

Multipl Skleroz

Prof.Dr.Nebahat Taşdemir, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,Diyarbakır

SSS nin beyaz cevherini tutan ilerleyici,inflamatuar ve demiyelinizan hastalık olan Multipl Skleroz(MS) SSS ni etkileyen bütün kronik hastalıklara benzeyebilir.

SSS deki multipl tutulmuş alanları olan ve kliniği iyi oturmuş vakalarda tanı koymak kolay, erken vakalarda tanı koymak daha zordur.

MS da tanı klinik, paraklinik ve laboratuvar bulgularının dikkatli bir şekilde yorumlanması ile konur.

MS un klinik tanısı laboratuvar destekli olmalıdır.

Kan testleri alternatif tanıları veya birlikte olan hastalıkları ortadan kaldırmaya yönelik olmalı.

MR görüntüleme ve BOS bulguları laboratuvar testleri arasında anahtar teşkil etmekte, zaman içinde de hassasiyetleri giderek artmaktadır..

Diğer yardımcı laboratuvar testleri de tanıyı destekler.

Multipl Skleroz un doğru tanısı önemlidir.

Doğru tanı ile hastadaki belirsizlik ortadan kalkar.

Tedavi görece adaylar belirlenir.

Gerek hastanın ve gerekse hastalığın prognozunu belirlemede yarar sağlar.

MS u taklit eden hastalıkları ayırt etmede önem teşkil eder.

Multiple Skleroz da Tanı Kriterleri Tarihçesi

Jean-Martin Charcot 1868 yılında:

Nistagmus

intansiyonel tremor

konuşma bozukluğu ile

1936 yılında Otto Marburg:

Uhtohoff bulgusu(Optik diskin temporal bölgesinde solukluk)

Abdominal refleksin yokluğu

Piramidal yol tutulumu ve bunların kombinasyonu ile MS u tanımlamıştır.

1961 yılında Schumacher,

1972 Mc Alpine kendi kriterlerini yayınladı.

1983 yılında Poser tarafından yeni bir kriter yayımlandı. Hastalığın immünolojik , nörolojik, nörooftalmolojik, nöropatolojik, klinik nörofizyoloji, nöropsikoloji, nöroradiyoloji, ve ürolojide kapsayan geniş bir sınıflama yapmıştır.

Daha sonra McDonald ve arkadaşları 2001 yılında MS da yeni tanı kriterlerini yayınladı.

Schumacher in Multipl Skleroz tanı kriterleri

Uygun yaş(10-50 yaş arası)

- SS Sisteminin beyaz cevher hastalığı olması,
- Lezyonların zamansal ve yer açısından yaygın olması
- Objektif anormalliklerin olması
- Atakların 24 saatten uzun, ataklar arasında 1 ay ara olması
- Yavaş, adım adım 6 aydan uzun bir zamanda progresyon göstermesi
- Lezyon ve klinik bulgulara başka bir açıklama getirilememesi,
- Tanının bir nörolog tarafından konması

Poser in Multipl Skleroz tanı kriterleri

- **Klinik olarak kesin MS tanısı için:**
 - A1: 2 atak, muayenede 2 lezyon
 - A2: 2 atak+ muayenede 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon
- **Laboratuar destekli kesin MS**
 - B1: 2 atak+ 1 lezyon veya 1 paraklinik lezyon+anormal BOS
 - B2: 1 atak+ 2 lezyon veya 1 paraklinik lezyon+anormal BOS
 - B3: 1 atak+ 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon+anormal BOS
- **Klinik olarak olası MS te**
 - C1:2 atak+ muayenede 1 lezyon
 - C2: 1 atak+ muayenede 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon
- **Laboratuar destekli olası MS te**
 - D1:2 atak+anormal BOS

McDonald in Multipl Skleroz tanı kriterleri

Klinik olarak kesin MS

1:2 atak+Muayenede 2 lezyon

2: 2 atak+1lezyon+ MRI veya 2MRI lezyon+anormalBOS

3:1 atak+ muayenede 2 lezyon+ MRI

4: 1 atak+1 lezyon+ MRI veya 2 MRI lezyon anormal BOS

5:Progressif hastalık+ anormalBOS+MRI+

a) 9 dan çok MRI lezyon veya 2 den çok spinal kord lezyonu veya 4-8 beyin MRI lezyonu+1 spinal kord lezyonu

b) Anormal VEP+ 4 den çok beyin lezyonu veya 4 den az MRI lezyonu+1 spinal kord lezyonu

Hastalık Seyri

- Relapsing-remiting
- Kronik progressif(Sekonder Progresif)
- Başlangıçtan beri progressif(Primer Progresif)
- Benign MS

MS un karakteristik klinik relapsların özellikleri

- Motor anormallikler(güçsüzlük, spastisite)
- Sensoriyal bozukluklar (uyuşukluk, pareteziler, ağrı,lhermitte bulgusu)
- Serebellar anormallikler(inkoordinasyon, dengesizlik, tremor)
- Görme bozuklukları (görmede monooküler azalma ve gözde ağrı, renkli görmede bozulma)
- Beyin sapı anormallikleri(diplopi, trigeminal nevralji, internükleer oftalmopleji)
- Mesane disfonksiyonu (inkontinas ve taşma değişme)
- Seksüel disfonksiyon
- Kognitif bozulma
- Konstipasyon , nadiren diare, gayta inkontinansı

Genç bireylerde MS u düşündürten Klinik Sendromlar

- Tek taraflı optik nörit
- Tamamlanmamış transvers miyelit
- İnternükleer oftalmopleji
- İsole beyinsapı veya serebellar sendromlar
- Multifokal SSS beyaz cevher sendromu
- Trigeminal nevralji,
- Lhermitte bulgusu
- Paroksizmal nörolojik ataklar(Kısa, sterotipik, repetitive)
- Aşırı güçsüzlük, sıcak intoleransı

MS un tanısında kullanılan Paraklinik testler

Primer testler:

- Kan testleri: alternatif tanıları dışlamak için yapılan testler

- Kontrastlı ve kontrastsız kranial MR
- Kontrastlı ve kontrastsız spinal kord MR
- Beyin Omurilik sıvısının analizi

Sekonder testler

- Evok potansiyeller
- En yararlı test görsel uyarılmış potansiyellerdir.
- Somatosensorial EP(alt ekstremiteler için)
- Nörojenik mesaneyi tesbit için urodinamik testler
- Mesane USG
- Sistometrogram
- Nörokognitif testler
- Otonomik testler(Sempatik cilt refleksi)

Diğer testler:

- Biopsi(Cilt biyopsisi, Beyin ve leptomeningslerin biyopsisi)
- Lakrimal, dudak, tükürük bezi....)
- Angiografi(Serebral, floresein, MR angiografisi)
- Elektrofizyolojik testler(Sinir iletim çalışmaları, elektromiyografi)
- Akciğer grafisi
- Schirmer testi
- Tükürük bezi sintigrafisi
- Beyin SPECT
- Kveim testi
- Gallium testi

Erken demans ve depresyon ayırımının gerektiği durumlarda özellikle belirgin entelektüel ve zihinsel sorunların erken evrelerinde nörofizyolojik testler faydalıdır. Ürolojik değerlendirme: Aniden idrara sıkışma hissi ve sık idrara çıkma gibi semptomları olan hastalarda işeme sonrası rezidüel idrar miktarına bakılması ve bir ürodinami yapılması yeterlidir.

Oftalmolojik incelemeler: Görme alanı, keskinliği, renk görüşü ve skotom varlığı hakkında temel incelemeler yapılmalıdır.

Bütün hastalar infeksiyon varlığı açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla aerobik ve anaerobik kan kültürleri, idrar analizi, kültürü ve akciğer grafisi çekilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) MS tanısı almış hastaların %95 inde anormaldir. Fakat anormal MRG bulguları klinik bulgular olmadığı sürece tek başına MS tanısı koymak için yeterli değildir.

Muhtemel MS li vakaların %70 inde MRG bulguları anormalken, olası MS vakalarının %30-70 inde anormaldir.

MS lu vakaların bazılarında da MRG bulguları tamamen normal olabilir veya MR lezyonları %5-10 yanlış tanılara yol açabilir.

Muhtemel MS tanısı alan hastaların %50 sinde pozitif MRG bulguları tanıyı kesinleştirir.

İlk başvuruda yaygın MRG lezyonu olanlarda MS tanısı daha sık konur.

Lezyonların ventriküllere çok yakın oluşu, 6 mm den büyük oluşu ve infratentorial lezyonların varlığı diğer karakteristik özellikleridir.

Lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülemelerde artmış sinyal bulgusu verirken, T1 ağırlıklı görüntülerde azalmış yoğunlukta izlenir.

Lezyonlar özellikle lateral ventriküllerin çevresinde, beyin sapı beyaz cevherinde, serebellumda ve spinal kordda yerleşiktir.

Sagittal görüntülerde atrofi gösterebilen, korpus kallozum yerleşimli lezyonlar MS için daha spesifiktir.

Ancak MS tanısı koymak için klinik bulgusu olan, iki farklı lezyonla birlikte en az iki atak öyküsü gerekmektedir.

Altı hafta sonra tekrarlanacak MRG de eğer yeni lezyonlar görülürse muhtemel MS tanısı konur.

Evoked (uyarılmış) potansiyeller, IgG indeksi ve üç ay sonrası BOS da oligoklonal bantları içeren ek çalışmalar yapılmalıdır.

Sık tekrarlanan MRG lerde T2 ağırlıklı görüntülerde gadolonyum verilmesi sonrası yeni gelişen lezyonlarda geçici bir belirginlik izlenmiştir.

Vakaların 2/ 3 ünde bu lezyonlar 4-6 hafta daha belirginlik gösterirken, ancak %2 sinden azında üç ayı geçen sürede belirginlik izlenir. Belirginleşen lezyonlar zamanla birleşme eğilimindedir.

T2 ağırlıklı kesitlerde izlenen lezyonlar küçülme eğiliminde olmakla beraber yok olmazlar.

Çalışmalar MRG atak hızının klinik atak hızından çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Primer progresif MS da, sekonder progresif MS ve ve RR MS formuna göre MRG de daha yeni lezyon oluşumu izlenir.

BOS incelemesi

MS un akut alevlenmesiyle birlikte BOS da lenfositik ya da polimorfnükleer pleositoz görülebilir.

Bu kısa süreli ve milimetreküpte 200 hücreyi geçmeyen bir durumdur. BOS proteinleri özellikle erken vakalarda ve akut alevlenmeler sırasında yükselir. Bu yükseliş nadiren desilitrede 100 mg ın üstüne çıkar.

Bir çok vakada total protein seviyesinin %13 ünü geçecek kadar gamaglobülin yükselişi izlenir.

Vakaların %70 inde IgG indeksi ile gösterilen anormal intratekal IgG sentezi vardır.

Vakaların % 70 inde IgG indeksi ile gösterilen anormal intratekal IgG sentezi vardır.

Beyin omurilik sıvısında IgG oligoklonal bantların Isoelektrik Fokus (IEF) tekniği ile değerlendirilmesi gerekir.

IgG indeksi: $\frac{\text{BOS Ig G}}{\text{Serum Ig G}}$

$\frac{\text{BOS albümini}}{\text{Serum albümini}}$

formülü ile hesaplanır. 0.7 nin üzerindeki indeks değeri BOS da IgG sentezini gösterir.

BOS da Oligoklonal Bandlar:

BOS ta en spesifik testtir.

Agaroz jel elektroforez isoelektrik fokuslama yöntemiyle oligoklonal bandların tesbiti mümkündür.

Sensitivitesi yüksektir. Başlangıçta hastaların %60-65 pozitifdir. Sonuçta %90-95 pozitif olması gerekir. Bir kez pozitif olan band pozitif kalır.

Yalancı pozitiflik oranı %4-9 dur.(inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda da pozitif olabilir).

İntratekal IgG üretimi :IgG indeksine veya 24 saatlik IgG üretimine bakılarak tesbit edilir.

Başlangıçta %60-65 pozitifdir. %70-90 pozitif olabilir. Yalancı pozitiflik oranı BOS protein düzeyi ile artar, düşük protein düzeyi ile azalır

%70 Kesin MS tanısı için IgG indeksinin 0.7 den büyük olması, normal BOS ta hücre sayısının mm³ de 5 den az olması gerekir.

Yaklaşık %50 klinik olarak kesin MS tanısı almış hastaların BOS unda mm³ de 5 den fazla hücre bulunur.

mm³ de 5 - 35 hücre sayısı MS düşündürür. Oysaki mm³ de 35- 50 hücre sayısı MS (%1) nadiren destekler . Bu durum MS den çok infeksiyonun göstergesidir.

Miyelin Basic Protein(MBP)

Santral sinir sistemi hasarının spesifik olmayan bir bulgusudur. spesifiklik oranı düşüktür. Sensitivitesi de değişkendir.

Pek çok BOS çalışması Kan beyin bariyerinin fonksiyonel bütünlüğü hakkında önemli ipuçları verir.

Kan-Beyin bariyer fonksiyonu yaşla birlikte değişir. Disfonksiyonu hakkındaki herhangi bir bulgu MS i destekler niteliktedir.

MBP Strokta ve pekçok nörodejeneratif hastalıkta pozitif bulgu verebilir.

BOS da oligoklonal bandların pozitif olduğu hastalıklar

- İnflammatuar ve İnfeksiyöz Hastalıklar,
- Viral ansefalitler,
- Nöroboreliozis,
- Kronik Fungal Menenjit,
- Nörosifiliz,
- Subakut Sklerozan Panensefalit
- Progressif Rubella Panensefaliti,
- Serebrovasküler Hastalıklar,
- Guillain –Barre sendromu,
- İntrakranial tümörlerdir. dışlanmalıdır.

BOS ta MS tanısını destekleyen bulgular

İsoelektrik fokuslama yöntemi ile IgG oligoklonal bandların gösterilmesi

IgG indeksinin yükselmesi

mm³ de 50 den az mononükleer hücre görülmesi.

Intratekal IgG üretimi

İgG indeksine veya 24 saatlik IgG üretimine bakılarak saptanır.

Başlangıçta %60-65 pozitifdir sonuçta %70-90 pozitif olabilir.

Bir kez pozitif olan test hep pozitifdir.

Yalancı pozitiflik BOS ta protein düzeyi ile ilgilidir. BOS ta protein yüksek ise, yalancı pozitiflik artar. BOS ta protein düzeyi düşük ise azalır.

Multiple sklerozda izlenen değişikliklere benzer olan,MRG ile saptanmış beyaz cevher bozuklukları gösteren hastalıklar

- İnflamatuvar Hastalıklardan
 - SSS isole anjitis
 - SLE
 - Primer Sjögren Sendromu
 - Behcet Hastalığı
 - Poliarteritris Nodosa
 - Miyasteni Gravis
- İnfeksiyon Hastalıklardan
 - Lyme Hastalığı
 - Brusellozis
 - AIDS
- Adrenolökodistrofi
- Mitokondrial Ansefalopati
- Spinoserebellar dejenerasyon
- Arnold-Chiari malformasyonu
- Akut intermitent Porfiria
- Eales Hastalığı
- Yaşlanma
- HIV ansefaliti
- Granülomatöz Hastalıklar
 - Sarkoidozis
 - Wegener granülomatozis
- İsole spinal kord Sendromu
 - Kompresif lezyonlar
 - Vitamin B12 yetersizliği
 - HTLV1
 - HAM-TSP
- Akut dissemine ansefalomyelitis
- Leberin Optik Atrofisi
- İntrakranial tümör
- Migren iskemisinden
- Prog.multifokal lökoansefalopati
- Serebrovasküler hastalıklardan
- Lenfoma,

Moya moya hastalığından
Erişkin başlangıçlı lökodistrofilere

MS un tanısında alternatif tanıları dışlamak için diğer kan testlerini de yapmak önemlidir

• Testler	Alternatif tanılar
• ANA, anti-dsDNA	
• , anti-ribonükleoproteinler	Kollajen vasküler astalıkları
• İlgili antikorlar, kriyoproteinler	(SLE,Sjögren sendromu,mix KDH)
• Antikardiolipin antikorları	Antifosfolipit sendromu
• Viruslara karşı Ak.(retrovirus,herpes vs)	infeksiyon(tropikal spastik
•	pp
• Spiroketlere(B.burgdoferi,T.pallidum)	HTLV-1 ilgili miyelopati,AİDS
•	Lyme hast. Sifiliz, brusellozis
• Diğer bakteriler(Chlamydia pneumoniae)	Chlamydia ansefalomiyelit)
• Seçilmiş antijenler için Polymerase chain reaction	
• Endokrin çalışmaları(tiroid fonk.test. glukoz,kortizol)	Tiroid hastalığı,hipoglisemi
•	Addison hast.
• Vitamin araştırması(Vit B12 ve E,homocysteine	
• Metilmalonik asit, folat)	Vitamin yetersizlik sendromu

MS un tanısında alternatif tanıları dışlamak için diğer kan testleri

• Anjiotensin konverting enzim. IgG, kalsiyum	Nörosarkoidozis
• Sedimantasyon hızı, C reaktif protein,	
• ANCA	Vaskülit
• Çok uzun zincirli yağ asitleri	
Adrenolökodistrofi,admyelnörop	
• Mitokondrial DNA mutasyonları	Mitokondrial sitopati
•	
(Leber,Leigh,Kearns-Sayre, MELAS,MERRF	
• Antinöronal Ak.	Paraneoplastik send.
• Antiasetil kolin reseptör Ak.	Miyasteni gravis
• Periferik yayma	Akantositosis
• Genetik testler	Genetik hastalıklar

MR da MS i taklit eden hastalıklar

- MS Varyantları: Charcot ,Devic ,Schilder,Marburg,İsole sendromlar
- Normal yaşlanma
- Alzheimer Hastalığı
- Migren
- Subkortikal arteriosklerotik ansefalopati veya Binswanger hastalığı
- Multipl Metastas
- Vaskülit: Sjögren sendromu,poliarteritis nodoza,SLE,Behcet,Arterit
- Sarkoidozis
- Lökodistrofiler
- Ensefalitler
- KIDP
- Funiküler myelosis(B12 yetersizliği)

Pozitif MR nedir (Aşağıdaki kriterlerden 4 tanesinden 3 olmalıdır)

- 1 Gadolinum tutan lezyon veya Gadolinum tutan lezyon yoksa 9
- hiperintens lezyon
- 1 veya daha fazla infratentorial lezyon
- 1 veya daha fazla juxtakortikal lezyon
- 3 veya daha fazla periventriküler lezyon, 1 kord lezyonu 1 beyin lezyonunun yerine geçer.

Multipl Sklerozda MR bulguları

MR görüntüleme MS şüphesi altında olan hastaların tanısı için en değerli paraklinik araştırmadır.

Hastalığın aktivitesini ve progresyonunu izlemede önemlidir.

Konvansiyonel T2 ağırlıklı ve kontrast madde Gadolinumlu MR ve T1 ağırlıklı MR bulgularıyla hastalığın aktivitesini izlemek mümkündür.

T1 ağırlıklı MR da hipointens lezyonlar miyelinin makromoleküler yapısının yıkılması sonucu gelişir.

T1 ağırlıklı MR da kronik kara delikler axon kaybı, doku hasarı ve kalıcı nörolojik hasarın göstergesidir.

Demiyelinizasyona ilaveten ödem, gliozis ve inflamasyon T2 ağırlıklı MR da sinyal artışına neden olur.

Tüm bunlardan dolayı MS in tanısı için spesifik değil, ancak sensitivitesi yüksektir. MS tanısı almış hastaların %95 inde MRG bulguları anormaldir.

- Fakat anormal MRG bulguları klinik bulgular olmadığı sürece tek başına MS tanısı koymak için yeterli değildir. Muhtemel MS li vakaların %70 inde, olası MS vakalarının %30 ila %70 inde anormaldir.
- Lezyonların ventriküllere çok yakın oluşu, 6 mm den büyük karakteristik oval oluşu ve Dawson parmağı şeklinde oluşu ve infratentorial lezyonların varlığı diğer karakteristik özelliklerdir.
- Lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülemelerde artmış sinyal bulgusu verir. Lezyonlar özellikle lateral ventriküllerin çevresinde, beyin sapı beyaz cevherinde, serebellumda ve spinal korda yerleşiktir.

Evok (Uyarılmış potansiyeller)

MS li hastaların %80 inde görsel uyarılmış P100 potansiyellerin distal latansları uzamış olarak elde edilir.

Bu hastaların çoğunda hiçbir visüel semptom yoktur. Aynı şekilde MS lu vakaların %70 inde beyin sapı uyarılmış potansiyellerin 5 dalgasında dalga kaybı veya distal latansların uzaması gibi MS lehinde pozitif bulgular verir.

Bu vakaların bir kısmında beyin sapı tutulumuna bağlı klinik bulgular gözlenmez. MS lu vakaların % 60 ında somatosensoryal evok potansiyeller pozitif bulgu verir.

Transkraniyal magnetik stimülasyonla santral iletim zamanı ölçülebilir. MS lu hastalarda santral iletim zamanının uzamış olduğu tesbit edilir.

Anormal EVOK potansiyellerin varlığı SSS nin heterojen tutulumuna ek objektif bulgular sağlar.