



Araştırma Makalesi | Research Article

SEKONDER PROGRESİF MULTIPL SKLEROZDA KLİNİK, DEMOGRAFİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND RADIOLOGICAL FEATURES IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

 Sena Destan Bünül^{1*},  Hüsnü Efendi¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Multipl sklerozis (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Relapsing remitting Multipl skleroz (RRMS) ve sekonder progresif Multipl skleroz (SPMS) dönemlerindeki hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirilerek progresyonu ön gördürücü faktörlere katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde takip edilen MS hastalarından RRMS ve SPMS grubundaki hastaların verileri veri tabanından kaydedilmiştir. İki grup klinik, demografik ve radyolojik bulgular açısından karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 121 SPMS ve 802 RRMS hastası dahil edildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik özellikler ve MS tanısı aldıklarındaki yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalık süresi SPMS'lerde RRMS'lere göre daha uzun bulundu. Genişletilmiş özürülük durum ölçeği skorları (EDSS), SPMS'lerde RRMS'lere göre daha yüksek bulundu. Son 12 aydaki klinik atak öyküsü ve radyolojik bulgulardaki aktivite RRMS'lerde SPMS'e göre daha yüksek bulundu. Spinal bulgularla başlayan hastaların oranı ise SPMS grubunda daha yüksekti.

Sonuç: SPMS'yi klinik olarak tanımlamak için genel olarak kabul gören standartlaştırılmış bir değerlendirme yoktur. Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde yapılan çalışmalar arttıkça progresyon tanısı ve ön gördürücü faktörler ile ilgili bilgiler netlik kazanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl sklerozis, progresyon, relaps

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune central nervous system disease that is characterized by inflammation, demyelination and axonal damage that can affect the cortex and deep gray matter, especially the white matter. It is aimed to contribute to the predictive factors of progression by evaluating the demographic, clinical and radiological characteristics of patients in relapsing remitting Multiple sclerosis (RRMS) and secondary progressive Multiple sclerosis (SPMS) periods.

Methods: The data of the patients in the RRMS and SPMS groups, among the MS patients followed in the Multiple Sclerosis outpatient clinic of Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Neurology were recorded from the database. The two groups were compared and evaluated in terms of clinical, demographic and radiological findings.

Results: 121 SPMS and 802 RRMS patients were included in the study. There was no significant difference between the two groups in terms of demographic characteristics such as age, gender, educational status, and the age at which they were diagnosed with MS. Disease duration was found to be longer in SPMS than in RRMS. EDSS was higher in SPMS than RRMS. The clinical attack history in the last 12 months and the activity in radiological findings were found to be higher in RRMS compared to SPMS. The rate of patients who started with spinal findings was higher in the SPMS group.

Conclusion: There is no definitively accepted standardized assessment to clinically define SPMS. As studies carried out with clinical and radiological findings increase, information about the diagnosis of progression and predictive factors will become clearer.

Keywords: Multiple sclerosis, progression, relapse

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Sena Destan Bünül; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Umuttepe, 41001, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75 e-posta/e-mail: destansena@gmail.com

Başvuru/Submitted: 29.05.2023

Kabul/Accepted: 19.06.2023

Online Yayın/Published Online: 30.06.2023

Giriş

Multipl sklerozis (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır.¹ Miyelin kılıfı, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücrelerinin kendisi hasarlanır. Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS'de ortaya çıkan irreversible nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.²

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp her hastada farklı seyretmektedir. Bu çeşitlilik hastalığın başlangıç yaşı ve şeklinde, progresyonunda, atak sıklığı ve şiddetinde görülmektedir.³ Çoğu durumda MS ataklarla ve iyileşmeler ile seyreden relapsing remitting Multipl skleroz (RRMS) klinik formda ilerlese de primer progresif Multipl skleroz olarak kabul edilen çok daha az sayıda hasta başlangıçtan itibaren ataktan bağımsız sinsi progresyonla seyredebilir. RRMS hastalarının bir kısmı hastalıklarının ilerleyen dönemlerinde ataktan bağımsız progresyonla ilerleyen, sinsi kötüleşmenin olduğu sekonder progresif Multipl skleroz (SPMS) olarak kabul edilen progresif döneme geçebilirler.⁴ RRMS ve SPMS arasında, hastalığın patogenezi, klinik durum ve özellikle tedaviye verilen terapötik yanıt açısından büyük farklılıklar vardır. RRMS'den SPMS'ye geçişi gösteren net klinik, görüntüleme, immünolojik veya patolojik kriterler henüz oluşturulmamıştır.⁵ Biz bu çalışmada SPMS tanısıyla takipli hastaların klinik, radyolojik, demografik özelliklerini RRMS hastaları ile karşılaştırarak sunmayı ve bu şekilde literatüre ışık tutmayı amaçladık.

Yöntem

Bu gözlemsel retrospektif kohort çalışması Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (2023/25) alınması sonrasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde takip edilen MS hastaları ile yapıldı. Elektronik veri tabanımızda kayıtlı hastaların verileri incelenerek RRMS ve SPMS hastaları belirlendi. Hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde 6 ay öncesine göre EDSS $\leq 5,5$ olan hastalarda EDSS de 1 puan artış; EDSS ≥ 6 olduğunda, relaps olmaksızın 0,5 puan EDSS artışı varlığında SPMS olarak değerlendirildi. RRMS ve SPMS hastalarının yaşları, cinsiyetleri, eğitim düzeyleri, medeni durumları, hastalık süreleri, atak sayıları, kranial ve servikal manyetik rezonans incelemelerindeki T2 hiperintens yeni lezyonların varlığı, demiyelinizan plakların yerleşimleri, ilk klinik atak semptomları ve genişletilmiş özürülük durum ölçeği skorları (EDSS) kaydedilerek karşılaştırıldı. Hastaların atak sayıları ve manyetik rezonans (MRG) incelemeleri için son 12 ay verileri değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek T testi normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 81'i kadın 40'ı erkek 121 SPMS hastası ve 579'u kadın 223'ü erkek 802 RRMS hastası dahil edildi. RRMS ve SPMS hastalarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grup yaşlarına göre değerlendirildiğinde RRMS hastalarının yaş ortalaması 43 (35-52) iken SPMS grubunun yaş ortalaması 57 (50-64,5) olarak bulundu ($p < 0,001$). Kadın cinsiyet oranı hem RRMS hem de SPMS grubunda daha yüksekti. RRMS grubunda kadın cinsiyet oranı 72,1 olarak bulundu. SPMS grubunda bu oran %66,9'du. MS tanı tarihinden günümüze kadar geçen hastalık sürelerine bakıldığında SPMS'lerde ortalama hastalık süresi 12 yıl olarak bulundu. RRMS'lerde ise ortalama hastalık süresi 5 yıl idi. Hastaların eğitim yılları mezun oldukları sınıfa göre hesaplandı. RRMS'te ortalama eğitim yılı 11 (8-12) yıl olarak bulunmuşken SPMS'te ise 8 (5-10) yıl idi ($p < 0,001$). Genişletilmiş özürülük durum ölçeği skorları (EDSS) değerlendirildi. RRMS grubunda ortalama EDSS 2(1-3) olarak bulunurken SPMS grubunun ortalama EDSS 5,5 (4,5-6) idi. Her iki grup arasındaki EDSS farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Son 12 ayda klinik atak öyküsüne bakıldığında RRMS grubunda son 12 ayda atak geçiren hasta oranı %17 idi, SPMS grubunda ise %5 idi. Radyolojik bulgular göz önüne alındığında iki grup arasındaki en dikkati çeken farklılık optik nörit bulguları olan hastalar ile spinal bulguları olan hastalardaydı. Ayrıca SPMS'lerde RRMS'lere göre yeni lezyon sayısı anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,05$). RRMS hastalarının %41'inde son 12 ayda MRG de yeni lezyon gözlemlendi ($p < 0,05$). SPMS hastalarının ise %16'sında yeni lezyon gözlemlendi. İlk klinik atağı optik nörit olarak başlayan hasta sayısı RRMS grubunda 185 (%23,1) iken SPMS grubunda ise 17 hasta (%14) olarak bulundu. İlk klinik atağı beyin sapı bulgusu ile başlayan hastaların oranı %37 (297 hasta) iken SPMS grubunda %31 (38 hasta) idi. İlk klinik atak bulgusu spinal tutulumla uyumlu hasta sayısı ise RRMS grubunda 143 (%17,8) iken SPMS grubunda 30 (%24,8) idi.

Tartışma

Bu çalışmada SPMS hastalarının klinik, demografik, radyolojik özellikleri RRMS'lerle kıyaslanarak her iki grup arasındaki farklılıklar ve benzerlikler değerlendirilmiştir. MS kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülen bir hastalıktır.¹ Bizim hastalarımızda da her iki gruptaki kadın cinsiyet oranı literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında kadın cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. RRMS ile takip edilen hastaların bir kısmı ilerleyen süreçte SPMS dönemine geçmektedir. Hangi hastaların progresif faza geçtiği ya da hastaların progresif faza geçiş sürelerindeki farklılıklar ile ilgili oldukça fazla yayın olsa da bu konuda kesinleşmiş kriterler mevcut değildir.⁶ SPMS grubunun yaş ortalamasının RRMS'lerden yüksek olması ve hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık olmasının sebebi klinik sürecin ve progresif faza geçişin neticesinde beklenen bir durumdur.⁷ Yapılan çalışmalarda eğitim süresi ile özürülük arasında negatif bir ilişki bulunmuş olsa da bu negatif

korelasyonun RRMS'lerde daha güçlü olduğu bildirilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda her iki grup arasında eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup SPMS grubunun eğitim düzeyi daha düşüktür. MS hastalığının ataklarla seyrettiği RRMS döneminde inflamasyon hakimken progresyon fazında geçtikçe nörodejenerasyon artar.^{8,9} Dolayısıyla hastalık aktivitesi, atak sıklığı, MRG aktivitesi RRMS döneminde daha yüksekken progresif faza geçtikçe özürülük artışı gözlenir.¹⁰ Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızda da RRMS'lerde son 1 yıldaki atak geçiren hasta oranı ile MRG'de yeni lezyon ortaya çıkan hasta oranı SPMS'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuşken EDSS puanı ise SPMS'lerde daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda klinik ve MRG bulguları değerlendirildiğine

spinal kord lezyonlarının progresyon için ön gördürücü olduğu bildirilmiştir.^{11,12} Bizim hastalarımızda da progresif olanlara baktığımızda spinal kord tutulumu ile başlayan hastaların oranı RRMS'lere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İlk klinik atak fenotipin önemi ve progresyonla ilişkisi yapılan çalışmalar arttıkça daha da anlam kazanacaktır. SPMS'yi klinik olarak tanımlamak için birçok çalışma mevcuttur. Ancak, genel olarak kabul gören standartlaştırılmış bir değerlendirme yoktur. Progresyonu tanımlamak için çoklu prognostik faktörlerin bir arada incelenmesi önerilmiştir.^{13,14} Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde yapılan çalışmalar arttıkça progresyon tanısı ve ön gördürücü faktörler ile ilgili bilgiler netlik kazanacaktır.

Tablo 1. RRMS ve SPMS klinik ve demografik özellikleri

	SP n (%) / Median (IQR)	RRMS n (%) / Median (IQR)	p
Cinsiyet			0,245*
Kadın	81 (66,9)	578 (72,1)	
Erkek	40 (33,1)	224 (27,9)	
Yaş	57 (50-64,5)	43 (35-52)	<0,001**
Eğitim düzeyi	8 (5-10)	11 (8-12)	<0,001**
EDSS puanı	5,5 (4,5-6)	2 (1-3)	<0,001**
Hastalık süresi, ortalama yıl	5	12	0,001**
Son 1 yıldaki MR aktivitesi			<0,001*
Yok	102 (84,3)	475 (59,2)	
Var	19 (15,7)	327 (40,8)	
İlk atakta optik nörit varlığı			0,02*
Yok	104 (86)	617 (76,9)	
Var	17 (14)	185 (23,1)	
İlk atakta spinal tutulum			0,06*
Yok	91 (75,2)	659 (82,2)	
Var	30 (24,8)	143 (17,8)	

*Pearson's chi-square test, **Mann-Whitney U test, IQR: Interquartile range

Açıklamalar

Çalışma 5-7 Kasım 2021 tarihinde İstanbul'da yapılan "MS TEDAVİLERİ İLE İLGİLİ BİLMEK İSTEYECEĞİNİZ HER ŞEY!" toplantısında sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (2023/25). Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

SDB, HE: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı

Kaynaklar

- Haase S, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211007687. doi:10.1177/17562864211007687
- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis).* 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136
- Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain.* 2022;145(8):2796-2805. doi:10.1093/brain/awac111
- Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2021;268(4):1210-1221. doi:10.1007/s00415-019-09489-5
- Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Mult Scler.* 2020;26(1):79-90. doi:10.1177/1352458519868990
- Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: new insights. *Neurology.* 2021;97(8):378-388. doi:10.1212/WNL.00000000000012323

7. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116. doi:10.3389/fimmu.2018.03116
8. Simkins TJ, Duncan GJ, Bourdette D. Chronic demyelination and axonal degeneration in multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutic implications. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(6):26. doi:10.1007/s11910-021-01110-5
9. Katsara M, Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutics. *Medicinal Chemistry.* 2018;14(2):104-105. doi:10.2174/157340641402180206092504
10. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003;206(2):135-137. doi:10.1016/s0022-510x(02)00426-4
11. Sechi E, Messina S, Keegan BM, et al. Critical spinal cord lesions associate with secondary progressive motor impairment in long-standing MS: A population-based case-control study. *Mult Scler.* 2021;27(5):667-673. doi:10.1177/1352458520929192
12. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis-diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):327-338. doi:10.1038/nrneurol.2015.80
13. Iaffaldano P, Lucisano G, Patti F, et al. Transition to secondary progression in relapsing-onset multiple sclerosis: Definitions and risk factors. *Mult Scler.* 2021;27(3):430-438. doi:10.1177/1352458520974366
14. Krajnc N, Bsteh G, Berger T. Clinical and paraclinical biomarkers and the hitches to assess conversion to secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Front Neurol.* 2021;12:666868. doi:10.3389/fneur.2021.666868