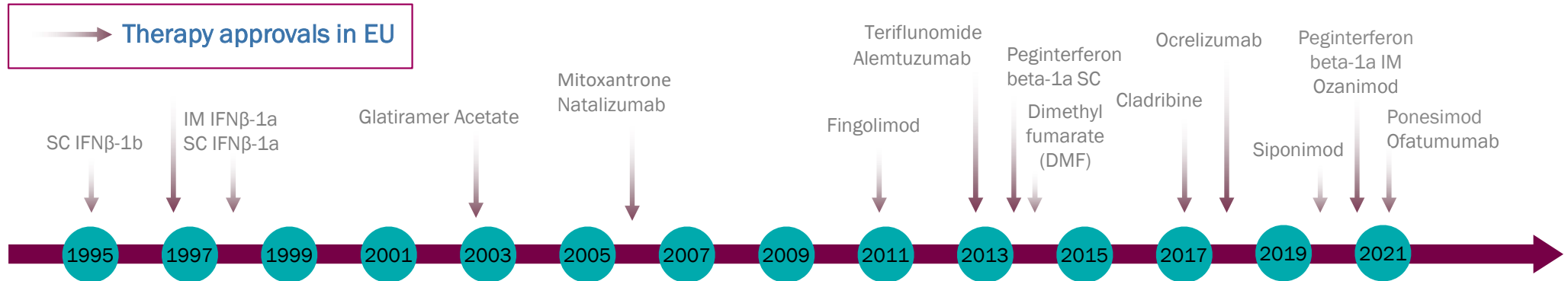


Indeling





Optimale behandeling Medicamenteus



BTK inhibitors in the future?

Evobrutinib

Tolebrutinib

Fenebrutinib

Orelabrutinib

Optimale behandeling complementair

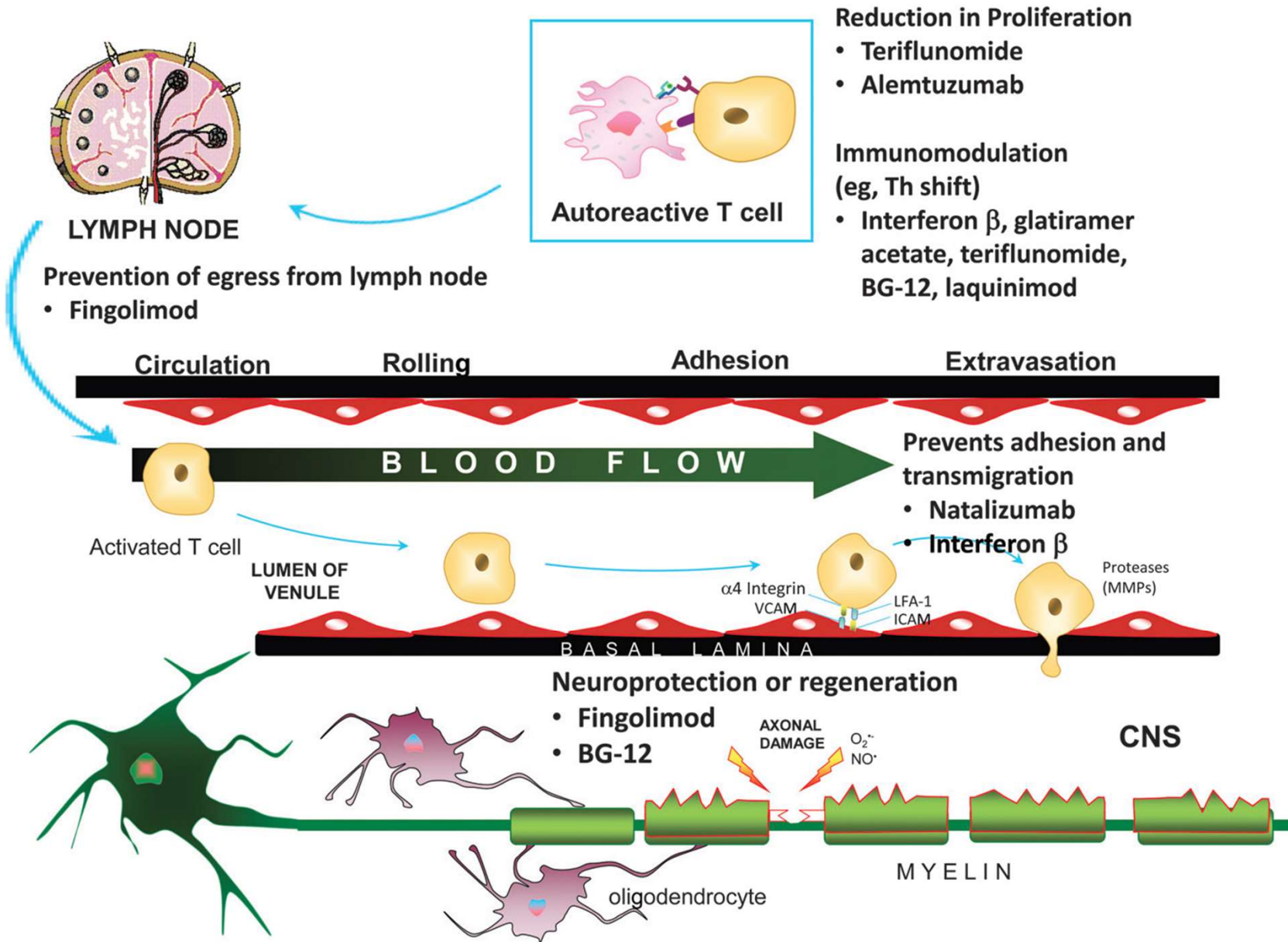
- Leefstijl
- Voeding
- Bewegen
- Slapen
- Mentaal welbevinden, acceptatie, omgaan met

Optimale medicamenteuze behandeling

- Inductie vs escalatie/ onderhoud
- Vroege risico's vs toenemende risico's



Werkingmechanisme/ bijwerkingen



- Immunosuppressief/ immunomoduloir
- Belangrijkste bijwerkingen
- Infecties
- overgevoeligheidsreacties

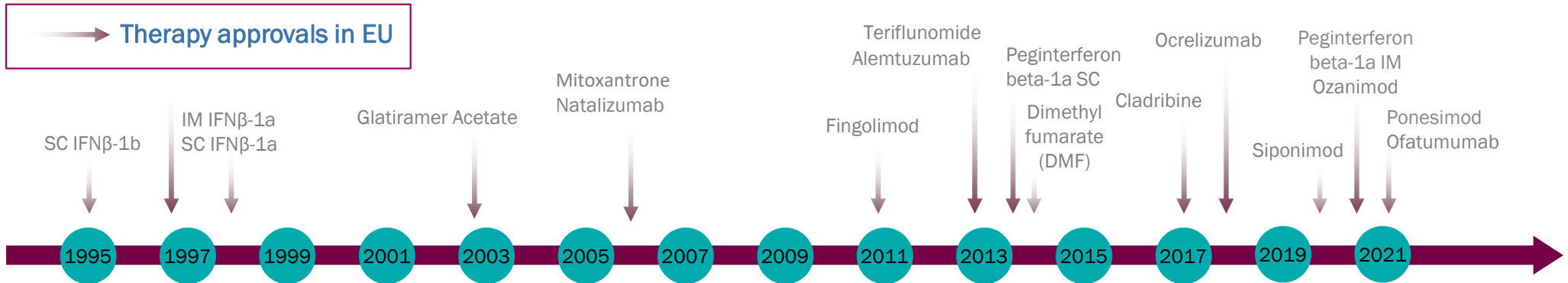
Ontwikkelingen Medicatie

Nieuwe medicatie

Uitgestelde giften

Starten/ stoppen

HSCT (stamceltherapie)



BTK inhibitors in the future?

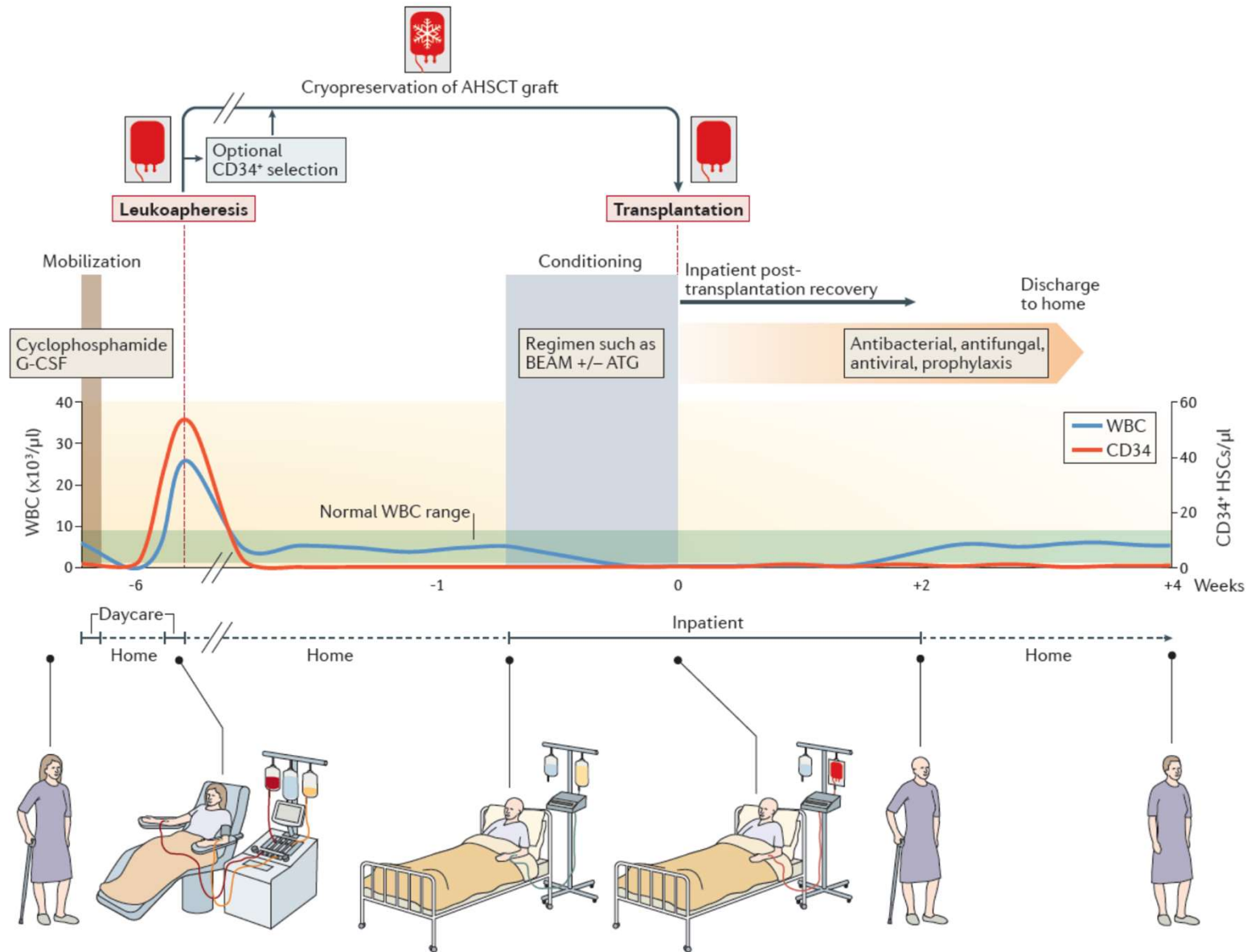
Evobrutinib

Tolebrutinib

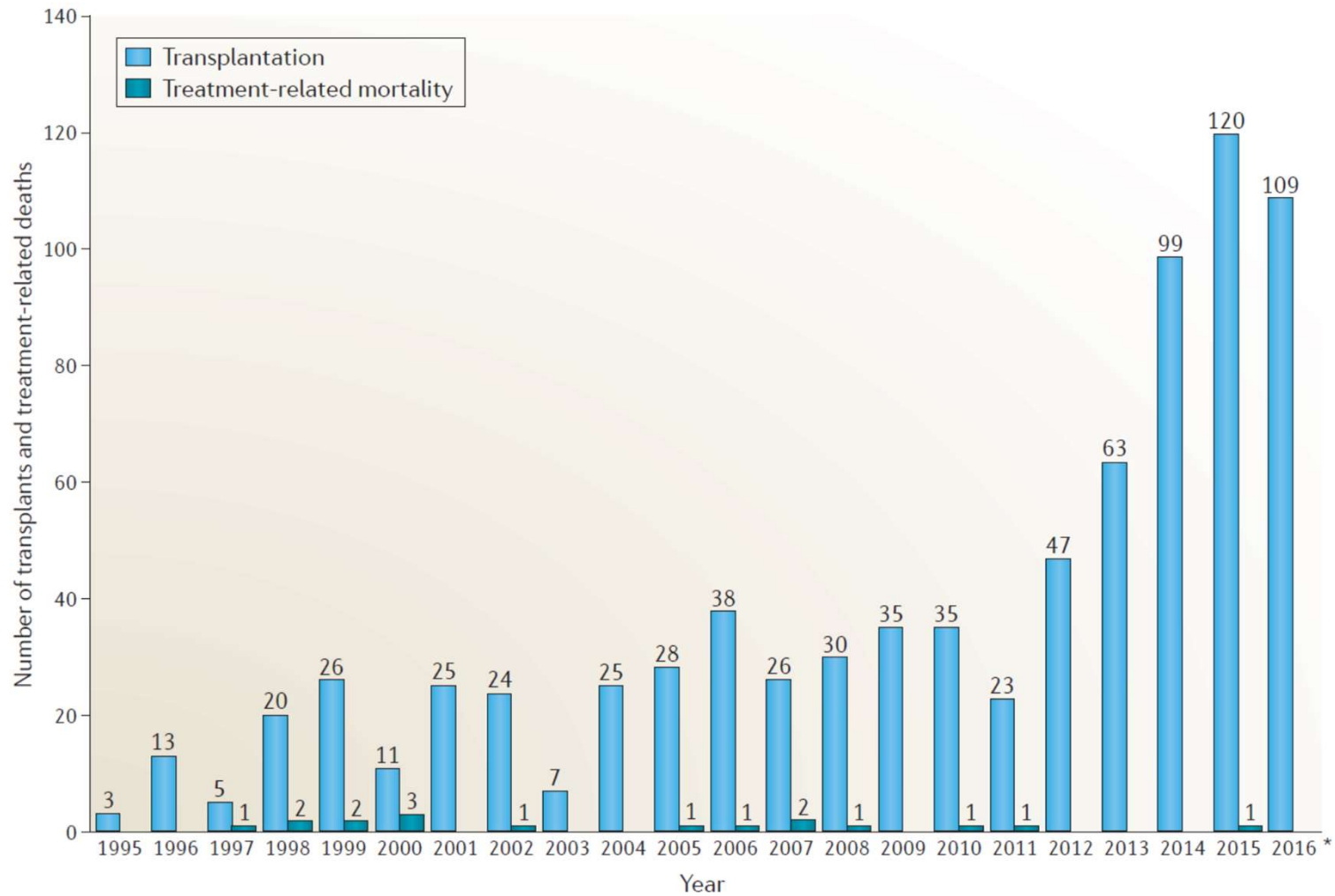
Fenebrutinib

Orelabrutinib

Stamceltherapie



Risico op overlijden



Muraro et al., Autologous haematopoietic stemcell transplantation for treatment of multiple sclerosis Nature Reviews Neurology July 2017

Optimale behandeling

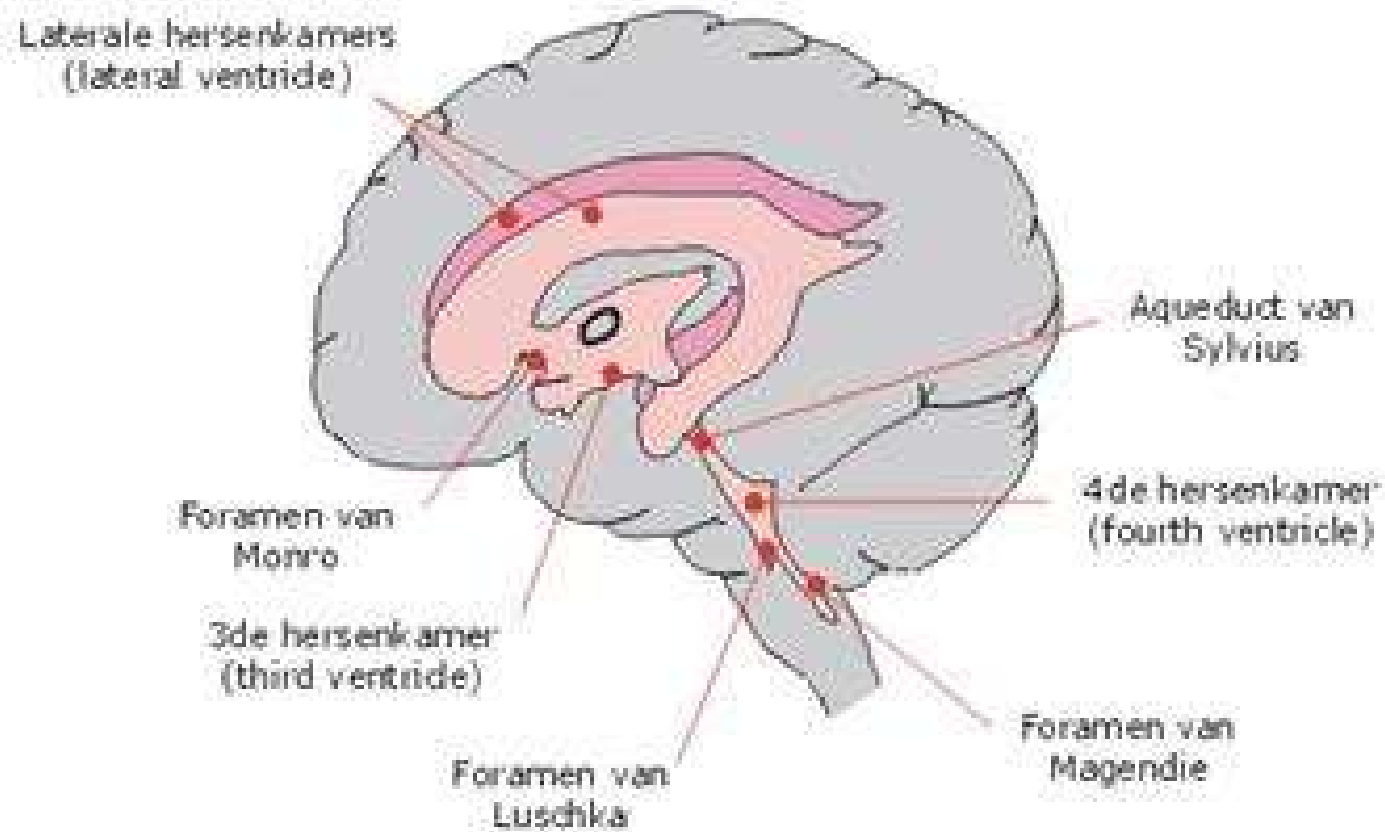
Gepersonaliseerde zorg

- 1. Ernst MS (klinisch en radiologisch)
- 2. Omstandigheden (bijv kinderwens, gezin, werk)
- 3. Persoonlijke voorkeuren (reizen, hobby's, maar ook angsten (prikken))



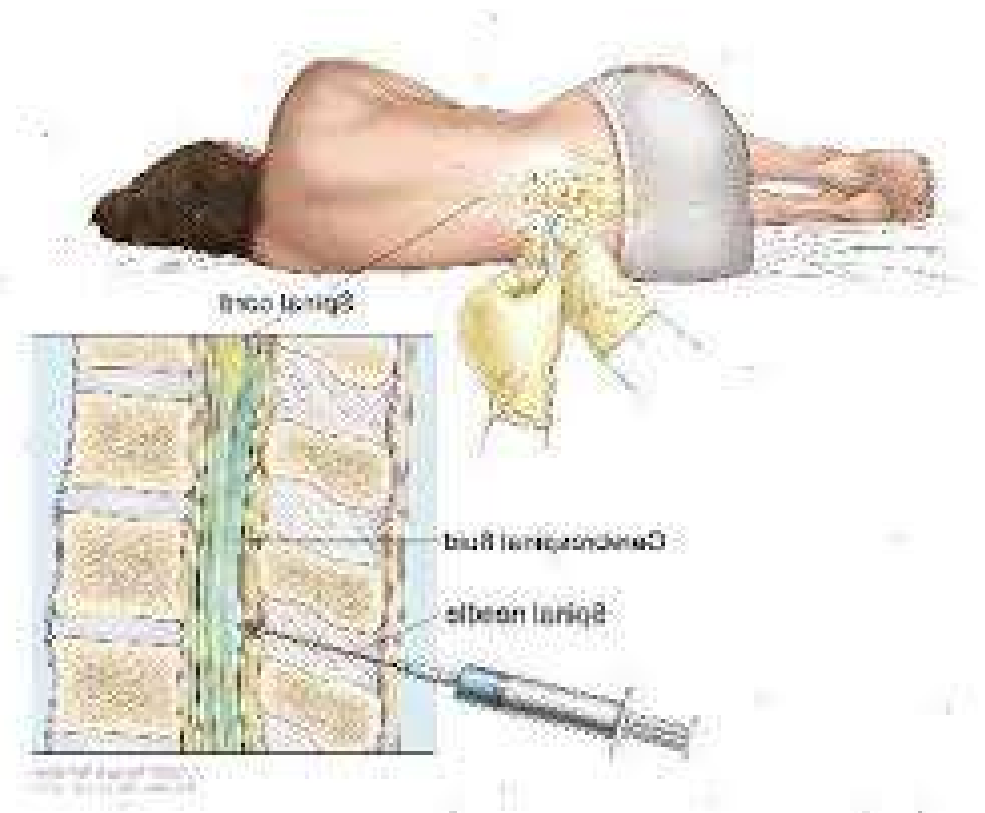
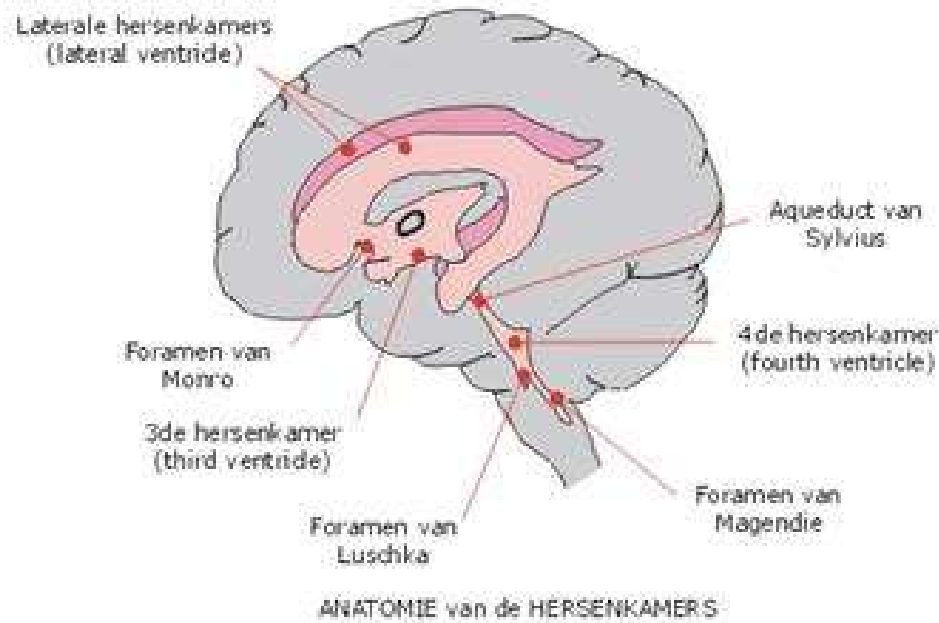
Waar komt de laborant om de hoek kijken?

- Diagnose en differentiaal diagnose
 - Liquoronderzoek
 - Bloedonderzoek (systeemziekten, infecties, AQP4, anti MOG)
- Veiligheid behandeling/ bijwerkingen
 - Bloedonderzoek/ urine onderzoek

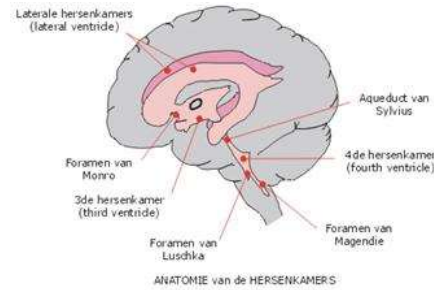


ANATOMIE van de HERSENKAMERS

Liquor

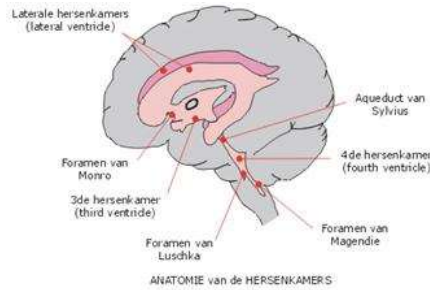


Liquor



	Cellen	Glucose	Eiwit
Inflammatie	1-50/100	=	=/ ↑
Virale infectie	100-500	=	=/ ↑
Bacteriele infectie	500-2000	↓	↑

Andere mogelijke bepalingen: Pathologie, kweken, immuunfenotypering, **OCB, Ig(G) index, neuronale eiwitten.**



Liquor kan helpen in de differentiaal diagnose van MS

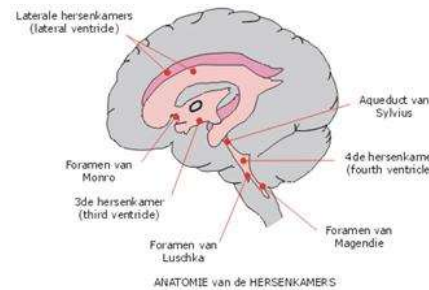
1. Zeer veel leukocyten
2. Afwezigheid van unieke OCB

Ad1. DD

Infectie zoals Borrelia, Lues, HIV of NMO (spectrum)

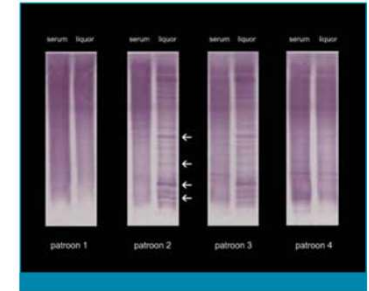
Ad2. DD

Auto-immuunziekten zoals SLE, Sjogren, sarcoidose, maar ook weer NMO.
Daarnaast infecties.

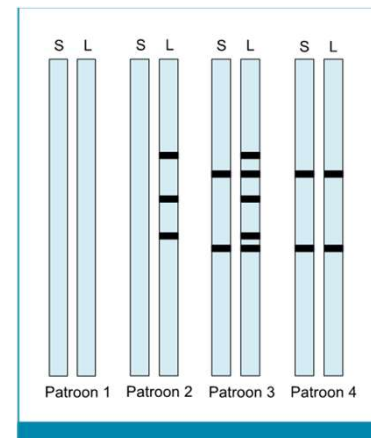


Wat zijn OCB's of oligoclonale banden ?

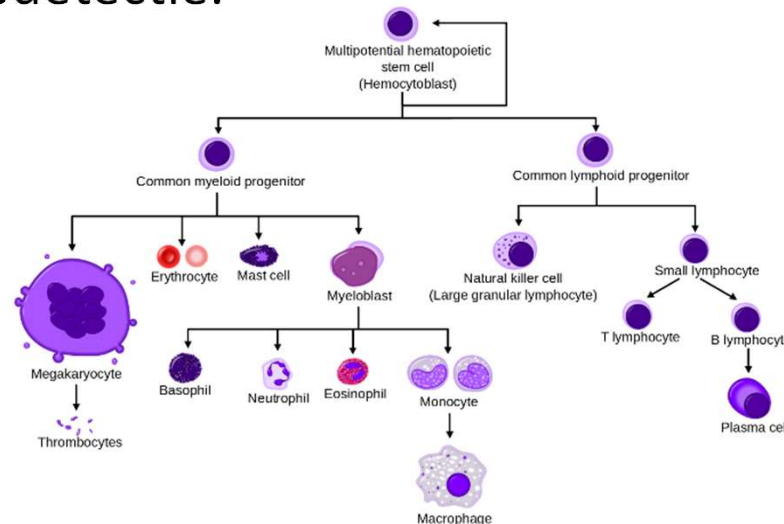
- De aanwezigheid van OCB's duidt op verhoogde concentraties van immunoglobulinen die geproduceerd zijn door een select aantal klonen van plasmacellen (oligoklonale plasmacellen).
- OCB's worden zichtbaar als specifieke banden na eiwitscheiding en immunodetectie.

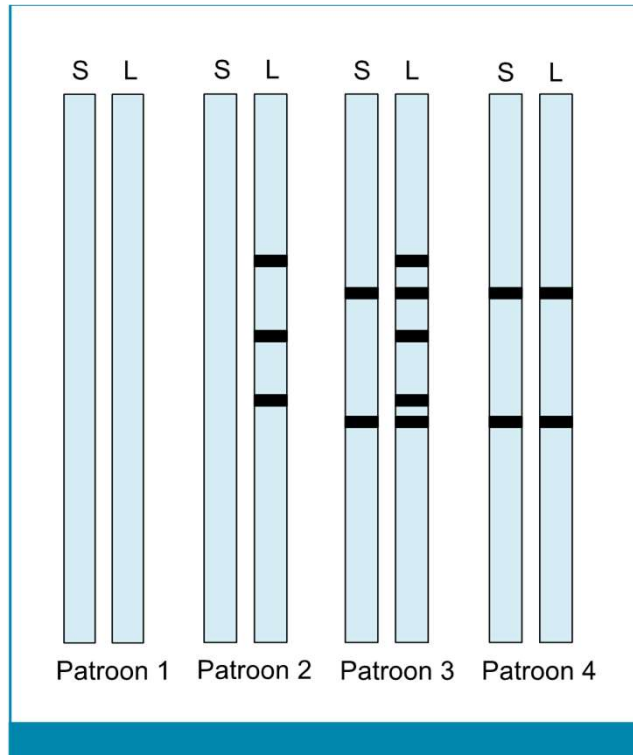
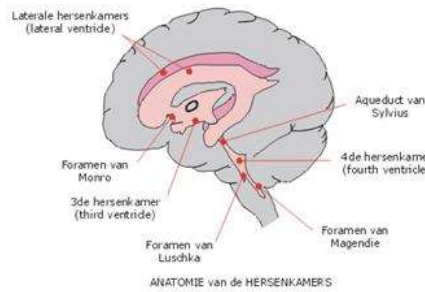


Figuur 2. Werkelijke weergave van IgG immunofixatiepatronen van gepaarde serum- en liquormonsters. Ter verduidelijking staan bij patroon 2 pijlen bij de banden die wel in liquor maar niet in serum zichtbaar zijn.



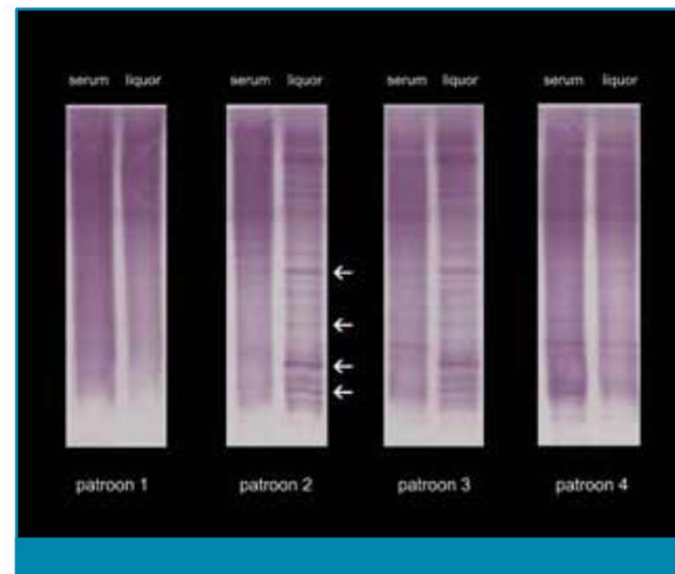
Figuur 1. Schematische weergave van de vier mogelijke patronen van IgG immunofixatie in gepaarde serum- (S) en liquor (L) monsters. Patroon 1: alleen diffuus polykonaal achtergrond-IgG zonder OCB's; Patroon 2: OCB's in liquor, passend bij intrathecale productie; Patroon 3: OCB's waarvan 2 door systemische productie en 3 door intrathecale productie; Patroon 4: dezelfde OCB's in serum als in liquor, passend bij systemische productie en pas sieve diffusie vanuit bloed naar liquor (spiegelbeeld patroon).¹¹



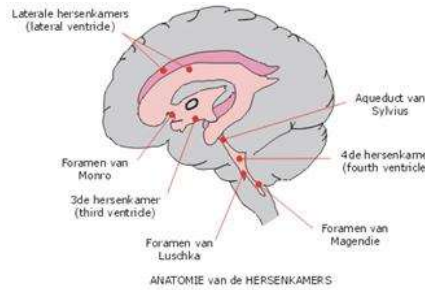


Figuur 1. Schematische weergave van de vier mogelijke patronen van IgG immunofixatie in gepaarde serum- (S) en liquor (L) monsters. Patroon 1: alleen diffuus polykonaal achtergrond-IgG zonder OCB's; Patroon 2: OCB's in liquor, passend bij intrathecale productie; Patroon 3: OCB's waarvan 2 door systemische productie en 3 door intrathecale productie; Patroon 4: dezelfde OCB's in serum als in liquor, passend bij systemische productie en passieve diffusie vanuit bloed naar liquor (spiegelbeeld patroon).^{1,8}

Combinatie van IEF en immunoblotting is meest sensitief !!



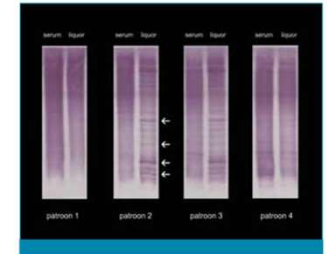
Figuur 2. Werkelijke weergave van IgG immunofixatiepatronen van gepaarde serum- en liquormonsters. Ter verduidelijking staan bij patroon 2 pijlen bij de banden die wel in liquor maar niet in serum zichtbaar zijn.



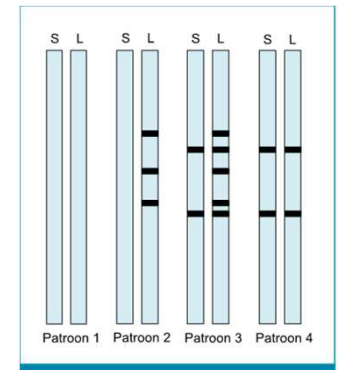
Tabel 2. Prevalentie van oligoklonale banden in de liquor bij verschillende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel.

Groep	Ziekte	Prevalentie IgG OCB's (%)
Demyeliniserende aandoeningen	Multiple sclerose (CDMS) ^{2-9,11}	>95
	Neuritis optica ^{21,25}	21-69
	Myelitis transversa ^{21,26}	<5-17
	ADEM ²¹	0-10
	Neuromyelitis optica ^{21,27}	0-30
Inflammatoire aandoeningen	Neurosarcoidose ^{24,28}	30-51
	Neuro-SLE ^{24,28}	25-80
	Neuro-Behcet ^{24,28}	8-55
	M. Sjogren ²⁸	~90
Andere immuun-gemedieerde aandoeningen	Opsodolus myoclonus syndroom ²⁹	35
	Sydenham chorea ²¹	15
	Acute cerebellaire ataxie ²¹	10-17
	Rasmussen encefalitis ²¹	0-67
	NMDA-encefalitis ²¹	66-83
Infecties	VZV-meningitis ⁴	
	<i>IgG</i>	
	Chronische HIV-encefalitis ^{2,4}	
	<i>IgG; als bij HIV drieklasse respons wordt gevonden wijst dit op een opportunistische infectie</i>	
	Neurosyphilis ^{2,4}	
	<i>IgG+ zwakke IgM respons</i>	
	HSV-encefalitis ^{2,4}	
	<i>IgG+ zwakke IgA en IgM respons</i>	
	Opportunistische infecties ^{2,4}	
	<i>Drieklasse respons IgA+IgM+IgG; bijv CMV, toxoplasma, cryptococ</i>	
	Neuroborreliose ^{2,4}	
	<i>Drieklasse respons IgM > IgA > IgG</i>	
	Meningococcon- en pneumococcon-meningitis ^{2,4}	
	<i>IgA; IgA productie is afwezig bij streptococcon- en staphylococcon-meningitis</i>	
	Tuberculeuze meningitis ^{2,4}	
<i>IgA+ zwakke IgG respons</i>		
Bof meningoencefalitis ²		
<i>IgM</i>		

Bij infecties bestaan de OCB's uit immunoglobulinen gericht tegen een specifieke verwekker. De klasse immunoglobuline verschilt per verwekker. De tabel vermeldt in cursief schrift de immunoglobuline klasse per verwekker. Prevalenties van OCB's van de verschillende immunoglobuline klassen zijn niet goed bekend.



Figuur 2. Werkelijke weergave van IgG immunofixatiepatronen van gepaarde serum- en liquormonsters. Ter verduidelijking staan bij patroon 2 pijlen bij de banden die wel in liquor maar niet in serum zichtbaar zijn.



Figuur 1. Schematische weergave van de vier mogelijke patronen van IgG immunofixatie in gepaarde serum- (S) en liquor (L) monsters. Patroon 1: alleen diffuus polykloonaal achtergrond-IgG zonder OCB's; Patroon 2: OCB's in liquor, passend bij intrathecale productie; Patroon 3: OCB's waarvan 2 door systemische productie en 3 door intrathecale productie; Patroon 4: dezelfde OCB's in serum als in liquor, passend bij systemische productie en passieve diffusie vanuit bloed naar liquor (spiegelbeeld patroon).^{1,5}

Diagnose

	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

Panel 6: 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with a disease course characterised by progression from onset (primary progressive multiple sclerosis)

Primary progressive multiple sclerosis can be diagnosed in patients with:

- 1 year of disability progression (retrospectively or prospectively determined) independent of clinical relapse

Plus two of the following criteria:

- One or more T2-hyperintense lesions* characteristic of multiple sclerosis in one or more of the following brain regions: periventricular, cortical or juxtacortical, or infratentorial
- Two or more T2-hyperintense lesions* in the spinal cord
- Presence of CSF-specific oligoclonal bands

*Unlike the 2010 McDonald criteria, no distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required.

Hepatotoxiciteit

Hoe herken ik de belangrijkste vormen ?

1. Cholestatische toxische hepatitis

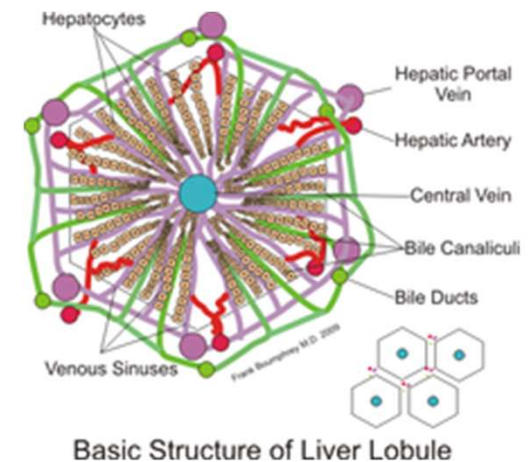
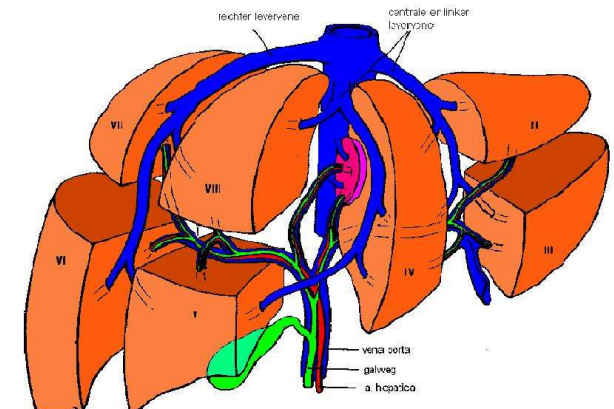
geen levercelafwijkingen, soms infiltraat in portadriehoekje, soms afwijkingen intrahepatische galgangen.

Dus met name verhoogd AF, GGT en evt galzuren, maar veel minder ASAT/ALAT

2. Cytolytische toxische hepatitis

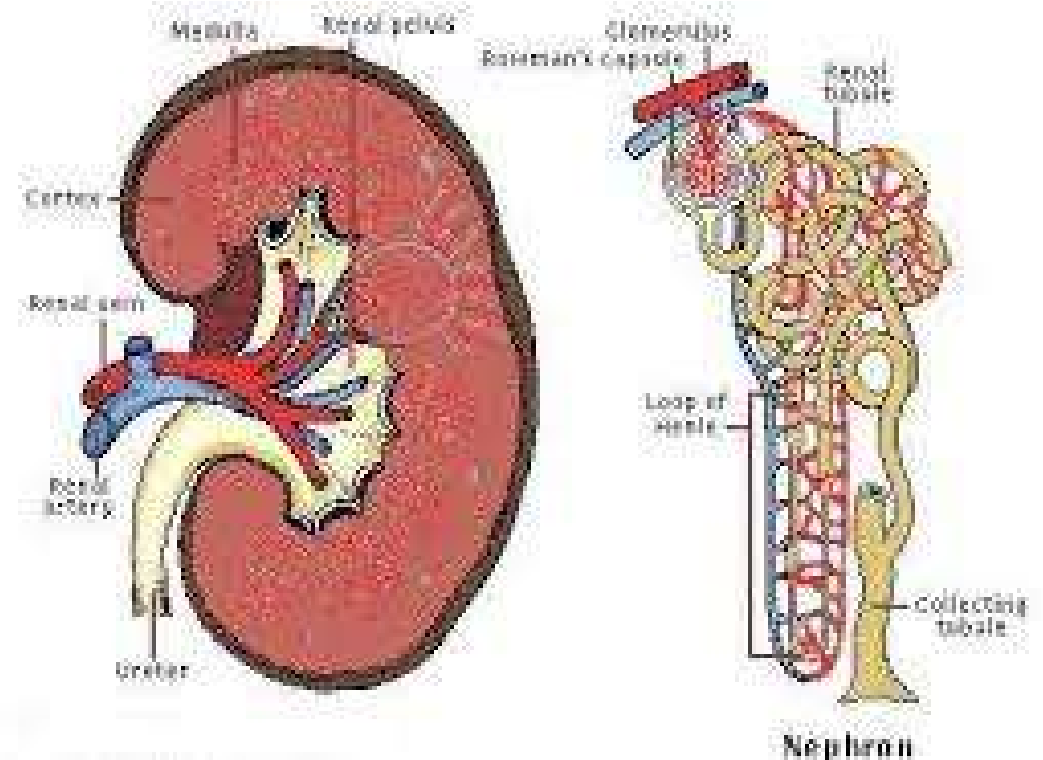
Necrose van hepatocyten, geen infiltraat (kans op leverinsufficiëntie)

Verhoogd ASAT/ ALAT en veel minder GGT/ AF

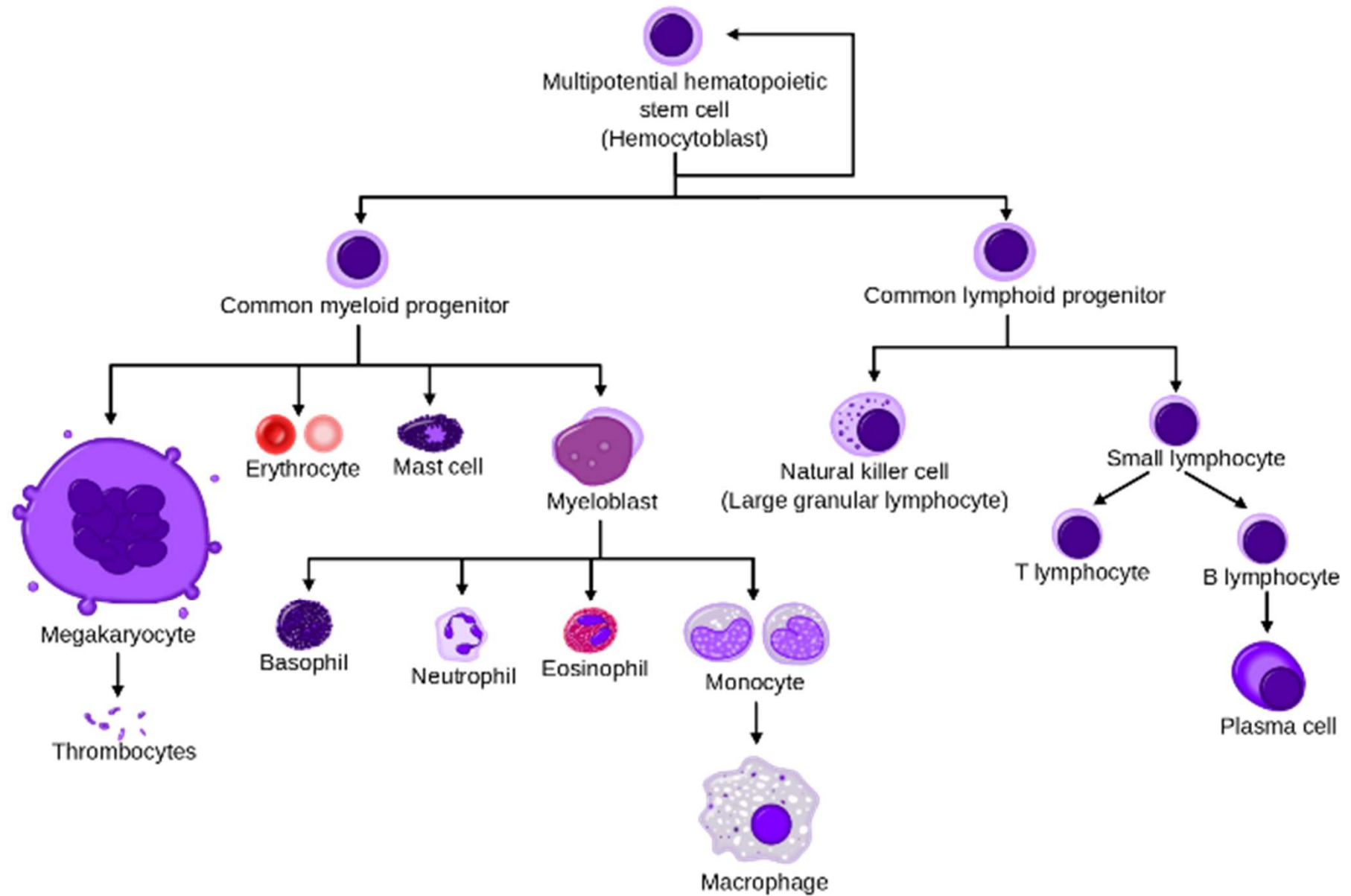


Nefrotoxiciteit

1. Nefrotoxiciteit (tubulusnecrose)
Afgenomen nierfunctie maar
niet ziek
2. Overgevoeligheid (acute allergische
interstitiele nefritis)
Afgenomen nierfunctie
en ziek zijn: koorts,
hematurie, pijn in nierloge



Immuunsuppressie



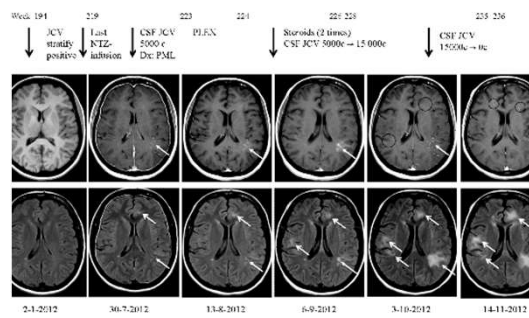


TABLE 2. PML Risk Estimates by Index Threshold in Anti-JCV Antibody-Positive Patients with No Prior IS Use

Anti-JCV Antibody Index	PML Risk Estimates per 1,000 Anti-JCV Antibody-Positive Patients by Natalizumab Treatment Duration, No Prior IS Use		
	1–24 Months (99% CI)	25–48 Months (99% CI)	49–72 Months (99% CI)
≤0.9	0.1 (0–0.15)	0.3 (0–1.28)	0.4 (0–1.25)
≤1.1	0.1 (0–0.23)	0.7 (0–1.85)	0.7 (0–1.98)
≤1.3	0.1 (0–0.28)	1.0 (0–2.38)	1.2 (0–2.56)
≤1.5	0.1 (0–0.30)	1.2 (0.20–2.61)	1.3 (0.24–2.78)
>1.5	1.0 (0.84–1.07)	8.1 (7.06–8.98)	8.5 (7.41–9.46)
No index ^a	0.6 (0.42–0.88)	5.2 (4.28–6.19)	5.4 (4.03–7.14)

PML risk estimates across anti-JCV antibody index thresholds were calculated based on the PML risk stratification algorithm (from September 2012) and predicted probabilities shown in Table 1 for the anti-JCV antibody-positive population at or below respective index thresholds from 0.9 to 1.5. For index thresholds at or below 0.7, PML patient numbers were insufficient to allow for calculation of risk estimates.

^aBased on existing PML risk stratification algorithm using September 2012 data for the anti-JCV antibody positive group with no prior IS use. CI = confidence interval; IS = immunosuppressant; JCV = JC virus; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

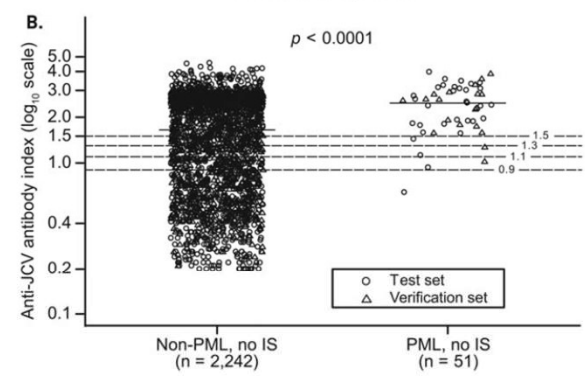
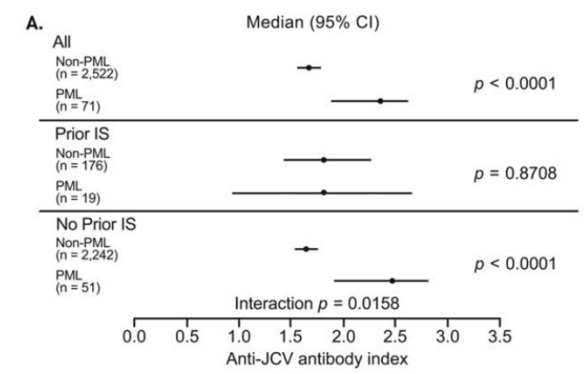


FIGURE 4: Anti-JC virus (JCV) antibody index in anti-JCV antibody-positive non-progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and PML patients with or without prior immunosuppressant (IS) use. (A) Results based on combined test and verification data sets including 2,522 non-PML and 71 PML patients, stratified based on prior IS use. Interaction *p* value tests difference in association between anti-JCV antibody index and PML risk by prior IS use. (B) Results based on data for 2,242 non-PML and 51 PML patients who had no prior IS use and who tested anti-JCV antibody-positive as of September 2012; 104 non-PML patients and 1 PML patient were missing prior IS use information and were excluded from analyses. Optical densities >3.0 used to calculate anti-JCV antibody index for the non-PML group in the verification data set were reported as 3.0 by the testing laboratory. The lowest index value was used for patients who had multiple samples available. Horizontal line = median; horizontal dashed lines = index at 0.9, 1.1, 1.3, and 1.5. CI = confidence interval.

Panel 1: Neuromyelitis optica spectrum

Neuromyelitis optica

Limited forms of neuromyelitis optica

- Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis (≥ 3 vertebral segment spinal cord lesion seen on MRI)
- Optic neuritis: recurrent or simultaneous bilateral

Asian optic-spinal multiple sclerosis

Optic neuritis or longitudinally extensive myelitis associated with systemic autoimmune disease

Optic neuritis or myelitis associated with brain lesions typical of neuromyelitis optica (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, or brainstem)

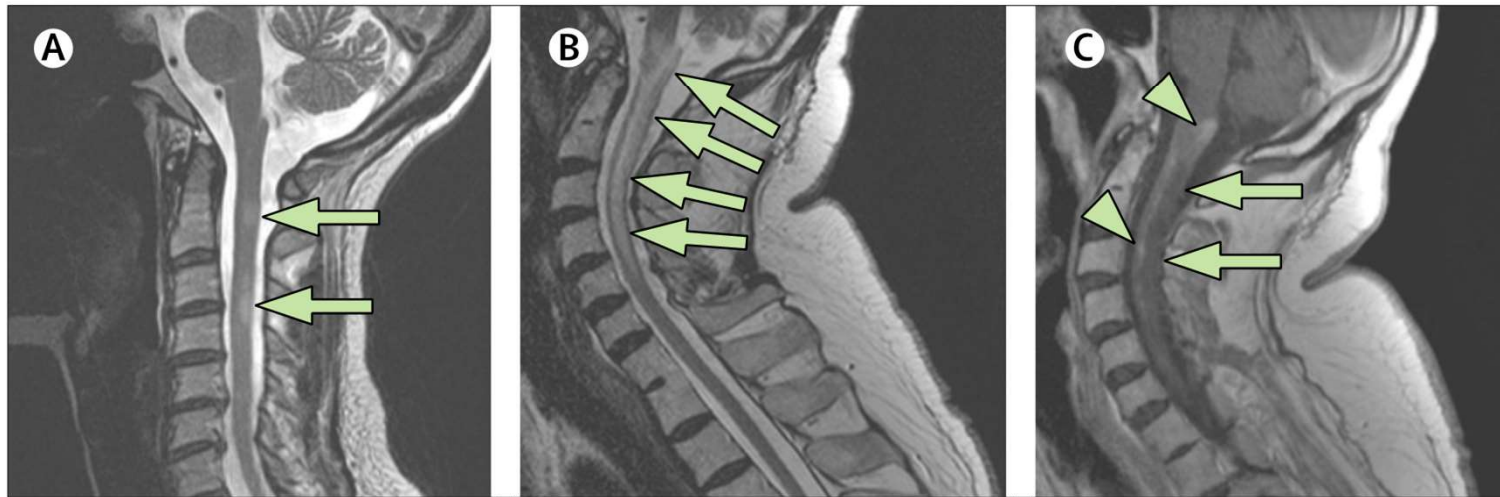
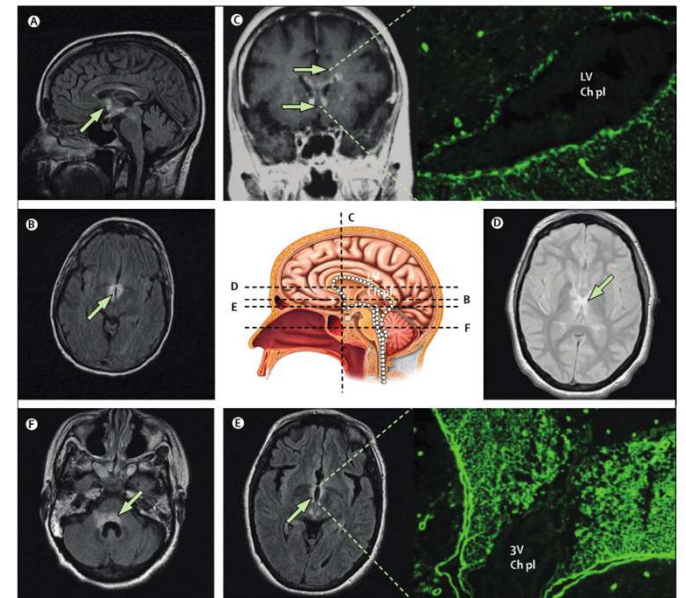


Figure 1: Spinal cord MRI in multiple sclerosis and neuromyelitis optica

Aquaporine-4 (AQP4) antilichamen (waterkanaaltje)

Anti-Myeline Oligodendrocyt Glycoproteine (MOG) antilichamen





Urine

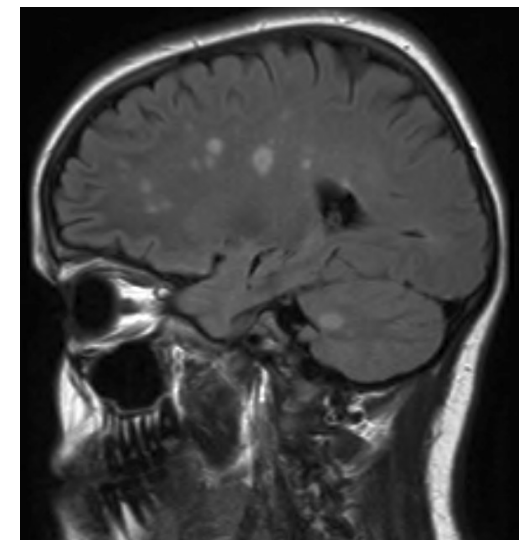
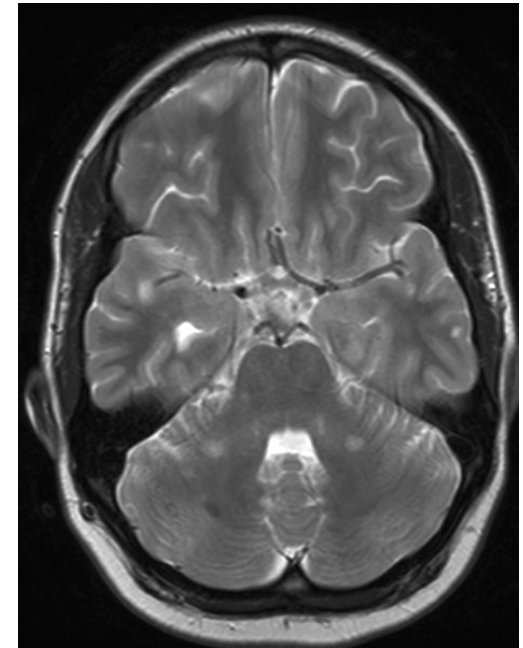
Urineonderzoek ?

Welke methodes zijn er ?

Dipstick (kwalitatief urineonderzoek)

Sediment

Kweek



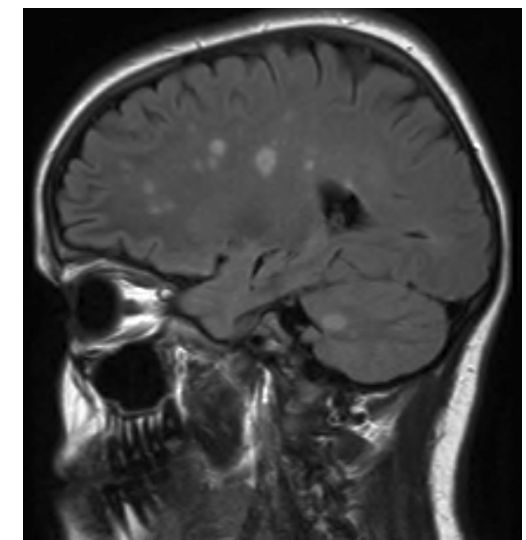
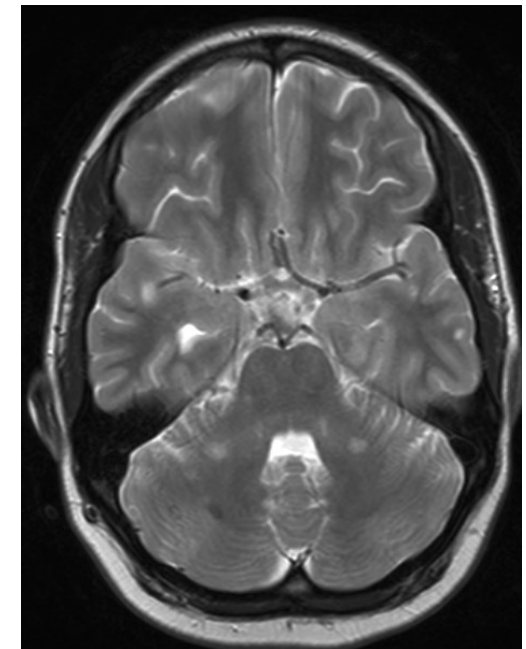
Dipstick (kwalitatief urineonderzoek)

Indien normaal dan is een UWI eigenlijk uitgesloten (prima screening dus)

Tabel 201-1 Componenten van de urineteststrook en hun gevoeligheid

component	gevoeligheid teststrook	pathologie vanaf
leukocyten	> 10 leukocyten/ μ l	> 10-20 leukos/ μ l of > 5 leukos/gv
erythrocyten	> 5-10 erythrocyten/ μ l	> 5-10 erys/ μ l of > 2 erys/gv > 80 mg/l vrij hemoglobine
eiwit	> 300 mg/l	> 150 mg/l 25-300 mg/l microalbuminurie
nitriet	> 0,5 mg/l	
glucose	> 0,4 g/l (2,2 mmol/l)	> 0,25 g/l (1,4 mmol/l) > 350-500 mg/l zwangere (2,0-2,7 mmol/l)
ketonen	> 0,7 mg/l (acetoacetaat) (0,5 mmol/l) > 500 mg/l (aceton) (7-12 mmol/l)	
urobilinogeen	> 18 mg/l	
bilirubine	> 8 mg/l	
zuurgraad (pH)	1 pH eenheid	

gv = per gezichtsveld, vergroting 400 \times



Sediment

Context is allerbelangrijkst voor interpretatie !!!

“Pekelharing laboratoriumdiagnostiek”:

De interpretatie van de uitslag van een urinesediment is verre van eenduidig, en sterk afhankelijk van de pretest waarschijnlijkheid. Dit heeft te maken met vele bekende variatiebronnen en gebrekkige standaardisatie.

Tabel 201-1 Componenten van de urineteststrook en hun gevoeligheid

component	gevoeligheid teststrook	pathologie vanaf
leukocyten	> 10 leukocyten/ μ l	> 10-20 leukos/ μ l of > 5 leukos/gv
erythrocyten	> 5-10 erythrocyten/ μ l	> 5-10 erys/ μ l of > 2 erys/gv > 80 mg/l vrij hemoglobine
eiwit	> 300 mg/l	> 150 mg/l 25-300 mg/l microalbuminurie
nitriet	> 0,5 mg/l	
glucose	> 0,4 g/l (2,2 mmol/l)	> 0,25 g/l (1,4 mmol/l) > 350-500 mg/l zwangere (2,0-2,7 mmol/l)
ketonen	> 0,7 mg/l (acetoacetaat) (0,5 mmol/l) > 500 mg/l (aceton) (7-12 mmol/l)	
urobilinogeen	> 18 mg/l	
bilirubine	> 8 mg/l	
zuurgraad (pH)	1 pH eenheid	

gv = per gezichtsveld, vergroting 400 \times