

**Laura Airas tutkii MS-taudin immunopatogeneesiä. Hänen MediCityssä, Turun yliopistossa työskentelevä tutkimusryhmänsä on kiinnostunut mekanismeista, jotka säätelevät valkosolujen kulkeutumista keskushermostoon. Ryhmä selvittelee myös interferonibetan vaikutusmekanismeja, sekä niitä immunologisia tekijöitä, jotka aiheuttavat MS-taudin lievittymisen raskauden aikana ja sen aktivoitumisen synnytyksen jälkeen.**

# MS-tauti ja raskaus

**ms** -tauti on nuorten aikuisten yleisin invalidisoiva neurologinen sairaus. MS-taudin prevalenssi Suomessa on maailman korkeimpia (100/100 000), ja Suomessa arvioidaan olevan 5 000-7 000 MS-potilasta. Tauti vaikuttaa mm. potilaiden kävelykykyyn ja puolet potilaista tarvitsee kävelykeppiä apuvälineenä 15 vuoden kuluttua sairastumisesta. MS-taudin oireet saavat alkunsa, kun vielä toistaiseksi tuntemattomasta syystä johtuen valkosolut hakeutuvat keskushermostoon ja aikaansaavat siellä tulehduspesäkkeen muodostumisen. Tämä johtaa hermosolujen demyelinaatioon ja aksonituhon. Sekä perintötekijöillä että ympäristötekijöillä uskotaan olevan merkitystä MS-taudin patogeneesissä, mutta vielä ei tiedetä mikä taudin aiheuttaa tai mikä säätelee yksittäisen henkilön MS-taudin kulkua, tai mikä kulloinkin määrittelee tulehdusreaktion sijainnin tai voimakkuuden keskushermostossa. Tyypillisiä MS-taudin alkuoireita ovat näköhermon tulehdus, puutumiset tai pistelyoireet raajoissa tai vartalolla tai paresioireet. MS-tauti alkaa useimmiten (85%:ssa) aaltomaisena tautimuotona (relapsoiva-remittoiva MS eli RRMS). Tällöin neurologiset oireet ilmaantuvat muutaman viikon (-kuukauden) mittaisina pahenemisvaiheina (relapseina) ja väliajat potilas on suhteellisen oireeton. 10 vuoden sairastamisen jälkeen alkaa useimmille potilaille kertyä pysyvää toiminnallista haittaa (disabiliteettia). Diagnoosi tehdään kliinisen taudinkuvan, MRI-löydösten ja likvor-tutkimuksen perusteella. Keskimääräinen sairastumisikä on 29 vuotta.

## MITEN RASKAUS VAIKUTTAA MS-TAUTIIN?

Useampi tutkimus on osoittanut että raskauden viimeisen kolmanneksen aikana MS-taudin pahenemisvaiheiden määrä vähenee jopa 70 %, kun taas synnytyksen jälkeen pahenemisvaiheita esiintyy selvästi useammin kuin raskautta edeltävänä vuonna. Raskauden vaikutus MS-taudin aktiivisuuteen on suurempi kuin millään tällä hetkellä MS-taudin hoidossa käytössä olevalla immunomoduloivalla lääkkeellä: tehokkaita MS-lääkkeitä, eli beta-interferoneita käytettäessä relapsien määrässä saadaan aikaan keskimäärin 30 % väheneminen. On myös todettu, että raskauden aikana sairastuvuus MS-tautiin on selvästi pienempi verrattuna vastaavaan aikaan ei-raskaana ollessa. Pitkällä aikavälillä raskaus ei kuitenkaan vaikuta MS-taudin kulkuun ja disabiliteetin kertymiseen; n. 6 kuukautta synnytyksen jälkeen tauti asettuu uudestaan vanhalle uralleen.

## MITEN MS-TAUTI VAIKUTTAA RASKAUTEEN?

Douglass ja Jorgensen raportoivat jo vuonna 1948, että MS-tauti ei vaikuta haitallisesti raskauteen. Tämä käsitys on säilynyt näihin päiviin asti ja nykytiedon mukaan MS-tauti ei vaikuta fertiilitettiin, raskauden kulkuun tai synnytykseen. Se ei lisää keskenmenojen määrää tai aiheuta sikiöepämuodostumia. MS-tautia sairastavilla synnyttäjillä ei ole normaalia enempää synnytyskomplikaatioita. Epidurallipuudutus sopii kivunlievitykseen, ja synnytystapa voidaan valita normaalin periaatteiden mukaisesti.

## MITEN RASKAUS SÄÄTELEE AUTOIMMUUNITAUTIEN KULKUA?

### Immuunisysteemi raskauden aikana

Raskautta voidaan verrata elinsiirto-operaation kaltaiseen tilaan immunologiselta kannalta. Puolet sikiön perimästä on peräisin isältä, eli äiti kantaa kohdussaan vierasta kudosta yhdeksän kuukauden ajan. On biologinen ihme, ettei äidin immuunijärjestelmä tuhoa sikiötä vieraana tunkeutujana. Siksi ajatel-

laankin, että raskauden aikana äidin elimistössä tapahtuu luonnollinen immunosuppressio, joka takaa sikiön hyvinvoinnin ja normaalin kehityksen. Raskaudenaikaisen immunosuppression tarkempi mekanismi on vielä selvittämättä, mutta tiedetään, että tulehdustaudeilta suojautuminen ei ole raskauden aikana juurikaan heikentynyt.

Nykykäsityksen mukaan luonnollinen (innate) immunitaetti vahvistuu, ja hankittu (adaptive) immunitaetti heikkenee raskauden aikana. Tämä suojelee sikiötä hylkimisreaktiolta, mutta säilyttää äidin kyvyn puolustautua taudinaiheuttajia vastaan. Osoituksena luonnollisen immunitaetin vahvistumisesta voidaan pitää lisääntynyttä raskaudenaikaista granulositytti- ja monosyyttimäärää ja niiden suurentunutta aktivaatioastetta, mikä johtaa tehokkaampaan hyökkäykseen taudinaiheuttajia vastaan. Uskotaan että nämä raskaudenaikaiset, sikiön hyväksyntään tähtäävät muutokset immuunisysteemin toiminnassa saavat "sivuvaikutuksena" aikaan autoimmuunitautien lievittymisen: myös nivelreuman, tyreoidiitin ja autoimmuuni-uveiitin oireet lievittyvät loppuraskaudessa. Autoimmuunitautien kulussa on kuvattu vaihtelua myös kuukautiskiertymään liittyen ja on todennäköistä, että sukupuolihormonitasojen vaihtelu moduloi autoimmuunitautien kulkua. Toisaalta patogeneesiltään vasta-ainevälitteisen SLE-taudin oireet usein pahenevat raskauden aikana. Ajatellaankin että raskauden aikana vallalla ovat vasta-ainevälitteistä immunitaettia suosivat Th2-tyypin sytokiinejä erittävät auttaja-T-solut, kun taas Th1-tyypin sytokiinivasteet heikkenevät. Th1-tyypin auttaja-T-solujen erittämällä proinflammatorisilla sytokiineillä uskotaan olevan tärkeä merkitys nivelreuman ja MS-taudin patogeneesissä, ja siten niiden lievittyminen Th1-vasteiden heiketessä raskauden aikana on ymmärrettävää.

## HORMONEILLA ON MERKITYSTÄ

Raskauden aikana elimistön omien hormonien, kuten estrogeenin ja kortikosteroidien määrät lisääntyvät voimakkaasti. Pidetään mahdollisena, että autoimmuunitautien lieventyminen raskauden aikana liittyy elimistön suurentuneeseen hormonipitoisuuteen. Hormoneilla tiedetään olevan vaikutuksia immuunijärjestelmän toimintaan: pienet estrogeenimäärät parantavat immuunijärjestelmän toimintaa kun taas suuret estrogeenimäärät heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa.

Hormonien vaikutusta MS-taudin kulkuaan on tutkittu hiljattain Yhdysvalloissa. Pienelle joukolle naispuolisia MS-potilaita annettiin loppuraskauden aikaisia estrogeenitasoja vastaavia määriä estrogeenia (estrioli; E3). Tämä vähensi merkittävästi aktiivisten tulehduspesäkkeiden määrää aivojen MRI-kuvassa. Samalla havaittiin muutoksia tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuuksissa. Tämän pienellä potilasryhmällä tehdyn alustavan tutkimuksen tulokset ovat erittäin lupaavia, ja laajempi hoitotutkimus estrogeenillä on suunnitteilla isommalla potilasryhmällä. Ehkäisytablettien käyttöä ei ole todettu olevan vaikutusta MS-taudin kulkuaan.

Hormonien ja sukupuolen vaikutus MS-taudissa näkyy myös siinä, että suurin osa potilaista eli 2/3 on naisia. Naiset myös sairastuvat MS-tautiin yleensä nuorempina kuin miehet, ja naisilla MS-tauti on yleensä lievempi kuin miehillä.

#### LÄÄKEHOIDOT MINIMIIN RASKAUDEN AIKANA

Suuri osa nuorista, perheellisästä suunnittelevista MS-potilaista käyttää immunomoduloivaa lääkitystä, joko betainterferonia tai glatirameeriasetaattia. Suosituksena on, että immunomoduloiva lääkitys lopetetaan 1-2 kuukautta ennen kuin ehkäisy jätetään pois. Siten immuunijärjestelmä ehtii jossain määrin palautua lääkityksen vaikutuksista ennen raskauden alkua.

Raskauden aikana suositellaan muidenkin MS-tautilääkkeiden, kuten spastisuutta tai virtsankarkailua lievittävien lääkkeiden välttämistä. Kokemuksiemme mukaan näiden oikeinmukaisten lääkkeiden poisjätto ei ole aiheuttanut suuria ongelmia, koska spastisuus ja virtsankarkailu joka tapauksessa lievittyvät raskauden myötä.

#### MS-POTILAIDEN RASKAUDENAIKAINEN SEURANTA

Pitkäaikaissairaina MS-potilaat kuuluvat periaatteessa riskisynnyttäjien ryhmään, mistä johtuen raskaana oleville MS-potilaille suositellaan äitiyspoliklinikkaseurantaa. Neurologin kanssa kannattaa suunnitella immunomoduloivan lääkityksen lopettaminen ennen raskautta sekä varata ainakin yksi vastaanottoaika raskauden alussa ja sen loppupuolella. Synnytystapa suunnitellaan loppuraskaudessa yhdessä obstetrikon kanssa. Raskauden aikana vain vaikeimmat pahenemisvaiheet pitää hoitaa. Pahenemisvaiheiden hoidossa on käytetty suonensisäistä immunoglobuliinia, jättiannoskortisonia ja plasmafereesiä.



#### POSTPARTUM-VAIHE

Imetyksen ei ajatella vaikuttavan pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen tai MS-taudista johtuvan toiminnanvajauksen (disabiliteetin) kertymiseen, vaikkakin imettävillä naisilla on todettu esiintyvän vähemmän relapseja. Vähäisempi relapsien määrä saattaa johtua siitä, että naiset, joilla tauti on rauhallinen, valitsevat imettämisen kun taas aktiivista tautia sairastavat naiset valitsevat lääkityksen.

Synnytyksen jälkeen, kun imetys on loppunut, suositellaan immunomoduloivan lääkityksen uudelleen aloittamista. Tutkimusten mukaan ne potilaat, joilla tautiaktiiviteetti on ollut suuri ennen raskautta ja ne potilaat, joilla on esiintynyt pahenemisvaiheita raskauden aikana, ovat suurimmassa vaarassa saada myös post-partum-relapseja. Kuitenkaan ei voida määrittellä mitään yksittäistä tekijää, jonka perusteella voitaisiin tarkasti ennustaa ketkä potilaat saavat relapsin ensimmäisten kolmen synnytyksen jälkeisen kuukauden aikana. Turussa olemme joutuneet antamaan kahdelle synnyttäneelle MS-potilaalle mitoksantroni-hoitoa taudin aktivoitua poikkeuksellisen voimakkaasti synnytyksen jälkeen. Toisella näistä potilaista oli jopa 200 varjoaineella tehostuvaa plakkaa MRI-kuvassa.

Tällä hetkellä kirjallisuudessa on esitettynä MRI-kuvantamislöydökset kahdesta MS-potilaasta raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen. Kummankin MS-potilaan aktiiviset plakit vähenivät aivojen magneettikuvasta viimeisen raskauskolmanneksen aikana, mutta synnytyksen jälkeen muutoksia oli taas selvästi enemmän. Synnytyksen jälkeisiä relapseja on ennaltaehkäisty mm. antamalla suonensisäistä immunoglobuliinilääkitystä (Ivlg) pian synnytyksen jälkeen. Tuoreen tutkimuksen mukaan myös säännöllinen raskaudenaikainen Ivlg-hoito vähentää synnytyksen jälkeisten relapsien määrää.

#### MS-TAUDIN GENETIIKKA

Perheellisästä suunnittelevat MS-potilaat kysyvät usein, onko heidän lapsillaan lisääntynyt riski sairastua MS-tautiin. MS-tautia sairastavien äitien tyttölapsilla on n. 5 % riski sairastua MS-tautiin ja poikalapsilla riski on jonkin verran pienempi. Jos oletetaan että normaaliiväestössä MS-taudin prevalenssi on 0,1 %, tarkoittaa tämä että MS-potilaiden tyttärien riski saada MS-tauti on n. 50-kertainen normaaliiväestöön verrattuna. Identtisillä kaksosilla MS-taudin konkordanssi on jopa yli 30 %; erimu naisilla kaksosilla vastaava luku on 2 %. ❖